

III. ÉVFOLYAM 4. SZÁM 2011. OKTÓBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU



2011. október 20–23., Reumatológia és infekciók

A Magyar Immunológiai Társaság
40. Vándorgyűlésének összefoglalói
Plazmaferézis
autoimmun betegségekben

ISSN 2061-0203

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

IMMUNOLOGY QUARTERLY

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

ALAPÍTVÁ 2009-BEN • KIADJA A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT. • WWW.MEDICINAKIADO.HU

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

CZIRJÁK LÁSZLÓ • PROHÁSZKA ZOLTÁN • RAJNAVÖLGYI ÉVA • ZEHER MARGIT

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

Szerkesztőbizottság

SZEGEDI GYULA (elnök)

**BÁLINT GÉZA • BERKI TÍMEA • BODOLAY EDIT • BUZÁS EDIT • CSABA BÉLA • CSIKI ZOLTÁN • DOBOZY ATTILA • ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS
FÜST GYÖRGY • GÉHER PÁL • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • HODINKA LÁSZLÓ • HUDECZ FERENC • HUNYADI JÁNOS • JÁNOSSY TAMÁS
KACSKOVICS IMRE • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ • MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ
NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÉNTÉK MÁRTA • POÓR GYULA • REMENYIK ÉVA • SÁRMAI GABRIELLA • SIPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER
SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA • SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

**ANN AGER (Cardiff) • GERGELY PÉTER JR (Basel) • GLANT TIBOR (Chicago) • ALISA E. KOCH (Ann Arbor) • LAKOS GABRIELLA (Chicago)
MIKECZ KATALIN (Chicago) • THOMAS PAP (Münster) • PERL ANDRÁS (Syracuse) • SZODORAY PÉTER (Oslo)
PAUL-PETER TAK (Amsterdam) • JOHN VARGA (Chicago)**

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

Telefon: (1) 331 0781, (1) 312 2650; fax: (1) 312 2450;

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi
osztályunk munkatársai adnak: **DURÁN ÁGNES, EKKER GYÖRGY**
e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

Nyomdai munkálatok: **Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest**
Felelős vezető: **VÉRTESS GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

Debreceni Reumatológiai Oktatási Program (DROP 4) – Reumatológia és infekciók. Tudományos program / Scientific programme of the 4th Rheumatology Education Programme in Debrecen (DROP4) – Rheumatology and infections 4

KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK / CONGRESS ABSTRACTS

Debreceni Reumatológiai Oktatási Program (DROP 4) – Reumatológia és infekciók. Előadás-kivonatok / Abstracts of the 4th Rheumatology Education Programme in Debrecen (DROP4) – Rheumatology and infections 8

KLINIKAI VIZSGÁLAT / CLINICAL STUDY

Biologikumok Alkalmazása Rheumatoid Arthritisben – Terápiafelmérés (BARAT vizsgálat): biológiai terápiát kezdő betegek klinikai és egészségügyi szolgáltatások igénybevételének jellemzői / The BARAT study: The use of biologics in rheumatoid arthritis 36

Péntek Márta, Rojkovich Bernadette, Czirják László, Géher Pál, Keszthelyi Péter, Kovács Attila, Kovács László, Náfrádi Lilla, Szanyó Ferenc, Szekanecz Zoltán, Tamási László, Tóth Edit, Ujfalussy Ilona, Varjú Tibor, Gulácsi László és a BARAT kutatócsoport

Tisztelt Kolléganők és Kollégák, Kedves Barátaim!



Amikor 2007-ben a bőrgyógyászokkal és szemészekkel megrendeztük az első DROP interdiszciplináris konferenciát, még nem tudtuk, reméltük, hogy egy sikeres konferenciasorozatot indítunk el. Az első DROP-ot követte a második a gasztroenterológusokkal, hematológusokkal és onkológusokkal, majd 2010-ben a harmadik, mely a

vascularis immunológiát és reumatológiát tekintette át. A négynapos konferenciákon általában 45–50 előadás hangzott el, és a résztvevők száma mindig elérte az 550–600-at. Ezzel a DROP az egyik legnagyobb hazai konferenciasorozattá nőtte ki magát. Mindez elsősorban nem a szervezők érdeme, hanem az érdeklődő résztvevőké és az előadóké, akik, azt hiszem, mindig a maximális színvonalon adták át az újabb és újabb ismereteket a hallgatóságoknak.

Az sem elsősorban a mi elhatározásunk, hogy folytatjuk a DROP sorozatot. A kedves Kollégák visszajelzése erősített meg bennünket, hogy szükség van erre a 2007-ben úttörőnek számító vállalkozásra, amely a medicina egyéb területeit még közelebb hozza a reumatológusokhoz. Ezért 2011. október 20–23. között a megszokott helyen, a debreceni Kölcsey Központban kerül megrendezésre a DROP4, melynek fő témája ezúttal az infektológia, az infekciók és reumatológiai kórképek kapcsolatainak bemutatása lesz. A reumatológusok számára a tanfolyam ismét kötelező szinten tartó, más rokon szakmák képviselői részére kötelező szabadon választott lesz, és 50 pontra akkreditált.

Új kezdeményezés, hogy a reumatológus szakorvosjelöltek számára egy immunológiai blokkot állítottunk össze,

mely a továbbképzést segíti. Az ezen való részvétel minden rezidens és szakorvosjelölt számára erősen ajánlott!

Ismét sikerült csaknem 40 kiváló hazai és három külföldi előadót „megnyernünk az ügynek”. Szó lesz a pato-

gén mikrobák reumatológiai kórképekben betöltött szerepéről, az infekciók és a csontok, ízületek kapcsolatairól, a reumatológiai kórképekhez társuló szekunder fertőzésekről, különös tekintettel a biológiai terápia korában sajnos ismét reneszánszát élő tuberculosisról, a góckérdésről, a gasztroenterológiai fertőzések és az arthritisek összefüggéseiről, az immunosuppresszív terápia mellett kialakuló fertőzésekről, a betegek vakinációjáról és még sok minden másról.

Ugyancsak újítás, hogy az orvosi programmal karöltve egy színvonalas szakdolgozói programot is összeállítottunk, amely szintén a fenti témákban, de szakdolgozói szempontból, gyakorlati oldalról közelíti meg a kérdésköröket.

A három estén pedig, a szakmai programtól megfáradva, színes kulturális-társasági programokon pihenhetik ki magukat. A szakmai együttlét és az esti közös feltöltődés bőven alkalmat ad majd a kapcsolatok ápolására, a szakmapolitikai kérdések megvitatására, a barátságok születésére.

Ennek reményében szeretettel várunk minden érdeklődőt a DROP4-en!

Debrecen, 2011. október 10.

Dr. Szekanecz Zoltán



2011. október 20–23., Reumatológia és infekciók



Debreceni Reumatológiai Oktatási Program – DROP4

Reumatológia és infekciók – Interdiszciplinális Fórum

2011. október 20–23.

Debrecen, Kölcsey Központ, 4026 Debrecen, Hunyadi út 1–3.

Részletes tudományos program

2011. október 20. csütörtök

- 9.30–11.00 Téma: State-of-the art**
Üléselnökök: Czirják László, Szekanecz Zoltán
- 9.30 – 9.40 Bevezetés: reumatológia és fertőzések
Szekanecz Zoltán
- 9.40–10.00 Patogének és mikrobiológiai kimutatásuk
Kónya József, Debrecen
- 10.00–10.20 Infekciók autoimmun és immunszupprimált betegekben
Czirják László, Pécs
- 10.20 – 10.40 Vakcináció immunszuppresszív állapotokban
Rákóczi Éva, Debrecen
- 10.40 – 11.00 Kávészünet
- 11.00 – 12.40 Téma: Az infekciók patogenetikai szerepe**
Üléselnökök: Szűcs Gabriella, Szántó Sándor
- 11.00 – 11.30 Role of infections in arthritis
Alan Ebringer, London, Anglia
- 11.30 – 11.50 Infekciók szerepe az autoimmun betegségek kialakulásában
Szűcs Gabriella, Debrecen
- 11.50–12.10 Infekciók szerepe spondylarthropathiákban
Szántó Sándor, Debrecen
- 12.10 – 12.30 Arthritis és autoimmun állatmodellek – az infektív ágensek szerepe
Buzás Edit, Budapest
- 12.30 – 12.40 Megbeszélés
- 12.40 – 13.40 Ebédészünet
- 13.40 – 13.50 Alcon Hungária – szponzorált előadás
- 13.50 – 14.00 Bemer Medicintechnika – szponzorált előadás
- 14.00 – 14.20 Kávészünet
- 14.20 – 16.10 Téma: Gasztroenterológia**
Üléselnökök: Altörjay István, Tornai István
- 14.20 – 14.40 Krónikus B és C hepatitisek, társuló extrahepatikus manifesztációk
Tornai István, Debrecen
- 14.40 – 15.00 Infekciók és a gyulladásos bélbetegségek összefüggései
Palatka Károly, Debrecen

- 15.00 – 15.20 Gastrointestinalis fertőzések gyakorlati kérdései
Barta Zsolt, Debrecen
- 15.20 – 15.40 Antibiotikum-kezelés és gastroenteritisek
Altörjay István, Debrecen
- 15.40 – 16.00 Probiotikum-kezelés
Csiki Zoltán, Debrecen
- 16.00 – 16.10 Megbeszélés
- 19.00 Ünnepeles megnyitó – Kölcsey Központ, Előadóterem
- 20.00 Vacsora – Lycium Hotel, Étterem

2011. október 21. péntek

- 9.00 – 10.30 Téma: Infekciók a reumatológiában I.**
Üléselnökök: Petrovicz Edina, Kovács László
- 9.00 – 9.20 Otosclerosis és fertőző ágensek
Karosi Tamás, Debrecen
- 9.20 – 9.40 Szeptikus arthritisek
Kovács László, Szeged
- 9.40 – 10.00 Staphylococcus-fertőzések a reumatológiában
Petrovicz Edina, Budapest
- 10.00 – 10.20 Gombák okozta és virális arthritisek
Gaál János, Debrecen
- 10.20 – 10.30 Megbeszélés
- 10.30 – 10.50 Kávészünet
- 10.50 – 11.20 Roche Magyarország – Szponzorált szimpózium
- 11.20 – 13.10 Téma: Infekciók a reumatológiában II.**
Üléselnökök: Varju Tibor, Lakos András
- 11.20 – 11.40 Bakteriális reaktív arthritisek
Varju Tibor, Nyíregyháza
- 11.40 – 12.00 A Lyme-kór diagnosztikája és kezelése
Lakos András, Budapest
- 12.00 – 12.20 Osteomyelitisek
Rókusz László, Budapest
- 12.20 – 12.40 Spondylodiscitisek
Bartha Attila, Nyíregyháza
- 12.40 – 13.00 Carditisek – kardiológiai góckérdés
Hegedűs Ida, Debrecen
- 13.00 – 13.10 Megbeszélés

- 13.10 – 14.00 Ebédszünet
 14.00 – 14.20 UCB Magyarország – Szponzorált szimpózium
 14.20 – 14.40 MSD Pharma Hungary – Szponzorált szimpózium
14.40 – 15.40 Vendégoktatói blokk
 Üléseknök: Szekanecz Zoltán
 14.40 – 15.10 Infections, autoimmunity and the ASIA syndrome
 Yehuda Shoenfeld, Tel-Hashomer, Israel
 15.10 – 15.30 What do serum samples tell us about infections?
 Howard Amital, Tel-Hashomer, Israel
 15.30 – 15.40 Discussion/Megbeszélés
 15.40 – 16.00 Kávészünet
16.00 – 17.50 Téma: Immunológiai blokk
 (rezidenseknek és szakorvosjelölteknek ajánlott képzés)
 Üléseknök: Rajnavölgyi Éva, Füst György
 16.00 – 16.20 Antigénfelismerés és -prezentáció
 Rajnavölgyi Éva, Debrecen
 16.20 – 16.40 B-sejtek
 Uher Ferenc, Budapest
 16.40 – 17.00 T-sejtek
 Nagy György, Budapest
 17.00 – 17.20 A komplementrendszer funkciói
 Füst György, Budapest
 17.20 – 17.40 Hősokekfehérjék, szuperantigének
 Prohászka Zoltán, Budapest
 17.40 – 17.50 Megbeszélés
 19.30 Vacsora

2011. október 22. szombat

- 9.00 – 10.50 Téma: Tuberculosis**
 Üléseknök: Szilasi Mária, Surányi Péter
 9.00 – 9.20 Fogászati góckérdés
 Márton Ildikó, Debrecen
 9.20 – 9.40 A tuberculosis klinikuma
 Szilasi Mária, Debrecen
 9.40 – 10.00 Tuberculosis immunszupprimált betegekben
 Csontos Zoltán, Debrecen
 10.00 – 10.20 A tuberculosis diagnosztikája és kezelése
 Somoskövi Ákos, Budapest
 10.20 – 10.40 Mozgásszervi tuberculosis
 Surányi Péter, Debrecen
 10.40 – 10.50 Megbeszélés
 10.50 – 11.10 Kávészünet

- 11.10 – 13.00 Téma: Góckérdés**
 Üléseknök: Gergely Péter
 11.10 – 11.30 Góckérdés a reumatológiában
 Gergely Péter, Budapest
 11.30 – 11.50 Fül-orr-gégészeti góck
 Sziklai István, Debrecen
 11.50 – 12.10 Urológiai góckérdés
 Flaskó Tibor, Debrecen
 12.10 – 12.30 Bőrgyógyászati góckérdés
 Irinyi Beatrix, Remenyik Éva, Debrecen
 12.30 – 12.50 Meningencephalitisek immunkompromittált betekben
 Budai József, Budapest
 12.50 – 13.00 Megbeszélés
 13.00 – 14.00 Ebédszünet
 14.00 – 14.30 Novartis Hungária – Szponzorált szimpózium
 14.30 – 15.00 GlaxoSmithKline – Szponzorált szimpózium
 15.00 – 15.20 Kávészünet
 15.20 – 15.40 Dogmák a reumatológiában
 Géher Pál, Budapest
 15.40 – 16.40 Kerekasztal-beszélgetés és fórum az oktatásról
 Géher Pál, Kovács László, Szekanecz Zoltán és a hallgatóság
 18.30 – 20.00 Talkshow meglepetésekkel – Kölcsey Központ, Előadóterem
 20.00 – Vacsora – Hotel Lycium, Étterem

2011. október 23. vasárnap

- 9.00 – 11.10 Téma: Immunszuppresszió és fertőzések**
 Üléseknök: Szalka András, Tamási László
 9.00 – 9.20 Szteroidkezelés és infekciók
 Kádár János, Budapest
 9.20 – 9.40 Bázisterápia és infekciók
 Tamási László, Miskolc
 9.40 – 10.00 Biológiai terápia és infekciók
 Hodinka László, Budapest
 10.00 – 10.20 Sepsis immunkárosodott betegekben
 Szalka András, Budapest
 10.20 – 10.40 Infekciók immunhiányos állapotokban
 Kriván Gergely, Budapest
 10.40 – 11.00 Fertőzések daganatos és onkoterápiával kezelt betegekben
 Szekanecz Éva, Debrecen
 11.00 – 11.10 Megbeszélés
 11.10 – 11.30 Kávészünet



- 11.30 – 12.40 Téma: A fertőzések kezelésének speciális szempontjai**
Üléselnökök: Prinz Gyula, Kovács Gábor
- 11.30 – 11.50 Multirezisztens baktériumok okozta infekciók terápiaja
Prinz Gyula, Budapest
- 11.50 – 12.10 Az antibiotikumok immunbiológiai hatásai
Kovács Gábor, Budapest
- 12.10 – 12.30 Célzott (biológiai) terápia fertőzések ellen
Szekanecz Zoltán, Debrecen
- 12.30 – 12.40 Megbeszélés
- 12.40 – 13.40 Ebédszünet
- 13.40 – 13.50 Technikai szünet, tesztlap átvétele
- 13.50 – 14.10 Tesztírás
- 14.10 A Fórum zárása

Szakdolgozói Tudományos Program

2011. október 21. péntek

- 9.00-9.10 Megnyitó, köszöntések**
Domjáné Lengyel Irén, Szekanecz Zoltán
- 9.10-10.45 Téma: Biológiai terápia gyakorlatiasan**
Üléselnökök: Terbény Szekeres Klára,
Domján Andrea
- 9.10-9.25 „Egyedül nem megy...”
Szekanecz Zoltán, Debrecen
- 9.25-9.35 A kommunikáció jelentősége a biológiai terápiaiban
Jeges Gáborné, Budapest
- 9.35-9.45 „Véletlenek pedig vannak” párhuzamos esetismertetés
Margitháziné Szabó Emese, Kistarcsa
- 9.45-9.55 A szegedi Reumatológiai Klinika, mint centrum bemutatása
Antalné Juhász Erika, Szeged
- 9.55-10.05 Biológiai terápia sikertörténet
Hirtné Krucsó Márta, Gyula
- 10.05-10.15 Minőségibb élet – Biológiai terápia
Virág Éva, Kecskemét
- 10.15-10.25 Az ön-injekciózás elfogadtatása – a betegoktatás fontossága a biológiai terápiaiban
Tófalvi Tímea, Budapest
- 10.25-10.35 Biológiai terápia lehetőségei juvenilis rheumatoid arthritisben
Csarnainé Pálosi Rita, Debrecen
- 10.35-10.45 Megbeszélés
- 10.45-11.05 Kávészünet

- 11.05-12.30 Téma: Osteoporosis, hogyan mi látjuk**
Üléselnökök: Szabóné Pencz Gyöngyi,
Bálint Anita
- 11.05-11.15 „Jobb félni, mint megijedni” Osteoporosis prevenció napjainkban
Decsovné Dóczi Katalin, Kistarcsa
- 11.15-11.30 Csontsűrűség mérés jelentősége az osteoporosis diagnosztikájában
Magyar Istvánné, Kistarcsa
- 11.30-11.40 Táplálkozási tanácsok osteoporosisban
Kobzos Erzsébet, Debrecen
- 11.40-11.50 Tudatos életvitel osteoporosisban
Huszár László Csabáné, Kecskemét
- 11.50-12.00 Reumatikus fájdalmak csillapítása
Palkó Krisztina, Székesfehérvár
- 12.00-12.10 „Leszakad a derekam”
Némethné Gyurcsik Zsuzsann, Debrecen
- 12.10-12.20 Megbeszélés
- 12.20-12.40 Kávészünet
- 12.40-13.30 Téma: Balneoterápia a reumatológiában**
Üléselnökök: Bedő Borbála, Győri Irén
- 12.40-12.50 Fürdőkezelések reumatológiai kórképekben a „Zsóban”
Dósa Tiborné, Mezőkövesd
- 12.50-13.00 Víz alatti víz sugármasszázsról röviden – tangentor „alapfokon”
Szakács-Szentirmai Borbála, Kistarcsa
- 13.00-13.10 Súlyfürdő – kinek, mikor, mennyit?
Csirmaz Andrea, Mezőkövesd
- 13.10-13.20 Derékfájás terápia lehetőségei
Győri Irén, Gyula
- 13.20-13.30 Megbeszélés
- 13.30-14.20 Ebédszünet
- 14.20-15.55 **Téma: Klinikai vizsgálatok a gyakorlatban**
Üléselnökök: Ivanov Anikó, Pósné
Király Gabriella
- 14.20-14.35 Amíg a vegyületből gyógyszer lesz..., klinikai vizsgálatok miéértje
Domján Andrea, Debrecen
- 14.35-14.45 A GCP gyakorlati alkalmazása klinikai vizsgálatokban
Balázs Zsuzsanna, Budapest
- 14.45-14.55 Minőségbiztosítás klinikai vizsgálatokban
Királyháziné Györke Eszter, Budapest
- 14.55-15.05 Új kihívás, új feladat: szakdolgozó, mint study koordinátor
Guba Ildikó, Budapest
- 15.05-15.15 Központi laborok a klinikai vizsgálatokban
Pósné Király Gabriella, Debrecen

- 15.15-15.25 Képpalkotó diagnosztika a reumatológiai klinikai vizsgálatokban
Nagyné Tóth Éva, Debrecen
- 15.25-15.35 Interaktív hang-válasz rendszerek és elektronikus CRP alkalmazása klinikai vizsgálatokban
Szabó Andrea Csilla, Bősze Krisztina, Budapest
- 15.35-15.45 A mindent látó szem, avagy az unblinded pharmanist szerepe a klinikai vizsgálatokban
Pöstényi Zsuzsanna, Debrecen
- 15.45-15.55 Megbeszélés
- 15.55-16.10 Kávészünet
- 16.10-17.40 **Téma: Lágyrészreumatizmus, alternatív terápiák**
Üléselnökök: Decsovné Dóczi Katalin, Antalné Juhász Erika
- 16.10-16.20 Alagút-szindrómák helye a reumatológiában
Bálint Anita, Debrecen
- 16.20-16.30 Fibromyalgia szindróma, az életminőséget nagymértékben rontó kórkép
Jeneiné Barkóczi Erzsébet, Debrecen
- 16.30-16.40 Rheumatoid arthritises betegek felmérése „up and go” – teszt segítségével
Véghné Gurmai Margit, Kistarcsa
- 16.40-16.50 Esetismertetés – komplex fizioterápiás kezelések reumatológiai osztályon
Pusztai Attila, Kistarcsa
- 16.50-17.00 Bio-elektro-mágneses ággal szerzett tapasztalataink különböző kórképekben
Bedő Borbála, Debrecen
- 17.00-17.10 Radiosynoviorthesis – egy korszerű terápia
Szabóné Pencz Gyöngyi, Kecskemét
- 17.10-17.20 Mc Kenzie módszer ismertetése
Nagyné Károly Anita, Debrecen
- 17.20-17.30 Ergoterápia és rheumatoid arthritis, avagy hogyan könnyíthetők a mindennapok
Hőgye Zsófia, Debrecen
- 17.30-17.40 Megbeszélés, torna

2011. október 22. szombat**9.00-10.50 Téma: TBC**

Közös program az orvosi tudományos előadáson, a földszinti előadóteremben.

Üléselnökök: Szilasi Mária, Surányi Péter

- 9.00-9.20 Fogászati góckérdés
Márton Ildikó, Debrecen
- 9.20-9.40 A tuberculosis klinikuma
Szilasi Mária, Debrecen
- 9.40-10.00 Tuberculosis immunszuprimált betegekben
Csontos Zoltán, Debrecen
- 10.00-10.20 A tuberculosis diagnosztikája és kezelése
Somoskövi Ákos, Budapest
- 10.20-10.40 Mozgásszervi TBC
Surányi Péter, Debrecen
- 10.40-10.50 Megbeszélés
- 10.50-11.10 Kávészünet
- 11.10-12.10 **Téma: Immun-reumatológia**
Üléselnökök: Szabóné Törő Anna, Ságiné Balaton Boglárka
- 11.10-11.20 Extracorporalis fotoferezis kezelés progresszív szisztémás sclerosisban
Ács Mariann, Debrecen
- 11.20-11.30 Immunhiányos állapotok, immunglobulin pótlás lehetőségei
Otterbein Renáta, Pécs
- 11.30-11.40 Autoimmun betegek őssejt-transzplantációja kapcsán szerzett ápolási tapasztalatok
Ács Mariann, Debrecen
- 11.40-11.50 Myositis ápolói szemmel
Ságiné Balaton Boglárka, Pécs
- 11.50-12.00 Gyógytorna jelentősége a myositises betegek kezelésében
Kovácsné Szöllősi Gabriella, Debrecen
- 12.00-12.10 Megbeszélés, torna
- 12.10-12.25 Technikai szünet – tesztlap átvétel
- 12.25-12.45 Tesztírás
- 12.45 A Szakdolgozói tudományos program zárása
- 12.45-13.40 Ebédészünet
- 13.40-17.00 **Ízületi Vizsgálati Tanfolyam**
- 13.40-15.10 I. rész
- 15.10-15.30 Kávészünet
- 15.30-17.00 II. rész
- 17.00 A tanfolyam zárása

Debreceni Reumatológiai Oktatási Program (DROP 4)

Reumatológia és infekciók

Előadás-kivonatok

Az előadás-kivonatokat a szerzők neve szerint ábécérendbe sorolva adjuk közre.

Antibiotikumok alkalmazása az emésztőrendszer betegségeiben

ALTORJAY ISTVÁN

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Belgyógyászati Intézet, II. Belgyógyászati Klinika,
Gastroenterológiai Tanszék

Az antibiotikumok általánosságban a bakteriális infekciók leküzdéséhez szükségesek, a tápcsatornával kapcsolatban azonban ennél összetettebb a helyzet, hiszen a szájon át bevitt antibiotikumok, bármilyen infekció miatt is van szükség az alkalmazásukra, már a felszívódás során kapcsolatba kerülnek a tápcsatornával, hatással lehetnek annak működésére, ugyanakkor a tápcsatorna egyéni eltérései, betegségei is befolyást gyakorolnak az antibiotikumok hasznosulására. Arról nem is beszélve, hogy tágabb értelemben a gyógyszerek lebontását, átalakítását végző máj is a tápcsatorna részének tekinthető. Mindezek előrebocsátásával a címben foglalt témát az alábbi csoportosításban tekintjük át:

1. tápcsatornai infekciók anatómiai tagozódás szerint,
2. súlyos szisztémás megbetegedések tápcsatornai involvációval: peritonitis,
3. eszközös beavatkozások,
4. antibiotikumok okozta tápcsatornai komplikációk.

Tápcsatorna-infekciók (az anatómiai tagozódás szerint)

Nyelőcsőgyulladások

Két fő formáját különíthetjük el, a gombás és a vírusos eredetű nyelőcsőfertőzéseket. Klinikailag a fájdalmas nyelés inkább a vírusfertőzésekre jellemző, ilyenkor endoszkóppal esetenként kisebb fekélyek is látszanak. Mindkettőre igaz, hogy rendszerint immunszupprimált betegekben fordul elő, tehát diabetes mellitus, krónikus alkoholizmus, HIV-fertőzés, malignus hematológiai betegség állhat a háttérben.

A leggyakoribb gombás fertőzés a candidiasis (*Candida albicans*), kezelésére az alábbi szerek jönnek szóba:

Fluconazol: első nap 200 mg, majd 2-3 héten át napi 100 mg.

Itraconazol: napi 200 mg iv. vagy per os oldat, 2-3 héten át.

Egyéb candidafertőzésekre, ill. fluconazolrezisztencia esetén:

Voriconazol: 2 × 200 mg per os 2-3 héten át,

Caspofungin első nap 70 mg iv., majd napi 50 mg iv. 2-3 héten át.

A vírusok közül CMV és HSV-1 okoz leggyakrabban nyelőcsőgyulladást.

HSV-1-fertőzés kezelése: acyclovir 3 × 5 mg/ttkg iv. 3 héten át, ill. famciclovir 2 × 500 mg per os, 3 héten át.

CMV-fertőzés kezelése: ganciclovir 2 × 5 mg/ttkg iv. 3 héten át, ill. valganciclovir 2 × 900 mg per os, 3 héten át.

Gyomor- és nyombélfekély

(*Helicobacter pylori* okoztafertőzés)

Az elfogadott irodalmi ajánlások szerint első alkalommal általában egyhetes kezelés szükséges.

Savszekréció-gátló 2-szeres dózisban (protonpumpagátló vagy ranitidin-bizmut-citrát) + 2 antibiotikum (2 × 1000 mg amoxicillin + 2 × 500 mg clarithromycin; 2 × 500 mg metronidazol + 2 × 500 mg clarithromycin; 2 × 1000 mg amoxicillin + 2 × 500 mg metronidazol).

Második eradikációs kísérlet esetén a Maastricht II. konszenzus ajánlása szerint a 2-szeres dózisú savszekréció-gátló kezelés mellé tetracyclin 4 × 500 mg + 3 × 500 mg metronidazol + 4 × 120 mg bizmuthum subsalicilicum lenne a választandó megoldás. További, néhány tanulmány szerint hatékony antibiotikus kombináció lehet még az azithromycin + metronidazol/tinidazol; roxithromycin + metronidazol/tinidazol; levofloxacin + tinidazol, és jótékony lehet bizmutsó adása kiegészítésként.

Gastroenteritisek

A fertőző eredetű hasmenések képezik a tápcsatornai fertőzések legnagyobb klinikai jelentőségű csoportját, egyrészt az előfordulás gyakorisága, másrészt a kórokozók sokfélesége miatt, ezért ezt a témát kicsit részletesebben tárgyaljuk.

Koraszülöttek, kisdedek

A koraszülötteknél, kisdedeknél általában *E. coli* okozta fertőzésről van szó, amihez súlyosabb esetben *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens* társulhat. Amennyiben súlyos, necrotizáló enterocolitisről van szó,

- III. generációs cefalosporinok + aminoglikozidok, vagy
- vancomycin + aminoglikozid + clindamycin, vagy
- ampicillin + aminoglikozid + metronidazol adása jön szóba.

Kisgyermek-közösségekben nem ritka a vírusos eredetű hasmenés, ilyenkor rotavírus, enterális adenovírus, Norwalk-ágens szokott a háttérben állni. Specifikus antibiotikus kezelés nem szükséges, de fontos a bőséges folyadékpótlás, ill. sz. e. lázcsillapítás.

Véres hasmenés esetén dysenteriára kell gondolnunk, shigellosis esetén ceftriaxon iv. adása mellett 5 napos azithromycin per os kezelés is hatékony lehet. Campylobacter-fertőzés esetén 7 napig per os erythromycin vagy 5 napig azithromycin adása jöhet szóba.

Nagyobb gyermekek és felnőttek

A nagyobb gyermekek és felnőttek esetén, empirikus szituációban, vagyis amikor tenyésztési eredmények nem állnak rendelkezésre, a hasmenés erőssége és a láz megléte alapján három kategória állítható fel:

Enyhe hasmenés láz nélkül: bőséges folyadékbevitel, a tej és a koffein kerülése, esetleg obstipansként loperamid, ill. bismuthum subsalicylicum. Antibiotikum nem szükséges.

Mérsékelt hasmenés (napi 4-nél több széklet), enyhe szisztémás tünetek mellett a bőséges folyadékpótlás a legfontosabb. Immunszupprimált betegeknél, Cryptosporidium-fertőzés lehetősége esetén 3 × 500 mg per os paromomycin vagy napi 600 mg azithromycin adása javasolt 4 héten át, de jó lehet a tartós sulfamethoxazol/trimethoprim kezelés is.

Súlyos hasmenés (6-nál többszöri, esetleg vért is tartalmazó székürítés), magasabb láz, tenesmus esetén főként Campylobacter-, Salmonella-, Shigella-, E. coli-, Entamoeba-fertőzés jön szóba, és ciprofloxacinnal 2 × 500 mg, 5 napig, alternatívaként iv. ceftriaxon (Rocephin 1 × 2 g) vagy metronidazol (Klion 3 × 250-500 mg, 10-14 napig) lehet a hatékony választás. Amennyiben megelőző antibiotikum adása miatt felmerül Clostridium difficile toxin gyanúja, akkor a metronidazol (iv. napi 1-1,5 g) hatástalansága esetén vancomycin (4 × 125-250 mg per os 10-14 napig), esetleg nitazoxanid (2 × 500 mg per os), ill. ha peritonitis is felmerül, akkor 3 × 1 g meropenem adása javasolt.

