

Dr. Telegdy László

Kérdések a C-hepatitisről

1. Mi a C-hepatitis közegészségügyi jelentősége?

A hepatitis C vírus világszerte elterjedt: az emberiség 3%-a (0,1-5%) fertőzött. A 150 millióra becsült HCV hordozóból 5 millió van Európában. Közép- és Kelet-Európában a fertőzöttség magas (Magyarországon 1,3%). Az acut hepatitis esetek 20%-át, a chronicus hepatitisok 70%-át, a végstádiumú cirrhosisok 40%-át, a primaer hepatocellularis carcinomák 60%-át a HCV okozza. Európában a májátültetések egyharmada HCV okozta cirrhosis miatt történik.

Az új infekciók száma csökken, mert a véradók szűrésével a post-transfúziós hepatitis előfordulása gyakorlatilag megszűnt, a betegség legfontosabb terjedési módja az intravénás drog-használat, bár a közös tűhasználat rizikójának tudatosulása és a tűcsere lehetősége egyre inkább terjed a drogok között. A fertőzés módja a betegek mintegy 40%-ában nem deríthető ki, és a betegség igen lassú lefolyása miatt az orvosok még évtizedekig kénytelenek lesznek ilyen betegeket kezelni.

2. Milyen a C-hepatitis természetes körlefolyása?

Melyek a kimenetelt befolyásoló tényezők?

A körlefolyas rendkivul változatos: az acut infekcio 15%-ban gyógyul, további 25% vírushordozóvá válik normális májfunkciókkal vagy minimális szövettani eltérésekkel, melyek nem befolyásolják az életkilátásokat és az életminőséget, tehát a fertőzések 40%-a jóindulatú lefolyást mutat. A kóros májenzimokkal és enyhe szöveti gyulladással járó chronicus C-hepatitis betegek többsége valószínűleg soha nem válik májbeteggé, de mintegy 20%-uknál lassan, 10-20 év

alatt májcirrhosis alakul ki és a betegek ennek szövödményei miatt idő előtt meghalnak. C-vírus okozta cirrhosisok mintegy 2,5%-ában hepatocellularis carcinoma keletkezik. Frissen felfedezett fertőzés esetén tehát igen fontos a progresszivitás meghatározása és a betegek gondozásba vétele.

Milyen tényezők játszanak szerepet a cirrhosis kialakulásában? Az idősebb korban (40 év felett) bekövetkező fertőzés gyorsabban, a fiataloknál infekció lassabban progressziál. Egyértelműen bizonyított, hogy a rendszeres alkoholfogyasztás felgyorsítja a chronicus C-hepatitis cirrhosisba történő átmenetét. Egyidejű HIV és B-hepatitis fertőzés rontja a prognózist. Egyes vizsgálatok szerint a férfiaknál, valamint a HLA DR8, MHC II histocompatibilitási antigénnel rendelkezőknél gyorsabb a progresszió, a vírus-titer nagysága és a genotípus viszont nem befolyásolja a kimenetelt.

3. Hogyan diagnosztizálható a HCV infekció?

A könnyen hozzáférhető és olcsó ELISA tesztek tájékoztató szűrésre alkalmasak, mintegy 25%-ban fals pozitív eredményt adnak és immunhiányos, haemodialyzált betegeknél fals negatív lehet. Az anti-HCV pozitívnak talált betegeknél megerősítő (Immunoblot, III. generációs ELISA) teszt végzendő, ennek pozitívítása esetén a HCV RNS (PCR, bDNA) vizsgálat igazolja a fertőzést.

A vírushordozás nem mindig jelent betegséget, a HCV RNS pozitív betegek egyötöde ép májszövetet vagy minimális elváltozásokat produkál májbiopszia során, esetleg más májbetegség derül ki. Ezért a vírusvizsgálat után a májbiopszia a következő diagnosztikus vizsgálat (ha nincs ellenjavallata), mely a chronicus hepatitis fennállását megerősíti. A gyakorlott pathologus bizonyos szöveti markerek alapján a HCV etiológiai szerepét valószínűsítheti. A GPT értékek és

a szöveti aktivitás mértéke között nincs szoros összefüggés, alig emelkedett vagy normális májenzimek mellett is kiderülhet előrehaladott gyulladás, fibrosis, sőt cirrhosis is. A histológiai aktivitási index (HAI) megadja a necroinflammatoricus folyamat (grading) és a fibrosis (staging) mértékét, ami a klinikust a megfelelő terápiás protokoll kiválasztásában segíti.

