



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXX. ÉVFOLYAM



1/2017

...NSAID-k által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzésére!¹



Noacid[®]
pantoprazol 20 mg, 40 mg

NO REFLUX

NO PROBLEM

Rövidített alkalmazási előírások

Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta ATC kód: A02BC02. Minőségi és mennyiségi összetétel: Az egyes gyomornedv-ellenálló tabletták tartalma 20 mg pantoprazol (megfelel 22,6 mg pantoprazol-nátrium szeszkvihidrátnak).

Gyógyszerforma: Sárga, ovális, gyomornedv-ellenálló tabletta. **Ismert hatású segédanyagok:** maltit, olajmentes szójalecitin. **Terápiás javallatok:** *Felnőtteknek és 12 éves, illetve annál idősebb serdülőknek* Tüneteket okozó gastro-oesophagealis reflux betegség. Reflux oesophagitis tartós kezelése és a relapszusok megelőzése. *Felnőtteknek* Nem szelektív, nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzésére, tartós NSAID-kezelést igénylő és ezért kockázatnak kitett betegek esetében. **Adagolás és alkalmazás:** *Felnőtteknek és 12 éves, illetve annál idősebb serdülőknek* Gastro-oesophagealis reflux tüneti kezelése Naponta egyszer egy 20 mg-os Noacid[®] tabletta per os. A tünetmentesség elérése után a visszatérő tünetek napi egy 20 mg-os Noacid[®] tabletta szükség szerinti alkalmazásával kontroll alatt tarthatók. *Reflux-oesophagitis tartós kezelése és a relapszusok megelőzése* Tartós kezelésre, fenntartó adagként napi 1 db Noacid[®] 20 mg tabletta javasolt, a napi adagot 40 mg-ra kell emelni, ha relapszus következik be. *Felnőtteknek* Nem szelektív, nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) okozta gastroduodenalis fekélyek megelőzésére, tartós NSAID-kezelést igénylő és ezért kockázatnak kitett betegek esetében. A javasolt adag naponta egyszer egy 20 mg-os Noacid[®] gyomornedv-ellenálló tabletta per os. Az alkalmazás módja A Noacid[®] 20 mg tablettát szétrágás és összetörés nélkül, egészben, kevés vízzel, étkezés előtt 1 órával kell bevenni. *Különleges betegcsoportok* Súlyos májkárosodásban a napi 20 mg pantoprazol adagot nem szabad túllépni. Idős betegeknél és beszűkült vesefunkció esetén nem szükséges az adag módosítása.

Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta ATC kód: A02BC02. Minőségi és mennyiségi összetétel: Az egyes gyomornedv-ellenálló tabletták tartalma 40 mg pantoprazol (megfelel 45,1 mg pantoprazol-nátrium szeszkvihidrátnak).

Gyógyszerforma: Sárga, ovális, gyomornedv-ellenálló tabletta. **Ismert hatású segédanyagok:** maltit, olajmentes szójalecitin. **Terápiás javallatok:** *Felnőtteknek és 12 éves, illetve annál idősebb serdülőknek* Reflux oesophagitis. *Felnőtteknek* Helicobacter pylori (H. pylori) eradikációja megfelelő antibiotikum terápiaval kombinációban H. pylori-okozta fekélybetegségeknél. Gyomor- és nyombélfekély. Zollinger-Ellison-szindróma és egyéb, kóros gyomorsav-túlermeléssel járó állapotok. **Adagolás és alkalmazás:** *Felnőtteknek és 12 éves, illetve annál idősebb serdülőknek* Reflux oesophagitis Naponta egy Noacid[®] 40 mg tabletta. Egyes esetekben naponta kétszer Noacid[®] 40 mg tabletta. *Felnőtteknek* H. pylori eradikáció megfelelő antibiotikumokkal kombinációban Duodenális és gastricus fekélyben, kimutatott H. pylori pozitív betegek esetén a kórokozó eradikálására kombinált kezelést kell alkalmazni. Naponta 2x1 Noacid[®] 40 mg tabletta. A kombinációs kezeléskor a második Noacid[®] 40 mg tablettát az esti étkezés előtt 1 órával kell bevenni. Gyomorfekély kezelése Naponta 1 db Noacid[®] 40 mg tabletta. Egyes esetekben dupla adagot lehet alkalmazni (emelés napi 2 db Noacid[®] 40 mg tablettára). Nyombélfekély kezelése Naponta 1 db Noacid[®] 40 mg tabletta. Egyes esetekben dupla adagot lehet alkalmazni (adag növelése napi 2 db Noacid[®] 40 mg tablettára). Zollinger-Ellison-szindróma és egyéb, kóros gyomorsav-túlermeléssel járó állapotok kezelése A kezelés kezdetén szokásos adagja naponta 80 mg pantoprazol (naponta 2 tabletta Noacid[®] 40 mg). Ezt követően az adag nagyságát - a gyomorsav-szekréció függvényében - szükség szerinti növeléssel vagy csökkentéssel kell beállítani. Az alkalmazás módja A Noacid[®] 40 mg tablettát szétrágás és összetörés nélkül, egészben, kevés vízzel, étkezés előtt 1 órával kell bevenni. *Különleges betegcsoportok* A Noacid[®] 40 mg tablettát nem szabad alkalmazni H. pylori kombinációs kezelésére közepesen súlyos és súlyos májelégtelenség, valamint károsodott veseműködés esetén. Súlyos májkárosodásban a napi 20 mg pantoprazol adagot nem szabad túllépni. Idős betegeknél és vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nem szükséges az adag módosítása.

Noacid[®] 20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, szubsztitált benzimidazol-származékokkal, szójaolajjal vagy bármely segédanyaggal, illetve a kombinációs készítményekkel szembeni túlérzékenység. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$): alvászavarok, fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, puffadás, bőrkiütés, csipő-, csukló-, vagy gerinctörések. Ritka ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$): agranulocytosis, túlérzékenység, hyperlipidaemiák és emelkedett vérszintek, depresszió, látászavar, arthralgia, myalgia, urticaria, gynecomastia. Nagyon ritka ($< 1/10000$): thrombocytopenia, leukopenia, dezorientáltság. Nem ismert: hyponatraemia, hallucináció, konfúzió, hypomagnesaemia. **Különleges figyelemztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Ez a gyógyszer olajmentes szójalecitint tartalmaz. Amennyiben a beteg allergiás magyórával vagy szójjával szemben, ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A készítmény maltitot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető. A protonpumpa-gátlók foként nagy adagok és hosszú távú alkalmazás során (több mint 1 év), mérsékelten növelhetik a csipő-, csukló- és gerinctörések kockázatát, főként idősekben, vagy olyan betegeknél, akiknél egyéb ismert kockázati tényezők is fennállnak. Az orvosnak fontolóra kell venni a magnéziumszint ellenőrzését a kezelés megkezdése előtt és rendszeres időközönként a kezelés során, azoknál a betegeknél, akik várhatóan hosszútávú terápiában részesülnek, vagy egyidejűleg digoxint vagy olyan gyógyszereket szednek, amelyek hypomagnesaemiát okozhatnak (pl. diuretikumok). A kezelés kismértékben fokozhatja a gastrointestinalis bakteriális fertőzések, úgymint a Salmonella, Campylobacter és C. difficile okozta fertőzések kockázatát. **Gyógyserkölőhatások és egyéb interakciók:** A pantoprazol csökkentheti azoknak a gyógyszereknek az abszorpcióját, melyek biohasznosulása a gyomor pH-jától függ pl. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, erlotinib. Az atazanavir és egyéb, pH-tól függő abszorpciójú HIV gyógyszerek együttes alkalmazása protonpumpa-gátlókkal lényegesen csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek a biohasznosulását, és befolyásolhatja ezeken a gyógyszereknek a hatékonyságát. Ezért a protonpumpa-gátlók együttes adása atazanavirral nem javasolt. Kumarin-antikoagulánsokkal (pl. fenprocumon vagy warfarin) kezelt betegek esetén, javasolt a protrombin idő/INR monitorozása. Protonpumpa-gátlók nagy dózisu metotrexattal (pl. 300 mg) történő együttes adása esetén a metotrexatszint emelkedését jelentésként egyes betegeknél. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** A Noacid[®] tablettát terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Mivel kiválasztódik az emberi anyatejbe, mérlegelni kell a kezelés folytatását vagy megszakítását. **Felhasználhatósági időtartam:** 3 év. Megjegyzés: + (egy keresztes), Osztyázós II. csoport, Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). **Forgalomba hozatali engedély számai:** OGYI-T-20500/01-03 (20 mg); OGYI-T-20500/04-06 (40 mg). **Alkalmazási előírás** OGYÉI dokumentum/engedély száma: OGYÉI/55805/2016 (20 mg); OGYÉI/55806/2016 (40 mg). **Forgalomba hozatali engedély dátuma:** 2008. 02. 22. (20 mg, 40 mg). **Forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:** 2015. 05. 27. (20 mg, 40 mg) **Szövegellenőrzés dátuma:** 2016. 11. 01. (20 mg, 40 mg); **Forgalmazza:** Egis Gyógyszergyár Zrt., H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38. **Termékeink árvaltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslatogató kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egységbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu**

Bővebb információkért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Árinformáció:

Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 14x: termelői ár: 293 Ft, fogy. ár: 422 Ft*
Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 28x: termelői ár: 618 Ft, fogy. ár: 851 Ft*
Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 14x: termelői ár: 384 Ft, fogy. ár: 553 Ft*
Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 28x: termelői ár: 804 Ft, fogy. ár: 1106 Ft*

* a "NEM TÁMOGATOTT" gyógyszerek körében az árak csak tájékoztató jellegűek. Ezek a készítmények szabadárak, az árak patikánként eltérőek lehetnek.



További információk:

Egis Gyógyszergyár Zrt. Belföldi marketing főosztály, 1134 Budapest, Lehel u. 15.
tel.: 803-22-22, fax: 803-24-59, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: www.egis.hu
Lezáras dátuma: 2017.02.17.

MB | MAGYAR BRANDS 2016



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

5 KÖSZÖNTŐ

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. TOLDY ERZSÉBET
DR. HORVÁTH DÓRA ESZTER
DR. NAGY RITA
DR. ELEKES SAROLTA
DR. LŐCSEI ZOLTÁN

7 TÉVES EREDMÉNYHEZ VEZETŐ ANTITEST-
INTERFERENCIÁK A LABORATÓRIUMI
DIAGNOSZTIKÁBAN

DR. MEZŐSI EMESE

19 AMIT A DIFFERENCIÁLT
PAJZSMIRIGYRÁKRÓL TUDNI KELL

DR. VALKUSZ ZSUZSANNA

22 A GYÓGYSZEREK MELLÉKHATÁSAI
A PAJZSMIRIGYRE

DR. ILYÉS ISTVÁN

25 A GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI ELHÍZÁS
A FELNŐTTKORI KARDIOMETABOLIKUS
RIZIKÓÁLLAPOTOK KOMPLEX KOCKÁZATI
TÉNYEZŐJE

DR. BELICZA ÉVA

32 „NIL NOCERE!” VERSUS „TÉVEDNI EMBERI
DOLOG”

GYÓGYSZEREINK

DR. EGGENHOFER JUDIT

38 PLACEO, PLACERE. MI IS AZ A PLACEBO?

KÉPES PATOLÓGIA

DR. KRUTSAY MIKLÓS

42 PARKINSON-KÓR

MŰVÉSZET

PALLÓS TAMÁS

43 ISTENES VERSEK XXI. SZÁZADI
VISSZHANGGAL

DR. KRUTSAY MIKLÓS

45 A SPANYOLOK EMLÉKEI RÓMÁBAN

MÉSZÁROS ÁKOS

48 AZ IDŐBELISÉG KÖLTŐI LÁTOMÁSAI.
SZERVÁTIUSZ JENŐ ÉS FIA, TIBOR
KIÁLLÍTÁSA A MŰCSARNOKBAN

DR. BÁNKI JUDIT	53	BESZÁMOLÓ MAGYAR ORVOSI NYELV. KÉSZÜL A HELYESÍRÁSI ÚTMUTATÓ
DR. JULESZ JÁNOS	54	KÖNYVISMERTETÉS AZ ENDOKRIN ÉS ANYAGCSERE- BETEGSÉGEK GYAKORLATI KÉZIKÖNYVE
DR. IGAZ PÉTER	56	IN MEMORIAM BÚCSÚ RÁCZ KÁROLY PROFESSZOR ÚRTÓL

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2017/2. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Dank Magdolna: Az immunonkológia napjainkban

Dr. Kocsis Judit és mtsai: A gyomordaganatok multimodális kezelése

Dr. Munkácsi Gyöngyi és mtsai: Off-target hatások számítása transzkriptumszintű adatok elemzésével

Dr. Herszényi László és mtsai: Protonpumpagátlók: a hatékony savszekréció-gátlás előnyei és lehetséges mellékhatásai

Dr. Szauder Ipoly: Miért van annyi alulkontrollált hypertonia? Terápiarezisztencia? Okok és megoldások

Dr. Sándor József: A laparoszkópos sebészet új útjai

Dr. Jancsó Zoltán: A nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek alapellátási gondozása, problémák, lehetőségek

Dr. Papp Mária: A bél működésének változása májcirrhiszban

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Belicza Éva

A Semmelweis Egyetem Egészségügyi Menedzserképző Központ Betegbiztonsági Tanszéki Csoportjának vezetője. Az egészségügy minőségügyi és betegbiztonsági kérdéseivel az 1990-es évek közepétől foglalkozik. 2006-ban megalapította és munkatársaival működteti a NEVES betegbiztonsági programot. A témakörhöz kapcsolódóan számos tananyagot, illetve graduális és posztgraduális képzési programot dolgozott ki és indított el. Az egészségügyi szolgáltatók akkreditációs rendszerének kidolgozását szakmai vezetőként irányította. Habilitációs téziseit az egészségügyi szolgáltatók minőségértékelésével kapcsolatban készítette.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerési diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerési szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszerével foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Ilyés István

Egyetemi tanár, a Debreceni Egyetem Népegészségi Karának professor emeritusa. Pályája elején körzeti orvos, 1970-től a Debreceni Gyermekklinika munkatársa, később az endokrin szakrendelés és részleg vezetője. 1992-ben a Családorvosképző Központ megszervezője, majd a Családorvosi Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára. 2004-ben a Népegészségügyi Kar egyik alapító intézetvezetője, első dékánhelyettese. Tudományos érdeklődési területei: a jóddhiányos strúma sajátosságai, a gyermekkori elhízás endokrin és metabolikus következményei, a prevenció kérdései és a felnőttkori kardiometabolikus rizikóállapotok. Több mint 250 közlemény, 54 könyvfejezet, egy szakkönyv és 10 egyetemi jegyzet szerzője.

Dr. Mezősi Emese

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológia és Anyagcsere Betegségek tanszékének vezetője, egyetemi tanár, a klinika általános igazgatóhelyettese. A Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Endokrinológia és Anyagcsere Társaság vezetőségi tagja, a Pajzsmirigy Szekció elnöke. Jelenlegi érdeklődési köre a pajzsmirigyrákok el látása, valamint az autoimmun pajzsmirigybetegségek és az infertilitás kapcsolata.

Dr. Toldy Erzsébet

1978-ban fejezte be tanulmányait a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Egyetemi doktori címét 1990-ben, PhD fokozatát 2004-ben Budapesten a Semmelweis Egyetem „Klinikai Orvostudományok” Doktori Iskolájánál szerezte, közben három szakvizsgát tett le. 2010-ben habilitált a PTE, ETK Doktori Iskolájánál. Oktatói funkciók: PTE ETK Diagnosztikai Intézeténél 1994-től, ezen túl a Semmelweis Egyetem ÁOK Belgyógyászati Klinikáin, úgy a medikusok oktatásában, mint a posztgraduális szakorvosképzéseken is évtizedek óta aktív előadóként részt vállal. 2014-ben egyetemi tanári kinevezést kapott. Szombathelyen a Markusovszky Lajos Egyetemi Oktató Kórház Központi Laboratóriumának Immunoassay és RIA

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járny Zoltán

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malferrtheiner (Magdeburg)

Harthmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2017

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

részlegének vezetőjeként dolgozik 1989 óta. Tudományos kutatási munkásságát a laboratóriumi diagnosztikai szakterületen végzi, amelynek legfőbb célja, hogy az in vivo és in vitro preanalitikai körülményekből adódó hibák felfedésével növelje a laboratóriumi lelet értékét, és ezzel javítsa a diagnosztikus pontosságot. Több PhD témát vezetett és vezet. Tudományos tevékenységét 90 közlemény és 169 citálható absztrakt jelzi.

Dr. Valkusz Zsuzsanna

Egyetemi tanár, a Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ I. Belklinika Endokrin részlegének vezetője. Belgyógyász, endokrin szakorvos és elvégezte az ELTE pszichológus szakát is. PhD fokozatát endokrin témából nyerte el. Kutatási területe: neuroendokrin szabályozási rendszerek vizsgálata, klinikai endokrinológia, acromegalia, pajzsmirigy-carcinómák, osteoporosis.

HETVENÉVES A MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

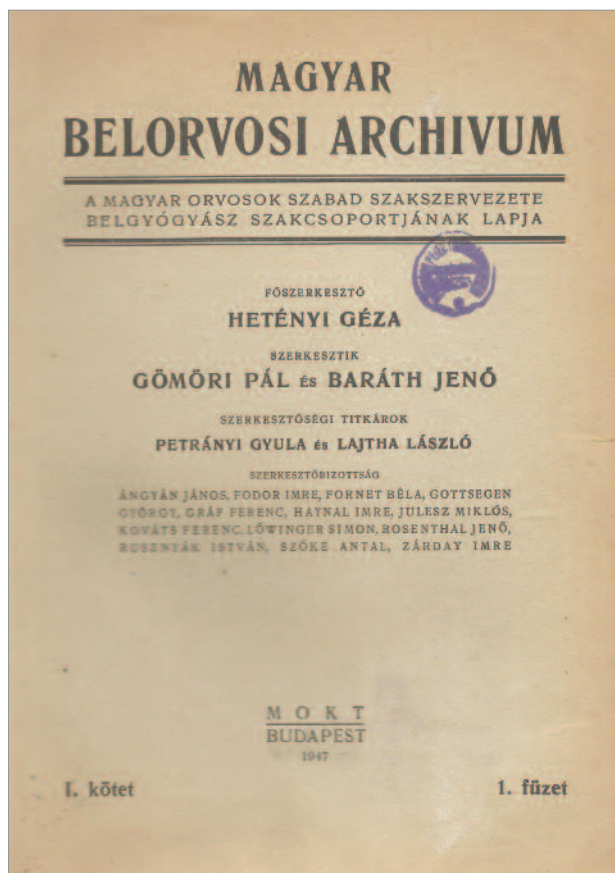
1946. június 4-én a Belgyógyász Szakcsoport ülésén dr. Haynal Imre elnök a következő mondatokkal jelezte a Magyar Belorvosi Archívum indulását: „A tudományos közlés lehetősége ma még nincs kellően biztosítva, noha e téren sokat jelent, hogy az Orvosok Lapja mellett immár Szegeden referáló folyóirat, az Orvostudományi Szemle első száma is megjelent és az Akadémia Acta Medica Hungarica és szakcsoportunk tudományos szemléje, a Magyar Belorvosi Archívum megindulása is küszöbön áll, s a régi múltú Orvosi Hetilap mielőbbi feltámadása is remélhető”.

A Belgyógyász Szakcsoport ügyrendje szerint: „a lap megjelenése időhöz nincs kötve, kötetenként, illetőleg a köteteket alkotó füzetenként jelenik meg aszerint, hogy elegendő megfelelő cikk áll-e rendelkezésre. A lapban kizárólag kísérleti kutatáson vagy klinikai megfigyelésen alapuló eredeti tudományos közlemények jelenhetnek meg. ... A főszerkesztő és a szerkesztő együttes felszólítására írható a lapban összefoglaló továbbképző jellegű cikk is, ha annak nivója eléri a külföldi tudományos lapok hasonló jellegű cikkeinek nivóját.”

A Magyar Belorvosi Archívum első száma 1947-es dátummal jelent meg, a Magyar Orvosok Szabad Szakszervezete Belgyógyász Szakcsoportjának tudományos folyóirataként. A lap kissé folytatója volt az 1900 óta élő Magyar Orvosi Archívumnak, de attól eltérően nem valamennyi szakma, hanem csak a belgyógyászok lapjaként határozta meg magát. Az első közleményt: „Az elhízás és soványodás keletkezésének egységes munkaelmélete” címmel a lap első főszerkesztője, Dr. Hetényi Géza jegyezte.

Dr. Gömöri Pál és Dr. Julesz Miklós után, Dr. Magyar Imre főszerkesztősége alatt érte el a lap negyedszázados fennállását. Ekkor már jellemzően kéthavonta jelent meg a Magyar Belorvosi Archívum. Az első negyedszázadban a Magyar Belorvosi Archívum helyet adott a külön szakmákká nőtt kardiológiának, gasztroenterológiának és a belgyógyászat csaknem valamennyi ágának. A szerkesztőség felismerte, hogy az eredeti célkitűzéshez történő merev ragaszkodás a lapot időnként túl elméletivé tette, s hogy nem minden orvost érdekelt a speciális témák. Ennek megfelelően változtattak.

A Magyar Belorvosi Archívum második huszonöt évét a közlemények összetételének változása jellemezte. Gyakorivá váltak az ún. tematikus számok, az eredeti közlemények száma csökkent. A tematikus számok a belgyógyászat egy-egy szűkebb területének legújabb eredményeit foglalták össze. Gyakran egy-egy



egyetemi klinika vendégszerkesztésében jelentek meg lapszámok, bemutatva az intézet tudományos és betegellátó munkáját. Ugyanakkor ezek a közlemények – illeszkedve az eredeti célkitűzéshez – rendszeresen tartalmazták a szerző saját eredeti adatainak elemző feldolgozását, amellyel, hogy összefoglalást adtak a témáról. A 80-as, 90-es években számos, rendszeresen megjelenő rovattal vált színesebbé a lap. Ezek közül évenként rendszeresen jelentkezett az „Orvostörténeti”, az „Orvosi Érmék”, a „Könyvismertetés” és a „Kollégiumi Hírek” rovatok.

1997-ben Lehoczky Dezső, akkori főszerkesztő emlékezett meg a Magyar Belorvosi Archívum 50 éves jubileumáról: „Az 50 év egy tudományos folyóirat életében is hosszú idő, de még tekintélyesebbnek tűnik a fél évszázados múlt, ha gondolunk az ez idő alatt végbement politikai-társadalmi változásokra, a specializálódással együtt járó több mint 90 orvostársaság alakulására, számos új és újabb szakágazati folyóirat megjelenésére (és megszűnésére).”

Ha az 50 éves jubileumra érvényesek ezek a mondatok, akkor a 70 éves évfordulót elérve még inkább igaz ez a kijelentés. A Magyar Belorvosi Archivum ma már a hazai orvosi folyóiratok egyik legnagyobb hagyományú, folyamatosan, kéthavonta megjelenő lapja, amely az állandóan változó körülmények között, a belgyógyászatról részben vagy teljesen leváló tudományágak újonnan megjelenő és jelentős részben rövid idő után megszűnő saját folyóiratai mellett is megbízható, színvonalas fórumot tudott biztosítani a hazai belgyógyászat képviselői számára.

Évekkel ezelőtt a Magyar Belorvosi Archivum szerkesztősége, alkalmazkodva az új körülményekhez, nem feladva a megalakuláskor megfogalmazott célkitűzéseket, a lap tartalmi és formai megújítását tűzte ki célul.

A tartalmi megújulásként megfogalmazta, hogy a Magyar Belorvosi Archivum, mint a Magyar Belgyógyász Társaság lapja, a teljes magyar belgyógyász társadalom számára biztosítson közlési lehetőséget, csökkentve a korábbi évtizedekre jellemző egyetemi klinikai túlsúlyt. Jelentős szerkesztői segítséggel ösztönzi a belgyógyászati osztályokat közlemények megjelentetésére. Összefoglaló jellegű közlemények megjelentetésével erősíti a lap továbbképző jellegét, de ezek mellett törekszik – a tudományos aktivitás általánosan jellemző csökkenése ellenére – a saját kutatási eredményeket bemutató, ún. eredeti közlemények megjelentetésére is. A szerkesztőbizottság kiemelten fontos területnek tartja az esettanulmányok írásának ösztönzését, ami különösen a fiatal szakorvosok és szakorvosjelöltek szakmai fejlődését segíti. Mindezek mellett fontos feladatként kezeli a szerkesztőbizottság a Magyar Belgyógyász Társaság és a Decentrumok tudományos üléseihez kapcsolódó programok, előadás-összefoglalók megjelentetését.

E célkitűzések az elmúlt években csak részben valósultak meg. Az összefoglaló közlemények jelentős száma mellett az eredeti közlemények száma csökkent, de szép esettanulmányok jelentek meg. A kórházakrendelőintézetek közlési aktivitása nőtt, az utóbbi évekre az ilyen közlemények aránya elérte az egyharmadot. Az anyagi okból kisebb terjedelem miatt az évente megjelentethető közlemények száma is a korábban jellemző 55–60-ról évi 35–40-re csökkent. Emellett azon-

ban évi két-három szupplementum is megjelenik, amelyek a kétfévente megtartásra kerülő Belgyógyász Nagygyűlés és a regionális belgyógyászati rendezvények előadásainak összefoglalóit tartalmazzák. Új rovatként művészeti kérdésekkel foglalkozó írások is rendszeresen megjelennek, amelyek a művészetek legkülönbözőbb ágait képviselik. Irodalmi, képzőművészeti és zenei írások és elemzések egyaránt gazdagítják a folyóiratot.

A tartalom mellett a Magyar Belorvosi Archivum külső formája is megújult a Medicina Kiadó közreműködésével. A borítón látható művészeti alkotás, a papír, valamint a közlemények ábráinak, képeinek jó minősége az olvasók véleménye szerint vonzóvá teszi a lapot, és annak kézbevitelére, reményünk szerint, olvasására serkenti a kollégákat.

Mindezen erőfeszítések ahhoz elegendőek voltak, hogy a nehezedő körülmények között is fennmaradjon a hazai belgyógyászat e fontos fóruma. Arra büszkék lehetünk, hogy a sok megszűnő hazai orvosi szaklap mellett a Magyar Belorvosi Archivum jelenleg is 1000–1200 közötti előfizetői számmal rendelkezik. Ez azonban semmiképpen nem elegendő, hiszen az országban kb. 6000 belgyógyász aktívan műveli hivatását.

A Magyar Belgyógyász Társaság taglétszámának növelése fontos feladat, amire a Társaság különös hangsúlyt fektet a közeli jövőben. A társasági tagság az előfizetést is jelenti a Társaság lapjára. A nyomtatott példány mellett mindenképpen szükséges a lap elektronikus formában történő megjelentetése, amire 2017 első félévében már sor fog kerülni.

A lap szerkesztőségének és a Magyar Belgyógyász Társaság vezetésének elsőrendű célja, hogy feladatát a nagy elődökhöz méltóan művelje, és felvirágoztassa a hazai belgyógyász tudományos és szakmai életet. Ebben számítunk valamennyi belgyógyász kolléga együttműködésére, támogatására, valamint a Medicina Kiadó további segítségére.

Dr. Szathmári Miklós
egyetemi tanár,
főszerkesztő
Magyar Belgyógyász
Társaság elnöke

Dr. Tulassay Zsolt
akadémikus
a Szerkesztőbizottság
elnöke

TÉVES EREDMÉNYHEZ VEZETŐ ANTITEST-INTERFERENCIÁK A LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁBAN

Dr. Toldy Erzsébet^(1, 2), Dr. Horváth Dóra Eszter⁽³⁾, Dr. Nagy Rita⁽³⁾, Dr. Elekes Sarolta⁽²⁾, Dr. Lőcsei Zoltán⁽³⁾

(1) Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar, Diagnosztikai Tanszék

(2) Pécsi Tudományegyetem Központi Laboratórium

(3) Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Általános Belgyógyászati Osztály, Szombathely

ÖSSZEFOGLALÁS: Az egyre szélesebb körben alkalmazott immunanalitikai módszerek magas analitikai szenzitivitással rendelkeznek, viszont jóval fogékonyabbak az antitest-interferenciákra. Antitestek jelenléte a beteg mintájában olyan téves eredményhez vezethet, amely a betegre nézve káros következményekkel (felesleges terápia, további invazív vizsgálatok, betegségtudat kialakítása) járhat. A közlemény főként az endogén (troponin, tireoglobulin, prolaktin, TSH) biomolekulák ellen keletkező autoantitestekkel foglalkozik, amelyek makromolekulák létrehozásával a fehérjekötésen alapuló módszerek reaktivitását változtatják meg. A fentiekén kívül az enzimaktivitások mérésekor is megtévesztő eredményhez vezethetnek (amiláz, CK, GOT). Az endogén autoantitestek jelenléte betegséget nem okoz, de az analitikát zavaró, rejtett szubsztanciaként a klinikai képtől eltérő eredményt adhat. Úgy a makrohormonok, mint a makroenzimek heterogén etiológiájúak, főként olyan fehérjepolimerek, amelyek az IgG-autoantitestekkel képeznek komplexet. Féléletidejük hosszú, biológiai aktivitásuk alig van. Pontos meghatározásuk gélfiltrációs kromatográfiával történhet, ennek hátránya, hogy nem végezhető rutinszerűen, viszont a polietilén-glikol- (PEG-) kezelés mint egyszerűen kivitelezhető módszer az esetek többségében segíti a makromolekulák felfedését. Rutinszerű szűrés az interakciókra csak akkor indokolt a laboratóriumban, ha ismertén gyakoribb az előfordulásuk (pl. differenciált pajzsmirigy-carcinómában a tireoglobulin elleni antitest, hyperprolactinaemiában a makroprolaktin jelenléte). Egyéb esetben a klinikusnak kell jelezni, hogy az eredmény nem illik a klinikai képbe. A szerzők egyrészt az irodalmi adatok, másrészt saját gyakorlati tapasztalataik alapján foglalják össze és mutatják be az analitellenes autoantitestek okozta interakciókat, azok előfordulási gyakoriságát.

Kulcsszavak: antitest-interakció, makromolekula, álpozitív eredmény

Toldy E, Horváth DE, Nagy R, Elekes S, Lőcsei Z: ANTIBODY INTERFERENCES LEADING TO FALSE RESULTS IN LABORATORY DIAGNOSTICS

SUMMARY: The widely used immunometric assays have high sensitive detection technology, but their weakness is the susceptibility to antibody interferences. The presence of interfering substances in patient's sample may lead to erroneous test results, which can have serious consequences for the patient (unnecessary further investigations and therapies, false awareness of illness etc.). This communication presents data mainly from endogenous antibodies against biomolecules (troponin, thyroglobulin, prolactin, TSH), forming macromolecules and changing the reactivity of protein binding methods. In addition the measuring of some enzyme activities also can lead to erroneous test result (amylase, CK, GOT). The presence of these endogen autoantibodies does not cause disease, but as complicating preanalytical factors may cause disparate laboratory results. Macrohormones and macroenzymes are high molecular weight conjugates of hormones or enzymes. These molecular forms are heterogeneous, but they mostly consist of hormones and anti-hormone autoantibodies (mainly IgG type). Generally, their half-life is long and biological activity is limited. The presence of macromolecules could be confirmed practicably by gel filtration chromatography, however this is not routinely available in most laboratories. The PEG-precipitation remained the commonly available technique to investigate the macromolecules. Laboratories should do routine screening in known frequent cases (for example: in case of differentiated thyroid cancer for the presence of thyroglobulin antibodies and in hyperprolactinemia for the presence of makroprolactin). In any other cases, the clinician should communicate with the laboratory any clinical suspicion of discordance between the clinical and the laboratory data. The authors summarize these interactions of autoantibodies against analyte based on their own practical experience and also on literary data.

Keywords: antibody interferences, macromolecules, false positive results

Magy Belorv Arch 2017; 70: 7–18.

A betegek kivizsgálásakor a laboratóriumi eredmények döntő adatot szolgáltathatnak a patogenezishez, a differenciáldiagnosztikához, a betegség követéséhez, a terápia hatékonyságának felméréséhez. Ugyanakkor, egy laboratóriumi lelet amennyire sokrétűen fontos üzenetet hordoz, annyira veszélyes is lehet, ha téves eredményt szolgáltat. A laborleleten feltüntetett számadat néha még a klinikai szakember meggyőződését is felülírja, mert nem gondol arra, hogy téves is lehet a közölt adat. Pedig a diagnosztikus folyamat összetettsége miatt – a mintavételtől a lelet kiadásig csak 25%-ban dominál az analitikai fázis, míg a preanalitikai 61%-ban, a posztanalitikai faktor 14%-ban érvényesül – még a kiválóan működő laboratóriumban is 1000 tesztből ötben inkorrekt eredmény születik.^{3, 6, 15, 22, 28} Ennek hátterében olyan rejtett hiba is állhat, amelyet a beteg mintájában előforduló szubsztancia okozhat. A közlemény célja, hogy felhívja a figyelmet az analitikát zavaró olyan antitestek jelenlétére – különös tekintettel a makromolekulákat képző autoantitestekre –, amelyek tévútra terelhetik a diagnózist, vagy a kezelés hatékonyságát ítélik meg tévesen.^{16, 18, 23, 38} Mindezt a teljesség igénye nélkül, a klinikai gyakorlatban időnként fejtörést okozó paraméterek (amiláz, kreatininkináz, glutamát-oxálacetát transzferáz, troponin, tireoglobulin, prolaktin, TSH) esetében mutatjuk be, egyrészt a jelenlegi irodalmi adatok, másrészt saját adatok tükrében.