Ha széklettenyésztési leletek rendelkezésre állnak, akkor az 1. táblázatban ismertetett kezelés ajánlott.

Utazók hasmenése

Az ún. utazók hasmenése esetén („traveller’s diarrhoea, amit leggyakrabban E. coli okoz) ciprofloxacinnal 2 × 250 mg per os vagy doxycyclinnel 1 × 100 mg per os és loperamid adása merülhet föl. Néhány éve elérhető és nagyon hatékony a nem felszívódó rifaximin (Normix) is, ebből minimálisan 2 × 400 mg adása szükséges, legalább 3 napig. Fontos a bőséges folyadékpótlás, ill. a higiénés szabályok minél körültekintőbb betartása.

1. táblázat. Kezelés széklettenyésztési leletek birtokában

Kórokozó	Antibiotikum
Pseudomonas aeruginosa	ciprofloxacinnal, levofloxacinnal (2 × 0,5 g)
Campylobacter jejuni	ciprofloxacinnal, alternatívaként erythromycin, ill. további makrolid antibiotikumok adhatók: roxithromycin, clarithromycin, valamint doxycyclinnel
Clostridium difficile	metronidazol vagy vancomycin, legalább 10 napig
Listeria monocytogenes (amit hazánkban egyébként igen ritkán diagnosztizálnak)	klavulánsavval kombinált amoxicillinnel jöhet szóba
Salmonella non-typhi	ciprofloxacinnal, levofloxacinnal, azithromycin, alternatívaként ceftriaxon
Shigella	ceftriaxon iv., moxifloxacinnal iv., per os, azithromycin per os
Vibrio cholerae	ciprofloxacinnal (1 g) + intenzív folyadékpótlás, alternatív kezelésként doxycyclinnel (300 mg/napi!)
Yersinia enterocolitica (Cave! emlékeztethet akut appendicitisre)	doxycyclinnel 2 × 100 mg, alternatívaként ciprofloxacinnal, levofloxacinnal, vagy ceftriaxon 2 g/die; továbbá trimethoprim-sulfamethoxazollal

Egyéb kórokozók okozta fertőzések

Amoebiasis: Az Entamoeba histolytica-fertőzés igazolására a legérzékenyebb az antigén kimutatása a székletben. Külön figyelmet érdemel a májtályog ellenőrzése.

Kezelés: tinidazol napi 2 g, 3 napon át. Alternatívaként: metronidazol 3 × 500 mg 10 napig. Tályog esetén azonban a kezelés 3 hetet is igénybe vehet, ill. felmerül chloroquinnel történő kiegészítés javallata. A bélben kimutatható cysták gyógyítására 10 napig tetracyclinnel (3-4 × 250 mg) adása, esetleg 7 napig paromomycin 3 × 500 mg per os adása jöhet szóba.

Lambliasis: Kórokozó: Giardia lamblia. Akut és krónikus fertőzés is előfordul, fontos megemlíteni, hogy eosinophilia nem jellemző!

Kezelés: tinidazol (1 × 2 g). Alternatívaként metronidazol 2 × 1 g, 3 napig, nitazoxanid 2 × 500 mg per os 5 napig, ill. albendazollal (napi 400 mg, 5 napig) alkalmazható.

Cryptosporidiosis: Kórokozó: *Cryptosporidium parvum*. Kimutatása a széklet mikroszkópos vizsgálatával történhet.

Kezelés: paromomycin (3 × 500 mg 7-10 napig), azithromycin (napi 600 mg 4 hétig), esetleg tartós sulfamethoxazol/trimethoprim.

Whipple-betegség (*Tropheryma whippelii*)

Malabsorptio, láz, hasmenés, ízületi bántalmak, myocarditis, fogyás, generalizált lymphadenopathia, esetleg meningitis, encephalopathia/dementia jellemezhetik. A diagnózis duodenumbiopsziával igazolható, ahol a macrophagokban a PAS-pozitív kórokozók kimutathatók. Kéthetes nagy dóziszú penicillin-G-kezelés (napi 4 × 6 millió E iv.) + napi 1 g streptomycin im. vagy 2 hetes ceftriaxon (iv. 2 g) kezelés után legalább egy évig adni kell a sulfamethoxazol/trimethoprim kombinációt, alternatívaként doxycyclin (100 mg), cefixime, orális penicillin merülhet föl.

Az antibiotikumok helye a gyulladásos bélbetegségek kezelésében

Bár a colitis ulcerosa, ill. a Crohn-betegség kialakulásában mai tudásunk szerint a bakteriális infekció jelentősége semmiképpen sem elsődleges, mindazonáltal nyilvánvaló, hogy a vastagbélben létrejövő nyálkahártyafekélyek gyógyulását a környezetben lévő óriási mennyiségű baktérium hátráltatja. Ebből a felismerésből következett, hogy az IBD bizonyos formáiban, főleg a rectum nehezen remisszióba hozható betegségeiben, különös tekintettel a fistulákra, a szokásos 5-amino-szalicilsav- (5-ASA-) kezelés mellett elhúzódó antibiotikus kezelést is alkalmaznak: a gyakorlatban két készítmény jöhet szóba, a metronidazol és a ciprofloxacin. Mindkettőt lehet akár heteken át is adni, ritkán lép föl olyan mellékhatás, ami az abbahagyást tenné szükségessé. Főleg abban az esetben célszerű a kombinált kezelést (5-ASA készítmény, esetleg már szteroid, ill. azathioprin is) az említett antibiotikumokkal kiegészíteni, ha a We-értéke emelkedik, és láz is jelentkezik. Különösen a tartósan nagyobb dóziszú szteroid kezelésben részesülőknél látszik indokoltnak időről időre kiegészítő antibiotikumot is adni.

A másik igen fontos indikációs terület a fenyegető toxikus megacolon! A klinikai képét láz, leukocytosis, tachycardia, hypoalbuminaemia, hypokalaemia és a colon – főleg a transversum, flexura lienalis régiója – kitágulása jellemzi. Ilyenkor a parenterális szteroid mellett masszív parenterális antibiotikus kezelés szükséges: ceftriaxon (napi 2 g iv.), ciprofloxacin (2 × 200 mg iv.) vagy imipenem (4 × 500 mg iv.) adása jöhet szóba, általában iv. metronidazollal, esetleg amikacinnal kombinálva. Amennyiben 72 óra alatt a beteg állapota nem javul érdemlegesen, sebészti intervenció szükséges.

Diverticulitis, perirectalis abscessusok, peritonitis

Kórokozóként leginkább Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* sp., Enterococcusok jönnek szóba. Enyhébb diverticulitis esetén jó tapasztalatok győlték össze a rifaximinnel kapcsolatban (2 × 400 mg, 6-9 napon keresztül). Ha láz is jelentkezik, akkor ciprofloxacin (2 × 500 mg per os), moxifloxacin (1 × 400 mg per os), ill. klavulánsavval potencírozott amoxycillin, valamint clindamycin (3 × 300 mg per os) és metronidazol (2 × 500 mg) jöhetnek szóba.

Közepes súlyosságú formáknál cefoxitin, metronidazol, az utóbbival kombinálva cefepim adható.

Az életveszélyes formák esetén imipenem (4 × 500 mg – 3 × 1 g), meropenem (3-4 × 1 g) vagy piperacillin/tazobactam (iv. 4 × 3,375 g) jöhet szóba. Az utóbbi különösen hatékony *Pseudomonas*-fertőzésben!

Epeúti fertőzések (cholangitis, cholecystitis)

Leggyakrabban *E. coli*-, *Klebsiella*- vagy *Enterococcus*-fertőzés áll fenn. Javasolt antibiotikumok a fluorokinolonok közül a peflacin (2 × 400 mg per os), a ciprofloxacin (2 × 500 mg per os), újabban a moxifloxacin (napi 400 mg), felmerülhet még az ampicillin/sulbactam (4 × 1,5-3 g iv.), továbbá a cefoperazon (2 × 2 g iv.), ceftriaxon (1 × 2 g), ill. a cefuroxim (3 × 1,5 g iv.) adása, általában 1-2 hetes kezelés szükséges. Súlyosabb esetekben, ill. epehólyag-perforáció, tályog gyanúja esetén piperacillin/tazobactam (4 × 3,375 g iv.) vagy meropenem (3 × 1 g iv.) adása javasolt.

Pancreatitis

Enyhébb formában jelentkező – ún. serosus vagy oedemás – pancreatitis esetén nincs szükség antibiotikus kezelésre, de fontos a kielégítő folyadékpótlás.

Súlyos, necrotizáló, abscedálódó pancreatitis, tályog, fertőzött pseudocysta esetén – szokásos kórokozók: Enterobacteriaceae, *B. fragilis* – azonban széles körben elfogadott az imipenem/cilastatin (4 × 500 mg/die), meropenem (3 × 1 g iv.), ertapenem (napi 1 g iv.) vagy piperacillin/tazobactam (4 × 3,375 g iv.) alkalmazása, legalább 14 napon keresztül.

További antibiotikumok, amelyek a pancreasban kellő koncentrációban megjelennek: ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, clindamycin, ampicillin/sulbactam, ticarcillin/klavulánsav.

Májelégtelenség

A májműködés súlyos zavara esetén két megfontolásból kell mérlegelni az antibiotikus kezelést:

1. Spontán bakteriális peritonitis (jelentősebb mennyiségű ascites jelenléte esetén, főleg, ha az ascitesben leukocytosis mutatható ki: a neutrofil granulocyták száma $>250/\text{mm}^3$) kezelésére 1-2 héten át ceftriaxon (napi 1 g iv.), amoxycillin, esetleg ennek klavulánsavval hatékonyított formája (per os $2 \times 875/125$ mg), vagy cefotaxim (3×1 g iv.) adható, az utóbbi kettőt célszerű aminoglikoziddal (gentamycin, tobramycin, amikacin, ill. netilmycin) kombinálni, ha a veseműködés ezt lehetővé teszi. Orálisan levofloxacin (500 mg/nap), ill. moxifloxacin (400 mg/nap) is adható. Az újabb irodalmi adatok szerint varixvérzés után a túlélést a norfloxacin tartós adása javította.
2. Májcoma, portalis encephalopathia, emelkedett plazmaammónia-szint esetén a bélhuzam „tisztítása” céljából laktulóz orális adása mellett neomycint tartalmazó beöntések alkalmazása jöhet szóba, ill. újabb lehetőség a szájon át adható, nem felszívódó antibiotikum, a rifaximin (2×400 mg tartósan).

Peritonitis (súlyos szisztémás fertőzések – SIRS – részeként)

Fontosabb kritériumok:

- testhőmérséklet 38°C fölött vagy 36°C alatt,
- szívfrekvencia: $>90/\text{min}$,
- légzésfrekvencia: $>20/\text{min}$,
- fehérvérsejtszám: >12 G/l vagy <4 G/l, ill. 10%-nál több éretlen forma a perifériás vérképben,
- CRP-emelkedés: >5 mg/l,

- procalcitonin-emelkedés: $>0,5$ ng/ml,
- thrombocytaszám-esés: $>50\%/24\text{h}$,
- AT III-szint-csökkenés: $<70\%$,
- laktátszint-emelkedés: >1 mmol/l.

A peritonitisek osztályozása:

- Primer peritonitis (spontán peritonitis gyermekeknél, felnőtteknél; tuberkulotikus peritonitis, CAPD-peritonitis).
- Másodlagos peritonitis (tápcsatornai perforáció után, bélfálnecrosis következtében, bakteriális transzlokáció miatt).
- Harmadlagos peritonitis („steril” peritonitis, gombás peritonitis, csökkent virulenciájú baktériumok okozta peritonitis).
- Posztoperatív peritonitis (anastomosiselégtelenség, csonkelégtelenség).
- Poszttraumás peritonitis (tompá hasi sérülést követő penetráció miatti peritonitis).
- Hasúri tályog.

A peritonitis intenzív ellátásának főbb elemei:

- Oxigénellátás optimalizálása (lélegeztetés, volumenpótlás, perctérfogat optimalizálása, catecholaminok).
- Parenterális táplálás (glutamin bevitelle!).
- Enteralis táplálás (lehető legkorábban, szükség esetén jejunális tápszonda alkalmazásával, a bakteriális transzlokáció megelőzésére).
- Analgetikumok.

Sebészeti ellátás: Mechanikus hasúri tisztítás, elhalt szövetek

2. táblázat. Peritonitis – antibiotikus kezelés

Kiindulási hely	Gyakoribb kórokozók	Antibiotikum
Gyomor-duodenum (főként perforációnál)	Streptococcusok, Candida sp. E. coli, Enterococcusok	cefazolin (3×1 g i.v.) nagy dózisú amoxicillin amoxicillin/klavulánsav
Jejunum-ileum	Gram-negatív pálcikák Enterococcusok Streptococcusok, Candida sp.	piperacillin/tazobactam cefotaxim ampicillin/sulbactam (kombináció metronidazollal szóba jöhet)
Appendix-colon	Gram-negatív bélbaktériumok (E. coli, Klebsiella, Enterobacter) Streptococcusok Pseudomonas Enterococcusok Bacterioides spp. Clostridium spp.	piperacillin/tazobactam ceftazidim + metronidazol ciprofloxacin ciprofloxacin + clindamycin

eltávolítása, antiszeptikus hasúri öblítés, anastomosiselégtelesség esetén tehermentesítő stoma felhelyezése.

Tartós hospitalizáció, elhúzódó műtétek esetén még felmerülhet a 2. táblázatban közöltekén túl a carbopenem (imipenem, meropenem) adásának indikációja is, továbbá az aminoglikozid csoport (gentamycin, tobramycin, amikacin) valamelyik tagjának beépítése is.

Eszközös beavatkozások és antibiotikus profilaxis

A tápcsatornában napjainkban számos olyan endoszkópos beavatkozás történik, ami során nyálkahártya-sérülést idézünk vagy idézhetünk elő. Ilyenkor logikusan bacteriaemiát is okozunk, bár ennek ritkán van komolyabb jelentősége. Mégis az alábbi csoportokba tartozó betegek esetén különösen fontos a körütekintés:

- Műbillentyűvel rendelkező betegek (endocarditisprofilaxis, döntően az Enterococcus, ill. a Streptococcus viridans ellen).
- Immunszupprimált betegek: daganatos betegek, citosztatikus kezelés alatt állók, immunszuppresszív kezelésben (pl. azathioprin stb.) részesülők, szervtranszplantált betegek.
- Krónikus fertőző betegségben szenvedők (tbc, HCV, HIV-fertőzés stb.).

Az alábbiakban felsoroljuk azokat a beavatkozásokat, ahol közvetlenül előtte, vagy utána (is) indokolt az antibiotikum adása:

1. Percutan endoszkópos gastrotomia (PEG) esetén a behelyezés előtt a beteg súlyától függően 1-2 gramm ceftriaxon iv. adása javasolt, amit a kanül behelyezését követő napon meg kell ismételni.
2. Endoszkópos polypectomia után, leginkább a vastagbélben, különösen többszörös, ill. nagyobb méretű, sessilis polypusok leválasztása esetén ajánlatos iv. ampicillin/sulbactam injekciót, vagy klavulánsavval potencírozott amoxicillint adni, mindkettő per os is folytatható néhány napig. Penicillinallergia esetén clindamycin iv. 600 mg vagy vancomycin 1 g iv. adható.
3. Varix-sclerotherapy esetén az irodalomból jól ismert, hogy átmeneti bacteriaemia észlelhető a betegek legalább 30%-ában. Súlyosabb állapotban lévő, főleg asciteses betegek esetén ezért – akár már az elektív kezelés előtt is, iv. ampicillin/sulbactam vagy klavulánsavas amoxicillin adása célszerű, ez hozzájárulhat a spontán bakteriális peritonitis kialakulásának megakadályozásához is.
4. Endoszkópos papillotomia esetén, különösen, ha megelőzően már epeúti fertőzés alapos gyanúja fenn-

áll, az EST kapcsán lokálisan gentamycin bejuttatása jó hatású lehet, ill. szisztémásan ceftriaxon, ciprofloxacin vagy peflacin, esetleg amoxicillin. Amennyiben a beavatkozás során a pancreasvezeték kisebb sérülése merül föl, az EST után imipenem, cefoperazon vagy ceftriaxon adása célszerű, néhány napon keresztül, a laborleletek (CRP, amiláz, lipáz) függvényében.

5. Szűkületek endoszkópos ballonos tágítása esetén, pl. nyelőcsőben achalasia kapcsán, immunszupprimált betegekben célszerű lehet iv. amoxicillin adása, esetenként a mycosis lehetősége miatt fluconazzal kiegészítve.
6. Nagyobb kiterjedésű mucossectomia esetén is létrejön bacteriaemia, ezért ilyenkor is mérlegelendő a fenti esetekben profilaktikus antibiotikum (amoxicillin vagy cefuroxim) adása.

Antibiotikumok okozta tápcsatornai komplikációk

Az antibiotikumok számos mellékhatást okozhatnak, főként a bélrelváltozások tönnek föl, de viszonylag gyakran gastrointestinalis mellékhatások is előfordulnak. Az utóbbiak két alapvető csoportba oszthatók:

1. Émelygés, hányás, nyelőcső-gyomor irritáció. Ezek általában nem specifikus hatások, a gyógyszer ízével, szagával állhatnak kapcsolatban. Ide sorolható a fémes ízű metronidazol, továbbá a doxycyclin, sulfamethoxazol/trimethoprim és az erythromycin.
2. Hasmenés, gyorsult passzázs. Ez lehet enyhe mucosa-irritáció következménye, de logikus módon az esetek nagyobb részében a bélflóra megváltozása, dysbacteriosis áll a háttérben. Ebbe a csoportba számos antibiotikum tartozik, amelyek a tünetek gyakorisága tekintetében tovább osztályozhatók. Így a leggyakrabban – akár 20%-ban is – okoznak hasmenést az ampicillin/amoxicillin, a clindamycin és a cephalosporin készítmények. Jóval ritkábban, de mintegy 2-5%-ban fordul elő hasmenés az erythromycin, clarythromycin, penicillin, sulfamethoxazol/trimethoprim, kinolonok alkalmazásakor. Az aminoglikozidok, a vancomycin és a metronidazol csak elvétve okoz hasmenést.

Az antibiotikumok okozta hasmenésnek három formáját szokták elkülöníteni:

1. antibiotikum okozta hasmenés, colitis nélkül,
2. Clostridium difficile-fertőzéssel társuló pseudomembranosus colitis,
3. szegmentális, haemorrhagiás colitis (penicillin okozta).

A kezelés alapelve az első és a harmadik csoportban az okozó antibiotikum felfüggesztése, valamint bőséges elektrolit- és folyadékpótlás. Az esetek túlnyomó többségében mindez elegendő is. Jótékony hatású lehet probiotikus készítmények alkalmazása is.

A *Clostridium difficile*-fertőzés esetén, kivéve, ha ez valamilyen okból nem kivitelezhető, elsősorban orális kezelés kívánatos: 3×500 mg metronidazol 10 napig, vagy pedig 4×125 mg vancomycin 10-14 napig.

Spondylodiscitisek

BARTHA ATTILA

Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

Spondylodiscitis a gerinc olyan gyulladásos betegsége, mely a csigolya zárólemezen kezdődik, de ráterjed a csigolyatestre és a porckorongra is. Első tünetei általában nem jellegzetesek, általános gyengeségérzet, fájdalom az adott területen, esetleg subfebrilitas. Ilyen esetekben a beteg panaszát degeneratív elváltozással magyarázhatják, és a helyes diagnózis hónapokat késhet. Más esetekben akut, nagyon erős fájdalommal és hirtelen kialakuló mozgásbeszűküléssel jár.

A laborparaméterek nagyfokú gyulladásos aktivitást tükröznek, a fehérvérsejtszám azonban nem mindig emelkedett. Röntgenfölvételen a csigolya és a discus közötti zárólemez elmosott, a csigolyatesten erosio/osteolysis látható, melyet a csont fokozott sclerosisa és az intervertebralis rés tágasságának változása kísér. A röntgenfölvétel általában csak hosszabb fennállás esetén mutat jellegzetes eltérést, és gyakran elfedhetik degeneratív elváltozások.

A csont izotópvizsgálata már korán pozitív: mindhárom fázisban fokozott dúsitás a megbetegedett területen. A vizsgálo eljárás azonban nem specifikus, nagyobb jelentősége van a negatív leletnek: spondylodiscitis kizárható.

Elsődleges, és gyanú esetén sürgősséggel elvégzendő az MR-vizsgálat. A csigolyatest oedemájáról, az erosióról, a környező lágyrészek érintettségéről pontos információt kapunk. A CT kevesebb információval szolgál, mint az MR. A csontdestrukció, és kontrasztanyag alkalmazásával a paravertebralis abscessus is jól ábrázolódik.

PET-vizsgálat kiválóan alkalmas a spondylodiscitis diagnosztizálására, de drágasága és a nagy a sugárterhelés miatt nem terjedt el.

A kórokozó elsősorban endogén: valamilyen belső forrásból a vér- vagy nyirokáram útján jut el a gerincig, és a csigolya ventralis peremén telepszik meg; az exogén forrásból származó kórokozók műtét, gerinc környékére adott injekció következtében telepednek meg a csigolyákon. Itt kell megemlíteni a steril spondylodiscitisek csoportját, amely a szeronegatív spondylitisek, elsősorban a spondylitis ankylopoetica részjelensége lehet.

A kórokozók spektruma széles: baktériumok, gombák és ritkábban paraziták is okozhatnak spondylodiscitist. Leggyakoribb kórokozó (az estek kb. 40%-ában) a *Staphylococcus aureus*.

Külön ki kell emelni a mycobacteriumokat, az extrapulmonalis tuberculosis közel 50%-ban a gerincet érinti.

Incidenciája $1 : 250\,000$, kb. 3-szor gyakoribb férfiakban.

Hajlamosító tényezők: diabetes, idős életkor, multimorbiditás, obesitas, veseelégtelenség, immunszuppresszív kezelés, daganatos megbetegedés.

Differenciáldiagnosztikája nehéz: osteoporoticus csigolyafRACTURA, metastasis, Schuermann-kór merülnek fel. Legfontosabb a szeptikus és steril gyulladás elkülönítése.

Kórokozó kimutatása: fontos, hogy az antibiotikus kezelés célzott legyen (biopszia, hemokultúra, műtéti anyag tenyésztése). Az előzetes antibiotikus terápia miatt a tenyésztés negatív lehet!

Kezelés: fertőzőes folyamat esetén nyugalomba helyezés, lehetőleg célzott intravénás antibiotikus kezelés, amely per os kezelésre akkor váltható, ha a gyulladásos laborparaméterek normalizálódtak vagy legalábbis lényegesen javultak, és a beteg általános állapota is megfelelő. Műtéti beavatkozás neurológiai tünetek esetén abszolút indikált, ezek hiányában nincs lényeges különbség a gyógyulásban a műtét javára. Tbc-s spondylodiscitis esetén legalább 24 havi antituberkulotikus kezelés szükséges.

Reziduális tünetek általában a sikeres kezelés után is fennmaradnak. A spondylodiscitisen átesett, gyógyultnak minősített betegek életminősége évek múlva is sokkal rosszabb az átlagnépességénél.

Meningoencephalitisek immunkompromittált betegekben

BUDAI JÓZSEF

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Neuroinfektológiai Osztály

A neuroinfektológiai kórképek a ritka betegségek közé tartoznak: a kórházi felvételeknek csupán 1,5%-a történik a központi idegrendszer infekciói miatt. Az úgynevezett időfaktoros megbetegedések körébe tartozik: a kórlefolyást (gyógyulást, letalitást) nagymértékben befolyásolja, hogy mennyi idő telik el a tünetek jelentkezése és az adekvát terápia megkezdése között. Amennyiben pl. a gennyes agyhártyagyulladás antimikrobás kezelése a tünetek jelentkezése után 4 nappal kezdődik, a letalitás >90%. A közismert tünetek (láz, fejfájás, tudatzavar) jelenléte kétségtelenül sokat segít az első észlelő orvosnak a beteggel kapcsolatos további teendők meghatározásában, de feltétlenül hangsúlyozni kell, hogy egy-egy

"klasszikus" tünet hiánya nem jelenthet egyet a neuroinfektológiai kórkép diagnosztikájának végleges elvetésével. Meningitis betegeknél láz csupán az esetek 85%-ában, fejfájás 70%-ukban, tudatzavar 67%-ukban észlelhető. A „meningealis tünetek” (tarkókörtöttség, Kernig-, Brudzinski-jel) ugyancsak utalhatnak neuroinfektológiai betegségre, de hiányuk nem zárja ki annak lehetőségét. Bár a neurológiai diagnosztika az elmúlt két évtizedben többen fejlődött, mint előtte száz év alatt, neuroinfektológiai kórkép bizonyításában a korszerű képalkotó vizsgálatoknak inkább csak „kiegészítő” szerepük van. Pótolhatatlan segítségét jelentenek azonban differenciáldiagnosztikai kérdésekben, egyéb organikus neurológiai megbetegedés (stroke, neoplasma) kizárásával, ill. igazolásával. A heveny gyulladásos idegrendszeri kórképek a „sürgősségi betegellátás” körébe tartoznak. Bár egyes formáikkal szemben aktív immunizálásra ma már hazánkban is van lehetőség, ez nem jelenti azt, hogy a jövőben nem kell számolnunk – akár járványszerű – jelentkezésükkel. A diagnózis megállapítása minden esetben „csapatmunka”, mely szoros együttműködést feltételez klinikus, neuroradiológus, mikrobiológus között. Tekintettel a fentiekre, valamint a sokszor kiszámíthatatlan körlefordulásra, már a neuroinfektológiai kórkép gyanúja esetén is a beteg lehetőleg azonnal olyan kórházba kerüljön, ahol a szükséges diagnosztikai és terápiás (tárgyi és személyi) feltételek adottak.

Az immunkompromittált betegek a bakteriális meningitisz szempontjából számos rizikótényezőt hordoznak, összehasonlítva egészséges kortársaikkal. Ez egyfelől azt jelenti, hogy a csökkent védekezőképességükben gyakrabban jelentkezhetnek neuroinfekciók, esetleg sokkal súlyosabbak is, mint a rizikótényezőkkel nem rendelkezőkben, másfelől olyan mikroorganizmusok is képesek agyhártya-, agyvelőgyulladást kiváltani, amelyek egészségesekben nem, vagy alig okoznak megbetegedést.

Arthritis és autoimmun állatmodellek

BUZÁS EDIT

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Jóllehet az autoimmun megbetegedések kialakulásának kezdeti tényezői kevésbé ismertek, az egyértelműnek tekinthető, hogy az egyik legfontosabb környezeti hatást fertőző ágensek jelentik.

Az elmúlt évek során számos vizsgálat támasztotta alá a mikrobiális stimulusok szerepét autoimmun modellekben. Napjainkra nagyszámú olyan in vivo rendszer vált ismertté, melyben vagy indukciós hatásra (pl. antigénnel végzett immunizációt követően), vagy igen erős genetikai hajlam esetén spontán humán autoimmun betegségek tüneteire emlékeztető elváltozások alakulnak ki. Míg az úgynevezett spontán

modellek lehetőséget teremtenek egy-egy genetikai tényező szerepének izolált vizsgálatára, addig az indukált modellek komplex genetikai hátterük és környezeti indukciós hatásoktól való függésük miatt a humán multifaktoriális autoimmun megbetegedések igen releváns modelljeinek tekinthetők.

Az elmúlt évek eredményei kétségkívül rámutattak az ember és a rágcsálók immunrendszere közötti alapvető különbségekre, amelyek miatt az állatkísérletes rendszerekben elért terápiás eredmények korlátozottan alkalmazhatók a humán kórképekben. Ugyanakkor az állatkísérletes rendszerek számos esetben alapvető információt szolgáltathatnak a kóros autoimmunitás kialakulási mechanizmusára vonatkozóan. E kísérletes modellekben lehetőség nyílik arra, hogy standard körülmények között, homogén genetikai háttér mellett vizsgáljuk a tünetek megjelenésének idejét és súlyosságát nemcsak konvencionális, hanem specifikus kórokozóktól mentes (spf) és csíramentes körülmények között is.

Míg bizonyos modellek esetében azt tapasztaljuk, hogy kialakulásuk alapvetően függ mikrobiális stimulusoktól, addig más modellek kialakulása mikrobiális hatásoktól teljesen független. Az autoimmun megbetegedések patomechanizmusának „küszöbelméletével” összhangban leszögezhető, hogy rendkívül erős és releváns környezeti tényezők vagy genetikai tényezők önmagukban is elegendőek lehetnek ahhoz, hogy kóros autoimmunitás alakuljon ki. Így az állatkísérletes modellek esetében bizonyos fertőző ágensek önmagukban is képesek autoimmun tüneteket létrehozni. A fertőző ágensek az indukált modellek kiváltása során alkalmazott adjuvánsok fontos komponenseiként is részt vesznek az autoimmun folyamatok elindításában, és számos esetben hatásukra az autoimmun modellek tünete súlyosbodhatnak. Ugyanakkor arra is van példa, hogy mikrobiális tényezők hatására enyhülnek az autoimmun tünetek, sőt bizonyos fertőzések éppen védelmet biztosítanak az autoimmunitással szemben. Mára az is egyértelművé vált továbbá, hogy a normálflóra bizonyos tagjai (pl. a szegmentált filamentózus baktériumok), amennyiben kiragadjuk őket a normál bélflórából, és csíramentes környezetben élő állatok tápcsatornájába juttatjuk őket, autoimmunitáshoz vezetnek. Mindez arra utal, hogy a bélflóra komplex összetétele meghatározó az immunhomeosztázis fenntartásában.

Az állatkísérletes modellek tapasztalatai alapján bizonyos paraziták védelmet biztosíthatnak autoimmun megbetegedések kialakulásával szemben, így tehát a fertőző ágensek nemcsak mint oki tényezők, hanem mint terápiás/prevenziós eszközök is jelentősek lehetnek az autoimmun megbetegedésekkel kapcsolatban.

E kísérletes rendszerek tanulsága az tehát, hogy nem létezik olyan általános és egységes séma, mely leírná, hogy a fertőző ágensek pozitív, illetőleg negatív szerepet játszanak-e állatkísérletes autoimmun modellekben, azonban a mikroba-gazdaszervezet kölcsönhatás jelentősége a modellek jelentős részében megkérdőjelezhetetlen.

Tbc immunszupprimált betegeken

CSONTOS ZOLTÁN

Egészségügyi Járóbeteg-központ Nonprofit Kft. Városi Tüdőgondozó, Debrecen

A tuberkulózis (tbc) továbbra is jelentős népegészségügyi kihívást jelent a Föld minden pontján. Magyarország hagyományosan tuberkulózisfertőzött ország, a világban a közepesen érintettek közé tartozik, a tbc-fertőzöttség, a javuló tendencia ellenére, továbbra is meghaladja a nyugat-európai átlagot.

A tuberkulózis klinikai megjelenése széles változatosságot mutat a teljesen tünetmentes fertőzéstől (latens tuberkulózisinfekció: LTBI) a fatális kimenetelő, gyorsan progrediáló megbetegedésig (pl. miliaris tuberkulózis).

A szervezet immunrendszerének különböző okokból eredő csökkent működése fokozott kockázatot jelent az aktív tbc-s folyamat kialakulása szempontjából. Az immunszuppresszió lehet genetikai eredetű a lényegesen ritkábban előforduló immundeficiens kórképekben, és lehet szerzett. A humán immundeficientia vírussal (HIV) fertőzöttek vagy hasonlóan súlyosan immunszupprimált egyének esetében mintegy 10%-ban várható tuberkulózis kialakulása az expozíciót követő egy éven belül.