Ha klinikailag és szövettanilag chronicus hepatitis áll fenn és az etiológia ismeretlen, anti-HCV negatív esetben is érdemes HCV RNS vizsgálatot végezni, mert immundeficiens egyénnél vagy haemodialyzáltnál a serologia fals negatív lehet.

4. Hogyan terjed a HCV infekció?

A fő terjedési mód, a vércsökkentő anyagok alkalmazása, az 1991 óta általános donorszűrés és a vércsökkentő anyagok liberális használatának visszaszorulása révén gyakorlatilag megszűnt. Az intravénás drog-használat, a fertőzött vérrrel történő véletlen kontamináció (egészségügyi dolgozók tű-sérülései, nem gondosan sterilizált fogászati, tetováló, acupuncturás eszközök) ma is veszélyt jelentenek. A szexuális terjedés igen ritka (a vírus a testnedvekben nem jelenik meg), monogám kapcsolatban még kondom használata sem szükséges, csupán a mensis idején.

A verticalis fertőzés (anyáról újszülöttre) valószínűsége 5% alatti, az anya magas vírusitere vagy egyidejű HIV-fertőzöttsége esetén fordul elő. A maternális anti-HCV ellenanyagok minden esetben megjelennek az újszülöttnél, 6 hónap után eltűnnek. Az újszülött virae-miája 3-5 éves korra rendszerint megszűnik és a gyermekben nem okoz májbetegséget. Ezért a HCV-fertőzött nő nyugodtan szülhet és szoptathat.

A nosocomialis HCV fertőzést az általános egészségügyi rendszabályok (egyszer-használatos eszközök használata, megfelelő sterilizá-

Dr. Telegdy László
Fővárosi Szent László Kórház
III. Belgyógyászati Osztály
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

lás, vérrel szennyezett anyagok gondos kezelése) hatékonyan megelőzik.

5. Mikor szükséges a kezelés?

A kezelés elhatározásánál számos tényezőt kell mérlegelnünk, figyelembe kell vennünk a beteg korát, általános állapotát, várható élettartamát, a cirrhosis kialakulásának rizikóját, a kezelés várható hatásosságát és a kezelés veszélyeit, amely egyéb fennálló betegségeit kritikuson ronthatja, valamint az interferon vagy a ribavirin ellenjavallatait.

A szöveti aktivitás foka

A kezelés megkezdése előtt végzett májbiopszia, a histológiai aktivitási index lehetőséget ad a betegség fennállásának felbecsülésére és a várható progresszió felmérésére. Általános gyakorlat, hogy a közepes és súlyos aktivitású, és/vagy közepes és nagyfokú fibrosissal kísért formákat kezelni kell.

Életkor

A naptári életkornál fontosabb a beteg biológiai kora, általános állapota, kísérő betegségei. 60 év felett gyakoribbak a kezelés relatív ellenjavallatát képező cardiovascularis és cerebralis elváltozások, veszélyes lehet a ribavirin okozta anaemia, az interferon okozta lázreakciók, szívritmus-zavarok, stb.

Klinikai tünetek

A panaszok, tünetek és a szövettani aktivitás között nincs szoros összefüggés, ezért tünetmentes betegek is kezelést ajánlunk egyéb indikáció megléte esetén. Enyhe szöveti aktivitás mellett jelentős klinikai tünetek fennállása a kezelés felé dönti a mérleget, mert a beteg életminősége fog javulni a sikeres kezelés után.

A viraemia nagysága

Bár a magas, 2 millió virion/ml feletti titerű betegek várhatóan rosszabbul reagálnak a kezelésre, ez természetesen nem ok arra, hogy megtagadjuk a kezelést. Egyértelmű az is, hogy nem kimutatható (cut-off alatti) HCV RNS titer esetén nem végzünk kezelést akkor sem, ha anti-HCV pozitív a beteg

és a hepatitis aktivitása egyébként ezt indokolná.