A fehérjekötésen alapuló módszerek hibalehetőségei

Az interakciók megértéséhez a módszerek elveit is meg kell említeni. Fehérjekötésen alapuló módszerek alatt elsősorban azokat az analitikai eljárásokat értjük, amelyekben az analitét specifikusan kötő reagens valamilyen specifikus kötőfehérje (protein binding assay) vagy antitest (immunoassay, immunometrikus assay). Tágabb értelemben az enzimaktivitások mérése is fehérjekötésen alapul, hisz az enzimreakció feltétele az enzim-szubsztrát komplex kialakulása, miközben a szubsztrát kötődése módosítja az enzim szerkezetét az aktív hely közelében. Hasonló komplementaritás ismerhető fel az antitest-antigén reakciók között is. Ez az oka annak, hogy az enzimaktivitás meghatározásakor is szembesülhetünk az autoantitestek okozta makroenzim-interakcióval, mert az enzimek szerkezete megengedi, hogy rajtuk több különféle kötőhely egyszerre koordináltan működjön.¹¹

Az antitest- vagy egyéb specifikus kötésen alapuló módszerek hibalehetőségei egyrészt az analitell (mérni kívánt biomolekula), másrészt a biológiai minta mátrixával függhetnek össze. Az előbbinek oka, hogy a módszerhez alkalmazott standard molekula nem azonos a beteg mintájában lévő biomolekulával. Ennek hátterében az analit heterogenitása áll az interindividuális variáciát mutató poszttranszlációs átalakulások miatt.⁴⁹

A minta mátrixával összefüggő torzításokat a leggyakrabban olyan nem kívánt szubsztanciák idézik elő, amelyek interferenciát vagy keresztreakciót okoznak az analitika során. Ezen túl torzulhat a valós eredmény akkor is, ha a betegminta fehérjefrakciói vagy az ionerőssége lényegesen eltér a standardként használt minta közegétől (mátrixeffektus).

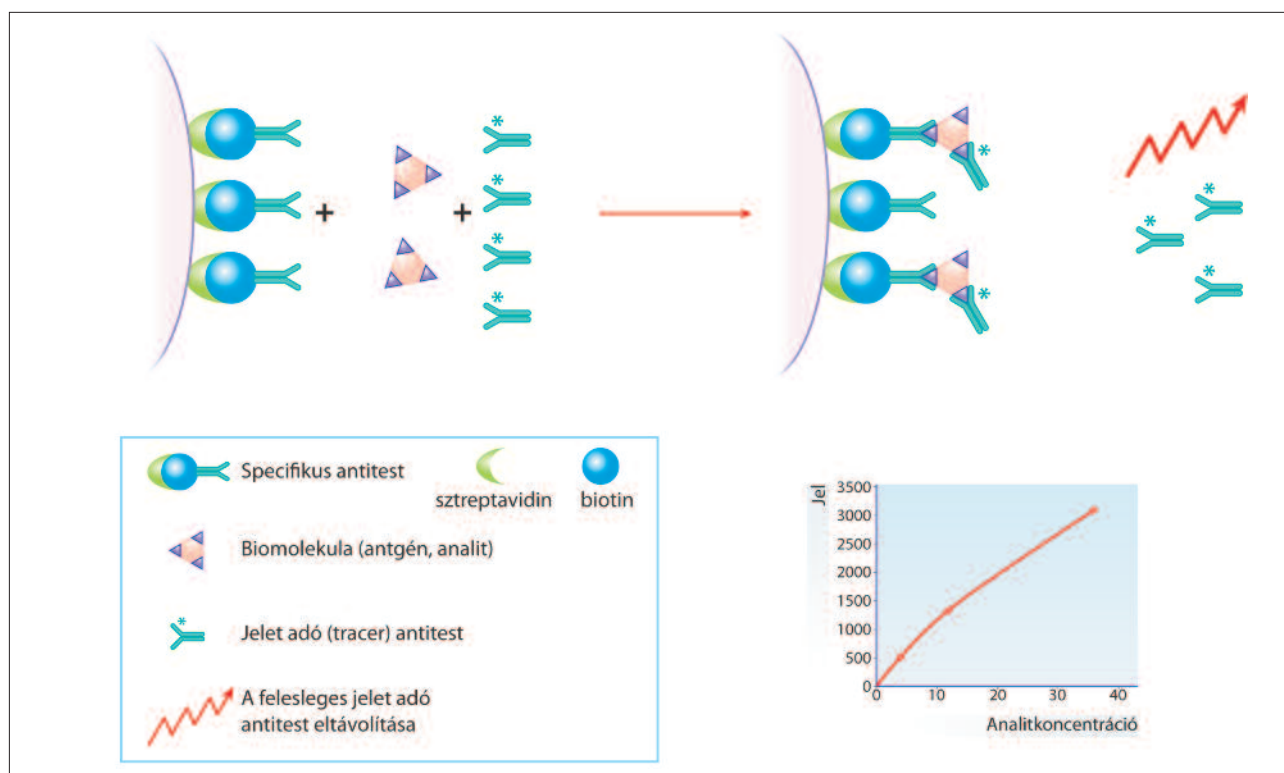
Korábban az immunoassay módszert elsősorban az endokrinológiai, az onkológiai és a mikrobiológiai markerek, valamint az autoimmun betegségek szerológiai diagnosztikájában alkalmazták, azonban napjainkban már a sürgősségi diagnosztikában is (D-dimer, troponin, prokalcitonin stb.) elterjedtek. Ennek oka, hogy az utóbbi biomolekulák mennyiségi viszonyai olyanok (10^{-6} – 10^{-18} mol/l), hogy csakis a magas érzékenységű immunometrikus módszerrel (IMA: telítő vagy „szendvics”, pl. IRMA, CLMA, ECLMA) határozhatók meg jó specificitással és szenzitivitással. Az 1. ábra a módszer elvét szemlélteti, amelyből következik, hogy a beteg mintájából csak az immunreaktív molekulaformákat határozzuk meg, és ezek szintje nem mindig arányos a biológiai aktivitással. A módszer sajátosságából adódóan különösen az antitest-interakciók vezethetnek téves eredményhez. Ahhoz, hogy egy antitest az immunanalitikai módszert olyan fokban zavarja, hogy az klinikailag is releváns legyen, az analitre nézve antigénkötő molekularésszel rendelkező specifikus antitestnek kell jelen lennie a beteg szérumában, olyan koncentrációban, amely a módszer méréstartományát eléri, vagy azt meghaladja.

A módszert zavaró antitestek keletkezéséhez az antigénként szolgáló ágensek lehetnek exogének vagy endogének. Ezek közül a gyakoribbakat az 1. táblázat foglalja össze.³⁴

Exogén antigén válasza előforduló antitest-interakciók gyakori okai

- A heterofil antitestek immunogenitása rosszul definiálható, a beteg anamnézisében az állati fe-

Rövidítések: ACS: akut coronaria szindróma; bbPRL: makro-PRL-molekula; CK: kreatininkináz; CLMA: kemiluminometrikus assay; cT: kardiális troponin; DCM: dilatatív cardiomyopathia; DTC: differenciált pajzsmirigy-carcinoma; ECLIA: elektrokemilumineszcens immunoassay; ECLMA: elektrokemilumineszcens immunometrikus assay; GOT: glutamát-oxálacetatsav transzamináz; HAAA: humán antianimal antitest; HAMA: humán antiégér antitest; HARA: humán antipatkány antitest; HPRL: hyperprolactinaemia; Ig: immunglobulin; IMA: immunometrikus assay; IRMA: immunoradiometrikus assay; MPRL: macroprolactinaemia; PEG: polietilén-glikol; PRL: prolaktin; RF: reumafaktor; RIA: radioimmuno-assay; t-HPRL: tényleges hyperprolactinaemia; T4: tiroxin; Tg-Ab: tireoglobulin elleni antitest; Tg: tireoglobulin; TPO-Ab: thyreoidea peroxidáz elleni antitest; TSH: tireotropin



1. ábra. Az immunometrikus (IMA) módszer elve

A módszerben két immunkémiai reakció zajlik le: először a szilárd fázishoz feleslegben kötött specifikus antitest („capture” antitest) megkötí a beteg mintájában lévő mérni kívánt biomolekulát (analit, ami antigénként funkcionál a reakcióban), majd az aspecifikus szérumkomponensek kimosását követően a második immunkémiai reakcióban jelet adó (tracer) antitest az antigén második determinánsához kötődik. Az így kialakult szendvicskomplex jele és a minta analitikonzentrációja között egyenes az arányosság

- hérjével történő expozíció nem igazolható. Immunglobulinok iránti aktivitásukat tekintve multispecifikusak, mivel úgy a két vagy több faj immunglobulinjával, mint a reumafaktorral jól reagálnak. Prevalenciájuk 0,5–12%.⁴
- Az állati antitestek eltérő epitópjai ellen képződő immunglobulinok [humán antianimal antitestek: HAAA (idiotipias hídkepzők, izotipias blokkolók)]. Ezek a szendvics assay-ben okozhatnak úgy tévesen magas, mint tévesen alacsony hormonszinteket. Immunogenitásuk jól definiálható, izotípusuk IgG, IgM, IgA, IgE is lehet. Ezeknek az endogén antitesteknek a további besorolását a faj határozza meg: pl. HAMA (egér), HARA (patkány). A beteg anamnézisében az állati fehérjével történő expozíció igazolható, és az állatfaj azonos a tesztben alkalmazott állati immunglobulinnal. Évekig jelen lehetnek a keringésben, szérumkoncentrációik elérhetik a $\mu\text{g/l}$ – g/l -es nagyságrendet is. Monoklonális antitestek esetében HAAA-val az interakciók előfordulása gyakoribb, mint a poliklonális antitestek használata esetén. 1–80%-os előfordulásukat is leírták, de a 10%-nál nagyobb

gyakoriság olyan népességben fordult csak elő, akik előzetesen diagnosztikus vagy terápiás céllal állati eredetű antitestkészítményt kaptak.

- Humán antihumán antitestek (HAHA). Ezek az antitestek a humanizált antitest alapú biológiai kezeléseket követően keletkezhetnek. Jelenlétük kimutatása rámutathat arra, hogy a beteg miért nem reagál megfelelően a kezelésre.

Az endogén biomolekulák ellen keletkező, gyakorlati jelentőségű antitestek

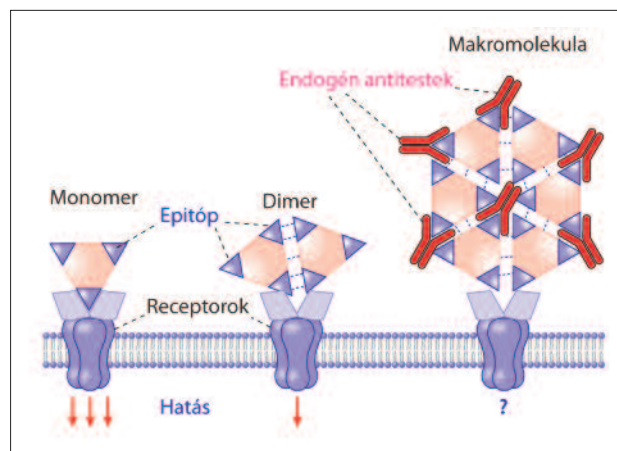
- Az endogén immunglobulinok ellen keletkező antitestek közül a leggyakoribb interakciót a reumafaktor (RF) okozza, amely a humán IgG Fc-fragmense ellen képződik, izotípusa főként IgM. Heterofil antitest, amely minden faj immunglobulinjához hozzákötődik. Előfordulása átlagpopulációban, főként idősebb korban 5–10%, autoimmun betegekben gyakoribb. Rheumatoid arthritis kezdeti stádiumában 40–60%-os, később 80%-os prevalencia tapasztalható. A komplexekhez hasonlóan reagál az antitest-antigén komplexek Fc-részeivel. A módszerekben a szilárd fázishoz feleslegben kötött specifikus antitest („capture” antitest) megkötí a beteg mintájában lévő mérni kívánt biomolekulát (analit, ami antigénként funkcionál a reakcióban), majd az aspecifikus szérumkomponensek kimosását követően a második immunkémiai reakcióban jelet adó (tracer) antitest az antigén második determinánsához kötődik. Az így kialakult szendvicskomplex jele és a minta analitikonzentrációja között egyenes az arányosság

1. táblázat. Keresztreakgáló antitestek keletkezését okozó faktorok

Exogén	Endogén
Mikroorganizmusok	Immunglobulinok (RF)
Állati fehérjék: (HAMA, HARA)	Enzimek: Glutamát-oxálecetsav-transzamináz (GOT)
Antitestek: heterofil	Kreatininkináz (CK)
humanizált	Amiláz
biologikumok (HAHA)	Szervspecifikus fehérjék: troponin
Az assay reagensei: Ruténium ¹²	tireoglobulin
Streptavidin ³⁶	Hormonok: prolaktin (PRL), tireotropin (TSH), inzulin, kalcitonin, glukagon, parathormon (PTH), adrenokortikotrop hormon (ACTH), növekedési hormon (GH), luteinizáló (LH) és folliculusstimuláló hormon (FSH), vazopresszin

HAMA = humán antiégér antitest; HARA = humán antipatkány antitest;
HAHA = humán antihumán antitest

- lárd fázishoz kötött antitest-antigén komplexhez kötődve képes olyan keresztköteéseket létrehozni, amely erősíti a jelet, főként, ha antihumán IgG a jelölt antitest (autoimmun markerek esetében használják elsősorban).
- Az egyéb *endogén antigénként* funkcionáló molekulák, amelyek ellen szintén autoantitestek képződnek, főként enzimek és hormonok vagy más szervspecifikus fehérjék, szintén az 1. táblázatban találhatók. Szoros kapcsolatot írtak le az antigenitás és a poszttranszlációs átalakulások (glükóziláció, foszforiláció) között. Legtöbb esetben a domináns autoantitest az IgG, de lehet más izotípusú is. Keletkezésük összefüggésben állhat az immuntolerancia diszregulációjával, ezért autoimmun kórképek esetében gyakrabban alakulhatnak ki. A makromolekulák heterogén etiológiájúak, immunglobulin-mentes komplexek is előfordulhatnak közöttük, amelyek kovalensen vagy nem kovalensen kötött hormonmonomerekből álló polimeraggregátumok.
 - Általában a makromolekulákra jellemző, hogy biológiai aktivitásuk nincs, vagy csak minimális, nagy molekulatömegük miatt kevésbé férnek a receptorokhoz (2. ábra), biológiai féléletidejük sokkal hosszabb – napokban is mérhető az 5–10 perces monomer-, dimerfrakciókhoz képest a lassult renális clearance miatt. Jelenleg még nem eldöntött, hogy a feltételezett nagyon



2. ábra. Az eltérő keringáló formák és receptoraktivitásuk

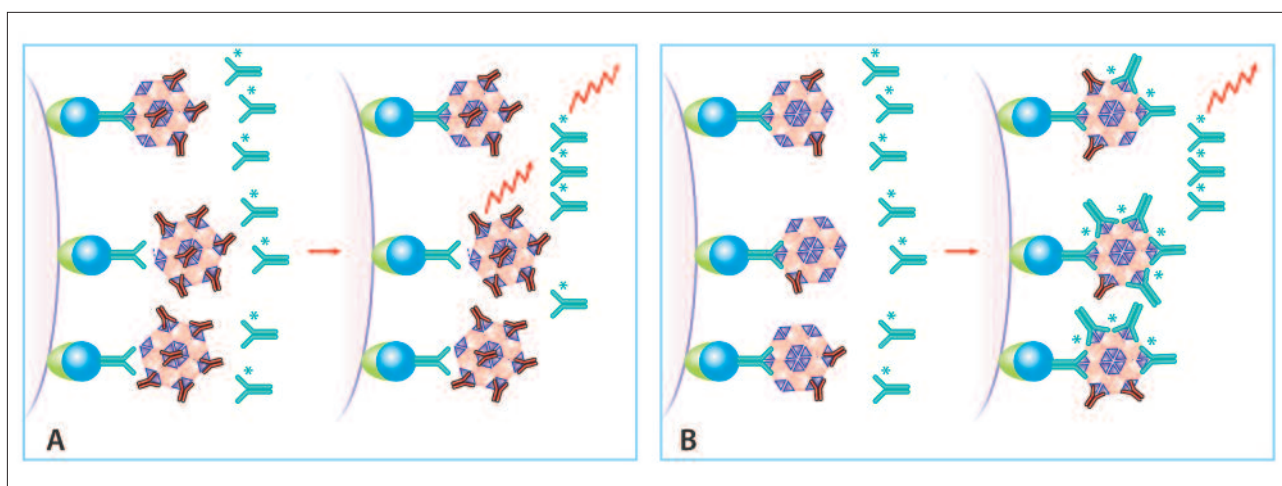
A molekula méretének növekedésével csökken a receptorhoz kötődés, így a bioaktivitás is (ezt szimbolizálják a sejtmembrán alatti nyilak). A makromolekula nagyon gyenge, perzisztáló biológiai aktivitása még csak részben bizonyított

enyhe perzisztáló hatásukat miként fejtik ki kompetíció, reverz kapacitás, disszociáció útján.^{16, 18}

A makromolekula képzésére hajlamos biomolekulák keringő formái (2. ábra) közül a rutinban alkalmazott IMA-módszerek a monomer és a dimer molekulaformát közel hasonlóan mérik, de a módszerben alkalmazott reagens-antitestek minőségétől függően eltérően észlelik a makromolekulát. Ezért, ugyanazon beteg mintájából több módszerrel mérve, nagyon eltérő eredményeket kaphatunk (a különbség még az 50–100%-ot is meghaladhatja). Ennek okát a 3. ábra szemlélteti. Mindezekért ideális az lenne, ha az eltérő molekulaformákat szelektíven tudnánk kimutatni.

Az eltérő keringő formák szelektív kimutatására rendelkezésre álló technikák

- Az arany standard módszer a *gélfiltrációs kromatográfia*, amely drága és nagyon időigényes, így rutinná nem válhat.
- Egyszerűbb módszerek az *ultrafiltráció*, illetve protein-A/G oszlopkromatográfia, amelyben a protein A kötődik az Ig Fc-részehez és a protein G az IgG-hez, azonban egyik sem költséghatékony eljárás.^{1, 46}
- A polietilén-glikolos (PEG-) precipitáció viszont kiválóan alkalmas mindennapos használatra, bár nem mentes a hibáktól. Magas szérumglobulinszintek mellett, pl. myeloma multiplex esetén, álpozitív eredmények adódhatnak.³⁹
- Újabb lehetőség a PEG-precipitáció kombinációja RIA/IMA hányadossal, amely azon alapzik, hogy a klasszikus RIA kevésbé méri a



3. ábra. A makromolekulák okozta keresztreakciók módszerfüggése

(A) Ha a hormon azon epitópjai, amelyekhez a reagens antitestek kötődnének már foglaltak az endogén antitestek által, a jelet adó szendvics nem tud kialakulni, ezért a módszer nem, vagy alig méri a makromolekulát. (B) Ha az epitópok mindegyikét nem köti le az endogén antitest, a capture antitesthez a makromolekula kötődik. A további szabadon maradt determinánsai tracer antissztel telítődnek, így a jelet megsokszorozva, irreálisan magas eredményt is okozhat

makromolekulákat.³⁵ Kutatási célokra alkalmas a J-125-tel jelölt analitét kötő assay, amely során az anti-PRL autoantitestek azonosíthatók.

- e) Ez évben jelent meg a BRAHMS cég Kryptor rendszeren végezhető olyan prolaktin assay-je, amely automatizáltan egyetlen mintából szelektíven képes meghatározni a monomert és a makromolekulát, interakció nélkül.

Ezen túl egyszerű módszerként kivitelezhető a laboratóriumban a hígítási-linearitási vizsgálat is, amely elsősorban a módszert zavaró antitest jelenlétére akkor enged következtetni, ha a hígítással arányos mennyiség nem mérhető vissza. Ez nemcsak az autoantitest, hanem egyéb zavaró antitest jelenlétét is többnyire valószínűsíti.

Makromolekulák jelentősége a klinikai gyakorlatban

Makroenzimek

Az enzimek ellen keletkező autoantitestekkel történő komplexképzés elvben minden diagnosztikai szempontból releváns enzim esetében előfordulhat. Ezzel a jelenséggel elsősorban krónikus betegségben szenvedő, idősebb páciensek esetében számolhatunk. Több irodalmi adat a glutamát-oxálcetsav-transzamináz (GOT; szinonima: aszpartát-aminotranszferáz, AST, ASAT), a kreatinkináz (CK) és az amiláz esetében áll rendelkezésre.¹⁵

Makro-GOT: több szerző is leírta, hogy panaszmentes egyénekben izoláltan magas GOT-aktivitást mértek kimutatható kóros elváltozás nélkül. Ennek kli-

nikai jelentőséget nem tulajdonítunk, viszont az analitikai bizonyítása feltétlenül szükséges, hogy elkerüljük a beteg további, fölösleges kivizsgálását.³²

Makro-CK: A CK enzim egy dimer, amely két alegységből áll (B és M), csak a dimer forma aktív biológiaiailag. Három alap izoformája van: a BB (CK-1), az MB (CK-2) és az MM (CK-3), ezek a citoszolban és főként a myofibrillaris struktúrákban találhatók. Létezik ezen túl egy negyedik izoforma (CK-Mt), amely az előbbi háromtól úgy immunológiaiailag, mint elektroforetikus mobilitását illetően különbözik. A mitokondriummembránok (Mt) között helyezkedik el, a szívben képződik a teljes keringő CK mennyiségének közel 15%-a. Makro-CK-t gyakran lehet átmenetileg kimutatni a kórházban fekvő betegek közel 6%-ában, de csak kis részüknél emelkedik meg a CK-aktivitás. A makro-CK-nak két típusa van, az I-es típus két formája a CK-BB-IgG és a CK-MM-IgA. Prevalenciája 0,8–2,3% lehet, ami függ a vizsgált né-pességtől és az alkalmazott módszertől is. Gyakrabban jelenik meg 50 évnél idősebb nőkben.

A II-es típus oligomerként CK-Mt-t tartalmaz, előfordulása 0,5–2,6%, különösen azokban a felnőttekben, akik súlyos malignus kórképben vagy májbetegségben szenvednek. Ezen túl szövethárosodással járó esetekben gyermekek körében is előfordul. Megjelenése rossz prognózt jelent. A makro-CK interferálhat a CK-MB immuninhibíciós elven működő módszerekben.³²

Makroamiláz: Az amiláz viszonylag kisebb molekulatömegű (54–62 000 D), a pancreasból (P-AMY) és a nyálmirigyből (S-AMY) származik. Poszttranszlációsán glükózilálódik, deaminálódik. A P-AMY nem glükózilált, az S-AMY-nak lehet glükózilált és nem glükózilált típusa is. Hyperamylasaemiát okozhat a mak-

roamiláz jelenléte, amit általában az S-AMY képez IgG- vagy IgA-val alkotott komplex formájában. Ez a makroamiláz nem képes a glomerulusban filtrálódni nagy molekulatömege (200 000 D) miatt (ezért a vizeletamiláz értéke normális), és hosszabb ideig perzisztál a keringésben, megemelve a szérumból mért amilázaktivitást, akár 2–8-szorosára. Klinikai következménye nincs a makroamiláz jelenlétének.³²

Szervspecifikus fehérjék ellen keletkező autoantitestek

Troponin: Jelenlegi irányelvek szerint mellkasi fájdalommal jelentkező betegek esetében kötelező a szívizomsejt-károsodásra utaló, szívizom-specifikus izoformák – kardialis troponin-I (cTnI) vagy troponin-T (cTnT) – mérése. Mivel a kardialis troponinok egészségesekben nem vagy nagyon alacsony koncentrációban találhatók a keringésben, ezért mérésükhöz egyre szenzitívebb módszereket használunk. Magas szenzitivitásúnak (hs) akkor minősíthető egy cTn-assay, ha a normális népesség 99. percentiléhez tartozó értéknél a módszer variációs koefficiense (CV%) kisebb 10%-nál, mert ez az a döntéshozatali határ, amely a további beavatkozás szükségességét indikálja. Feltétele még a hs-cTn-módszernek az is, hogy az egészséges populáció felében a kimutathatósági határt meghaladó értékek mérhetők legyenek.⁴¹ Ezek a kifinomult IMA-módszerek csak akkor rendelkezhetnek igazi klinikai relevanciával, ha a cTn-méréseket interakciók nem befolyásolják.

Ma több mint tízféle cTnI- és egy cTnT-assay érhető el. Európában a cTn-assay-k többsége automatizált rendszeren fut, és elsősorban az új, hs-cTn – a korábbiaknál tízszer alacsonyabb koncentrációt is mérő – módszerek alkalmazása javasolt.⁴¹ A cTn-szint mérését megnehezíti, hogy a cTnI heterogén molekula, különböző poszttranszlációs módosulások miatt változatos komplexek formájában található a keringésben. Úgy az N-, mint a C-terminális része hajlamos proteolitikus degradációra, így a Nemzetközi Labordiagnosztikai Társaság (IFCC) a cTnI assay-kben a cTnI középso fragmentumának epitópjait felismerő antitestek használatát ajánlja.³³

Számos álopozitivitást (heterofil antitestek, reumafaktor) és álnegativitást (magas hemoglobin- vagy bilirubinszint) okozó keresztreakciót is leírtak már. Az első közlemény cTnI-ellenes autoantitestek (cTnI-Ab) álnegatív leletet okozó interferenciájáról 1996-ban jelent meg.⁵ A cTnI-Ab az egészséges népesség 5–20%-ában jelen lehet, akár ismert kardialis betegség nélkül is.¹⁰ cTn-specifikus antitest keletkezéséhez szívizomkárosodás okozta troponinkirámlás vezethet, például gyulladás, ischaemia vagy kardiotoxikus gyógyszeres kezelés következtében. Akut coronaria szindrómával jelentkező betegek esetében előfordulásuk 3,2–13,4% is lehet, magasabb azokban az esetekben, ahol az eseményt megelőző szívbetegség ismert volt.⁵⁰

Az antitestek okozta interferencia vizsgálatát to-

vább nehezíti, hogy a cTnI-Ab is heterogén, epitópspecifitása intraindividuális ingadozást is mutathat. Legtöbb a cTnI-molekula központi részéhez köt, éppen oda, ahová az immunoassay-kben alkalmazott antitestek.⁹ Az irodalom nagy részében az cTnI-Ab álnegatív interferenciát okozó hatásáról számolnak be, mert az immunreakcióhoz alkalmazott reagens antitest kötődését gátolja. Egyes eredmények szerint azonban a cTnI-Ab stabilizálhatja néhány epitópot vagy megnövelheti az assay-ben alkalmazott antitest affinitását a kötőhelyhez, így álopozitív eredmény is adódhat.⁴⁴

Nagyobb esetszámon végzett tanulmányok alapján a cTnI központi részén kívül eső epitóp ellen irányuló antitestet is használó troponin assay-k alkalmasak lehetnek pontos cTnI-szint-meghatározásra cTnI-Ab jelenléte esetén is.⁹ Jövőbeli troponint mérő immunoassay-k fejlesztésekor a cTnI és antitestjének variabilitása miatt három vagy több epitóp ellen képzett reagens antitestek használata javasolt.⁴⁴

Az interakción túl az irodalomban több utalás van arra nézve, hogy a cTnI-Ab-k jelenlétének klinikai jelentősége is lehet. Egerekben végzett vizsgálatok során kimutatták, hogy cTnI-Ab-k autoimmun dilatativ cardiomyopathiához (DCM) vezethetnek,³¹ a cTnI-re adott autoimmun válasz súlyosbíthatja a szívizomgyulladását és a kardialis diszfunkciót.¹⁴ A cTnI-Ab-k jelentőségét vizsgálták embereken is, például ischaemiás cardiomyopathiában, DCM-ben, szívelégtelenségben, ACS-ben és különböző autoimmun betegségekben szenvedő betegek esetén. Egyes vizsgálatok szerint a cTnI-Ab-k negatív hatással vannak ACS esetén a későbbi balkamra-funkcióra,²⁶ más adatok szerint az antitesttel rendelkező betegek prognózisa nem rosszabb, sőt még jobb is, mint a cTnI-Ab-negatív, DCM-ben és ACS-ben szenvedő betegeké.^{7, 27} Megfelelő esetszámú és követési idejű vizsgálatok hiányában tehát egyelőre nem tudhatjuk, hogy a cTnI-Ab-nek van-e diagnosztikus vagy prognosztikus jelentősége, és az sem ismert, hogy miért csak a szívizomkárosodások egy részénél alakul ki troponinellenes antitest.

Tireoglobulin (Tg): A Tg pajzsmirigy- (pm-) specifikus glükoprotein (660 000 Da), amelynek több izoformája létezik. Poszttranszlációs átalakulása (glükóziláció, jodináció, szulfatáció stb.) során a molekula konformációváltozása további epitóp keletkezésével vagy vesztésével jár. A plazmában keringő Tg 10%-a glükózilált, 0,1–2%-a jodált forma. Pajzsmirigy-carcinómában domináns a glükózilált izoforma, míg a jodált alacsonyabb koncentrációban fordul elő.⁴⁸ A 40 domaint tartalmazó Tg több epitópjára ellen képződhetnek elsősorban IgG típusú autoantitestek (Tg-Ab), amelyek jelentős interferenciát okoznak az immunanalitika során. Ezek az antitestek a differenciált pajzsmirigy-carcinómában (DTC) szenvedők körében akár 20–30% gyakorisággal is megjelenhetnek. A teljes thyreoidectomián és sikeres J-131-radiojód-abláción átesett betegek esetében, amikor elméletileg nincs jelen pajzsmirigysejt, a Tg nem detektálható, ami az egyetlen speci-

fikus tumormarkerként jelzi a remissziót. Csakhogy annak bizonyítása, hogy a mintában a Tg nincs jelen, nagy kihívást jelent az analitikában. A beteg mintájában jelen lévő Tg-Ab miatt a nem detektálható Tg-szint tévesen is mérődhet. Az álnegatív lelet kiadása azért is veszélyes, mert bizonyított tény, hogy a Tg-Ab-pozitív betegek súlyosabb stádiumúak (pl. gyakoribb a nyirokcsomó-metasztázis), mint a Tg-Ab-negatív DTC-s betegek. Az emelkedett Tg-szint a recidívát korán képes jelezni, ha az alkalmazott módszer érzékenysége lehetővé teszi a nagyon alacsony szintek biztonságos mérését. A szakmai ajánlások egybehangzóak abban, hogy a DTC-ben szenvedő betegek gondozásában a Tg-szintek ismerete nélkülözhetetlen.⁴⁵ Mivel a Tg-mérés nem egyszerű, ha nem ismerjük a beteg Tg-Ab-szintjét, ezért a szakmai irányelvek egybehangzóak abban is, hogy a Tg-szint mérése mellett mindig kötelező a szenzitív, kvantitatív Tg-Ab-meghatározás.^{45, 48} A Tg-Ab-szintek jelenléte vagy hiánya szabja meg a Tg-lelet értelmezését.⁴⁸ Általában elmondható, hogy az IMA-módszerek Tg-Ab jelenlétében alulméri a valós Tg-szintet, míg a kompetitív módszerek (RIA) általában a valósnál magasabb értéket mérnek. Éppen ezért az endogén Tg-Ab interferencia kiszűrésének egyik módja, ha ugyanannak a mintának a Tg-szintjét meghatározzák IMA- és RIA-módszerrel is, mert a két eredmény közötti ellentmondás rámutathat a Tg-Ab interferenciára.⁴⁷ Több szerző leírta, hogy a Tg meghatározását a Tg-Ab nemcsak a Tg-Ab-pozitívknak minősülő magasabb koncentrációban, hanem a Tg-Ab-negatív, de még mennyiségileg biztonsággal mérhető Tg-Ab-titerek esetében is zavarja. Kevés módszerhez van megadva olyan antitest döntéshozatali cut off érték, amely kizárná az alkalmazott Tg-teszt Tg-Ab-interferenciáját.^{45, 47} Spencer és munkatársai végeztek nagyobb esetszámon tanulmányt arra nézve, hogy egy hazánkban is gyakran alkalmazott teljesen automatizált CLIA Tg-Ab-módszerrel (Roche) mért eredmény mennyire zavarja a Tg-módszert (Roche). Ennek a módszernek a Tg-Ab-pozitivitást jelző határértéke az átlagpopulációban nagyobb, mint 115 IU/ml. A szerzők megállapították, hogy a 40 IU/ml Tg-Ab-értékeknél a Tg meghatározása (ECLIMA, Roche) már bizonytalan, viszont 40 IU/ml Tg-Ab-szint alatt a Tg-módszert kevésbé zavarja (specifitása 87,9%, 69,1%-os szenzitivitás mellett) az antitestek jelenléte.⁴⁸

A magas antitestszintű (antitestpozitív) DTC-s esetekben a Tg-Ab szolgálhat kiegészítő tumormarkerként is.^{45, 48} Mivel a betegek immunválaszkészsége, így antitestképző képessége az évek során változhat, a DTC-s betegek terápiamonitorozásakor a már ismert Tg-Ab státuszt a Tg mellett mindenkor meg kell határozni.

Makrohormonok

Makroprolaktin (makro-PRL): A prolaktin (PRL) a hypophysis elülső lebenyében termelődő, 199 aminosavból álló hormon, amely a proteolízis során monomerként (23 kDa) biológiailag a legnagyobb aktivitású

forma. Ez a monomer poszttranszlációs átalakulásokon (glükóziláció, szulfatáció, foszforiláció) megy keresztül, majd dimer és polimer formát ölt.⁴⁶

Normális körülmények között a keringésben 85%-ban monomer, kb. 8%-ban big-prolaktin (bPRL, 50 kDa), 1–5%-ban big-big prolaktin (bbPRL, 100 kDa) más néven makroprolaktin formában fordul elő.^{20, 46} A makroprolaktin több monomer egységből épül fel, amelyet 87%-ban IgG típusú antitestek vesznek körül, ezek 67%-ban anti-PRL autoantitestek, főleg IgG4, de lehet más izotípus (pl. IgM) is (bbPRL-1). Kovalensen és nem kovalensen kötött PRL-monomerek is alkothatnak komplexet, autoantitest jelenléte nélkül (bbPRL-2). Korábban összefüggést feltételeztek különböző autoimmun kórképek, mint pl. Graves–Basedow-kór, Hashimoto-thyreoiditis, SLE és a macroprolactinaemia gyakorisága között.⁴⁶ Nagyobb esetszámon nem nyert megerősítést ez az elmélet.^{25, 51}

A macroprolactinaemia gyakorisága az utóbbi években, az újabb PRL-assay-k megjelenése óta csökkent. A korábban forgalmazott 1. generációs módszerrel mérve gyakrabban volt tapasztalható, mint a kb. 6 éve megjelent 2. generációs reagensekkel mérve.²⁰ Hattori és munkatársai 1330 kórházi dolgozó mintájában 3,68%-os MPRL-gyakoriságról számoltak be, míg a hyperprolactinaemiás (HPRL) betegek esetén 10–25%-os gyakoriságot találtak.⁴⁶ Saját vizsgálatainkban, a HPRL esetek között az első generációs módszerrel 26%-ban (HPRL: n = 1001), majd a 2010-ben megjelenő 2. generációs módszerrel (ECLMA, Roche) 11%-ban (HPRL: n = 745) tapasztaltunk macroprolactinaemiát.