A különböző betegségek kezelésében alkalmazott gyógyszeres terápiával, többek között tartós szteroidkezeléssel, citosztatikumok alkalmazásával, az utóbbi időben egyre szélesebb körben alkalmazott biológiai terápiával mesterségesen is kiválthatunk immunszuppressziót.

Biológiai terápia esetén az interleukin-1-blokád mellett leggyakoribb a tumornekrózis faktor (TNF) elleni monoklonális antitestek vagy szolúbilis TNF-receptorok alkalmazása. Ez a kezelési mód az elmúlt évtizedben többek között a reumatoid arthritis, a Bechterew-kór, a gyulladásos bélbetegségek, a psoriasis és a juvenilis idiopathiás arthritis kezelésében felbecsülhetetlen értékűvé vált.

A TNF-gátlás legfőbb kockázata a latens tuberkulózis, a B-vírus-hepatitis és a krónikus bakteriális fertőzések aktiválódása.

A tumornekrózis faktor fontos szerepet játszik a *Mycobacterium tuberculosis* és egyéb intracelluláris kórokozók elleni küzdelemben. A TNF-alfa a tbc-s fertőzés vonatkozásában a gazdaszervezet egyik legfontosabb gyulladásos mediátora. In vivo és in vitro vizsgálatok is alátámasztják, hogy TNF-alfa hiányában nincs granulomaképződés a fertőzés helyén. Emellett az is igazolódott, hogy TNF-alfa nélkül az immunrendszer nem képes féken tartani a perzisztáló, dormáns állapotban lévő, a nyirokcsomókba visszavonult kórokozókat, így a latens tuberkulózisból sokkal gyorsabban, nagyobb mértékben és súlyosabb formában alakul ki megbetegedés a citokin hiányában.

A biológiai terápia alkalmazása kapcsán a különböző készítmények vonatkozásában változó gyakorisággal észlelték aktív tbc kialakulását.

A kezelés megkezdése előtt a tuberkulózisfertőzés és -megbetegedés veszélyét ki kell vizsgálni. Ehhez anamnéziszfelvétellel, Mantoux-teszt, Quantiferon típusú tesztek, mellkas-röntgenvizsgálatok, valamint tüdőgyógyászati konzílium szükségesek. A tuberkulinteszt értékelésének szempontjait az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság 2000. áprilisi állásfoglalása pontosan meghatározza. Indokolt esetben a mikrobiológiai diagnosztika útján kell az aktív betegséget igazolni, vagy kizárni.

Általános szabály, hogy akut fertőzés alatt TNF-gátló kezelés nem kezdhető el, az infekciót meg kell gyógyítani. A kivizsgálás során különleges figyelmet igényel két rizikócsoport: a *mycobacterium*-fertőzésnek fokozottan kitett személyek és a fertőzésre fokozottan hajlamosító megbetegedésekben szenvedők.

A biológiai terápia alatt és után is további rendszeres ellenőrzés szükséges, amelynek legfontosabb összetevője a negatív anamnézis esetén is fél évente végzett mellkas-röntgenvizsgálat.

Komplementrendszer és infekciók

FÜST GYÖRGY

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belklinika

A komplementrendszer a plazmaenzimrendszerek egyike, mely esszenciális szerepet játszik az infekciók, ezen belül is elsősorban a bakteriális fertőzések elleni védekezésben. A védekezés három fő útja a kórokozók komplementmediált lízise, a komplementmediált, a fagociták komplementreceptorai által közvetített opsonizáció és a protektív gyulladás. A komplementrendszer három fő reakcióúton (klasszikus, alternatív, lektin) keresztül aktiválódhat. A klasszikus utat elsősorban az antigén-antitest komplexek (ideértve a specifikus antitesteket kötött kórokozókat) aktiválják, az alternatív utat egyes baktériumok közvetlenül is aktiválhatják, míg a lektin utat bizonyos cukormolekulákat a felszínükön hordozó kórokozók hozhatják működésbe. A komplementfehérjék homozigóta hiánya esetében fejlődhetnek ki gyakrabban infekciók, míg a heterozigóta deficiencia általában nem jár együtt fokozott fertőzési kockázattal. A klasszikus reakcióút kezdeti fehérjeinek (C1q, C1r, C1s, C4, C2) homozigóta hiánya erősen növelheti a tokos pyogen baktériumok (elsősorban a *S. pneumoniae* és a *N. meningitidis*) által okozott infekciók iránti fogékonyságot, azonban a fő hatásuk az autoimmun betegségek gyakoribb előfordulása. Ezek közül a leggyakoribb (1/20 ezer) a C2 komponens homozigóta deficienciája, néhány esetet már hazánkban is leírtak. A C3 mindhárom reakcióút komponense, a vérben a legmagasabb koncentrációban előforduló komplementfehérje. Homozigóta hiánya súlyos pyogen in-

fekciókkal (légúti fertőzések, meningitis) szövődik. A *S. pneumoniae* és a *N. meningitidis* mellett a *H. influenzae* és a *S. pyogenes* által okozott infekciók a jellemzőek. A homozigóta C3-deficientiához hasonló következményekkel jár két komplementregulátor fehérje, a H és az I faktor homozigóta hiánya. Ezek a deficientiák a komplementrendszer kontrollálatlan aktiválódásához, ezáltal a C3 felhasználódásához és igen alacsony C3-szinthez vezetnek. A későn ható, ún. membránkárosító komplex képződésében közreműködő fehérjék (C5, C6, C7 és C8) a lízis útján történő védekezéshez feltétlenül szükségesek. Mivel elsősorban a *Neisseria* törzsek azok, amelyekkel szemben a szervezet bakterolízissel védekezik, e fehérjék homozigóta hiánya a súlyos, szepszis és/vagy meningitis formájában megnyilvánuló *N. meningitidis*- és a *N. gonorrhoeae*-fertőzések iránti hajlamot növeli meg nagymértékben. A *Meningococcus* által okozott visszatérő súlyos agyhártyagyulladások között olyan gyakorisággal fordulnak elő komplementdeficiens betegek, hogy az ilyen irányú laboratóriumi vizsgálat a kivizsgálás szerves részét képezi, és e betegeknél a védőoltás alkalmazása feltétlenül indokolt.

Az alternatív reakcióút fehérjei közül érdekes módon a B faktor homozigóta hiányát még nem írták le. E proteinek közül a properdin hiánya fordul elő aránylag gyakran, és meningitisre hajlamosít. A lektin reakcióútra vonatkozó ismereteink jelentős része egészen új keletű, ezen a téren még sok felfedezés várható. A reakcióút vagy az MBL-en vagy a ficolinokon (ficolin-2, ficolin-3) keresztül aktiválódhat, és az ún. MASP2-n keresztül indíthatja el a komplementaktiválódást. Az MBL (a molekula funkciójának károsodását okozó) mutációi gyakoriak, a népesség 30–40%-ában fordulnak elő heterozigóta formában. A deficiencia egymagában általában nem növeli meg az infekciók iránti érzékenységet, de erősen súlyosbíthatja az egyéb eredetű immunhiányos állapotokban az infekciókockázatot. Legújabb, még meg nem erősített adatok szerint az MBL esszenciális az Ebola-vírussal szembeni védekezésben. A komplementhiánnyal járó állapotok olyan ritkán fordulnak elő, hogy a tisztított fehérje terápiás alkalmazása csak az MBL esetében került szóba, viszont többen próbálkoztak friss fagyasztott plazma felhasználásával szubsztitúciós céllal több komplementhiánnyal járó állapot esetében is.

Gomba- és virális arthritisek

GAÁL JÁNOS

Kenézy Gyula Kórház, Reumatológiai Osztály, Debrecen

A gombás csont-ízületi fertőzések ritkák, jellemzőik a lappangó kezdet, a minimális gyulladásos tünetek melletti jelentős destrukció és az osteomyelitisre való hajlam. A *Coccidioides immitis* és *Blastomyces dermatitidis* alapvetően tüdőfertőzést

(*coccidioidomycosis* és *blastomycosis*) okoz, ahonnan a kórokozók hematogén úton jutnak az ízületekbe, ahol nagy-ízületi arthritist és osteomyelitist okoznak. Az arthritis fokozatosan erősödő fájdalommal, ízületi merevséggel és korai radiológiai destrukcióval jár, minimális ízületi duzzanat mellett. Az *Aspergillus nidulans*, *Cryptococcus neoformans* és *Candida albicans* csak immunzupprimált betegben patogén, tüdőfertőzést okoz (aspergillosis, cryptococcosis vagy torulosis, candidiasis), amely direkt terjed a csigolyákra, discusokra és a bordákra. A talajban élősködő *Histoplasma capsulatum* szintén primeren pulmonalis fertőzést (histoplasmosis) okoz, amelyből hematogén szórással alakul ki a polyarthritis (leggyakrabban a térdek, csuklók, bokák érintettségével). A *Sporothrix schenckii* a föld és a gyökerek szaprofitája, a primer fertőzés a bőr direkt inoculációja, ritkábban inhaláció révén alakul ki. Disszeminált fertőzés (sporotrichosis) lényegében csak immunkompromittált egyénben fordul elő, a kéz kis ízületei, illetve a csukló érintettsége pedig egyedülálló, gyakran sipolyképződéssel, durva destrukciókkal jár.

A diagnózis a tüneteken, a szerológiai és szövettani vizsgálaton, a pozitív tenyésztéses eredményen alapul. Nem HIV-fertőzött egyénben 6 hónapos terápia elégséges ketokonazol, fluconazol, itraconazol alkalmazásával, ezek hatástalansága esetén amphotericin B adható. HIV-fertőzött beteg esetén az eradiciót követően egész életre terjedő szuppresszív kezelésre van szükség.

A vírusfertőzéssel társult arthritisek az esetek többségében spontán múltó nondestruktív polyarthritis képében jelentkeznek. A hepatitis B-vírus-fertőzésben szimmetrikus, néha migráló polyarthritis/polyarthralgia jellemző, még az ictericus fázis előtt, de egyéb reumatológiai manifesztációk (polyarteritis nodosa, kevert cryoglobulinaemia, immunkomplex glomerulonephritis) is kialakulhatnak. A rubeolavírussal összefüggő arthritis alapvetően foglalkozási betegségnek tekinthető, nőkben akár 30%-ban is társul a rubeolához. A bőrtünetek megjelenése előtt szimmetrikus, néha migráló jellegű, a kezek, csuklók, könyökök, bokák érintettségével járó polyarthritis a legjellemzőbb klinikai kép. A rubeola elleni vakcinációt követően is kialakulhat 1–5 napos arthralgia, arthritis az előzővel megegyező eloszlásban. A humán parvovírus B19 (HPV B19) fertőzés felnőttben az esetek 48%-ában (!) akut, szimmetrikus, döntően kisízületi polyarthritisszel jár. Az Epstein-Barr-vírussal (EBV) a felnőtt lakosság 95%-a találkozik, a valódi arthritis ritka, a mono-oligoarticularis arthralgia viszont gyakori. A mumpsz- és varicella-zoster vírus okozta arthritis igen ritka, migráló, nagy ízületeket érintő polyarthritis képében jelentkezik. A hepatitis C-vírus (HCV) fertőzéssel a reumatológiai-immunológiai kórképek egész sora társulhat, amelynek alapja az excesszív immunkomplex termelés, krioglobulin- és autoantitest-produkció. Előfordulhat enyhe arthralgia, polyarthritis, myalgia, Raynaud-szindróma, illetve fibromyalgia szindróma is. A humán immundeficiencia vírus (HIV-) fertőzés a reumatológiai tünetegyüttesek egész

sorával jár együtt, az arthralgiák, a „korai fájdalmas ízület szindróma” a betegek 30%-ában kialakulnak a HIV-fertőzést követő néhány hónapban. A reaktív arthritisek, a mono-oligo-polyarticularis HIV-asszociált arthropathia, az új kezdetű psoriasis arthritisek, polymyositis/dermatomyositis, Sjögren-szindróma, necrotizáló vasculitis, RA-, SLE-szerű tünetegyüttesek a patológiás irányba fordult autoimmunitás, a szeptikus arthritisek pedig a szerzett immunhiány következményének tekinthetők.

A vírusarthritisek diagnosztikája alapvetően a jellegzetes klinikai képen és a vírusszérológiai vizsgálatok pozitivitásán alapul, terápiájuk pedig alapvetően tüneti, nyugalomba helyezést, nem szteroid gyulladásgátlók átmeneti adását jelenti.

Góckérdés

GERGELY PÉTER

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Központi Immunológiai Diagnosztikai Laboratórium

A gócnak, mint betegséget kiváltó tényezőnek a fogalma 1891 óta ismert. Az 1920-as években Frank Billings és tanítványa, Edward C. Rosenow (Mayo Clinics) szinte minden betegséget a gócból odavándorló baktériumoknak tulajdonított. Tanaikat hamarosan diszkreditálták, ezért az angolszász irodalomban a legutóbbi időkig a gócnak a hazai értelemben vett szerepét egyértelműen tagadták.

A gócnak (= fokális infekciónak), mint infekciós komplikációt okozó állapotnak a léte persze bizonyított. A gócnak szerepe lehet az infekció tovaterjedésében vagy szisztémássá válásában, illetve a távoli infekciós metasztázisok kialakulásában. Ilyen komplikációk esetén, vagy azok megelőzésében a gócok szanálása fontos orvosi feladat. Ugyanakkor a gócnak szerepe szisztémás betegségek (degeneratív, ill. immunpatológiai betegségek) etiopatogenezisében nem világos, ill. csak kisebb részben bizonyított. Habár az autoimmun/immunpatológiai betegségek kialakulásában és/vagy exacerbációjában az infekció(k)nak bizonyított szerepe van, nagyon kevés azoknak a betegségeknek a száma, ahol a góc szanálása (pl. tonsillectomia) javulást, esetleg gyógyulást eredményez.

Ezen megállapítások után jogosan merül fel az olvasóban a kétely: nincs-e ellentmondás a sokféle autoimmun/immunpatológiai betegség infektiós etiológiai teóriája és a fokális infekció kezelésének sikertelensége között? Nincs, ugyanis az infektiós ágens legtöbbször csak beindítja a folyamatot, de annak manifesztálódásakor már nincs szükségszerűen jelen. Ez a magyarázata annak, hogy hiába kezeljük a beteget a megfelelő antibiotikummal, hiába távolítjuk el a gócot, a betegség már az etiológiai (vagy trigger-) faktorok hiányában is halad a maga útján.

Az utóbbi évtizedben a „góckérdés” jelentős változáson

ment keresztül, az alábbiakban ezeket a változásokat vázolom fel.

A bakteriális gócként a tonsillitis, ill. a periodontitis (régibbi neve = parodontosis) szerepét vizsgálták, illetve vizsgálják legintenzívebben. A tonsillák, mint baktériumrezervoárak szerepe két betegségben ismert legjobban. A psoriasis egy speciális formája, a pustulosis palmaris et plantaris egyértelműen javul tonsillectomia hatására. Bár újabban beszámoltak krónikus plakkos psoriasis javulásáról is tonsillectomia hatására, ezek az eredmények még megerősítésre várnak. A juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) exacerbációját figyelték meg visszatérő tonsillitisek kapcsán (a *Staphylococcus aureus*, ill. *Streptococcus* patogenetikai szerepét igazolták). Ezekben az esetekben a tonsillectomia, ill. penicillin profilaxis javuláshoz vezet.

Egy másik gyermekkori körképben, a PANDAS-ban (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder) igazolták az A csoportba tartozó *Streptococcus haemolyticus*-infekció okozta visszatérő oropharyngealis gyulladás patogenetikai szerepét. Ebben az állapotban is jó hatású a tonsillectomia.

Habár a felnőttkori rheumatoid arthritisre (RA-ra) a fenti megállapítások nem érvényesek, érdemes megemlíteni, hogy kísérletes arthritis exacerbációját észlelték periodontitis kapcsán, illetve a periodontitis és az RA kialakulása/fellángolása között is kapcsolatot feltételeznek, akárcsak a tonsillákban zajló gyulladás és az RA között. A szintén bakteriális etiológiájúnak tartott glomerulonephritis javulását azonban nem észlelték tonsillectomia kapcsán.

A „gócként” szereplő tonsillák és periodontitis, valamint számos betegség között ma kapcsolatot látnak. Ezek egy része bizonyított:

1. szív- és érrendszeri betegségek (atherosclerosis, infarctus, stroke),
2. diabetes mellitus,
3. pneumonia.

Más része vitatott, ill. bizonyításra vár:

1. RA,
2. pancreascarcinoma,
3. metabolikus szindróma,
4. idült vesebetegség,
5. Alzheimer-kór
6. terhességi problémák (koraszülés),
7. osteoporosis.

Mindezekből következik, hogy a megfelelő szájhygiéne fontosabb az egészség megtartása szempontjából, mint ezt a laikusok eddig hitték, illetve, hogy a periodontitis, mint permanens infekció és számos betegség között kapcsolat lehet, ami további kutatásokra sarkall. Érdemes megemlíteni viszont, hogy a tonsillectomia legújabb (2010-es) klinikai ajánlásai között a fentebb említett indikációk nem szerepelnek.

Carditisek

HEGEDŰS IDA

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet

A carditis a szív egyes strukturális elemeinek gyulladásos megbetegedése, érintheti a pericardiumot, az endocardiumot és a myocardiumot, valamint ezek közül többet is egy időben.

Epidemiológiai szempontból legtöbbször sporadikus esetekkel találkozunk, de előfordulhatnak endémiák közösségekben (pl. néhány éve a finn hadseregben előfordult járványszerű myocarditis fiatal férfiakon). Etiológiai szempontból vírusok, baktériumok, protozoonok, toxikus és allergén anyagok és autoimmun kórfolyamatok lehetségesek. Ez utóbbiak közül pl. jól ismert a *Streptococcus M*-proteinje és a *Brucella burgdorferi* fehérjéje mint epitóp; az ellenük termelődött ellenanyag kötődik a szívizom egyik fehérjéjéhez, a troponinhoz, mivel szerkezete nagyon hasonlít az említett bakteriális fehérjékhez. Ez a keresztreakció okozza a carditist, amely az akut tünetek gyógyulása után szívbillentyűhibát okoz, amelyet általában évtizedek múlva műtéttel kell megoldani.

A panaszok és tünetek nem specifikusak: az egészen enyhe fáradékonyságtól a súlyos szívelégtelenségig, malignus ritmuszavarokig, ingerületvezetési zavarokig, hirtelen szívhalálalig bármi előfordulhat. Lehet láz – főleg ha a betegséget baktérium okozza –, hőemelkedés – bármely kórereditésében –, fulladás, oedemaképződés, ha szívelégtelenség alakul ki, szédülés, collapsus, kamrai tachycardia, kamrafibrilláció magas fokú atrioventricularis blokk esetén. Megjelenhetnek bőrtünetek, vasculitises tünetek stb.

A laboratóriumi diagnosztikában a gyulladásos paraméterek emelkedése: CRP, kalcitonin, vörösvérsejt-süllyedés, a vérképben leukocytosis, eosinophilia is előfordulhat. A gyulladás a szívizomsejtekben necrosis kialakulásához is vezethet, ezért troponin-, CK-, CK-MB-, SGOT-, LDH-emelkedést észlelhetünk.

A mellkas-röntgenvizsgálat lehet teljesen negatív, de cardiomegalia, pulmonalis pangás, interstitialis oedema jeleként Kerley-B vonalakat láthatunk. Az EKG szintén lehet negatív, de előfordulhatnak pitvari és kamrai extrasystolék, sokszor monofokálisak, de multifokálisak is lehetnek, sőt ún. salvokban, runokban is jelentkeznek, ún. sustained, non-sustained kamrai tachycardia, kamrafibrilláció is lehetséges, ez utóbbiak hirtelen szívhalált okozhatnak. A hirtelen szívhalál esetek kb. 20%-ában carditishez társuló ritmuszavar a halál oka. Mindezek a tünetek más szívbetegségekben is előfordulhatnak, így szívbillentyűhibákban, szívizombetegségekben, ischaemiás szívbetegség bármely formájában, így a differenciáldiagnózis nagyon nehéz. Láthatunk az EKG-n negatív T-hul-

lámokat, ST-depressziót, sőt ST-elevációt is, amely eltérések szintén nem specifikusak carditisre.

Nem mutat jellegzetes abnormalitást az echokardiográfia sem, bár endocarditisben a vegetáció, a fissurák, billentyű-perforációk, az esetleges abscessusok és a súlyos billentyű-regurgitációk az endocarditis diagnózisát bizonyítják.

A pericarditishez társuló folyadékgyülem is egyértelműen kimutatható echokardiográfiával, sőt a tamponád vagy a megvastagodott, esetleg elmeszesedett pericardium súlyos restriktív diastolés diszfunkciót okozhat, amelyet a mitralis Doppler-spectrum alapján elemezhetünk. A súlyos pericardiummerektség gátolhatja a pitvarok telődését, következményes vena cava inferior, superior, sinus coronarius vagy vena pulmonalis tágulatot okozva.

A myocarditisnek sajnos nincs specifikus echokardiográfiai jele. Lehetnek tágabbak a szívüregek, lehet systolés és diastolés bal kamra funkció csökkenés. Kimutatható a csökkent dp/dt, a társuló regurgitációk. A szöveti Dopplerrel, valamint a strain és strain rate technika alkalmazásával kimutathatjuk akár az enyhe bal kamrai systolés és diastolés diszfunkciót is a longitudinális metszetekből. Biztos diagnózis a szívizom-biopsziás anyag szövettani metszetéből nyerhető, mely mutatja a szívizom infiltrációját, mely egyes esetekben akár eozinofil granulocytás beszűrődés is lehet, mutatja a társuló vasculitist, a kiserekben kialakult thrombusokat, a gyulladás következtében létrejött fibrosist stb. Sajnos a negatív biopsziás lelet nem zárja ki a carditist, mert az elváltozás fokális is lehet.

Újabb ígéretes diagnosztikai lehetőség az MR, amelynek során a myocardiumnecrosis (késői gadolíniumhalmozás), illetve a carditis következményeként kialakult fibrosis jól kimutatható. Sajnos ezek sem specifikus eltérések carditisre, késői halmozás infarctus után is előfordulhat, fibrosist okozhat a balkamra-hipertrófia, a diabetes és más rendszerbetegség is.

A kórlefolyás szintén nagyon változatos. A gyors, maradványtünetek nélküli gyógyulás főleg gyermekkorban gyakori, ilyenkor a betegséget sok esetben nem is ismerik fel. A dilatativ cardiomyopatiás betegek szívizom-biopsziás mintájának feldolgozása során azonban több szerző is kimutatta, hogy az carditis következménye lehet.

Ha sikerül a kórokozót izolálni, és az baktérium, akkor célzott antibiotikus terápia javasolt. A vírusok kimutatása szerológiai vizsgálatokkal lehetséges, lehet kórokozó a Coxsackie-, parvovirus, herpeszvírus, HIV stb. Ha szívelégtelenség alakul ki, ACE-gátló, béta-receptor-blokkoló, aldosteronantagonista, illetve diuretikumok adása jön szóba. Súlyos immunológiai kórképek esetén szteroid adására is szükség lehet, sőt előfordulhat, hogy cyclophosphamid adására kényszerülünk.

Reumatológiai kórképekben a carditis minden formája előfordulhat. Az ízületi gyulladásokhoz gyakran társul pericarditis, a reumás carditis maga is megbetegíti az ízületeket, bár ez szerencsére maradványtünetek nélkül gyógyul. A reuma-

tológiai kórképekben gyakran alkalmazott szteroidkezelés mellett könnyebben alakul ki endocarditis az arra egyéként is hajlamos congenitalis szívhibás, illetve reumás billentyűbetegségben szenvedőkön, és a sor még folytatható. Így nagy szükség van a betegek érdekében a kardiológus és a reumatológus együttműködésére.

Vírusantigének szerepe az otosclerosis patogenezisében

KAROSI TAMÁS

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika

Az otosclerosis az emberi oticus capsula és a stapedal kóros csontátépülésével járó betegség, amely a stapesfülkét és a pericochlearis régiót érintve, vezetékes és szenzineurális halláscsökkenést okoz. Az otosclerosis jellegzetesen fiatal felnőttkorban jelenik meg, mindkét fület érinti, shubokban zajlik és női dominancia jellemzi. A fenti jellegzetességek miatt elképzelhetőnek látszott a betegség autoimmun etiopatogeneze, de a HLA-asszociáció és az autoantitestek hiánya, valamint a szteroidkezelésre adott negatív válasz ezt megkérdőjelezték. A kanyaróvírus szerepe az elmúlt 25 évben merült fel az otosclerosis etiopatogenezisében. Kutatócsoportunk a szövettanilag is otoscleroticus stapedalokban kanyaróvírus eredetű nukleoprotein (NP) és mátrixprotein (MP) RNS-szekvenciákat mutatott ki az otosclerosis szövettani aktivitásától függetlenül. Érdekes módon, az otoscleroticus betegek szérumbintáiban szignifikánsan csökkent kanyaróvírus-ellenes IgG-szintet találtunk, amely felhasználható az otosclerosis műtét előtti diagnosztikájában is. A perzisztáló vírusfertőzésre adott immunválasz részeként emelkedett TNF-alfa és csökkent oszteoprotegerin expressziós szinteket mutattunk ki az otoscleroticus stapedalokban. A csontanyagcserére is ható TNF-alfa, mint proinflammatoricus citokin, bejut a perilympa térbe, ahol megváltoztatva a külső szőrsejtek elektromotilitását, végső soron szenzineurális halláscsökkenést okoz. Az otosclerosis ennek ellenére nem klasszikus vírusindukált betegség, hiszen a vírussal szembeni fogékonyságot genetikai tényezők, mégpedig a kanyaróvírus-receptorok (CD46) egyedi alternatív splicingjai determinálják. Kutatócsoportunk 4 új, otosclerosis-specifikus CD46 variánszt azonosított mind RNS, mind fehérje szinten (os 1-4). Az egyedi alternatív splicing hátterében a genomikus DNS és a CD46 gén promóter régiójának sajátos metilációs mintázata állhat. Az újonnan felfedezett CD46 variánsok patológiás szignáltranszdukcióval és antigénprezentációval jellemezhetők. Ez magyarázhatja a kanyaróvírus-ellenes humorális immunválasz csökkent aktivitását. Mindezek mellett fontos kiemelni, hogy az otoscleroticus betegek kanyaróvírus-ellenes szé-

rum-IgG-szintje még akkor is kimutathatatlannul alacsony, ha a beteg lege artis kanyaróvírus-fertőzésen esett át, illetve aktív kanyaróvírus-ellenes immunizációban részesült. Kutatásaink a klinikus számára 2 jelentős eredményt hoztak: 1. az otosclerosis laboratóriumi módszerekkel diagnosztizálható még az exploratív tympanotomia előtt; 2. a kezdeti stádiumú, aktív otosclerosis esetében a műtét elkerülhetővé válhat az anti-TNF-alfa bázisú biológiai terápia alkalmazásával.

Szteroidkezelés és infekciók

KÁDÁR JÁNOS

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István
és Szent László Kórház-Rendelőintézet

Vajon az immunszuppresszív és gyulladásgátló hatása miatt a megbetegedések széles körében alkalmazott kortikoszteroid készítmények rontják-e a szervezet kórokozó-ellenes védekező készségét?

Krónikus adagolása során a kortikoszteroid bizonyítottan gátol egyes védekező funkciókat a neutrofil granulocytákban, lymphocytákban és a monocytá-macrophag sejtekben. Az esetleges fertőzés gyakoribb kialakulása egyértelműen az alkalmazott adag és a kezelés időtartamának függvénye: napi 10 mg prednisolonekvivalens adagot, maximum 700 mg összdózist és legfeljebb 21 napi alkalmazást teljesen biztonságosnak mondanak – gyakoribb egyéb megbetegedést statisztikai módszerekkel nem sikerült bizonyítani.

Autoimmun megbetegedésekben a gyengébb immunreaktivitás morbiditás- és mortalitásnövekedéssel jár. Miután a fertőzések klinikai manifestációit olykor nehéz az immunológiai alapbetegség tüneteitől elválasztani, az ilyen infekciók adekvát kezelése késlekedhet.

SLE-ben különösen a központi idegrendszer, a tüdők, a húgyutak, a bőr és a kötőszövet gyakoribb fertőzésével kell számolni, adatok szerint a betegség lefolyása alatt az esetek felében legalább egy ilyen fertőzőes epizód előfordul.

Krónikus szteroidkezelés kapcsán egyes infekciók rheumatoid arthritisben is rendszeresebbek, és a fertőzés lefolyása sokszor atípusos, az összesített relatív kockázat itt 1,6-szeres.

Az alábbi kórokozók megjelenésére lehet számítani:

Baktériumok: Enterobacteriaceae; streptococcusok; mycobacteriumok; Legionella, Listeria monocytogenes, M. tuberculosis, Nocardia, Salmonella spp., Staphylococcus aureus;

Gombák: Aspergillus, Blastomyces, Candida spp., Coccidioides, Cryptococcus, Fusarium, Histoplasma, Zygomycetes;

Vírusok: adenovírusok, CMV, HSV, HPV, RSV, VZV, influenza- és parainfluenzavírusok;

Protozoonok: cryptosporidiumok, Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii.

Krónikus szteroidkezelés a meglevő kórkép fennállását

ronthatja. Ez végbemehet relapsus vagy a klinikai kép megváltozása révén. Jellemzően ez a helyzet tuberkulózisban, hepatitis B-vírus-asszociált májgyulladásban.

Az indukált immunhiányos állapot a domináló kiesés jellege szerint hajlamosít fertőzésre:

- a) fagocitafunkció zavara: Gram-pozitív baktériumok, *Candida* spp.;
- b) sejtmediált immunológiai válasz zavara: *Mycobacterium* spp., *Histoplasma*, *Pneumocystis*, CMV;
- c) humorális immunitás zavara: *Streptococcus pneumoniae*.

Kortikoszteroid tartós szedésének relatív ellenjavallatát elsősorban a már fennálló aktív tuberkulózis és hepatitis B-vírus-hordozás képezi.

A szteroidterápia során szerzett fertőző betegségek atípusos lezajlása vagy disszeminált megjelenése az alábbi kórokozókra jellemző:

Listeria monocytogenes, *Nocardia*, *Salmonella* spp., *Candida* spp., CMV, HSV, VZV.

Kis adagú, tartós szteroidkezelés mellett, egyéb immunhiányos kórképre hajlamosító tényező hiányában, empirikus antimikrobás kezelés alkalmazását nem tartják indokoltnak.