Gyermekek

Gyermekkori chronicus C-hepatitis kezelésével nincs elég adat, a ritka gyermekkori infectio általában igen enyhe aktivitású, a progressio igen lassú. Elvileg a gyermekek ugyanúgy reagálnak a kezelésre, mint a felnőttek, de figyelembe kell venni, hogy az interferon gátolhatja a növekedést, a ribavirin pedig a fehérjeszintézissel esetleg interferáló nucleosid analóg.

Kompenzált cirrhosis

Szövődmények nélküli cirrhosis, ha a szövettani átépülés mellett gyulladáshoz tartozó aktivitást is mutat érdemes kezelni, bár gyógyulás nem várható. A fibrosis lassítása, a carcinoma kialakulásának megakadályozása potenciális előnyt jelenthet.

Tartósan normális GPT

Ha a HCV RNS pozitivitást tartósan normális GPT kíséri, általában enyhe aktivitású a betegség és progresszió nem várható. A kezelés hatása bizonytalan, inkább rontja az életminőséget, így a kezelés nem szükséges, a beteget 4-6 havonta ellenőrizni kell.

HCV-asszociált extrahepaticus manifesztációk

Cryoglobulinaemia, vasculitis, glomerulonephritis esetén a kezelés alatt e jelenségek javulnak, de gyógyulás nem várható. Tartós interferon kezelésre lehet szükség, a kezelés meggondolandó.

Acut C-hepatitis

Néhány szerző az acut C-hepatitis interferon kezelése során a chronicus átmenet csökkenéséről számolt be. A kezelés időtartama nincs tisztázva. Figyelembe kell venni a spontán gyógyulás valószínűségét és a lehetséges mellékhatásokat. A kombinált kezeléssel nincs tapasztalat. Az eset egyedi elbírálást igényel és klinikai kísérletek tárgya.

Kit nem szabad kezelni?

Figyelembe véve a kezelés relatíve alacsony hatásfokát és a szá-

mos mellékhatást, sok chronicus C-virus hepatitises beteg nem alkalmas a kezelésre. Nem kezeljük az alkoholistákat, mert az alkohol fokozza a viraemiát és felfüggeszti az interferon hatását. Nem kezeljük az aktív intravénás drogfogyasztókat a reinfectio állandó veszélye és az együttműködési készség hiánya miatt. Decompensált cirrhosis kezelése veszélyes: infectiók, állapotromlás fenyegetik a beteget, a már kialakult májkárosodás javulása nem várható a viraemia csökkenésétől. Az alacsony histológiai aktivitást mutató betegeknél a kezelés semmilyen előnyt nem jelent, sőt idős korban, egyéb betegségek fennállása esetén veszélyes.

6. Mi az optimális kezelés?

Az *interferon-alfa* monoterápia, heti háromszor 3-5 ME egy éven át, a betegek mintegy 15-25%-ánál ér el tartós, 6 hónapon túl tartó remissziót, azaz a GPT normális és a HCV PCR negatív. A magas (2-3 millió virion/ml feletti) vírustiter, 1b genotípus rosszabbul reagál. A *ribavirin* monoterápia során a GPT normalizálódik, a vírustiter nem változik és a kezelés befejezése után valamennyi beteg recidivál. A *kombinált kezelés* a tartós biokémiai és virológiai remisszió arányát 2-3-szorosára növeli.

Azon betegek számára, akiknél egyik szer sem ellenjavallt, első kezelésként is a kombinált kezelés az ajánlott protokoll: alacsony vírustiter, 2., 3. genotípus, fiatal beteg, nem túl régi infectio esetén heti 3x3 ME interferon-alfa plusz napi 1000 mg (75 kg feletti testsúly esetén 1200 mg) ribavirin 6 hónapon át, magas vírustiter, 1b genotípus, 40 év feletti betegnél 1 éven át.

A kezelés tervezésében döntő a 3. hónapban elért eredmény: ha a vírustiter legalább 50%-kal csökkent (optimális esetben cut-off alá), a kezelés folytatandó, ha sem a GPT, sem a vírus szint nem változott lényegesen, a kezelést hatástalanság miatt abba kell hagyni, további javulás nem várható.

A korábban interferon monoterápiában részesült és recidiváló betegeknél szintén a kombinált kezelés ajánlható, várhatóan hatásos lesz.