A bbPRL biológiai aktivitására vonatkozó irodalmi adatok nem egybehangzóak. Egyesek szerint nincs, vagy csak csekély, míg bioassay-vel enyhe biológiai aktivitását is bizonyították. Hattori ezt a kismértékű hatást az Ig-PRL komplexről disszociáló monomer PRL szabaddá válásával magyarázza.¹⁶ Az bizonyos, hogy a makroprolaktin biológiai aktivitása kisebb, mint a monomer PRL-é, valamint bizonyították, hogy az autoantitesthez kötött PRL-komplex nem képez negatív feedbacket a hypothalamusban.⁴⁶ A nagy molekulaméret következtében lassul a renalis clearance is, gyenge, de perzisztáló PRL-receptor-stimuláció felmerül. Mivel az anti-PRL antitest a receptort kötő régióba kötődik, feltételezhető kompetíció is a perzisztáló hatásban.¹³

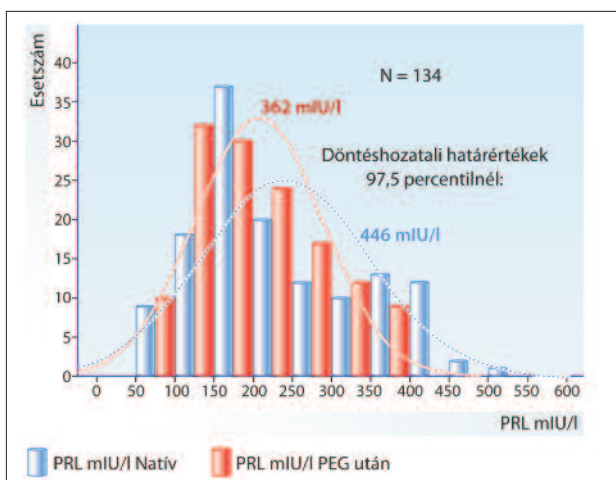
MPRL-ban a 2011-es európai guideline alapján a tényleges HPRL (t-HPRL) vezető tünetei közül 20%-ban galactorrhoea, 45%-ban oligo/amenorrhoea fordul elő. Az 1295 hyperprolactinaemiás esetünk vizsgálata során 126 eset (10%) bizonyult MPRL-nek, akik közül galactorrhoea 5,3%-ban, amenorrhoea 2,6%-ban, infertilitás 31,6%-ban igazolódott.

Irodalmi adatok alapján 20%-ban találtak hypophysisadenomát MPRL esetén, ez egybevág az incidentalomák előfordulásával.²⁹ Saját vizsgálatunkban 18% volt a microadenoma melletti MPRL előfordulása. Galactorrhoea szignifikánsan magasabb arányban fordult

elő t-HPRL-ben, mint MPRL-ben. Vizsgáltuk az MPRL előfordulását a PRL-szekréciót befolyásoló gyógyszerek (antipszichotikumok, antidepresszánsok, fogamzásgátlók), vese- és májelégtelenség, hypothyreosis, PCO-szindróma esetén is. Ezekben az esetekben többnyire t-HPRL-t észleltünk. Egyedül infertilis és hypothyreosisos betegeinkben találtunk gyakrabban MPRL-t, de az infertilitásnak számos más oka is lehet.

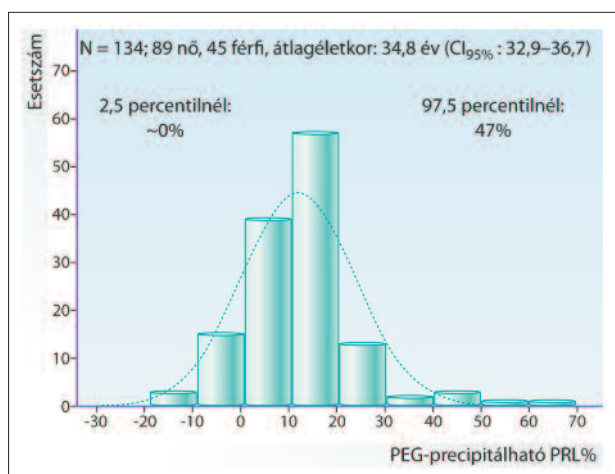
A legutóbbi európai és amerikai ajánlás szerint tünetmentes hyperprolactinaemia esetén végezni kell vizsgálatokat macroprolactinaemia irányába. Hangsúlyozzák, hogy nem lehet különbséget tenni t-HPRL és MPRL között pusztán a klinikai kritériumok alapján.^{29, 43}

Az MPRL diagnosztikájakor nemcsak a PEG-kezelést követő PRL-szint visszanyerési %-át vagy a PEG-gel precipitálható PRL %-os értékét kell figyelembe venni módszerfüggően, hanem a natív és a PEG-kezelést követő hormonszintet is, amelyet normoprolactinaemiás egészséges egyénekben kell meghatározni. A 4. ábra szemlélteti a 134 normoprolactinaemiás véradó



4. ábra. PRL-szintek natív és PEG-kezelt mintákból mérve egészséges, normoprolactinaemiás véradókban

szérumában mért PRL-szinteket PEG-kezelés előtt és után (97,5 percentilnél meghatározott döntéshozatali értékek 446 vs. 362 mIU/l-nek adódtak). Ezeknek az eseteknek a PEG-precipitálható PRL%-át az 5. ábra szemlélteti. Módszerünkkel (ECLMA, Roche) a relevánsan precipitálható PRL% – ami felett MPRL diagnosztizálható – nagyobb mint 47%-os határértékben állapítható meg. Az ezen % feletti érték mellett, ha a PEG-kezelést követő PRL-szint nagyobb mint 362 mIU/l, akkor az MPRL és t-HPRL együttesen áll fenn. 2003-ban végzett vizsgálatunkban ilyen esetek a HPRL-esek között 15,3%-ban,²⁰ legutóbbi vizsgálatunkban a 126 esetből 19%-ban fordult elő. Beltran és munkatársai 93 egészséges nőben és 53 férfiban PEG-kezelést követően jóval alacsonyabb cut off értéket



5. ábra. A PEG-gel precipitálható prolaktin% egészséges, normoprolactinaemiás véradókban

mérték, mint mi az általunk alkalmazott ECLMA-módszerrel, ami a módszerfüggő referenciatartományok megállapításának szükségességét bizonyítja.^{2, 20}

Összefoglalva: a macroprolactinaemia gyakorisága és ez által klinikai relevanciája is módszerfüggő. Ha a módszer jelentősen méri a bbPRL-t, akkor rutin PEG-kezelést követő PRL-meghatározás szükséges. Fontos a PEG-kezelést követő döntéshozatali határérték meghatározása. A PRL-lelet helyes értékelését az FSH-, az LH- és az ösztrogénszintek ismerete megkönnyítheti. Igazoltan macroprolactinaemiás beteget évente ellenőrizni kell valódi hyperprolactinaemiát keresve. Az MPRL bizonyításával elkerülhető a további drága vizsgálat, valamint a beteg gyógyszeres kezelése.¹⁹

TSH: A keringésben kétféle TSH-molekula fordul elő. Az egyik a hypophysis pars distalis részében keletkező PD-TSH, amely szulfatálódik és hamar eliminálódik a keringésből. Ez az, ami a pajzsmirigy működését szabályozza. A másik a pars tuberalisban keletkezik (PT-TSH) és nem hat a pajzsmirigyre, hanem a szezonális viselkedés fiziológiás regulációjában van szerepe. Hatása a szövetspecifikus glükózilációval az N-glikán formájával függ össze, autoantigénként viselkedik a keringésben, és az ellene képzett IgG-vel makro-TSH-molekulát alkot, aminek nincs biológiai aktivitása, de biológiai féléletideje jóval hosszabb.²¹

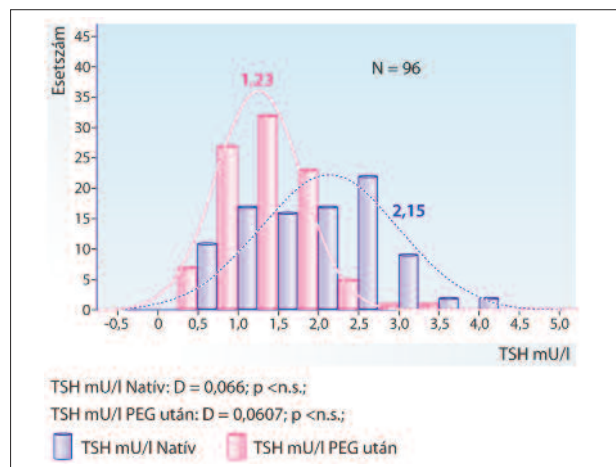
Már 2006-ban Vieira és munkatársai felhívták a figyelmet egy – klinikailag és pajzsmirigyhormonjai alapján is – euthyreoidnak minősülő olyan esetre, akinél valószínűtlenül magas TSH-szint háttérben makro-TSH jelenlétét igazolták.⁵³ 2009-ben két szerzőcsoport is megerősítette ezt a tényt. Verhoye és munkatársai olyan három felnőtt esetéről számoltak be, akiknél az emelkedett TSH-szintek nem illettek a klinikai képbe. A PEG-precipitáció elvégzését követően a TSH-visszanyerési %-okat 0,8%–16% között kapták. Két esetben euthyreosist, a harmadik esetben hyperthyreosist igazoltak, összhangban a pajzsmirigyhor-

monszintekkel.^{30, 42, 52} Rix és munkatársai olyan újszülöttről számoltak be, akinek az anyjához hasonlóan magas TSH-szintje volt normális pajzsmirigyhormonszintek mellett és mindkettőjükben igazolták a TSH-IgG komplex (makro-TSH) jelenlétét. A jelenség magyarázata, hogy az IgG átmegy a placentán, így a magzatban is megjelenhet a biológiailag inaktív makro-TSH.⁴⁰ Ping és munkatársai egy olyan 60 éves nőbeteg esetét ismertették,³⁷ akinek ugyanazon mintájából mért TSH-szintje 232 mIU/l volt az egyik módszerrel (Ortho Clinical Diagnostic, Rochester, NY), míg a másik rendszeren (Siemens) mért értéke 122 mIU/l-t volt, normális pajzsmirigyhormonjai mellett. A PEG-kezelést követően a beteg TSH-szintje a normális tartományba (3,9 mIU/l) került. A makro-TSH és a TSH-ellenes IgG jelenlétét gélfiltrációs kromatográfiával is bizonyították.

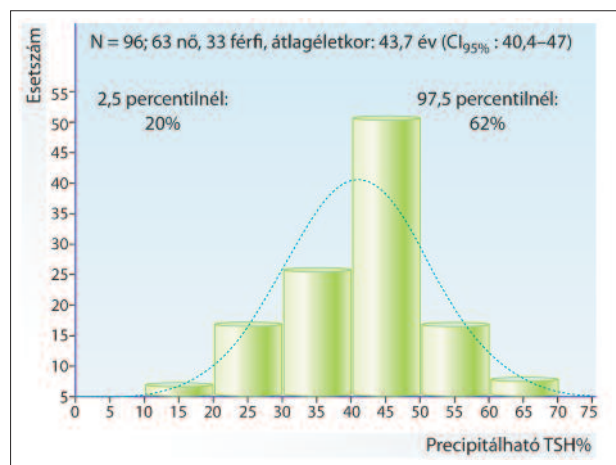
Hattori és munkatársai 681 szubklinikus hypothyreotikus (felső cut off feletti TSH mellett a tiroxinszintek referenciatartományban) felnőtt mintáját vizsgálták PEG-precipitációs kezelés előtt és után. 117 esetben a PEG-gel precipitálható TSH% nagyobb volt, mint 75%, közülük 11 esetben (1,62%) gélfiltrációval is igazolt makro-TSH igazolódott. Ezekben, 8 esetben TSH-antitesttel képzett makro-TSH-t, két esetben nem IgG-vel asszociált makro-TSH-t, míg egy esetben HAMA-interakciót bizonyítottak. Következtetések szerint a makro-TSH rendkívül heterogén etiológiájú és nagyon csekély bioaktivitással rendelkezik. A klinikai szakembernek makro-TSH-ra kell gyanakodnia, ha a beteg mintájából a PEG-precipitálható TSH %-a meghaladja a 90%-ot és a natív mintából mért TSH szintje a 10 mIU/l-t. Mivel a makro-TSH biológiai aktivitása nagyon gyenge, így a beteget nem kell kezelni tiroxinnal, mert a magas TSH-t a makro-TSH okozza.^{17, 37} Ismert tény, hogy szubklinikus hypothyreosis 4–10%-ban, idősök körében 3–15%-ban fordul elő az átlagpopulációban, és fele esetben kezelés nélkül is normalizálódik a TSH az idő múltával. Ezzel az izolált TSH-emelkedéssel (mild thyroid gland failure: TSH: 4,5–20 mIU/l) gyakrabban találkozunk krónikus vese-, máj- és szívelegtelenségben. Felvetődik a kérdés, hogy az izolált TSH-emelkedést a bioaktív TSH okozza-e. Mindaddig, míg izoláltan nem tudjuk mérni csak a bioaktív TSH-frakciót, addig erre a kérdésre nem adható válasz. Viszont, ha a TSH-szint tartósan emelkedik, az prognosztizálja a tényleges hypothyreosis (magas TSH + alacsony T4) kialakulását. Az is ismert, hogy azokban a szubklinikus esetekben, ahol a TPO-antitest pozitív, nagyobb a kockázat a tényleges hipofunkció kialakulására. Evidenciának számít, hogy a 10 mIU/l-nél kisebb TSH-szintű idős betegek esetében nem gazdaságos a szubsztitúció megkezdése, mert nem javítja a kognitív funkciót.²⁴

Adatok vannak az irodalomban arra nézve, hogy a rutinban alkalmazott IMA-módszerek közül melyik mennyire méri a makro-TSH-molekulát. A hazánkban forgalmazott módszerek közül legkevésbé reaktív a makro-TSH-ra az Architect rendszerrel használt rea-

gens, de ez is méri a makro-TSH-t tartalmazó széruminak 60%-át. Az általunk alkalmazott elektrokémiluminometrikus (ECLMA, Roche) TSH-módszerrel megvizsgáltuk, hogy egészséges, euthyreoid (TSH és szabad T4 normális) és TPO-negatív esetekben miként alakulnak a TSH-szintek a natív és a PEG-kezelt mintákban. A PEG-kezelés után a TSH medián értéke 2,15-ről 1,23 mIU/l-re csökkent (6. ábra), és a precipitálha-



6. ábra. TSH-szintek PEG-kezelés előtt és után euthyreoid TPO-negatív esetekben



7. ábra. Precipitálható TSH% az euthyreoid TPO-Ab-negatív esetekben

tó TSH %-os értéke 20–62% között volt (7. ábra). Tehát a módszerünkkel a relevánsan precipitálható TSH >62% az egészséges, euthyreoid felnőttekben. Megállapítható, hogy a TSH esetében sokkal nagyobb a precipitálható TSH%, mint a PRL%. Ezt Hattori azal magyarázza, hogy a glükoprotein struktúrájú TSH jobban aggregálódik, mint a csak részben glükozilálódott PRL.¹⁸ A relevánsan precipitálható TSH% a 276 vizsgált esetünkben (201 euthyreosis, 64 szubklinikus hypothyreosis és 11 manifest hypothyreosis) 30 eset-

ben (11%) fordult elő. A 64 szubklinikus hypothyreosisnak minősített esetből 48-nak (75%) PEG-kezelést követően a TSH-szintje a normáltartományba került. Ezen belül 24 esetnek >10 mIU/l volt a TSH-ja, ami PEG-kezelést követően 10 mIU/l alá került 16 esetben. Mind a 16 esetet 1,5 éve követjük, TSH-szintjük nem változik, 10 alatt marad PEG-kezelést követően, klinikailag is euthyreoidnak ítéltetők.

Az irodalmi és saját adatokból levonható következtetéseink:

- Jelenleg nem létezik olyan módszer, amely ne keresztreagálna a makro-TSH-val.
- A releváns makro-TSH kevésbé ismert laboratóriumi interferencia, mert ritka az átlagnépességben, viszont nem ritka szubklinikus hypothyreosisban.
- A makro-TSH diagnózisa hasznos és fontos a klinikai gyakorlat számára, mert megváltoztatja a jelenlegi terápiás stratégiát a szubklinikus hypothyreoticus betegeket illetően. Azokban a szubklinikai hypothyreoticus esetekben, akiknek a TSH szintje >10 mU/l és normális az FT4 szintje, ajánlott a szűrés makro-TSH-ra. Mivel a makro-TSH biológiai aktivitása elhanyagolhatóan alacsony, ezért releváns precipitálható TSH% esetén a beteget nem kell kezelni pajzsmirigyhormonnal.
- A lelet értékeléséhez fontos ismerni a módszer-specifikus PEG-gel precipitálható TSH határértékét, amelyet az euthyreoid, egészséges, TPO-negatív populációban állapíthatunk csak meg.

Összegzés

A gyakorlatban láthatjuk, hogy a leleten közölt számadat néha megtévesztheti a klinikai szakembert, ha jobban hisz a számoknak, mint a saját meggyőződésének. Közleményünkkel egészséges szkepticizmust szeretnénk ébreszteni a kollégákban. Az antitest-interakciók kiküszöbölése lehetetlen, és együtt kell élni velük a következőképpen: több módszert kell elérhetővé tenni, teammunkában kell dolgoznunk, tudatosítani kell a klinikai szakemberekben a fehérjekötésen alapuló módszerek korlátait és a klinikai összefüggéseket ismertté kell tenni a laboratóriumi szakember számára.⁸

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk, a Markusovszky Kórház, Központi Laboratóriumának RIA és Immunoassay részlegében dolgozó Hartmann Judit orvosi laboratóriumi analitikusnak, Catomio Csilla szakasszisztensnek és Tóth Szilvia technológusnak a vizsgálatok elvégzéséhez nyújtott lelkiismeretes, segítőkész munkájukért. Köszönettel tartozunk továbbá a Roche Magyarország Kft.-nek, hogy a reagenseket költségmentesen biztosította.

Irodalom

1. **Beda-Maluga K, Pisarek H, Romanowska I, Komorowski J, Świątosławski J, Winczyk K:** Ultrafiltration – an alternative method to polyethylene glycol precipitation for macroprolactin detection. *Arch Med Sci* 215; **11:** 1001–1007.
2. **Beltran L, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ, Kavanagh L, Smith TP:** Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: evaluation and validation on common immunoassay platforms. *Clin Chem* 2008; **54:** 1673–1681.
3. **Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Bormer OP:** Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin. Chem.* 2002; **48:** 613–621.
4. **Bjerner, J. – Bormer, O.P, Nustad, K:** The war on heterophilic interference. *Clin Chem* 2005; **51:** 9–11.
5. **Bohner J, von Pepe KW, Hannes W, Stegmann T:** False-negative immunoassays results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies. *Clin Chem* 1996; **42:** 2046.
6. **Diamandis EP:** Immunoassay reference: a relatively rare but still important problem. *Clin Biochem Editorial* 2004; **37:** 331–332.
7. **Doesch AO, Mueller S, Nelles M, Konstandin M, Celik S, Frankenstein L, Göser S, Kaya Z, Koch A, Zugck C, Katus HA:** Impact of troponin I-autoantibodies in chronic dilated and ischaemic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2011; **106:** 25–35.
8. **Emerson JP, Ngo G, Emerson SS:** Screening for interference in immunoassay. *Clin Chem* 2003; **49:** 1163–1169.
9. **Eriksson S, Junikka M, Pettersson K:** An interfering component in cardiac troponin I immunoassays – its nature and inhibiting effect on the binding of antibodies against different epitopes. *Clin Biochem* 2004; **37:** 472–80.
10. **Eriksson S, Junikka M, Laiten P, Majamaa-Voltti K, Alfthan H, Pettersson K:** Negative interference in cardiac troponin I immunoassays from a frequently occurring serum and plasma component. *Clin Chem* 2003; **49:** 1095–1104.
11. **Faragó A:** Enzimek. In: Ádám V. (szerk): *Orvosi Biokémia*. Medicina Zrt. Budapest, 2006; 22–27.
12. **Gessl A, Bluemel S, Bieglmayer Ch, Marculescu R:** Anti-ruthenium antibodies mimic macro-TSH in electrochemiluminescent immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2014; **52:** 1589–1594.
13. **Gibney J, Smith TP, McKenna TJ:** The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90:** 3927–3932.
14. **Göser S, Andrassy M, Buss SJ, Leuschner F, Volz CH, Ottl R, Zitztrich S, Blaudeck N, Hardt SE, Pfitzer G, Rose NR, Katus HA, Kaya Z:** Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium. *Circulation* 2006; **114:** 1693–1702.
15. **Guder WG, Narayanan Sh, Wisser H, Zawta B:** Diagnostic Samples: from the patient to the laboratory. The Impact of Preanalytical Variables on the Quality of Laboratory Results. Wiley-Blackwell Verl.GMBH.Co. KGaA.2009, 4th updated ed.
16. **Hattori N, Nakayama Y, Kitagawa K, Ishihara T, Saiki Y, Inagaki C:** Anti-prolactin (PRL) autoantibodies suppress PRL bioactivity in patients with macroprolactinaemia, *Clinical Endocrinol* 2008; **68:** 72–76.

17. **Hattori N, Ishidara T, Yamagami K, Shimatsu A:** Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2015; **83**: 923-930.
18. **Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A:** Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol* 2016; **174**: 9-15.
19. **Henry RK, Bowden SA:** A macroprolactin level today may keep health care cost and the surgical knife at bay. *Clin Pediatr (Phila)* 2015; **54**: 283-285.
20. **Horváth D, Nagy R, Lőcsei Z, Szabolcs I, Rác K, Kovács IG, Toldy E:** Hol van a biológiaiilag aktív prolaktin szint referencia tartományának a felső határértéke? *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina* 2008; **33**: 17-24.
21. **Ikegami K, LiaoHoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, Nishiwaki-Ohkawa T, Sato Ch, Kitajima K, Ligo M, Shigeyoshi Y, Yamada M., Murata Y, Refetoff S, Yoshimura T:** Tissue specific post-translational modification allows functional targeting of thyrotropin. *Cell Rep* 2014; **9**: 801-809.
22. **Ismail AAA, Walker PL, Barth JH, Lewandowski KC, Jones R, Burr WA:** Wrong biochemistry results: two case reports and observational study in 5310 patients on potentially misleading thyroid-stimulating hormone and gonadotropin immunoassay results. *Clin Chem* 2002; **48**: 2023-2029.
23. **Jones AM, Honour JW:** Unusual results from immunoassay and the role of the clinical endocrinologist. *Clin Endocrinol* 2006; **64**: 2234-2244.
24. **Kapteijn EM, LoPresti JS, Kapteijn J:** Is isolated TSH elevation in chronic nonthyroidal illness "subclinical hypothyroidism"? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 4015-4026.
25. **Kavanagh-Wright L, Smith T, Gibney J, McKenna J:** Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol* 2009; **70**: 599-605.
26. **Leuschner F, Li Jin, Göser S, Reinhardt L, Ötti R, Bride P, Zehelein J, Pfitzer G, Remppis A, Giannitsis E, Katus HA, Kaya Z:** Absence of auto-antibodies against cardiac troponin I predicts improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *European Heart J* 2008; **29**: 1949-1955.
27. **Lindahl B, Venge P, Eggers KM, Gedeberg R, Ristiniemi N, Wittfooth S, Pettersson K:** Autoantibodies to cardiac troponin in acute coronary syndromes. *Clin Chem Acta* 2010; **411**: 1793-1798.
28. **Marks V:** False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. *Clin Chem* 2002; **48**: 2008-2016.
29. **Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA:** Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 273-288.
30. **Mendoza H, Connacher A, Srivastava R:** Unexplained high stimulating hormone: a "BIG" problem. *BMJ Case Rep* 2009. pii: bcr01.2009.1474. PMID: 21687011.
31. **Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, Ishida M, Hiai H, Matsumori A, Minato N, Honjo T:** Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in D-1-deficient mice. *Nat Med* 2003; **9**: 1477-1483.
32. **Panteghini M, Bais R, van Solinge W:** Enzymes. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Ed.: Burtis SA, Ashwood ER, Bruns DE. 2006; 597-620.
33. **Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH:** Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 1999; **37**: 1091-1095.
34. **Park JY., Kricka LJ:** Interferences in immunoassay. In: The Immunoassay Handbook. Fourth. ed., Wild, D., John R., Sheehan Ch., Binder S. He J. (editors) CPI Group, Croydon, UK, 2013; 403-416.
35. **Parlant-Pinet L, Harthé C, Roucher F, Morel Y, Borson Chazot F, Ravenot V:** Macroprolactaemia: a biological diagnostic strategy from the study of 222 patients. *Europ J Endocrinol* 2015; **172**: 687-695.
36. **Peltier L, Massart C, Molneau MP, Delhostal AD, Roudaut N:** Anti-streptavidin interferences in Roche thyroid immunoassays: a case report. *Clin Chem Lab Med* 2016; **54**: e11-e14.
37. **Ping Loh T, Ling Kao S, Halsall DJ, Toh SES, Chan E, Chin Ho S, Tai Sh, Khoo ChM:** Macro-Thyrotropin: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 1823- 1828.
38. **Plebani M, Wu AH:** Circulating macrocomplexes: old wine in new bottles? *Clin Chem Lab Med*. 2011; **49**: 759-760.
39. **Ram S, Harris B, Fernando JJ, Gama R, Fahie-Wilson M:** False-positive polyethylene glycol precipitation tests for macroprolactin due to increased serum globulins, *Ann Clin Biochem* 2008; **45**: 256-259.
40. **Rix M, Laurberg P, Kristensen SR:** Elevated thyroid-stimulating hormone level in an euthyroid neonate caused by macro thyrotropin_IgG complex. *Acta Paediatr* 2011; **100**: 135-137.
41. **Roffi M, Patrono C, Collet P, Mueller Ch., Valgimigli M, Andreotti F:** ESC Guidelines for the the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015; **37**: 267-315.
42. **Sakai H, Fukuda G, Susuki N, Watanabe C, Odawara M:** Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocrin J* 2009; **56**: 435-440.
43. **Samson SL, Hamrahian AH, Ezzat S; AACE Neuroendocrine and pituitary Scientific Committee; American College of Endocrinology (ACE); American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology:** Disease state clinical review: clinical relevance of macroprolactin in the absence or presence of true hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2015; **21**: 1427-1435.
44. **Savukoski T, Twarda A, Hellberg S, Ristiniemi N, Wittfooth S, Sinisalo J, Pettersson K:** Epitope specificity and IgG subclass distribution of autoantibodies to cardiac troponin. *Clin Chem* 2013; **59**: 512-518.
45. **Schlumberger M., Paccini F, Tuttle RM:** Thyroid tumors. 4th ed. Tegraphite 2015; 201-211.
46. **Shimatsu A, Hattori N:** Macroprolactinemia: diagnostic, clinical and pathogenic significance. *Clin Developmental Immunology* 2012; ID 167132 doi:10.1155.
47. **Spencer C, Petrovic I, Faterni SWh, Lo Presti J:** Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (Second generation) immuno-

- metric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; **99**: 4589-4599.
48. **Spencer C**: Assay of thyroid hormones and related substances. In: De Groot, LJ: The thyroid and its diseases. *Thyroid Function Tests. Assayd Thyroid Hormons and Related Substances*. Revised by Spencer, CA. 6: 2013. www.thyroidmanager.org
49. **Stenman UH**: Immunoassay standardisation: is it possible, who is responsible, who is capable? *Clin Chem* 2001; **47**: 815– 820.
50. **Tang G, Wu Y, Zhao W, Shen Q**: Multiple immunoassay systems are netatively interfered by circulating cardiac troponin I autoantibodies. *Clin Exp Med* 2012; **12**: 47-53.
51. **Valette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A**: Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 581-588.
52. **Verhoye E, Van den Bruel A, Delanghe JR, Debruyne E, Langlois MR**: Spuriously high thyrotropin values due to anti-thyrotropin antibodies in adult patients. *Clin Chem Lab Med* 2009; **47**: 604-606.
53. **Vieira JG, Maciel RM, Hauache OM, Boelter DM, Pinheiro MF**: Unexpected high values of TSH: presence of high molecular weight forms (macro TSH) must be investigated. *Arg Bras Endocrinol Metabol* 2006; **50**: 445-449.

Levelezési cím: Dr. Toldy Erzsébet
9700 Szombathely, Markusovszky u. 5.
e-mail: toldy.erzsabet@markusovszky.hu; toldy.erzsabet@gmail.com

AMIT A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKRÓL TUDNI KELL

Dr. Mezősi Emese

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A differenciált pajzsmirigyrák incidenciája gyorsan növekszik az egész világon. Elsősorban a korai stádiumú daganatok száma szaporodik, amit részben a diagnosztikai lehetőségek javulása magyaráz, részben azonban valódi növekedésről van szó. A papillaris pajzsmirigyrákot a magas túlélési és kiújulási arány jellemzi, emiatt élethosszig tartó gondozás szükséges. Elsődleges a műtéti kezelés, amit a maradék pajzsmirigy radiojóddal történő ablációja és a kiújulás/maradék betegség valószínűségétől függő ideig tartó TSH-szuppresszió követ. Az áttét/radiojód-refrakter pajzsmirigyrák kezelésében új lehetőséget jelentenek a tirozinkináz-gátlók.*

Kulcsszavak: *differenciált pajzsmirigyrák, BRAF-mutáció, remnant abláció, tirozinkináz-gátló*

Mezősi E: NOVELTIES IN THE MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

SUMMARY: *The incidence of differentiated thyroid cancer is rapidly growing all over the world. Mainly the number of tumors in early stage is multiplied what is partially explained by the better diagnostic opportunities; the other part is due to a real increase in the incidence. Papillary thyroid cancer is characterized by good survival and high relapse rate which justifies a life-long follow-up. The primary treatment is the surgical removal of the tumor which is followed by the radioiodine remnant ablation and TSH suppression. The duration of TSH suppression is determined by the risk of relapse/persisting disease. Tyrosine kinase inhibitors are new therapeutic modalities in the management of metastatic/radioiodine refractory thyroid cancer.*

Keywords: *differentiated thyroid cancer, BRAF mutation, remnant ablation, tyrosine kinase inhibitor*

Magy Belorv Arch 2017; 70: 19–21.

Epidemiológia

A pajzsmirigy rosszindulatú daganatai között a differenciált pajzsmirigyrák (DTC) a leggyakoribbak, előfordulásuk az elmúlt három évtizedben folyamatosan növekszik.¹² A papillaris pajzsmirigyrák (PTC) az USA-ban jelenleg a nyolcadik leggyakoribb daganattípus, az incidencia éves növekedése 6,7%, a 65 évnél idősebbekben ennél is nagyobb a növekedés üteme.¹² A felismert DTC esetek többsége korai tumorstádiumú. A hivatalos álláspont sokáig a diagnosztikai lehetőségek javulásával magyarázta a PTC előfordulásának gyakoribbá válását. Ez bizonyosan fontos tényező, az esetek egy része azonban valós növekedésből származik. A növekedés ütemét modellező prognózis szerint 2020-ra nőkben a 2-3. leggyakoribb daganattá válhat, megelőzve az ovarium-, colorectalis, egyes népcsoportokban a tüdőrák előfordulását is.¹ A GLOBOCAN adatbázis szerint 2012-ben Európában 52 956 új eset fordult elő, 6334 beteg halt meg DTC-ben, ami az összes daganatos mortalitás 0,4%-a. Magyarországon 2012-ben 686 új esetet regisztráltak, 84 beteg halálá-

val. A PTC tömött, gyakran véletlenül felfedezett terime, tok általában nem övezi, sokszor multifokális. Gyakran ad nyirokcsomóáttétet, ami a felnőttek 40–60%-ában, a gyermekek 90%-ában az első észleléskor már kimutatható. A betegek <5%-ának van távoli áttéte a diagnózis idején, a tüdőmetasztázis a leggyakoribb. A follicularis pajzsmirigyrák (FTC) szolid, szoliter és általában enkapszulált tumor; <2 cm tumorméret alatt csak kivételes esetben ad áttétet. A nyirokcsomó-metasztázis lényegesen ritkább, mint papillaris rákban, a távoli áttét viszont gyakoribb (saját beteganyagunkban 22% volt). Távoli metasztázis a csontban, tüdőben és az agyban fordul elő; az inzularis és Hürthle-sejtes tumor agresszívebb lefolyású. Jó jódellátottságú területen a DTC 85%-a papillaris tumor, 12%-a follicularis carcinoma és 3%-a alacsonyan differenciált rák. Magyarországon a rosszabb prognózisú follicularis carcinomák gyakoribbak – saját beteganyagunkban 23% volt ezek aránya –, felvetve a háttérben a jóddhiány szerepét.