Patogének és kimutatásuk

KÓNYA JÓZSEF

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

Az infekciós kórképek hátterében megbúvó patogén mikrobák azonosítására részben általános tenyésztéses, részben célzott mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok állnak rendelkezésre. Az előbbi előnye, hogy a pyogen baktériumok széles körét lefedi, hátránya, hogy érzékeny a folyamatban lévő antibiotikum-kezelésre és a mintavétel szakszerűségére. A célzott vizsgálatok a következő három vizsgálati alapelv valamelyikébe tartoznak: (i) a mikroba direkt (nem tenyésztéses) kimutatása, (ii) speciális tenyésztési eljárást igénylő mikrobák kimutatása és (iii) a fertőzés által kiváltott immunválasz kimutatása. A mikrobiológiai diagnosztikára akut, krónikus vagy reaktív kórképek tisztázásában lehet szükség. Az utóbbi kettő magát a diagnosztikai eljárást is komplikálja, mivel az akut fertőzésre jellemző magas csíraszám vagy a primer fertőzésre jellemző ellenanyagprofil már nincs jelen. Krónikus fertőzések aktív voltának igazolására legtöbb esetben a mikrobiális antigén vagy nukleinsav direkt kimutatása alkalmas. Reaktív kórképekben a feltételezett infekciós góccok igazolása a mikrobiológiai diagnosztika feladata. Számos fertőzés alatt vagy után jelentkeznek ízületi tünetek.

Purulens arthritisben pyogen baktériumokat kell tenyésztéssel kimutatni, célzott speciális tenyésztést igényelhet a gonorrhoeás arthritis. Nem purulens arthritist okozhatnak vírusok (parvovírus B19, alfavírusok) és egyes baktériumok (pl. Lyme-borrelia), a kórokozók azonosítását az ellenanyagprofil és az anamnesztikus adatok teszik lehetővé. Reaktív arthritisek hátterében az antistreptococcalis ellenanyagok mellett enterális patogének (*Yersinia*, *Campylobacter* stb.) és a genitális chlamydiák szerepét érdemes vizsgálni, az előbbieket enterális minta tenyésztésével, az utóbbiakat PCR-módszerrel. Az immunválaszon alapuló infekciós laboratóriumi diagnosztika általában azon kórképekben biztosít definitív eredményt, amelyek valamely szakaszában a mikroba kapcsolatba került a vérárammal vagy annak sejtes elemeivel. A nyálkahártyákra lokalizálódó fertőzések távoli hatása az ellenanyagválasz hiányában nagy valószínűséggel kizárható (jó negatív predikció), míg az adott mikrobára specifikus szisztémás immunválasz megléte alapján legtöbbször csak korlátozottan lehet következtetni a patogén szerepre (korlátozott pozitív predikció). Az utóbbira példa a latens vagy aktív tbc-fertőzések kimutatására egyre jobban elterjedő interferon-gamma release assay-k (IGRA), amely a *Mycobacterium tuberculosis* komplexre specifikus, az atípusos *mycobacterium* fertőzések többségét nem detektálja.

Az antibiotikumok immunológiai hatásai

KOVÁCS GÁBOR

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet

Graber professzor asszony így jellemzi az antibiotikumokat: „Az antibiotikumok különleges gyógyszerek: fertőzőségeket gyógyítanak, és eltérően a többi gyógyszertől, hatásukat nem az emberi szervezet sejtjeire, hanem a kórokozókra fejtik ki. A betegséget a patogén mikroorganizmusok elpusztításával szüntetik meg, tehát valódi oki gyógymódot jelentenek.”

Ehrlich fogalmazta meg az ideális kemoterápia alapját, a szelektív toxicitás elvét. Ennek az a lényege, hogy az antimikrobás szer a baktérium olyan alkotórészére fejt hatását, amely az emberi sejtben nincs, vagy a baktérium olyan életfolyamatát gátolja, amely az emlős szervezetben másképpen zajlik. Az már Ehrlich idejében is világos volt, hogy ilyen ideális szer nincs, nem véletlenül vezette be a kemoterápiás index fogalmát (maximálisan tolerálható dózis/minimális hatékony dózis).

Az antibiotikumok nemcsak a baktériumokra, hanem kisebb-nagyobb mértékben az emberi szervezetre is hatnak. Ennek következményét általában mellékhatások formájában „élvezhetjük”. Az antibiotikumok hatnak az immunrendszer-

re is. Mint idegen anyagok, immunreakciót válthatnak ki. Ezen, különböző típusú allergiás reakciók ismertetése nem célja az előadásnak.

A Jarisch–Herxheimer-reakció ismerete óta tudjuk, hogy az antibiotikum-terápia átmenetileg ronthatja a beteg állapotát. Napjainkban már ennek a patomechanizmusa is ismert. Tudjuk, hogy a baktériumok szétesése végső soron citokineket szabadít fel, és ennek eredményeképpen alakul ki a hidegrázás, lázas állapot, esetleg keringésmegingás. Az antibiotikumok hatásmechanizmusának kutatása során vált ismertté, hogy egyes béta-laktám antibiotikumok gyorsabb baktérium-szétesést, és ezáltal fokozott citokinfelszabadulást eredményeznek. Ez a gyors, nagy mértékű citokinfelszabadulás ronthatja a szeptikus állapotú beteg helyzetét.

A 2000-es évek elején és közepén klinikai vizsgálatokban azt találták, hogy bacteriaemiával járó *Pneumococcus*- (*S. pneumoniae*-) pneumóniában a béta-laktám + makrolid kombináció hatékonyabbnak bizonyult, mint a béta-laktám monoterápia. Ez akkor is igaz volt, ha a *Pneumococcus* makrolid-rezisztensnek bizonyult. Ezek a megfigyelések ismét előtérbe helyezték az antibiotikumok immunmoduláns hatását.

In vitro humán vizsgálatokban igazolták, hogy pl. az erythromycin, clarithromycin csökkenti az IL-6-, IL-8 szintet, a clarithromycin emeli az IL-10 koncentrációját. Feltételezhető, hogy a proinflammatoricus citokinek mennyiségének csökkenése és az antinflammatoricus citokinek mennyiségének növekedése kedvező irányban befolyásolja a szervezet bakteriális gyulladásra adott válaszát.

Cystás fibrosisban szenvedő betegekből nyert tüdőepithelsejteken vizsgálták néhány fluorokinolon citokinekre kifejtett hatását. Azt tapasztalták, hogy moxifloxacin szelektíven gátolja az IL-8-, IL-6-termelést, míg a ciprofloxacinál ezt a hatást nem tapasztalták.

A kérdés bonyolultságát jól jellemzi, hogy colitises egerknél azt találták, hogy a ciprofloxacinnal kezelt csoportban csökkent az IL-8-szint a colon nyálkahártyáján.

Egy 2011-ben megjelent, közel 80, tüdőtranszplantáción átesett beteg kettős vak, randomizált vizsgálata során azt találták, hogy az azithromycint kapó csoportban kevesebb betegnél alakult ki bronchiolitis obliterans. Ezt az azithromycin lokális és szisztémás antiinflammatoricus hatásával magyarázták.

Béta-laktámokkal történt vizsgálatoknál azt találták, hogy az interferon-gamma legpotensebb inhibitora a klavulánsav és a cefoxitin.

Érdekes kérdés az antibiotikumok hatása az angiogenezisre. Az angiogenesis gátlása pozitív hatású lehet pl. dagadtok esetén, de egyéb okból történő revascularisatio kapcsán akár hátrányos is lehet. Erre vonatkozóan jelenleg csak kísérletes adataink vannak.

Összefoglalás: Sok experimentális adat szól az antibiotikumok immunmoduláns hatása mellett. Ezek klinikai relevanciája nem minden esetben bizonyított, de ismeretük személyre szabottabbá teheti az antibiotikumválasztást.

Szeptikus arthritisek

KOVÁCS LÁSZLÓ

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

Szeptikus arthritisről akkor beszélünk, ha a synovialis hártában élő, szaporodó, direkt vagy indirekt módon kimutatható baktériumok okoznak gyulladást, ellentétben a reaktív vagy posztinfekciós gyulladásokkal, ahol a kórokozónak csak indirekt szerepük van a tünetek elindításában.

A szeptikus arthritisek a reumatológiai sürgősségi esetek között szereplő kórképek, amelyek azonnali ellátást igényelnek. A gyanút az akut, általában meleg és piros ízület, az elestett állapot, a láz és a jelentősen emelkedett laboratóriumi gyulladásos paraméterek keltik fel. Fontos anamnesztikus adat, ha a tüneteket megelőzően invazív beavatkozás történt, vagy ha bakteriális infekción esett át a beteg. Gyanú esetén mindig intenzíven kell törekedni az ízületi folyadékból mintavételre tenyésztés számára. A leggyakoribb kórokozók a *Staphylococcus* és *Streptococcus* speciesek, de Gram-negatív kórokozókkal (különösen *Salmonella*) és *Neisseria*kkal is találkozhatunk. Némiképp eltér ettől a protézisű ízület infekciójának kórokozóspektruma. A kórlefolyásra jellemző a nagyon gyors ízületi destrukció, néhány nap után már irreverzibilis porckárosodás alakulhat ki. Emellett a szepszis veszélye is igen nagy. Az azonnali antibiotikus kezelés és az ízületi folyadék megfelelő eltávolítása – ami általában műtéti körülményeket igényel – a reumatológus és a szeptikus műtétet is végző ortopédiai osztályok közötti jó együttműködés esetén vezethet csak az életveszélyes szeptikus szövődmények megelőzéséhez és a funkcióképes ízület megtartásához. Nem megfelelően gyógyuló esetekben gyakran már csak az arthrodesis, esetleg amputáció jöhet szóba.

A Lyme-kór diagnosztikája

LAKOS ANDRÁS

Kullancsbetegségek Ambulanciája

A Lyme-borreliosis a jellegzetes klinikai tünetek vagy a szerológiai eredmények alapján diagnosztizálható. A legjellegzetesebb klinikai tünet, az erythema migrans felismerése meglepően sok gondot okoz. A típusos bőrlélséget rendszeresen allergiának, gombás elváltozásnak, pókcspésnek véleményezik. Szinte törvényszerű, hogy diagnózis felállítása nélkül szteroid- vagy antibiotikum-tartalmú krémeket, allergia elleni szereket, vagy „biztos, ami biztos” alapon inadekvát antibiotikumokat rendelnek az orvosok. E kezelések alkalmasak a tünetek elkenésére, megnehezíthetik a diagnózis

megállapítását. A szteroidok rontják a gyógyulás esélyeit, segítik a kórokozó szaporodását. A Lyme-arthritisre a kevés fájdalommal, de jelentős duzzanattal járó, spontán javuló, majd visszatérő térdízületi gyulladás jellemző. Ezekben az esetekben a szerológiai vizsgálat eredménye mindig extrém pozitív. Rendszeresen látjuk, hogy a kollégák – mivel nincs IgM-, csak IgG-válasz – úgy nyilatkoznak, hogy az IgG korábbi fertőzés jele, IgM hiányában aktuális fertőzés kizárható. Máskor, csupán IgM-pozitivitás miatt a polyarthritises beteget Lyme-kórosnak véleményezve rendelnek ismételt antibiotikum-kurát. A lecsapolt térdízületi folyadék helyére szteroid injekciókat adnak, ezzel csaknem gyógyíthatatlanná tesz a folyamatot.

Még ennél is sokkal több bajt okoz a Lyme-szerológia. A legjobb Lyme-szerológiai teszt esetén, amennyiben megalapozott klinikai tünetek hiányában végzik, a pozitív prediktív érték elérhető maximális értéke 9,1%, vagyis a pozitív leletek több mint 90%-a hamis. (Lakos A, Reiczig J, Solymosi N: The Positive Predictive Value of *Borrelia burgdorferi* serology in the light of symptoms of patients sent to an outpatient service for tick-borne diseases. *Inflamm Res.* 2010; 59(11): 959–964. – megtalálható a honlapomon). Ez azért van így, mert pl. musculoskeletalis panaszok a felnőtt populáció 50%-ában fordulnak elő, míg a Lyme-kór maximális gyakorisága 1‰. Tehát, amennyiben a szerológiánk tökéletes, akkor is „csak” 99%-os lehet a specificitása, tehát minden 100. vizsgálat hamis pozitív lesz. Ha a 3 millió felnőttből 1,5 milliót ízületi panaszok miatt vizsgálunk Lyme-betegség irányában, legalább 15 000 (ennyit okoz az 1%-nyi fals pozitívitás!) téves pozitív eredményünk lesz, ezzel szemben csupán maximum 150-nek lesz valóban Lyme-betegsége. Ebben a példában tehát a pozitív Lyme-szerológiai lelet 100-szor valószínűbb, hogy téves, semmint hogy valódi lesz. A példából látható, hogy a hiba forrása az a bizonyos 1%-nyi hamis pozitívitás, amit eddig még egyetlen Lyme-szerológia sem tudott kiküszöbölni.

Miért nem?

Az ok nem technikai, és nem is lehet újabb technológiai fejlesztésekkel kiküszöbölni. Az 1% abból adódik, hogy az endémiás területen élő egészséges populáció legalább 1%-a nemcsak hogy átesett a *Borrelia*-fertőzésen, hanem tartósan ellenanyag-hordozó, vagyis immunizálódott. Egy mostani felmérésünk szerint a *Borrelia*-antitestet hordozó erdészek 45%-a tünetmentes, és előzményükben sem szerepelt Lyme-kórra utaló klinikai tünet. Ez azt jelenti, hogy épp a magas rizikójú csoportokban a Lyme-szerológia pozitív prediktív értéke még rosszabb, e tanulmányunkban mindössze 1,8%, tehát pl. erdészeti dolgozók körében a pozitív Lyme-szerológiai eredmények több mint 98%-a hamis! (Ez nem technikai hibát jelent, csupán annyit, hogy a szeropozitivitásnak nincs köze az aktuális tünetekhez.) Paradox módon, minél több kullancscsípést szenvedett el a páciens, annál valószínűbb, hogy történik Lyme-szerológiai vizsgálat, és ezzel párhuz-

amosan csökken a vizsgálat megbízhatósága. További tényező, hogy pl. minél idősebb egy erdész (méhész, tájfutó, gombaszedő, kiránduló), annál gyakrabban lesznek ízületi bántalmak, és annál több kullancscsípést szenvedett el. Ennek megfelelően, a korral előrehaladva egyre biztosabb, hogy történik Lyme-szerológiai vizsgálat, és ugyancsak a korral előrehaladva egyre biztosabb, hogy pozitív leletet kapunk, és a pozitív leletnek nincs köze a beteg panaszaihoz. Emiatt antibiotikum-kezelés következik, majd szerológiai kontroll. Mivel a pozitív lelet ezekben az esetekben a már régen lezajlott és gyógyult fertőzés emléke, az antibiotikum adása sem a tüneteket, sem a szerológiai eredményt nem befolyásolja. Emiatt újabb kezelésekre kerül sor, és a valódi kóreredet vizsgálata elmarad. Az eddigiekből talán érthető, a fő probléma különbséget tenni a korábban lezajlott és az aktuálisan zajló fertőzés immunológiai jelei között.

Mi a megoldás?

Az ELISA-vizsgálatokkal nem lehet előrébb lépni, ezek legfeljebb szűrővizsgálatként használhatók. A legnagyobb baj az, hogy a pozitív ELISA-eredmények kikerülnek a laboratóriumból, és olyan orvosok kezébe jutnak, akik a Lyme-kór szerodiagnosztikájában járatlanok. Még rosszabb, hogy a betegek is tudomást szereznek a pozitív leletről, ami Western blot konfirmálás nélkül nem ér semmit. Az lenne a jó, ha a laboratórium saját hatáskörben döntene a Western blot vizsgálat szükségességéről, és csak ez utóbbi pozitívítása esetén adná ki pozitívként a leletet.

Hogyan segít a Western blot a lezajlott és az aktuálisan zajló fertőzés elkülönítésében?

1. Az IgM-rekációt csak 3 hónapon belül kezdődött tünetek esetén szabad értékelni, reumatológiai kórképek esetén még akkor sem.
2. A Western blot során a *Borrelia*-fehérjéhez kötődő ellenanyagokat elkülönítve, bandekben látjuk. A régen lezajlott és gyógyult fertőzések esetén a bandek nem tűnnek el, de halványabbá, elmosódottá, kopottakká válnak.
3. Lyme-arthritisben az immunválasz törvényszerően robusztus, szinte valamennyi vizsgált banddel szemben rendkívül intenzív immunválaszt látunk IgG-ben.
4. Az egyes fehérjékkel szemben az alacsonytól a magas molsúlyúak felé fejlődik az immunválasz, ennek alapján meg lehet ítélni a fertőzés idejét. Ha az immunválasz jellegzetességei nem felelnek meg a klinikai kép alapján várhatónak, nem szabad antibiotikumot adni, hanem savópárvizsgálatot (comparative immunoblot assay – COMPASS) kell végezni. Amennyiben több hónap várakozás után sincs különbség (a fagyasztva tárolt és a frissen vett mintán) párhuzamosan végzett vizsgálatokkal nyert immunoblot képben, aktuális fertőzés kizárható. Ezzel az eszközzel az a bizonyos 1%

csaknem teljesen kiküszöbölhető, és így több ezer téves diagnózist és felesleges kezelést lehet megelőzni.

Miért nem könnyő a fenti feltételeknek eleget tenni?

1. A Western blot vizsgálatok értékelése gyakorlatot igényel, csak nagyon szoros klinikus-laboros együttműködés esetén képzelhető el, hogy a szerológiai leleteket megfelelően értékeli.
2. A kérdésben járatlan klinikus tapasztalatom szerint nem vállalja a várakozással járó esetleges kockázatot, és azonnal antibiotikumot rendel, amivel a COMPASS értékelhetőségét megghiúsítja.
3. Amennyiben a laboratórium saját hatáskörben végezné el a Western blot vizsgálatot, könnyen lehet, hogy akkor is elszámolná azt, amikor el sem végezte. Ha a laboratóriumban becsületes könyvelést végeznének is, az OEP bizalmatlansága hiúsítaná meg az önálló döntést.
4. Ugyanez a helyzet a COMPASS-szal. Adott esetben egyetlen savón 6–8 vizsgálatot is végzünk, nincs az a biztosító, amelyik ezt a „pazarlást” elfogadná.
5. A COMPASS-hoz mi 10–15 évig tároljuk a savómintákat, ez az állami ellátásban elképzelhetetlen, megoldhatatlan. A savók katalógizálása, megfelelő tárolása és kezelése, előkeresése, elrakása rengeteg munkát jelent, ez semmiképpen sem fér bele a biztosítói finanszírozásba.

Marad tehát minden a régiben. A kérdésben járatlan kolégák el sem tudják képzelni, milyen súlyos következményekkel jár a téves Lyme-diagnózis. A megismételt kezelések és azok mellékhatásai, a feleslegesen végzett szerológiai vizsgálatok költségei elhanyagolhatóak amellett, hogy az igazán súlyos betegek esetében törvényszerűen előbb-utóbb megszülető pozitív Lyme-szerológiai lelet orvosban és betegben egyaránt hamis képet fest erről a – gyógyíthatatlannak látszó – fertőzésről. Mivel a diagnózis többnyire téves, a kezelés is csak véletlenül hozhat javulást, így a gyógyíthatatlan Lyme-kórrol terjedő hírek súlyos pánikot keltenek a betegekben, ezek aztán további reakciókat indukálnak betegben, orvosban és a mind népszerűbb alternatív gyógyászat képviselőiben ...

Fogászati góckérdés

MÁRTON ILDIKÓ

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Fogorvostudományi Kar, Konzerváló Fogászati Tanszék

Az elmúlt évtized fogorvos-tudományi-orvosbiológiai kutatásai meggyőző tényekkel támasztották alá a szájüregi gyulladásos állapotok és egyes szisztémás betegségek, így köztük

a cardiovascularis megbetegedések, a COPD, bizonyos bőrgyógyászati, szemészeti és ízületi megbetegedések között fennálló összefüggést. Körültekintően megtervezett és kivitelezett epidemiológiai tanulmányok számszerűsítették a kockázat mértékét. A szájüregben élő mikrobák helyi és szisztémás terjedése, a szájüregi gyulladás területéről felszabaduló bakteriális és gazdaszervezet eredetű szolúbilis mediátorok, valamint közös extrinszik és intrinszik patogenetikai tényezők mind helyi, mind szisztémás gyulladás kialakulását idézhetik elő, illetőleg hozzájárulhatnak a lobos folyamatok intenzitásának fokozódásához.

A szájüregi gyulladás szervezetet megbetegítő hatása alapvetően három úton képzelhető el.

- A szájüregi gyulladást okozó mikrobák helyi vagy távoli területre történő terjedése.
- A gyulladásban részt vevő mikrobák és a gazdaszervezet által termelt szolúbilis molekulák közvetítése révén, amelyek a szervezet távoli szöveteiben vagy szerveiben gyulladásos történéseket indítanak el.
- Közös extrinszik vagy intrinszik patológiai mechanizmusok talaján, amelyek előidézik vagy súlyosbítják a kóros történéseket.

A szájüregi heveny vagy akután exacerbálódó bakteriális gyulladások, így a fogágybetegségek, a fog gyökércsúcsa körül kialakuló lobos folyamatok per continuitatem terjedhetnek tovább a szomszédos szervekre és szövetekre. Enyhébb lefolyás esetén a purulens váladék fistula formájában törhet át a szájnyálkahártyán és a bőrfelszínen. A bakteriális fertőzés súlyosabb formáiban megbetegedhetnek a paranasalis üregek, a koponya csontjai, az orbita képletei, az agy, valamint a garat és a mediastinum környéki lágy kötőszöveti terek.

A bacteriaemia ideje és mértéke összefügg az invazív fogászati beavatkozás, így foghúzás, parodontális kezelések, a fog gyökércsúcsát meghaladó gyökérkezelés időtartamával és az okozott vérzés súlyosságával, éppen úgy, mint a kórforma területén jelen lévő baktériumok számával, azaz a fertőzés súlyosságával. Az orális patogének nemcsak szöveti felzíneken idézhetnek elő fertőzést, hanem intracelluláris invázió útján is. Atheromás plakokban *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* és Cytomegalovírus (CMV) DNS mellett fogágy- és fogbélgyulladást előidéző kórokozók DNS-ét sikerült ismételtelen azonosítani. A szájüregi baktériumok erősen immunogén hősokkfehérjéi (Hsp) jelentős szekvenciahomológiát mutatnak humán fehérjékkel, és aktiválják a gazdaszervezet lymphocytáit. Az így autoaggresszívá vált T-sejtek távoli szövetekben gyűlnek össze. A mikrobiális szájüregi gyulladások során lokálisan kifejeződő, termelődő és felszabaduló szolúbilis szabályozó molekulák a távoli szervek és szövetek gyulladásos történéseit képesek felerősíteni. A bakteriális szolúbilis faktorok között a Gram-negatív kórokozók sejtfalából felszabaduló lipopoliszacharidok (LPS) a legerőteljesebb

és a legjobban tanulmányozott szisztémás gyulladást előidéző anyagok. Az LPS-ek jelentős mennyiségben vannak jelen a subgingivalis plakokban és a fertőzött gyökércsatornában, ahonnan képesek bejutni a gingivába, illetve a fog gyökércsúcsa körüli térbe. Az LPS-izolátumokról kimutatták, hogy azok proinflammatoricus és kemotaktikus hatású citokinek egész sorának, köztük granulocita-macrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF), interferon-gamma (IFN- γ), interleukin (IL-) 1-alfa és -béta, IL-6, IL-8, monocita kemotaktikus protein (MCP-) 1 és tumornekrózis faktor (TNF-) 1-alfa termelődését képesek előidézni. Ezek a citokinek aktiválják a neutrofil granulocytákat és egyéb fagocitákat, valamint az alternatív úton a komplementrendszer, a kininkaskádot és a haemostasist. A proinflammatoricus és prokoaguláns állapot, valamint az endothelialis diszfunkció előidézésén keresztül az LPS-ek hozzájárulnak a távoli szervekben kialakuló történésekhez. A fog gyökércsúcsa körül elhelyezkedő szövetek megbetegítésében gyakran szereplő CMV és Epstein-Barr-vírus (EBV) ugyancsak képes ezen mediátorok termelődésének előidézésére.

Az elmúlt évtized új immunológiai és klinikai biokémiai eredményei értelmezhetővé teszik azokat az igényes tanulmányokból származó epidemiológiai megfigyeléseket, amelyek megerősítik azt a több évezredes véleményt, miszerint a szájüreg egészségi állapota kihat a szervezet egészének egészségére. Az ez irányú klinikai és experimentális kutatómunka korántsem tekinthető lezártnak. Fogorvos és általános orvos, köztük szülész-nőgyógyász, gyermekorvos, kardiológus, pulmonológus, reumatológus, szemész, bőrgyógyász és ortopéd szakorvosokból álló munkacsoportok gondosan megtervezett, multicentrikus vizsgálatai tisztázhatják a ma még csak körvonalaiiban felismert, ám népegészségügyi és nemzetgazdasági jelentőségű összefüggések részleteit.

A T-lymphocyták szerepe az immunválaszban

NAGY GYÖRGY

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika,
I Sz. Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport

A T-lymphocyták alapvető szerepet játszanak az adaptív immunválaszban. Felszínükön T-sejt receptort (TCR) hordoznak. A TCR nagyfokú változatosságot mutat, nagyságrendileg 10^{15} különféle TCR expresszáldhat. A TCR antigénprezentáló sejt által feldolgozott, és MHC1- vagy MHC2-molekulával együtt bemutatott peptidet ismer fel. A TCR rövid intracelluláris résszel rendelkezik, a hozzá nem kovalens módon kötődő CD3 felelős a jelátvitelért. A TCR aktivációja intracelluláris fehérjék foszforilációját eredményezi protein tirozinkinázo és szerinkinázo aktivációján keresztül, mely citoplazmatikus Ca^{2+} -szignálhoz, végül T-lymphocyta-aktivációhoz vezet.

Megkülönböztetünk az immunológiai folyamatok szabályozásában központi szerepet játszó helper T-lymphocytákat (Th) és elsősorban effektorfunkcióval rendelkező citotoxikus T-lymphocytákat (Tc). A T-lymphocyták fejlődése a thymusban zajlik, a szelekciós folyamatok során elpusztulnak azok a sejtek, amelyek nem képesek a saját MHC-vel együttműködni, vagy amelyek túl nagy affinitással reagálnak a saját antigénnel. A thymusban zajló szelekciós folyamatok során a T-lymphocyták mintegy 95 százaléka elpusztul. A potenciálisan autoreaktív T-lymfocyták thymusban történő eliminációját centrális toleranciának nevezzük.

A TCR szerkezete alapján megkülönböztetünk $\alpha\beta$ és γ T-sejteket. A β T-sejtek pontos funkciója, autoimmunitásban betöltött szerepe részleteiben még nem ismert. Az $\alpha\beta$ T-sejtek kétharmada CD4+, egyharmada CD8+ T-lymphocyta. A CD8+ T-sejtek MHC1-molekulával bemutatott saját peptideket, míg a CD4+ T-sejtek MHC2-vel bemutatott idegen antigéneket ismernek fel. CD8+ T-lymphocyták tumoros vagy vírussal fertőzött sejteket hatékonyan ismernek fel és eliminálnak. A CD4+ Th-sejtek alapvető fontosságát mutatja, hogy ezen sejtek csökkenő száma súlyos immundeficienciát okoz HIV-fertőzés során.

A CD4+ Th-sejtek funkcióiról, csoportjairól az elmúlt években jelentősen gyarapodtak ismereteink. A legtöbb CD4+ lymphocytára jellemző az általuk termelt citokinek mintázata. A Th1-sejtek elsősorban IL-2-t, IFN- γ -t, IL-12-t és tumornekrózis faktor alfa (TNF α) termelnek, jellemző transzkripciós faktoruk a STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4). A Th2-sejtek jellemző citokinjei: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 és IL-13, transzkripciós faktoruk a STAT6. A Th9 újonnan leírt Th-sejt-csoport, alapvető szerepe van a féregfertőzések elleni védekezésben, jellemző az IL-9-termelés. Th17-sejtek az erőteljes proinflammatoricus hatású IL-17 és IL-22 citokineket termelnek. A fokozott IL-17-termelésnek szerepe van többek között az SLE és az RA patogenézisében is, az IL-17 fontos potenciális terápiás célpont. Th22-sejteknek főként a bőrben játszott szerepe ismert, IL-22 a jellemző citokinjük. A follicularis Th-sejteknek alapvető szerepük van a B-lymphocyta-aktiválásban.

A TCR és az antigénprezentáló sejt (APC) által prezentált peptid/MHC komplex kapcsolódása vezethet T-lymphocyta-aktivációhoz. A TCR/peptid/MHC kapcsolódás helye az immunológiai szinapszis. További stimulációs szignálok is szükségesek a teljes T-lymphocyta-aktivációhoz, ezeket kostimulációs szignáloknak nevezzük. A legjobban ismert és legtöbbet tanulmányozott a T-lymphocyta CD28 és az APC CD80/CD86 kapcsolódásával létrejövő kosimuláció. A túlzott aktiváció esetén a T-lymphocyták citotoxikus T-lymphocyta-antigén (CTL4) proteint expresszálnak, amely a CD28-nál jóval nagyobb affinitással kötődik a CD80/CD86-hoz, és gátló hatása van a sejtaktivációra.

A közelmúltban leírt CD4+ T-lymphocyta csoport a szabályozó vagy regulátor T-sejtek (Treg) csoportja, ezek a sejtek

gátolják az immunválaszt több mechanizmussal. A Treg sejtek által termelt főbb citokinek: IL-10; IL-35, TGF- β (antiinflammatoricus citokinek), jellemző transzkripció faktoruk a FOXP3. A Treg sejtek gátolják a T-sejt-proliferációt, jellemzőjük a CD4- mellett a CD25-expresszió, a CD4 T-lymphocyták 5-10 százaléka Treg sejt.

A Treg sejtek gátolják az autoimmunitást, ezt perifériás toleranciának nevezzük. A CD4/CD25 Treg sejtek funkcionális zavarát leírták számos autoimmun betegségben. RA-ban károsodott a Treg sejtek funkciója, mely TNF-blokkolást követően részben helyreáll. SLE-ben, SSc-ben szintén ismert a Treg sejtek funkcionális zavara. A szabályozó T sejtek funkciójának, differenciálódásának szabályozása ma az immunológia és a reumatológia egyik legérdekesebb kutatási területe, a Treg sejtek terápiás célpontot is képeznek.

Számos szisztémás autoimmun kórképben leírják a T-lymphocyt-aktiválódás, citokintermelés vagy apoptózis eltéréseit. T-lymphocyták alapvető szerepet játszanak az RA-ban zajló gyulladásban, számos kísérletes és klinikai megfigyelés szerint. A T-sejt jelátvitelben szerepet játszó ZAP-70 spontán pontmutációja egerekben arthritishez vezet, amely szerológiai, hisztológiai és klinikai szempontból igen hasonló a humán RA-hoz. RA-ban szenvedő betegek synovialis T-lymphocytái a kontroll sejteknél kevésbé stimulálhatóak, csökkent a stimulációra mérhető interleukin-2- (IL-2-) és interferon- γ - (IFN- γ -) termelés. A TCR/CD3 komplex intracelluláris jelátvitelét szabályozó ζ -lánc expressziója csökkent RA-s betegek synovialis T-sejtjeiben, amely e sejtek csökkent aktiválhatóságát magyarázhatja. Kontroll T-lymphocyták TNF- β -kezelés hatására hasonló jelátviteli defektusokat mutatnak, mint a synovialis T-sejtek RA-ban: TNF- α csökkenti az aktivációra mérhető Ca^{2+} -szignált. Érdekes módon TNF-blokkoló kezelés helyreállítja a synovialis T-sejt-aktivációt RA-s betegekben.

