

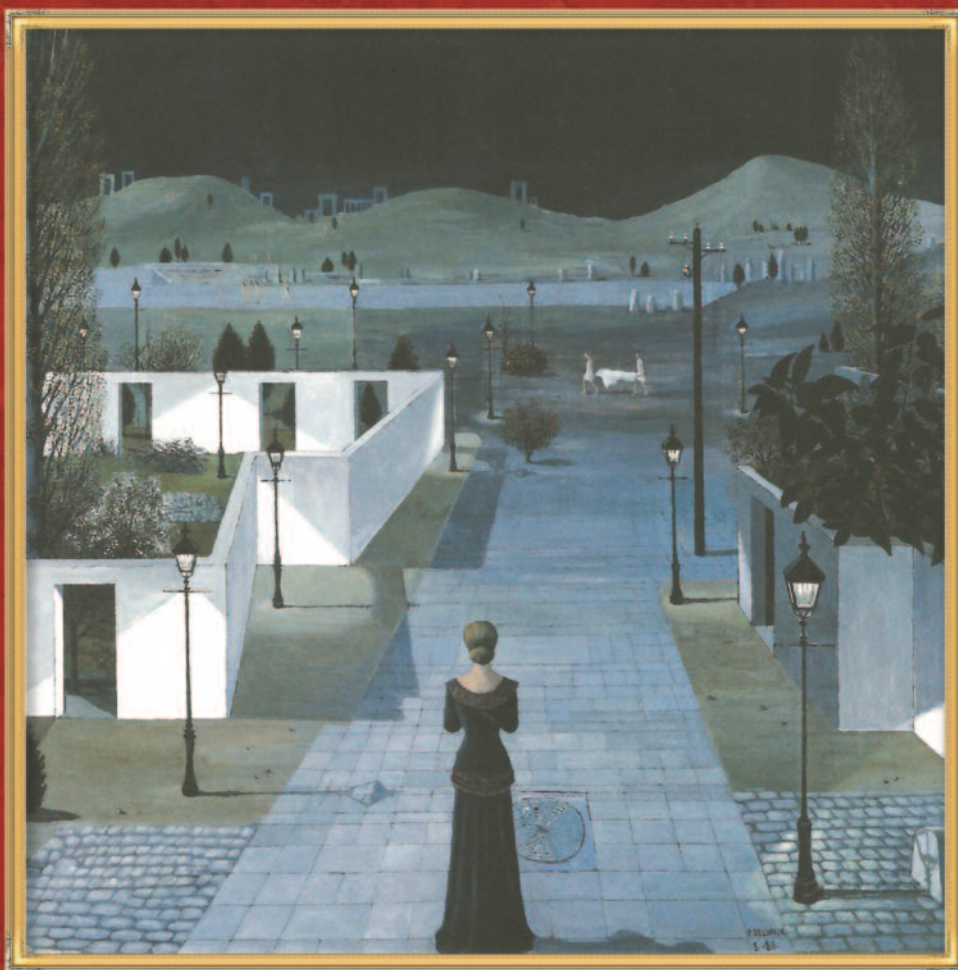
70

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



...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 igényelő 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. *Reflex-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 következne be. *Felnőtteknek* Nem szelektív, nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) okozta gastroduodenalis fekélyek megelőzésére, tartós NSAID-kezelést igényelő 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 májárosodásban 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 terápiaival kombinációban H. pylori-ozta 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 eradikációja 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 májárosodásban 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, szubsztituált benzimidazol-származékokkal, szójaoajjal vagy bármely segédanyaggal, illetve a kombinációs készítményekkel szembeni túlérzékenység. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** nem gyakori (<1/1000-<1/100): alvászavarok, fejfájás, szédülés, hasmenés, hányinger, puffadás, bőrkírtás, csipő-, csukló-, vagy gerinctörések. *Ritka* (<1/1000-<1/100): 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 figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Ez a gyógyszer olajmentes szójalecitint tartalmaz. Amennyiben a beteg allergiás magyorróval vagy szójával szemben, ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A készítmény maltitot tartalmaz. Ritkán előfordul, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető. A protonpumpa-gátlók főként nagy adagok és hosszú távú alkalmazás során (több mint 1 év), mérsékelten növelhetik a csipő-, csukló- és gerinctörések kockázatát, főként idősokban, vagy olyan betegeknél, akiknél egyéb ismert kockázati tényezők is fennállnak. Az orvosnak fontolára 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.

Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók: A pantoprazol csökkentheti azoknak a gyógyszereknek az abszorpcióját, melyek biohasznosulása a gyomor pH-jától függ pl. ketonazol, itakonazol, pozakonazol, erlotinib. Az atazanavir és egyéb, pH-tól függő abszorpciójú HIV gyógyszerek együttes alkalmazása atazanavirral nem javasolt. Kumarin-antikoagulánsokkal (pl. fenprocumon vagy warfarin) kezelt betegek esetén, javasolt a protrombin idő/INR monitorozása. Protonpumpa-gátlók nagy dózisú metotrexáttal (pl. 300 mg) történő együttes adása esetén a metotrexátszint emelkedését jelentették 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 kereset), Oszlatyozás 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 OGYEI dokumentum/engedély száma:** OGYEI/55805/2016 (20 mg); OGYEI/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, Keresztúti út 30-38. **Termékeink árváltoztatásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egységbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu**

Bővebb információkért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Arinformáció:

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 szabadárúak, az árak patikánként eltérőek lehetnek.

MAGYAR
GYÓGYSZER
KÖZÉP- ÉS KISVÁLLALATI ÉRTÉKESÍTŐ

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
Lezárás dátuma: 2017.02.17.

MB | MAGYAR
BRANDS
2016



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

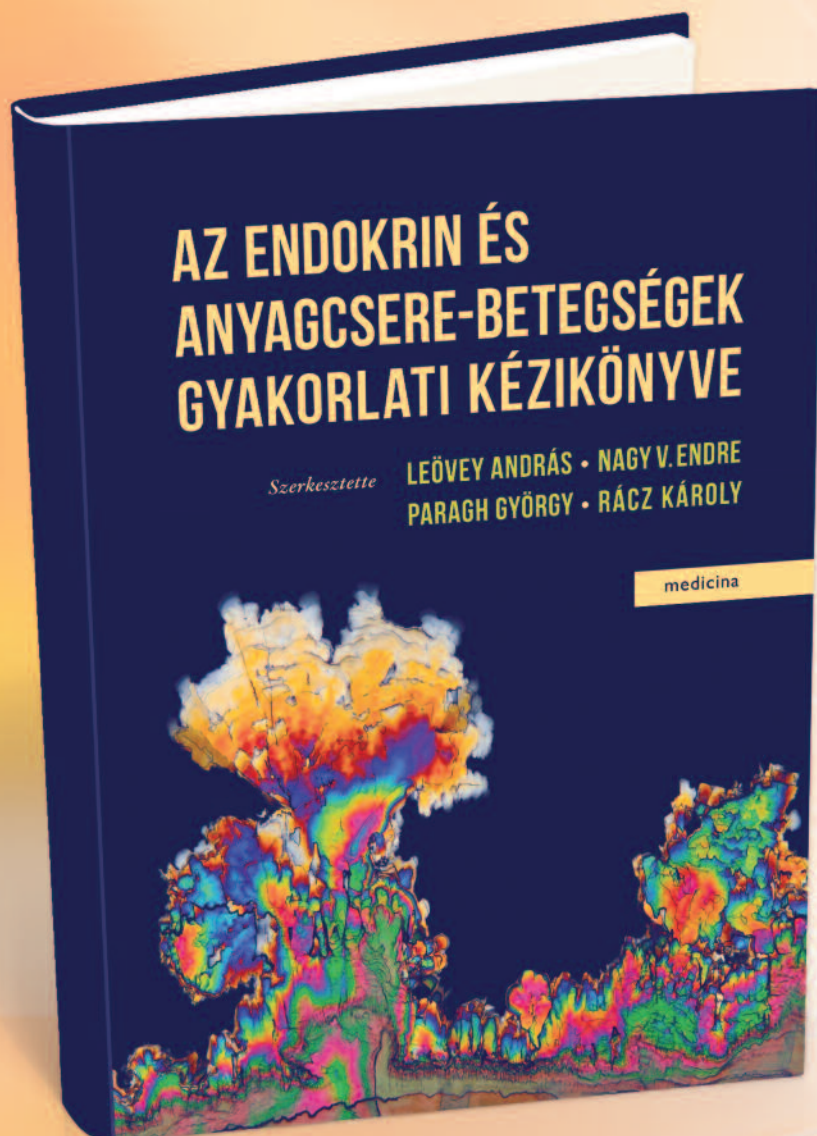
A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

		ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
DR. JANCsó ZOLTÁN	61	A NAGY SZÍV-ÉRRENDSZERI KOCKÁZATÚ BETEGEK ALAPELLÁTÁSI GONDOZÁSA, PROBLÉMÁK, LEHETŐSÉGEK
DR. DANK MAGDOLNA	71	AZ IMMUNONKOLÓGIA NAPJAINKBAN
DR. KOCSIS JUDIT DR. GRÁF LÁSZLÓ DR. JÁNVÁRY LEVENTE DR. HORVÁTH ZSOLT	78	A GYOMORDAGANATOK MULTIMODÁLIS KEZELÉSE
DR. MUNKÁCSY GYÖNGYI DR. GYÖRFFY BALÁZS	84	OFF-TARGET HATÁSOK SZÁMÍTÁSA TRANZKRIPTOMSZINTŰ ADATOK ELEMZÉSÉVEL
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. ANDRÁSI PÉTER DR. BAKUCZ TAMÁS DR. PÁLINKÁS DÁNIEL	88	PROTONPUMPAGÁTLÓK: A HATÉKONY SAVSZEKRÉCIÓ-GÁTLÁS ELŐNYEI ÉS LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSAI
DR. SZAUDER IPOLY	92	MIÉRT VAN ANNYI ALULKONTROLLÁLT HYPERTONIA? TERÁPIAREZISZTENCIA? OKOK ÉS MEGOLDÁSOK
DR. SÁNDOR JÓZSEF	98	A LAPAROSZKÓPOS SEBÉSZET ÚJ ÚTJAI
		KÉPES PATOLÓGIA
DR. KRUTSAY MIKLÓS	102	AZ OESOPHAGUS ROSSZINDULATÚ DAGANATAI
		MŰVÉSZET
MÉSZÁROS ÁKOS	103	EGY KÉP LEGYEN SZÉP. BREZNAY JÓZSEF KÉPEI A VIGADÓBAN
SZIGETI JENŐ	106	EGY KÖLTŐ KÉZIRATAI. KÉTSZÁZ ÉVE SZÜLETETT ARANY JÁNOS
DR. KRUTSAY MIKLÓS	109	A RÓMAI SPANYOL TÉR KÖRNYÉKE

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve második, javított és bővített kiadását veheti kezébe az Olvasó.

Az új kötet megőrizte az első verzió alapkoncepcióját, melynek lényege a klinikai gyakorlat hangsúlyozott megjelenítése, az endokrin és anyagcsere-betegségek korszerű diagnózisához és kezeléséhez szükséges ismeretek bemutatása.

Az alap kutatások eredményeinek köszönhetően a modern endokrinológia a betegségek egyre növekvő számában képes a háttérben álló folyamatokat molekuláris és genetikai szinten értelmezni, ami nélkülözhetetlenné tette a megértéshez szükséges új elméleti ismeretek tárgyalását. Célunk volt a klinikai gyakorlat és a megértést segítő elméleti háttér helyes arányait megtalálni, és az összefüggéseket a klinikai gyakorlat rendszerében egységbe foglalni.