Patomechanizmus

Az utóbbi időben tudásunk jelentősen gyarapodott a DTC háttérében álló jelátviteli utak változásáról, a „driver” mutációkról. A differenciálódott pajzsmirigy-sejt túlélésre rendezkedett be, ezért fennmaradhatnak olyan mutációk, amelyek más szervekben a sejt pusztulásával járnak. Jellemzőek a génátrendeződésből származó növekedési stimulusok, PTC-ben a RET/PTC (ennek több típusa ismert), FTC-ben a PAX8/PPAR γ átrendeződés. PTC-ben a leggyakoribb eltérés a BRAF V600E pontmutációja, amely a MAPK-útvo-nal konstitutív aktiválódásához vezet. Ugyanezen jel-átviteli utat aktiválják a RAS-mutációk is, amelyek mind PTC-ben, mind FTC-ben előfordulnak.³ A DTC gyakoribb a betegek hozzátartozóiban; a familiáris hal-mozódású DTC háttérének kiderítésére intenzív kutató-sítás folyik.¹³

Klinikai kép és prognosztikai tényezők

A PTC döntően a fiatal korosztályt érinti, a betegség a 3-4. évtizedben a leggyakoribb, az FTC későbbi élet-korban jelentkezik.¹¹ A PTC-t a magas túlélési és kiú-julási arány jellemzi, ezért élethosszig tartó gondozás szükséges.¹¹ A prognosztikai faktorok közül nagyon fontos az életkor: 45 év alatt a betegség lényegesen jobb prognózisú.⁶ A betegség női dominanciájú, de a nők hosszú távú prognózisa minimálisan jobb, mint a férfiaké. Rossz prognosztikai tényező a 4 cm-nél na-gyobb tumorméret, az agresszív szövettani altípus, a pajzsmirigy tokján túlra terjedés, a nyirokcsomóáttét és a távoli áttét.⁶ Az I-II. klinikai stádiumban (idetartozik a betegek 75%-a) a prognózis nagyon jó (>95% túl-élés), III. stádiumban a túlélés 60%-ra, IV. stádiumban 10%-ra csökken.¹⁴

Kezelés és gondozás

A DTC kezelésében a sebészeti ellátása az elsődleges szerep, ez általában near total vagy total thyroidecto-mia, kivéve a korai stádiumú betegséget. Természe-tesen törekedni kell a nyirokcsomóáttétek és a pajzs-mirigy tokján áttörő tumor minél teljesebb eltávolítá-sára. Microcarcinoma esetén (<1 cm tumorméret) álta-lánosan elfogadott csak lobectomy végzése. A leg-utóbbi amerikai irányelv megengedőbb a műtési radi-kalitás vonatkozásában, és felveti, hogy pT2 tumorstá-diumig elegendő lehet csak lobectomy végzése.⁸ Eb-ben az esetben azonban nem végezhető el a műtét után a maradék pajzsmirigyszövet radiojód-ablációja, és a betegkövetés feltételei is nehezebbek. Near total vagy total thyroidectomy után ma rutinszerűen megtörté-nik a maradék szövet radiojód-ablációja.² Két nagy, multicentrikus vizsgálat adatai alapján igazolást nyert, hogy a radiojód-kezelés 1100 MBq-rel és rekombináns TSH-stimulációval is eredményesen végezhető, mini-málisra csökkentve a beteg sugarterhelését és a pajzs-

mirigy-alulműködésből adódó életminőségromlást.^{10, 17} A DTC ellátásának sarokköve a kockázat osztályozása, és ennek folyamatos újraértékelése. A műtétet követő első évben elfogadott az alacsony (<0,1 mU/l) TSH-ra törekvés, tekintettel arra, hogy a tumorsejtek rendelkeznek TSH-receptorral, és számukra a TSH növeke-dési faktorként szolgál. Egy év után a kis kockázatú csoportba tartozó betegekben a kiújulás esélye <0,5%, ezért nem szükséges a TSH-szuppresszió fenntartása. A követés során a rutin eljárás nyaki ultrahangvizsgá-lat végzése és tireoglobulin- (Tg-) meghatározás. A Tg magas diagnosztikus értékű tumormarker, de nem használható, ha a keringésben Tg elleni antitestek van-nak jelen. Ebben az esetben az anti-Tg antitest titeré-nek változása használható, a tumormentes betegekben az anti-Tg-titer fokozatosan csökken, majd negatívvá válik. A kiújuló betegség és a távoli áttétek kezelése számos tényező függvénye.⁹ A nagy dózisú (3700 MBq) radiojód-kezelésre az apró (<1 cm) nyirokcsomóáttétek és a mikronoduláris tüdőmetasztázisok jól reagálnak, a makronoduláris tüdőáttétek gyógyulási esélye rosszabb.¹⁸ A csontáttétek a halálozás független rizikófaktorai, csak kivételesen gyógyulnak, de ismételt radiojód-kezelésekkel növekedésük eredményesen gátolható.¹⁶ A távoli áttétes betegek kb. kétharmadának daganata radiojód-kezelésre refrakterré válik, és ilyen-kor az átlagos túlélés 2,5–3,5 évre csökken.^{5, 15} A radio-jódra refrakter betegek számára új terápiás lehetőség a tirozinkináz-gátló (sorafenib vagy lenvatinib) kezelés, amely stabilizálhatja a betegséget, és megnöveli a vár-ható túlélést.^{4, 7} Magyarországon a sorafenib érhető el.

Összefoglaló megjegyzések

A DTC jó prognózisú daganat, amelynek előfordulása gyorsan növekszik. A klinikai spektrum eltolódott a korai stádiumú DTC felé, ezért a betegek ellátása átalakulóban van, előtérbe kerül a kevésbé radikális keze-lés, ugyanakkor a gyakori kiújulás miatt továbbra is szükséges a tartós követés. Az előrehaladott stádiumú betegség kezelésére új lehetőséget jelentenek a tirozin-kináz-gátlók.

Irodalom

1. Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, Gro-gan RH: The acceleration in papillary thyroid cancer incidence rates is similar among racial and ethnic groups in the United States. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 2746-2753.
2. Bal CS, Padhy AK: Radioiodine Remnant Ablation: A Critical Review. *World J Nucl Med* 2015; **14**: 144-155.
3. Bhajee F, Nikiforov YE: Molecular analysis of thyroid tu-mors. *Endocr Pathol* 2011; **22**: 126-133.
4. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Mol-nár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators: Sora-fenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or me-

- tastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; **384**: 319-328.
5. **Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M:** Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2892-2899.
 6. **Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, Lippi F, Grasso L, Basolo F, Bevilacqua G, Miccoli P, Di Coscio G, Vitti P, Pacini F, Pinchera A:** Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 1516-1527.
 7. **Frampton JE:** Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Target Oncol* 2016; **11**: 115-122.
 8. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L:** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; **26**: 1-133.
 9. **Lang BH, Wong KP, Cheung CY, Wan KY, Lo CY:** Evaluating the prognostic factors associated with cancer-specific survival of differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 1329-1335.
 10. **Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smellie J, Franklyn JA, John R, Nutting CM, Newbold K, Lemon C, Gerrard G, Abdel-Hamid A, Hardman J, Macias E, Roques T, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare S, Forsyth S, Kadalayil L, Hackshaw A:** Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1674-1685.
 11. **Mazzaferri EL, Jhiang SM:** Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; **97**: 418-428.
 12. **Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L:** The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid* 2013; **23**: 885-891.
 13. **Oakley GM, Curtin K, Pimentel R, Buchmann L, Hunt J:** Establishing a familial basis for papillary thyroid carcinoma using the Utah Population Database. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; **139**: 1171-1174.
 14. **Pfister DG, Fagin JA:** Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4701-4704.
 15. **Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM:** Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 498-505.
 16. **Robenshtok E, Farooki A, Grewal RK, Tuttle RM:** Natural history of small radioiodine-avid bone metastases that have no structural correlate on imaging studies. *Endocrine* 2014; **47**: 266-272.
 17. **Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schvartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E; Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial:** Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1663-1673.
 18. **Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, Wei WJ, Luo QY:** Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol* 2015; **173**: 399-408.

Levelezési cím: Mezősi Emese dr.
 Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 7624 Pécs, Ifjúság u. 13.
 e-mail: mezosi.emese@pte.hu

A GYÓGYSZEREK MELLÉKHATÁSAI A PAJZSMIRIGYRE

Dr. Valkusz Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A betegek által szedett gyógyszerek hatással lehetnek a pajzsmirigy hormontermelésére, a pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) elválasztására, a tiroxin- (T_4 -) és trijód-tironin- (T_3 -) produkcióra és azok transzportjára, valamint metabolizmusára is. Bizonyos gyógyszerek nagy adagja gátolhatja a TSH-szekréciót. Az utóbbi időben malignus betegségekben alkalmazott tirozinkinázok, különösen azok, amelyek a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) receptoron is hatnak, nagy valószínűséggel okoznak hypothyreosist kapillárisregresszió és pajzsmirigy-ischaemián keresztül. Okozhatnak pajzsmirigygyulladást, csökkenthetik a jód felvételét a pajzsmirigybe vagy a pajzsmirigy-peroxidáz enzim aktivitását, de csökkenthetik a TSH eliminációját is.

Kulcsszavak: gyógyszer-interakciók, pajzsmirigyhormonok, pajzsmirigy-túlműködés pajzsmirigy-alulműködés, pajzsmirigygyulladás

Valkusz Zs: DRUG INTERACTIONS ON THYROID FUNCTION

SUMMARY: Drugs can affect any aspect of thyroid hormone production, including thyroid-stimulating hormone (TSH) secretion, thyroidal production of thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3), their transport in serum, and their metabolism. Some drugs in high doses may inhibit TSH secretion. It is possible that broadly target tyrosine kinases, specifically vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors, are more likely to cause hypothyroidism by causing capillary regression and thyroid ischemia. Other reasons can be destructive thyroiditis, impaired iodine uptake, reduced thyroid peroxidase activity or decreased clearance of TSH.

Keywords: drug interactions, thyroid hormones, thyrotoxicosis, hypothyroidism, thyroiditis

Magy Belorv Arch 2017; 70: 22–24.

A pajzsmirigy működését több lépésben – a TSH-szekréción, a T_3 -, T_4 -képzésén, ezek transzportján és metabolizmusán keresztül – befolyásolhatják a betegek által szedett egyéb gyógyszerek. Mindez okozhatja a pajzsmirigy működésének zavarát, de olyan biokémiai eltérések is megjelenhetnek, amelyekhez nem társul pajzsmirigy-diszfunkció.

Bizonyos gyógyszerek a TSH-szekréciót befolyásolják: a prednisolon (vagy ekvivalens dózisú egyéb kortikoszteroidok) 20 mg/nap felett, a nagy dózisú dobutamin, dopamin ($>1 \mu\text{g/kg/min}$), a szomatostatinanalóg octreotid ($>100 \mu\text{g/nap}$). Ezek a gyógyszerek a TSH értékét szupprimálják – a mérőmódszer szenzitivitásától függően – mérhetetlenül alacsony vagy alacsony ($0,08\text{--}0,4 \text{ mU/l}$) szintre, ami azonban nem jelent hyperthyreosist.

Gyógyszerek, amelyek hyperthyreosist okoznak

A jód vagy a jódtartalmú gyógyszerek endémiás golyvás vagy jódhányos területeken hyperthyreosist okozhatnak, míg megfelelő jódelátottság esetén az euthyreoticus göbök autonómmá válhatnak. Az amiodaron

és a jódtartalmú röntgenkontrasztanyagok gyakori okai a hyperthyreosistnak, ami a beadás után néhány hét múlva alakulhat ki. A szívritmuszavar kezelésére alkalmazott amiodaron kétféle módon okozhat pajzsmirigy-túlműködést: jód indukálta hyperthyreosis vagy thyreoiditis formájában. Az első a gyakoribb, és thionamidokkal jól kezelhető, míg thyreoiditis esetén hatásosabb a szteroid adása (prednisolon 40 mg kezdő adag/nap 3 hónap alatt fokozatosan elvonva).²

Az interferon-alfa és interleukin-2 is kétféle hyperthyreosist okozhat (Graves–Basedow-kór vagy fájdalomtalan thyreoiditis), feltehetően a pajzsmirigy autoimmun betegségének el- vagy újraindításával. Az ipilimumab (az előrehaladott melanoma kezelésére alkalmazott monoklonális immunterápiás szer) az immunrendszer T-sejtjeit stimulálja a rák elleni küzdelemben. A T-sejtek felszínén elhelyezkedő CTLA-4 blokkolásán keresztül bekapcsolva tartja a sejteket, amelyek így aktívan támadják a ráksejteket. A fenti mechanizmusokhoz hasonlóan hyperthyreosist vagy thyreoidist okozhat.^{4, 10}

Az alemtuzumab szintén monoklonális antitest, amely a relabáló-remittáló aktív sclerosis multiplexben

szenvedő betegek kezelésére alkalmazható. Egy 2014-ben készült klinikai vizsgálat szerint az interferonkezeléssel összehasonlítva az alemtuzumab sokkal gyakrabban okozott pajzsmirigy-diszfunkciót (34% versus 6,5%). Hyperthyreosis 22%-ban, hypothyreosis 7%-ban és szubakut thyroiditis 4%-ban fordult elő.^{1,3}

Gyógyszerek, amelyek hypothyreosist okoznak

Jód. A nagy dózisú jódkezelés hypothyreosist okozhat. A szabályosan működő follicularis pajzsmirigysejtek autoregulációja kivédi az extrém jódatást a jodid organifikációjának és a pajzsmirigyhormon termelésének időleges csökkentése révén (Wolff–Chaikoff-effektus). Euthyreoticus Hashimoto-thyreoiditis, vagy izotóppal vagy műtétrel kezelt betegek esetén e hatás időlegessége sérül, és a nagy dózisú jód hatására tartós hypothyreosis alakulhat ki. Hasonló történhet tartós *amiodaron*kezelésnél is, ha egyidejűleg pajzsmirigybetegség is fennáll.²

A pszichiátriában gyakran alkalmazott *lithium*kezelés hypothyreosist okozhat. A terápiás mezőben levő szérumlithium-koncentráció a betegek 50%-ában pajzsmirigyterfogat-növekedést és kb. 20%-ban hypothyreosist okozhat. Néhány esetben pajzsmirigyellenes antitest is kimutatható. A kezelés pajzsmirigyhormon adásával oldható meg, és nem okvetlenül szükséges emiatt a lithium adását felfüggeszteni sem.

A *tirozinkináz-gátlók* (*sunitinib*, *sorafenib*, *imatinib*) különböző malignus betegségekben – gastrointestinalis stroma tumorok, neuroendokrin carcinomák, vesesejtes rák, hepatocellularis rák, krónikus myeloid leukaemia – alkalmazható szerek, amelyek nem kívánt mellékhatásként hypothyreosist okozhatnak. Ez kialakulhat előzőleg normális pajzsmirigyműködés esetén, de jelentkezhet destruktív thyroiditis után is. A sorafenib a dejodináció fokozásával a T₃ és T₄ metabolizmusát gyorsítja. A sunitinib gyakrabban (az esetek 30–80%-ában) okoz hypothyreosist, feltehetően a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor receptorán keresztül okozva a folliculussejtek pusztulását és a pajzsmirigy ischaemiáját.^{6, 8, 11} Más mechanizmusok is hozzájárulhatnak: destruktív thyroiditis, károsodott jódfelvétel, a peroxidáz enzim csökkent működése a pajzsmirigyben vagy csökkent TSH-elimináció.¹⁰

Az *interferon-alfa* és az *interleukin-2* autoimmun pajzsmirigygyulladásra keresztül okoz csökkent pajzsmirigyműködést.

Az eredetileg antikonvulzívumként bevezetett *aminoglutethimid* (Elipten) gátolja a mellékvesekéregben a kortikoszteroid hormonok előállításának több lépését. Elsősorban Cushing-szindrómát okozó mellékvese-, de áttétes mell-, ill. prosztatarák esetén is adható.

A tesztoszteron a here Leydig-sejtjeiben keletkezik pregnenolonból, így az aminoglutethimid a tesztoszteron előállítását is gátolja. Mellékhatásként hypothyreosist okoz (valószínűleg a tireoperoxidáz gátlása révén).

A *bexaroten* a retinoid gyógyszerek csoportjába tartozik, és az A-vitaminnal rokon vegyület. Olyan betegekben alkalmazzák, akik előrehaladott, bőrből kiinduló T-sejtes lymphomában szenvednek, és akik más kezelésekre nem reagáltak. Mellékhatásként centrális hypothyreosist okozhat a TSH-elválasztás alulszabályozásával, és fokozhatja a pajzsmirigyhormonok nem dejodináz mechanizmusú metabolizmusát is.⁹ Az áttétes melanomában alkalmazott *ipilimumab* (immunoterápia) hypophysitist, hypopituitarismust, ennek részeként centrális hypothyreosist okozhat

A rák immunterápiájának lehetőségei robbanásszerűen nőnek. Az új immunkezelés lényege, hogy egy monoklonális antitesttel neutralizálják a tumorban a programozott sejthalál 1 (PD-1) fehérjét, és a társult partnerfehérjét (PD-L1) (*nivolumab*, *lirilumab*, *pembrolizumab*). E szerek legsúlyosabb nemkívánatos hatásai az immunmediált hatásmechanizmusból eredő pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, endocrinopathiák, uveitis, myositis, pancreatitis, illetve a súlyos bőrreakciók.¹⁰ A tünetekkel járó endokrin megbetegedések között szerepel a hypothyreosis, hyperthyreosis, hypophysitis, mellékvese-elégtelenség és diabetes mellitus.

A pajzsmirigyhormonok transzportját, felszívódását és metabolizmusát befolyásoló gyógyszerek

A szérum tiroxinkötő fehérje (TBG) koncentrációját emelik a szelektív ösztrogénreceptor-moduláló szerek és az ösztrogéntartalmú antikonceptívek. Ezekkel elmentetben az anabolikus szteroidok, az androgének és a glükokortikoidok a TBG szintjét csökkentik. Ennek megfelelően változik a teljes T₃- és T₄-szint, de a biológiailag aktív szabad hormonok szintje nem. A szalicilátok és egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentők, valamint a furosemid csökkenti a teljes T₃- és T₄-hormonszinteket a TBG-hez való kötés blokkolásán keresztül. A heparin a lipoproteinlipáz-aktivitás serkentésén keresztül a szabad T₄-szint átmeneti emelkedését okozza, mert elősegíti a T₄ leválását a TBG-ről. A pajzsmirigyhormon felszívódását az epesavkötők, a gyomorsavkötők és a kalciumtartalmú gyógyszerek gátolják. Az egyidejűleg adott raloxifen és ciprofloxacín, valamint a vas-, alumínium- és krómkészítmények is gátolják a tiroxin gyógyszerkészítmények felszívódást, ezért eltérő időben való adásukra ügyelni kell. A phenobarbital, rifampicin, phenytoin, carbamazepin fokozza a T₃ és a T₄ metabolizmusát, ezért e szerek mellett nagyobb adagú hormonpótlásra lehet szükség a hypothyreosis kezelésekor.^{5, 7}

Irodalom

1. **Aranha AA, Amer S, Reda ES:** Autoimmune thyroid disease in the use of alemtuzumab for multiple sclerosis: a review. *Endocr Pract* 2013; **19**: 821-828.
2. **Bartolena L, Brogioni S, Grasso L:** Treatment of amiodarone-

- induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2930-2933.
3. **Daniels GH, Vladic A, Brinar V**: Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 80-89.
 4. **Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E**: Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103**: 1572-1587.
 5. **John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE**: New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid* 2007; **17**: 763-765.
 6. **Makita N, Iiri T**: Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid* 2013; **23**: 151-159.
 7. **Samuels MH, Pillote K, Asher D, Nelson JC**: Variable effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on thyroid test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 5710-5716.
 8. **Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T**: The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; **104**: 241-247.
 9. **Smit JW, Stokkel MP, Pereira AM, Romijn JA, Visser TJ**: Bexarotene-induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2496-2499.
 10. **Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR**: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *NEJM* 2012; **366**: 2443-2454.
 11. **Verloop H, Smit JW, Dekkers OM**: Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. *Eur J Endocrinol* 2013; **168**: 163-167.

Levelezési cím: Dr. Valkusz Zsuzsanna
Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
I. Belklinika, Endokrin részleg
6720 Szeged, Korányi fasor 8.
e-mail: valkusz.zsuzsanna@med.u-szeged.hu

A GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI ELHÍZÁS A FELNŐTTKORI KARDIOMETABOLIKUS RIZIKÓÁLLAPOTOK KOMPLEX KOCKÁZATI TÉNYEZŐJE

Dr. Ilyés István

Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyermek- és serdülőkori elhízásnak és következményeinek a felnőttkori elhízásformába való átmenete fontos tényező a felnőttkori kardiometabolikus rizikóállapotok kialakulásában. Az összefoglalás irodalmi adatok és részben saját eredmények alapján tekinti át a gyermek- és serdülőkori elhízás azon következményeit, amelyek kifejlődésében az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia hatása meghatározó. Foglalkozik az elhízott gyermekek és serdülők szénhidrát- és lipoprotein-anyagcseréjének eltéréseivel, az elhízás által kiváltott hypertóniával, továbbá a nem alkoholos zsírmájnak, az elhízás okozta vesekárosodásnak és a serdülők polycystás ovarium szindrómájának kérdéseivel. Hangsúlyozza, hogy ezen állapotok megelőzésével vagy időben történő felismerésével és megfelelő beavatkozással csökkenthető a felnőttkori rizikóállapotok kialakulásának kockázata.

Kulcsszavak: a gyermek- és serdülőkori elhízás következményei, inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia, felnőttkori kardiometabolikus rizikóállapotok.

Ilyés I: CHILDHOOD AND ADOLESCENT OBESITY IS A COMPLEX RISK FACTOR OF CARDIOMETABOLIC RISK CONDITIONS IN ADULTHOOD

SUMMARY: Tracking of childhood and adolescent obesity and its consequences to adult obesity plays an important role in development of cardiometabolic risk conditions in adulthood. In this paper, the consequences of childhood and adolescent obesity caused by insulin resistance and hyperinsulinemia are summarised based on literature data and partly own study results. Disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism in children and adolescents with obesity as well as questions of obesity related hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, obesity caused renal injuries and adolescent polycystic ovary syndrome are reviewed. It is emphasized that the development of cardiometabolic risk conditions in adulthood can be decreased by prevention of these consequences or their early recognition followed by an appropriate intervention.

Keywords: Childhood and adolescent obesity, insulin resistance/hyperinsulinemia, cardio-metabolic risk conditions in adulthood.

Magy Belorv Arch 2017; 70: 25–31.

A Childhood Obesity Task Force (COFT) és az European Association for Study of Obesity (EASO) 2015-ben szakmai állásfoglalásban kijelentette, hogy a gyermekkori elhízás krónikus betegség, ami specifikus ellátást igényel.¹⁵ Az állásfoglalás fokozni kívánja az egyén és a társadalom felelősségérzetét a gyermekkori elhízás megelőzése és kezelése iránt, mert ez hozzájárulhat a felnőtt korosztály egészségének megőrzéséhez, jó életminőségéhez és a civilizációs betegségek megelőzéséhez. A gyermek- és serdülőkori elhízásnak felnőttkori obesitasformába való átmenete (tracking) jól ismert jelenség.⁸ Az utóbbi években bebizonyosodott, hogy a tracking jelenség a gyermek- és serdülőkori elhízás kardiometabolikus következményeire is vonatkoztatható.²⁴ Emellett a gyermek- és serdülőkori elhízás következmé-

nyeinek kialakulásában az epigenetikus hatásokat érvényre juttató magzati és postnatalis programozódás is szerepet játszik.¹⁹ Jelen összefoglaló munka célja a gyermek- és serdülőkori elhízás kardiometabolikus következményeinek áttekintése, melyek megelőzésével vagy időben történő felismerésével és kezelésével csökkenthető a felnőttkori elhízással összefüggő kardiometabolikus rizikóállapotok kialakulásának esélye.

Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia szerepe a gyermek- és serdülőkori elhízás kardiometabolikus következményeinek kialakulásában

Az utóbbi másfél-két évtized kutatási eredményei bizonyították, hogy a gyermek- és serdülőkori elhízás

kardiometabolikus következményeinek kialakulásában a centrális (visceralis) zsírszövet és annak működését meghatározó inzulinrezisztencia és a kompenzáló hyperinsulinaemia játszik kiemelt szerepet.¹² Kiderült, hogy a hasi zsírszövet nem csupán passzív zsírraktár, hanem endokrin szerv is. A zsírszövetben hormonszerű anyagok, ún. adipokinek és citokinek termelődnek. A zsírsejtek által termelt adipokinek közül a leptint, az adiponektint, rezisztint és a visfatint emelhetjük ki. A citokinek között a tumornecrosis faktor- α (TNF- α) és az interleukin-6, az interleukin-10 és az interleukin-1 említendő. Centrális elhízásban az adiponektin termelődése csökken, a többi adipokin termelése pedig fokozódik. Ezek a változások szoros összefüggést mutatnak az inzulinrezisztencia kialakulásával; különösen az adiponektinszint csökkenését tartják meghatározónak.⁶ A citokinek gyulladásos jelzők, az adipocytákban és a macrophagokban termelődnek, és a zsírszövet krónikus gyulladásos reakcióját idézik elő. A citokinek fokozzák a C-reaktív protein (CRP) termelését a májban. A zsírszövet krónikus gyulladásos állapota is szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában.³⁷

A visceralis zsírszövet további fontos sajátossága, hogy fokozott érzékenységgel rendelkezik a szabad zsírsavak (FFA) mobilizációját előidéző hatások iránt. Az emelkedett szabadzsírsav-szint fokozza a hepaticus glükogenezist, az izomszövetben inzulinrezisztenciát vált ki, emellett fokozza a β -sejtek inzulinelválasztását is.⁴³ A gyulladásos állapot, a fokozódó inzulinrezisztencia, egyes szervek (az izomzat, a máj, az érrendszer, a szív, a vese és a β -sejtek) fokozott FFA-terhelése aktív oxigéngyökök (ROS) termeléséhez vezet, oxidatív stressz alakul ki; s mindezek együtt járulnak hozzá a metabolikus következmények kifejlődéséhez.³⁷

Fény derült arra is, hogy a peroxiszóma-proliferációt aktiváló receptor (PPAR) rendszer is fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában. A PPAR- γ rendszer elhízásban bekövetkező csökkent aktivitása az inzulinrezisztencia kialakulását segíti elő, a receptorrendszer aktiválása viszont fokozza az inzulinérzékenységet és javítja a szénhidrát-anyagcserét.¹⁸

A szénhidrát-anyagcsere zavarai gyermek- és serdülőkori elhízásban

Az utóbbi időszakban a gyermek- és serdülőkori elhízás gyakoriságának növekedésével párhuzamosan egyre gyakrabban számolnak be a glükoreguláció zavarairól, és szaporodik a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) esetek száma is.^{26, 32}

A 2TDM kialakulását megelőzően az anyagcserezavart a glükóztolerancia csökkenése (IGT) és az éhomi vércukorszint emelkedése (IFG) jelezheti.^{26, 32} IGT esetén a glükózzstimulus hatására bekövetkező inzulinválasz a fennálló inzulinrezisztencia mellett már elégtelen a vércukorszint emelkedésének kivédésére, az IFG észlelésekor pedig az inzulinelválasztás első fázisának csökkenése miatt már a vércukorszint emel-

kedése mutatható ki, de a 2TDM még nem igazolható. A 2TDM észlelése már a szénhidrát-anyagcserezavar azon állomását jelenti, amikor az inzulinrezisztencia és a β -sejtek ezt kiegyenlítő fokozott inzulinelválasztása közötti egyensúly már felborul. Az inzulinérzékenység és az inzulinelválasztás szorzataként értelmezett inzulin-diszpozíciós index csökkenésével az IGT és az IFG válnak észlelhetővé, majd az inzulinszekréció romlásával kialakul a 2TDM.⁷

Az IGT fennállását hazai tanulmányok az elhízott gyermekek 15–18%-ában mutatták ki,^{14, 28} de egy külföldi munkacsoport a 20%-ot meghaladó IGT-arányról is beszámolt.⁵¹ Az IFG előfordulása viszont a gyermek- és serdülőkori elhízásban nem haladta meg a 2,5%-ot,⁵⁹ vagyis az IGT lényegesen gyakoribb állapot. A 2TDM eseteinek gyakoribbá válására először az Egyesült Államokban figyeltek fel,^{22, 32} majd beszámolók jelentek meg Európából is.^{26, 45, 59} Hazai közlések elhízott gyermekek vizsgálata során a 2TDM fennállását 1–2%-ban mutatták ki.^{14, 28} Az európai tanulmányok is hasonló arányról számoltak be,^{45, 59} míg elhízott amerikai serdülőkben a 2TDM gyakoriságát 4%-nak talál-
ták.⁵¹

Munkacsoportunk összesen 250, 6–18 éves elhízott gyermek esetében orális glükóztolerancia teszt (OGTT) végzésével és az inzulinrezisztencia vizsgálatával (a HOMA-IR kiszámításával) tanulmányozta a glükoregulációs zavarok (IGT és IFG) és a 2TDM előfordulását.¹⁶ A vizsgáltak éhomi és 120. perces vércukor-átlagértékei szabályszerűsnek bizonyultak, az éhomi és 120. perces inzulin-koncentrációk és a HOMA-IR átlagértékek viszont a kóros tartományba estek. A glükoregulációs zavarok és a 2TDM gyakorisága a következő volt: a 0' vércukor- (VC-) érték a WHO kritériuma (>6,0–≤7,0 mmol/l) szerint 1,2%-ban, az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) kritériuma (≥5,6–≤7,0 mmol/l) alkalmazásakor viszont 4,4%-ban felelt meg az IFG-nek. További 1,2%-ban pedig a 0' VC-érték a 2TDM gyanúját vetette fel. Az OGTT-eredmények alapján IGT 13,6%-ban igazolódott, a 2TDM diagnózisa pedig 2,4%-ban volt felállítható. A bazális és reaktív széruminzulin-koncentrációk értékelése szerint a 0. perces inzulinérték az esetek 70%-ában, a 120. perces inzulinérték az esetek 88%-ában, a HOMA-IR index pedig az esetek 78%-ában bizonyult emelkedettnek. Az IGT és az IFG egybeesése ritkának bizonyult: a 34 IGT-nek minősülő esetből a WHO-kritérium szerint csak 2 páciens, az ADA-kritérium szerint viszont 4 páciens éhomi VC-értéke felelt meg IFG-nek.

A glükoreguláció zavarainak, az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia gyakoriságának összevetése azt mutatta, hogy a gyermekkori elhízásban az inzulinrezisztencia hyperinsulinaemiával történő kiegyenlítése az esetek többségében sikeres. Gyermekkori elhízásban a glükoreguláció zavarának megítélésére az IFG kimutatása még az ADA kritériumát alkalmazva sem elegendő, szükség van az OGTT elvégzésére az IGT kimutatására.

A lipoprotein-anyagcsere eltérései gyermek- és serdülőkori elhízásban

Az elhízást az atherosclerosis önálló rizikótényezőjének tekintik. Az elhízással összefüggő dyslipidaemia, amit a T-C, az LDL-C és a TG szérumszintjének emelkedése mellett a HDL-C szérumszintjének csökkenése és az ún. kis sűrűségű (small dens) LDL-molekulák jelenléte jellemez,⁴⁰ jelentős szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásának folyamatában. A TG-szint emelkedésével és a HDL-C-szint csökkenésével járó dyslipidaemiát atherogen dyslipidaemiának nevezi az irodalom.¹¹ Az eltérések már a gyermekkori elhízásban kimutathatók.^{9, 56} Az atherosclerosis folyamata már a gyermekkorban kezdődik, és összefüggést igazoltak a lipidszintek és az arteriális zsírlerakódás lelete között.³⁸

A dyslipidaemia kialakulását vizsgálva az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia, valamint az LDL-C-, a TG- és a HDL-C-szintek között szignifikáns összefüggést mutattak ki.³⁴ A hyperinsulinaemia fokozza a májban a szabadsírsav-felvételt, ami a trigliceridben gazdag partikulumok (VLDL és IDL) fokozott termelését idézi elő, és ezek lebomlásának eredménye a TG-szaporulat. A TG-ben gazdag lipidrézecskekről a TG a HDL-partikulákra kerül. A HDL metabolizmusa ezután felgyorsul, ami a HDL-C-szint csökkenését eredményezi.²³

Az International Obesity Task Force az Európai Unió országaiban az 5–18 éves korosztályba tartozó elhízott gyermekek között a lipideltérések legkisebb becsült gyakoriságát a következőképpen adja meg: emelkedett TG: 21,5%, emelkedett T-C: 22,1%, emelkedett LDL-C: 18,9%, csökkent HDL-C: 18,7%.³³

Egy felmérésünkben a lipidparaméterek kóros értékeinek gyakoriságát és ezeknek az inzulinrezisztenciával való összefüggését vizsgáltuk 119 elhízott gyermek és serdülő csoportjában.¹⁷ Emelkedett T-C-érték a vizsgáltak 23,0%-ában, emelkedett LDL-C érték 21,2%-ában, emelkedett TG-szint 25,7%-ában volt kimutatható, csökkent HDL-C-koncentráció pedig 38,1%-uk esetében volt észlelhető. Az eltéréseknek az ún. atherogen dyslipidaemiának megfelelő konstellációja a vizsgáltak jelentős hányadában fordult elő. E lipideltérések mellett vizsgálatunkban a bazális hyperinsulinaemia aránya 73% volt, reaktív hyperinsulinaemia közel 90%-ban fordult elő, az emelkedett HOMA-IR pedig 84%-ban volt észlelhető. A TG- és a HDL-C-szintek összefüggése az inzulinszinttel és a HOMA-IR-értékekkel szignifikánsnak bizonyult: a HOMA-IR-érték a T-C-, a TG-koncentrációkkal pozitív, a HDL-C-szintekkel pedig negatív összefüggést mutatott. Emellett a TG és az OGTT során bekövetkező inzulinválasz (Σ inzulinérték) között szignifikáns pozitív, a HDL-C és a Σ inzulinérték között pedig szignifikáns negatív összefüggés volt kimutatható.¹⁷ Megállapítható, hogy elhízott gyermekekben az emelkedett TG- és csökkent HDL-C-koncentrációban megnyilvánuló atherogen

dyslipidaemia gyakori eltérés, ami az inzulinrezisztencia és a bazális hyperinsulinaemia magas arányával együtt észlelhető.