T-lymphocyt jelátviteli defektusok szerepe jól ismert SLE-ben is. Érdekes módon SLE-s betegek T-lymphocytáin a nyugalmi Ca^{2+} -szint is magasabb, az aktiváció utáni percekben gyorsabb és nagyobb Ca^{2+} -szignál mérhető, ugyanakkor a fenntartott Ca^{2+} -szignál kisebb mértékű. SLE-ben az egyik legtöbbet vizsgált eltérés a jelentősen csökkent ζ -lánc-expresszió.

A gyulladásos bélbetegségek és az infekciók kapcsolata

PALATKA KÁROLY

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Gasztroenterológiai Tanszék

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) két fő klinikai formájának, a Crohn-betegségnek (CD) és a colitis ulcerosának (CU) a ke-

zelésében alkalmazott immunmoduláns (azathioprin, 6-MP, methotrexat) kezelés, valamint a biológiai szerek (TNF-alfa-ellenes antitestek) alkalmazása alapvetően változtatta meg a gyakorlatot, előtérbe helyezve az opportunista fertőzések megelőzésének, diagnózisának és kezelésének fontosságát.

Az opportunista fertőzések felismerése, szűrése, jelentős morbiditása és mortalitása, valamint a kezelés nehézségei komoly kihívást jelentenek. Vírusos, bakteriális, parazitás és gombás fertőzésekkel egyaránt számolni kell immunmoduláns kezelés során. Rizikófaktorokként szóba jön az alkalmazott kezelés dózisa és ideje, a beteg környezete, kora, a társbetegségek és a beteg tápláltsági foka (malnutritio).

Az epidemiológiai szempontból legfontosabb HCV-fertőzés szűrése ajánlott immunmoduláns kezelés előtt, bár a kezelés nem ellenjavallt krónikus aktív HCV-fertőzésben. A teendőket az IBD súlyossága és a májbetegség foka határozza meg. A HBV-fertőzés kizárására a HBsAg meghatározása kötelező biológiai kezelés előtt. A pozitív betegek nukleotid-analóg-kezelést igényelnek a HBV-fertőzés fellángolásának megelőzésére, függetlenül a vírusszámtól. A CMV-szűrés nem kötelező, a latens fertőzés nem jelent ellenjavallatot a kezelésre. Terápiarefrakter IBD vagy colitis tünetek esetén a CMV-fertőzés kizárása fontos, ha a fertőzés igazolódik, antivirális kezelés szükséges, az immunmoduláns kezelést pedig meg kell szakítani. Hasonló gyakorlat szerint történik a herpes simplex vírus fertőzés ellátása is. Az inaktivált influenza-vírust tartalmazó vakcina rendszeres alkalmazása javasolt, ugyanakkor gyengített élő vírust tartalmazó vakcina használata tilos.

Kiemelt jelentőségű a tbc-fertőzés. A latens fertőzés kizárása TNF-alfa-ellenes antitest kezelés előtt kötelező. A kezelés alatt fellépő fertőzés antituberkulotikus kezelést és a biológiai kezelés felfüggesztését teszi szükségessé. A Clostridium difficile- (C. diff.-) fertőzés jelentősége az elmúlt években növekszik. Az IBD független rizikófaktor a C. diff.-fertőzésnek. A gyulladásos bélbetegség fellángolása esetén a C. diff. A és B toxin meghatározása javasolt.

A parazitás és gombás fertőzések gyakorisága nem ismert. Figyelembe véve a fertőzések fokozott veszélyét IBD-ben, azok potenciális súlyosságát, a helyi epidemiológiai viszonyokat és az antibiotikus rezisztenciát, nemzeti ajánlások kidolgozása szükséges az optimális gyakorlat érdekében.

Staphylococcus-fertőzések a reumatológiában

PETROVICZ EDINA

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Budapest.

A staphylococcus baktérium előfordulása a természetben igen gyakori; az ember menedéket nyújt a baktériumnak a

bőrén és a nyálkahártyáin. Bizonyos körülmények hatására, a bőr és nyálkahártyák folytonosságának megszűnésekor a szervezetbe jutva, az immunrendszer gyengesége esetén válik kórokozóvá.

Megkülönböztetjük a koagulázpozitív *Staphylococcus aureus*-t és koaguláznegatív fajokát: pl. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*. A koaguláznegatív staphylococcusok a szervezetben idegen testek hiányában kevésbé patogének, ízületi gyulladásokban a protézisbeültetést követően kialakuló késői ízületi infekciókban (PII) van leginkább jelentőségük. A staphylococcusok egyéb fertőzések (pneumonia, endocarditis, lágyrészfertőzés stb.) mellett gennyes, szepikus arthritist, szepszist, osteomyelitist, ritkán reaktív arthritist okozhatnak. Szepikus arthritis, protézis jelenlétében kialakuló ízületi infekció esetén a fertőzésért felelős kórokozó a direkt invázió miatt kimutatható az ízületben. Reaktív arthritis esetén élő kórokozót nem lehet kimutatni, de az ízületi folyadékban a baktérium fehérje/DNS megtalálható.

A *Staphylococcus aureus* a leggyakoribb kórokozó baktérium a nongonococcalis ízületi gyulladások kialakulásában 2 évesnél idősebb gyermekekben és felnőttekben. Ez a patogén okozza a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekben gyakran kialakuló ízületi gyulladások 80%-át. Az általa okozott szepikus arthritis kifejezetten destruktív, terápia nélkül rapid lefolyású, nagy mortalitású (5–15%). Krónikus ízületi károsodás a fertőzések 25%-ában alakul ki. A protézisbeültetést követő 3 hónapon belül jelentkező ízületi gyulladást is ez a kórokozó idézi elő. A késleltetett, 3 hónapon túl (3–24 hónap) kialakuló protézisfertőzések kiváltásában a koaguláznegatív és a koagulázpozitív staphylococcusoknak egyaránt szerepük lehet a Gram-negatív aerob kórokozók mellett.

A szepikus ízületi gyulladások közel fele 65 éven felüli betegekben zajlik. A megbetegedetteknél a nemek megoszlása hasonló. A betegség előfordulási aránya Európában és az USA-ban közel azonos. A protézishez kapcsolódó ízületi gyulladás előfordulása 2–10%.

A kórkép kialakulását leggyakrabban a bőr és a nyálkahártya folytonosságának megszűnése miatt a sérülésen keresztül bejutó, véráramba kerülő kórokozó idézi elő. A synovialis hártya hypervascularizált, viszonylag zárt tér, a kórokozók könnyen megtelepedhetnek. Synovialis invázió, vasodilatatio, porckárosodás, destrukció, funkcióvesztés alakul ki a bakteriális fertőzés következtében.

A fertőzés a következő módokon terjedhet: hematogén úton, megelőző osteomyelitis, lágyrészfertőzés következtében, diagnosztikus vagy terápiás beavatkozások során, penetráló trauma esetén. A fertőzés forrása lehet az ízület punkciója, intraarticularis injekciós kezelés vagy a megelőző műtétek (artroszkópia, synovectomy, protézisbeültetés). Szepikus folyamat azonban olyan ízületekben is előfordulhat (például a sternoclavicularis, -costalis, sacroiliacalis ízület), ahol korábban nem volt közvetlen ízületi beavatkozás. Ilyen-

kor a véráramba került és a keringésben tartósan felelhető kórokozók patogén szerepét kell feltételeznünk. A csontban zajló *Staphylococcus aureus*-fertőzés, osteomyelitis is direkt ráterjedhet a közeli ízületre, gennyes ízületi gyulladást okozva. Fertőzött étellel bejutó kórokozó is okozhatja a fertőzést. Kockázati tényező az intravénás drogfogasztás, a szívbelhártya-gyulladás.

Klinikai tünetek. Az ízület(ek) fertőződésekor hirtelen felépő, intenzív fájdalom, az érintett ízület duzzanata, mozgáskorlátozottság jelentkezik (10-20%-ban polyarticularis). Az ízületi gyulladás jele a bőrpír, -vörösség, duzzanat az érintett ízület körül. A gyulladt ízület melegebb tapintatú az ellenoldali ízületnél, fájdalmas, a legcsekélyebb mozgásra (aktív, passzív) is fokozódik a fájdalom. Korán jelentkező általános tünet a magas láz, bacteriaemia kapcsán hidegrázás, levertség, étvágytalanság.

A betegek egy részében az előrehaladott életkor és a szervezet csökkent reakciókészsége miatt a klasszikus klinikai tünetek megjelenése nélkül is kialakulhat halálos kimenetelű szepikus infekció, gennyes ízületi gyulladás. A szervezet válaszreakcióját nagymértékben csökkenti a tartósan adott nagy dózisú szteroid és egyéb immunszuppresszív kezelés. Rheumatoid arthritisben a keringő baktériumok számára kiváló táptalajt jelenthet a vérbő, vizenyősen fellazult ízületi hártya. A betegek fokozottan fogékonyak, védekező képességük pedig jelentősen csökkent. *S. aureus* okozta ízületi gyulladás aktív rheumatoid arthritisben bármelyik ízületben előfordulhat. Irodalmi adatok egyértelműen jelzik, hogy diabetes mellitus egyidejű jelenléte jelentősen fokozza a szepikus infekció kialakulásának kockázatát.

Lokalizáció: felnőttekben a térdízület (50%) érintett leggyakrabban. Ezt követi csökkenő sorrendben a csípő- (20%), váll- (8%), boka- (7%), csukló- (7) és könyökízület (4%). Az egyéb ízületek (interphalangealis, sternoclavicularis, sacroiliacalis ízület) érintettsége 1-4%.

A kórkép diagnosztizálásához bakteriológiai vizsgálatok javasoltak, mivel a baktérium által kiváltott gennyes ízületi gyulladás esetén a baktérium a synovialis folyadékból/membránból kitenyészthető az antibiotikum-kezelés megkezdése előtt. Ajánlott a gyors diagnózishoz a synovialis minta Gram-festése, aerob, anaerob bakteriális tenyésztés, hemokultúra elvégzése minden esetben; a synovia általános analízise, LDH-, glukózárték meghatározása, kristályanalízis, fehérvérsejtszám-meghatározás, kvalitatív vérkép, gyulladásos paraméterek, C-reaktív protein, prokalcitonin vizsgálat. Képképző vizsgálatok, röntgenfelvétel, az ízület UH-, CT-, MRI-vizsgálata, csontszcintigráfia segítheti a diagnózist.

Szepikus ízületi folyamat esetén az ízületi folyadék purulens, az LDH-érték magas, alacsony a cukorszint, jelentősen magas a fvs-szám és 75-90% feletti a granulocyták aránya.

A betegség folyamán az ízületi mintavétel ismételtlen ajánlott. Az ismételt ízületi punkció célja a diagnosztikai vizsgálaton kívül a gennyes ízületi folyadék, gyulladásos termé-

kek eltávolítása, a tokfeszülés csökkentése, ezáltal a tünetek enyhítése. A kontroll mintavételek, vizsgálatok során a bakteriológiai tenyésztés, a fehérvérsejtszám-ellenőrzés a terápia hatásosságának követését teszi lehetővé.

Kezelés sikere a korán, a tünetek jelentkezését követő két napon belül elkezdett adekvát, tartós, intravénás antibiotikum-terápia függvénye. Szükséges az érintett ízület nyugalomba helyezése, indikált esetben sebészeti drénezés. A kezelés eredményességét befolyásolja az infekció fennállásának időtartama, a kórokozó virulenciája, a megbetegedett ízület (csípő), a beteg kora, védekező képessége, a kísérő társbetegség(ek). Rossz a prognózis, ha a terápia 7 vagy több napot késlekedett, a beteg idős, rheumatoid arthritisben szenved, a gyulladás a csípőízületet vagy a vállat érinti, vagy a kezelés ellenére a 7. nap után is pozitív a bakteriológiai lelet az ízületi folyadékban.

Az ízületi gyulladások egy részének kialakulása megelőzhető az ízületi beavatkozások alkalmával a sterilitás szabályainak szigorú betartásával, profilaktikus antibiotikum-terápia alkalmazásával, várható staphylococcus bacteriaemiával járó kórképekben a korán elkezdett antibiotikum-kezeléssel.

Szisztémás *Staphylococcus aureus*-fertőzést ritkán reaktív arthritis követhet, az irodalmi adatok alapján HLA-B27-negativitás esetén a folyamat enyhe fokú. *Staphylococcus epidermidis*-fertőzést követő reaktív artritisről is beszámoltak, a beteg HLA-B-pozitív volt. Reaktív arthritis esetén tartós nem szteroid gyulladásgátló terápia alkalmazása ajánlott.

Bőrgyógyászati góckérdés

REMENYIK ÉVA

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika

Ha egy betegen több szerv megbetegedése együttesen jelentkezik, az lehet véletlen egybeesés, vagy lehetnek egymással összefüggő betegségek. Utóbbi esetben lehet közös etiológiai faktor, patomechanizmus, és egyik vagy másik betegség elsődleges kiváltó szerepével is számolni kell. Tovább bonyolítja az oki összefüggések keresését és megítélését, hogy időben a két egymással összefüggő patológiai történet nem esik feltétlenül egybe. A bőr és az ízület együttes megbetegedése az utóbbi időben az arthritis psoriatica kapcsán előtérbe került. A közös gyulladásos patomechanizmus lehetővé tette egységes terápiás beavatkozások alkalmazását (methotrexat, TNF-gátlók).

Fertőzések is lehetnek közös etiológiai tényezők. A fertőzés érinthet 1. a két szervtől független szervet (mandula, fog, prostata stb.) vagy 2. a bőrfertőzés vezethet másodlagos ízületi károsodáshoz, esetleg fordítva, 3. az ízület fertőzéses

gyulladásá bőrbetegséget aktivál. A fertőzés nemcsak direkt, hanem másodlagosan, mint góc eredményezhet ismételt megbetegedést.

A lokális fertőzések, mint szisztémás betegségek forrása (infektív gócok) a XIX. század végén, XX. század elején vezető orvosi ideológiai irányvonal volt. A megítélése jelentősen változott az idők folyamán. A modern molekuláris technikákon alapuló kutatások árnyaltabb megismerése lehetővé teszi a patomechanizmusok pontosabb tisztázását. Így ma az innate vagy adaptív immunitás elemeinek patogének általi tartós aktivitásának tekinthetjük a fokális infekciók által triggerelt kórképeket. Ezek megfelelő genetikai eltéréssel rendelkező egyéneken az immunitás elemeinek aktiválásával, a gátló tényezők kiiktatásával, a gyulladás lecsengéséhez vezető reguláció zavarával jellemezhetők. A patogénasszociált betegségek elméletben elkülönülnek az autoinflammatoricus kórképektől, de az utóbbiak egyre szélesedő értelmezésében a szerzett kórformák esetén patogének trigger szerepe felismerhető. A szerteágazó patomechanizmust jól példázzák a PAPA-, SAPHO-szindrómák és a reaktív arthritisek.

A PAPA-szindróma pyogen arthritis, pyoderma gangraenosum és acne együttes előfordulása, mely a cryopyrin-asszociált periodikus autoinflammációs szindrómák közé tartozó öröklött kórkép. Az inflammosoma fontos gátló molekulája a pyrin, ennek fokozott megkötésével a mutáns fehérje (CD2BP-1) meggátolja az aktivált inflammosoma hatásának lecsengését a neutrofil leukocytákban. Ezek fokozott aktivitása felelős a steril ízületi gyulladásért és bőrgennyedésekért (acne pyoderma gangraenosum).

A SAPHO (synovitis, arthritis, pustulosis, hyperostosis, osteitis) változatos, a bőrt, csontot, ízületet, érintő ritka gyulladásos kórkép. Krónikus rekuráló osteomyelitis, akut vagy krónikus steril arthritis, steril osteitis valamelyike vagy kombinációja mellett jelentkező pustulaképződéssel járó bőrtünetek (acne, palmoplantaris pustulosis, psoriasis pustulosa stb.) jellemzi. A *Propionibacterium acnes*-re adott kórosan fokozott immunválaszt feltételeznek a kifejlődésében, melyben az innate és adaptív immunitás elemeit egyaránt gyanúsítják.

A reaktív arthritisek nagyobb része szexuális úton terjedő kórokozók (*Chlamydia*, *Ureoplasma*, *Mycoplasma*) által okozott infekciók után másodlagosan alakulnak ki, ritkábban enterális kórokozókkal (*Yersinia*, *Campylobacter*) függnek össze. Az urethritis/cevicitis mellett szemészeti panaszok, szájüregi fekélyek, psoriasiform bőrtünetek, talpi hyperkeratosis, monoarthritis (térd, sacroiliacalis ízület) jellemzi. A kórképben ma még csak a chlamydiaurethritis esetekben a HLAB27 gyakoribb előfordulása a bizonyíték a genetikai érintettségre. A patomechanizmusban a kórokozó egyes fehérjeire kialakult autoimmun keresztreaktivitás szerepét hangsúlyozzák.

A kórképek szokványos betegségaktivitást csökkentő kezelése mellett a patomechanizmussal összefüggő citokineket (IL-1, TNF-alfa, IL-6 stb.) célzó biológiai terápiáktól várható siker.

Osteomyelitis

RÓKUSZ LÁSZLÓ

Honvédkórház – Állami Egészségügyi Központ,
I. Belgyógyászati Osztály

Az osteomyelitis(ek) (OM) heterogén betegségcsoport, amelyre a csontvelő gyulladásos folyamata jellemző, lokális fájdalommal, progresszív csontdestrukcióval, sequestrumok képződésével kísérve.

Két fő formája ismeretes: a heveny és az idült OM. A heveny forma megjelenése gyermekkorban jellegzetes. Elsősorban véráramfertőzések következtében jön létre. A krónikus OM trauma, eszközös beavatkozások szövődményeként, háborús sérülések és időskori diabetes mellitusban fellépő alsó végtagi fekély miatt alakul ki.

Az OM-nek 4 stádiuma ismeretes: 1. medullaris, 2. felületes, 3. lokalizált, 4. diffúz. Fiziológiai klasszifikáció szerint A) normális gazdaszervezet, B) csökkent védekezőképességű beteg (Bs); lokális károsodást szenvedett beteg (Bl); ill. a kettő együtt (csökkent védekezőképesség + lokális károsodás, Bls). C) Kezelés ellenére rosszabbodó állapotú beteg.

Mikrobiológiai szempontból a legfontosabb kórokozók a Staphylococcus sp. (S. aureus és a koaguláznegatív Staphylococcusok). Utóbbiak a pozitív tenyésztések >50%-át adják.

Az akut OM heveny, szepszis folyamat. Jellemzői: láz, bacteraemia (50%), tályogképződés, adekvát kezelés nélkül gyakori a halálos kimenetel. Idült OM-re jellemző: lázas állapot, csontfájdalom, sipolyképződés, váladékozás, funkciókárosodás, sequesterek képződése, patológiás törések kialakulása, lágyrészkárosodás.

OM anatómiai lokalizációja: vertebralis OM; diabeteses láb szindróma; OM decubitus szövődményeként; koponyabázis OM; mandibula OM; krónikus relabáló multifokális OM.

A diagnózis főbb szempontjai: klinikai kép, laboratóriumi vizsgálatok [CRP, We, vérkép, minőségi vérkép, hemokultúra, aspiráció (mikrobiológiai és szövettani vizsgálat)]; radiológiai vizsgálatok (csont-rtg., UH, izotóp; CT, MRI); csontbiopszia.

A kezelés főbb szempontjai: Akut OM esetén a gyors diagnosztika; rapid, hatékony empirikus antibiotikum- (AB-) kezelés megkezdése, majd célzott AB-terápiára való áttérés. Az iv. AB-terápia átlagos hossza kb. 6 hét, ezt követően per os AB-terápia folytatása ajánlatos. Sebészi beavatkozás akut OM-ben ritkán szükséges. A gyógyulási arány kb. 90%-os. Idült OM-ben az időfaktorának kisebb szerepe van. Az adekvát AB-kezelés mellett ugyanakkor jelentős szerepe van a sebészi beavatkozásnak; főbb elemei: debridement, gerincstabilizáció, szegmentális resectio, rekonstrukció. A lágyrészek kezelése is elengedhetetlen (reinfekció; barrierfunkció; oxigénellátás, szénhidrát-anyagcsere helyzete meghatározó diabeteses láb infekciójában).

A megelőzés bizonyos kérdései: megfelelő sebészeti sebgyó-

gyulás, nyílt törések megfelelő ellátása, diabeteses beteg talpán a nyomási pontok megfelelő kezelése, decubitusellátás. Fontos a csapatmunka (belgyógyász, sebész, ortopéd sebész, érsebész, diabetológus, mikrobiológus, infektológus, radiológus, bőrgyógyász, neurológus, háziorvos, ellátó nővérek, dietetikus).

Az osteomyelitis osztályozása
(Cierny és Mader szerint – CID 1997.)

Anatómiai típus

Stádium 1.	Medullaris OM
Stádium 2.	Spf. OM
Stádium 3.	Lokalizált OM
Stádium 4.	Diffúz OM

Fiziológiai osztály

A) Normális gazdaszervezet

B) Csökkent védekezőképességű gazdaszervezet (Bs); lokálisan károsodott szervezet (Bl); az előző kettő együtt (Bls)

C) Kezeléssel rosszabbodó állapotú betegség

Bs		Bl	
Malnutritio	Vese-, májelégtelenség	Idült lymphoedema	Nagyér-kompresszió
Diabetes mellitus	Krónikus hypoxia	Kisérbetegség	Vasculitis
Immunbetegség	Malignus betegség	Vénás stasis	Extrém vágás; seb
Nagyon súlyos állapot	Immun-suppresszió és immunhiány	Radiációs fibrosis	Neuropathia
		Nikotinabúzus (≥2 doboz/nap)	

Az osteomyelitis antibiotikum-kezelése

Kórokozó	Választandó antibiotikum	
	Elsődleges	Alternatív szer
MSSA	Oxacillin 4 × 2 g iv.	Cefazolin, vancomycin, clindamycin
MRSA	Vancomycin 2 × 1 g iv.	TMP/SMX + Rifampicin
S. pneumoniae	Penicillin G 4 × 5 ME iv.* clindamycin	Cefazolin, vancomycin,

Kórokozó	Választandó antibiotikum	
	Elsődleges	Alternatív szer
β -haem. streptococcus	Penicillin G 3 × 5 ME iv.	Cefazolin vancomycin, clindamycin
Enterococcusok	Ampicillin 6 × 2 g iv.#	Vancomycin
Haemophilus influenzae B (β -laktamáz –)	Ampicillin 6 × 2 g iv.	TMP/SMX, ceftriaxon
Haemophilus influenzae B (β -laktamáz +)	Ceftriaxon 1 × 2 g iv.	TMP/SMX
K. pneumoniae	Ceftriaxon 1 × 2 g iv.	Ciprofloxacin, piperacillin/ tazobactam, imipenem
E. coli	Cefazolin 3 × 1 g iv.	Ciprofloxacin, ceftriaxon, imipenem
P. aeruginosa	ciprofloxacin 2 × 400 mg iv. v. ceftazidim 3 × 1 g iv.	Piperacillin/ tazobactam + aminoglikozid
S. marcescens	Ceftriaxon 1 × 2 g iv.	Imipenem, TMP/SMX, ciprofloxacin
Salmonella spp.	Ampicillin, ceftriaxon, ciprofloxacin (érzékenységi tesztől függ)	imipenem,
Bacteroides sp.	Clindamycin 3 × 600 mg iv.	Imipenem, metronidazol

* Érzékenység, mérsékelt érzékenység esetén. Ha rezisztens: ceftriaxon 1 × 2 g vagy vancomycin 2 × 1 g/d
Ampicillinrezisztencia – vancomycin jav. (tetracyclin, chloramphenicol ...)
TMP/SMX: trimethoprim+sulfamethoxazol

Musculoskeletal tuberculosis

SURÁNYI PÉTER

Kenézy Gyula Kórház, Reumatológiai Osztály, Debrecen

Hazánkban, ellentétben a fejlődő országokkal, a musculoskeletal tuberculosis ritka kórkép. Miután sok gyakoribb, eltérő etiológiájú betegség jár hasonló klinikai képpel, a diagnosztikus lehetőségek között későn merül fel a tuberculosis (TB), így prognózisa az elérhetőnél rosszabb lehet.

Az extrapulmonalis TB eseteknek kb. 10-15%-a érinti a mozgató rendszert, ezek felénél tüdőérintettség nem is mutatható ki. Veszélyeztetettek a rossz szociális körülmények között élők, a cukorbeteg, az uraemiások, a kortikosztero-

idot vagy egyéb immunszuppresszív gyógyszert (TNF-gátlók) krónikusan szedők és a malignus hematológiai kórképekben szenvedők. Hazánkban a HIV-fertőzés nem játszik lényeges szerepet. A betegség gyakrabban érinti a 30 év alattiakat és az időseket.

A kórokozó a primer gócból (tüdő, vese, nyirokcsomó) általában haematogen úton jut a mozgásszervrendszer különböző részeibe. A kórokozó *Mycobacterium tuberculosis* mononukleáris phagocyták bekebelezik. Ezek összeolvadásából epitheloid sejtek jönnek létre, melyeket lymphocyták vesznek körül. Ezt a kórszövettani struktúrát nevezzük tuberculomának. Később ennek közepe elhajtosodik, intenzívebb gyulladás esetén elfolyósodik, ún. hidegtályog alakul ki.

A musculoskeletal tuberculosis 50%-ban spondylitis formájában a gerincet érinti, gyakoriságban ez után következik a teherbíró nagy ízületek (csípő, térd), az izolált osteomyelitisek és myositisek. A lokalizációtól függetlenül a betegség kezdete lappangó, az induló tünet a lokális fájdalom, nyomásérzékenység, hőemelkedés, éjszakai veritékezés, étvágytalanság, fogyás.

A spondylitis leggyakrabban az alsó thoracalis és felső lumbalis csigolyákon jelentkezik. A fertőzés osteomyelitisként a csigolya corpusában kezdődik, és innen terjed az intervertebralis rés és a szomszédos csigolyák felé. Ellentétben más, hasonló klinikai képpel járó betegségekkel, a tbc-s spondylitis reparatív folyamatok nélkül zajlik (lysis sclerosis nélkül). Az érintett gerincszakasz körül szinte mindig kiterjedt lágyrészváltozás alakul ki hidegtályog, ill. epiduralis abscessus formájában. Utóbbi a csigolyák kompressziójával és a gerinc instabilitásával együtt myelonkárosodáshoz és paraplegiához vezethet. A hagyományos gerinc-röntgenfelvétel az első két hónapban teljesen negatív lehet, így korai felismerésre nem kellően szenzitív. Gyanú esetén a választandó képalkotó vizsgálat az MR. Dominálón a csigolya elülső részének destrukciója, a discus relatív megkíméltsége, több szegment érintettsége és a kiterjedt lágyrészabscessus segít elkülöníteni a gennykeltők okozta spondylitistól. A kórokozó feltétlenül szükséges kimutatásához mintát CT-vezérelt punkcióval kaphatunk.

A teherbíró nagy ízületek – csípő, térd – tbc-s gyulladása általában a szomszédos csontok osteomyelitiséből terjed az ízületre, de direkt synovialis szórás is előfordul. A betegség krónikus monoarthritis képeben zajlik. A synovialis folyadékból készült kenet mikroszkópos vizsgálatával saválló pálcát 10-30%-ban sikerül kimutatni, a tenyésztés 30-80%-ban eredményes. A biopszia szövettani feldolgozása és tenyésztése a leghatékonyabb, 94%-ban igazolta a fertőzést.

A tbc-s polyarthritis speciális formája a reaktívnek tekintett Poncet-betegség. Ez más szervek aktív fertőzése során jelentkezik, de a gyulladt ízületekből *mycobacterium* nem mutatható ki.

A musculoskeletal tuberculosis ajánlott kezelése a lokalizációtól függetlenül a hosszan tartó kombinált gátlószeres

kemothérapie. Leghatékonyabbnak az INH + rifampicin kombináció bizonyult, az első 2 hónapban még pyrazinamiddal kiegészítve. Ezzel a kombinációval 6–9 hónap alatt az esetek 90%-ában gyógyulás érhető el. Spondylitis esetében műtét javasolt, ha a kemothérapie sikertelennek látszik, neurológiai tünetek (paraparesis) lépnek fel, instabillá válik a gerinc, illetve kiterjedt paraspinalis abscessus kíséri a folyamatot. Súlyos károsodással és mozgáskorlátozottsággal gyógyult arthritis után protézis csak évek múlva, rövid előzetes és hónapokon át tartó utólagos kemothépiás védelemben végezhető.

Optimális esetben a fertőzés legfeljebb minimális reziduális elváltozásokkal gyógyul. Késve indult kezelés esetén már maradandó deformitások alakulnak ki, a gyulladás helyén letokolt, kalcifikálódó, elsajtosodó krónikus granuloma maradhat vissza. Még rosszabb esetben a fertőzés lokálisan terjed vagy miliáris szórás után akár halálhoz is vezethet.

Szeepszis immunkárosodott betegekben

SZALKA ANDRÁS

Szent Imre Kórház, Budapest

A múlt század hatvanas éveinek kezdetéig az a fogalom, hogy immunkárosodott beteg (angolul: „immunocompromised hosts” – ICH), nem létezett. A különböző malignus hematológiai kórképek citosztatikus kezelése indította el az e csoport kialakulásához vezető folyamatot. Fokozatosan idesorolták a transzplantáción átesetteket, az immunpatológiai kórképben szenvedőket, a szteroid- és/vagy immunmodulációs kezelésben részesülőket, a HIV/AIDS-eseket. A kör egyre bővült. Kiderült, hogy az immunológiai szempontból még (koraszülöttek) és már (idősek) nem teljes értékűek is csökkent védekezőképességűeknek tekintendők. Ma már ott tartunk, hogy számos belgyógyászati betegségben szenvedő egyént (pl. diabetes mellitus, cirrhosis hepatitis, uraemia, splenectomián átesettet stb.) sem tekintünk – minden szempontból – immunológiailag tökéletesnek. A statisztikai adatok azt mutatják, hogy kb. a lakosság 15–20%-a csökkent védekezőképességű.

Mit is jelent a csökkent védekezőképesség fogalma? Egy mondatban úgy lehet összefoglalni, hogy a fertőzések szempontjából számos rizikótényezővel rendelkeznek, összehasonlítva az egészséges hasonló korúakkal. Ez azonban nemcsak azt takarja, hogy a csökkent védekezőképességűekben gyakrabban keletkeznek infekciók – igen sokszor sokkal súlyosabb invazív kórképek (pl. szeepszis) is –, mint a rizikótényezővel nem rendelkezőkben, hanem azt is, hogy olyan mikroorganizmusok is képesek fertőzést kiváltani, amelyek egészségesekben nem, vagy alig okoznak megbetegedést.

Az immunológiai károsodás helye és mértéke meghatározza, hogy leggyakrabban mely kórokozók és milyen súlyos

fertőzést okoznak. Mivel e fertőzések jelentős része invazív, szisztémás fertőzés, az empirikus antimikrobás kezelés megválasztását is megalapozza az adott betegségben kialakult, fertőzésre hajlamosító rizikótényezők ismerete.

A szeepszis kezdetén a diagnózis megállapítása, minél korábban, meghatározza az életben maradási esélyeket. Tehát csak az irreverzibilis elváltozások (szervek működési elégtelensége, befolyásolhatatlan vérnyomáscsökkenés) kialakulása előtt lehet eredményesen beavatkozni. A statisztikai adatok is azt mutatják, hogy a szeepszis kezdetén a letalitás 10–15%, súlyos szeepszisben 20–30%, szeptikus shockban 40–60%.