Ára: 16 400 Ft
Terjedelme: 832 oldal
Mérete: 202 x 285 mm



Keresse könyveinket honlapunkon: **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Dank Magdolna

Belgyógyász, klinikai onkológus és farmakológus, a Semmelweis Egyetem Onkológiai Központjának igazgatója, habilitált egyetemi docens. PhD-munkáját emlőrákból, habilitációját gyomorrákból írta a Patológiai Doktori Iskola-ban, melynek titkára is egyben, altémavezető. Hazai és nemzetközi tudományos társaságok aktív tagja.

Dr. Herszényi László

1985-ben végzett a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1987–2016 között a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. 2016. július 1-től az MH Egészségügyi Központ (Honvéd Kórház) Gasztroenterológiai osztályának osztályvezető főorvosa. PhD-fokozatát 1997-ben szerezte, 2010-ben habilitált, 2010 óta az MTA doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus és klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben egészségügyi menedzseri másoddiplomát szerzett a Semmelweis Egyetemen. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöke, a Magyar Belgyógyász Társaság főtítkára, a Gasztroenterológiai-Hepatológiai Szakmai Kollégium tagja. A Magyar Gasztroenterológiai Társaságot több éven át képviselte az Európai Nemzeti Gasztroenterológiai Társaságokat egyesítő Bizottságban (UEG National Societies Committee) és az Európai Gasztroenterológiai Oktatási Bizottságban (UEG Education Committee). Az EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) vezetőségi tagja. Az Olasz Kormány és a NATO ösztöndíjasaként 1993–1996 között külföldi tanulmányúton vett részt, a pado-vai Egyetemen tevékenykedett. Tudományos és szakmai kitüntetései, pályadíjai: Bolyai János Posztdoktori Kutatási Ösztöndíj, Békésy György Posztdoktori Ösztöndíj, „A rák ellen, az emberért, a holnapért” Alapítvány Díj, „ASTRA-Pharmaceutical” Gasztroenterológiai Díj, Award of the „Synthelabo Recherche”, „A belgyógyászat területén végzett kiváló kutatómunkáért és gyógyító tevékenységért” Alapítványi Díj, Rolf Madaus-díj, Simor Pál Alapítvány „Pro optimo merito in Pancreatico-Oncologia” díja, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hetényi-díja. Több hazai és nemzetközi szakmai folyóirat szerkesztőbizottságának tagja.

Dr. Jancsó Zoltán

Háziorvos szakorvos, szakokleveles orvos jogász, egyetemi adjunktus, tanszékvezető helyettes a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszékén. PhD tudományos fokozattal rendelkezik. Kutatási területei: kardiovaszkuláris (CV) rizikótényezők epidemiológiája, nagy CV-kockázatiak gondozása az alapellátásban, prehospitális sürgősségi ellátás, orvos jogi kérdések.

Dr. Kocsis Judit

Orvosi diplomáját 1992-ben szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. 1992-től a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikáján kezdett dolgozni, 1997-ben belgyógyászatból, 1999-ben klinikai onkológiából, majd 2005-ben klinikai farmakológiából tett szakvizsgát. 2012-ben európai onkológiai szakképzést, 2014-ben palliatív terápia licencet szerzett. 2005-ben szerezte PhD-fokozatát a Semmelweis Egyetem doktori iskolájában, szintén itt habilitált 2012-ben. 2013. július 1-től a Debreceni Egyetem ÁOK Onkológiai Intézet Onkológiai Nem Önálló Tanszék tanszékvezető docense.

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. Lehoczy 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. Gasztorny Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járay 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 Malfhertheiner (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>

Dr. Munkácsy Gyöngyi

A Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Karán 2007-ben szerzett diplomát molekuláris biológia szakirányon. A Semmelweis Egyetemen emlőtumrok biomarkereinek kutatásával kezdett foglalkozni, doktori diplomáját is ebből a témából szerezte 2012-ben a Patológiai Tudományok doktori iskolában. Jelenleg MTA-posztdoktor kutatói ösztöndíjas, fő kutatási területe a gyermektumrok mutációival összefüggő egyéni terápia vizsgálata.