Egy további vizsgálatban túlsúlyos/elhízott és szabályos testsúlyú gyermekek és serdülők adiponektin- és HDL-C-koncentrációját, paraoxonáz enzim aktivitását (PON1) és HOMA-IR-értékét határoztuk meg.²⁷ Az elhízott gyermekekben az adiponektin- és HDL-C-koncentráció és a paraoxonázaktivitás egyaránt szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoportban mért értékeknél. A HOMA-IR-értékek viszont a túlsúlyos/elhízott csoportban lényegesen meghaladták a kontrollok értékeit. Ezen túl az adiponektinszint és a paraoxonázaktivitás, továbbá az adiponektinszint és a HDL-C-koncentráció között szignifikáns pozitív, míg az adiponektinszint és a HOMA-IR-értékek között szignifikáns negatív összefüggés volt kimutatható. Az eredmények szerint a túlsúlyos/elhízott gyermekekben az adiponektin szintjének csökkenése nemcsak az inzulinrezisztencia fokozódásában játszik szerepet, hanem a paraoxonázaktivitás csökkenésében is, ami az HDL-C antiatherogen szerepének csökkenését okozza.

Hypertonia gyermek- és serdülőkori elhízásban

A túlsúlyos és elhízott gyermekek körében a hypertonia kialakulásának valószínűsége 2,5–3,7-szer nagyobb, mint a szabályos testsúlyú gyermekek esetében,^{47, 53} és bizonyított emellett a BMI és a hypertonia gyermek- és serdülőkori prevalenciájának összefüggése is.

A gyermek- és serdülőkori elhízásban észlelt hypertonia kialakulásának mechanizmusa összetett: meghatározó az elhízással összefüggő inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia szerepe, a szimpatikus idegrendszer (SNS) és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) következményes aktivációja, továbbá a gyulladásos állapot és az oxidatív stressz érrendszeri hatása. Az elhízással összefüggő hypertóniában a fokozott Na-visszatartás és a volumenterhelés mellett a perifériás vaszkuláris rezisztencia növekedése is kimutatható.^{13, 29}

Egy európai multicentrikus vizsgálatban a hypertonia az elhízott gyermekek 37%-ában fordult elő.⁴⁴ Hazai szerzők az elhízott gyermekek körében 40% körüli hypertoniagyakoriságról számoltak be.⁹ A gyermekkori emelkedett vérnyomásértékek összefüggést mutatnak a fiatal felnőttkori vérnyomásértékekkel és a felnőttkori kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával.³¹

Munkacsoportunk 191 kifejezetten elhízott ($35,1 \pm 5,6$ kg/m²) gyermek és serdülő körében ABPM-vizsgálattal a hypertonia gyakoriságát 55%-nak találta.²⁵ A felmérésben a korábbi adatokat meghaladó gyakoriság a vizsgáltak magas BMI-értékével függhetett össze. A non-dipperek arányát vizsgálatunkban 31,4%-nak találtuk; egy másik hazai munkacsoport 42%-os gyakoriságról számolt be.⁵⁵

A hypertóniások és a normotóniások csoportjában a vizsgált metabolikus paraméterek értékeiben szignifi-

káns különbség nem volt kimutatható. Az emelkedett inzulinkoncentrációk és HOMA-IR-értékek azonban inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia fennállását jelezték. A BMI-értékek az inzulinszintekkel, illetve a HOMA-IR-értékekkel, továbbá az emelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomásértékkel is szignifikáns pozitív összefüggést mutattak. A dipperek és a non-dipperek csoportjában sem volt szignifikáns különbség a vizsgált metabolikus paraméterek értékeiben. A non-dipper vérnyomásmintázat esetében felnőttkorban a kardiometabolikus eltérések kifejezettebbek, azonban vizsgálatunkban a gyermek- és serdülőkori elhízásra vonatkozóan ezt nem tudtuk megerősíteni.²⁵

Kiemelendő, hogy a normotoniások és a hypertoniások csoportjában egyaránt kimutatható volt az inzulinrezisztencia, s ennek lényegileg azonos szintje mellett a vizsgáltak bő felében alakult ki hypertonia. Ez az elhízással összefüggő hypertonia összetett patomechanizmusára utal, és további vizsgálatok szükségességét veti fel.

Nem alkoholos eredetű zsírmáj

A nem alkoholos eredetű zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) a leggyakoribb gyermekkori májbetegség, ami a triglicerid májsejtekben történő felhalmozódása következtében alakul ki. A NAFLD magában foglalja a máj elzsírosodása következtében kialakuló egyszerű steatost, a steatohepatitist, a fibrosist és a cirrhosist is.⁴ Ha a NAFLD kezelésére időben nem kerül sor, a kórfejlődés a nem alkoholos eredetű zsírmájhepatitishez (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) vezet. A hepatocellularis sérüléssel, lobularis gyulladással jellemzett NASH állapotát pedig a cirrhosis és májfibrosis követheti.⁶⁰ A gyermek- és serdülőkori esetekben leginkább a NAFLD előfordulására, ritkábban a NASH kialakulására számíthatunk.

A gyermek- és serdülőkori NAFLD prevalenciája pontosan nem ismert, az a diagnosztikus módszerek függvénye is. A betegség a gyermek- és serdülőkori elhízás gyakoriságának növekedésével párhuzamosan egyre gyakrabban fordul elő.⁴ Egy metaanalízis 1–19 éves gyermekek-íffak körében végzett 74 vizsgálat elemzése alapján a NAFLD gyakoriságát szabályos testsúly esetén 7,6%-nak, elhízás fennállásakor 34,2%-nak találta.⁵ A NAFLD prevalenciája a korrallal növekszik; a diagnózis megállapításának ideje leginkább a 11 és 13 éves kor közé esik. A fiúkban a betegség előfordulása gyakoribb, mint a lányokban; a fiú : lány arány 2 : 1. A betegség gyakoriságában etnikai különbségek is kimutathatók.^{35, 36}

Gyermekekben ugyanúgy, mint felnőttkorban összefüggés mutatható ki a centrális elhízás, az inzulinrezisztencia és a hepaticus zsírfelhalmozódás között.³ Az inzulinérzékenység csökkenésével összefüggésben a zsírszövetben fokozódik a szabadzsírsav (FFA-) képződés, és ennek következtében fokozott FFA-kiáramlás éri a májat. Ez a hatás és a fokozódó

hepaticus lipogenezis a triglicerid felhalmozódását, majd steatosis kialakulását eredményezi. Az inzulinrezisztencia és az FFA-felhalmozás mint elsődleges „ütések”, érzékennyé teszik a májat a további másodlagos „ütések” iránt; ezek az adipocitokinek, a proinflammatorikus faktorok és az oxidatív stresszorok károsító hatásai.³ Az ún. multiple-hit feltételezés szerint az inzulinrezisztencia, a hepaticus zsírrakumuláció, az adipocitokinek és inflammatorikus citokinek és az oxidatív stressz együtt vezetnek a gyulladás, a necrosishoz és a fibrosishoz.³⁹ A gyermek- és serdülőkori NAFLD kialakulását más tényezők is befolyásolják, amelyeket rizikótényezőkként említenek.^{36, 39} A genetikus predispozíciót jelentő génpolimorfizmusok, a nem és az életkor, a pubertális inzulinrezisztencia és táplálkozási tényezők (alacsony omega-3-zsírsav-bevitel, magas fruktózbetartalom) tartoznak ide.

A NAFLD általában tünetmentesen alakul ki, hasi diszkomfort érzése előfordulhat, és a fizikális vizsgálat során hepatomegalia észlelhető lehet. A szérum alanin-aminotranszferáz- (ALT-) és aszpartát-aminotranszferáz- (AST-) aktivitása fokozott. Az ultrahangvizsgálat kimutathatja NAFLD fennállását; a vizsgálat specifitása és szenzitivitása 90% körüli. A gyulladás vagy a fibrosis mértékét azonban nem mutatja meg. A májbiopszia egyértelmű, szövettani diagnózist biztosít, elvégzése gyermekekben csak bizonytalan diagnózis vagy előrehaladt májbetegség esetén indokolt. A betegség szűrővizsgálatára a májenzimek és a hasi UH-vizsgálat együttes végzését javasolják, ha a BMI >95 percentil, vagy ha a BMI >85 percentil és más rizikótényező is fennáll.⁴ Gyermek- és serdülőkori NAFLD lefolyása általában enyhe, de fibrosis és az esetek 6%-ában cirrhosis is kialakulhat.³⁵

A gyermek- és serdülőkori NAFLD kezelésében az életmód-változtatás: a fizikai aktivitás fokozása és a táplálkozásterápia alkalmazása játszik meghatározó szerepet.² A bekövetkező fokozatos súlycsökkenés az inzulinérzékenység fokozódását, a gyulladásos folyamat és az oxidatív stressz csökkentését, ezáltal a hepaticus steatosis javulását eredményezi. Bár több, eltérő hatástani csoportba tartozó gyógyszerrel (metformin, E-vitamin, omega-3-zsírsavak) folytattak terápiás tanulmányokat, ma még egyértelműen elfogadott gyógyszeres lehetőséggel a gyermek- és serdülőkori NAFLD kezelésében nem rendelkezünk.⁴² Emiatt kulcskérdés a gyermek- és serdülőkori NAFLD kialakulásának megelőzése, ami mindenekelőtt az elhízás megelőzésével érhető el.²

A gyermek- és serdülőkori elhízással összefüggő vesekárosodás

A krónikus vesebetegség (CRD) a felnőtt lakosság 10–15%-át érintő kardiometabolikus rizikóállapot. Az elhízás prevalenciájának növekedése hatására a felnőtt populációban a CRD és a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) gyakoriságának jelentős növekedése

következett be.⁵⁷ Emellett az is bebizonyosodott, hogy a gyermekkori elhízás növeli a vesekárosodás rizikóját, progresszióját, és hogy a CRD elhízás-epidemiára visszavezethető felnőttkori szaporodása már a gyermekkorban kezdetét veszi.²⁰

Az elhízás először sajátos glomerulopathia kialakulásához vezet (obesity related glomerulopathy, ORG), ami a CRD kialakulásának elindítója. Az ORG-t a glomerulusok megnagyobbodása, glomerularis hiperperfúzió és hiperfiltráció, a glomerularis filtrációs ráta (GFR) emelkedése jellemzi. Ezután a glomerulosclerosis folyamata, a szekunder fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS) kialakulása következik be. Ezt követően a bazálmembrán, a podocyta és a mesangialis mátrix károsodása miatt microalbuminuria válik észlelhetővé, amit a GFR progresszív csökkenése és ezzel párhuzamosan a proteinuria kifejezett emelkedése követ. A folyamat CRD kialakulását eredményezi.⁵⁰

Az elhízás a veseműködés károsodását a zsírszövet felszaporodásával együtt járó inzulinrezisztencia és az ezt kiegyenlítő hyperinsulinaemia (IR/HI) révén segíti elő.^{50, 58}

Az ORG kialakulásának fázisában az IR/HI fokozza a tubuláris Na-reabszorpciót, csökkenti a Na-kiválasztást, kiváltja a RAS aktivációját és a szimpatikus tónus fokozódását. A hiperperfúzió, a hiperfiltráció és a hipertensio a GFR növekedésében nyilvánul meg.

A kórfeljlődés további szakaszában az IR/HI a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) képződésének növelése útján szerepet játszik a proteinuria fokozódásában, a renalis sejtek strukturális átalakulásában, a podocyta-remodellingben és az interstitialis fibrosisban, továbbá az FSGS kialakulásában és a GFR fokozatos csökkenésében.⁴⁹ Az IR/HI az oxidatív stressz növekedését eredményezi, ami fokozza a vesekárosodást, mert csökkenti a NO rendelkezésre állását, másrészt növeli az előrehaladt glikációs végtermékek és a lipidperoxidációs produktumok képződését.⁴⁸

Az IR/HI fennállásakor a centrális zsírszövetben az adipocitokinek és proinflammatorikus citokinek fokozott termelésével számolhatunk. Ezek a leptin, rezisztin, adiponektin, továbbá a tumornecrosis faktor- α (TNF- α), interleukin-1, interleukin-6, C-reaktív protein és a RAAS összetevői. Az adipocitokinek és a proinflammatorikus faktorok fokozzák a vese strukturális és funkcionális károsodását, elősegítik a CRD kialakulását.^{20, 50}

A gyermek- és serdülőkori elhízásban az IR/HI hatására kialakult anyagcsere-eltérések és a hypertonia is hozzájárulnak a vesekárosodás kialakulásához. A glükoregulációs zavarok a glikációs végtermékek mennyiségének növelésével fokozzák az oxidatív stresszt. Az atherogen dyslipidaemia egyrészt gyorsítja az atherosclerosis folyamatát, másrészt az FFA megnövekedett mennyisége a proximális tubulus sejtekben lipotoxicitást okoz.²⁰ Az elhízással összefüggő hypertonia pedig endotheldiszfunkcióhoz vezet. E hatások összegződhetnek is.^{13, 50}

A vesekárosodás folyamatának elindulásában fontos tényező lehet még a szervezet nephronállományának csökkent volta is.¹ A kis súllyal született, koraszülött vagy a gesztációs korhoz képest kis súlyú újszülöttek esetében az anyagcsere-folyamatok intrauterin programozódása egyrészt a nephronállomány csökkenéséhez vezet, másrészt korai inzulinrezisztenciát okoz. Ezt a hatást még fokozhatja a kis súlyú újszülöttek magas energiatartalmú inadekvát táplálása, a gyors behozó növekedés is. Mindez az ORG kialakulásához vezet.

A gyermekkori elhízásban a microalbuminuria és a proteinuria kimutathatósága mellett β_2 -microglobulinuria is észlelhető lehet, ami a glomerulopathia tubulopathiával való társulására utal.¹⁰

A gyermek- és serdülőkori elhízással összefüggő vesekárosodás felismerésének alapfeltétele magának az elhízás fennállásának megállapítása. Az elhízott gyermekek vizsgálata során a veseműködés megítélésére a szérumkreatinin-szint meghatározása, a GFR becslése és a microalbuminuria, szükség esetén a proteinuria vizsgálata javasolt. Az életmód-változtatás csökkenteni képes az elhízás következményeit, köztük a vesekárosodás kialakulásának veszélyét is. A vesekárosodás kezelése és gondozása gyermek- és serdülőkori gyermek-alapellátást végző orvos és a gyermeknevelő orvos együttműködését igényli.

Polycystás ovarium szindróma elhízott serdülőkben

Az elhízásban észlelhető inzulinrezisztencia a serdülő lányokban összefügghet a polycystás ovarium szindróma (PCOS) kialakulásával.⁴⁶ A PCOS az ovarium működésének gyakori zavara, fennállásának alkritériumai az oligo/amenorrhoea, az ovarialis hyperandrogenismus és a polycystás ovarium morfológiai képe⁵⁴, de ma már szinte önálló kritériumnak tekintik az inzulinrezisztenciát is.²¹ A PCOS kialakulásában bizonyítottan tekinthető a genetikai és az epigenetikai tényezők szerepe is. Előbbieket az ovarialis és adrenalis szteroidhormonok szintézisében és hatásuk kialakulásában, valamint az inzulin szekréciójában és hatásának bekövetkeztében szerepet játszó gének eltérései jelentik, az utóbbiak pedig a magzati életben elszenvedett környezeti tényezőknek genetikai meghatározottságot módosító hatásaiból adódnak.⁵²

A komplex patomechanizmusban mindenesetre az inzulinrezisztencia, ami az elhízott és a normális testű PCOS esetekben egyaránt kimutatható, képez kiindulópontot azért, hogy hyperinsulinaemiát, majd ovarialis hyperandrogenaemiát indukál.^{21, 41} A hyperinsulinaemia hatására az ovarium thecasejtjeiben közvetlenül fokozódik az androgéntermelés, emellett a hyperinsulinaemia a májban fokozza az IGF-I termelését, ami megnöveli a tesztoszteron- és az androsztendion-elválasztást. Emellett az inzulinhatásra a máj nemihormon-kötő fehérje (SHBG-) szintézise csökken, ami a szabadandrogén-szint emelkedéséhez vezet. A mellék-

vesében pedig az inzulin serkenti a DHEA- és a DHEA-S-termelést. A tesztoszteron és az androsztendion a zsírszöveti aromatáz hatására ösztronná alakul. A hypophysis FSH-elválasztása csökken, ami az LH/FSH arány növekedését okozza. Az összetett hormonális változások anovulációhoz és az ovarium cysticus átalakulásához vezetnek.^{21, 41} A diagnosztikában hasznosítható a hormonális eltérések kimutatása, a metforminkezelés jótékony hatása pedig az inzulinrezisztencia szerepét támasztja alá.³⁰

Kiemelendő még, hogy az elhízott serdülők PCOS-ja esetén nagy az IGT és a 2TDM kialakulásának kockázata. Hazai szerzők anyagában az IGT aránya 72%-nak, a 2TDM-é pedig 2%-nak adódott, hyperinsulinaemia 86%-ban, inzulinrezisztencia 78%-ban volt kimutatható.²¹

Következtetés

A fentiek mellett szólnak, hogy a gyermek- és serdülőkori elhízás a felnőttkori kardiometabolikus rizikóállapotok kiindulópontjának tekinthető, minthogy a számba vett következményei, amelyek kialakulásában az inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia szerepe meghatározó, perpetuálódnak a felnőttkori rizikóállapotokba. Ehhez a tracking jelenség és az epigenetikus hatásokat érvényre juttató magzati és postnatalis programozódás nyit utat. A jelenség megakadályozásának kulcsa a gyermekkori elhízás elsődleges, másodlagos és harmadlagos megelőzésének következetes megvalósítása. Ez azonban nem csupán az egészségügyi ellátórendszer erőfeszítését, hanem hatékony, interszektorális összefogásra épülő népegészségügyi prevenció stratégia alkalmazását igényli.

Irodalom

1. Abitbol CA, Rodriguez MM: Obesity-related nephropathy in children. *Pediatric Health* 2009; **3**: 141-153.
2. Alfie ME, Treem WR: Nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Ann* 2006; **35**: 270-294.
3. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V: Non-alcoholic fatty-liver an metabolic syndrome in children: A vicious circle. *Horm Res Paediatr* 2014; **82**: 283-289.
4. American Academy of Pediatrics: Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; **120** (Suppl 4)
5. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A: The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systemic review and meta-analysis. *POISONE* 2015; **10**: e0140908.
6. Bahia L, Augiar LD, Villela N: Relationship between adipokines, inflammation and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics* 2006; **61**: 433-440.
7. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G: Accurate assessment of β -cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 2002; **51** (Suppl 1): s212-s 220.
8. Bray GA: Predicting obesity in adults from childhood and adolescent weight. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 497-498.
9. Csabi Gy, Torok K, Jeges S, Molnar D: Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; **159**: 91-94.
10. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D: Effect of childhood obesity and obesity related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 2005; **164**: 44-49.
11. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B: Evaluation and management of atherogenic dyslipidemia. *CMAJ* 2001; **165**: 1331-33.
12. Després JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; **444**: 881-887.
13. Ding W, Cheung WW, Mak RH: Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children. *World J Nephrol* 2015; **4**: 223-229.
14. Erhardt E, Nyikos O, Csernus K és Molnár D: A szénhidrát-anyagcsere eltérések gyakorisága és ezek változása diéta hatására elhízott gyermekekben. *Gyermekegyógyászat* 2003; **54**: 415-422.
15. Farpourt-Lambert N, Baker JL, Hassapidou M, Holm JC, Nowicka P, O'Malley G, Weiss R: Childhood obesity is a chronic disease demanding specific health care – a position statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for Study of Obesity (EASO). *Obesity Facts* 2015; **8**: 342-349.
16. Felszeghy E, Juhász É, Káposzta R, Ilyés I: A glükoreguláció zavarai gyermekkori elhízásban, összefüggés az inzulinrezisztenciával és hyperinsulinaemiával. *Metabolizmus* 2008; **6**: 234-238.
17. Felszeghy E, Káposzta R, Juhász E, Kardos L, Ilyés I: Alterations of carbohydrate and lipoprotein metabolism in childhood obesity. Impact of insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; **12**: 1117-1126.
18. Gerő L: A PRAR-rendszer aktiválásának klinikai jelentősége: a PRAR-alfa és PRAR-gamma receptorok szerepe a metabolikus szindróma terápiájában. *Metabolizmus* 2005; **2**: 66-73.
19. Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y: Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; **22**: 1-16.
20. Guntá SS, Mak RH: Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in childhood? *Pediatr Nephrol* 2013; **28**: 1949-1956.
21. György I, Blatniczky L: Polycystás ovarium szindróma serdülőkori. *Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle* 2008; **13**: 7-10.
22. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA: Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; **116**: 473-480.
23. Harangi M, Köbling T, Paragh Gy: Reverz koleszterintranszport. *Metabolizmus* 2005; **2**: 56-60.
24. Jounala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns A, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels Sr, Dawis PH, Chen W, Sun C, Cheng M, Vikari JSA, Dwyer T, Raitakari OT: Childhood obesity, adult obesity and cardiovascular risk factors. *N Eng J Med* 2011; **365**: 1876-1885.
25. Juhász E, Felszeghy E, Ungvári T, Mogyorosy G: Ambulatory blood pressure monitoring in obese children. In: Szamosi T, Billeaud C, Brines J (Eds): *Proceedings of conference*

- entitled: Health promotion in young ages. Convention Budapest ltd., Budapest, 2016, pp: 50-56.
26. **Kiess W, Böttner A, Raile K:** Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: an review from an European perspective. *Horm Res* 2003; **59**: 77-84.
 27. **Koncos P, Seres I, Harangi M, Jozsa L, Bajnok L, Paragh Gy:** Human paraoxogenase-1 activity in children with obesity and its relation to leptin and adiponectin levels. *Pediatric Research* 2010; **67**: 309-313.
 28. **Kosaras É, Felszeghy E, Ilyés I:** A szénhidrát- és lipoprotein-anyagcsere eltérései gyermekkori elhízásban. *Gyermekegyógyászat* 2003; **54**: 20-26.
 29. **Landsberg L:** Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertension* 1999; **21**: 885-894.
 30. **Langmár Z:** A polycystás ovarium syndroma diagnosztikája és terápiája. *Orv Hetil* 2010; **151**: 584-586.
 31. **Laurer RM, Clarke WR:** Childhood risk factors for adult high blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989; **84**: 633-641.
 32. **Libman I, Arslanian S:** Type 2 diabetes in childhood: The American perspective. *Horm Res* 2003; **59**: 69-76.
 33. **Lobstein T, Jackson-Leach R:** Estimated burden of pediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes* 2006; **1**: 33-41.
 34. **Maclaren NK, Gujral S, Ten S, Motagheti R:** Childhood obesity and insulin resistance. *Cell Biochem Biophysics* 2007; **48**: 73-78.
 35. **Marzuillo P, delGiudice EM, Santoro N:** Pediatric fatty liver disease: New insights and future direction. *World J Hepatol* 2014; **6**: 217-225.
 36. **Marzuillo P, delGiudice EM, Santoro N:** Pediatric fatty liver disease: Role of ethnicity and genetics. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 7347-7355.
 37. **Ode KL, Frohnert BI, Nathan BM:** Identification and treatment of metabolic complication in pediatric obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; **10**: 167-188.
 38. **Olson RE:** Atherosclerosis in children: Implication for prevention of atherosclerosis. *Adv Pediatr* 2000; **44**: 55-78.
 39. **Ozturk Y, Solju OB:** Fatty liver in childhood. *World J Hepatol* 2014; **6**: 33-40.
 40. **Paragh Gy, Balogh Z, Köbling T, Bajnok L:** Elhízás és dyslipidaemia. *Metabolizmus* 2003; **1**: 73-77.
 41. **Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC:** The insulin-related ovarian regulatory system in health abd disease. *Endocrine Reviews* 1999; **20**: 535-582.
 42. **Rahimlou M, Ahmadnia H, Hekmatdoost A:** Dietary supplements and pediatric non-alcoholic fatty liver disease: present and future. *World J Hepatol* 2015; **2**: 2597-2612.
 43. **Randle PJ:** Regulatory interactions between lipids and carbohydrate: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; **14**: 263-283.
 44. **Reinehr T, Andler W, Denzer C, Siegfried W, Mayer H, Wabitsch M:** Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; **15**: 181-187.
 45. **Reinehr T:** Clinical presentation of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obesity* 2005; **29** (Suppl 2): S105-s110.
 46. **Rosenfield RL:** Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 787-796.
 47. **Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J:** Blood pressure difference between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 1007-1019.
 48. **Sarafidis PA, Grekas DM:** Insulin resistance and oxydant stress: and interrelation with deleterious renal consequences. *J Cardiometa Syndr* 2007; **2**: 139-132.
 49. **Sarafidis PA:** Obesity, insulin resistance and kidney disease risk: insight into the relationship. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; **17**: 450-456.
 50. **Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A:** Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Paediatr* 2010; **73**: 303-311.
 51. **Shina R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S:** Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Eng J Med* 2002; **346**: 802-810.
 52. **Sira L, Paragh Gy, Nagy VE, Balogh Z:** Anyagcsere-eltérések felnőttkori policisztás ovárium szindrómában. *Metabolizmus* 2015; **13**: 401-407.
 53. **Soros JM, Daniels S:** Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; **40**: 441-447.
 54. **The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group:** *Hum Reprod* 2004; **19**: 41-47.
 55. **Torok K, Palfi A, Szelenyi Z, Molnár D:** Circadian variability of blood pressure in obese children. 2008; *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; **18**: 429-435.
 56. **Wabitsch M:** Overweight and obesity in European children. Definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later outcomes. *Eur J Pediatr* 2000; **159** (Suppl 1): 8-13.
 57. **Wang Y, Chen X, Song Y, Caballer B, Cheskin LJ:** Association between obesity and kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; **73**: 19-33.
 58. **Whaley-Connel A, Pavey BS, Afrose A, Bakris GL:** Obesity and insulin resistance as risk factors for chronic kidney disease. *J Cardiometa Syndr* 2006; **1**: 209-214.
 59. **Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Grüters A:** Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: 199-206.
 60. **Yang M, Gong S, Ye SQ, Lyman B, Geng L, Chen P, Li DI:** Non-alcoholic fatty liver disease in children: Focus on nutritional intervention. *Nutrients* 2014; **6**: 4691-4705.

Levelezési cím: Dr. Ilyés István
 Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék
 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.
 e-mail: ilyesi@yahoo.com

„NIL NOCERE!” VERSUS „TÉVEDNI EMBERI DOLOG”

Dr. Belicza Éva

Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Menedzserképző Központ, Betegbiztonsági Tanszéki Csoport

ÖSSZEFOGLALÁS: Minden tizedik kórházi beteg az ellátás következtében elszenved valamilyen egészségkárosodást, életminőség-romlást. Az okok kutatása helyett gyakori a felelős személyek keresése és büntetése, pedig a nemkívánatos események kialakulása általában a működés elégtelenségeire vezethető vissza. Ha ezen okokat nem küszöbölik ki, hasonló helyzetekben ismét előfordulhatnak hibák, és következményként a betegek károsodhatnak. A betegbiztonsági programok előterében ezért az okok megismerése, a lehetséges kockázatok feltárása és a kiküszöbölés lehetőségei állnak. A betegbiztonság érdemi javulására akkor lehet számítani, ha támogató szervezeti kultúra alakul ki, amelynek keretében őszintén, nyíltan lehet a hibákat és előidéző okait megbeszélni. Ebben fontos szerepe van elsősorban a vezetésnek, de az intézmény valamennyi dolgozójának egyaránt.

Kulcsszavak: betegbiztonság, hiba, nemkívánatos esemény, szervezeti kultúra

Belicza É: „NIL NOCERE!” VERSUS „TO ERR IS HUMAN”

SUMMARY: Every 10th patient suffers some sort of harm to their health, some deterioration of health quality. Even though the adverse events are usually caused by a fault in the operation rather than 1 person, it is very common to search for and blame the people responsible for the incident. If the causes aren't explored, they will lead to similar incidents in similar situations which can result in other patients being harmed as well. The focus of the patient safety programs therefore is to explore these causes and possible risks and the ways of preventing them to cause harm. Patient safety will improve only when there is a supporting organizational culture where the honest and open discussion of errors and their causes is possible. In order to build such a culture, the role of management is crucial, but the contribution of the whole staff is very important too.

Keywords: patient safety, error, adverse event, organizational culture

Magy Belorv Arch 2017; 70: 32–37.

„Nil nocere”, „Ne árts!”). Hippokratész 2000 évvel ezelőtt fogalmazta meg azóta elhíresült mondását, de a legutóbbi évtizedekig az ellátási hibákat a modern orvostudomány elkerülhetetlen velejárójaként tekintették.²⁴ A szemlélet másfél évtizeddel ezelőtt, az amerikai Orvosi Intézet (Institute of Medicine, IOM) tanulmányát követően kezdett megváltozni világszerte. A „To err is human”, „Tévedni emberi dolog” néven közzétett kutatás több százezer betegdokumentáció retrospektív feldolgozása alapján mutatta ki az ellátás következményeként fellépő, a betegek egészségi állapotában bekövetkező ideiglenes vagy tartós egészségkárosodás jelentős számú előfordulását. A jelentés 44 000–98 000 ezer fő közé teszi azon amerikaiak számát, akik évente ellátási hiba következtében halnak meg, és így az ellátás miatti halálozás a 6-7. halállokként jelenik meg. A szerzők arra is rávilágítottak, hogy a következmények hatalmas összegeket emésztene fel. A hatalmas médiafigyelmet kapott tanulmány hatására számos területen indult el a törekvés a betegbiztonság javítására. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2004-ben létrehozta a World Alliance for Patient Safety munkabizottságát, ami számos kutatást indít, publikációkat,

képzési anyagokat tesz közzé. Az Európai Unió 2005-ben tett először javaslatokat a Luxemburgi Deklarációval¹⁵ a tagállamoknak, majd 2009-ben ajánlást fogalmazott meg a betegbiztonság javítására.²

A közleményben bemutatom a betegbiztonságot gyengítő tényezőket, felhívom a figyelmet arra, hogy van lehetőség a fejlesztésre, és tenni kell érte.

A téma jelentősége

A biztonságos betegellátás azt jelenti, hogy ne okozunk akaratlanul bántalmat, károsodást a betegek számára. A károsodás lehet átmeneti vagy tartós egészségkárosodás, életminőség-romlás vagy halálozás. A káros kimenetelt nemkívánatos eseménynek (adverse event, AE) nevezzük.⁴ Előfordulásuk felmérése nehéz és költségigényes feladat, ezért kevés az átfogó kutatási eredmény. Hazai adat a jelentéseken alapuló nosocomialis fertőzések témakörében érhető el az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) honlapján (www.oek.hu), de betegdokumentáció alapján történő részletes felmérés eddig nem történt.

A nemkívánatos események előfordulási gyakorisá-

gának felmérésére a legáltalánosabb módszer az események ellátók általi jelentése. A WHO által kidolgozott ajánlás szerint ezek anonim és önkéntes módon működnek a legeredményesebben.²⁵ Ezek a jelentések azonban a jelentési hajlandóság változékonysága miatt többnyire nem ölelik fel minden eseményt, ráadásul az összehasonlítást lehetővé tevő népesség, a viszonyítási alap (nevező) sem ismert. Másrészt, ha egy intézmény javítja betegbiztonsági kultúráját és ösztönzi a jelentések megtételét, ekkor a jelentések száma növekedni fog, pedig lehet, hogy az események száma ténylegesen csökken.

A másik mérési módszer az indikátorok alkalmazása rendszeresen gyűjtött, ún. adminisztratív adatbázisokra támaszkodva. Több betegbiztonsági indikátor is ismert a szakirodalomban (www.qualityindicators.ahrq.gov, www.oecd.org/els/health-systems/hcqi-patient-safety.htm), de ezek a korlátozott adatforrások miatt csak egy szűk területre vonatkozóan adhatnak visszajelzést. Másrészt, az adminisztratív adatokból származó indikátorok tartalmazhatnak pontatlan adatokat, és esetenként csak több év elteltével adnak visszajelzést az ellátás mikéntjéről. Nehézséget jelent a betegösszetétel esetleges torzító hatása az indikátorok eredményeiben.

Adatforrás lehet a betegdokumentációk szisztematikus áttekintése. Ezt a módszert alkalmazta a Harvard Medical Practice Study.^{5, 13, 23} Az ellátók azonban nem szívesen rögzítik a nemkívánatos eseményeket a betegdokumentumaiban, így az elemzésre fordított jelentős erőfeszítések valószínűleg nem adnak hű képet a tényleges előfordulásról.

