

**Dr. Takács Tamás**

Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika  
Szeged

## A pancreas belgyógyászati betegségei

A pancreatológiai irodalmat 2007-ben a korszakos jelentőségű nagy felfedezések helyett a kisebb jelentőségű, de a betegségek diagnosztikájában és kezelésében fontos megfigyelések, eredmények és tanulmányok sora jellemezte. Ebben az évben különösen feltűnő volt, hogy az Egyesült Államokból érkező közlések, összegzések mennyire domináns módon jellemzik a gasztroenterológiai és pancreas betegségekkel kapcsolatos irodalmat. Az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (AGA) időről időre közzéteszi hivatalos állásfoglalását ez egyes gasztrointesztinális betegségek ellátásának kérdéseiről. 2007-ben is kiváló összefoglalók láttak napvilágot a Gastroenterology hasábjain az acut és a krónikus pancreatitis felismeréséről és kezeléséről. Míg **Forsmark és Baillie** a heveny hasnyálmirigy gyulladás aktuális kérdéseit foglalták össze, addig **Witt és mtsai** a krónikus pancreatitisszel kapcsolatos ismereteket összegezték (1,2). Fontos elemzést tett közzé az amerikai Nemzeti Pancreas Alapítvány is: szakértői csoportok áttekintették a hasnyálmirigy egyes betegségeinek diagnosztikájában és kezelésében az elmúlt évtizedben elért eredményeket, és megfogalmazták a pancreatológia előtt álló legjelentősebb feladatok sorát is (3). Ugyancsak az Egyesült Államokból származnak a pancreas betegségek, így elsősorban az acut pancreatitis kórházi felvételének alakulását és a betegség kezelésének költségeit elemző átfogó tanulmányok is (4,5). A krónikus pancreatitis kialakulásának okait vizsgáló cikkek között új genetikai felfedezések láttak napvilágot: amerikai és magyar szerzők újabb kimotripszin gén variánst írtak le a Nature Genetics hasábjain (6). A pancreasbetegségek klinikai diagnosztikáját a képalkotó vizsgálatok előretörése (endoszonográfia, MRI-MRCP, PET, stb.) jellemzi. **Whitcomb és Barmada** izgalmas közleménye új megközelítést ajánl a gyulladásos pancreasbetegségek ellátásában: a rendszerbiológiai szemléleten nyugvó egyénre szabott kockázatelemzést és diagnosztikát követően személyre szóló terápia kidolgozását javasolja (7). A genetikai vizsgálatokon nyugvó komplex rendszerbiológiai elképzelések gyakorlati alkalmazása a jövő orvoslásának alapja lehet.

### Kísérletes acut pancreatitis

A pancreatitis kísérletes modellezése a patogenezis részleteinek tanulmányozása mellett az újabb terápiás lehetőségek vizsgálatára is lehetőséget kínál. **Chan és mtsai** közleményükben áttekintést adnak a pancreas heveny gyulladásának **állatkísérletes** modelljeiről (8). Kétségtelen, hogy a különböző kísérleti állatokban létrehozott többféle pancreatitis modell a számos hasonlóság ellenére is csak korlátozott mértékben felel meg a humán pancreatitisnek. A gyulladás során felszabaduló mediátorok, a távoli szervi szövődmények ill. az egyes gyógyszerek hatása kiválóan tanulmányozható az experimentális modellek felhasználásával.

A pancreatitis korai történéseinek vizsgálata során sem nélkülözhetjük az állatkísérletes modelleket. **Criddle és mtsai** a pancreatitis kialakulásának első perceit vizsgálva megállapították, hogy bár a korai **intraacinaris történések** során az emésztőenzimek aktivációja fontos szerepet játszik, a folyamat az intracelluláris kalcium szint jelentős változásával veszi kezdetét (9). A pancreatitis legfontosabb etiológiai tényezői (alkohol metabolitok, epe, hyperlipaemia, hyperstimuláció, stb.) egyaránt növelik az intracelluláris kalcium szintet, ami a korai enzimaktiváció fontos tényezője. A liverpool-i kutatócsoport évtizedek óta végez elektrofiziológiai vizsgálatokat az acinussejtek kalcium anyagcserejére szerepének tisztázására. A kalcium szint megváltozása a cytosolban olyan változásokat indukál, melyek az inaktív emésztőenzimek, elsősorban a tripszinogén aktivációjához vezetnek. A megindult folyamat rendkívül összetett, melynek ma ismert részleteiről az intraacinaris kolokalizációs teória kidolgozója **Saluja és mtsai** írtak összefoglaló közleményt (10). A patofiziológiai történések áttekintése mellett a szerzők részletesen tárgyalják az egyes intra- és extracelluláris tényezőket (lizoszomális enzimek,

cholecystokinin, NF- $\kappa$ B aktiváció, citokinek, stb.) szerepét. Ugyancsak érdekes összefoglaló közlemény látott napvilágot magyar szerzők, **Rakonczay és mtsai** tollából az NF- $\kappa$ B transzkripció faktor szerepéről az akut pancreatitis kialakulásában (11).

A múlt év irodalmát tanulmányozva feltűnő volt, hogy a kísérletes pancreatitis vizsgálatában – egyébként számos egyéb gasztroenterológiai kórkép kialakulásának vizsgálatában is – egyre gyakrabban találkozhatunk a **genetikai kutatások eredményeivel**. Fontos és gyakorta alkalmazott géntechnológiai lehetőség az egyes gének hatásának kiiktatásával létrehozott ún. transzgenikus (knock-out) kísérleti állatok kialakítása. A múlt évben **Gironella és mtsai** ezzel a módszerrel igazolták, hogy a PAP (pancreatitis associated protein) fehérjének a pancreatitis során védő hatása van: a PAP knock-out egerekben létrehozott kísérletes pancreatitis súlyosabb lefolyású volt, mint a vad típusú (kontroll) állatokban kiváltott gyulladás (12). Hasonló kísérleti elrendezésben az eddig ismeretlen élettani hatású PAR-2 receptorok (protein-aktivált receptor 2) védő hatása is igazolást nyert: PAR-2 knock-out egerekben a cerulein nagy dóziséval kiváltott pancreatitis súlyosabbnak bizonyult, mint a kontrollokban. **Singh és mtsai** azt találták, hogy a PAR-2 knock-out egerekben az intrapancreaticus tripszin szint pancreatitis során tartósan emelkedett marad (13). **Wildi és mtsai** transzgenikus egerek felhasználásával kimutatták, hogy a TGF- $\beta$  receptor jelenléte nélkülözhetetlen a ceruleinnel kiváltható kísérletes pancreatitis kialakulásához (14).

Görög szerzők a kísérletes akut pancreatitis egy ritkábban vizsgált aspektusáról írtak közleményt. A **véralvadási zavarok** főleg a súlyos, többszervi elégtelenséggel járó akut pancreatitis szövődményei. **Kakafika és mtsai** összefoglalták azokat a haemosztazeológiai jelenségeket (thrombocytaszám, antithrombin III, plasminogén szint csökkenés, plazma fibrinogén szint növekedés, prothrombin idő megnyúlása, vérékenység, DIC, stb.) melyek a súlyos gyulladás során előfordulhatnak (15). Ismeretes, hogy a gyulladásos mediátorok (PAF, neutrofil és monocita kemoattraktáns faktor, stb.) közül több is részt vesz a véralvadással kapcsolatos folyamatokban. Bár a PAF antagonistá hatású lexipafant kísérletes körülmények között mérsékelte a pancreatitis súlyosságát és csökkentette szövődményeinek számát és súlyosságát, a humán klinikai vizsgálatok nem hozták meg a várt eredményt. A véralvadással kapcsolatos jelenségek pontos megismerése lehetőséget teremthet a gyulladásos folyamatok hatékony befolyásolására is.