Abban az esetben, ha a szeepszis szinte valamennyi tünete és panasza felismerhető, a diagnózis megállapítása nem nehéz. Ugyanakkor alkoholistákban, diabetes mellitusban, idősekben és újszülöttekben, cirrhosis hepatitisben, neutropeniás betegben, uraemiában, szteroidkezelésben részesülőekben a tünetek és panaszok sokkal kevésbé kifejezettek, illetve hiányozhatnak. Idős, láztalan betegben gyakran előfordul, hogy a hyperventilatio és a tudatzavar utalnak csupán az induló szeepszisére.

A kémiai laboratóriumi vizsgálati eredmények (kiemelten a procalcitonin-meghatározások) segíthetik az orvost a gondolkodásában, de nem ez a döntő, hanem a klinikai kép. Végeredményben kimondható, hogy a szeepszis diagnózisának megállapítása a klinikus szintetizáló képességén alapszik, mert egyetlen panasz vagy tünet sincs (ez különösen vonatkozik az immunkárosodott betegekre), amely egyértelműen szeepszisére utalna.

Becslések szerint világszerte naponta 1400 szeepszis végződik halállal, és évente 1,5%-kal emelkedik a szeepszisben megbetegedettek száma. Átlagban minden 3–4. beteg a diagnózis megállapítása után 1 hónapon belül meghal. Ezek a 28 napos letalitási adatok emlékeztetnek a múlt század hatvanas éveiben jegyzett infarctus myocardi halálzási mutatóira. Amíg az utóbbi 10–15 évben az infarctus myocardi területén kifejezett javulás tapasztalható, addig szeepszisben egyre többen halnak meg. Érdemes arra is kitérni, hogy fél évvel a szeepszis lezajlása után csak a betegek 40–50%-a marad életben. Ez pedig azt mutatja, hogy a szeepsziséből látszólag gyógyult betegek egy nem kis hányada továbbra is az esendő csoportjába tartozik.

Infekciók malignus kórképekben és citosztatikus kezelés mellett

SZEKANECZ ÉVA

Debreceni Egetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Onkoterápiás Tanszék

Az infekciók és a rosszindulatú daganatos betegségek közt nagyon sokrétű, bonyolult kapcsolatrendszer áll fenn. A

rákos betegek fertőzések állapotai a megszokottnál súlyosabb, illetve attól eltérő formában jelentkeznek, tartamuk is általában lényegesen hosszabb. Az ilyenkor adott onkoterápiás szerek a malignus alapbetegségen túl tovább gyengítik az immunrendszert, így az életveszélyes kimenetel elkerülése érdekében fontos a kórélettani mechanizmusok, a klinikai manifesztációk és a terápiás útmutatások minél részletesebb ismerete. A malignus daganatok és az infekciós folyamatok nagyjából három fő konstellációt alkotnak:

Egyrészt, ismert tény a vírusinfekciók etiológiai szerepe magának a malignus folyamatnak a kialakulásában is – klaszikusan a HPV, CMV, HIV és EBV ilyen hivatkozású irodalma a legnagyobb. Egy 2008-as publikációban olvasható, hogy már 1890-ben született egy skót közlemény, amely a „tuberkulózis típusú” baktériumban vélte megtalálni a malignus elváltozásért felelős mikroorganizmust.

Másrészt, a daganatellenes kezelések egyik legfontosabb szövődménye is az infekció, mely a citotoxikus jelleg miatt különböző súlyosságú csontvelői működészavart okozhat. A sugár- és citosztatikus kezelések jelentősen gyengítik az immunrendszert. Az onkológiai műtétek is egy lehetséges behatolást jelentenek exogén, fertőzést okozó ágensek számára. A biológiai terápiák során pedig az élettani szint sokszorosát meghaladó mennyiségben adunk a betegnek antitesteket, citokineket, illetve egyéb, immunológailag aktív anyagokat. Az immunszupprimált állapot kedvez a bakteriális, vírális, illetve gombás fertőzések terjedésének is. A malignus alapbetegség annak a rizikóját növeli lényegesen, hogy mindezen infekciók lényegesen súlyosabb, életet veszélyeztető lefolyására lehet számítani. Az infekció első tünete általában a láz. A fentiek alapján elmondható, hogy a lázas neutropenia a kemoterápia egyik legsúlyosabb kockázati tényezője, mely még a manapság elérhető gyógyszerek mellett is életveszélyes állapotként kezelendő!

Végül, de nem utolsósorban, a daganatellenes kezelések kapcsán fellépő infekciók prevenció és terápiás irányelveit kell kiemelni. A súlyosabb lefolyás, a makacsabb tünetek és a beteg általános állapota miatt a kezelés nehezebb, mint „banális” fertőzések esetén. Amint az onkoterápia esetében, itt is kardinális kérdés a korai felismerés a kezelési eredményesség, illetve a beteg életminőségének javítása érdekében.

A megelőzés szempontjából nagyon fontos a betegellátó szakemberek (orvosok és onkológiai nővérek) tájékoztató szerepe. Nélkülözhetetlen a beteg tájékoztatása betegségéről, aktuális állapotáról, a kezeléssel és annak várható szövődményeiről. Banálisnak tűnő, mégis nagyon fontos téma a biztonságos/megfelelő táplálkozás, a személyes és ételhygiéné, a közösségi magatartás, a klinikai tünetek értelmezése, vagy pl. a centrális véna katéterek és táplálászondák gondozásának kérdése. Fejlettebb államokban e témákban komoly betegdukációs programok érhetők el.

A terápiás elvek vonatkozásában még mindig dúlnak viták a profilaktikus antibiotikus kezelésekről, de saját gyakor-

latunkban inkább nem adunk ilyen kúrákat. Kuratív céllal a széles spektrumú antibiotikumok adása a bázis. Részletes laboratóriumi vizsgálati leletek elengedhetetlenek a kombinációs kezelés összeállításában.

Viszonylag új „fegyver” a palettán a kolóniastimuláló faktorok csoportja, emellett – a nemzetközi irányelveknek megfelelően – alkalmazunk kortikoszteroidokat, illetve tüneti szereket, szükség esetén antimycoticus kezelést is.

Az onkológusnak és a daganatos betegekkel foglalkozó, más diszciplínában dolgozó orvosoknak, nővéreknek tisztában kell lenniük, hogy a malignus alapbetegség és az alkalmazott citosztatikus terápia különösen magas rizikót jelent a különféle fertőzések szempontjából.

A tbc helyzete Magyarországon

SZILASI MÁRIA

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tüdőgyógyászati Klinika

A nyolcvanas évek elején, mintegy 100 évvel az után, hogy Robert Koch 1882-ben kimutatta a tuberculosis kórokozóját, sokan úgy gondolták, hogy a betegség az ezredfordulóra teljesen eltűnik.

Sajnos a betegség ismét támad, és ma minden erőfeszítésünk ellenére a legnagyobb számban halált okozó fertőző megbetegedés a világon. Ez magyarázható azzal, hogy egyes emberi populációk fokozottan fogékonyak, mint például az AIDS, vagy más miatt gyengült immunrendszerű tömegek a harmadik világban, valamint a fejlett országok hajléktalanjai esetében. Figyelembe kell venni azt is, hogy egyre több a multirezisztens törzs is, és humán patogénné válnak a korábban emberre veszélytelen, ún. atípusos mycobacterium fajok.

Régészeti leletek bizonyítják, hogy a tuberculosis régóta ismert megbetegedés. Több ezer éves múmiákon, csontmaradványokon ismerték fel a nyomait, azonban a kór lényege sokáig rejtve maradt, egészen a XIX. századig. A XVIII. században az urbanizáció, iparosodás elterjedésével, a városi nyomornegyedek kialakulásával a szorosabb, zsúfolt együtt éléssel endémiából epidémia lett, és a XIX. században érte el a járvány Kelet-Európában a csúcspontját.

A fertőzés a társadalom minden rétegét érintette. Fontos lépés volt, hogy Robert Koch 1882-ben felfedezte a tuberculosis baktérium patogenitását. Magyarországon a járvány a XX. század elején indult, ekkor 15 millió lakosból egy év alatt 70 000 halt meg gümőkórban, tetőpontját a századforduló utáni években érte el (a tbc-mortalitás meghaladta a 400‰-t). Az I. világháború után a helyzet kissé javult, a folyamatos javulást a II. világháború kitörése szakította meg. Egymás után nyíltak a szanatóriumok, és kialakult a tüdőgondozók hálózata.

Az 50-es években ismét új lendületet kapott a tbc elleni küzdelem. Az incidencia az 50-es évek elején még 400‰ volt. 1989-re 33‰-re csökkent, azóta azonban lassú emelkedés észlelhető.

A 60-as években már erőteljes fejlesztés indult meg. A BCG oltás, rendszeres lakosságszűrés, ingyenes gyógykezelés és új fekvőbeteg-intézetek megteremtették a tuberculosis elleni hatásos küzdelem lehetőségét.

Mint említettük, Magyarországon voltak olyan optimista becslések, amelyek szerint 2000-re a tuberculosis csak sporadikus megbetegedés lesz Európában és nálunk is. Sajnos az elmúlt évek eloszlatták ezt az optimizmust.

A tbc-t nem győztük le, még kevésbé irtottuk ki. Itt van, pusztít ma is.

A gyógyszeres éra, a társbetegségek, immunológiai kórképek következtében a betegség klinikai képe némileg változott, ami megnehezíti a múlt hatalmas ismeretanyagának felhasználását, egyszersmind szükségessé teszi, hogy a tbc-vel ismét foglalkozzunk, nemcsak a betegágnál, hanem a kutatólaboratóriumokban is.

Nem változott azonban az a megállapítás, mely szerint a tbc-nek igen szoros gazdasági, szocio-kulturális összefüggései vannak, ezért a betegség elleni küzdelem továbbra is nagy szervezetséget igénylő állami feladat.

Új jelenség, amit évekkel ezelőtt már prognosztizálni lehetett, hogy a tbc-incidencia 1996 óta tartó egyenletes csökkenése országosan is megállt. Köszönhetően elsősorban a fővárosban és az északkeleti megyékben észlelt nagyobb arányú emelkedésnek, az országos incidenciaérték is romlott (18,0/100 000).

Sürgős szervezési és főképpen igazgatásrendészeti intézkedésekre van szükség annak érdekében, hogy ismét csökkenhessen az újonnan észlelt betegek száma. Az észlelt incidenciaemelkedés hátterében több ok húzódik. Az egyik ok a leszakadt, elszegényedett, egészségtelen életmódot folytató társadalmi réteg szélesedése. A tbc régen – és ma is – elsősorban a rossz szociális körülmények között élő emberek körében terjedt.

A másik ok a rosszul kooperáló, betegségtudattal nem rendelkező betegek „eltűnése”. 2010-ben mintegy 150 ilyen fertőző beteg volt ismeretlen tartózkodási hellyel az országban. A tüdőgyógyászati szakma évek óta szorgalmazta mindazokat az igazgatásrendészeti, jogszabály-alkotási intézkedéseket, a kényszerfelkutatás és a kényszerszűrés jogi intézményének a bevezetését, amelyek gátat szabhatnak annak, hogy ezek a betegek megfertőzhessék a környezetüket. Sajnálatos módon az elmúlt években a személyes szabadság joga magasabb rendű lehetett a társadalom fertőző betegségtől való védelménél.

Örvendtes, hogy 2011-ben az adatvédelmi jogszabály módosításával végre megteremtődött a kényszerfelkutatás, vagyis a fertőző tbc-s „eltűntek” országos körözése, de még mindig hiányzik a rendszerből a külföldön széleskörűen alkal-

mazott kényszerszűrés intézménye. Az emelkedő incidencia harmadik oka adminisztratív lehet, a korábbi surveillance rendszer pontatlanságaiból is adódhat. Az online rendszer, a korábbi év végi késelelem miatti alulreprezentáció nélküli valamennyi esetet tartalmazza. Ugyanakkor komoly figyelmeztetés az, hogy 21-ről 38-ra emelkedett a 15-19 éves korcsoportban a friss megbetegedések száma.

A legnagyobb epidemiológiai gondot a hajléktalan tbc-s betegek növekvő száma jelenti. Amíg 2009-ben 137 új hajléktalan tbc-s beteget jelentettek, 2010-ben ez a szám 200-ra növekedett. Sajnálatos módon körülből kerülnek ki nagy számban az „eltűnt”, nem kezelt esetek is. A jelenség további szakmai és szervezési, rendészeti intézkedéseket kíván. A többi kockázati tényező között továbbra is elenyésző a tudomásunkra jutott HIV-pozitív tbc-s betegek száma, és továbbra is alacsony a drogfüggők aránya. Nem növekedett jelentősen az immigráns tbc (11-22). Az egészségügyi dolgozók száma nem változott (29-26), és nem jelentős a börtönből jelentett esetszám sem (18). Növekedett ugyanakkor a diabeteses (43-73) és ez immunuszupprimált betegek száma (87). Itt azonban meg kell jegyeznünk, hogy korábban ebben a rovatban csak a szteroidkezelést jegyeztük, idén azonban már ide soroljuk a különböző biológiai terápiában részesülő betegeket is.

A felfedezés módját illetően tovább nőtt azoknak a száma, akiket más szakorvos, illetve a háziorvos küldött el valamilyen panasz miatt pulmonológushoz (36,7-39,5%). Csökkent a szűrést követően kiemelték aránya (27,1-26,1%). Emelkedett valamennyire a kontaktszűréssel, illetve munkaalakmassági szűrővizsgálattal felfedezett betegek száma. A jogszabályi intézkedések hatása, hogy egyre kevesebb az önként jelentkezettek aránya (13,1-8,2%).

Infekciók szerepe az autoimmun betegségek patogenezisében

SZÜCS GABRIELLA

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

Az autoimmun betegségek kialakulásában a környezeti tényezők közül jelentős szerepük van a különböző infekcióknak, infektív ágenseknek. Alapvetően 5 mechanizmus ismert, amely révén az infekciók különböző autoimmun kórképek kialakulásához vezethetnek: 1. Molekuláris mimikri révén, ahol a fertőző ágens egy epitópja hasonló a saját antigén szerkezetéhez. 2. „Epitópspredding” révén, ahol az antigénprezentáló sejtek fokozott aktivációja az antigén túlzott (over)prezentációját eredményezi, ami számos különböző T-sejt-populáció aktivációjához vezet, ezzel indukálva autoimmun folyamatot. 3. Az infekció által kiváltott poliklonális B-

sejt-proliferáció révén, ami fokozott antitest- és immun-komplex-képződéshez vezet; ezek lerakódva szövetkárosodást okoznak. 4. Ún. bystander aktiváció révén, ahol a fokozott citokintermelődés autoreaktív T-sejt-expanziót eredményez. 5. Virális és bakteriális szuperantigének kötődnek a T-sejt receptor béta-lánc variábilis doménjéhez, ami így többféle MHCII molakula kötésére képes, függetlenül a T-sejtek specificitásától, és ezáltal indít el autoimmun folyamatokat (pl. Wegener-granulomatosis).

Az autoimmun betegségek egy részében az infektív ágens által kiváltott autoimmun folyamatban a type I interferon (IFN) molekulacsaldának van szerepe. A vírusok, de emellett autoantitest + DNS/RNS-tartalmú antigénből álló immunkomplexek is indukálják az antivirális hatású type I interferon termelődését. A type I IFN patológiás túlprodukciója igazolódott SLE-ben, I-es típusú diabetes mellitusban, dermatomyositisben, Sjögren-szindrómában is, ahol a type I IFN valószínűleg az autoimmun folyamat stimulátora. A betegségek hátterében a type I INF szignálútvonalban szerepet játszó gének polimorfizmusai is kimutathatók, mint fogékonysági tényezők, például az interferon regulatórikus faktorok (IRF3, -5 és -7). Az autoimmun folyamat kialakulását befolyásolja még a vírusinfekciók vagy bakteriális lipopoliszacharidok által aktivált toll-like receptorok (TLR) működése, génpolimorfizmusa is. A patogenezis lépéseinek jobb megismerésével párhuzamosan lehetőség nyílik új terápiás célpontok kifejlesztésére is az autoimmun betegségek kezelésében.

Bázisterápia és infekciók

TAMÁSI LÁSZLÓ

B.-A.-Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház
Szent Ferenc Kórház Telephely, Miskolc

Rheumatoid arthritisben (RA) gyakrabban fordul elő infekció, mint az átlagpopulációban. A fertőzés számos formában jelentkezhet, köztük leggyakoribb a bronchopneumonia és az urogenitalis fertőzés, valamint a szepszis.

A DMARD szerek alkalmazása RA-ban egyes esettanulmányok szerint fokozott infekciójárással jár. A gyógyszerek alkalmazása azonban csupán egy a többi rizikótényező között, mint pl. az életkor, a betegség tartama, az extraarticularis manifesztációk jelenléte, krónikus tüdőbetegség, alkoholizmus, diabetes mellitus és kortikoszteroid alkalmazása.

Methotrexat- (Mtx-) kezeléssel kapcsolatosan nyílt, retrospektív vizsgálatokban 0–16%-os előfordulásról számoltak be. Az Mtx hatásosságát vizsgáló kettős vak, randomizált tanulmányban a légzőszervi fertőzések gyakoriságát 33 esemény/1000 betegévre találták, emellett a húgyúti fertőzés előfordulási gyakorisága volt magas. Egy nagy beteganyagot felölelő másik retrospektív vizsgálatban az Mtx csoportban a

kórházi kezelést igénylő infekciók előfordulási gyakorisága 29,7% volt.

A herpeszvírus reaktivációja gyakoribb Mtx-kezelés alatt (RR: 1,37%).

Vannak azonban olyan vizsgálati adatok is, amelyek a kis dózisú Mtx-kezelés és az infekció előfordulása közötti összefüggést nem tudták megerősíteni. Perioperatív infekció előfordulása nem gyakoribb elektív ortopédiai műtétek kapcsán folyamatos Mtx-kezelés alatt. Így amennyiben specális kontraindikáció nincs, az Mtx-kezelés folytatását javasolják a műtét idején.

A jelenlegi álláspont szerint az Mtx enyhén fokozza a beteg fertőződési hajlamát, azonban lehetséges, hogy ebben a korábban említett más rizikótényezők is szerepet játszanak (pl. kortikoszteroid).

Leflunomid (Lef) kettős vak randomizált vizsgálatban az infekció gyakorisága a Lef és placebo csoportban nem különbözött szignifikánsan (1,0, ill. 2,1%). Két kettős vak vizsgálat 5 éves nyílt kiterjesztésekor a betegek 10%-ában jelentkező fertőzés volt, mely az esetek 23,4%-ában felső légúti fertőzés volt. Más vizsgálatok is megerősítették, hogy a Lef-kezelés a pneumonia miatti kórházi kezelés független rizikó-faktora.

Citosztatikumokkal végzett kezelés során legnagyobb a fertőzés kockázata, azathioprin esetében RR: 1,52, cyclophosphamid esetében RR: 3,2.

A chloroquin- és sulphasalazinkezelés a legbiztonságosabb a fertőzés szempontjából, inkább egyéb mellékhatások indokolják a kezelés felfüggesztését.

A hepatitis B-fertőzésen átesett RA-s betegekben a vírus reaktivációja jöhet létre DMARD-kezelés alatt, ezért a kezelés megkezdésekor HBsAg és HBeAg elleni antitest ellenőrzés indokolt lehet. Jelenleg azonban optimális terápiás protokollal nem rendelkezünk.

B-sejtek

UHER FERENC

Országos Vérellátó Szolgálat, Össejt-biológia, Budapest

A B-lymphocytákat, valamint a belőlük kialakuló plazma- és memóriasejteket sokáig csak miniatűr ellenanyaggyáraknak tekintettük, amiknek egyetlen funkciója a különböző antigéndeterminánsokat specifikusan felismerő fehérjemolekulák (antitestek) termelése. Ma már egyértelmű, hogy a B-sejt-készlet – a T-lymphocytá-repertoárhoz hasonlóan – összetett, több, részben eltérő eredetű, fenotípusú és funkciójú sejtpopulációból, illetve szubpopulációból áll.

A B1-es sejtek a filogenetikailag ősebb, elsősorban IgM és IgA izotípusú természetes autoantitesteket – azaz számos különböző antigénnel, többek között saját struktúrákkal is rea-

gálni képes, ún. polireaktív – ellenanyagokat – termelő B-lymphocyták. A természetes autoantitestek fontos szerepet töltenek be a szervezetben, mivel baktérium- vagy vírusfertőzés esetén ők képesek először reagálni a legelterjedtebb és az emberre nézve legveszélyesebb kórokozókval. Ugyanakkor – autoreaktivitásuk révén ők segítik az apoptotikus sejtek maradványainak és az oxidált zsíroknak az eltávolítását a keringésből. A szérumban található immunglobulinok nagy része ilyen természetes autoantitest. A B2-es B-sejtek a „klasszikus” adaptív humorális immunválasz effektorsejtjei. Fejlődésük során – a B1-es sejtektől eltérően – valószínűleg nem esnek át pozitív, csak negatív szelekción. Aktivációjukhoz nélkülözhetetlen professzionális antigénbemutató sejtek és T-lymphocyták közreműködése. Klonális expanziójukat és differenciálódásukat az általuk termelt ellenanyagok affinitásának növekedése (affinitásérés) és izotípusának megváltozása (osztályváltás) kíséri. A közelmúltban leírt regulátor (vagy B10-es) B-sejtek – elsősorban IL-10-termelésük révén – képesek gátolni mind a veleszületett (természetes), mind a szerzett (adaptív) immunválaszt.

A B-sejtek fontos szerepet játszanak az autoimmun betegségek kialakulásában és progressziójában is. Az aktivált B-lymphocyták professzionális antigénbemutató sejtek, amik különösen a saját struktúrák ellen irányuló, kóros immunválasz fenntartásában vesznek részt (sclerosis multiplex, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis). A patológias autoantitestek (myasthenia gravis, Graves-betegség, autoimmun haemolyticus anaemia) és immunkomplexek (SLE, RA) önmagukban, vagy különböző effektormechanizmusokat beindítva, közvetett úton okozhatnak betegséget. Az aktivált B-sejtek gyulladásos citokineket (TNF- α , IL-6) termelnek, és ektópiás nyirokcsomók megjelenését indukálhatják a betegség által érintett szervekben (lymphoid neo-organogenezis), például a synoviumban (RA) vagy a nyálmirigyekben (Sjögren-szindróma). Így az sem meglepő, hogy számos autoimmun betegség (RA, SLE) többé-kevésbé eredményesen kezelhető B-sejt-specifikus monoklonális ellenanyagok, anti-CD20 (rituximab) vagy anti-CD22 (epratuzumab) segítségével. Ugyanakkor, mivel a különböző autoimmun betegségekben eltérő a B-lymphocyták szerepe, a B-sejt-depléción akár ellentétes hatású is lehet, és a beteg állapotának rosszabbodásához is vezethet.

Reaktív arthritisek – 2011

VARJU TIBOR

Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

Reaktív arthritisnek (ReA) az olyan steril ízületi gyulladást nevezzük, amelyet egy előzetes extraarticularis infekció vált ki. Ez azt jelenti, hogy az ízület üregében szaporodó- és fertő-

zőképes kórokozó nincs. Jóllehet a potenciális patogének különböző antigénjeit, nemegyszer DNS-szekvenciáit a synovialis szövetekből molekuláris biológiai módszerekkel többen is kimutatták, a szóba jövő baktériumok egyikét sem sikerült az ízületből kitenyészteni.

A triggerelő kórokozók listája folyamatosan bővül (1. táblázat), a légúti infekciót követő ReA csak az utóbbi évtizedben nyert polgárjogot. A patomechanizmus szempontjából fontos, közös tulajdonságaik: a nyálkahártyákon keresztül fertőznek, intracellulárisan élnek, külső membránjuk meghatározó struktúrája lipopoliszacharid, némelyikük gennyes gyulladást is okozhat. A betegség incidenciája magas (15–30/100 000/év), a skandináv országokban nagyobb, mint a rheumatoid arthritisé. Figyelemre méltó, hogy egy svédországi populáció bázisú tanulmányban úgy találták, hogy az újkeletű ízületi gyulladások fele szorosan kapcsolható valamilyen előzetes infekcióhoz.

1. táblázat. A ReA-t indukáló leggyakoribb kórokozók

Enteralis	Urogenitalis	Légúti
Salmonella speciesek	Chlamydia trachomatis	Chlamydia pneumophyla
Campylobacter speciesek	Ureaplasma urealyticum	Streptococcus speciesek
Yersinia speciesek	Mycoplasma genitalis	Legionella pneumophyla
Shigella speciesek	Neisseria gonorrhoeae	Mycoplasma pneumoniae

A ReA patomechanizmusa rendkívül összetett, és nem kellően tisztázott, pedig valószínűleg prototípusként szolgálhatna más krónikus arthritisek (SPA, RA) kórfejlődésének jobb megismeréséhez is. A genetikai predispozíciót a legtöbb betegnél (30–90%) kétségkívül a HLA-B27 hordozza, azonban legalább további öt MHC antigén szerepe is feltételezhető. Mint közismert, az I. osztályú MHC elsődleges feladata intracelluláris antigének prezentálása a CD8+ T-sejtek számára. A HLA molekula antigénkötő helyének molekuláris szerkezete megszabja az általa megköthető oligopeptidek repertoárját, és ezáltal az antigénre adott immunválaszt is. Egy hipotézis szerint a B27 néhány szubtípusa a triggerelő patogének domináns antigénjeit tekintve „rossz prezentáló”, ezért a kórokozó hosszú ideig perzisztálhat a szervezetben, és antigénjeit a fagociták az ízületekbe (és más célszervekbe) szállítják, ahol gyulladást provokálnak. Egy újabb teória a problémát a B27 nehéz lánc fokozott homodimer képzési hajlamára vezeti vissza az endoplasmás reticulumban (protein misfolding disorder). Más feltételezések szerint a B27 molekula intracelluláris doménje és a bakteriális hő-sokkproteinek között kimutatható szerkezeti homológia a keresztreak-

ció miatt, inadekvát módon autoimmun folyamathoz vezethet.

A sejten belül regnáló kórokozók elleni küzdelemben a Th1 válasz játszik meghatározó szerepet. ReA-s betegeknél azonban magas IL-10-koncentráció mellett alacsony IFN-gamma és TNF-alfa-szinteket találtak, a Th2-dominancia pedig lehetővé teszi a patogének intracelluláris túlélését. A legújabb vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a posztinfekciós gyulladásokban nem a TNF-alfa, hanem az IL-6 szerepe a meghatározó, aminek komoly terápiás konzekvenciái lehetnek.

Egy friss infekció esetén a szervezet azonnali immunreakcióját természetes mintafelismerő receptorok (PRR) iniciálják, amelyek a mikroorganizmusok evolucionáriusan konzerált molekuláit ismerik fel. Legnagyobb jelentőségük a Toll-like receptoroknak (TLR) van, amelyek a dendritikus sejteken keresztül a később kialakuló adaptív immunválasz típusát is befolyásolják. A TLR4 néhány single nucleotid polimorfizmus (SNP) csökkent immunválasszal, fokozott infekciójajlammal, rossz antigénclearance-szel jár, a TLR ligandok hosszas jelenléte pedig megalapozhatja a krónikus ízületi gyulladásokhoz szükséges folyamatos antigéningert. A TLR2 két genetikai (R753Q és P631H) variánsáról bizonyították, hogy szignifikánsan gyakoribb ReA-s betegeknél.

A reaktív arthritisnek nemzetközileg elfogadott diagnosztikus kritériumai nincsenek, ezért a kórismét a következőkre alapozzuk:

1. A tipikus klinikai kép (szeronegatív, aszimmetrikus olygoarthritis, axiális érintettséggel, extraarticularis manifesztációkkal vagy ezek nélkül).
2. A megelőző infekció bizonyítása (az antecendens fertőzés anamnézise, a triggerelő mikroba kitenyészése vagy antigénjének kimutatása a primer infekcióból, ill. az ízületből, a kórokozó elleni antitestek kimutatása a szérumból).
3. Egyéb hasonló klinikai képpel járó betegségek kizárása.

A ReA prevenciójában, ill. kezelésében egyértelműen fontos a primer infekciók mielőbbi szanálása. A heveny arth-

ritis enyhítésére NSAID-ot, intraarticularis szteroidot, lokális hűtést alkalmazhatunk. A betegek jelentős hányada pár hónap alatt tünet- és panaszmentessé válik. Kisebb részükén azonban a gyulladás tartósan fennáll vagy többször recidivál, végül az SPA-tól klinikailag és radiológailag megkülönböztethetetlen állapot jöhet létre, jelentős funkciókárosodásokkal. A krónikus esetekben NSAID, lokális szteroid és fizioterápia mellett DMARD-okat adhatunk. A sulfasalazin, a methotrexat, a leflunomid és az azathioprin általában hatékonyan gátolják a perifériás ízületek destrukcióját, de az axiális elváltozásokat nem befolyásolják. Terápiarezisztens esetekben egyesek TNF-gátlással próbálkoznak, ez azonban a ReA etiopatogenezisét figyelembe véve nem tűnik logikus eljárásnak. Erre utal az is, hogy néhány egyéb okból anti-TNF-kezelésben részesülő betegnél ízületi gyulladás alakult ki. Tekintettel az eddig felhalmozódott ismeretekre, az IL-6-blokád lehet a leghésszerűbb megoldás. Ezt látszik igazolni, hogy minden egyéb terápiára rezisztens, krónikus ReA-ben az off-label adott tocilizumab drámai gyorsasággal okozott komplett remissziót.

A hosszabb távú antibiotikus terápiáról komoly viták folynak, számos régebbi tanulmány szerzője hatástalannak és szükségtelennek ítélte. Nemrég azonban az American Heart Association streptococcus-infekciót követő ReA esetén az egyéves penicillinprofilaxisra tett ajánlását megerősítette. Két újkelető placebokontrollált vizsgálat eredményei pedig arra utalnak, hogy az azonnal elkezdett 3 hónapos lymecycillin és ciprofloxacín monoterápia urogenitalis, ill. enterális ReA-ban a körlefolrás időtartamát szignifikánsan csökkenti, a késői prognózist javítja. A legújabb tanulmányban Carter és mtsai-nak chlamydiai indukált ReA-ben fél éves doxyciclin- vagy azithromycin + rifampin kombinált kezeléssel sikerült a kórokozó eradicióját elérni, amit a klinikai tünetek javulása követett.

Az előzőeket összegezve megállapíthatjuk, hogy a ReA körül ma még sok a megválaszolatlan vagy eldöntetlen kérdés. Éppen ezért az infekciók és az ízületi gyulladás kapcsolatára mind a kutatásban, mind a praxisban éberen kell figyelniünk, mert lehet, hogy a krónikus arthritisek rejtélyének kulcsát hordozzák.