A ribavirin ellenjavallata esetén az interferon monoterápiát alkalmazzuk, a megfigyelések szerint a kezdetben adott nagyobb adagok (heti 3x5-6 ME, vagy naponta adott interferon), az ún. indukciós terápia gyorsítja a vírus eliminációját, bár ez még vizsgálatok tárgya.

Az interferon abszolút ellenjavallatai: fennálló vagy az anamnézisben szereplő psychosis, depressio (suicidumot aktíválhat), neutropenia (3×10^9 /ml) és/vagy thrombopenia (100×10^9 /ml alatt), szervtranszplantáció utáni állapot (kivéve a májátültetés bizonyos eseteit), tünetekkel járó szívbetegség, cerebrovascularis laesio, grand mal az anamnézisben, decompensált cirrhosis, autoimmun betegségek, kezeletlen pajzsmirigy-betegség, főleg autoimmun thyreoiditis. Különösen fontos a chronicus autoimmun hepatitis kizárása, mert ezek egy része HCV PCR pozitív, az interferon súlyos exacerbatiót okoz. Mivel a HCV gyakran (mintegy 40%-ban) az immunmarkerek pozitívitását okozza, az elkülönítés nem mindig könnyű.

A ribavirin abszolút ellenjavallatai: súlyos veseelégtelenség, anaemiák, haemoglobinopathiák, ischaemiás szívbetegség, idős kor, amikor az egyetlen komoly mellékhatás, a haemolyticus anaemia életveszélyes lehet, valamint a terhesség illetve fogamzásképes nőknél megbízható contraceptio hiánya (a ribavirin állatkísérletekben embriotoxikus).

A kombinált kezelésre sem reagáló betegek számára sajnos jelenleg nincs más konzervatív kezelési alternatíva, bár a nem reagálóknál is megfigyelték a szövettani gyulladás csökkenését, a fibrosis lassulását. E betegek egy része tovább progrediál a cirrhosis felé.

A C-vírus okozta végstádiumú cirrhosis számára a *májátültetés* marad az egyetlen alternatív megoldás. Ezt a lehetőséget akkor ajánljuk fel, ha a cirrhosis szövödményei (Child-Pugh C stádium, refracter ascites, gyógyszeres, endoszkópos kezelés, vagy transjugularis intrahepaticus porta-cava shunt (TIPS) beültetés ellenére recidiváló gastro-intestinalis vérzések, (spontán vagy shunt-műtét utáni) encephalo-

pathia, recidiv spontán bacterialis peritonitis) miatt a beteg várható élettartama kevesebb, mint 1-2 év. Transplantatio indikációját képezi a cirrhoticus májban kialakult hepatocellularis carcinoma is, ha az háromnál kevesebb, 3 cm-nél kisebb gócu és a vena portae-t nem érinti, valamint nincs extrahepaticus metastasisa.

Májátültetés után a HCV viraemia nem szűnik meg, a graft minden esetben megfertőződik és az esetek 90%-ában minimális, vagy enyhe chronicus gyulladás alakul ki, mely az életkilátásokat általában nem rontja. 10%-ban súlyos acut C-virushepatitis lép fel, mely eredményesen kezelhető interferon-ribavirin kombinációval, és mindössze 5%-ban alakul ki 5 év alatt cirrhosis.

7. Hogyan gondozzuk a nem kezelt betegeket?

A májfunctiókat, vérképet, thrombocytaszámot 6 havonta ellenőrizni kell. A fibrosis progressziója, a cirrhosisba való átmenet 4-5 évente végzett májbiopsziával ellenőrizhető. A tartósan normális GPT-vel bíró betegeknél ez nem szükséges.

Cirrhosis jelei vagy gyanúja esetén évente ultrahangvizsgálat és alfa-foetoprotein vizsgálat végzendő a fokozott hepatocellularis carcinoma incidencia miatt.

Hogyan gondozzuk a kezelt betegeket?

Kezelés alatt eleinte 1 – 2 hetente, majd havonta ellenőrizzük a vérképet, thrombocytaszámot, májenzimeket, vesefunctiókat, serum húgysavat. A kezelés elején és 6 havonta a pajzsmirigy functio ellenőrzése szükséges (TSH). Ribavirin kezelés megkezdése előtt fiatal nőknél terhességi tesztet kell végezni. Figyelni kell a beteg psychés állapotára, depressio jeleire. Szívbetegknél a kezelés előtt tanácsos cardiológus véleményét kérni a beteg tűrőképességét illetően.