### Klinikai akut pancreatitis

A bevezetőben említett amerikai Nemzeti Pancreas Alapítvány álláspontja szerint a **klinikai pancreatológia az elmúlt évtizedben a következő lényeges eredményekkel**, felismerésekkel gazdagodott (3):

1. Jelentős fejlődés a **pancreas képződés** területén: spirál CT, MRI, secretin-MRCP
2. Annak felismerése, hogy az akut pancreatitis **szisztémás megbetegedés**, melynek során egy lokális betegségre a gazdaszervezet szisztémás gyulladásos reakcióval válaszol (SIRS)
3. Annak felismerése, hogy a **szervelégtelenség** fontosabb meghatározója a betegség morbiditásának és mortalitásának, mint a nekrozis vagy egyéb lokális szövődmények
4. A **genetikai adottságok** fontosságának felismerése a pancreatitis lefolyásának alakulásában
5. **stellate sejtek** jelentőségének felismerése akut pancreatitisben

### Eredmények az akut pancreatitis bizonyítékokon alapuló gyógykezelésében:

1. A korai folyadékbevitel és az enterális táplálás jelentőségének felismerése
2. Az antibiotikumok alkalmazása nekrotizáló pancreatitisben
3. A korai ERCP, EST alkalmazása súlyos biliáris akut pancreatitisben
4. ERCP alkalmazása pancreasvezeték sérülés során
5. Az idiopáthiás pancreatitis optimális kezelése
6. IPN (infekt pancreas nekrozis) diagnosztika: FNA+ tenyésztés antibiotikum nélkül vagy FNA nélkül, antibiotikummal
7. IPN kezelés gyakorlata: antibiotikum vs. antibiotikum + korai definitív műtét vs. antibiotikum + halasztott műtét
8. IPN: legjobb kezelés a sebészeti vs. endoszkópos vs. perkután intervenció

### **Irányok és feladatok a jövőben:**

1. Klinikai kutatások az acut pancreatitis morbiditási és mortalitási rizikójának becslésére
2. Prognosztikus faktorok és új terápiás lehetőségek kidolgozása és vizsgálata
3. Multicentrikus összefogás a klinikai kutatásban (pl. a korai pancreas stent hatása a súlyos acut pancreatitis mortalitására ill. az IPN kezelése (sebészi, endoszkópos, perkután)

Az elmúlt év irodalmi adatai alapján az acut pancreatitis **etiológiai tényezőinek** felderítése változatlan intenzitással folytatódik. A kiváltó tényezők feltérképezésének két iránya figyelhető meg: egyrészt a klasszikus ok-következmény típusú tényezők (pl. alkoholfogyasztás, epekövesség, hyperlipaemia, stb.) felderítése, másrészt a gazdaszervezet genetikai adottságainak felismerése, a betegség kialakulására predisponáló genetikai eltérések hátterének kiderítése áll az érdeklődés homlokterében.

**Yuan és mtsai** a hyperlipaemia egyik speciális típusa, a **hypertriglyceridaemia** és a pancreatitis összefüggését vizsgálták (16). Régi klinikai megfigyelés, hogy a magas vérszír szint hajlamosít acut pancreatitis kialakulására, növeli a betegség kockázatát. Már az 5-10 mM/l közötti éhgyomri triglycerid érték is fokozott kockázatot jelent, 10 mM/l felett azonban szignifikánsan gyakoribb a betegség előfordulása, mint az ennél alacsonyabb érték esetén. A szerzők véleménye szerint a küszöb érték 1000 mg/dl (kb. 11,3 mM/l): ennél a vérszír szintnél megindul a chylomicronok képződése. A bőrön megjelenő xanthomák segíthetik a lipid anomáliák felismerését. A hyperlipaemiás pancreatitisre jellemző lehet, hogy már kialakulása előtt időszakos hányinger, visszatérő epigasztriális fájdalom jelentkezik normális szérum amiláz kíséretében. Nem ritka, hogy a magas triglycerid szint kialakulásában alkoholfogyasztás is szerepet játszik, ami önmagában is a pancreatitis kialakulásának kockázati tényezője. A pancreatitis prevencióját jelenthetik a diétás megszorítások, fokozott fizikai aktivitás bevezetése, az alkohol elhagyása, szükség esetén pedig gyógyszerek (pl. heparin) alkalmazása a vérszírok csökkentése céljából.

A 2007-es pancreatitis irodalomban igen nagyszámú közlemény foglalkozott az **alkohol és a pancreatitis** kialakulásának összefüggéseivel. Ismeretes, hogy az alkoholfogyasztás mind az acut mind pedig a krónikus pancreatitis kialakulásában szerepet játszik. 2006-ban az Európai Pancreas Club 38. kongresszusa, melyet Finnországban, Tamperében tartottak, kiemelten foglalkozott az alkoholos pancreatitis kritériumaival. **Nordback és mtsai** szerint az acut pancreatitis akár 70, a krónikus pancreatitis akár 90%-ának hátterében alkoholfogyasztás állhat (17). A szerzők véleménye szerint az alkoholos pancreatitisnek a napi gyakorlatban jelenleg nincs objektív kritériumrendszere. Ma általában akkor tekintik alkoholos eredetűnek a pancreatitist, ha "a beteg több alkoholt fogyaszt, mint a kezelőorvosa". Az alkoholfogyasztás napi mennyisége gyakran igen nehezen becsülhető meg pontosan, ezért a szerzők a WHO által kiadott kérdőív ([www.who.int/substance-abuse/alcchol/en/](http://www.who.int/substance-abuse/alcchol/en/)) általános alkalmazását javasolják, ahol a pontrendszer alapján elhanyagolható, alacsony, és kockázatos mennyiségű alkoholfogyasztás kategorizálható. Ez lehetőséget adhat a pancreatitis és az alkoholfogyasztás összefüggésének megállapítására azokban az esetekben is, ahol több etiológiai tényező is szerepet játszhat a betegség kialakulásában. Ugyancsak az alkohol és a pancreatitis kialakulásának összefüggését vizsgálja **Sato és mtsai** közleménye (18). A szerzők egy új diagnosztikus kategória, az **alkoholos pancreatopathia** bevezetését javasolják. Ennek értelme az lenne, hogy az alkoholos pancreatitist ne túlzottan későn, a betegség végső stádiumában diagnosztizáljuk, ahogyan az ma a leggyakrabban megfigyelhető, hanem hamarabb, a betegség korai stádiumában. A szerzők szerint alkoholos pancreatopathia állapítható meg, ha a napi 80g, vagy azt meghaladó alkoholfogyasztás mellett az alábbi tényezők közül legalább egy igazolható: 1. acut alkoholos pancreatitist az anamnézisben, 2. alkoholfogyasztás által kiváltott visszatérő hasi fájdalom vagy egyéb gasztrointesztinális tünetek, 3. hyperamilazémia vagy bármely egyéb pancreas enzim kóros emelkedése, 4. rutin hasi ultrahang vizsgálat során észlelt eltérés a pancreas vetületében. Az alkoholos pancreatitis ma általánosan használt Zürich klasszifikációjánál egyszerűbb fenti rendszer az alkoholos pancreatopathia fogalmának bevezetésével a figyelmet az alkoholos krónikus pancreatitis korai, még visszafordítható stádiumaira irányítja (19).

Az etiológiai tényezők és a **genetikai adottságok** meghatározása és jellemzése a 2007-es pancreatitis irodalomban igen fontos felismerésekre vezetett. Ismeretes, hogy súlyos akut pancreatitis során Gram pozitív és negatív baktériumok, gyulladáscsökkentő citokinek és glukokortikoidok hatására a makrofágokból és a T-limfocitákból ún. makrofág migráció gátló faktor (MIF) szabadul fel (20). Az 1966-ban felfedezett citokin természetű MIF patogenetikai szerepét knock-out egerekben kiváltott pancreatitis mellett azzal is igazolták, hogy súlyos pancreatitis betegekben szérumszintjét jelentősen magasabbnak találták, mint enyhe megbetegedés esetén. **Makhija és mtsai** pancreatitis betegekben vizsgálták a MIF gén polymorfizmusát (21). RFLP (restriction fragment length polymorphism) módszer alkalmazásával azt találták, hogy a MIF gén -173C allélje gyakrabban fordul elő akut pancreatitisben szenvedő betegekben a kontrollokhöz képest. **Gao és mtsai** kimutatták, hogy – egyebek mellett – a baktériumok alakjának felismerésében fontos szerepet játszó TLC 4 receptort kódoló gén Asp299Gly polymorfizmusa lényegesen gyakrabban fordul elő a pancreas nekrosisz felülfertőződéssel járó formáiban (22). A fenti mutáció kimutatása tehát prognosztikus jelentőséggel bírhat.