Dr. Sándor József

Egyetemi tanár. A Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1965-ben szerzett általános orvosi diplomát, 1970-ben nyert sebész szakorvosi képesítést. Munkássága a Semmelweis Egyetem III. Sz. Sebészeti Klinikájához kötődik, újraalakulása óta az egyetem Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Intézetének tudományos szaktanácsadója. Több évtizedes sebészeti, oktatói tevékenysége mellett tudományos munkásságáról több mint kétszáz közleményben számolt be, háromszáz előadást tartott hazai és nemzetközi fórumokon, meghívott előadó volt a világ számos vezető egyetemén (Harvard, Yale, UCLA, Keio). Számos hazai és nemzetközi tudományos társaság tagja és tisztségviselője, egy ciklusban az International Society of Surgery tanácsnoka volt. Alapító társelnöke a Japán-Magyar Sebész Társaságnak. 2001-ben az Amerikai Sebészek Gastro-intestinalis – Endoszkópos Sebészeti Társasága (SAGES), 2009-ben a Japán Endoszkópos Sebészeti Társaság választotta tiszteleti tagjává. Úttörő szerepe volt a hazai laparoszkópos sebészet megindításában.

Dr. Szauder Ipoly

Belgyógyász, kardiológus, hipertónológus, PhD, European Cardiologist of ESC, European Hypertension Specialist of ESH. Kórházi belgyógyász osztályvezető főorvos 2001–2008 (Csepeli Kórház, OPNI). 2008-tól a Vecsési, a Pestszentimrei Kardiológia-Hypertonia Szakrendelés és a Budapesti Kardiológiai Diagnosztikai Központ vezetője. A hypertóniás szívbetegség mint új klinikai entitás hazai bevezetője: „Hypertóniás szívbetegség monográfiája” (2011) ötletadó főszerkesztője, három könyvfejezet szerzője. 1976 óta 153 publikáció: 3 szakkönyv, 4 könyvfejezet, 1 ismeretterjesztő könyv, 32 közlemény, 113 kongresszusi, illetve orvostovábbképző előadás a belgyógyászat, kardiológia, sportkardiológia, hipertónológia tárgykörében. Az 1993-ban általa kidolgozott, közreadott szakmai elvi alapok felhasználásával készült a „Cardiotens” nevű egyidejű ambuláns vérnyomás- és EKG-monitor, amelyet ma már széleskörűen alkalmaznak. 1991–2008 között az Orvostovábbképző Egyetem, a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék oktatója, posztgraduális orvos- (rezidens-) képzések vezetője a belgyógyászat és a kardiológia tárgykörében.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2017/3. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Tornai Tamás: A bél működésének változása és annak jelentősége

Szekanecz Zoltán: Az emésztőrendszer szisztémás amyloidosisa

Farkas Klaudia: Start és stop: Az IBD biológiai kezelésének indítása és leállítása – a lehetséges stratégiák

Winkler Gábor: Szulfanilureák: hypoglykaemia, béte-sejt-kimerülés, súlygyarapodás. Állítások, nézetek és igazolható háttérük. Újabb adatok a differenciált szulfanilureakezelés kérdésköréhez

Taller András: Az eosinophil oesophagitis kezelésének kihívásai

Patai Árpád: Van-e kapcsolat az appendix és a colitis ulcerosa kóreredete között?