A kezelés hatásosságát a kezdés előtt és a kezelés 3. hónapjában végzett kvantitatív HCV PCR vizsgálattal mérhetjük fel. Ha a 3. hónapban ez negatív, folytatjuk a kezelést. Legközelebb a kezelés végén, majd a kezelés után 6 hónappal el-

lenőrizzük a PCR-t, elegendő az olcsóbb kvalitatív vizsgálat.

Kontroll májbiopszia nem szükséges, a remisszió vagy progresszió enélkül is felmérhető.

Alattomos chronicus betegségről lévén szó, a tartós remisszióban lévő betegeket is 6 havonta ellenőrizzük.

8. Megoldásra váró problémák

A kezelés költségei

Legnagyobb probléma a fent vázolt kezelés igen magas költsége. Egy egyéves kombinált kezelés ára mintegy kétmillió forint, és a kezelteknek csak a felénél hatásos. Magyarországon az interferon kezelés OEP különkeretből történik, a betegnek térítésmentes, de a költségvetésre jelentős terhet ró, ezért igen fontos, hogy a megfelelő indikációval rendelkező betegek valóban hozzájussanak az interferonhoz, és nyilvánvaló hatástalanság, sőt ellenjavallat esetén legyen erőnk nemet mondani a kezelésre. A különkeret felhasználását szakmai bizottság ellenőrzi, amely a diagnosztikus kezelési protokollt évente megújítja a szakma elveinek megfelelően, a keret felhasználása pedig csak kijelölt, az illetékes szakmai kollégiumok által elfogadott és az OEP-el szerződésben lévő hepatologiai szakrendelések számára engedélyezett. A ribavirin Magyarországon törzskönyvezés alatt áll, magas ára miatt a betegek ellátása az interferonéhoz hasonló különkeretből képzelhető csak el. Jelenleg a kombinált kezeléseket klinikai vizsgálatok formájában folynak, melyekhez a vizsgálatot szponzoráló gyógyszercégek a ribavirint biztosítják.

A virusnucleinsav vizsgálatok is rendkívül költségesek, ezért pusztán diagnosztikus célból nincs értelme elvégeztetni. Fontos viszont a kezelés megtervezéséhez és a hatásosság felméréséhez. A kezelés előtti, a 3. hónapi és a kezelés utáni 6. hónapban végzett vizsgálaton kívül nem végezzük, mert a többség vizsgálat nem ad a beteg sorsát meghatározó újabb információt.

Új gyógyszerek

Kutatások folynak egyéb antivirális szerekkel is (amantadin,

antisense oligonucleotidok, heli-case és protease inhibitorok), egyelőre úgy tűnik, ezek sem lesznek a ribavirinnél hatásosabbak és főleg nem olcsóbbak.

Védőoltás

A C-vírus sajátossága rendkívüli mutációs készsége, ennek következtében minduntalan kibújik a szervezet immunrendszere alól, nem alakul ki védettség, újrafertőződés lehetséges. Emiatt nem sike-

rült idáig hatásos védőoltást sem kifejleszteni.

Irodalomjegyzék:

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Paris, 27-27 February, 1999. Consensus Statement. *Journal of Hepatology*, 1999, 31: (Suppl.1) 3-8.
2. Marcellin P.: Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *Journal of Hepatology*, 1999, 31: (Suppl.1),9-16.
3. Pawlotsky J.M.: Diagnostic tests for Hepatitis

C. *Journal of Hepatology*, 1999, 31: (Suppl.1.) 71-79

4. Zanetti A.R., Tanzi E., Newell M.L.: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, 1999, 31: (Suppl.1.) 101-106.
5. Weiland O.: Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 1999, 31: (Suppl.1) 168-173.
6. Barnes E., Webster G., J. and G. Dusheiko: Long-term efficacy of treatment of chronic hepatitis C with alpha interferon or alpha interferon and ribavirin. *Journal of Hepatology* 1999, 31: (Suppl.1.) 244-249.