Az akut pancreatitis kialakulásának ma ismert okait és mechanizmusait a kutatástól a betegágyig követi és foglalja össze **Pandol és mtsainak** közleménye (23). Az akut pancreatitis múlt évi irodalmának sorában a legérdekesebb és komplex összefoglalását kapjuk a cikk olvasása során. **Aki egyetlen cikkből kíván tájékozódni a heveny pancreatitisszel kapcsolatos mai ismeretekről, a korszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségekről, annak bátran ajánljuk Pandol Gastroenterology-ban publikált közleményét.**

Fontos és érdekes közlés látott napvilágot az akut pancreatitis **epidemiológiai** jellemzőiről. **Fagenholz és mtsai** az Egyesült Államokban az elmúlt 30 év kórházi statisztikai adatainak feldolgozása alapján azt találták, hogy az akut pancreatitis miatt hospitalizált betegek száma az 1988-as 101.000-rel szemben 2002-ben már 210.000 beteg volt, azaz fokozatosan több mint kétszeresére emelkedett (4). Az ebből kalkulált kórházi felvételi ráta 0,4-ről 0,7-re nőtt 1000 lakosra vonatkoztatva. A betegek átlagos életkora 53 évnél bizonyult, 51%-uk volt férfi. Az átlagos kórházi tartózkodás 6,9 nap volt, a betegség miatti teljes halálozás 2%-nak adódott.

Az fenti epidemiológiai felmérés szerves folytatásaként fontos adatokkal szolgált az irodalom az **akut pancreatitis betegek kórházi ellátásának költségeit** illetően is. Ugyancsak **Fagenholz és mtsai** felmérték a 2003-ban kórházi felvételre került akut pancreatitis betegek ellátásainak teljes költségét, ami országos szinten összességében 2,2 milliárd \$ volt (5). A betegség átlagos költsége 9870\$ felvételenként, az egy kórházi napra vonatkoztatott kiadás pedig 1670\$ volt. A kórházi felvétel költségei magasabbak voltak a nagyvárosi kórházakban, az oktató kórházakban, és a 65 év feletti betegek felvétele esetén, jórészt a hosszabb kórházi tartózkodási idő miatt. A feketék hospitalizációs rátája (0,76) meghaladta a fehér populáció értékét (0,52). A tanulmány rávilágít az akut pancreatitis megelőzésének fontosságára, különös tekintettel a magasabb kockázatú betegek (idősek, feketék, stb.) vonatkozásában, és támpontot adhat a hazai egészségügyi kiadások elemzéséhez is.

Az akut pancreatitis irodalomban évről évre felmerül a betegség korai súlyossági értékelésére használt **prognosztikus pontrendszer**ek ill. új **markerek** alkalmazásának igénye a rizikóbecslésben. A szérumszintű procalcitonin (PCT) meghatározást évek óta világszerte használják az elhalt pancreas felülfertőződésének korai indikátoraként. **Rau és mtsai** egy prospektív nemzetközi multicentrikus tanulmányban értékelték a PCT klinikai jelentőségét (24). A 104 súlyosnak prognosztizált betegből a korai (96 órán belül végzett) PCT meghatározás fertőzött nekrozist jelzett valamennyi később infektáltnak bizonyult betegben, ha egyidejűleg már a szervi elégtelenség (MODS) jelei is kimutathatóak voltak. A 3,5 ng/ml feletti PCT érték szorosabb korrelációt mutatott a súlyos lefolyással, mint a 430 mg/ml feletti CRP érték. Mindezek alapján a szerzők megállapítják, hogy a PCT korai és megbízható prognosztikus értékelést tesz lehetővé a fertőzött nekrosisz és a betegség kimenetele vonatkozásában.

**Muller és mtsai** a corticosteroid-binding globulin (CBG) prognosztikus szerepét vizsgálták (25). Ismeretes, hogy a hypothalamus-hypofízis-mellékvesekéreg tengely ill. a steroidok (elsősorban a cortisol) metabolizmusa fontos szerepet játszik a szepszis, a shock és a súlyos akut pancreatitis lefolyása során. A szerzők 109 betegben értékelték a szérumszintű steroid szintek változását. Azt találták, hogy

a felvételt követő 48 óránál meghatározott CBG szint jelentősen különbözött a steril és fertőzött nekrozisban szenvedő betegekben. Steril nekrozis során a CBG értéke 26,5ug/ml, fertőzött nekrozis során 16,8ug/ml volt. Véleményük szeruint tehát a korai CBG meghatározás ill. az ennek során észlelt CBG szint csökkenés fontos jelzőszáma lehet a későbbi fertőzött pancreas nekrozis kialakulásának.

Litván szerzők (**Dambrauskas és mtsai**) a rutin klinikai tesztek szerepét értékelték a fertőzött nekrozis kórjóslatában (26). 90 nekrotizáló pancreatitisese beteg adatai alapján megállapították, hogy a C-reaktív protein (>81 mg/l) és a fehérvérsejtszám (>13X10<sup>9</sup>/l) emelkedése szükséges ahhoz, hogy indokolt legyen az invazív mintavétel a nekrozisból a fertőzöttség igazolására. A fenti gyorsan kivitelezhető rutin vizsgálatok a beavatkozás időzítésében is a klinikus segítségére lehetnek.

A múlt évi irodalmi áttekintés egyik legfontosabb közleménye **Tilg és mtsainak** az adipocytokinekről a Nature-ben publikált összefoglalója volt (27). Ebből kiderült, hogy a zsírszövetek adipocytáiból a legkülönbözőbb gyulladásos folyamat, így acut pancreatitis során is olyan cytokin természetű anyagok szabadulnak fel, melyek fokozzák a gyulladás intenzitását, és súlyosbítják a betegség lokális és távoli szövődményeit egyaránt. Ez a jelenség magyarázhatja a magas, 30 feletti testtömeg index-szel rendelkező pancreatitisese betegek átlagnál magasabb mortalitását. Másrészt, mivel a súlyos pancreatitis ismert szövődménye a peripancreaticus zsírszövet nekrozisa, felmerült, hogy az elhalt zsírszövetből származó adipocytokinek (resistin, leptin, adiponectin) prognosztikus értékkel is rendelkezhetnek. Nos, **Schaffler és mtsainak** közleményéből kiderül, hogy a várakozás nem volt alaptalan (28). A szerzők kimutatták, hogy a szérumban resistin és leptin szint jelentősen magasabb volt a súlyos, mint az enyhe pancreatitisese betegekben. Igazolták azt is, hogy a resistin átlagos szérumban szintje jól korrelál a Ranson és APACHE II score értékekkel, azaz a meghatározás súlyossági prognosztikus markerként kerülhet a klinikai gyakorlatba. A tanulmány egyelőre 23 beteg adatait tartalmazza, így végső állásfoglalás az adipocytokinek prognosztikus értékéről egyelőre nem alakítható ki.

**Brown és mtsai** egy pontos és gyors új prognosztikus pontrendszer (Panc 3 score) bevezetését javasolják (29). Vizsgálatukkal céljuk az volt, hogy a klinikai betegellátásban, intenzív osztályos körülmények között alkalmazható, megbízható, és egyszerű kritériumrendszert dolgozzanak ki. A jelenleg rendelkezésre álló korai prognosztikus score rendszerek áttekintése alapján a szerzők 3 független rizikófaktort találtak, melyek előre jelzik a súlyos acut pancreatitist (Pan 3 score): 1. Htk érték >44mg/dl 2. Testtömeg index (BMI):> 30mg/kg<sup>2</sup> ill. 3. mellkas rtg: beszűrődés a tüdőknben. Ezeket a paramétereket az irodalomban fellelhető 393 tanulmányban és saját 238 betegük vizsgálata során értékelték, mint a súlyos pancreatitis prognosztikus indexét. Mindhárom paraméter esetén a súlyos betegség kialakulásának valószínűségét 99%-nak találták. A legerősebb prognosztikus értékű a Htk volt. A Panc 3 score-t kiváló prediktív ereje alapján javasolják a rutin betegellátásban.

Az acut pancreatitis legveszélyesebb, jelentős halálozást (25%) okozó súlyos, nekrotizáló formájáról, annak **klinikai lefolyásáról** és **kezeléséről** **Beger és Rau** közöltek kiváló összefoglalót (30). Felhívják a figyelmet a betegek intenzív osztályos elhelyezésének szükségességére. Hangsúlyozzák, hogy a betegség súlyos formájának kimenetele szempontjából 3 tényező a meghatározó: a többszervi elégtelenség jelenléte, a nekrozis felülfertőződése, és a nekrozis kiterjedése (>50%). A nekrotizáló pancreatitisese betegek mintegy 1/3-ában alakul ki fertőzött elhalás. A betegség lefolyása során a mortalitás kétfázisú: az első napok halálozásának hátterében a SIRS és a többszervi elégtelenség, a késői fázisban (a betegség 2. hetétől) a szepszis és a többszervi elégtelenség áll (**1. táblázat**). Az utóbbi fázis várható kialakulását, a nekrozis felülfertőződését a procalcitonin és az IL-8 emelkedés előre jelezheti.