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Biologikumok Alkalmazása Rheumatoid Arthritisben – Terápiafelmérés (BARAT vizsgálat): biológiai terápiát kezdő betegek klinikai és egészségügyi szolgáltatások igénybevételének jellemzői

PÉNTÉK MÁRTA^{1,2}, ROJKOVICH BERNADETTE⁴, CZIRJÁK LÁSZLÓ⁵, GÉHER PÁL³, KESZTHELYI PÉTER⁶, KOVÁCS ATTILA⁷, KOVÁCS LÁSZLÓ⁸,
NÁFRÁDI LILLA⁹, SZANYÓ FERENC¹⁰, SZÉKANECZ ZOLTÁN¹¹, TAMÁSI LÁSZLÓ¹², TÓTH EDIT², UJFALUSSY ILONA¹³, VARJÚ TIBOR¹⁴,
GULÁCSI LÁSZLÓ¹ ÉS A BARAT KUTATÓCSOPORT*

¹ Corvinus Egyetem, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Budapest

² Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai Osztály, Kistarcsa

Budai Irgalmasrendi Kórház ³I. Sz. Reumatológiai és ⁴II. Sz. Reumatológiai Osztály, Budapest

⁵ Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

⁶ Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, Reumatológiai Osztály, Gyula

⁷ MÁV Kórház és Rendelőintézet, Reumatológiai Osztály, Szolnok

⁸ Szegedi Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Klinika, Szeged

⁹ Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Reumatológiai Osztály, Szombathely

¹⁰ Petz Aladár Kórház, Reumatológiai Osztály, Győr

¹¹ Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

¹² Szent Ferenc Kórház Mozgásszervi Rehabilitációs Osztály, Miskolc

¹³ Állami Egészségügyi Központ, Reumatológiai Osztály, Budapest

¹⁴ Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jóna András Oktató Kórháza, Reumatológiai Osztály, Nyíregyháza

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja a biológiai terápiát kezdő rheumatoid arthritises (RA) betegek klinikai jellemzőinek, egészségügyi szolgáltatások igénybevételi adatainak felmérése. **Betegek és módszerek:** Tizenkét Arthritis Centrum bevonásával keresztmetszeti, retrospektív kérdőíves vizsgálatot végeztünk 2009-ben biológiai terápiát kezdő, felnőtt RA-s betegek bevonásával. A szociodemográfiai jellemzők mellett vizsgáltuk a standard klinikai paramétereket, kísérő betegségeket, gyógyszeres előzményeket, egészségügyi igénybevételi adataikat az elmúlt 12 hónapra vonatkozóan. **Eredmények:** A vizsgálatba bevont 116 beteg (nők 87,4%) jellemzői, átlag (SD): életkor 52,3 (11,7) év, betegségfennállás 9,3 (8,3) év, betegségaktivitás DAS28 6,17 (0,89), funkcionális állapot HAQ-DI 1,476 (0,653), egészségi állapot EQ-5D-index 0,348 (0,358). Fenntartó kortikoszteroidterápiát 72 (64,3%) kapott, a betegek szintetikus betegségmódosító terápiában részesültek, 35 (31,5%) beteg kombinációban. A nyugdíjasok, ill. rokkantnyugdíjasok száma 21 (19,0%), ill. 55 (48,0%) volt, kórházi felvételt 57 (50,0%), informális ellátást 77 (66,4%) beteg vett igénybe az elmúlt 12 hónap folyamán. A betegek többségét (71 beteg, 61,7%) más ellátóhelyről utalták a Centrumba. A biológiai terápia indítás oka elsődlegesen (106 beteg, 93,8%) a szintetikus betegségmódosító gyógyszer hatástalansága volt. **Következtetések:** Vizsgálatunk alapadatokkal szolgál a biológiai terápiára kerülő RA-s betegek ellátásának értékeléséhez, és ezen magas költségű gyógyszerek egészség-gazdaságtani elemzéséhez.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, biológiai terápia, egészségi állapot, egészségügyi ellátások igénybevétele

* BARAT kutatócsoport: Budapest, BIK (Reumatológia II): Fülöp Angéla dr.; Budapest, ÁEK: Tandari Magdolna dr.; Debrecen: Bodnár Nóra dr., Németh Ágnes dr., Szamosi Szilvia dr., Szűcs Gabriella dr., Váncsa Andrea dr.; Gyula: Abrudán Klára dr., Kovács Hajnalka dr., Závada Zsuzsa dr.; Kistarcsa: Bőjte Gyöngyi dr., Eiben Annamária dr.,

Sterba Gréta dr.; Nyíregyháza: Encs Erzsébet dr., Szabó Zita dr., Tisza Andrea dr.; Miskolc: Fazekas Katalin dr., Flórián Ágnes dr., Lukács Katalin dr.; Pécs: Niedermayer Dóra dr., Varjú Cecília dr.; Szeged: Balog Attila dr., Hulló Daniella dr.; Szolnok: Baksay Beáta dr., Bíró Judit dr., Gácsi Katalin dr.

THE BARAT STUDY: THE USE OF BIOLOGICS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Objectives: Our aim was to assess the clinical characteristics and patterns of health care utilisation of rheumatoid arthritis (RA) patients initiating biological therapy. **Patients and methods:** A cross-sectional, retrospective survey was performed in 2009 in 12 Arthritis Centres, involving biological therapy naïv adult RA patients initiating tumor necrosis alpha inhibitor therapy. Sociodemographic characteristics, standardized clinical measures were assessed, as co-morbidities, previous and present drugs and health care utilisation rates were surveyed for the past 12 months. **Results:** Altogether 116 patients were involved (females 87.4%), mean (SD): age 52.3 (11.7) years, disease duration 9.3 (8.3) years, disease activity DAS28 6.17 (0.89), functional status HAQ-DI 1.476 (0.653), general health status EQ-5D score 0.348 (0.358). Corticosteroid use occurred at 72 (64.3%) patients and all were taking synthetic disease modifying drug (DMARD), 35 (31.5%) patients were on combination of DMARDs. Twenty-one (19.0%) patients were retired and 55 (48.0%) were on disability pension, hospitalisation occurred at 57 (50.0%), informal care at 77 (66.4%) patients in the past 12 months. The majority (71 patients, 61.7%) were referred to the Centre from another care unit. Biological therapy was initiated mainly (106 patients, 93.8%) due to inefficacy of synthetic DMARDs. **Conclusions:** Our survey offers basic data to evaluate the status and care of RA patients receiving biological therapy and for the health economic analysis of these costly drugs.

Keywords: rheumatoid arthritis, biological therapy, health status, health care utilisation

Az elmúlt évtizedben az immunológia és a reumatológia páratlan fejlődésének nemcsak szemtanúi, de aktív résztvevői lehetünk. A rheumatoid arthritis (RA) betegség patomechanizmusának jobb megértése, a biológiai terápiák megjelenése új korszakot nyitott az RA betegség megközelítésében, a kezelés reális célja a megközelítőleg teljes egészségi állapot elérése lett [1–3]. A betegek gondozását rendre frissített szakmai irányelvek segítik, a betegség aktivitásának számszerű mérése, a funkcionális állapot rendszeres értékelése a rutin reumatológiai ellátás követelményévé, a mindennapi klinikai gyakorlat részévé vált [4].

A diagnosztika fejlődésének köszönhetően az RA-s betegek ellátása során egy-egy adott betegről egyre több, minőségi adatot tudunk nyerni (immunlaborok, képalkotó eljárások, betegségaktivitási kritériumok, progresszió értékelése), melyek segítik a terápiás döntéseket, hatékonyabbá teszik a kezelést. Csoportszinten azonban még mindig keveset tudunk a Magyarországon élő, megközelítőleg 50 000 RA-s betegről [5]. Nem ismerjük a betegek demográfiai, kórtörténeti és terápiás jellemzőit, egészségügyi és szociális ellátásuk vonásait, a betegség kimenetelét – beleértve a halálozást is – meghatározó tényezőket. Ezek az aggregált adatok talán első látásra nem tűnhetnek különösebben jelentősnek a betegágy mellett, és valóban, a gyógyító orvos elsődleges feladata – a helyes klinikai gyakorlatot követve – a rendelésen vagy a fekvőbeteg-ellátó intézményben megjelenő RA-s beteg magas szintű, orvostudományi bizonyítékokon alapuló ellátása. Az RA-s betegek csoportszintű adatainak megismerése azonban pontosan az egyéni betegellátást segíti, mert ezek elemzésével nyerhetünk olyan alapvető információkat a mindennapi klinikai gyakorlatról, mint pl. egy adott terápiára kerülő betegek testtömege (és annak változása), cardiovascularis előzményei (és jelen rizikója), fertőző betegségek eleleni átoltottsága (vagy annak hiánya), a fogamzóképes nők aránya (és akik teherbe esnek), különböző gyógyszerek

együttes szedése (vagy annak elmulasztása), a terápián megmaradás (és lemorzsolódás) arányai, ill. okai. Ezekre a kérdésekre nem adnak választ a randomizált kontrollált vizsgálatok, és a más országokban végzett felmérések sem feltétlenül relevánsak – az eltérő szakmai protokollok, egészségügyi és finanszírozási rendszer, gazdasági és kulturális környezet miatt – a hazai RA-s betegek [6–8].

Az első, RA kezelésére javallt biológiai terápia 2006-os társadalombiztosítási befogadása óta a finanszírozott terápiás paletta folyamatosan bővül, és költségvetési hatásuk is jelentős. Egy 2004-ben, közvetlenül a biológiai terápiák bevezetése előtt végzett multicentrikus felmérésből ismerünk bizonyos adatokat a hazai RA-s betegek állapotáról, azonban nem tudjuk, hogy a biológiai terápiára kerülő betegek valójában milyen pontokon és mennyiben különböznek ezektől [9, 10]. Az elmúlt 5 évben konferenciákon, ill. szakcikkekben számoltak be egy-egy centrumból a rutinszerű ellátásban megjelenő páciensekről, a biológiai terápiával kapcsolatos tapasztalatokról [11–17]. Még mindig keveset tudunk azonban a biológiai terápiával elért egészségjavulásról RA-ban, a szövődmények kockázatáról, az önellátási és munkaképesség változásáról, a családtagok életére vonatkozó hatásokról. Ezek az adatok alapvetőek lennének ahhoz, hogy számszerűsítve is fel tudjuk mutatni elsősorban magunk és a társszakmák felé, mit ért el a reumatológia az elmúlt évtizedben a hazai RA-s betegek ellátásában – hányan, kik, mennyit javultak, milyen területek várnak feltárára, mely pontokon szükséges változtatásokat bevezetni az ellátásban –, másrészt a társadalom és a finanszírozó felé, hogy a magas ráfordítással milyen egészségnyereségeket értünk el, ill. érhetünk el a jövőben.

Tanulmányunk célja a biológiai terápiát kezdő RA-s betegek kiindulási adatainak, egészségi állapotának, foglalkoztatottságának, az egészségügyi szolgáltatások igénybevételének felmérése és összehasonlítása korábbi hazai felmérések eredményeivel.

Betegek és módszerek

Betegek

Kérdőíves vizsgálatot végeztünk 2009 folyamán olyan felnőtt (≥ 18 éves), biztos RA diagnózisú betegek bevonásával, akiknél a szakorvos biológiai terápiát indított, és akik írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatba. A beavatkozással nem járó vizsgálat neve és akronimja Biologikumok Alkalmazása Rheumatoid Arthritisben – Terápiafelmérés (BARAT vizsgálat), etikai engedély száma 8-66/2009-1018EKU.

Vizsgálóhelyek

A vizsgálatban 12, biológiai terápia adására jogosult reumatológiai rendelés vett részt, nevezetesen: Állami Egészségügyi Központ, Reumatológiai Osztály, Budapest; Budai Irgalmasrendi Kórház, I. és II. Reumatológiai Osztály, Budapest; Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Reumatológiai Tanszék, Debrecen; Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Reumatológiai Osztály, Győr; Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Reumatológiai Osztály, Gyula; Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai Osztály, Kistarcsa; Szent Ferenc Rehabilitációs Kórház, Miskolc; Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jóna András Oktató Kórháza, Nyíregyháza; Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs; Szegedi Egyetem Szent Györgyi Albert Klinikai Központ, Reumatológiai Osztály, Szeged; MÁV Kórház és Rendelőintézet, Szolnok; Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt., Szombathely.

Kérdőíves felmérés: demográfiai adatok, kórelőzmény, ellátások igénybevétele

A biológiai terápia indításában részt vevő orvosok és maguk az RA-s betegek egy, a kutatócsoport által összeállított kérdéssort töltöttek ki. A kérdőív főbb tartalmi elemeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A demográfiai adatokat, a segédeszköz-használatot, a foglalkoztatottságot, orvosi viziteket, radiológiai vizsgálatokat, utazási és lakásátalakítási költségeket, valamint a nem finanszírozott ellátásokat, a más személy segítségének igénybevételét a betegtől kérdeztük, a betegség előzményeit, kísérő betegségeket, jelentősebb egészségügyi ellátásokat (gyógyszerek, kórházi ellátás) az orvos töltötte ki a rendelkezésre álló dokumentáció, illetve a beteg válaszai alapján. A biológiai terápia kezdésének okáról, a választott (indításra kerülő) biológiai terápiáról, annak dózisáról, illetve további betegségmódosító terápiák (Disease Modifying Antirheumatic Drug, DMARD) és a kortikoszteroid használatáról is az orvosoktól nyertünk információt.

Betegségaktivitás, funkcionális és egészségi állapot felmérése

Felmértük standard módon a betegség aktivitását (Disease Activity Score – 28, DAS28), illetve validált önkitöltős kérdőívekkel a betegek funkcionális képességeit (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) [18, 19].

A betegek egészségi állapotát az EQ-5D önkitöltős, általános egészségi állapot kérdőív magyar validált változatával is vizsgáltuk [20, 21]. Az EQ-5D kérdőív előnye, hogy rendelkezésre állnak vele hazai lakossági adatok, és más krónikus betegségekben is alkalmazták, így az RA-s betegek állapota összehasonlítható ezekkel a csoportokkal. Az EQ-5D kérdőív által leírható egészségi állapotokhoz hasznosság- (angol szóval: utility) értékek rendelhetők továbbá, mely szerint a tökéletes egészségi állapot értéke 1, a halál állapota 0-nak felel meg. A hasznosságértékek alapján számolják az egészség-gazdaságtani, költséghatékonysági elemzésekben alkalmazott életminőséggel korrigált életévet (Quality Adjusted Life Year, QALY): teljes egészségben (EQ-5D-index = 1) eltöltött 1 életév értéke 1 QALY, de ugyancsak 1 QALY, ha az egyén közepes egészségi állapotban (EQ-5D-index = 0,5) tölt el 2 évet [22].

Statisztikai feldolgozás

Az adatokat kódolt formában elektronikusan rögzítettük, és az adatok feldolgozását az SPSS 19.0® Programcsomaggal végeztük.

Eredmények

A vizsgálatba 125 beteget hívtunk meg, összesen 116 beteg esetén kaptunk értékelhető kérdőívet, az ő adataikat dolgoztuk fel. A válaszadók számát (n) az egyes paramétereknél külön is közöljük.

A betegek főbb jellemzőit és a felméréskor alkalmazott főbb gyógyszeres terápiáit táblázatos formában mutatjuk be, két másik hazai RA-s betegek részvételével készült felmérés adataival együtt (2. táblázat).

Demográfiai adatok

A biológiai terápiát kezdő legfiatalabb beteg 19 éves, a legidősebb 75 éves volt. A betegek legmagasabb iskolai végzettsége (n = 116): általános iskola 36 (31,1%), középiskola 56 (48,3%), főiskola 18 (15,5%), egyetem 6 (5,2%). A betegek közül 96 (82,8%) nem egyedül él a háztartásban. A foglalkoztatottsági adatokat az 1. ábra mutatja be. A betegek között 22 (19,0%) volt 62 éves vagy idősebb.

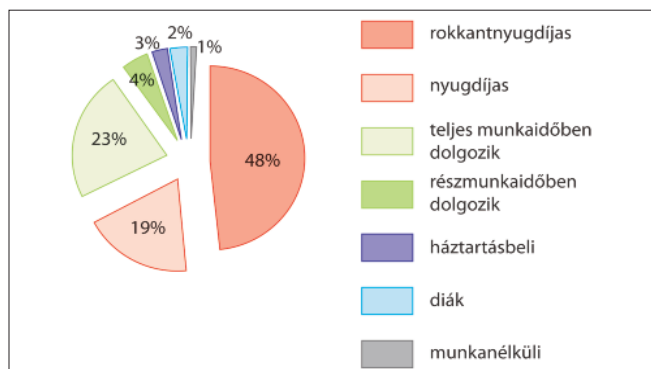
A rokkantnyugdíjasok (n = 55) között 54 (98,2%) beteg több mint 6 hónapja rokkantnyugdíjas, 33 (60,0%) válaszol-

1. táblázat. A felmérés során alkalmazott kérdéssor fő elemei

Vizsgált jellemzők	Részletes kérdések
Demográfiai adatok	A beteg neme, születési ideje; Iskolai végzettsége: általános iskola, középiskola, főiskola, egyetem.
Foglalkoztatottság	Nem dolgozik; Teljes munkaidőben dolgozik; Részmunkaidőben dolgozik (RA miatt igen/nem); Tartós betegállomány (RA miatt igen/nem); Rokkantt nyugdíjas (RA és/vagy egyéb betegség miatt). Betegállomány igénybevétele az elmúlt 6 hónap folyamán.
Betegségjellemzők	Gyulladásos ízületi betegség előfordulása a családban (diagnózis, rokonsági fok); Eddigi RA gondozási helye; RA diagnózis felállításának időpontja; Rheumatoid csomó megléte (igen/nem); Rheumatoid faktor pozitivitás (igen/nem); Marginális erózió (igen/nem); RA extraarticularis manifesztációk; Duzzadt, illetve nyomásérzékeny ízületek száma (28 ízület); We (mm/h), CRP (mg/l); Beteg véleménye az ízületi fájdalom mértékéről vizuális analóg skálán (VAS, 10 cm); Beteg véleménye a betegség aktivitásáról, VAS (10 cm); Orvos véleménye a betegség aktivitásáról, VAS (10 cm).
Kísérő betegségek	Angina pectoris, infarktus, coronaria-, ill. krónikus szívbetegség, magas vérnyomás, stroke, csontritkulás, csonttörések, hangulati élet zavara, cukorbetegség, légzőszervi betegség, allergia, egyéb; Gastrointestinalis (GI) előzmény, illetve alkalmazott készítmények: GI fekély ill. gasztroszkópia előfordulása a kórelőzményben, gyógyszeres terápiák az elmúlt 1 hónapban.
Betegségmódosító gyógyszerek	Megelőző DMARD terápia(ák) és a megszakítás oka; Jelenlegi DMARD terápia(ák) és dózisa; Az indításra kerülő biológiai terápia, további DMARD szedés.
Kortikoszteroidterápia	Lökésterápia (gyógyszer, dózis), illetve injekciós terápia (lokális, intraarticularis, intramuscularis) az elmúlt 1, ill. 12 hónapban; Per os fenntartó terápia jelenleg, illetve a biológiai terápia kezdése mellett.
Nem szteroid gyulladáscsökkentők	NSAID tabletta, kúp alkalmazása az elmúlt 1 hónapban (naponta/alkalomszerűen), injekció (hányszor), külsőleg alkalmazható krémek (tubusszám).
Segédeszköz-használat, más személy segítsége	Jelenleg alkalmazott segédeszközök: egy támbot, két támbot, könyökmankó, hónaljmanó, járókeret, Schanz-gallér, térdrogzító, medenceöv, ortopéd cipő, kádkapaszkodó, tolókocsi, egyéb; Más személy segítségére szorult-e RA betegsége miatt az elmúlt 1 hónapban? (igen/nem, hetente, illetve naponta hány órában)
Lakásátalakítás	Történt-e lakásátalakítás RA megbetegedése miatt az elmúlt 12 hónapban? (igen/nem, költsége)
RA miatti egészségügyi szolgáltatások igénybevétele	Az elmúlt 12 hónapban (hány alkalommal): Diagnosztikus eljárások: Ízületi röntgen (kéz, térd, gerinc, láb, csípő és egyéb), CT, MR; Orvoshoz fordulás: Családorvosi vizit, járóbeteg-szakrendelés (szakrendelékenkénti bontásban: reumatológia, immunológia, rehabilitáció, belgyógyászat, gasztroenterológia, ortopédia, sebészet, egyéb); Kórházi felvétel (osztályos bontásban: reumatológia, immunológia, rehabilitáció, belgyógyászat, gasztroenterológia, sebészet, ortopédia, egyéb), ezen belül ortopédiai műtétek; Egyéb terápiák: Gyógyfürdőjegy, Járóbeteg-fizioterápiás kúra, otthoni szakápolás (home care);
Társadalombiztosítás által nem térített egészségügyi ellátások	Szakorvosi vizsgálat, fizioterápiás kezelések, természetgyógyászati rendelés, egyéb ellátások igénybevétele az elmúlt 12 hónapban.
Utazás egészségügyi ellátás miatt	Lakóhely távolsága gondozóhelytől; Mentőszállítás, utazási utalvány igénybevétele az elmúlt 12 hónapban (hányszor).

2. táblázat. Biológiai terápiát kezdő RA-s betegek jellemzői két korábbi, RA-s betegek körében végzett hazai kérdőíves felmérés adataival történő összehasonlításban

RA-s betegek (zárójelben a jelen vizsgálatra vonatkozóan a válaszadók számát közöljük, n = ...)	Jelen multicentrikus vizsgálat	Hazai multicentrikus vizsgálat, 2004 [9]	Egy centrum vizsgálata, 2009 [14]	
	Biológiai terápiát kezdő betegek	Nem kapott biológiai terápiát	Az elmúlt hat hónapban nem kapott biológiai terápiát	Biológiai terápián levő betegek*
A betegek jellemzői, átlag (szórás)				
Betegszám (fő)	116	255	168	85
Életkor, év (n = 116)	52,3 (11,7)	55,5 (12,3)	57,8 (12,2)	52,9 (12,9)
Nők aránya, betegszám (%) (n = 116)	104 (87,4%)	218 (86%)	145 (86%)	75 (88%)
Betegségfennállás hossza, év (n = 112)	9,3 (8,3)	9,0 (9,3)	11,2 (10,6)	11,9 (7,0)
Orvos globális véleménye a betegségről, mm VAS** (n = 114)	68,5 (17,2)	39,2 (22,9)	26,1 (21,6)	24,0 (16,4)
Beteg globális véleménye a betegségről, mm VAS** (n = 106)	71,4 (15,4)	47,0 (22,8)	50,0 (26,1)	34,7 (23,8)
Beteg véleménye a fájdalom erősségéről, mm VAS** (n = 107)	69,7 (15,7)	48,7 (24,0)	49,1 (25,4)	34,8 (23,1)
DAS28 (We)** (n = 104)	6,17 (0,89)	5,1 (1,4)	4,5 (1,6)	3,8 (1,3)****
DAS28 (CRP)** (n = 100)	4,72 (0,83)	NA	NA	NA
HAQ-DI** (n = 113)	1,476 (0,653)	1,38 (0,76)	NA	NA
EQ-5D-index*** (n = 111)	0,348 (0,358)	0,46 (0,33)	0,483 (0,35)	0,608 (0,25)
EQ-5D VAS*** (n = 115)	49,2 (21,4)	51,7 (19,8)	58,1 (20,7)	63,9 (20,6)
Gyulladáscsökkentő terápiák, betegszám (%)				
Orális NSAID (rendszeres) (n = 115)	67 (58,3%)	69 (27,1%)		143 (56,5%)
Fenntartó kortikoszteroid (n = 112)	72 (64,3%)	121 (47,1%)		116 (45,8%)
DMARD terápia (n = 111), betegszám (%)				
Nem szed DMARD-t	0	31 (12,2%)		27 (10,7%)
DMARD monoterápia	76 (68,5%)	189 (74,1%)		206 (81,4%)
DMARD kombinációs terápia	35 (31,5%)	36 (14,1%)		20 (7,9%)
* Átlag 2,3 éve kapnak biológiai terápiát				
** A magasabb érték rosszabb állapotra utal				
*** A magasabb érték jobb állapotra utal				
**** A biológiai terápia indításkor a DAS28 átlag 5,9 volt				



1. ábra. Biológiai terápiát kezdő RA-s betegek foglalkoztatottsága

ta, hogy RA betegsége miatt lett rokkantnyugdíjas, 17 (30,9%) beteg az „RA és egyéb betegség miatt” választ jelezte meg. A rokkantság megállapított foka ($n = 52$): 100% – 3 beteg (5,8%), 67% – 39 beteg (75,0%), 54% – 2 beteg (3,8%), 50% – 4 beteg (7,7%), illetve 1-1 beteg válaszolta, hogy rokkantsági foka 90,0%, 73,0%, 62,0%, ill. 52,0%.

Összesen 35 beteg dolgozott (teljes munkaidőben: 26, részmunkaidőben: 5, rokkantnyugdíj mellett: 4), 23 (65,7%) beteg ugyanabban a munkakörben, mint az RA betegsége előtt, 9 (25,7%) betegnek módosult a munkaköre, egy beteg az RA miatt, egy másik beteg pedig attól függetlenül állást váltott (1 hiányzó válaszadó volt). A dolgozó RA-s betegek közül 3 (8,6%) vállalkozó, 32 beteg (91,4%) alkalmazott. A végzett munka jellege szerinti megoszlás: szellemi munka 15 (42,9%), szellemi és fizikai 15 (42,9%), könnyű fizikai 3 (8,6%), nehéz fizikai 2 (5,7%). Betegállományt RA miatt 17 (48,6%) beteg vett igénybe az elmúlt 6 hónapban, átlag 10,6 (SD = 30,0) napot.

Gyulladásos ízületi betegség családi halmozódása

A betegek megkérdezése alapján gyulladásos ízületi betegség 18 (15,9%, $n=113$) beteg családjában fordult elő a közeli vérrokonok között (3. táblázat).

Korábbi reumatológiai gondozás

A betegek megoszlása a biológiai terápia adására jogosult centrumba utaló orvosok között a következőképp alakult ($n = 115$): korábban is ebben a centrumban állt gondozás alatt 44 (38,3%) beteg, más intézményből reumatológus szakorvos 48 (41,7%), háziorvos 14 (12,2%), immunológus szakorvos 2 (1,7%), ortopéd szakorvos 1 (0,9%), más szakorvos 1 (0,8%) utalta be, valamint 5 (4,3%) beteg maga jelentkezett. A betegek az elmúlt 12 hónap folyamán rendszeres reumatológiai gondozás alatt álltak a kérdőívet kitöltő szakorvosok szerint, a betegek válaszai alapján reumatológiai rendelésen át-

3. táblázat. Gyulladásos ízületi betegség előfordulása közeli rokonok között ($n = 113$)

Rokonsági fok	Rheumatoid arthritis	Arthritis psoriatica
Nagyszülők	4	0
Szülők	11	0
Testvérek	2	1
Nagynéni vagy nagybácsi	0	0
Összesen, betegség szám (%)	17 (15,0%)	1 (0,9%)

lag 8,3 (SD = 5,3) alkalommal jelentek meg, családorvosnál RA miatt 6,6 (SD 7,7) alkalommal. A betegek átlag 44,9 (SD = 44,1) km-re laknak az Arthritis Centrumtól.

Klinikai jellemzők

A betegek testsúlya ($n = 106$) átlag 73,3 (SD = 17,2) kg, testmagassága 165,0 (SD = 8,4) cm volt, a nők között 23 (22,1%) rendszeresen menstruál.

Az RA fennállásának tartama 1–36 év között változott. Rheumatoid csomó 8 (7,2%, $n = 111$) betegnél volt észlelhető, rheumatoid faktor pozitivitást 93 (83,0%, $n = 112$) betegnél regisztráltak, kiséző ízületi erózió 87 (78,4%, $n = 111$), extraarticularis manifesztáció az orvos válasza alapján 8 (7,3%, $n = 109$) betegnél állt fenn. Az anti-CCP-titer ($n = 68$) átlag 565,0 (SD = 722,6, minimum-maximum: 4–3200) U/l volt. A duzzadt és a nyomásérzékeny ízületek száma átlag 13,6 (SD = 6,2), illetve 9,6 (SD = 5,7) volt, az átlagos vörösvértest-süllyedés és C-reaktív protein érték pedig 35,9 (SD = 25,1) mm/h, illetve 20,8 (25,2) mg/l volt.

Kísérő betegségek, dohányzás, alkoholfogyasztás

Szív- és érrendszeri megbetegedés 45 (40,9%, $n = 110$) betegnél fordult elő a kezelőorvos szerint, stroke 3 (2,7%, $n = 111$) betegnél szerepelt az előzményben, diabetes mellitus 3 (2,7%, $n = 111$) páciensnél állt fenn. Gyomor- vagy nyombél-fekély 8 (7,1%, $n = 112$) betegnél fordult elő a kórelőzményben, gastroprotectív szert szedett 47 (41,6%, $n = 113$) beteg, 5 betegnél végeztek gasztroszkópiát az elmúlt 12 hónapban. Perifériás csonttörést 10 (8,7%, $n = 115$) beteg szenvedett el ugyanezen időszakban, antiporotikus terápiát 24 (21,4%, $n = 112$) beteg kapott. Szakorvos által verifikált hangulati betegség 12 (10,4%, $n = 115$) betegnél fordult elő (depresszió 9, szorongás, pánikzavar, demencia, ill. egyéb 1-1 betegnél), valamennyien gyógyszert is szedtek emiatt. Az elmúlt 12 hónap folyamán 7 ortopédiai műtét történt a betegek között.

Rendszeresen dohányzik (n = 113) 21 (18,6%) beteg, ugyanennyi (21 beteg, 18,6%) leszokott a dohányzásról és 71 (62,8%) soha nem is dohányzott. Egy beteg válaszolta, hogy naponta fogyaszt alkoholt. Szülők között csípőtörés (mint további csonttörési rizikó faktor) 8 betegnél (7,3%, n = 109) fordult elő.

Általános egészségi állapot (EQ-5D)

Az EQ-5D kérdőívben (n = 115) az egy évvel korábbihoz képest a mai állapotát 40 (34,8%) beteg rosszabbnak, 55 (47,8%) beteg ugyanolyannak, 20 (17,4%) beteg jobbnak ítélte. A korcsoportos EQ-5D-index átlagértékeket lakossági összehasonlításban és a 2004-es RA felmérés adataival összevetve a 2. ábra mutatja be.

A methotrexatterápia mellé a betegek jelentős többsége folsavat is kapott (methotrexatterápia 90 beteg, folsavterápia 87 beteg). A jelenleg szedett DMARD mellett 81 (71,1%, n = 114) beteg nem tapasztalt mellékhatást, 14 (13,2%) beteg többféle mellékhatást is észlelt. Mellékhatások előfordulása a mellékhatást jelzők között (n = 23): hasi diszkomfort érzés 17 (73,9%), hányinger/hányás 12 (52,2%), májenzimeltérés 5 (21,7%), hasmenés 4 (17,4%), vérképződés 4 (17,4%), hajhullás 4 (17,4%), felső légúti fertőzés 1 (4,3%), stomatitis/gingivitis 1 (4,3%), gombás fertőzés 1 (4,3%), egyéb 1 (4,3%) beteg.