Dr. Nádházi Zoltán

Májbetegségek cardialis, pulmonalis és vascularis hatásai

A rendkívül sokrétű feladatot el látó máj működésében bekövetkezett zavarok elkerülhetetlenül befolyásolják a szervezet egészének működését. A máj betegségeit ugyanis gyakran olyan strukturális, funkcionális és metabolikus változások kísérik, amelyek hatással vannak szinte valamennyi szerv ill. szervrendszer funkcióira. Ezek közül az alábbiakban összefoglaljuk azokat a legfontosabb következményes cardialis, pulmonalis és vascularis eltéréseket, amelyek a máj megbetegedéseivel kapcsolatban gyakran megfigyelhetők.

A máj és a különböző szervek, szervrendszerek működési zavaraihoz vezető kórfolyamatok közötti összefüggés a következő relációkban fedezhető fel:

- Vannak olyan betegségek, melyek egyaránt károsítják a májat, illetve a cardiovascularis rendszert és/vagy a tüdőt. Ilyen például a haemochromatosis, a Wilson betegség, a primer biliaris cirrhosis, stb.

- Ismert számos olyan, elsődlegesen a májat érintő betegség, amely egyéb szervek reversibilis vagy irreversibilis károsodásához vezethet. Ide sorolhatók például a hepatitis vírusok okozta fertőzések mellett megjelenő „immunkomplex betegségek”.

- A máj elégtelen működésével illetve szerkezeti átalakulásával összefüggésben strukturális/funkcionális változások alakulhatnak ki a cardiopulmonalis és vascularis rendszerben. A mindennapi gyakorlatban elsősorban az ilyen következményes tünetegyüttesekkel találkozhatunk.

Ma már sok, a májcirrhosis kialakulásának folyamatát jellemző hemodinamikai, metabolikus, histológiai, stb. változás pontosan ismert. Ezek az anatómiai és funkcionális jellegű változások különösen akkor kifejezettek, amikor a máj működése vascularisan és parenchymásan is elégtelenné válik.

Májbetegségek és a keringés

A cirrhosist nagyon karakterisztikus keringési változások jellemzik. A májkárosodás folyamata pathophysiológiai szempontból két szakaszra osztható: Az ascites kialakulását megelőző és az ascitesképződéssel jellemzett periodus.

Már az ascites megjelenése előtti szakaszt is az intrahepatikus vascularis rezisztencia növekedésével összefüggésbe hozható mérsékelt portalis hipertonia jellemzi. A teljes vérvolument és a perctérfogat emelkedő tendenciát mutat. A perifériás vascularis rezisztencia (TPR) csökkent. Hyperdinamias keringés figyelhető meg. A systémás vérnyomás ekkor még normális. Már ilyen stádiumban is kimutatható, hogy egyfajta – a

physiológiástól eltérő – keringési redistributio van kialakulóban. Jellemzője a splanchnikus regio hyperperfúziója. A plazma noradrenalin koncentrációja ilyenkor még normális. A vérkeringést érintő változásokat a beteg testhelyzete (vízszintes vagy függőleges) illetve a napi sóbevitel befolyásolja.

A vesék működését illetően is változások következnek be. Bár a vesefunkciókat jelző paraméterek ilyenkor még nem kórosak, a vesék Na⁺ kiválasztó képessége – különösen a beteg függőleges testhelyzetében – már csökkent. A plazma aldosteron koncentrációja a physiológiásnál magasabb, az atriális nátriuretikus peptid szint (ANP) normális. Vízszintes helyzetbe kerülve az aldosteron szint normalizálódik, a plazma ANP szint jelentősen emelkedik. Ezek a hormonális változások is hozzájárulhatnak a Na⁺ kiválasztás zavarához illetve a megváltozott keringési viszonyok kialakításához.^{1,2}

Amennyiben már ascites is kimutatható jelentősen fokozott intrahepatikus vascularis rezisztencia növekedéssel és következményes portalis hipertensioval számolhatunk. A portalis rendszeren belül az áramlás csökken, ami nem jelenti azt, hogy a splanchnikus rendszer keringése is visszaesne, hiszen a porto-cavalis collateralisok a máj megkerülésével juttatják vissza a vért a szívhez. A fentebb részletezett változások a vérvolument, a

Dr. Nádházi Zoltán
Semmelweis Egyetem
II. Belgyógyászati Klinika
1085 Budapest, Szentkirályi u. 46.