### 1. táblázat. A súlyos acut pancreatitis klinikai lefolyása (30)

	Klinikai	Patofiziológiai folyamat
Korai fázis (1-10 nap)	Hypovolaemia	Folyadék szekvesztráció
	Hasi fájdalom	Pro- és antiinflammatorikus cytokinek
	Légzési-, vese-, cardioresp. elégtelenség	Vazoaktív anyagok felszabadulása
	Máj	Véralvadási zavarok
	Bél	Baktérium és endotoxin transzlokáció

<b>Késői fázis</b> (>2 hét)	Lokális és szisztémás szeptikus komplikációk	Baktérium transzlokáció Kompenzatorikus antiinflammatorikus szindróma (CARS)
	Infekt nekrozis Súlyos akut pancreatitis	Anti-inflammatorikus reakció Immunszuppresszió

A szerzők hangsúlyozzák a kontrasztos CT vizsgálat fontosságát, akár ismételten is, mely nélkülözhetetlen a nekrozis mértékének pontos meghatározásához. Részletesen elemzik a súlyos pancreatitis kezelésének kulcspontjait: a korai erőteljes folyadékpótlás jelentőségét a szisztémás hypovolemia és szerv perfúziós zavar csökkentése céljából, a korai papillotomia jelentőségét a biliáris esetekben. Ugyanakkor a korai **antibiotikus kezelés** szükségessége véleményük szerint egyre inkább kérdéses. **Isenmann** korábbi tanulmányát követően a két legújabb irodalmi adat, **Dellinger és mtsai ill. de Vries és mtsai** randomizált kettős vak prospektív és multicentrikus tanulmánya sem igazolta a profilaktikus antibiotikus kezelés előnyeit az infekció csökkentés és a korhízi mortalitás tekintetében (31, 32, 33). Hasonló következtetésre jutottak **Werner és mtsai** is, akik kiváló összefoglalását adták a profilaktikus antibiotikus kezelés mai helyzetének (34). Ez a tény annál inkább figyelemre méltó, mivel a heidelbergi munkacsoport volt az antibiotikus kezelés egyik legfőbb propagálója a nemzetközi tudományos fórumokon. Közleményükben kifejtik, hogy a kérdés végleges eldöntéséhez olyan hatalmas számú betegre lenne szükség (ezres nagyságrend!), ami a hatalmas költségek miatt egyelőre nem vállalható. Így, az adni vagy nem adni preventív antibiotikumot dilemmában a döntés jelenleg az egyes intézeteké. Beger és Rau azonban felhívják a figyelmet arra, hogy amennyiben a súlyos pancreatitis tüdő szövődémmel, vagy pozitív bakteriológiai eredménnyel járó szepszissel társul, az antibiotikus kezelés elengedhetetlen. (A hatékony antibiotikum megválasztásában segítséget nyújthat **Rokke és mtsainak** közleménye: preventív imipenem kezeléssel hatékonyan csökkenthető volt a súlyos pancreatitis szeptikus szövődeményeinek száma /35/). Mára már bizonyított tény, hogy a korai **enterális táplálás** csökkenti a nekrozis felülfertőződését és a sebészi beavatkozások szükségességét. Az enterális táplálás során tapasztalható kedvező hatás patofiziológiai háttéréről is egyre több ismerettel rendelkezünk (**2. táblázat**).

## 2. táblázat. A bél barrier diszfunkció lokális és szisztémás következményei (30)

<b>Lokális</b>	<b>Szisztémás</b>
Mukoza ischemia	Neutrofil felszaporodás
Mukozális epitél integritásának megszűnése	Endotoxémia
A mukozális epithél reperfúziós károsodása	Baktérium transzlokáció
A bélpermeabilitás növekedése	Cytokin túltermelődés
Gram-negatív bélbaktériumok túlnövekedése	Szisztémás immunválasz károsodása
Csökkent mukozális immunitás	

A súlyos akut pancreatitis intervenciók kezeléséről szólva a szerzők bemutatják, hogy bár a sebészi beavatkozás a betegség korai időszakában is szükségessé válhat (az ún. abdominális kompartment szindróma elkerülésére), a halasztott műtét elve egyre inkább teret nyert. Számos próbálkozás ismert a laparoszkópos ill. egyéb, minimálisan invazív technikák alkalmazásával kapcsolatosan is. **Beger és Rau közleménye feltétlenül ajánlott olvasmány a súlyos akut pancreatitis kezelésében érintett szakembereknek.**

A pancreas nekrozis felülfertőzésének kivédéséhez kapcsolódik a bélbaktériumok kóroki szerepének ill. a **probiotikus kezelés** bevezetésének témaköre is. A normál (commensalis) bélflóra egyes betegségekben kialakuló változásáról, ennek kórtani jelentőségéről olvashatunk **Othman és mtsainak**

összefoglalójában (36). A bélbaktériumok és a gazdaszervezet bonyolult kölcsönhatása a normális immunválasz kifejlődése mellett nemcsak a súlyos pancreatitis, de számos egyéb gasztrointesztinális (bakteriális gasztroenteritis, irritábilis bél szindróma, gyulladáshas bélbetegségek, stb) és nem gasztrointesztinális (égés, fibromyalgia, stb.) kórkép kialakulásában is szerepet játszik. Mára már adatok szólnak amellett is, hogy az elhízás is összefüggést mutat a belekben kolonizált baktériumok összetételével és számával. A fenti összefüggéseket számos kutatócsoport intenzíven tanulmányozza, és remény van arra, hogy néhány éven belül a betegségek egy része új kórtani megvilágítást kaphat. Nem véletlen, hogy a jejunális táplálás probiotikumokkal történő kiegészítésének kérdése is évek óta napirenden van. A kérdés elméleti háttérét vizsgálja **Hegazi és O'Keefe** közleménye (37). Megállapítják, hogy amíg az enterális táplálás – számos egyéb hatása mellett – a bélfal integritásának visszaállítását, megőrzését biztosítja, a belek megváltozott baktériumflórájának visszaállítására a probiotikus kezelés adhat lehetőséget. Mindezek és egyéb táplálék összetevők együttes hatása végső soron az immunrendszer erősítését eredményezik, ezért a fenti kombinált táplálást immunonutriciónak tekinthetjük. A tudományos közvélemény évek óta várja a holland multicentrikus PROPATRIA tanulmány eredményét, amely a probiotikumok hatékonyságának felmérését célozza akut pancreatitisben. A témakör klinikai vizsgálatában magyar szerzők, **Oláh és mtsai** is évek óta jelentős aktivitással vesznek részt (38).

Az akut pancreatitis **gyógyszeres kezelésének** lehetőségei a betegség pathomechanizmusának megismerésével, ha lassan is, de változást mutatnak. Példa erre a hereditár pancreatitis, melynek kialakulásáért a kationos tripszinogén gén (PRSS1) mutációja felelős. Mivel a mutáció a gén ún. kalcium-asszociált regulátor régiójában helyezkedik el, felmerült, hogy a kalcium csatorna blokkolók csökkenthetik a pancreatitis súlyosságát. A feltételezés állatkísérletekben beigazolódott: a kalcium blokkolók csökkentették az ún. hyperstimulációs pancreatitist. Mivel a hereditár pancreatitisben is felmerül a hyperstimuláció mechanizmusa, **Morinville és mtsai** megvizsgálták az amlodipin hatását (39). A kezelés hatására a vizsgálat 9 betegben csökkent a hasi fájdalom és javultak a laboratóriumi paraméterek. A szerzők további részletes, nagyobb számú beteg adatait feldolgozó vizsgálatokat terveznek.

Egyre gyakrabban merül fel a tradicionális növényi kivonatokkal végzett kezelés lehetősége a különféle gyulladáshas betegségekben. **Zhang és mtsai** egy összefoglaló keretében részletesen bemutatják a különböző kínai eredetű szereket és azok hatását heveny pancreatitisben (40). A jól ismert resveratrol, ginkgo biloba mellett számos egyéb vegyület (baicalin, emodin, rhubarb, stb) hatását tekintették át. A hasnyálmirigy szekréció csökkentése mellett a mikrocirkulációt fokozó hatás, a gyulladáshas mediátorok antagonizálása, és az immunrendszer stimulálása állhat a terápiás hatások háttérében. A tradicionális készítmények szakszerű kliniko-farkamakológiai vizsgálata vezethet el klinikai alkalmazásukhoz.