Diagnosztikus vizsgálatok és kórházi felvételek

Az egészségügyi ellátás igénybevételére vonatkozó adatokat az 4. táblázatban mutatjuk be. Ízületi röntgen 96 (83,5%, n = 115) betegnél történt a felmérést megelőző 12 hónap folyamán, gyakoriságuk: kéz 89 (92,7%), láb 69 (71,9%), gerinc 29 (30,2%), térd 20 (20,8%), csípő 20 (20,8%), egyéb ízületi

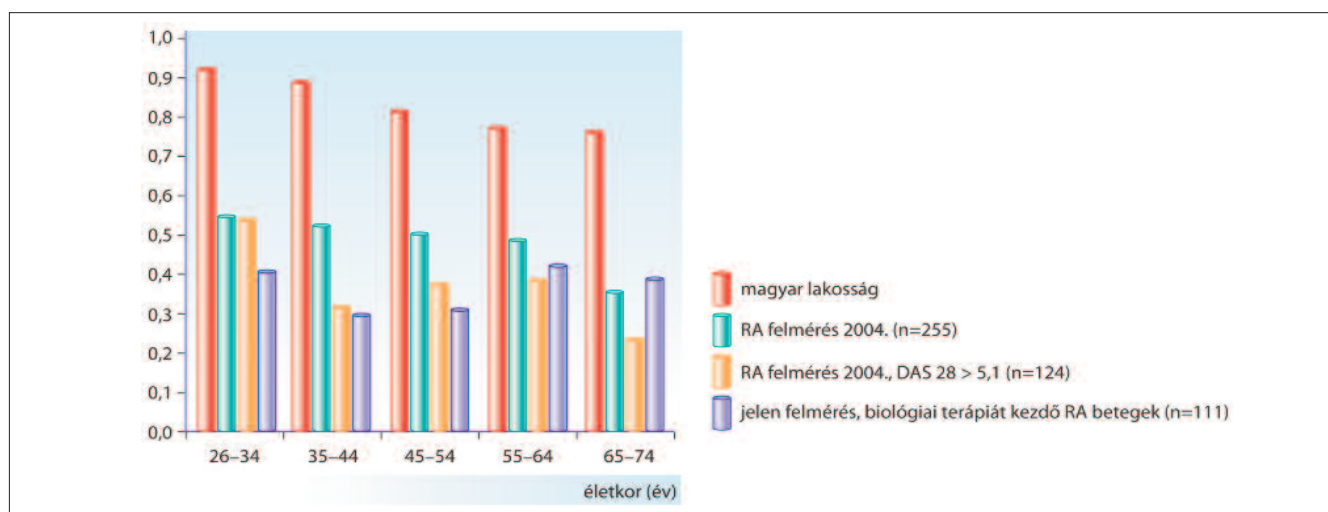
röntgenfelvétel 11 (11,5%) beteg esetén – egy-egy betegnél természetesen többféle röntgenvizsgálat is előfordult. Csontszcintigráfias vizsgálatot 3 (5,4%, n = 112), ízületi ultrahangvizsgálatot 15 (13,4%, n = 112) betegnél végeztek. Csontsűrűségmérés az elmúlt év folyamán 42 (37,8%, n = 111) betegnél történt.

A vizsgálatot megelőző 12 hónap folyamán 57 beteg (50%, n = 114) került kórházi felvételre RA betegsége miatt, 13 beteg kétszer, 1-1 beteg 3, ill. 4 alkalommal is, a kórházi felvételek reumatológiai, immunológiai, ortopédiai, sebészeti, belgyógyászati, rehabilitációs osztályok között oszlottak meg.

Más személy segítségének igénybevétele, segédeszköz-használat

Az elmúlt 1 hónapban 77 (66,4%, n = 116) beteg szorult más személy segítségére, 76 (99,1%) betegnek rokon, barát vagy ismerős segített mindennapi tevékenységeiben, 1 (0,9%) beteg válaszolta, hogy fizetett segítőt alkalmaz. Hetente átlag 5,0 (SD = 11,1) óra segítséget vettek igénybe a betegek. A segítséget a házimunkák (52 beteg, 67,5%) és egyéb háztartási feladatok elvégzéséhez (39 beteg, 50,6%), utazáshoz/közlekedéshez (32 beteg, 41,6%), önellátáshoz (17 beteg, 22,1%), illetve saját kiskorú gyermek ellátásához (3 beteg, 3,9%) vették igénybe.

Gyógyászati segédeszközt használ 47 (41,2%, n = 114) beteg, leggyakrabban alkalmazott eszközök a kádkapeczkódó, az ortopéd cipő és a támbot (22, 20, ill. 15 beteg), több segédeszköz egyidejű megjelölése is előfordult. Lakásátalakításra az RA miatt 16 (13,8%, n = 116) páciensnél került sor az elmúlt 12 hónap folyamán, költsége átlag 31 652 (SD = 112 286) Ft volt.



2. ábra. Biológiai terápiát kezdő betegek általános egészségi állapota EQ-5D kérdőív alapján, korcsoportos összehasonlítás magyarországi lakossági adatokkal és egy 2004-es hazai, multicentrikus biológiai terápia nélküli RA felmérés adataival (10, 20)

4. táblázat. Egészségügyi ellátások igénybevétele, egy 2004-ben végzett hazai multicentrikus felméréssel összehasonlításban

Igénybe vett ellátások az elmúlt 12 hónap folyamán (zárójelben a jelen vizsgálatban a válaszadók számát közöljük, n =...)	Jelen multicentrikus felmérés biológiai terápiát kezdő betegek körében, az ellátást igénybe vevő betegek száma (%)	Hazai multicentrikus felmérés biológiai terápia nélküli betegek körében 2004-ben (n = 255), az ellátást igénybe vevő betegek száma (%) [9]
Orvosi vizitek		
Háziorvosi vizit (n = 114)	88 (77,2%)	199 (79,3%)
Szakorvosi vizit (n = 115)	114 (99,1%)	245 (96,5%)
Kórházi felvétel, műtétek (n = 114)		
Kórházi felvétel	57 (50,0%)	159 (62,6%)
Csípőprotézis műtét	0 (0,0%)	3 (1,2%)
Artroszkópia	1 (0,9%)	2 (0,8%)
Kéz- vagy lábműtét	6 (5,3%)	8 (3,1%)
Képalkotó eljárások		
Összehasonlító kéz- és lábröntgen (n = 114)	89 (78,1%)	188 (74,6%)
CT (n = 112)	15 (13,4%)	14 (5,5%)
MR (n = 111)	11 (9,9%)	22 (8,6%)
Gyomortükrözés (n = 113)	5 (4,4%)	30 (11,8%)
Fizioterápia (n = 114)		
Gyógyfürdőjegy	4 (3,4%)	30 (11,8%)
Fizioterápia	28 (21,6 %)	56 (22%)
Jelentősebb segédeszközök (n = 114)		
Ortopéd cipő	20 (17,5%)	35 (13,8%)
Térdortézis	8 (7,0%)	6 (2,4%)
Szakápolás, önellátáshoz segítség (n = 116)		
Otthoni szakápolás	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Más személy segítése*	77 (66,4%)	128 (50,2%)
Közlekedés egészségügyi ellátásra (n = 114)		
Mentőszállítás	4 (3,4%)	34 (14%)
Utazási utalvány	25 (21,6%)	63 (24,7%)
Társadalombiztosítás által nem finanszírozott ellátások (n = 116)		
Lakásátalakítás	16 (13,8%)	25 (9,8%)
Magánorvosi vizit	13 (11,2%)	
Természetgyógyászati rendelés	11 (9,5%)	
Nem támogatott fizioterápia	12 (10,3%)	27 (10,9%)
Gyógyfürdő magánköltségen	13 (11,2%)	
Gyógyüdülés	5 (4,3%)	

* Az elmúlt 1 hónap folyamán

Gyógyszeres terápiák a biológiai terápia indítása előtt

NSAID tablettát rendszertelenül (nem mindennap) szedett 19 (16,5%, n = 115) beteg az elmúlt hónap folyamán, NSAID kú-

pot 3 (2,7%, n = 114), NSAID injekciót 1 (0,9%, n = 113) beteg kapott, lokális NSAID készítményt 29 (26,1%, n = 111) beteg használt.

A fenntartó kortikoszteroidterápiában részesülők (n = 72) között Medrol tabl.-t szedett 69 (95,8%) beteg, Prednisolon

5. táblázat. Szintetikus betegségmódosító terápiák megoszlása

	1. DMARD	2. DMARD	Jelen felmérés, biológiai terápia kezdése előtt álló betegek		Inotai és mtsai, biológiai és nem biológiai terápiás vegyes betegcsoport* [23]	
			Betegszám	Gyakoriság (%)	Betegszám	Gyakoriság (%)
Monoterápia	methotrexat	–	60	54,1	162	71,7
	leflunomid	–	13	11,7	31	13,7
	sulfasalazin	–	3	2,7	6	2,7
	egyéb	–	–	–	7	3,1
Kombinációs terápia	methotrexat	sulfasalazin	15	13,5	6	2,7
	methotrexat	leflunomid	12	10,8	2	0,9
	methotrexat	egyéb	3	2,7	11	4,9
	leflunomid	sulfasalazin	4	3,6	1	0,4
	leflunomid	egyéb	1	0,9	–	–
Összesen			111	100	226	100

* A vizsgált teljes (n = 253) mintában 27 (10,7%) beteg nem szedett szintetikus DMARD-t, 85 (33,6%) kapott biológiai terápiát.

tabl.-t 3 (4,2%) beteg. A felmérést megelőző hónapban 11 (9,7 %, n = 113) beteg kapott per os szteroid lökésterápiát, 12 (10,4%, n = 115) beteg szteroid injekciót (lokális 6; intra-muscularis: 4; intraarticularis: 2 beteg).

A biológiai terápiát megelőzően (n = 114) szedett különböző szintetikus DMARD gyógyszerek száma: egy 13 (11,4%), kettő 54 (47,4%), három 24 (21,1%), négy 18 (15,8%) beteg, öt 4 (3,5%), hat 1 (0,9%) beteg. A felmérés-kor a biológiai terápia kezdését közvetlenül megelőzően szedett szintetikus DMARD terápiák (n = 111) megoszlását az 5. táblázatban mutatjuk be, a methotrexatot 1 beteg subcutan injekció formában kapta.

A biológiai terápia indítása

A biológiai terápia indításának elsődleges oka (n = 113) a szintetikus DMARD hatástalansága (106 beteg, 93,8%), illetve intolerancia (7 beteg, 6,2%) volt. A két okot együttesen 24 (21,2%) betegnél jelölték meg, valamint 3 (2,7%) beteg-nél a radiológiai progresszió is szerepelt. Az indított biológiai terápiák típusa (n = 113): adalimumab 31 (27,4%), etanercept 32 (28,3%), infliximab 50 (44,2%). Injekciós biológiai terápiák esetén (n = 61) az injekciót 41 (67,2%) beteg önma-ga adja be, 4 (6,6%) betegnek orvos, 11 (18,0%) betegnek pedig nővér.

A biológiai terápia kezdésekor a tumornekrozis-faktor-al-fa-gátló mellé adott szintetikus DMARD terápiákat a 6. táblá-zatban mutatjuk be.

6. táblázat. Biológiai terápia mellett folytatott szintetikus betegségmódosító terápia

Alkalmazott kezelés	1. DMARD	2. DMARD	Betegszám	Gyakoriság (%)
Nem szed	–	–	16	13,8
Monoterápia	methotrexat tabl.	–	75	64,7
	methotrexat inj.	–	1	0,9
	leflunomid	–	10	8,6
	sulfasalazin	–	1	0,9
Kombinációs terápia	methotrexat	sulfasalazin	5	4,3
	methotrexat	leflunomid	7	6,0
	leflunomid	sulfasalazin	1	0,9
Összesen			116	100

A biológiai gyógyszer kezdését követően is folytatott methotrexat tabletta dózisa átlag 17,8 (SD = 5,7, minimum-maximum: 7,5–25, medián 15) mg/hét volt, akik pedig második szintetikus DMARD-t is szedtek, azoknál a methotrexat tabletta dózisának átlaga 15,8 (SD = 5,9, minimum-maximum: 7,5–25, medián 18,6) mg/hét volt. A methotrexat injekciót 15 mg/hét adagban kapta az egyetlen beteg, aki ebben a formában alkalmazta ezt a hatóanyagot. A biológiai terápia mellé 3 beteg kivételével a leflunomidot 20 mg/nap adagban kapták [a 3 beteg 10 mg/nap adagban kapta: biológiai + leflunomid 1 (10%) beteg; biológiai + leflunomid + másik szintetikus DMARD: 2 (25%) beteg].

A biológiai terápia kezdése mellett fenntartó kortikoszteroidterápiát folytat 61 (56,0%, n = 109) beteg, nevezetesen methylprednisolon tablettát, átlag 4,9 (SD = 3,6, minimum-maximum: 2–24, medián 4) mg/nap adagban.

Megbeszélés

Kutatásunk során biológiai terápiát kezdő RA-s betegek körében végeztünk kérdőíves felmérést, 12 Arthritis Centrum bevonásával. Eredményeinket egy 2004-ben végzett hazai multicentrikus vizsgálat biológiai terápia nélküli, és egy 2009-es egy centrum (biológiai gyógyszerrel kezelt és nem kezelt betegeket egyaránt tartalmazó) betegeinek adataival vetettük össze.

Adataink értékelését segíti Pease és mtsai közleménye, melyben a biológiai terápia szempontjából naiv, első tumor-nekrózis-faktor-alfa-gátló gyógyszert kezdő RA-s betegek jellemzőit tekintették át 13 országból származó adatbázisok alapján [24]. Ebben az áttekintő elemzésben a nők aránya 69–85% közötti volt, 80%-nál magasabb arányt 4 helyen találtak. Bár a regiszterek indításának kezdete 1999–2008 között változott, és az adatszolgáltató országokban a biológiai terápia kezdésének feltételei jelentős eltéréseket mutatnak, az átlagos DAS28-érték mindegyikben 5,1 feletti volt, a HAQ-DI pedig 1,2–1,7 között változott, kivéve a brit BSRBR nevű biológiai regisztert, ahol 2,1 HAQ-DI volt a kiindulási érték.

A nők aránya vizsgálatunkban is viszonylag magas (87,4%) volt, a betegek életkora átlag 52,3 év, a betegségfennállás tartama pedig 9,2 év. Az RA gondozásának jelenlegi alapelvei mellett (korai felismerés, szoros követés, terápiás cél a remisszió) ez a betegségtartam hosszúnak tűnhet. Más országok regiszterei is azt mutatják azonban, hogy átlagosan több év eltelik, mire egy RA-s beteg először kap biológiai szert. Ez különösen érthető volt az új gyógyszer-csoport megjelenésekor, amikor a régóta RA-s, mindenféle addigi terápiára rezisztens betegeknek is elkezdték az új hatóanyagokat. Az utóbbi időben azonban egyre több, rövidebb anamnézisű betegnél kezdenek biológiai gyógyszert. A brit BSRBR regiszter adatai alapján 2001-ben és 2008-ban egyaránt átlagosan 11 év volt a betegségfennállás tartama az első biol-

giai szer kezdésekor, 2008-ra mégis némi eltolódás volt megfigyelhető a korai RA-s betegek felé, és nőtt a kevesebb mint 5 éve fennálló betegség aránya a biológiai terápiára kerülők között [25].

A vizsgálatunkba bevont páciensek állapota súlyosnak volt mondható a magas betegségaktivitás (DAS28 >5,1) és a mindennapi tevékenységek elvégzésének nehezítettsége (átlag HAQ-DI 1,476) alapján. Az RA egészségre gyakorolt károsító hatását jól mutatja, hogy mindegyik korcsoportban jelentősen rosszabb egészségi állapotot mérünk az RA-ban szenvedő betegeknél az EQ-5D kérdőívvel, mint a korra illesztett lakosság értékei. Huszonéves korú, magas betegségaktivitású RA-snak lenni rosszabb általános egészségi állapotot jelent, mint ötven évvel idősebb, magyarországi átlagosnak lenni (1. ábra).

A betegek státusa annak ellenére volt ilyen súlyos, hogy a felmérést megelőző 12 hónap folyamán rendszeres reumatológiai gondozásban részesültek (átlagosan 8,3 vizit), a biológiai terápia kezdését közvetlenül megelőzően szintetikus DMARD-t szedtek (egyharmaduk többfélével is kombinációban), a betegek több mint fele (58,3%) tartósan NSAID-t, illetve kortikoszteroidot (64,3%) szedett. A biológiai terápiát tehát olyan betegek kapták, akiknél egyéb gyógyszerekkel érdemi javulás nem volt elérhető.

Az RA betegség vascularis jellegére vonatkozóan egyre több bizonyíték áll rendelkezésre, és a dohányzás etiológiai szerepéről is gyarapodnak ismereteink [26, 27]. A biológiai terápiák megjelenése óta végzett epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy ezek – az ízületi tünetek javításában nagyon eredményes – gyógyszerek csökkentik a cardiovascularis események (és az azokhoz kapcsolódó mortalitás) kockázatát is [28]. Vizsgálatunkban a biológiai terápiát indító orvosok válaszai alapján szív- és érrendszeri megbetegedés előfordulása jelentős (40,9%) volt, ugyanakkor a betegek bevallása szerint 18,6% rendszeresen dohányzik, ugyanennyi már leszokott a dohányzásról, a cukorbetegség aránya azonban elhanyagolható volt (2,7%). Ezek az adatok felhívják a figyelmet arra, hogy az ízületi státus követése mellett a cardiovascularis rizikófaktorokat is ellenőrizni, szükség esetén kezelni kell az RA gondozása során. Ugyancsak tekintettel kell lenni a gastrointestinalis (GI) kockázatokra, ill. mellékhatásokra, ami a felmérés alapján úgy tűnik, jó arányban meg is valósul: a betegek viszonylag kis hányadánál (7,1%) szerepelt GI esemény a kórtörténetben, de 41,6% szedett gastroprotectív szert.

Az RA független rizikófaktor a csonttörésekre, az alkalmazott gyógyszerek (pl. a kortikoszteroidok) tovább növelik a törések esélyét. Az RA-s betegek 10 éves törési rizikóját ma már jó közelítéssel meg tudjuk becsülni a rizikófaktorok alapján, és ez egyúttal lehetőséget ad az olyan – az ízületi betegségben szenvedő egyén vizsgálata során nem feltétlenül rutinszerűen feltett – kérdések megvizsgálására is, mint a szülők között előfordult csípőtörés, mely mintánkban 7,3%

volt (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Csontsűrűségmérést a teljes betegminta 37,8%-ánál végeztek 12 hónapon belül, ez magasabb, mint az ezen időszakban perifériást törést elszennvedett betegek aránya (10,4%), azaz az RA-s betegeket gondozó orvosok figyelemmel vannak a primer törési prevencióra is. RA-ban ismert a hangulati élet gyakori érintettsége, a betegek 10,4%-ánál verifikáltak ilyen jellegű betegséget, ők gyógyszeres kezelésben is részesültek [11].

Felmérésünkben a munkaképes korú (≤ 62 éves) RA-s betegek 37%-a dolgozott a vizsgálat idején, ha pedig a ≤ 64 éveseket nézzük, 31,6% dolgozott teljes vagy részmunkaidőben. A Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint Magyarországon 2009 első felében a foglalkoztatási ráta 55,4% volt a 15-64 évesek között, azaz 6 771 000 lakos közül 3 751 300 volt foglalkoztatott, nemeként nézve pedig a foglalkoztatási ráta nőknél 61,1%, férfiaknál 49,9% volt. (Foglalkoztatottnak számít az, aki az adott héten legalább egy órányi, jövedelmet biztosító munkát végzett, illetve rendelkezett olyan munkahellyel, ahonnan átmenetileg – betegség, szabadság stb. miatt – volt távol) (<http://www.ksh.hu>). A biológiai terápiát kezdő RA-s betegek foglalkoztatottsága tehát jelentősen alacsonyabb az országos átlagnál.

Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy a dolgozó RA-s betegek kisebb része (42,9%) válaszolta, hogy szellemi munkát végez, ugyanennyi beteg a munkakörét a „szellemi és fizikai” kategóriába sorolta, és 14,3% könnyő vagy nehéz fizikai munkát végzett. Ha figyelembe vesszük, hogy a betegeknek átlagosan 13,6, ill. 9,6 ízülete nyomásérzékeny, ill. duzzadt volt, könnyő belátni, milyen komoly erőfeszítést jelenthet a munkavégzés számukra.

Majdnem mindegyik rokkantnyugdíjas RA-s beteget (98,2%) több mint 6 hónapja – hétköznapi szóhasználatnál élve – „százalékoltak le”, a megállapított rokkantság foka a rokkantnyugdíjasok 86,5%-ánál igen magas, $\geq 67\%$. Ezek az adatok egyértelműen rávilágítanak arra, hogy azok a súlyos állapotú RA-s betegek, akiknek a szintetikus betegségmódosító szerek nem hatnak, a munkaképességet vizsgáló orvos szakértői vélemény szerint is jelentősen korlátozott képességűek, megfelelő kezelés (jelen esetben a következő terápia lépéscso, a biológiai szerek) nélkül esélytelenek a munkavállalásra.

Egy új terápia pozitív hatásaival kapcsolatos várakozás és annak értékelése azonban nem korlátozódhat csak magára a beteg egyénre és az ő munkavállalására. Gondoljunk például a beteg gyermekek kezelésére (bármely kórképből), sikeres terápia esetén, társadalmi szinten a szülőknél is realizálódik nyereség: nem kell betegállományt igénybe venniük a gyermek miatt, vissza tudnak állni a munkába (nem beszélve a szülők életminőségében megjelenő nyereségről, amit gyermekük gyógyulása hoz). Vethetjük példának a nyugdíjas korú betegeket is (pl. daganatos kórképek), sikeres kezelés esetén nem a beteg, hanem a beteget vizsgálatokra elkísérő, ill. gondozó aktív korú személynél várható a munkaerő-nyere-

ség (ápolási díj, táppénzes állomány, munkanélküli járadék, egyéb címen kiesett munkanapok).

A munkavégzés tehát nemcsak a munkaerőpiacon való teljesítést jelenti; RA-ban a tartósan fennálló, sok fájdalmas ízület az önellátás, a szokásos tevékenységekben, a családi és társadalmi feladatokban egyaránt jelentős korlátot jelent, ezeket valakinek el kell végezni a beteg helyett. Vizsgálatunkban a betegek kétharmada (66,4%) mindennapi tevékenységeik elvégzéséhez segítségre szorult, és egy beteg kivételével ezt nem fizetett segítő, nem szociális gondozó, hanem a család, ill. a baráti kör nyújtotta számára átlag heti 5 órában. Bár erre nem tért ki a felmérésünk, a betegek foglalkoztatottsági adataiból feltételezhető, hogy fizetett segítő alkalmazásának személyes indokok – intimitás, bizalom – mellett anyagi korlátai is lehetnek. Ennek tükrében szerencsésnek mondható, hogy a betegeknek kevesebb mint egyötöde (17,2%) lakik egyedül. A betegek funkcionális állapot korlátozottságáról voltak korábban is adataink, jelen vizsgálatunk alapján azt is látjuk, hogy legtöbben (67,5%) a segítséget a házimunkákhoz kapták, de az utazás is jelentős probléma (41,6%), azaz a család nélkül ezek az alapvető szükségletek sérülnének a betegség miatt. A betegek átlag 44,9 km-re laknak a biológiai terápiát biztosító Arthritis Centrumtól, segítőik hiányában a közlekedés nehezítettsége akadály lehet akár az adekvát terápiához való hozzáférésnek is, mivel mentőszállítást összesen 4 beteg vett igénybe az elmúlt 12 hónapban. Ha figyelembe vesszük, hogy társadalombiztosítás által támogatott otthoni szakápolást mindössze 1 beteg kapott, még inkább világossá válik, az RA-s betegek segítése elemi szükségleteikben elsősorban a családra hárul.

Korábbi eredményeinkkel való összehasonlításhoz fontos kiemelni, hogy a 2004-es felmérésben részt vevő 6 kórházi háttérű reumatológiai rendelés közül 5 (immáron biológiai terápia adására jogosult Arthritis Centrumként) a jelen vizsgálatban is részt vett. Hasonló átlagos életkor és betegségfennállás mellett a betegség aktivitása a mostani betegmintában magasabb, a funkcionális állapot kissé rosszabb volt, és alacsonyabb értéket kaptunk – a költséghatékonysági vizsgálatokban gyakran alkalmazott – EQ-5D kérdőívvel is. Több beteg szedett a jelen betegcsoportban tartósan NSAID-t és kortikoszteroidot, de nagyobb arányban kaptak a betegek szintetikus DMARD kezelést is. Vizsgálatunk megerősíteni látszik, hogy a biológiai gyógyszerek és a kezelést meghatározó protokollok megjelenése elmozdulást hozott az RA-s betegek szintetikus DMARD kezelésében, legalábbis a biológiai terápiára kerülő betegek körében. Míg 2004-ben a methotrexat adag (jelentős praxisvariációkat mutatva) átlagosan 12 (SD = 4,21) mg/hét volt, most a betegek a biológiai terápia mellé ennél magasabb adagban (átlagosan 17,8, SD = 5,7 mg/hét) kapják ezt a szert.

Az RA miatt igénybe vett ellátásoknál két tételnél találtunk érdemi eltérést a két vizsgálat között. A biológiai terápiát kezdő betegek között kevesebben kerültek kórházi fel-

vételre az előző 12 hónapban (50,0% vs. 62,6%), informális ellátást (családi segítség) azonban többen vettek igénybe (66,4% vs. 50,2%). Ezek jelentős költséggel járó szolgáltatások, noha az előbbi a társadalombiztosítást terheli (direkt egészségügyi költség), az utóbbi pedig a beteget, illetve családját (direkt nem egészségügyi költség). Jelen felmérésünkben kisebb arányban vettek részt nyugdíjas RA-s betegek (19% vs. 34%) hasonló átlagos betegsúlyosság mellett, így a rokkantnyugdíjasok aránya magasabb volt (48% vs. 36%), azaz az indirekt költségek jelentősebbek. A biológiai szerek társadalombiztosítási befogadását megelőző egészség-gazdaságtani elemzések döntően a 2004-es életminőség és betegségköltség adatokra támaszkodtak [29, 30]. Vizsgálatunk alapján pontosabb képet kaptunk a biológiai terápia célcsoportjának kiindulási költségterheiről, annak megoszlásáról.

Inotai és munkatársai hasonló kérdőívvel készítettek keresztmetszeti felmérést egy Arthritis Centrumban megjelenő betegek vonatkozásában, akik között a biológiai terápiában részesülők aránya 33,6% volt. Az elemzésből kitűnik, hogy a biológiai terápián levők jobban vannak (alacsonyabb betegségaktivitás, jobb funkcionális és egészségi állapot), mint a biológiai szert nem szedő betegek, és állapotuk jobb a felmérésünkben részt vevő, biológiai terápiát kezdő betegeknél is. Érdekesnek tartjuk itt megemlíteni, hogy a felsőfokú végzettségűek aránya szembetűnően magas volt mindkét vizsgálatban (20,7%, illetve 29,8%), azaz minden 5., ill. 3. beteg főiskolát vagy egyetemet végzett. Felmerül a kérdés, mennyire egyenlő eséllyel jutnak el az RA-s betegek a különböző szintű ellátóhelyekhez (jelen esetben Arthritis Centrumokhoz), a magasabb iskolázottság mennyiben jelent esetleg előnyt a szakellátóhelyek közötti mobilitásban, a különböző terápiás lehetőségekről történő információk megszerzésében, mérlegelésében, elfogadásában. (Az is lehet persze, hogy a magasabb iskolázottságúak nagyobb hajlandósággal vesznek részt a kutatási célokat szolgáló kérdőíves felmérésekben.)

Vizsgálatunkban a betegek 38,3%-a állt korábban is az Arthritis Centrumban gondozás alatt, a többség tehát más rendelésekről érkezett. Felmérésünk arról azonban nem ad információt, hogy a szakmai irányelv alapján biológiai terápiára szoruló betegek milyen arányban kerülnek be az Arthritis Centrumba, avagy a másik oldalt nézve, milyen gyakran kéri nyilvánvalóan indokolatlan esetben az Arthritis Centrum véleményét biológiai terápia elbírálása céljából.

Vizsgálatunk korlátai között tartjuk számon, hogy nem reprezentatív mintán, ill. nem az összes Arthritis Centrum részvételével készült. Felmérésünk nem szolgál adatokkal a biológiai terápiára el nem jutó, ill. az arra nem alkalmas betegekről, ezért eredményeink nem általánosíthatók az összes súlyos RA-s betegre Magyarországon. A kérdőíves felmérés retrospektív jellegéből adódóan előfordulhatnak bizonytalanságok a válaszokban, azonban véleményünk szerint ennek az

esélye nem különbözik jelentősen a mindennapi betegellátás során rutinszerűen alkalmazott, a gyógyítás alapjául szolgáló kérdésekre adott válaszok esetleges pontatlanságától.

Összefoglalva, kutatásunk alapvető adatokat nyújt a biológiai terápiára kerülő RA-s betegekről a mindennapi klinikai gyakorlat elemzéséhez és a folyamatosan bővülő biológiai terápiás eszköztár egészség-gazdaságtani értékeléséhez. Felmérésünk gyakorlati tapasztalatokkal szolgál hazai, több-centrumos, betegkövetéses vizsgálatok tervezéséhez.

IRODALOM

- [1] Gergely, P., Poór, G.: [New ways in the management of rheumatoid arthritis in Hungary]. *Lege Artis Med.*, 2007; 17: 657-664.
- [2] Szekanecz, Z., Poór, Gy.: A rheumatoid arthritis kezelése a célértékek alapján. *Magy. Reum.* 2010; 51: 68-71.
- [3] Brodszky, V.: [Efficacy of the biological treatments based on ACR70 response in rheumatoid arthritis: indirect comparison and meta-regression using Bayes-model.]. *Orv. Hetil.* 2011; 152: 919-28.
- [4] Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja az arthritisek kezeléséről szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Egészségügyi Közlöny*, 2011; 61: 1503-1520.
- [5] Kiss, C. G., Lovei, C., Suto, G. et al.: Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 1688-1690.
- [6] Koncz, T., Pentek, M., Brodszky, V. et al.: Adherence to biologic DMARD therapies in rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2010; 10: 1367-1378.
- [7] Sokka, T., Kautiainen, H., Pincus, T. et al.: Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 1666-1672.
- [8] Orlewska, E., Ancuta, I., Anic, B. et al.: Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med. Sci. Monit.*, 2011; 17: SR1-SR13.
- [9] Péntek, M., Poór, Gy., Cziráj, L. és mtsai.: Magyarországi reumatoid arthritises betegek egészségi állapota, egészségügyi szolgáltatások igénybevétele, gondozása és munkaképessége keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat alapján. *Magy. Reum.*, 2007; 48: 42-57.
- [10] Pentek, M., Szekanecz, Z., Cziráj, L. et al.: [Impact of disease progression on health status, quality of life and costs in rheumatoid arthritis in Hungary]. *Orv. Hetil.*, 2008; 149: 733-741.
- [11] Palkonyai, E., Kolarz, G., Kopp, M. et al.: Depressive symptoms in early rheumatoid arthritis: a comparative longitudinal study. *Clin. Rheumatol.*, 2007; 26: 753-758.
- [12] Péntek, M., Brodszky, V., Kárpáti, K. és mtsai.: Rheumatoid arthritis kezelése parenterális metotrexattal: költséghatékonysági elemzés modellezés alapján, a magyarországi terápia gyakorlat figyelembevételével. *Immunológiai Szemle*, 2009; 1: 24-31.