Az elmúlt években az úgynevezett „trigger” eszközök váltak kedvelt módszerré a nemkívánatos események előfordulásának mérésére.²⁴ A trigger eszközök alkalmazásának hátterében az a feltételezés áll, hogy a kialakult ártalmak valamilyen diagnosztikai vagy terápiás választ idéznek elő. Ezeket elemezni lehet, lényegében arra utalnak, hogy nemkívánatos esemény (talán hiba) történt. Például ilyen nyom lehet az alapbetegségtől függetlenül elrendelt CT-vizsgálat (esés?) vagy antibiotikum-adás (kórházi szerzett fertőzés?) megjelenése a betegdokumentációban. A szakirodalom több trigger eszközt is közöl.^{8, 19, 21}

Részben a különböző terminológiák és mérési módszerek miatt a különböző tanulmányok eltérő eredményeket mutatnak a nemkívánatos események előfordulására vonatkozóan. A WHO megközelítése szerint kórházi betegek körében tízből egy beteg érintett nemkívánatos eseménnyel a fejlett egészségüggyel rendelkező társadalmakban.²¹ Az események majd fele sebészeti és aneszteziológiai ellátáshoz kötődik. A betegek 5–10%-a érintett nosocomialis fertőzések kialakulása miatt, és majd minden tízedik beteg tapasztal gyógyszerelési hibát. Jelentősnek tekinthető az orvosi eszközök használatával összefüggő betegkárosodások előfordulása is.⁹

Az ellátási hibák és a nemkívánatos események

pénzügyi kihatása hatalmas. Az IOM jelentés úgy becsüli, hogy az USA-ban a megelőzhető nemkívánatos események költsége az 1990-es évek végén, éves szinten 17–29 milliárd dollár volt. A WHO kutatásai szerint csak a decubitus kezelési költsége az Egyesült Királyság egészségügyi kiadásainak 4%-át teszi ki. A kórházi szerzett fertőzések költségeire Franciaországban évente 800 millió euró. A gyógyszereléssel összefüggő nemkívánatos események következményes költségei az ausztrál egészségügyi kiadások 1%-át jelentik.²¹

Bár nincsenek pontos értékek a nemkívánatos események előfordulásáról, a különböző kutatások mind egy irányba mutatnak: jelentős mértékű problémáról van szó, ami nemcsak az érintett betegek szempontjából jelent súlyos következményeket, hanem a társadalom egészére is, ezért mindenképpen foglalkozni kell a kérdéskörrel.

A nemkívánatos események kialakulása

A nemkívánatos események létrejöhetnek hiba következtében (pl. gyógyszercsere miatti mellékhatás, téves diagnózis miatti állapotromlás, kommunikációs hiba miatti késések következtében fellépő károsodások), de hiba nélkül is előfordulhatnak (pl. váratlanul fellépő szédülés miatti elesés, nem ismert gyógyszerérzékenység miatti mellékhatás). A betegbiztonsági programok középpontjában a hiba miatt kialakult, ún. megelőzhető nemkívánatos események előfordulásának csökkentése áll. Mai tudásunk szerint az események 50–70%-a lenne megelőzhető.^{12, 14}

A hiba felléphet a szándékolt tevékenység végrehajtása során, amikor az ellátó téved, téveszt, felejt vagy szándékosan eltér egy előírt eljárástól, protokolltól. A hibák másik körét a tervezési hibák jelentik.^{17, 22} Ez vonatkozhat a működés kialakítására (pl. ügyeleti rend, kommunikációs rend, dokumentációs rendszer, felelősségi és hatáskörök meghatározása) vagy a szakmai munkára (pl. ha az ellátás tervezésébe nem iktatnak be egy fontos vizsgálatot vagy terápiás lépést). Míg a végrehajtási hibákat – amelyek általában az ellátó-beteg találkozásakor lépnek fel – sokszor rövid időn belül, esetleg azonnal észleljük, a tervezési hibák (latens hibák) általában hosszú ideig rejtve maradnak.

A munkakörnyezetből eredő hatások hozzájárulnak ahhoz, hogy ha latens hibák vannak a rendszerben, végrehajtási hiba történjen. Ilyen ún. hozzájáruló tényezők az elégtelen teammunka, zsúfoltság, időnyomás stb.

A végrehajtási és a tervezési hibák nem feltétlenül vezetnek nemkívánatos eseményekhez. Pl. két normális értéket tartalmazó felcserélt lelet vagy a beadás előtt észlelt gyógyszer tévesztés nem okoz károsodást („near miss”) a betegek számára. A nemkívánatos események mögötti okokat a szisztematikus oki kutatások (root cause analysis) segítségével lehet feltárni.

Az oki kutatások jelentősége

Az egészségügyi szolgáltatók körében jellemző szervezeti kulturális elem, hogy hiba előfordulásakor azt az ellátót vonják felelősségre, aki közvetlen kapcsolatban állt a beteggel: az orvos végzi a beavatkozást vagy diagnosztizálja a betegséget, az ápoló köti be az infúziót, a gyógyszerész készíti a kemoterápiát. Fel kell ismerünk azonban, hogy a legtöbb hibát keményen dolgozó, jól képzett egyének követik el, és az ilyen hibákat nem lehet azzal elkerülni, hogy figyelmeztetjük az embereket, hogy járjanak el gondosan.^{7, 24}

A modern betegbiztonsági gondolkodás a hibázta-
stát rendszergondolkodással váltja fel. Ez a paradigma tudomásul veszi a humán lét lehetőségeit, azaz az emberi hibákat, és azt a következtetést vonja le, hogy a biztonság olyan rendszerek kialakításától függ, amelyek kiküszöbölik a hibákat megelőzéssel, vagy az előfordult hibák időben történő észlelésével és kezelésével, még mielőtt azok kárt okoznak a betegnek. Ez a megközelítés a betegbiztonsági fejlesztések során mérő-
földkő volt más szektorokban, de az elmúlt évtizedig az egészségügyben nem vették figyelembe.^{17, 22, 24}

Reason szerint a hibáknak több, nem megfelelően védett rétegen kell áthatolnia ahhoz, hogy kárt okozó eredménnyel járjanak. Rávilágít arra, hogy célként nem a tökéletes emberi viselkedést kell kitűzni, hanem a rejtett (latens) hibákat kell megtalálni és kiküszöbölni, vagy olyan védelmi rétegek kiépítése szükséges, amelyek csökkentik annak a valószínűségét, hogy a hibával terhelt tevékenységek eljussanak a betegekig, kárt okozva számukra. Ezt a logikai kapcsolatot leíró rendszer „svájci sajt” (Swiss cheese) modellként híresült el, és a betegbiztonság képzési programjainak egyik fontos elemévé vált.¹⁷

Az ellátási hibák okainak elemzésekor a „gyökér-
okokra” kell összpontosítani, és minden olyan körülményre, amely hozzájárulhatott a hiba elkövetéséhez. Az elemzések során a kiváltó okokhoz „miért” kérdések sorozatán keresztül juthatunk el, és a feltárt okokhoz tudunk megvalósítható megoldásokat meghatározni.

Jha több kiváltó okra is felhívja a figyelmet, amely hazai környezetben is releváns.⁹ A teljesítménykényszer következtében az orvosok, szakdolgozók egy időben több betegért felelősek. Ilyenkor sok a megszakítás, több dologra kell egyszerre emlékezni, korlátozott az eredményes kommunikáció. Komoly kockázatként jelentik meg a dolgozói fáradtság. A 24 órás műszakot teljesítő orvosok 36%-kal több komoly ellátási hibát követnek el azokhoz képest, akik nem dolgoznak nyújtott műszakban. A fáradt orvosok komoly diagnosztikai hibát ötször gyakrabban követnek el, és négyszer több olyan hibát, ami a beteg halálához vezet. Az egészségügyi intézményekben komoly korlát a biztonságra való törekvés során a büntető, illetve a betegbiztonságot nem támogató szervezeti kultúra. A kutatások szerint jelentős a diagnosztikus késés, tévedés (10–15%). Gyakori, hogy az elkészült vizsgálati eredmé-

nyeket nem, vagy későn veszik figyelembe a beteg ellátása során. Egy kutatás szerint potenciális, életet fenyegető állapotra utaló leletek esetében a terápiás intézkedések fele nem történt meg az elvárható időn belül.⁹

A betegbiztonság fejlesztési lehetőségei

A nemkívánatos események hátterében elsősorban a rendszerek, folyamatok gyengeségei állnak, ezért a fejlesztések során ezekre, és nem az egy személyi felelősök keresésére kell összpontosítani. Ha a latens hibákat, hozzájáruló tényezőket nem küszöbölik ki, akkor ugyanezen körülmények között mások is hibázni fognak.^{17, 22}

A megelőzési stratégiák kialakítása során elsősorban azokra az eseményekre kell koncentrálnunk, amelyek súlyos kimenetellel járnak, halállal vagy tartós egészségkárosodással, és kevésbé a pl. egy extra ápolási nappal járókkal.

Magas betegbiztonsági kockázatot jelentenek a sürgősségi, intenzív ellátást igénylő és a nehezen kommunikáló betegek.⁹ Egy átlagos beteg egy tanulmány szerint 1,7 hibát tapasztal az intenzív osztályon egy nap alatt.⁶ Az átlagos kórházi beteg naponta észlel egy gyógyszerelési hibát.¹⁶ Több gyógyszert is kapó betegek vagy a különösen kockázatos gyógyszereket (pl. antikoagulánsok, opiátok, inzulin, szedatívumok) kapó betegek nagyobb valószínűséggel károsodnak, mint az idősebbek.⁹

A betegbiztonsági fejlesztések két alapvető kérdése a betegbiztonsági kockázatok ismerete és a betegbiztonságot támogató szervezeti kultúra kialakítása.

Betegbiztonsági kockázat alatt a betegek károsodásának mértékét és a bekövetkezés valószínűségét értjük. A kockázatok kiküszöböléséhez, mérsékléséhez meg kell ismernünk az ellátás nyújtásával kapcsolatos hiányosságokat, gyengeségeket, az ún. veszélyforrásokat.

A kockázatok azonosítására a következő források állnak rendelkezésre: (a) a nemzetközi szakirodalmi feldolgozás, a rendelkezésre álló evidenciák feltárása, (b) a helyszíni bejárás és a helyi gyakorlat szisztematikus elemzése, illetve (c) a megtörtént események elemzése, oki kutatásokból származó elemzések. Az egészségügyi szolgáltatók nyújtása során felmerülő betegbiztonsági kockázatok felméréséhez mindhárom azonosított módszer alkalmazására szükség van, mert a különböző módszerekkel készült felmérések kevéssé átfedő halmazokat képeznek, és így azok önálló használatuk nem ad valós képet.²⁰

A kockázatok kezeléséhez sokszor rendszerszintű megoldások is szükségesek. Ilyen megoldások lehetnek a különböző, betegbiztonságot támogató irányelvek, standardok, szakpolitikák kialakítása, a betegek, lakosság bevonása és tájékoztatása. Ezekre azonban az egészségügyi szolgáltatóknak csekély a ráhatása, így a betegbiztonság javítása során a helyi működés, gyakorlat fejlesztése kell, hogy előtérbe kerüljön.

Az intézményi megbiztonsági kockázatokra vonatkozóan számos tanulmány jelent már meg a nemzetközi kutatások alapján. Hazai tapasztalat kevés van, hiszen az intézmények az előfordult nemkívánatos eseményeket inkább a „szőnyeg alá söprik”, így ezek elemzése, feldolgozása, az okok kutatása és kezelése még gyerekcipőben jár.

Kezelhető kiváltó okok

A megbiztonság fejlesztése a kiváltó okok kezelésén keresztül valósulhat meg, így fejleszthetők többek között a strukturális hiányosságok, elégtelenségek, a működő rendszerek, a szabályozók, a tevékenységek ellenőrzési rendje, illetve törekedni lehet a hozzájáruló tényezők szerepének csökkentésére.

A kiváltó okok feltárása jelentős hangsúllyal jelenik meg a megbiztonsági programokban. A WHO 2005-ben tette közzé ajánlását a nemkívánatos események jelentési és tanuló rendszereinek kialakítására.²⁵ Magyarországon a WHO Magyarországi Iroda és az Egészségügyi Minisztérium felkérésére 2006-ban kezdődtek meg az adaptálási és fejlesztési munkálatok, amelyből a ma már NEVES (NEM Várt Események) néven ismert program nőtt ki. Online informatikai felület segítségével bármely regisztrált egészségügyi szolgáltató anonim módon jelenthet előre definiált nemkívánatos eseményeket meghatározott kérdések mentén, amely kérdésekre adott válaszok alapján feltárhatók az adott eseményekhez vezető legfontosabb okok (<http://info.nevesforum.hu/>). A WHO-ajánlás az Európai Unió ajánlásai közé is bekerült, mint követendő tevékenység a tagállamokban.² A NEVES program jelenleg 21 jelenthető eseményt tartalmaz. A beérkezett jelentések-ből készített statisztikai feldolgozásokat a jelentést küldő szolgáltatók feldolgozott formában tekinthetik meg, és ez elősegítheti a saját intézményükben előfordult nemkívánatos események oki kutatását.¹¹

A nemkívánatos események okai között hangsúlyosan jelenik meg a kommunikáció elégtelensége, ezért egyre inkább fontossá válik a kommunikáció és az eredményes kommunikációt támogató teammunka fejlesztése. A légi közlekedés pilótái olyan tanfolyamokon vesznek részt, amelyek keretében különböző legénységi tagokkal képezik őket vészhelyzetek megoldására. Ennek során felkészülnek a nyitott dialógusokra, standard nyelvezetet használva világosan kommunikálnak, csekklistákat, debriefingeket (utólagos megbeszélés) és módszereket alkalmaznak. Igazolást nyert, hogy ezek a képzések növelik a biztonságot.²⁴ Az egészségügyet tradicionálisan túlzott hierarchia jellemzi. Nagy a tekintélyelvűség, különösen az orvosok és a többi dolgozói réteg között. Igazolás van arra, hogy az ilyen hierarchikus viszonyok mellett torzul a kommunikáció, a beosztott munkatársak nem mernek véleményt nyilvánítani, illetve a magas pozícióban levők kevésbé veszik figyelembe mások véleményét. Az ilyen viselkedés számos esetben vezet hibázáshoz, illetve az ész-

lelt hiba miatti javítás nem történik meg időben, ami a beteg károsodásához vezet.²⁴

A teammunka 50 évvel ezelőtt kevésbé volt fontos, mint napjainkban. A változás lassú volt, a technológia kevésbé elsöprő, a gyógyszerek kevésbé toxikusak (és kevésbé eredményesek). A minőség és a biztonság úgy tűnt, hogy az orvosok ellenőrzése alatt van, mindenki más kiegészítő szerepet játszott. Az elmúlt évtizedekben az egészségügy jelentős mértékben átalakult. A diagnosztikus és terápiás tevékenység egyre összetettebbé vált, az eredményes ellátáshoz számos orvos, szakdolgozó, gyógyszerész és más közreműködő szakemberek szoros együttműködése szükséges. A traumatológiai ellátás, szülészet, AMI- vagy stroke-betegek, immunszupprimált betegek ellátási eredményei valószínűleg jobban függnek a teammunka minőségétől, mint a főnök orvos képességeitől.²⁴

Szervezeti kultúra

A „biztonság kultúrája” kifejezést olyan környezetre alkalmazzák, amelyben jellemző a teammunka, és mind a munkatársakkal, mind a betegekkel világos, őszinte és nyílt a kommunikáció a hibákkal és a nemkívánatos eseményekkel kapcsolatban.²⁴

A támogató szervezeti kultúra kiemelt jelentőségű a megbiztonság fejlesztése szempontjából. Minden dolgozónak felelősséget kell vállalni a megbiztonságért. Fel kell ismerni a veszélyforrásokat, hibákat, jelentéseket kell tenni az elérhető jelentő rendszerekbe, és őszintén, igazságosan kell megnyilvánulni a témakörrel kapcsolatban. A felelősségvállaláshoz hozzátartozik mások véleményének meghallgatása és a vélemények megbeszélése is. Az intézményi döntéshozatal során a megbiztonsági szempontokat kell előtérbe helyezni más szervezeti és pénzügyi célokkal szemben. Nem szabad olyan döntéseket hozni, amelyek nagy valószínűséggel növelik a megbiztonsági kockázatokat és ezzel a betegek károsodásának valószínűségét. Az intézményi menedzsment felelőssége, hogy olyan támogató környezetet alakítson ki, amely elősegíti a megbiztonsági témakörök egyeztetését. Szükséges olyan ösztönző mechanizmusok kialakítása, amely elősegíti a munkatársak számára a veszélyforrások és a kockázatok felismerését, kommunikációját és a lehetséges megoldási javaslatok megfogalmazását. El kell fogadni, hogy az emberek által elkövetett hibák mögött működésbeli gyengeségeket kell keresni, és hibáztatás helyett igazságos módon, az alapvető okokat kezelő mechanizmusokat kell életbe léptetni. Végül ugyancsak a megbiztonságot támogató szervezeti kultúra fontos eleme, hogy legyenek a témakörben jártas, megfelelő felelősségi és hatáskörrel felruházott munkatársak, akik a megbiztonság ügyét operatív módon képesek kezelni.¹

Mint minden kulturális jellemző, a szervezeti kultúra változtatása a megbiztonság irányába időigényes feladat, és jelentős energiabefektetést igényel a vezetők és a támogatást adó munkatársak részéről egyaránt.

Ennek ellenére hazai körülmények között is lehet eredményeket elérni. Az egészségügyi szolgáltatók akkreditációs rendszerének (BELLA) kialakítása során³ hatásvizsgálati kutatás indult. Ennek részeként 7 résztvevő intézményben a betegbiztonságot támogató standardok szerinti működésre történő felkészítést követő egy év elteltével az ismételt szervezeti kultúra felmérő kérdőív eredményei szignifikáns javulást mutattak a szervezeti tanulás, folyamatos fejlődés, a nyílt kommunikáció és a csapatmunka a szervezeti egységben dimenziókban.¹⁰

Stratégiák a betegbiztonság fejlesztésére

Az Egyesült Királyság Nemzeti Egészségügyi Szolgálat jelentős hangsúlyt fektet a betegellátás biztonságának fejlesztésére. Átfogó jelentési rendszert működtetnek, értékelési módszereket alakítanak ki az egészségügyi szolgáltatókra vonatkozóan, ajánlásokat fogalmaznak meg a betegbiztonság javítása érdekében. Ez utóbbi érdekében 7 lépés megtételét javasolják.¹⁸ (1) Törekedni kell a biztonságot támogató szervezeti kultúra kialakítására, amely nyitott és igazságos módon kezeli a hibákat és a nemkívánatos eseményeket. (2) Fontos a vezetők szerepe, akiknek példamutatással kell vezetnie és támogatnia a munkatársakat. Ki kell jelölni valakit a felső vezetésből, aki az intézményen belül a betegbiztonsággal kapcsolatos tevékenységeket irányítja. A témakör szerepeljen a képzési programokban és az értekezletek napirendjében. (3) Fel kell mérni és nyilván kell tartani a betegbiztonsági kockázatokat, veszélyforrásokat és azokat a tevékenységeket, amelyek végzése során hiba léphet fel, és értékelni kell ezek jelentőségét. (4) Támogatni kell a munkatársakat abban, hogy az előfordult eseményeket jelenteni tudják. Ez lehet specifikus helyi jelentési rendszer, illetve ideértendők az országos programok. (Magyarországon a gyógyszer-vigilancia, OEK által koordinált, nosocomialis fertőzésekre vonatkozó jelentések és a NEVES rendszer.) (5) A betegeket és a lakosságot be kell vonni és kommunikálni kell velük. A betegek bevonása ellátásukba elősegíti a pontos diagnózis meghatározását, elősegíti a vizsgálatok és kezelések megfelelő lebonyolítását és a nemkívánatos események minél korábbi észlelését. Ez utóbbi előfordulásakor, ha a betegől nem kérnek elnézést vagy nem kap magyarázatot, nagyobb valószínűséggel keres jogi megoldásokat. (6) Tanulni kell a saját és mások hibáiból és tapasztalataiból, és ezeket meg kell osztani a többi érintettel. Szükség van olyan munkatársakra, akik megértik az ok-okozati kapcsolatokat és a jelentések gyökérokelemzését el tudják végezni. Az eredményeket a hasonló eseményekben érintett osztályokkal, részlegekkel meg kell osztani. (7) Az ismert és feltárt okok kiküszöbölésére megvalósítható megoldásokat kell találni. Ezeket saját fejlesztések és mások által megfogalmazott ajánlások mentén is ki lehet dolgozni. Célszerű kutatni a hazai és nemzetközi ajánlások, jó gyakorlatok után, és azokat

bevezetni a napi gyakorlatba preventív jelleggel, mielőtt valamilyen súlyos következménnyel járó nemkívánatos esemény fordul elő.

Összefoglaló megjegyzések

Ellátási hiba létezik, a hibázás az emberi lét velejárója. A kialakult nemkívánatos események azonban rendszerint a rossz rendszerek és nem a rossz emberek hibája. Ebből következően a rendszerek, folyamatok javításával lehetőség van az ellátás biztonságának javítására. Ez nem egyszemélyes feladat. Kell hozzá a vezetés elkötelezettsége, ami magában foglalja a támogatást, részvételt és számonkérést, szükségesek a jelentések, azok elemzése és a következtetések alapján intézkedések megtétele. Nem megkerülhető a hierarchiából fakadó kommunikációs gátak oldása, a teammunkára való törekvés, egymás elfogadása és megértése. Meg kell fogalmazni a betegbiztonság fejlesztéséhez kapcsolódó mérhető célokat, a vonatkozó feladatokat, és a megvalósult változtatásokról, eredményekről visszajelzést kell adni az intézmény dolgozói számára.

Ha nem foglalkozunk vele, nem lesz kevesebb hiba és károsodás. A „ne árts” és a „tévedni emberi dolog” látszólagos ellentmondása feloldható azzal, hogy olyan működési gyakorlatot alakítunk ki, ami segít megelőzni az emberi hibák előfordulását és hozzájárul a hibás folyamatok időben történő észleléséhez.

Irodalom

1. **Albrecht RM:** Patient safety: the what, how and when. *Am J Surg* 2015; **210**: 978-982.
2. A Tanács ajánlása (2009. június 9.) az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzését és leküzdését is magában foglaló betegbiztonságról (2009/C 151/01) [cited: 2016 Sep 30] http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_hu.pdf
3. **Belicza É:** Hamarosan lezárul a BELLA projekt. *Orvostovábbképző Szemle* 2014; **21**: 73-74.
4. **Belicza É:** Minőség és betegbiztonság az egészségügyi szolgáltatások nyújtása során. In: Tulassay Zs (szerk.): *A belgyógyászat alapjai*. Medicina, Budapest, 2016, 137-143.
5. **Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt HH:** Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients — Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; **324**: 370-376.
6. **Donchin Y, Gopher D, Olin M, Badihi Y, Biesky M, Sprung CL, Pizov R, Cotev S:** A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Qual Saf Health Care* 2003; **12**: 143-148.
7. **Harmat Gy, Czárán E:** Hét lépés a betegbiztonságért. *IME* 2006; **10**: 11-16.
8. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. Institute for Healthcare Improvement Cambridge, Massachusetts, USA. [cited: 2016 Sep 30] <http://www.ihl.org/resources/pages/tools/ihiglobaltriggertoolformeasuringaes.aspx>

9. **Jha AK, Prasopa-Plaizier N, Larizgoitia I, Bates DW:** Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care* 2010; **19**: 42-47.
10. **Lám J, Merész G, Bakacsi Gy, Belicza É, Surján C, Takács E:** A betegbiztonságot támogató szervezeti kultúra változása a hazai akkreditációs programot tesztelő intézményekben. *Orv Hetil* 2016; **157**: 1667–1673.
11. **Lám J, Sümegi V, Surján C, Kullmann L, Belicza É:** A jelentő- és tanulórendszerek szerepe a betegbiztonság javításában. *Orv Hetil* 2016; **157**: 1034–1041.
12. **Landrigan ChP, Parry GJ, Bones ChB, Hackbarth AD, Goldmann DA, Sharek PJ:** Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Eng J Med* 2010; **363**: 2124-2134.
13. **Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, Hebert L, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt H:** The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; **324**: 377-384.
14. **Levinson DR:** Adverse events in hospitals: national incidence among Medicare beneficiaries. Department of Health and Human Services, USA, 2010. [cited: 2016 Sep 30] <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-06-09-00090.pdf>
15. Luxembourg Declaration on Patient Safety [cited: 2016 Sep 30] http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/ev_200504_05_rd01_en.pdf
16. Preventing medication errors. (Eds: Aspden Ph, Wolcott JA, Bootman L, Cronenwett LR). Institute of Medicine, Washington DC, 2007. [cited: 2016 Sep 30] <https://www.nap.edu/catalog/11623/preventing-medication-errors-quality-chasm-series>
17. **Reason J:** Managing the Risks of Organisational Accidents. Routledge, London, 1997.
18. Seven steps for patient safety. Full reference guide. National Patient Safety Agency, UK, 2004. [cited: 2016 Sep 30] <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/collections/seven-steps-to-patient-safety/?entryid45=59787>
19. **Sharek PJ, Parry G, Goldmann D, Bones K, Hackbarth A, Resar R, Griffin FA, Rhoda D, Murphy C, Landrigan ChP:** Performance characteristics of a methodology to quantify adverse events over time in hospitalized patients. *Health Serv Res* 2011; **46**: 654-678.
20. **Simsekler E, Card AJ, Ruggeri K, Ward JR, Clarkson PJ:** A comparison of the methods used to support risk identification for patient safety in one UK NHS foundation trust. *Clinical Risk*, 2015; **21**: 37–46
21. Summary of the evidence on patient safety: implications for research. (Ed: Jha A), WHO, 2008. [cited: 2016 Sep 30] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43874/1/9789241596541_eng.pdf
22. Systems Analysis of Clinical Incidents: The London Protocol. Clinical Safety Research Unit, Imperial College London, United Kingdom. [cited: 2016 Sep 30] <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/SystemsAnalysisofClinicalIncidentsTheLondonProtocol.aspx>
23. **Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, Orav EJ, Zeena T, Williams EJ, Howard KM, Weiler PC, Brennan TA:** Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care* 2000; **38**: 261-271.
24. **Wachter, RM:** Understanding patient safety. The McGraw-Hill Companies, 2012, USA
25. WHO Draft Guidelines for adverse event reporting and learning systems. WHO, 2005. [cited: 2016 Sep 30] https://www.jeder-fehler-zaehlt.de/lit/further/Reporting_Guidelines.pdf

Levelezési cím: Dr. Belicza Éva
 Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Menedzserképző Központ,
 Betegbiztonsági Tanszéki Csoport
 1125 Budapest, Kútvölgyi út 2.
 e-mail: belicza@emk.sote.hu

PLACEO, PLACERE. MI IS AZ A PLACEBO?

Dr. Eggenhofer Judit

OGYEI-OGYI

ÖSSZEFOGLALÁS: *A szerző bevezetőként foglalkozik a placebo szó eredetével, részletesen ír a placebohatásról, kitér a placeboreszponder jelenségre, valamint a placebónak a klinikai gyógyszervizsgálatokban való alkalmazhatóságára.*

Kulcsszavak: *placebo, placebohatás, placeboreszponder, placebo és a klinikai gyógyszervizsgálatok, Helsinki Deklaráció*

Eggenhofer J: PLACEO, PLACERE. What is the placebo?

SUMMARY: *The author reviews the origin of the placebo as a word, writes about the placebo-effect in detail and deals also with the phenomenon of placebo-responder and using placebo in the clinical studies.*

Keywords: *placebo, placebo-effect, placebo-responder, placebo and clinical studies, Declaration of Helsinki*

Magy Belorv Arch 2017; 70: 38–41.

A placebo szó eredete

Placebo. A szakemberek, de még az utca embere is gyakran használja ezt a szót, ezt a fogalmat. De vajon hányan tudják közülük, hogy mit is jelent, mi is a szó eredete?

A placebo mint szó – nyelvtani szempontból megközelítve – a placebo, placere latin szó egyik jövő idejű egyes szám első személyű aktív alakja. Jelentése tetszeni fogok, vagy esetleg örömet fogok okozni. A szó eredetéről alkotott elképzelések érdekesek és ellentmondásosak. Az erre vonatkozó irodalomban számos, bizonyos fokban eltérő magyarázatok találhatók. Maga a szó egyes források szerint héber eredetű. A Bibliában a 116. zsoltár 9. versszakának kétféle szövegváltozata ismert. Ezek: „placebo Domino in regione vivorum”, vagy a másik változat: „ambulabo coram Domino in regione vivorum”. Ez a két, meglehetősen eltérő változat Szent Jeromos fordításából származik. Ez a fordítás feltehetően két lépésben történt, először héberől görögre, majd görögről latinra. A magyar nyelvű biblia-szövegekben az ambulabo változat szerepel. Ez található a klasszikusnak tekinthető Károlyi-féle fordításban is: „az Úr orcája előtt fogok járni az élőknek földjén”.⁴ A fordítást számos támogató és ellenző kritika érte.

Találhatunk azonban eredetére olyan forrást is, amely szerint a placebo latin szó, jelentése elfogadni (például egy döntést).⁵ Mint érdekességet, meg kell említeni, hogy Thomas Jefferson amerikai elnök csalónak nevezte az olyan orvost, aki inkább placebót adott

a betegnek, mint valódi gyógyszert. A placebo szó az ismert angol szótárakban hosszú ideig nem is szerepelt. A placebo mint az orvoslás általános gyógyszere 1785-ben a New Medical Dictionaryben szerepelt először. A Hooper's Medical Dictionaryben a placebo magyarázata a következő: bármilyen gyógyszer, amelyet inkább a beteg megelégedése, mint gyógyítása céljából írnak fel. Ezt követően az ismert szótárakban már rendszeressé vált a placebo kifejezés előfordulása. Mai értelemben vett használatát a II. világháború utáni évek-re datálhatjuk.⁵

A placebo fogalom

Amikor az idevonatkozó irodalmat böngésszük, a placebo fogalom eredetére vonatkozóan számos, egymástól eltérő, de bizonyos fokban hasonló magyarázatot találhatunk. Magának a szónak és a fogalomnak a története összefonódik, az erre vonatkozó adatok részben azonosak, részben eltérők. Egyes szerzők – például Hárdi – szerint maga a fogalom fordítási torzítás eredménye.⁸ A már említett zsoltár szövegrész (116:9) latin fordítása így hangzik: „Tetszeni fogok az Úrnak az élők világában.” Itt a placebo a *tetszeni fogok*, a héber eredeti et'háléch, „*járni fogok*” helyett került a szövegbe. Az eredeti héber szöveg: „Járhatok az Örökkévaló előtt az élők országában”. A magyarázatok eltérő, szétágazó voltára bizonyíték, hogy az irodalomban azt is olvashatjuk, hogy a XIII. században a bérelt gyászolókat nem őszinte magatartásuk miatt placeboznak hívták.

A placebohatás

A placebo kifejezést és a placebohatást definiálni igen nehéz. Nehéz, mivel ma már messze nem csak azt jelenti, amit kezdetben jelentett, azaz – a Magyar Tudományos Akadémia által gondozott Magyar Értelmező Kéziszótárban található meghatározás szerint – „a placebo gyógyszer utánzó, de hatóanyag nélküli készítmény”. Ma sokkal szélesebb körű a szó, a fogalom alkalmazása. A valamikori szoros, szűk orvosi használat mellett a mindennapi életben már szerteágazó fogalmakra, szituációkra alkalmazzuk. A szó használatának elterjedésére jó példa, hogy napjainkban lépten-nyomon találkozhatunk egy Placebo nevet viselő külföldi rockzenekar fellépésének reklámozásával. Nem vagyok jártas a zeneirodalom eme műfajában, ezért nem tudom, hogy a zenekar névválasztása milyen indíttatású volt. Van-e bármiféle összefüggés a placebohatás „tudományos” fogalma és a névválasztásuk között?²

A placebo – az egyik szakirodalmi forrás szerint – a klasszikus, nem csak a gyógyító hatáskörre szűkített meghatározása: olyan „anyag vagy eljárás, ami az érintett tudomása szerint változtatni képes bizonyos tüneteket vagy külső-belső testi észleleteket, ám valójában nem bír az e változásokhoz szükséges farmakológiai vagy specifikus hatással”.¹⁴ Az idézett meghatározás utolsó szavai a legfontosabbak. Valahol az egész placebokérdés, az egész placebotémakör alapvető jellemzője az, hogy „valójában nem bír az e változásokhoz szükséges farmakológiai vagy specifikus hatással”. Más forrás szerint így hangzik a placebo definíciója: „A placebo olyan terápiás beavatkozás vagy annak egy része, amelyet egy betegség gyógyítására vagy tünet enyhítésére alkalmaznak annak teljes vagy részleges tudatában, hogy specifikus hatást nem fejt ki a kezelt állapotára”.¹⁵ Ebben a meghatározásban is megtalálható a már említett sajátosság, hogy specifikus hatással nem rendelkezik, specifikus hatást nem fejt ki.

A placebohatás úgy is megfogalmazható, hogy az mérhető, nem a kezelés eredményéből származó javulás a beteg egészségi állapotában, amely egy úgynevezett placebohatásra jön létre.⁶ Mintegy tíz évvel ezelőtti kutatások eredményeire épülve fogalmazódott meg az a megállapítás, hogy a placebohatás valódi *pszichobiológiai esemény*, amit az alkalmazott teljes kezelés vált ki.⁸ Ebből ered az a pszichológiai elmélet, amely szerint a placebohatás pszichológiai folyamat, szubjektív, a javulással kapcsolatos érzés eredménye.

Dr. Walter A. Brown amerikai pszichiáter szerint a placebohatás főként fizikai eredetű, azaz nem maga a placebo váltja ki a javulást, hanem alkalmazásának az a folyamata, amely során a beteg kapcsolatba kerül a placebóval.⁶ Ha a beteg érzi a törődést, a gondoskodást, akkor ez a pozitív élmény szervezetében egy stresszt csökkentő anyag, az endorfin termelődését indítja el. A stressz csökkenése pedig lassíthatja további káros fizikai elváltozások kialakulását. Ez az elmé-

let magyarázat lehet arra, hogy a gyógyulásba vetett hit elősegítheti magát a gyógyulást.

Placebo és hit

Mindennapi életünkben jól ismerjük, hogy a gyógyulásba, a kezelésbe, az alkalmazott gyógyszer hatásosságába vetett hit a beteg állapotára nézve milyen jelentős. A hit gyógyító erejét vizsgálva számtalan kérdés merülhet fel: Mi okozhatja azt, hogy a placebo kiválthat pozitív és kiválthat negatív hatást is? Megmagyarázható-e ez a jelenség a betegek gyógyulásba vetett hitével? Mi köze ennek a jelenségnek a pszichológiához?