Az elmúlt évtized klinikai gyakorlatában az akut pancreatitis kezelése az egyre csökkenő radikalitás irányába mozdult el. **Uomo** közleményében megállapítja, hogy néhány éve még a fertőzött pancreas nekrozis = sebészi beavatkozás elv egyeduralkodó volt (41). A korai sebészi kezelés kiábrándító eredményei azonban a halasztott műtét elvének kidolgozásához vezetett. Emellett azonban egyre nőtt azon közlemények száma, melyek a fertőzött pancreas nekrozissal járó akut pancreatitis nem-sebészi kezelésének hatékonyságát mutatták. Legújabbban egy koreai munkacsoport, Lee és mtsai számoltak be biztató eredményekről (42). A vizsgált 77 betegben a pancreas nekrozist kontrasztos CT-vel mutatták ki, közülük 31 betegben az FNA és bakteriális tenyésztés fertőzött elhalást mutatott. Az alkalmazott kezelés (iv. folyadékpótlás és táplálás, fájdalomcsillapítás, szükség esetén lélegeztetés, művese kezelés, profilaktikus, majd célzott antibiotikus kezelés, és endoszkópos vagy perkután drenázs és lavage). Amennyiben a fentiek nem hoztak eredményt, sebészi beavatkozásra került sor. 23/33 betegben került sor drenázsra (18 külső, 5 endoszkópos) készítésére, 4 betegben kellett műtéti beavatkozást végezni. Egy beteg (3,2%) halt meg gyorsan progrediáló többszervi elégtelenségben. A szerzők véleménye szerint az intenzív nem-sebészi kezelést a fertőzött pancreas nekrozis kialakulásának bevezető szakaszában szükséges elvégezni.

## Krónikus pancreatitis

A bevezetőben említett amerikai Nemzeti Pancreas Alapítvány a krónikus pancreatitisszel kapcsolatban is összefoglalta az elmúlt évtizedben elért **legfontosabb eredményeket** és meghatározta a diagnosztikus-terápiás feladatokat, kihívásokat (3):

1. Képkalkotók fejlődése: MRI, MRCP
2. Endoszkópos ultrahang: képkalkotás, diagnosztika, terápia
3. Genetikai kutatások eredményei: kationos tripszinogén, SPINK, CFTR
4. Pancreas stellate sejtek kutatása
5. Autológ szigetsejt transzplantáció

A krónikus pancreatitis kezelésében evidenciákon alapuló terápiás eredményt az állásfoglalás nem említi. A szakértői csoport a következőkben határozta meg a krónikus pancreatitis klinikai vizsgálatának jövőbeni feladatait:

1. Multicentrikus megközelítésben a diagnosztikus standardok kidolgozása, klinikai adatbázis fejlesztése, etiológia és lefolyás értékelése, az alkoholos és nem alkoholos krónikus pancreatitis összehasonlítása.

2. Genetikai és környezeti rizikófaktorok azonosítása, az alkoholos krónikus pancreatitisre predisponáló okok meghatározása, az exokrin és endokrin elégtelenséghez vezető okok és folyamatok azonosítása.

3. A krónikus pancreatitis kritériumainak, szövettani és szérum markereinek összehasonlítása, az EUS és funkcionális vizsgálatok eredményeinek standardizálása.

4. A fájdalom kezelése (jellemzés, szabályozó mechanizmusok, csökkentés lehetőségei), az endoszkópos és sebészi kezelés, a műtéti típusok hatékonyságának összehasonlítása az életminőség alakulásában (komplex multicentrikus vizsgálatok).

Változatlanul nagy figyelmet szentel az irodalom a krónikus pancreatitis **etio-pathogenetikai tényezőinek**. Az **alkoholos** pancreatitis kialakulásával kapcsolatosan az elmúlt években számos új megfigyelés látott napvilágot. Ma úgy tűnik, hogy a pancreas kötőszövetes/meszes átalakulásához a pancreasban elhelyezkedő, és kóros körülmények között aktiválódó stellate sejtek kóros működése vezet. A stellate sejtek kutatásában élen járó ausztrál kutatócsoport, **Vonlaufen és mtsainak** a Gastroenterology-ban publikált közleménye a betegség kialakulásának új lehetőségét vizsgálja (43). A pancreatológiai régóta megoldatlan problémája, hogy kísérletes körülmények között a krónikus alkoholfogyasztás nem jár a pancreas elmeszesedésével, a gyulladás krónikussá válásával. Az általános vélekedés szerint az alkohol mellett egyéb, addicionális tényezők is szükségesek a betegség kialakulásához. A szerzők patkány kísérletekkel igazolták, hogy a krónikus (10 hetes) alkoholfogyasztás mellett létrehozott endotoxémia (LPS) a pancreas kötőszövetes, fibrotikus átalakulását eredményezte. Az in vitro kísérletek azt mutatták, hogy az LPS képes a stellate sejtek aktivációjának kiváltására, azaz alkalmazásával létrehozható a krónikus pancreatitis állatkísérletes modellje.

Régóta vizsgálják annak okát, hogy a krónikus alkoholfogyasztás miért jár eltérő szervi manifesztációval, máj ill. hasnyálmirigy érintettséggel. Lengyel szerzők (**Cichoz-Lach és mtsai**) az alkohol metabolizmusában szerepet játszó alkohol dehidrogenáz (ADH) és a mitokondriális aldehid dehidrogenáz (ALDH) enzimek **génpolymorfizmusát** vizsgálták 198 egyénben, akik alkoholos májcirrózisban vagy krónikus pancreatitisben betegedtek meg (44). Azt találták, hogy egyes ADH formák és allélek (ADH3.1, ADH3.2./2) jelenléte hajlamosít alkoholizmus kialakulására. Az ADH 2.2 jelenléte védeni látszik az alkoholizmus kialakulása ellen. Az egyes alkoholos betegségekre specifikusan jellemző genetikai eltéréseket azonban a fenti génekben nem sikerült kimutatni. Nagy jelentőségű felismerést publikáltak a Nature hasábjain **Rosendahl és mtsai**, magyar szerzők közreműködésével: a tripszin degradációját végző kimotripszin C (CTRC) gén új mutációját mutatták ki idiopátiás és hereditár krónikus pancreatitisben betegeknél (45). 901 krónikus pancreatitisben betegből 30 betegben (3,3%), míg 2804 kontrollból csak 21 esetben (0,7%) találták meg a fenti gén mutációit (p.R254W és p.K247\_R254del). A CTRC ún. funkcióvesztéssel járó mutációjának következménye az, hogy a tripszin degradációja (és a pancreas szekréciója) csökken, ami hajlamosít krónikus pancreatitis kialakulására.



**Farkas és mtsai** a transforming growth faktor  $\beta$ -1 (TGF $\beta$ -1), az interleukin-8 (IL-8), és a tumor nekrozis faktor-a (TNF $\alpha$ ) gének polymorfizmusát vizsgálták 83 krónikus pancreatitiszes betegben és véradó kontrollokban (46). A TGF $\beta$ -1 és az IL-8 gén vizsgálata során kimutatott SNP-k (single nucleotide polymorphism) hajlamosíthatnak krónikus pancreatitis kialakulására.

A krónikus pancreatitis pathogenezisééről rendelkezésünkre álló adatok, genetikai vonatkozások, és jelenleg alkalmazott diagnosztikus és terápiás elvek összefoglalását **Witt és mtsai** végezték el (2). Az alapos összefoglaló bemutatja a krónikus pancreatitis stádiumait, természetes lefolyását, etiológiai tényezőit, és mára ismertté vált patogenetikai történéseit. Részletesen foglalkozik az alkohol hatásával, annak a betegség kiváltásában betöltött szerepével és az egyéni érzékenység lehetséges okaival. Bár a közlemény a betegség diagnosztikájában és kezelésében új szempontokat nem vet fel, **az összefoglaló hasznos olvasmány a krónikus pancreatitiszes betegek belgyógyászati ellátásában dolgozó szakemberek számára.**

A krónikus pancreatitis **diagnosztikája** a mai napig jelentős nehézségeket okoz, különös tekintettel a betegség korai kimutatása tekintetében. Számos újszerű megközelítésről olvashattunk a 2007-es irodalomban. **Hartmann és mtsai** a krónikus pancreatitiszes betegek és az egészséges kontrollok szérumban fehérjék eltéréseiből próbált diagnosztikus eljárást kialakítani (47). Az szérumban fehérjék oszlopkromatográfiás kinyerése, majd protein chippel történt azonosítása során néhány fehérje (retinol-binding protein, amyloid-a, apolipoprotein, stb.) jelentős csökkenését észlelték a krónikus pancreatitiszes betegek szérumban. **Midha és mtsai** a pancreas exokrin szekrécióját és a  $\beta$ -sejtek funkcióját egyaránt befolyásoló szérumban leptin szint változását vizsgálták idiopátiás krónikus pancreatitiszes és diabetikus betegekben (48). A krónikus pancreatitiszes betegekben csökkent leptin koncentrációt észleltek. **Pezzilli és mtsai** a széklet calprotectin és elasztáz 1 koncentráció diagnosztikus értékét vizsgálták krónikus pancreatitiszes betegekben (49). Eredményeik alapján úgy gondolják, hogy a pancreas elégtelenség a belek gyulladásos jellegű eltérését válthatja ki, melyek diagnosztikájában a fenti enzimek csökkenésének kimutatása segítséget nyújthat. Változatlan intenzitással folyik a kilégzési tesztek értékének felmérése a krónikus pancreatitis diagnosztikájában. **Ishii és mtsai** a  $^{13}\text{C}$ -alanin meghatározásával, **Morselli-Labate és mtsai** pedig a kilégzett levegő hidrogén szulfid és NO koncentráció változásának kimutatásával találtak biztató eredményt (50, 51).

A krónikus pancreatitis diagnosztikájában egyre gyakrabban látjuk ez egyes módszerek kombinálását, nyilvánvalóan a diagnosztikus érzékenység növelése céljából. **Pungpapong és mtsai** az endoszonográfia (EUS) és az ennek során gyűjtött pancreasnedvből végzett IL-8 meghatározás értékét vizsgálták (52). A két vizsgálat kombinációjával a diagnosztikus érzékenység jelentősen növelhető volt (**3. táblázat**).

**3. táblázat.** Az endoszonográfia és a pancreasnedv IL-8 meghatározás diagnosztikus érzékenysége krónikus pancreatitiszes (CP) betegekben (52)

Cambridge klasszifikáció	Pancreasnedv IL-8	EUS	p érték
Enyhe CP (grade II)	17%	83%	0,1*
Mérsékelt CP (grade III)	88%	88%	1,0*
Súlyos CP (grade IV)	90%	100%	1,0*
P érték	0,1	0,5	

\*Fisher exact test

Az endoszkópos vizsgálat, és a pancreas funkcionális vizsgálatának kombinálásával létrehozott endoszkópos pancreasfunkciós teszt (ePT) továbbfejlesztésére is láthatunk törekvéseket. **Stevens és mtsai** nyilván maguk is tudatában voltak, hogy az általuk kidolgozott vizsgálat túlzottan hosszú, így megterhelő a betegek számára, ezért 2007-ben megvizsgálták a módszer lerövidítésének lehetőségét (53). Azt találták, hogy a korábban 60 percig tartó endoszkópos pancreasnedv gyűjtés, és bikarbonát meghatározás 30-45 percre rövidíthető a diagnosztikus érzékenység érdemi csökkenése nélkül. Változatlanul nagy érdeklődés mutatkozik a szekretinnel erősített MRCP vizsgálat diagnosztikus

szerepével kapcsolatban. **Bali és mtsai** idézett közleményükben arról számolnak be, hogy a szekretin 0,3CU/kg dózisban adva megfelelő hatékonyságú a képminőség és a pancreas exocrin szekréciójának jellemzésére egyaránt (54).

A krónikus pancreatitis során fellépő **fájdalom** mechanizmusának vizsgálata, és csökkentésének lehetőségei évek óta a klinikai kutatások fókuszában állnak. A patogenezis nem tisztázott, jelenleg két teória, a neurogén eredet és a duktális nyomásnövekedés elmélete ismeretes **Dimcevski és mtsai** most egy új elképzeléssel álltak elő (55). Krónikus pancreatitis betegekben és egészséges önkéntesekben nazális endoszkóppal a fájdalomküszöbnek megfelelő értékkel elektromosan ingerelték a nyelőcsövet, gyomrot, duodenumot, miközben elektroencefalogram segítségével regisztrálták az ún. eseményfüggő agyi potenciált. Azt találták, hogy a betegekben jelentősen csökkent a korai potenciálváltozás ideje. A szerzők véleménye szerint a pancreatogén fájdalom jelentős változásokat generál a kortikális fájdalom-érző rendszerben, ami nagyon hasonlóan a neuropátiás eredetű fájdalmakban észlelt elváltozásokhoz. Így a neuropátia kezelésében bevált kezelési sémát javasolják a fájdalommal járó krónikus pancreatitis terápiája során. **Michalski és mtsai** a neurokinin receptorok szerepét vizsgálták pancreatogén fájdalom kialakulásában, míg **Sakorafas és mtsai** a krónikus pancreatitis fájdalom természetes lefolyását sebészi perspektívából tekintették át (56, 57).

A krónikus pancreatitis **kezelése** megoldatlan, jóllehet belgyógyászati, endoszkópos és sebészi módszerek egyaránt rendelkezésre állnak. A betegség belgyógyászati (diétás, enzimpótló, gyógyszeres fájdalomcsillapító) kezelésében az elmúlt évi irodalom nem szolgált lényeges újdonsággal. A krónikus pancreatitis patogenetikai szubsztrátját képező stellate sejtek befolyásolására egyelőre csak kísérletes adatok állnak rendelkezésünkre (pl. **Tasci és mtsai** allopurinollal gátolták a pancreas stellate sejtek aktivációját patkányban /58/). A krónikus pancreatitis belgyógyászati kezelésének két legfontosabb közleménye 2007-ben az endoszkópia témakörében jelent meg, részletezése ott indokolt. **Cahen és mtsai** a krónikus pancreatitis endoszkópos és sebészi kezelésének eredményeit hasonlították össze a New Engl J Med hasábjain, és a sebészi kezelés kedvezőbb eredményeit találták (59). **Dumonceau és mtsai** a fájdalommal járó meszes krónikus pancreatitis ESWL és ESWL+endoszkópos kezelése között érdemi eltérést nem találtak, így vizsgálataik alapján úgy látszik, hogy a-z lökéshullám kezelés önmagában alkalmazva is hatékony kezelési módszer lehet (60).

## Irodalom:

1. Forsmark CE, Baillie J.: AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022-2044.
2. Witt H, Apte MV, Keim V et al: Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573.
3. *The National Pancreas Foundation*: Pancreatic disorders. State of science and future directions. *Pancreas* 2007; 35: 276-280.
4. Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS et al: Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 491-497.
5. Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS et al: Direct Medical Costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 2007; 35: 302-307.
6. Rosendahl J, Witt H, Szmola R et al: Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genetics* 2007 (advance online publication).
7. Whitcomb DC and Barmada MM.: A system biology approach to genetic studies of pancreatitis and other complex diseases. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1763-1777.
8. Chan YC, Leung PS.: Acute pancreatitis. Animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007; 34: 1-14.