Mérő László 2008-ban megjelent cikkében a hit gyógyító erejét elemzi.¹³ Írásából kiderül, hogy a hit – akár vallásból eredő, akár tudományos háttérű – sikeresen hathat az immunrendszerre, a gyógyulást elősegítő ösztönző erő lehet. A placebo alkalmazása felvethet számos orvostikai kérdést.

A placebo és a hit kapcsolatának elemzésekor nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a kérdést, hogy valóban igaznak tekintjük-e, hogy pusztán a hit, a remény és a betegben a törődés által keltett érzés elegendő ok ahhoz, hogy akár minimális javulás is bekövetkezzék. Javulás jelenjen meg még akkor is, ha nem ismert tudományosan igazolható magyarázat arra, hogy mindez miért történik. Ezt elfogadva, az ilyenkor megjelenő hitnek életben tartása a beteg gyógyulásának szempontjából fontos tényező lehet.

A placebohatás fontos része a gyógyulási szándék. Ismert jelenség – nemcsak a placebohatással kapcsolatosan –, hogy a gyógyulni akaró betegben erősebben jelenik meg a placebohatás. Valódi javulás persze ebben az esetben sem következik be, de a beteg hamarabb érez a kezeléssel szemben pozitív hatást. A placebohatást kiegészítheti, pozitívan befolyásolhatja a kezelőorvos viselkedése, megjelenése, magatartása.

Sokan ugyanakkor nem hisznek a placebohatásban mint jelenségben, kuruzslásnak, a beteg becsapásának tartják. A placebohatás elemzése nehéz feladat. Az utóbbi időben született, a jelenséget igazoló eredményeket azonban nem lehet figyelmen kívül hagyni.

Placeboelméletek

A placebohatás tudományos elemzése során számtalan elmélet született.³ A *biológiai megközelítések* szerint a placebo valami belső, élettani változást idéz elő, ami a valódi, az eredeti hatásban is megtalálható. Ismert az ún. *opiáthipotézis*, amely a szervezetben keletkező morfinszerű anyagok felszabadulását tartja felelősnek a placebohatás kialakulásáért. Ezt a feltételezést igazolja az a tény, hogy az opiátantagonista naloxonnal egyes kísérletekben a placebohatást gátolni lehetett. A *stresszhatásemélet* az opiáthipotézis kiegészítésének tekinthető, mivel azt feltételezi, hogy a beavatkozás által kiváltott erős stressz hatásra felszabaduló opiátok

közvetítenék a megjelenő hatást. E két elmélet elsősorban a fájdalommal kapcsolatos placebohatásokra vonatkoztatható.

A pszichofiziológiai elképzelések pszichés változásokhoz kapcsolódó élettani eltéréseket feltételeznek, azaz a placebohatás létrejöttében elsősorban mentális mechanizmusok jelenlétét tartják alapvetőnek. A szociálpszichológiai elképzelések általában a kezelés által kiváltott hatásokból származtatják a placebohatást.

A fentiekben ismertetettekben jól látszik, hogy univerzálisan elfogadott elmélet nincs a placebohatás teljes magyarázatára. Úgy tűnik, hogy erre legnagyobb esélye a pszichofiziológiai magyarázatnak van, mivel ez a megközelítés figyelembe veszi mind a biológiai, mind a pszichológiai mechanizmusokat.

Placeboreszponder jelenség

Köteles Ferenc közleménye igen részletesen foglalkozik ezzel a kérdéssel.¹² A pszichológia egyik nagy kérdése a placeboreszponder személyiség léte vagy nemléte. Itt olvashatjuk azt a kérdést, hogy létezik-e olyan típusú ember, akiben az átlagosnál nagyobb gyakorisággal figyelhető meg a placeboválasz, előrejelezhető-e a placeboóra adott reakció? Általában milyen kapcsolat van a személyiség és a placebo-válaszkészség között? A 70-es évek közepétől – az addig elvégzett kutatások eredményeként – lényegében elfogadottnak tűnt az az álláspont, hogy placeboreszponder személyiség nincs, és a placeboóra adott válasz személyiségvonás alapon nem jósolható meg. Ma már ez a két megállapítás revízióra szorul. A placeboreszponder személyiség szisztematikus kutatását a gyógyszerek klinikai vizsgálatánál megjelenő és egyre gyakoribbá váló placebo-kontrollos vizsgálatok elterjedése támogatta. A kutatók ekkor szembesültek azzal, hogy a vizsgált hatóanyag hatásossága lényegesen különbözik a placeboétól. A placeboreszponder kérdésre ma már biztosan azt a választ adhatjuk, hogy igenis van olyan személyiség-típus, olyan pszichés alkat, amelyik képviselői – sokszor meg nem fogalmazható, meg nem magyarázható okból – minden szubjektívnak ítéltető reakcióra érzékenyebben, gyakrabban reagálnak. Idesorolhatók a placeboreszponderok. Kiszűrésük a klinikai vizsgálatok során a klinikai vizsgálatok egyik sarkalatos pontja, feladata. Ez részben történhet úgy, hogy már be se kerülhessenek a vizsgálatokba, illetve, ha mégis bekerültek, akkor a kezelésre adott reakciójuk a vizsgálat eredményének értékelésekor külön szempont legyen.

Klinikai vizsgálatok és a placebo

A II. világháborúban Henry Beecher amerikai aneszteziológus ápolónője – miután kifogytak a fájdalomcsillapítóból – az egyik sebesült katonának csak sóoldatot adott. Meglepetésére az „ál-fájdalomcsillapító” csökkentette a fájdalmat, és még a sokkos állapot kialakulását is megakadályozta.¹⁶ Placebónak – mivel az „ál-

fájdalomcsillapító” annak tekinthető – egy beteg kezelésében gyógyszerként történő alkalmazására vonatkozóan – anélkül, hogy a történetben szereplő ápolónő tudatában lett volna tetteivel – ez a történet történelmi jelentőségű.

Az első klasszikus kontrollált klinikai vizsgálat, amely placebokontrollnak tekinthető, James Lind nevéhez köthető.⁴ A vizsgálatot ő közölte 1753-ban. A történet háttere az volt, hogy a skorbut a brit flotta matrózai közül rengeteg áldozatot szedett, ezért egy olyan vizsgálatot végzett, amelynek célja a betegség megelőzése, kezelése volt. A vizsgálat során a Salisbury hajó fedélzetén szolgáló 12 matrózt hat csoportba osztotta. Az egyes csoportok a következő kezelést kapták: az első csoport almabort, a második vitriolelixírt, a harmadik csoport ecetet, a negyedik tengervizet, az ötödik két narancsot és egy citromot és a hatodik csoport egy fokhagymát, mustárt, perubalzamot és mirhát tartalmazó keveréket. Az ötödik csoportba sorolt matrózok megmenekültek a skorbuttól. Ennél modernebb klinikai vizsgálatot ma sem lehetne megtervezni és elvégezni, persze az egyes csoportoknak ma már népe-sebbnek kellene lenniük.

A mai tudományos igényeknek megfelelően a klinikai vizsgálatok hierarchiájában a legmagasabb szintet a kettős vak, kontrollált vizsgálatok foglalják el. Fontos és a vizsgálatok eredményeinek elfogadhatóságát, tudományos értékét alapvetően meghatározza egy adott vizsgálatban a helyesen megválasztott kontroll gyógyszer. A kiválasztás első kérdése, hogy mi legyen a kontrollként alkalmazott anyag. Lehet hatóanyagot tartalmazó, a vizsgálati anyaggal azonos terápiás csoportba tartozó gyógyszer vagy gyógyszerek. Ezek az ún. aktív kontrollok. De lehet – sőt bizonyos esetekben kötelező is – referensként placebót beépíteni a klinikai vizsgálatba. Egy-egy vizsgálatban aktív és placebo-kontroll is szerepelhet.

Alapvető kérdés, hogy mikor és hogyan alkalmazható klinikai vizsgálatban placebo. Az első és talán a legfontosabb az, hogy mi az adott klinikai vizsgálatban a célzott indikáció, ugyanis számos olyan betegség van, amelynek vizsgálatában a placebohatás kiszűrése elengedhetetlen. Az előzőekben már említett ún. placeboreszponder effektus meghatározhatja, rossz irányba befolyásolhatja a vizsgálat eredményét. Hol jelentkezhethet leginkább a placebo-válaszkészség hatása? Ezek elsősorban pszichiátriai kórképek, ideértve az obszesszív-kompulzív zavart, a pánikbetegséget vagy a depressziót. Legalább ilyen fontos a placebo beépítése minden olyan kórkép esetében, ahol a terápiás hatás kialakulásában meghatározó szerepet játszanak a szubjektív jelenségek. Ezekben az esetekben a placebo alkalmazása nélkül a klinikai vizsgálat hamis eredményekhez vezethet.

A placebo alkalmazásának a klinikai vizsgálatokban komoly etikai és szakmai jelentősége van. A klinikai vizsgálatok etikai kérdéseinek köbe vésett szövege a Helsinki Deklaráció.⁹ A köbe vésettség nem a szöveg

érinthehetlenségét jelenti, hanem éppen annak időről időre történő aktualizálását. A Helsinki Deklarációt 1964-ben az Orvosok Világszövetsége (World Medical Association, WMA) dolgozta ki. Lényege a humán orvosi kutatások etikai elveinek lefektetése volt. Első szövegezése óta számos változata született. A placebo-ra vonatkozó előírásai két esetben is komoly szakmai vitát váltottak ki. A 2000-ben Edinburgh-ban megszövegezett, placebo-ra vonatkozó előírásai szinte lehetetlenné tették a placebo klinikai vizsgálatokban történő alkalmazását.¹⁰ Az itt megszületett szöveg ugyanis azt tartalmazza, hogy egy klinikai vizsgálatban az új módszer legfontosabb tulajdonságait a legjobb, már elfogadott módszerrel szemben kell tesztelni. Ennek nyomán placebo akkor alkalmazható, ha az adott vizsgálatban nem áll rendelkezésre már elfogadott, bizonyított hatású kezelési lehetőség. Ha meggondoljuk, akkor ez szinte lehetetlenné teszi egy-egy klinikai vizsgálatban a kezelések megtervezésénél a placebo beépítését. Éppen ezért a Helsinki Deklaráció ezt követő szövegei bizonyos fokban lazítottak ezen a szigorításon. A legújabb, Fortalezában (Brazília) megszületett szövegezés első sorai szinte szó szerint idézik a 2000-ben a placebo-ra vonatkozóan megfogalmazottakat, de ezt követően felsorol néhány olyan körülményt, amely lehetővé teszi a placebo bevonását klinikai vizsgálatokba.¹¹ A szöveg így hangzik: „Amikor szükséges és tudományosan megalapozott módszertani okok miatt olyan beavatkozás alkalmazására kerül sor, amely kevésbé hatásos, mint a már elfogadott legjobb eljárás, akkor a placebo alkalmazása vagy a kezelés mellőzése (a betegek egy csoportjánál) szükséges ahhoz, hogy egy beavatkozás hatásosságát és biztonságosságát megítélhessük”.

A placebo klinikai vizsgálatokba történő beépíthetőségére vonatkozóan a vizsgálati alanyok védelmének érdekében a hazai jogi szabályozásban az érvényben lévő 35/2005. (VIII. 26.) EüM rendelet ad útmutatást.¹ Az itt leírtak a következők: „Placebo tervezett alkalmazása esetén a hatósági engedélyezés iránti kérelemhez benyújtott kutatási dokumentációnak tartalmaznia kell a vizsgálatban alkalmazandó placebo kontrollcsoport szükségességének egyedi indoklását. Placebo alkalmazása nem jelenthet a vizsgálati alany számára jelentős további kockázatot, illetve nem idézheti elő visszafordíthatatlan egészségkárosodás veszélyét. Placebót a szükséges legrövidebb ideig szabad csak alkalmazni, a vizsgálati alany állapotát a vizsgálat során folyamatosan kell ellenőrizni, jelentős állapotromlásra utaló tünetek esetén haladéktalanul a tudományosan elfogadott, rendelkezésre álló legjobb terápiában kell részesíteni.”

Az idézett szöveg bizonyos mértékben engedékenyebb az előzőekben említettekénél, de szigorúan, szé-

les körben járja körül a placebo alkalmazhatóságának kérdéseit.

A klinikai vizsgálatok kettős vak elrendezése is hozzájárul a placebohatás kiszűréséhez, lemeréséhez. Hiszen ha sem a beteg, sem a vizsgálatban részt vevő orvos nem tudja, hogy van-e beépítve a vizsgálatba placebo, vagy ha tudja is, a kettős vak vizsgálati elrendezés miatt akkor sem tudja azt, hogy mikor kerül sorra annak alkalmazása. Tehát ezekben az esetekben a „placeboreaktor” effektus ki van zárva.

A leírtak megpróbálták körüljárni ennek az igen kiterjedt jelentéstartalmú fogalomnak vagy csak mint egy szónak használatát, használhatóságát. Természetesen a szerző hiába is törekedett volna a teljességre, annak megvalósítása lehetetlen lett volna. Sokféle megközelítés, sok kérdés megemlítése szolgált a placebo problémakörének részletes vagy kevésbé részletes feltárására, remélve azt, hogy az itt leírtak hozzásegítik az olvasót a placebo-nak minél közelebbi megismeréséhez.

Irodalom

1. 35/2005. (VIII. 26.) EüM. rendelet 4.§ (4) bekezdés
2. Ádám Gy, Halmos T: Placebo – Bevezető. Magyar Tudomány 2011; 172: 258-259.
3. Bárdos Gy, Czibolya Á: Placebohatás: Az elvárások gyógyító ereje. Magyar Tudomány 2003; 155: 814-823.
4. Fenyvesi T: A placebo története, hatásmechanizmusa a fájdalomcsillapításban és alkalmazása a klinikai gyógyszervizsgálatokban. Magyar Tudomány 2011; 172: 269-275.
5. Finnis DG, Kaptchuk TJ: Biological, clinical and ethical advances of placebo. Lancet 2010; 375: 686-695.
6. Gombás K, Kató Zs: Felnőttmesék – elég-e a hit? Mindennapi Pszichológia mipszi.hu/cikk/090612
7. Hammerschmidt DE: 250 years of controlled clinical trials: Where it all began. J Lab Clin Med 2004; 143; 68-69.
8. Hárdi J: A placebo mint jelenség és ami mögötte van. Magyar Tudomány 2011; 172: 260-263.
9. Helsinki Declaration. 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland June 1964.
10. Helsinki Declaration. 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
11. Helsinki Declaration. 64th WMA General Assambly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
12. Köteles F: A placeboreszponder személyiség. Pszichológia 2008; 28: 267-285.
13. Mérő L: Maga itt a tánctanár? – A hit gyógyító ereje. Magyar Narancs 2008; 20: 33. szám.
14. Ross M, Olson JM: An expectancy-attribution model of the effects of placebos. Psychological Review, 1981; 8:408-437.
15. Shapiro. AK: The Powerful Placebo. Johns Hopkins University Press, Baltimore. 2000.
16. Silberman S: Placebos and Getting More Effective. Science (www.wived.com/2009/08ff-placebo-effect)

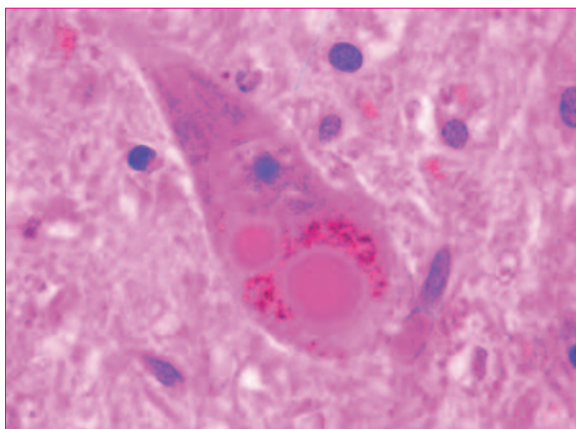
Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
OGYEI-OGYI
1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
e-mail: eggenhofer.judit@ogyei.gov.hu

PARKINSON-KÓR

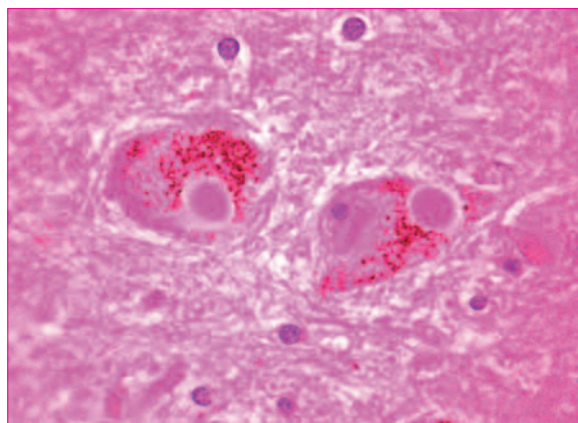
Dr. Krutsay Miklós



1. ábra.
Középgyag harántmetszete az elhalványodott substantia nigrával



2. ábra.
Lewy-testek a substantia nigra idegsejtjében



3. ábra.
Lewy-testek a substantia nigra idegsejtjében

A képeket beküldte: Dr. Krutsay Miklós, Magyar Imre Kórház, Patológiai Osztály.
8400 Ajka, Korányi F. u. 1.
e-mail: miklos.krutsay@freemail.hu.

ISTENES VERSEK XXI. SZÁZADI VISSZHANGGAL. KIRÁLY LEVENTE A „MEGNYITOTT KÖNYVRŐL”

Pallós Tamás

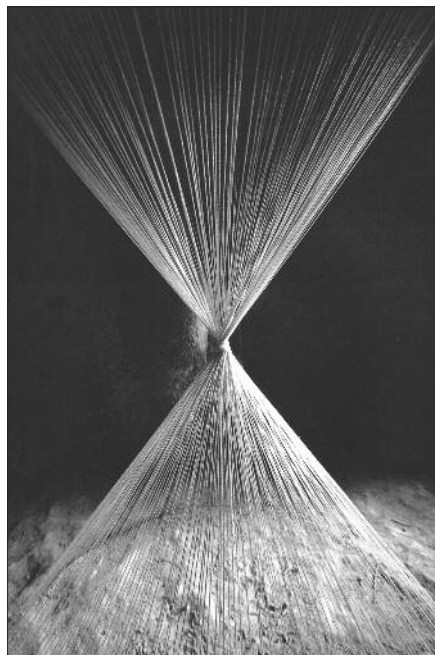
Király Levente novellista, regényíró egy általa kigondolt, szerkesztett és „megformált” lírakismeret ajánl, amely a Corvina Kiadó gondozásában jelenik meg: Isten oltó-kése – 33 magyar vers Istenről, hitről az Ómagyar Mária-siralomtól Pilinszky Jánosig. Az összművészet jegyében fogant kis album egy-egy kihagyhatatlan „slágerversen” túl elsősorban régi és/vagy elfeledett „újdonságokat” kínál, a felfedezés és a rácsodálkozás örömét nyújtva az olvasóknak.

„Saját ötlet, személyes motiváció alapján született meg a könyv. Kitaláltam, hogy a szövegeket fekete-fehér fotók kísérik. Márton Ildikó templombelsőt ábrázoló képére a neten búvárkodva akadtam rá. Nagyon megtetszett. Nehezen, de sikerült megtalálnom a készí-



tőjét, aki egy csíkszeredai fotós. Márton Ildikó állandó témái – a különböző felekezetek elhagyott templomai, utcaképek, sírkertek, keresztek, szobrok – nagyon illettek ehhez a koncepcióhoz. Minden kép Erdélyben készült. A bekerült fotók nem illusztrációk, hanem szabad asszociációkat engedő képek, amelyek párbeszédet folytatnak a versekkel.”

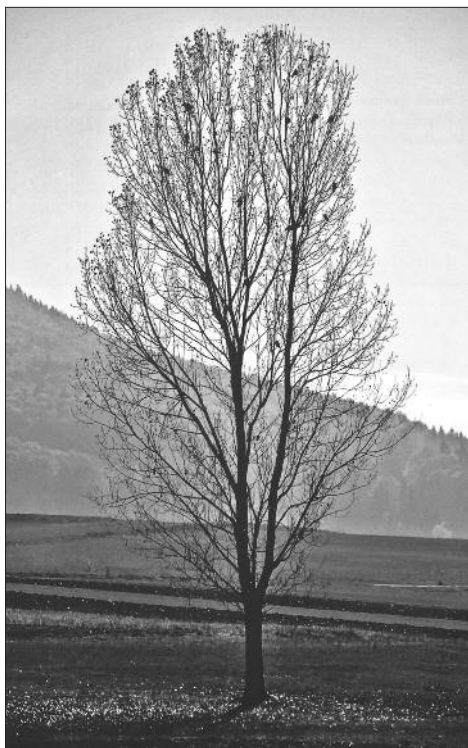
A kérdésre, hogy miért érezte aktuálisnak egy ilyen típusú válogatás elkészítését, a szerkesztő „költői érdeklődését” említette: „Gyakran előfordul, hogy levelezem a polcra egy-egy költő összegyűjtött verseit, és végigolvasom az életművet. Az istenes költemények mindig is foglalkoztattak. Megnéztem a könyvpiacot. Utoljára a ’90-es években jelent meg egy szerzőkre



bontott sorozat istenes versekkel, de hasonló tematikájú válogatást nem találni most a boltokban. A kötetbe persze nemcsak kimondottan istenes költemények kerültek, hiszen a romantika korától – amikor már nem minden szerző volt meggyőződésesen vallásos – inkább úgynevezett létösszegző versek születtek. Ugyanakkor még e »materialisták« is ott toporognak a végső kérdések kapujában, és nagyon komoly gondolatokat fogalmaznak meg. Petőfi, Arany, Vörösmarty, Vajda vagy mondjuk Kosztolányi szerintem ebbe a körbe tartozik.”

A motiváció tisztázását követően a koncepcióra vonatkozó elgondolásait, elvi szempontjait így összegezte Király Levente: „Balassi Bálinttól az Ady már csen-





dességet ... vagy Tóth Árpádtól a címadó Isten oltókését egyszerűen nem lehetett kihagyni egy ilyen válogatásból, mert az életműveket nézve e témában tényleg ezek a legjobbak. A kevésbé ismert szerzők elsősorban a régiek. A Janus Pannonius-kortárs, szintén latinul író, de a pécsi püspök költőtől teljesen eltérő szellemiségű Csanádi Albertről jóformán csak a bölcsészkaron esik szó. Érdekes összevetni az ő Himnusz az angyalokról című versét Janus Pannonius Lelkemhez című költeményével, amely a lélekvandorlásról szól. Elképesztő szöveg: Hogyha pedig vak végzeted az, hogy e földön is élj, légy / Bármí, csak ily szomorú emberi pária ne! A XVI. századból Benczédi Székely István, a XVII. századból Rimay János, Nyéki Vörös Mátyás, valamint Petróczy Kata Szidónia nem tartoznak a széles körben ismert magyar költők közé.

Ők elsősorban a reneszánszból induló és a barokk korban kiteljesedő vallomások lírát képviselik a hitviták időszakából. Ilyen szempontból is »ökömenikus« a válogatás. A XX. századra térve érdemes kiemelni Gulyás Pál debreceni költőt. Rá úgy figyeltem fel, hogy Hamvas Béla egyik kedvenc szerzője volt. Személyes kapcsolatban álltak, leveleztek, Hamvas sokat írt róla. A Mit akar a világ? egy nagyon jó költő nagyszerű verse. A XX. századi magyar irodalomban az a fantasztikus, hogy az élvonalbeli szerzők mögött, az úgymond második és harmadik vonalban is igazi kincsek rejlhetnek. Ilyen Gulyás Pál költészete is. Nem foglalkoznak vele, nem tanítják, művei nem kerültek szöveggyűjteményekbe, mégis nagy értéket képvisel. Itt említhetem Rákos Sándor nevét is, aki jelenleg nem tartozik a divatos szerzők közé, de ugyancsak kiváló

költő volt; az Áldozati tábla című verse szerintem mindenképpen említést érdemel.”

A kötet összeállítója nem rejtette véka alá, milyen lelkesítő és inspiráló volt számára e meglepetésekkel teli munka: „Elképesztő, hogy milyen gazdag a magyar költészet! Erre újra és újra rádöbbenek. Gyöngyszem volt számomra Vajda Jánostól a Megnyugvás. Vagy gondolná az ember, hogy Kassáknak milyen gyönyörű istenes versei vannak!/? Rácsodálkozhatunk József Attila Tanítások című ciklusára is, amelyet tizennyolc évesen írt! Olyan, mintha egy ószövetségi próféta szólna általa, Kassák nyelvével keverve. Korábbi József Attila-kötetekben még nem is volt ennyire teljes ez a költemény, ugyanis bizonyos szakaszait csak utólag sikerült rekonstruálni.



És miért Pilinszky zárja a gyűjteményt? „Jóllehet időrendileg Nagy Lászlótól A karácsonyfás ember című költeménye a legkésőbbi szöveg, úgy éreztem, hogy Pilinszky Introitusz című verse kívánczik a kötet végére, különösen az utolsó sorai miatt: A bárány az, ki nem fél közülünk, / egyedül ő, a bárány, kit megölték. / Végigkocog az üvegtengeren / és trónra száll. És megnyitja a könyvet.”

Fotó: Márton Ildikó

Másodközlés: megjelent a Mértékadó 2016. október 17–23. számában. A szerző és a kiadó engedélyével.

A SPANYOLOK EMLÉKEI RÓMÁBAN

Dr. Krutsay Miklós

A két nagy, katolikus királyság, a spanyol és a francia, évszázadok óta tartott fenn hatalmas követségi palotát a pápák által uralt Örök Városban. Az olasz egység létrejötte (1870) után az olasz királyság is követet cserélt velük. Azóta különböztetjük meg a „vatikáni” (a Szentszék melletti) és „quirinalei” (az olasz állam melletti) követségeket. (A Palazzo del Quirinale, volt pápai palota ma az olasz köztársasági elnök rezidenciája.) Míg a francia quirinalei követ a régi, szentszéki követ-séget, a Palazzo Farneset foglalta el, a spanyol új székhelyen, a Palazzo Borgheseben rendezkedett be.

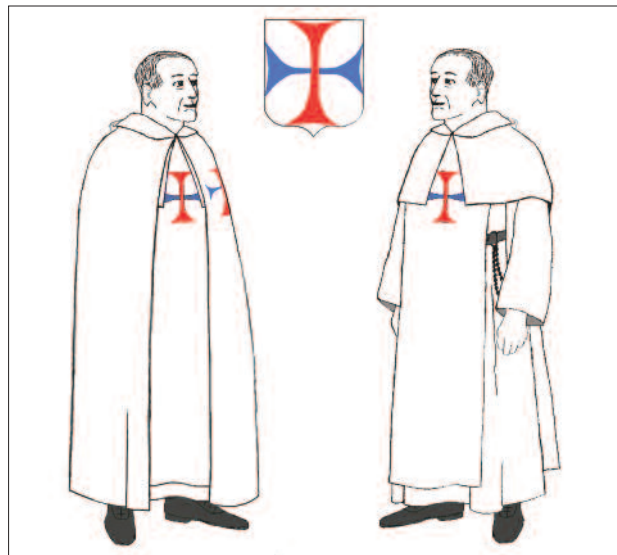
A vatikáni spanyol követség palotája a Piazza di Spagnán (Spanyol téren), a híres Spanyol lépcső előtt található. Az egykori Palazzo Monaldeschit a XVII. sz. közepén Antonio del Grande építette át a követség számára. Tervezésében valószínűleg F. Borromini is részt vett. (A Spanyol lépcsőt – nevével ellentétben – a franciák építették, nevét a térről, a tér pedig a követségről

kapta.) A spanyolok akkor tódultak Rómába, amikor honfitársuk, Alfonso Borgia bíboros III. Callixtus néven 1455-ben elnyerte a pápai koronát. (Megszokott volt, hogy a pápák támogatták családtagjaikat és honfitársaikat.) Unokaöccsét, Rodrigo Borgiát, VI. Sándor néven, közel negyven év múlva szintén pápává választották (1492). Trónra lépése után rövidesen kifesttette vatikáni lakosztályát Pinturicchióval. A művész a Misztériumok termében, a Feltámadás c. freskón megörökítette a pápát (1. ábra), a Szentek termében, a Szt. Katalin vitája c. freskón pedig a pápa gyermekeit (Lucrēziát Szt. Katalinként).

A spanyol királyok több szerzetesrend római építkezését támogatták. A spanyol sarutlan trinitáriusok kolostorát és mellette a művészettörténetben híressé vált S. Carlo alle Quattro Fontane templomot F. Borromini építette (1634–1677). Másik templomuk, a Vatikánhoz közeli S. Maria delle Garzie alle Fornaci barokk homlokzatának tervezője F. Raguzzini volt (1720). A spanyol sarus trinitáriusok (2. ábra) 1746-ban vették



1. ábra. VI. Sándor



2. ábra. A sarus trinitáriusok viselete

át az E. R. dos Santos által épített Ss. Trinità degli Spagnoli templomot és rendházat a Via dei Condottin (3. ábra). (A mórok fogságába került keresztény rabok kiváltásával foglalkozó rend ezen ága 1895-ben kihalt, és azóta a spanyol dominikánusok gondozzák a templomot.) A spanyol ferencesek számára épült újjá 1500-ban a Gianicolo-dombon álló S. Pietro in Montorio



3. ábra. A Ss. Trinità degli Spagnoli



4. ábra. A Tempietto

templom és kolostor. Az utóbbinak udvarán áll D. Bramante híres Tempiettója (1505, 4. ábra). Szintén részükre kezdték építeni a S. Isidoro a Capo le Case templomot és rendházat, de ezt rövidesen az ír ferencesek vették át és fejezték be (1686). A szentélytől jobbra található da Sylva-kápolnában a család síremlékeit Gianlorenzo Bernini és fia, Pietro Valentino készítette (1663). A bal oldalin lévő, fehér márvány allegorikus női mellszobrok kebleit 1860-ban fekete bronzin-gekkel takarták el. Ezeket 2002-ben a restaurátorok eltávolították.

A Piazza Navonán lévő XV. századbéli S. S. Giacomo ed Ildefonso degli Spagnoli (Szt. Jakab és Ildefonz templom, 5. ábra) is a spanyolok egyik nemzeti temploma volt. 1829-ben a közösség számának csökkenése miatt lemondtak róla, és értékesebb műtárgyait átvitték a Via di Monserraton lévő S. Maria di Monserratóba. Főbejárata kezdetben keletről nyílt, 1881-ben ezt áthelyezték a tér felőli, nyugati oldalra, amikor is keleti végén apszist építettek, és főoltárát is oda helyezték. Ekkor egy újkori szerzetesrend gondozásába került, és nevét Nostra Signora del Sacro Cuoréra változtatták. 1936-ban, a Corso del Rinascimento megnyitásakor apszisát lebontották és tájolását ismét megfordították. A téren látható főkapu most csupán dísz, és nem nyitható (mögötte van a főoltár). A bejárat a Corso del Rinascimentón van.

XVII. században épült S. Maria di Monserrato ne-



5. ábra. Az egykori S. S. Giacomo ed Ildefonso degli Spagnoli

vét egy spanyolországi kegyhelyről kapta (mons serratus = fűrészelt hegy). A kapuja feletti érdekes szoborcsoport Szűz Mária társaságában a kis Jézust ábrázolja, amint asztalosfűrésszel egy hegyet vág át (6. ábra). A jobb első oldalkápolnában találjuk III. Callixtus és VI. Sándor 1889-ben készült közös, fali síremlékét (7. ábra). A két pápát még a régi Szt. Péter bazilikában temették el. Ennek átépítése során síremlékük elpusztult, és csontjaik maradványai csaknem 300 évig egy kis ládában kallódtak. (III. Callixtus üres szarkofágja még



6. ábra. Szoborcsoport a S. Maria di Monserrato kapuja felett



7. ábra. A Borgia-pápák síremléke

látható a vatikáni Grottákban.) A síremlék alatt nyert ideiglenes nyughelyet a Rómában, számkivetésben elhunyt XIII. Alfonz spanyol király (†1941), míg hamvait 1980-ban haza nem szállították az Escorialba. A sírhelyet most nagy emléktábla jelzi. A templomhoz csatlakozó épületben találhatjuk Pedro de Foix Montoya spanyol prelátus, jogtudós fali síremlékét, amelyen a mellszobor G. L. Bernini alkotása (1622, 8. ábra). A síremlék még a prelátus életében elkészült, és annyira élethű volt, hogy Maffeo Barberini bíboros, a későbbi VIII. Orbán pápa a jelen lévő Montoyára mutatva azt mondta: „Ez Montoya portréja”, a szobor felé



8. ábra. P. Montoya mellszobra

fordulva pedig: „Ez pedig monsignore Montoya”. Ennél ismertebb a Doria–Pamphili palota képtárának kincse: X. Ince pápa képmása a spanyol D. Velázquez-től (1650), amely a világ portréfestészetének egyik legkiemelkedőbb alkotása (9. ábra). A kép a mester második itáliai tartózkodása (1649–1651) idején készült.



9. ábra. X. Ince pápa képmása

AZ IDŐBELISÉG KÖLTŐI LÁTOMÁSAI

Szervátiusz Jenő és fia, Tibor kiállítása a Múcsarnokban

Mészáros Ákos

„Izzó vastrónon öt elégetétek. De szellemét a tűz nem égeté meg” – Petőfi e sorai jutottak eszembe Szervátiusz Tibor Tüzes trónon című, nagyszabású alkotása látán. Különös szobrászati mű ez. Nem a megszokott



Szervátiusz Tibor: Dózsa

mintázóféval készült, még csak nem is vésővel. „A nagy Dózsa-szobrot apró vörösréz lemezekből forrasztottam, hegesztettem, csepegtettem, vagyis létrehoztam a fémolvasztásnak a gyöngyöző, rücskös felületét, amely nagyban erősíti a mű drámai hatását. Ezekhez a szobraimhoz még vázlatot sem készítettem; az egészet felépítettem, s munka közben fejlesztettem, alakítottam. Dózsa tragédiája ismert, ennél tágabb értelmet akartam adni a műnek; belesűríteni tragédiáinkat, a későbbi tüzes trónjainkat. Benne vannak tehát a későbbi forradalmi bukásaink, de benne van Trianon is. Tulajdonképpen Trianon teljes kifejezése, mivel a végtagjai hiányoznak, levágták, leégették. Megmaradt a törzs, amely kegyetlenül vergődik, szenved, kínlódik az életért, a megmaradásért. De továbbmenve: ebben benne

van az egész XX. század, a két világháború iszonyú sok pusztulása, tragédiája. Utal az atomháborús veszélyekre, Hirosimára, Nagaszakira, s így az egész emberiség tragédiája benne sűrűsödik.” A szobrász e munkája a Magyar Nemzeti Galéria állandó kiállításáról érkezett a Múcsarnokba.