9. *Criddle DN, McLaughlin E, Murphy JA et al:* The pancreas misled: Signals to pancreatitis. *Pancreatology* 2007; 7: 436-446.
10. *Saluja AK, Lerch MM, Phillips PA et al:* Why does pancreatic overstimulation cause pancreatitis? *Ann Rev Physiol* 2007; 69: 249-269.
11. *Rakonczay Z, Hegyi P, Takács T et al:* The role of NF- $\kappa$ B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut* 2007 (advanced online publication).
12. *Gironella M, Folch-Puy E, LeGoffic A et al:* Experimental acute pancreatitis in PAP/HIP knock-out mice. *Gut* 2007; 56: 1091-1097.
13. *Singh VP, Bhagat L, Novina S et al:* Protease-activated receptor-2 protects against pancreatitis by stimulating exocrine secretion. *Gut* 2007; 56: 958-964.
14. *Wildi S, Kleeff J, Mayerle J et al:* Suppression of transforming growth factor beta signalling aborts caerulein induced pancreatitis and eliminates restricted stimulation at high caerulein concentrations. *Gut* 2007; 56: 685-692.
15. *Kakafika A, Papadopoulos V, Mimidis K és mtsai.:* Coagulation, platelets, and acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 15-20.
16. *Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA.:* Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Can Medic Assoc J* 2007; 176: 1113-1120.
17. *Nordback I, Sand J, Andren-Sandberg A.:* Criteria for alcoholic pancreatitis. *Pancreatology* 2007; 7: 100-104.
18. *Sato N, Koizumi M, Nagai H.:* Alcoholic pancreatopathy: a proposed new diagnostic category representing the preclinical stage of alcoholic pancreatic injury. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 17): 131-134.
19. *Ammann RW.:* A clinical based classification system for chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 215-221.
20. *Rahman SH, Menon KV, Holmfeld JHM et al:* Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2007; 245: 282-289.
21. *Makhija R, Kingsnorth A, Demaine A.:* Gene polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor and acute pancreatitis. *JOP J Pancreas* (online) 2007; 8: 289-295.
22. *Gao HK, Zhou ZG, Li Y et al:* Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism is associated with an increased risk of pancreatic necrotic infection in acute pancreatitis. *Pancreas* 34: 295-298.
23. *Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW et al:* Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127-1151.
24. *Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA et al:* Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT). A prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745-754.
25. *Muller CA, Belyaev O, Vogeser M et al:* Corticosteroid-binding globulin: A possible early predictor of infection in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1354-1361.
26. *Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J et al:* Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1256-1264.
27. *Tilg H, Moschen AR.:* Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews/ Immunology* 2006; 6: 772-783.
28. *Schaffler A, Landfried K, Völk M et al:* Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: Pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 326-334.
29. *Brown A, James-Stevenson T, Dyson T et al:* The Panc 3 score. A rapid and accurate test for predicting

- severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 855-858.
30. *Beger HG, Rau BM.*: Severe acute pancreatitis: Clinical cause and management. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5043-5051.
  31. *Isenmann R, Runzi M, Kron M et al.*: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo controlled, double blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
  32. *Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE et al.*: Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245: 674-683.
  33. *De Vries AC, Besselink MGH, Buskens E et al.*: Randomised controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatology* 2007; 7: 531-538.
  34. *Werner J, Hartwig W, Büchler MW.*: Antibiotic profilaxis: An ongoing controversy in the treatment of severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 667-672.
  35. *Rokke O, Harbitz TB, Liljedal J et al.*: Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: A prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 771-776.
  36. *Othman M, Agüero R, Lin CH.*: Alterations in intestinal microbial flora and human disease. *Curr Op Gastroenterol* 2008; 24: 11-18.
  37. *Hegazi RA, O'Keefe SJ.*: Nutritional immunomodulation of acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; 9: 99-106.
  38. *Oláh A, Belágyi T, Pótó L és mtsai.*: Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterol* 2007; 54: 590-594.
  39. *Morinville VD, Lowe ME, Elinoff BD et al.*: Herediter pancreatitis amlodipine trial. A pilot study of a calcium-channel blocker in hereditary pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35: 308-312.
  40. *Zhang XP, Shi Y, Zhang L.*: Progress in the study of therapeutic effects of traditional chinese medicine and extracts in treating severe acute pancreatitis. *JOP J Pancreas (online)* 2007; 8: 704-714.
  41. *Uomo G.*: Nonsurgical treatment of infected pancreas necrosis: A falling myth or a still impassable frontier. *JOP J Pancreas (online)* 2007; 8: 468-470.
  42. *Lee JK, Kwak KK, Park JK et al.*: The efficacy of nonsurgical treatment of infected necrosis. *Pancreas* 2007; 34: 195-199.
  43. *Vonlaufen A, Xu Z, Daniel B et al.*: Bacterial endotoxin: A trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology* 2007; 133: 1293-1303.
  44. *Cichoż-Lach H, Partycka J, Nesina I et al.*: Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase gene polymorphism in alcohol liver cirrhosis and alcohol chronic pancreatitis among polish individuals. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 493-498.
  45. *Rosendahl J, Witt H, Szmola R et al.*: Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Gen* 2007 (advance online publication).
  46. *Farkas G Jr, Hofner P, Balog A et al.*: Relevance of transforming growth factor $\beta$ -1, interleukin-8, and tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphism in patients with chronic pancreatitis. *Eur Cytok Netw* 2007; 18: 31-37.
  47. *Hartmann D, Felix K, Ehmann M et al.*: Protein expression profiling distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35: 334-342.
  48. *Midha S, Singh S, Sachdev V et al.*: Leptin and its correlation with exocrine and endocrine pancreatic function in idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35: 262-266.
  49. *Pezzilli R, Barassi A, Morselli-Labate AM et al.*: Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients

- with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation. *J Gastroenterol* 2007; 42: 745-760.
50. *Ishii Y, Kohno T, Ito A és mtsai.*: Evaluation of pancreatic exocrine secretion using <sup>13</sup>C-dipeptid alanin breath test. *Pancreas* 2007; 35: 313-319.
51. *Morselli-Labate AM, Fantini L, Pezzilli R.*: Hydrogen sulfide, nitric oxide and a molecular mass 66u substance in the exhaled breath of chronic pancreatitis patients. *Pancreatolgy* 2007; 7: 497-504.
52. *Pungpapong S, Noh KW, Woodward TA et al.*: Endoscopic ultrasound and IL-8 in pancreatic juice to diagnose chronic pancreatitis. *Pancreatolgy* 2007; 7: 491-496.
53. *Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G et al.*: The efficiency of endoscopic pancreatic function testing is optimized using duodenal aspirates at 30 and 45 minutes after intravenous secretin. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 297-301.
54. *Bali MA, Sontou R, Arvanitakis M et al.*: Evaluation of the stimulating effect of a low dose of secretin compared to the standard dose on the exocrine pancreas with MRCP. *Abdom Imaging* 2007; 32: 743-748.
55. *Dimcevski G, Sami SAK, Funch-Jensen P et al.*: Pain in chronic pancreatitis: The role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007; 132: 1546-1556.
56. *Michalski CW, Shi X, Reiser C et al.*: Neurokinin-2 receptor levels correlate with intensity, frequency, and duration of pain in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2007; 246: 786-793.
57. *Sakorafas GH, Tsiotou AG, Peros G.*: Mechanism and natural history of pain in chronic pancreatitis. A surgical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 689-699.
58. *Tasci I, Deveci S, Isik AT et al.*: Allopurinol in rat pancreatitis. Effects on pancreatic stellate cell activation. *Pancreas* 2007; 35: 366-371.
59. *Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y et al.*: Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676-684.
60. *Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A et al.*: Treatment of painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007; 56: 545-552.



# SOLVAY

## AZ ENZIMPÓTLÁSBAN TÖBB, MINT 100 ÉVE BIZONYÍT



### Rövidített alkalmazási előírás

**Kreon 10000 kapszula (20x, 50x):** 150 mg pancreatinum kapszulánként (10000 Ph. Eur.E. lipáz, 8000 Ph. Eur. E. amiláz és 600 Ph. Eur. E. proteáz).

**Kreon 25000 kapszula (50x, 100x):** 300 mg pancreatinum kapszulánként (25000 Ph. Eur. E. lipáz, 18000 Ph. Eur. E. amiláz és 1000 Ph. Eur. E. proteáz).

### Terápiás javallatok

- Exokrin pancreaselégtelenség kezelése gyermekeknél és felnőtteknél.
- Az exokrin pancreaselégtelenség gyakran együtt jár az alábbi körképekkel (bár nem korlátozódik kizárólag ezekre az esetekre):
- mucoviscidosis,
  - krónikus pancreatitis,
  - pancreatocystitis utáni állapot,
  - gastrectomia,
  - hasnyálmirigyrák,
  - gastrointestinalis bypass műtét utáni állapot (P.I. Billroth II gastroenterostomia),
  - a ductus pancreaticus vagy a ductus choledochus elzáródása (pl. daganat következtében),
  - Shwachman-Diamond-szindróma.

### Adagolás és alkalmazás

A kapszulákat egészben, szétörés vagy szétrágás nélkül, étkezés közben, elegendő mennyiségű folyadékkal kell lenyelni.

### Adagolás mucoviscidosisban

- A testsúlyfüggő enzimadagolást testsúlykilogrammonként és étkezésenként 1000 egységnyi lipázzal kell kezdeni 4 éven aluli gyermekeknél, ill. 500 egységnyi lipázzal 4 éven felülieknél.
- Az adagot a betegség súlyossági fokának megfelelően kell megállapítani oly módon, hogy az biztosítsa a steatorrhea visszaszorítását, valamint a beteg megfelelő tápláltsági állapotát.
- A betegek többségénél a napi adag maradjon 10000 lipázegység/ttkg alatt, ill. ne haladja meg azt.

**Adagolás az exokrin pancreaselégtelenség egyéb esetében**

A szükséges adag 20–75000 Ph. Eur. egység lipáz a főétkezésekhez (reggeli, ebéd, vacsora) és kb. 5–25000 Ph. Eur. egység lipáz a köztes étkezésekhez. A szokásos kezdő adag 10–25000 Ph. Eur. egység lipáz főétkezésenként. A steatorrhea minimalizálásához és

megfelelő tápláltsági állapot biztosításához azonban ennél nagyobb adagok alkalmazására is szükség lehet. Az általános klinikai gyakorlat azt mutatja, hogy étkezésenként legalább 20–50000 Ph. Eur. egység lipáz kell bejuttatni.

### Ellenjavallatok

Türelékenység a sertés-pancreasból nyert pankreatinnal, illetve a készítmény bármely összetevőjével szemben.

### Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok összesített adatai szerint a pankreatin alkalmazásával kapcsolatos gyógyszer-mellékhatások összincidenciaja azonos volt a placebóval tapasztaltakéval.

### Gastrointestinalis zavarok

Hasi fájdalom (gyakori), székrekedés (ritka), abnormális széklet (ritka), diarrhoea (ritka) és hányás/hányinger (ritka). Elővigyázatosságból azonban szokatlan hasi tünetek jelentkezése, ill. a hasi tünetek megváltozása esetén megfelelő vizsgálattal ki kell zárni a colonkarosodás lehetőségét, különösen akkor, ha a beteg napi

lipázbevitel meghaladja a testsúlykilogrammonkénti 10000 egységet.

**A bőr, ill. a bőr alatti kötőszövet elváltozásai**  
Előfordultak allergiás vagy túlérzékenységi bőrreakciók is (ritka).

**Megjegyzés:** ☒ (egy kereszt) jelzés.

**Kiadhatóság:** vény nélkül is kiadható gyógyszer (I. csoport).  
Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 20 327/41/03

**Kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást is!**

Kreon 10 000 és 25 000 kapsz. fogyasztói ára\*:  
Kreon 10 000 kapsz. 20x: 779 Ft, 50x: 1503 Ft,  
Kreon 25 000 kapsz. 50x: 4646 Ft, 100x: 8457 Ft.

EÜ.tér. 70%:  
Kreon 10 000 kapsz. 20x: 234 Ft, 50x: 451 Ft,  
Kreon 25 000 kapsz. 50x: 1880 Ft, 100x: 2924 Ft.

EÜ.tér. 100%:  
Kreon 10 000 kapsz. 20x: 300 Ft, 50x: 300 Ft,  
Kreon 25 000 kapsz. 50x: 300 Ft, 100x: 300 Ft.

\*Forrás: www.oep.hu/2008.01.01.

ÚJDONSÁG A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁSBAN!

2007 novemberétől  
70%-os támogatással rendelhető!\*

**ARCOXIA**<sup>®†</sup>  
(etoricoxib, MSD)

# GYORS ÉS HOSSZAN TARTÓ ERŐ<sup>1</sup>

A hatás kezdetét vizsgáló klinikai tanulmányban:<sup>1</sup>

**Az ARCOXIA (etoricoxib) már 24 perccel a bevitel után csillapította a fájdalmat**

**Az analgetikus hatás 24 órán át fennmaradt**



## ERŐS HATÁS MINDEN INDIKÁCIÓBAN<sup>2-5</sup>

Az ARCOXIA az alábbi kórképek tüneteinek enyhítésére indikált:

**OSTEOARTHRITIS (ARTHROSIS)**

**60 mg**

**RHEUMATOID ARTHRITIS**

**90 mg**

**AKUT KÖSZVÉNYES ARTHRITIS**

**120 mg\*\***

**Egy tableta naponta egyszer.**

Az egyes indikációknál a maximális javasolt napi dózist tüntettük fel.

\*\* A 120 mg ARCOXIA-t csak az akut tünetek idején (legfeljebb 8 napig) szabad alkalmazni.

2007 novemberétől  
70%-os támogatással  
rendelhető!\*

	tbl.	mg	Teljes ár	TB támogatás	Új térítési díj november 1-től*
ARCOXIA tbl.	14x	60	2918 Ft	2043 Ft	875 Ft
ARCOXIA tbl.	28x	60	5689 Ft	3982 Ft	1707 Ft
ARCOXIA tbl.	14x	90	3089 Ft	2162 Ft	927 Ft
ARCOXIA tbl.	28x	90	6044 Ft	4231 Ft	1813 Ft

\* 70%-os támogatással rendelhető az alábbiak szerint: 8/d. Rheumatoid arthritis (BNO: M05.9, M06.9), spondylitis ankylopoetica (BNO: M45), vagy súlyos nagyzületű arthrosis (BNO: M16.9, M17.9, M19.9) fennállása esetén, ha a beteg 65 évnél idősebb, vagy gyomor-bélnyálkahártya sérülés nagy kockázata áll fenn (előzetes ulcus dokumentált eseteiben, NSAID okozta gastrointestinalis vérzés dokumentált eseteiben), vagy tartósan szteroidot szed, vagy vérzékenységben szenved, vagy antikoaguláns kezelésben részesül (ide értve a salicilát profilaxist is) az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatok és kardiovasculáris kockázati tényezők figyelembevételével, de a kockázatok tartós fennállása esetén ismételtlen rendelve a reumatológus vagy gasztroenterológus szakorvos vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított hat hónapi – a háziorvos.

Az árakat érintő esetleges változásokat ld.: [www.oep.hu](http://www.oep.hu).

Az ARCOXIA (etoricoxib, MSD) csak vényre kiadható gyógyszer. **Javallatok:** osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA) tüneteinek, ill. akut köszvényes arthritissel járó fájdalom és gyulladás csökkentése. **Ellenjavallatok:** Túlerzékenység az összetevőkre; 16 év alatti életkor; terhesség; szoptatás; aktív peptikus fekély; gastrointestinalis vérzés; anamnézisben acetilszalicilsav vagy NSAID készítmények – köztük COX-2-gátló – adását követő bronchospasmus, acut rhinitis, orrpolip, angioneuroticus ödéma, urticaria, allergiás reakciók; valamint súlyos májbetegség (se-albumin <25 g/l vagy Child-Pugh  $\geq 10$ ); gyulladáscsökkentő bélbetegség; pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV); 30 ml/perc alatti becsült kreatininclearance; nem kellően kontrollált hipertónia; manifest ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovasculáris megbetegedés. **Adagolás:** maximális dózisok: OA-ben 1x60 mg, RA-ben 1x90 mg, akut köszvényes arthritissel max. 8 napig 1x120 mg. Child-Pugh 7-9 esetén minden másnap max 60 mg. **Főbb mellékhatások (>1%):** szédülés, fejfájás, magas vérnyomás, gastrointestinalis zavarok, asthenia/fáradtság, influenzaszerű tünetek, emelkedett ALT-, AST-értékek.

**Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), az adagolásra és alkalmazásra (4.2), ill. a figyelmeztetésekre (4.4) (OGYI 28047/41/05 és 29346/41/05).**

**Referenciák:** 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: A randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther 2004;26:667-679. 2. Rubin BR, Burton R, Navarra S et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: A randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2004;50(2):598-606. 3. Zacher J, Feldman D, Gerli R et al for the Etoricoxib OA Study Group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. Curr Med Res Opin 2003;19(8):725-736. 4. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29(8):1623-1630. 5. Collantes E, Curtis SP, Lee KW et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. BMC Fam Pract 2002;3(1):1-10.

LÁTÓGASSON MEG BENNÜNKET A VILÁGHÁLÓN: <http://www.msd.hu>

**MSD**  
MSD Magyarország Kft.<sup>®</sup>  
1123 Budapest, Akadémia u. 50.  
Telefon: 888-5311 Fax: 888-5382

# A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA leányvállalata  
\* Az ARCOXIA a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. védjegye.  
Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA 2007.  
Minden jog fenntartva. 05-2008-ADC-2007-HU-1574-J

A kézirát levárva: 2008. 02. 26.

A MOZGATÓERŐ

**ARCOXIA**<sup>®</sup>  
(etoricoxib, MSD)