Szervátiusz Jenő és fia, Tibor kiállítására tartva kissé aggódva léptem át a városligeti Múcsarnok küszöbét. Attól tartottam – mivel csak szórványosan ismertem –, hogy munkásságuk áldozatul esett a mindenkor kultúrpolitikának, és kellőképpen propagandisztikus szobrokat fogok látni, erőltetetten hazafias mellékízzel. De hála Istennek nem így történt: már az első benyomásaim is pozitívak voltak. Ahogy körülnéztem, hihetetlen erőt sugárzó, nagyrészt fából készített, robusztus alkotások, a szó klasszikus értelmében igazi szobrászi művek népesítették be a Múcsarnok kör alakú, legszebb kiállítótermét. Látszik a faragásokon, hogy alkotójuk valódi, átélt élmények hatására készítette őket. Tibor éppoly elmélyült, érzelmekkel teli, egészséges nemzeti öntudattal rendelkező szobrász, mint apja, Jenő volt.



Szervátiusz Tibor: Kolozsvári Krisztus

**Szervátiusz Tibor: 1956-os
emlékmű,
Budafok, Városház tér**



Szervátiusz Jenő 1903-ban született Kolozsváron. A fafaragás mesterségét kezdetben asztalosműhelyekben sajátította el. Eredetileg kerékgyártó kovács, asztalos és szekérműves volt. 1925-ben a kolozsvári iparosok egyesületének ösztöndíjával Vágó Gábor műtermében dolgozott. 1925–27-ben Párizsban élt, ahol munka mellett



Szervátiusz Jenő: Cantata profana

az École Libre esti tanfolyamán tanulta a szobrászatot. 1927-ben beiratkozott a kolozsvári képzőművészeti akadémiára, ahol 1929-ben szerzett diplomát. A későbbiekben bejárta egész Erdélyt: Nagybányán, Gyergyószentmiklóson, Csíksomlyón dolgozott. 1949 és 1965 között a kolozsvári képzőművészeti főiskola tanára lett.



Szervátiusz Jenő: Önarckép, családfa

Alkotásai legnagyobbbrészt fából készültek, ami természetes módon adódott az erdélyi havasok, a hatalmas fenyveserdők gazdag kínálatából, és a legolcsóbb anyag is ez volt egy szobrász számára, hiszen művészként megélni akkor sem volt könnyű, nemcsak manapság.

Egyik jelentős műve az Emré bá' című balladai hangvételi, élettel teli figurát ábrázoló szobor, amely az egyszerű falusi ember lelkivilágának remek kifejezője. A szobor készítésének körülményeiről így ír: „Meghívtak Csíkmenaságra. Onnan egy nap átmentünk a közeli Pottyandra. Ott a kocsmá előtt egy pár székelő legény nagyban kacag. Nézem, hát ott van Emré bá', egy szegény falusi ember, egy kicsit ütődött is, elég löcsös lábú, játszadoznak, itatják az öreget, biztatják, hogy táncoljon, s az táncol nagy boldogan. Egyszer csak a hegyek közül előtűnik egy ember, hosszú zsinen szőp kis bárányt vezet. És ahogy odaér a csoporthoz, az egyik legény felkapja a kisbárányt. Emré bá' ölébe nyomja e szavakkal: nesze, legyen neked is egy bárányod! Az öreg nagy boldogan, kótyagosan bekapja a kabátja alá, s elszalad vele. A kocsmával szemben volt a háza, oda vitte nagy örömmel a bárányt. Persze aztán utána szaladtak, és elvették tőle a jószágot. Én hazamentem mindjárt. Fát nemigen lehetett találni, csak fenyőt, de szerencsém volt, kaptam egy darab nyírfát. Annyira nekiestem a szobornak, hogy két nap alatt kifaragtam ...

Nehéz kiemelni bármelyiket is a kiállítás szobrai közül, de mindenképpen nagyszerű műalkotás a Csángó siratóasszony című életnagyságú fafaragás is 1955-ből. Szervátiusz Jenő erről is fontos történetet mond el: „Lent voltam Lészpeden, széjjelnézni. Egyszer megyek az országúton, látom messziről, hogy jön



Szervátiusz Jenő: Csángó sirató asszony

egy tehénszekér, rajta koporsó, utána tömegnyi ember, bekanyarodnak a temető felé (...) leemelik a koporsót, beteszik a sírba, a népség körülállja, és kezdi hányni a



**Szervátiusz Jenő:
Hargitai pásztor**



Szervátiusz Tibor: Magyar apokalipszis



Szervátiusz Tibor: Csángó leány

földet. Aztán mindenki elmegy, a szekér is, a sírásók maradnak, meg a halott menyé és a lánya. Ott kopogott a koporsón a föld, s egyszer csak a menyé odaállt, és elsiratta az apósát. (...) Aztán egyedül maradt a lánya, állt a sírnál, és siratta az apját. Tisztán emlékszem rá, ahogy mondta; »Édesapám, hogy húználak ki téged a sírból!« Amikor hazakerültem, papírt vettem elő, és három-négy változatban megrajzoltam, a fő gondolatom az volt: hogy húználak ki téged a sírból. S akkor rögzítettem ezt a mozdulatot: összehúzza a nyakát, a feje egészen a nyakában, a keze pedig, a lecsüngő két keze mintha kihúzná a sírból az édesapját. Így született meg a siratóm.”



Szervátiusz Tibor: Börtön (Szülőföldem, Erdély)

Szervátiusz Jenőt sokat foglalkoztatta Bartók személye. Közel állt hozzá a zenéje, „visszatért lelke, megkristályosodott tiszta szellemisége”. „Az egyszerű mészkövet találtam hozzá méltónak, találónak, kifejezőnek. A primitív anyag lyukacsos felülete természet-szeretetét, egyszerű emberségét sugallja” – mondta.

Szervátiusz Jenőnek 1983-ban, nyolcvanadik születésnapja tiszteletére nagyszabású életmű-kiállítást rendeztek a budapesti Vigadó Galériában. Abban az évben, szeptember 15-én halt meg Budapesten.

Szervátiusz Tibor 1930-ban született, szintén Kolozsváron, 1949 és 1955 között a kolozsvári művészeti főiskola szobrászati tagozatán kezdett el tanulni. Rég-től fogva foglalkoztatta Ady személye, különleges arca, költészete. Műveire jellemző a kísérletező kedv,



Szervátiusz Tibor: Napisten kedve

megérintette a modern nyugati irányzatok újszerűsége. Ám hamar ráébredt, hogy késéssel nem érdemes az új irányzatokat követni, és visszatért az erdélyi gyökerekhez. Apjához hasonlóan nagyszabású, monumentális alkotásokat hozott létre, azonban – talán életkorából adódóan is – szobrai stilizáltabbak, modernebbek. Szabó Dezső író portréja a Gellért-hegy oldalában például jól mutatja ezt.



Szervátiusz Tibor: Szabó Dezső

Különleges alkotása a már említett Dózsa-szobrán kívül Kolozsvári Krisztusa 1964-ből. Azt írja róla: „Formailag pontosan olyan drámaiságot, szenvedést, vergődést sugároz, mint a Dózsa. Ez olyan kisebbségi Krisztus, amelyet annyira a világ végébe, pusztába taszítottak, hogy még keresztet sem kapott. Őt nem feszítették keresztre; a szegek ott vannak a kezében és a lábában, de keresztje nincs. Szenvet és vergődik a világmindenségben kifeszítve, s még feltámadni sem tud, mert keresztje sincsen, amelyről levehetnék. A keresztet mi kaptuk, az elszakított területek magyarjai, s hordozzuk, cipeljük minden terhével együtt.”

Remek, mészkőből kifaragott portrékat készített csángó leányokról, asszonyokról. Ezek nem egyedi tulajdonságokat ábrázolnak, hanem inkább egy népcsoport jellemzőit. „Arcmásaimat létportréknak nevezem, mert fényképszerű portrét nem készítettem senkiről, azt a



Szervátiusz Jenő: Menasági ballada

műfajt idejétmúltak tartom a fénykép és a film megjelenése után. Nem arcot, sokkal inkább sorsot ábrázolok, tömöríték be egy portréba. Megfaragtam még Szabó Dezsőt. Németh Lászlót is. Azért készítettem el rólok a szobrot, mert szerettem volna, ha mind körülöttem vannak, akiket nagyon szerettem, szellemileg tanítóimnak tudtam. Erősítést adtak nekem a kisebbségi sorsban, de később is, hiszen valahogyan mindig kisebbségbe kerültem” – írja munkáiról.

Szervátiusz Tibort 2015-ben a nemzet művészevé választották.

(A Két szobrász, két nemzedék című kiállítás a Műcsarnokban volt látható 2016-ban.)

Másodközlés. Az írás első alkalommal a Mértékadó 2016. 08. 18-i számában jelent meg. A másodközlés a szerző és a kiadó engedélyével történik.

MAGYAR ORVOSI NYELV. KÉSZÜL A HELYESÍRÁSI ÚTMUTATÓ

2016 novemberében az ELTE BTK Magyar Nyelvtudományi és Finnugor Intézet Könyvtárában gyűltek össze nyelvészek, orvosok és kiadói szakemberek, hogy egy közös és kimeríthetetlen témáról, a magyar orvosi nyelv problémáiról, aktuális helyzetéről beszélgesse nek. A találkozót az MTA Magyar Nyelvi Osztályközi Állandó Bizottságának Orvosi Nyelvi Munkabizottsága rendezte a készülő *Magyar orvosi nyelv – Helyesírási útmutató* című kiadvány kéziratának munkálatai apropóján.

Bősze Péter, az MTA doktora, a munkabizottság elnöke köszöntötte a megjelenteket, majd Farkasvölgyi Frigyesné a Medicina Kiadó igazgatója tartott prezentációt a kiadói munka során felmerülő orvosi nyelvi kérdésekről, illetve a kiadó tradícióiról és gyakorlatáról. Először beszélt arról, hogy mit is jelent a szerkesztői munka, és öt nemrégiben megjelent kötettel illusztrálta, hogy – számukat, terjedelmüket és a közreműködő szerzők számát tekintve – milyen nagy kihívást jelentenek: Tulassay Zsolt: *A belgyógyászat alapjai* 6. kiadás, Tulassay Tivadar: *Klinikai gyermekgyógyászat*, Gaál Csaba: *Sebészet* 10. kiadás, Gyires Klára, Fürst Zsuzsanna, Ferdinandy Péter: *Farmakológia és klinikai farmakológia*, Fonyó Attila: *Az orvosi élettan tankönyve* 6. kiadás. Előadásának második felében két fő kérdéskört érintett: az orvosi helyesírás alapszabályainak érvényesülését a kiadói munkában, illetve néhány konkrét javaslattal élt a készülő új orvosi helyesírási kiadványhoz. Több példa mellett részletesen kitért a latin, illetve magyaros ortográfia buktatóira és az egyre több angol szakszó megjelenésére az orvosi szakirodalomban. Őt követte a Semmelweis Kiadó főszerkesztője, Vincze Judit, aki megerősítette a Farkasvölgyi Frigyesné előadásában elhangzottakat: a 90-es évek elején megjelent „Zöld könyv” (Orvosi helyesírási szótár. Főszerk.: Fábíán Pál, Magasi Péter, Akadémiai Kiadó, 1992) már elavult, Brencsán János szótára (Medicina Könyvkiadó, 2007) nagy segítség a szerkesztők és szer-

zők (sőt az egyetemi hallgatók) számára ma is, de elsősorban értelmezéseivel, nem a gyorsan alakuló, bővülő terminológia helyesírási normájában.

Lapis Károly, az MTA rendes tagja, a munkabizottság tagjaként elismeréssel szólt Farkasvölgyi Frigyesné előadásáról, és arról az erőfeszítésről, amit a kiadói munkatársak szemszögéből most gondolt át először. Hangsúlyozta a kiadók szerepét az orvosi nyelvi norma alakításában.

A magyar orvosi nyelv oktatásának két helyszínéről számolt be Bősze Péter (Budapest) és Demeter Éva egyetemi docens (Szeged), akik elmondták, hogy egyre több diák jelentkezik ezekre a kurzusokra, de ahhoz, hogy az egyetemekről kikerülő új orvosgenerációk nyelvhasználatában, íráskészségében széles körben nyomot hagyjanak, kötelezővé kellene tenni ezen kreditek megszerzését.

A Bősze Péter és Laczkó Krisztina által összeállított orvosi nyelvi helyesírási útmutatóról megtudhatták a jelenlévők, hogy a közel egy évtizedes előkészítő munkálatok után lassan révbé ér a kézirat. Siptár Péternek, a Munkabizottság egyik nyelvész tagjának gondos nyelvi lektorálása is elkészült már.

Laczkó Krisztina és Prószéky Gábor (szintén az Orvosi Nyelvi Munkabizottság tagjai) beszéltek a szabályzat készítésének nyelvészeti szempontjairól. Idő hiányában sok kérdés egyelőre megválaszolatlan maradt, de a folytatás tervével zárta az összejövetelt Bősze Péter. Megköszönte az előadásokat és hozzászólásokat, és reményét fejezte ki, hogy az MTA végső állásfoglalása után rövidesen megjelenhet a *Magyar orvosi nyelv – Helyesírási útmutató* című munka, ami fontos mérföldkövet jelenthet az egységes magyar orvosi nyelv, a magyar orvosi szaknyelvi norma megteremtésében.

Dr. Bánki Judit



AZ ENDOKRIN ÉS ANYAGCSERE- BETEGSÉGEK GYAKORLATI KÉZIKÖNYVE

2. átdolgozott és bővített kiadás

Szerkesztette:

LEÖVEY ANDRÁS, NAGY V. ENDRE, PARAGH GYÖRGY, RÁCZ KÁROLY

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT., BUDAPEST, 2017

A könyv bemutatóját 2016. december 1-jén a budapesti Semmelweis Szalonban tartották.

A könyv 1. kiadása 2011-ben jelent meg, változatlan utánnomása 2014-ben. Akkor 46 szerzője volt, most 58, terjedelme akkor 705 oldalt tett ki, most 832 oldal.

Célja, műfaja: tankönyv szorgalmas orvostanhallgatóknak, számos szakvizsga jelöltjének, mindenképpen endokrinológus szakvizsga jelölteknek; ugyanakkor kézikönyv posztgraduális továbbképzés céljára; szemléletformáló és szakismereti tár.

Tisztelettel üdvözlöm a Medicina Könyvkiadó vezérigazgatóját, Farkasvölgyi Frigyesnét, akinek gondoskodó támogatását dicsérem, hogy kezünkbe vehetjük ezt a könyvet. Tisztelettel köszöntöm a könyv áldozatos munkájú szerkesztőit és a tudásukat közkinccsá tevő szerzők népes csoportját. Barátsággal nyújtom kezemet a kötet korábbi kiadása eddigi, valamint az új kiadás érdeklődő jövőbeli olvasóinak.

Itt az ideje, hogy valami szívhez szólót mondjak ebből az örömteli alkalomból. Kiváltképpen, hogy olyan korban élünk, amikor naprakész ismereteinket többnyire a világhálóról szedjük össze, és a szakfolyóiratok/szakkönyvek kiadása jelentős mennyiségben elektronikus formát ölt. De vajon tudnánk-e ma, hogy Isten mit üzent az ő népének, ha a Tízparancsolatát sms-ként vagy e-mailen küldi meg a dadogós Mózesnek, ahelyett hogy kötáblára véste volna ismételtlen is, ahonnan az ókor egyik csúcsteljesítményének számító könyvbe, a máig legtöbbet forgatott Bibliába átmásolták, majd a népeknek szinte minden nyelvére lefordították.

Meg aztán a papíralapú könyv olyan is, mint a házastársunk: esténként szívesen visszük magunkkal az ágyba. Ennek mindazonáltal van néhány feltétele: 1. Legyen jó illatú! Ennek a könyv megfelel. Kevés fűszeresebb illatot ismerek, mint a friss nyomdafestékét. Aztán, ahogyan öregszik az ember, úgy tanulja meg élvezni az ösnyomtatványok finoman porosodó buké-

ját is. 2. Legyen izgalmas, de legalábbis érdekes! Ehhez nem okvetlenül megválni szükséges tőle, amikor ráununk, ám időről időre kétségtelenül ráfér a frissítés. A szakkönyvekre mindenképpen. 3. Végül, ha ágyunkba fogadjuk, ne legyen túlságosan testes. A párna alá dugott könyv nyomja a tarkót; mellkasunkon lapozgatva pedig összepréseli a tüdőt; elalváskor lebucskázva szorongatja a vacsorával teli gyomrot. Új könyvünk ennek a kíváncsalmnak is megfelel: nem hízott el túlságosan a korábbi formájához képest.

A minap a Medicina Kiadó egyik boltja előtt tébláboltam. Néztam a kínálatot. Ott eszeltem ki a következő 6 verssort, Farkasvölgyiné Borikának ajánlva:

Könyves kirakat előtt

Orvosi szakkönyv végzete, hogy tudománya elévül;
lírán rozsdanyomot ritkán ejt az idő.

Csak hogy előbbit a tartalom az, mi eladni segíti,
míg évszázadokig sem fogy a boltban a vers.
Mindkettőre igazzá válhat a heinei jóslat:
bárhol a tűzbe vetik, embert éget a láng.

Az ám, az emberiség történetének hírhedt könyvégetései!

Az ókor egyik csodájaként számon tartott alexandriai könyvtárat az i. e. 3. században I. Ptolemaiosz Szóter alapította. Állománya 900 év alatt 7–800 000 műre gyarapodott. A példányokat a könyvtárosok kézi másolással szaporították, a más nyelvű szövegeket görögre ökö fordították. A könyvtár végső pusztulása i. sz. 640–642-ben következett be, amikor Amr ibn al-Ász seregei a várost elfoglalták, és I. Omár kalifa pa-rancsára az összes könyvet elégettették, mondván, hogy ami a Koránban nem olvasható, az megőrzésre nem érdemes.

Granadában 1499-ben Gonzalo Jiménez de Cisneros toledói érsek, a későbbi főinkvizítor 5000 iszlám teológiai könyv (köztük a Korán), filozófiai, történeti és természettudományos írásmű elégetését rendelte el; egyedül az orvostudományi könyveket kímélve meg, amelyeket Alcalá de Henaresbe szállíttatott megőrzés-re. A következő évben játszódik H. Heine: Almansor c. tragédiája (1820–1823). Az első felvonásban a kikeresztelkedett mór főszereplő száműzetéséből hazatér,

és házának toledói szolgájától értesül az előzményekről:

„... Das war ein Vorspiel nur, dort wo man Bücher
Verbrennt, verbrennt man auch am Ende Menschen
... Csak előjáték volt; hol könyvek égnék,
majd embereket vetnek tűzre végül ...

(ford.: J. J.)

A berlini Opernplatzon 1933. 05. 10-én náci elrendelésre 20–25 000 kötetnyi könyvet égettek el; köztük Heine verseit is. A 3. Birodalomban megjelent német költészeti antológiában Heine: Loreley c. balladája – hogy, hogy nem – mégis helyet kapott. Igaz, hogy a szerzőt így jelölték: „ein unbekannter deutscher Verfasser”.

Most azonban nem régi kötetek gyászos sorsán búslakodni jöttünk össze, hanem egy vadonatúj szakkönyv világra jöttén örülni. Üssük fel! Számozott alfejezetekre tagoltan 18 főfejezetet találunk: 1. Bevezetés a gyakorlati endokrinológiába. 2. A hypothalamus és a hypophysis betegségei. 3. A pajzsmirigy kórképei. 4. Kalcium-anyagcsere. 5. Mellékvese-betegségek. 6. Nemi mirigyek. 7. Az emésztőrendszer hormonjai és endokrin kórképei. 8. Multiplex endokrin neoplasiák és egyéb örökletes endokrin tumorok. 9. Autoimmun poliendokrin kórképek. 10. Az időskor endokrinológiája. 11. Hormontermeléssel járó malignus betegségek. 12. Diabetes mellitus. 13. A lipoprotein-anyagcsere zavarai. 14. Obesitas-anorexia. 15. Metabolikus szindróma. 16. Határterületi endokrinológia. 17. Endokrin és anyagcsere-betegségek szűrése, megelőzése felnőttkorban. 18. Függelék: dinamikus tesztek, referenciatartományok.

Néhány szubjektív megjegyzésem: Gyakorlati haszonnal jár, hogy a Diabetes mellitus fejezet 14 alfejezetével szinte külön könyvecske a könyvben; 105 oldalt foglal el. Különösen jelentős új ismereteket tartalmaz a súlyos állapotokhoz társuló Non-thyroidal illness alfejezet (3.9.). A határterületi endokrinológia három új alfejezettel gazdagodott: Gyógyszerek hatásai az endokriniumra (16.2.); Sport (16.3.); Növényi hor-

monok (16.4.). Didaktikai hasznú újdonság, hogy az 1–16. fejezetet felölelve a könyv végére önellenőrző tesztkérdéseket illesztettek.

Részemről még egy személyes mondat: A szerkesztők bizalmából az egyik fejezetnek magam is társszerzője vagyok. Aki megvásárolja, ill. forgatja ezt a könyvet, és ennek révén a mondott fejezetet felleli, kérem, fogadja a szerzőtárssal közös forró üdvözlőnként találkozásunk alkalmából.

A könyvismertető búcsúzásaként hadd idézzek egy elégikusnak sejtett latin szállóigét: „Habent sua fata libelli”. (A könyveknek megvan a maguk sorsa – szokták mondani szomorkás mosollyal). Pedig dehogy! A teljes eredeti verssor, ahonnan származik, ez volt: „... pro captu lectoris habent sua fata libelli”. (Az olvasó felfogó képességén múlik, hogy a könyvek sorsa mi lesz – ugye, ez egészen mást jelent.) Az i. sz. 2. századbeli mauritániai Terentianus „De syllabis” c. hexameterben írt poétikai tankönyvének végén, az 1282–1290. sorban így köszön el, és ajánlja művét az olvasók jóindulatába:

„... Lesznek, akik fecsegőnek tartják majd irományom;

vagy ki magamnál többre jutott, s kötetemben aligha

lát olyan ismeretet, min két szeme meg nem akadt még;

más pedig eltéved, híján kellő türelemnek;
könyvek sorsa: azon függ, hogy kibetűzve az ember képes-e általa bölccsé válni. De töletek én nem félek amúgy, hisz jól tudom azt, hogy e műnek a tárgyát

szorgalmas szeretettel tenmagatokba emelni
mind törekedtek. Nálatok el nem bukhat a könyvem.”

(ford.: J. J.)

A kiadó és a szerkesztők nevében magam is ezekkel a szavakkal búcsúzom.

Dr. Julesz János



BÚCSÚ RÁCZ KÁROLY PROFESSZOR ÚRTÓL

Dr. RÁCZ Károly professzor úr, belgyógyász-endo-krinológus, a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika egyetemi tanára, korábbi igazgatója, a Magyar Belgyógyász Társaság korábbi

elnöke, életének 67. évében súlyos, méltósággal viselt betegségben elhunyt. Tanítványaként és a II. Belgyógyászati Klinika jelenlegi igazgatójaként szomorú kötelességemnek teszek eleget azzal, hogy e sorokat írom.

Egész életét a betegellátás, oktatás és kutatás hármas egységének szentelte, reggeltől késő estig, nagy odaadással végezte munkáját.

A nagy belgyógyászok méltó utódaként széles körű alapossággal ismert sok belgyógyászati területet, igazi belgyógyászati polihisztor volt, mindazonáltal érdeklődési körének középpontjában az endokrinológia állt. RÁCZ tanár úr iskolát teremtett a II. Belgyógyászati Klinikán, ami tevékenysége nyomán a hazai endokrinológiai-molekuláris genetikai kutatások vezető intézményévé vált. Úttörő szerepe volt a neuroendokrin daganatos betegek ellátásában, izotópkezelésének megszervezésében, amelynek keretében már több mint 100 beteget küldhettünk ki külföldre. Betegeit nagyon körültekintően látta el, telefonja mindig elérhető volt segítségére szoruló betegei számára.

A Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Endokrinológiai és Anyagszervi Társaság elnökeként a hazai belgyógyászati és endokrinológiai tudományos élet meghatározó személyisége volt.

Tudományos elismertségét jelzi, hogy 2009 és 2015

között a Semmelweis Egyetem Doktori Tanácsának elnöke volt, és e mellett 2013–2015 között az Országos Doktori Tanács társelnöki tisztségét is betöltötte. PhD-programjában több kiváló szakember végezte tanulmányait. Témavezetői eredményességét mutatja a 15 PhD-fokozatot nyert hallgató, akiknek szakmai irányításában számtalan elfoglaltsága mellett mindig odaadással és nagy figyelemmel vett részt.

Szakmai elismertségét jelzi, hogy 2002-ben Pro Sanitate, 2010-ben Batthyány-Strattmann-, 2014-ben pedig Semmelweis-díjjal tüntették ki.

Több száz idegen és magyar nyelvű közlemény szerzőjeként kiemelkedő tudományometriai mutatói voltak. Montreálban és Párizsban vezető tudományos műhelyekben végzett kutatómunkát. Számos nyertes tudományos pályázat témavezetője volt. 1987-ben kandidátus, 10 évvel később pedig az orvostudományok doktora címet nyerte el. 2015-től az OTKA Klinikai Orvostudományok zsűrielnökeként is tevékenykedett.

2005-től 2010-ig az Orvosi Hetilap főszerkesztő helyettese, majd 2010-től az Orvosi Hetilap főszerkesztője. Állhatatos munkája eredményeként sikerült a bravúr, hogy az Orvosi Hetilap 2015-től impakt faktort kapott, ami egy csak magyar nyelvű cikkeket megjelenítő hetilap esetében kiemelkedő jelentőségűnek tartható.

Endokrinológiai és klinikai genetikai érdeklődésem kialakításában RÁCZ professzor úrnak meghatározó szerepe volt. Tudományos kutatói, oktatói és klinikusi hozzáállása mind példaértékű volt. Mai rohanó világunkban kivételes volt, hogy mindig volt ideje a kollégák és betegek problémáira. Nemcsak tudós, hanem olyan ember is volt, aki például szolgálhat a jelen és jövő orvosnemzedékeinek.

Dr. Igaz Péter

3 indikáció:



Hepatocellularis carcinoma



Előrehaladott vesesejtes carcinoma



RAI refrakter differenciált pajzsmirigyrák

Nexavar 200 mg filmtabletta (EU/1/06/342/001) ATC kód: L01XE0

H: 200 mg szorafenib filmtablettaként (szorafenib-tozilát formájában). **J:** Májsejt carcinoma és előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinoma olyan betegek esetén, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelésre alkalmatlannak tekinthetők és progresszív, lokálisan előrehaladott vagy áttétes, differenciált (papillaris/follicularis/Hürthle-sejtes) pajzsmirigy carcinoma olyan betegek esetén, akik refrakterek a radioaktív jódkezelésre. **A:** 2 x 400 mg naponta étkezés nélkül, vagy alacsony vagy közepes zsírtartalmú étkezéssel bevéve. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni. **E:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **M:** Fertőzés, lymphopenia, anorexia, hypophosphataemia, haemorrhagia (ideértve gastrointestinalis-, légúti- és agyvérzés), hypertonia, hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés, száraz bőr, kiütés, alopecia, kéz-láb bőrréakció, erythema, viszketés, ízületi fájdalom, kimerültség, fájdalom (száj, hasi, csont, daganat fájdalom és fejfájás), láz, testsúlycsökkenés, fokozott amilázaktivitás, fokozott lipázaktivitás, folliculitis, leukopenia, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, hypothyreosis, hypocalcaemia, hypokalaemia, hyponatraemia, depresszió, perifériás szenzoros neuropathia, dysgeusia, tinnitus, pangásos szívelégtelenség, myocardialis ischaemia és infarctus, kipirulás, orrfolyás, dysphonia, stomatitis (pl. szájszárazság, glossodynia), dyspepsia, dysphagia, gastrooesophagealis reflux-betegség, keratoacanthoma/laphámsejtes bőrrák, hólyagos dermatitis, akne, a bőr hámlása, hyperkeratosis, izomfájdalom, izomgörcsök, veseelégtelenség, proteinuria, merevedési zavar, asthenia, influenza-szerű megbetegedés, nyálkahártya-gyulladás, átmeneti transzaminázaktivitás-fokozódás. **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz). *Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!*

Helyi képviselő: Bayer Hungária Kft., 1123 Budapest, Alkotás u. 50.

A rövidített leírás forrásául szolgáló, hivatalos alkalmazási előírás dátuma: **2014. November**

Bruttó fogyasztói ár: 1.000.496 Ft.

TB támogatás mértéke: kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategória (37/c, 41. és 59. pont alapján). TB támogatás összege kiemelt indikációhoz kötött támogatás alapján: 1.000.196 Ft. Térítési díj: 300 Ft.

A 32/2004 ESzCsM rendelet 2. sz. melléklet kiemelt indikációhoz kötött támogatás alapján:

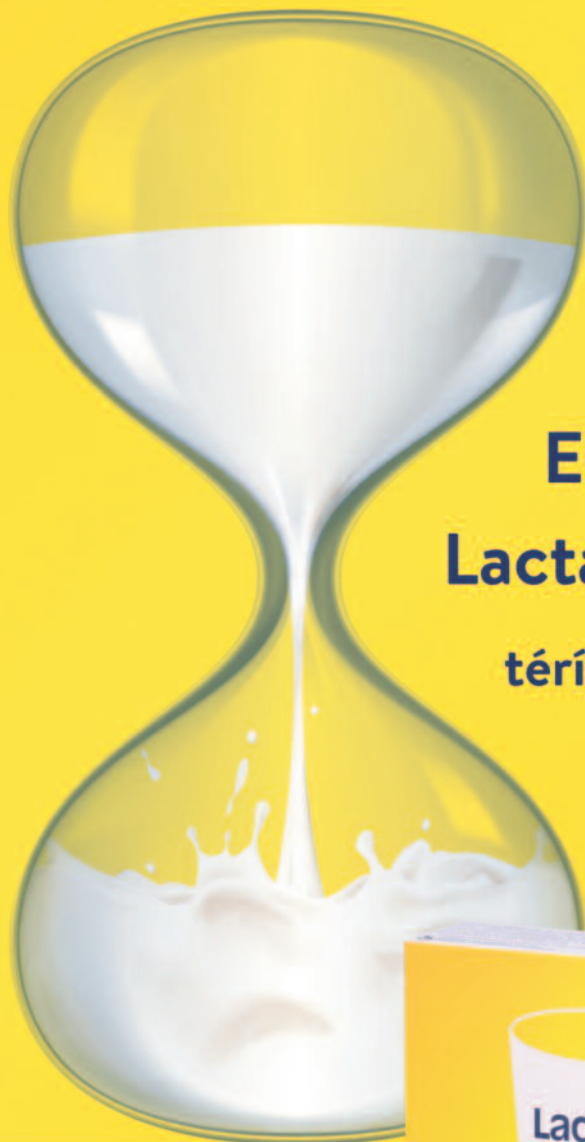
37/c pont: Metasztázáló vesesejtes carcinoma (MRCC) kezelésére – interferon vagy IL-2 kezelést követően, a folyamat WHO kritériumok szerint definiált progressziójáig – a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján a kijelölt intézmény urológus vagy klinikai onkológus szakorvosa az OEP által közleményben közzétett gyógyszereket.

41. pont: Intermediér vagy előrehaladott stádiumú [a barcelonai klasszifikáció szerinti (Barcelona Clinic Cancer Staging Classification - BCLC) B, C stádium], szövettanilag igazolt hepatocellularis carcinomában (BNO: C22.0) szenvedő, jó májfunkcióval (Child Pugh szerinti A stádiumú) rendelkező, megfelelő általános állapotú (ECOG 0-2) beteg kezelésére, amennyiben az előzetes lokoregionális terápia nem hoz megfelelő eredményt, vagy a beteg lokoregionális terápiára nem alkalmas, onkológus, intervenció radiológus, hepatológus és sebész szakorvos dokumentált közös döntése alapján, a folyamat WHO-kritériumok szerinti progressziójáig a kijelölt intézmény onkológus szakorvosa az OEP által közleményben közzétett gyógyszereket.

59. pont: Progresszív, lokálisan előrehaladott vagy áttétes, differenciált (papillaris, follicularis, Hürthle sejtes) pajzsmirigy carcinomában szenvedő betegek kezelésére, akik refrakterek a radioaktív jódkezelésre, amennyiben az alábbi kritériumok fennállnak, onkoteam dokumentált javaslata alapján - 18 évnél idősebb beteg - az elmúlt 16 hónapon belül progrediált RECIST szerint (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - terápiás válasz értékelési kritériumok szolid tumorok esetén) - legalább 1 mérhető RECIST lézió - performance status ECOG 0-2 - megfelelő máj, vese és hematológiai paraméterek - szérum TSH alacsonyabb, mint 0,5 mIU/L a kijelölt intézmény onkológus és endokrinológus szakorvosa által.

A mindenkor aktuális árak és a centrumok listája a www.oep.hu oldalon található.

Van, ami nem várhat!



Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*



- ✓ **GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE**
- ✓ **OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)**
- ✓ **1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ**
- ✓ **KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ**

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótablettát 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsonhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft; támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot (OGYI/32432/2015), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képvisellete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2016. október 1.



STRATHMANN