Domján Gyula: Új lehetőségek, abszorpciós technikák a plazmaferéziskezelésben

A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekció Ülése

A NAGY SZÍV-ÉRRENDSZERI KOCKÁZATÚ BETEGEK ALAPELLÁTÁSI GONDOZÁSA, PROBLÉMÁK, LEHETŐSÉGEK

Dr. Jancsó Zoltán^(1, 2)

(1) Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék, Népegészségügyi Kar, Debreceni Egyetem

(2) Családorvos Kutatók Országos Szervezete (CSAKOSZ)

ÖSSZEFOGLALÁS: A nagy kardiovaszkuláris kockázatú páciensek gondozási eredményességének felmérése több európai vizsgálat tárgya volt az elmúlt 15 évben. A közlemény célkitűzése két alapellátási felmérés bemutatása, amelyet a szerző munkacsoportja 2010–2011-ben, ill. 2014–2015-ben végzett, ezek eredményeinek elemzése és összehasonlítása a European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) III. és IV. vizsgálatok primer prevenció alvizsgálatainak eredményeivel. A szerzők első vizsgálatába 20 háziorvosi praxis 679, a második pilot fázisába 12 háziorvosi praxis 205 nagy kardiovaszkuláris kockázatú páciense került bevonásra. Céltértekként a vérnyomás, összkoleszterin, LDL- és HDL-koleszterin, triglicerid, valamint diabeteseknél a HbA_{1c} vonatkozásában az V. és VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferenciák által meghatározottak szerepeltek. Értékelésre kerültek továbbá a dohányzás, BMI, haskörfogat rizikóparaméterek is. A két hazai vizsgálat eredményeit összevetve, a közöttük eltelt 5 év alatt nem volt megfigyelhető lényeges javulás a hypertonia, dyslipidaemia, ill. 2-es típusú diabetes mellitus terápiás kontrollja tekintetében. A hazai céltértekelés a vérnyomás tekintetében lényegesen jobbnak, az LDL-koleszterin tekintetében közel azonosnak, a HbA_{1c} tekintetében pedig lényegesen rosszabbnak bizonyult az EUROASPIRE IV. eredményeivel összehasonlítva. A gondozási eredményesség javítása érdekében mindenképp szükséges olyan multidiszciplináris teamek biztosítása, amelyek egészségügyi szakemberei képesek megfelelő életmód-intervenció nyújtására a nagy kockázatú páciensek számára az alepellátásban is.

Kulcsszavak: háziorvosi alapellátás, 2-es típusú diabetes mellitus, dyslipidaemia, EUROASPIRE, hypertonia, kardiovaszkuláris kockázat, kardiovaszkuláris prevenció, nagy kockázat

Jancso Z: CONTINUING CARE OF PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN PRIMARY CARE, PROBLEMS AND OPPORTUNITIES

SUMMARY: Assessment of the effectiveness of continuous care of patients with high cardiovascular risk was a subject of many European studies in the past 15 years. This paper aims presenting the results of two primary care surveys conducted by the working group of the author in 2010-11 and 2014-15 in Hungary, comparing their results to the primary care arms of the European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) III. and IV. studies. Patients with high cardiovascular risk were selected: 679 within 20 primary care practices in the first survey and 205 within 12 practices in the pilot phase of the second survey. Recommendations of the 5th and 6th Hungarian Cardiovascular Consensus Conferences were used as target levels for blood pressure, total-, LDL-and HDL-cholesterols, triglyceride, and HbA_{1c} (in diabetics). Other cardiovascular risk factors: smoking, BMI, waist-circumference were also considered. Comparing the findings of the 2 Hungarian studies, remarkable improvement couldn't be observed within the past 5 years regarding therapeutic control of hypertension, dyslipidaemia and type 2 diabetes. Target value achievements of hypertensive patients were significantly higher, LDL-cholesterol was almost the same, and HbA_{1c} was significantly lower in Hungary than in the primary care arm of EUROASPIRE IV. Study. There is an urgent need to improve primary care services in Hungary, to establish multidisciplinary teams with other health care professionals providing lifestyle interventions in primary care as well.

Keywords: cardiovascular risk, cardiovascular prevention, dyslipidaemia, EUROASPIRE, high risk patients, Hungary, hypertension, primary care, type 2 diabetes

Magy Belorv Arch 2017; 70: 61–70.

A kardiovaszkuláris megbetegedések első helyen állnak a fejlett világ országainak mortalitási statisztikái-

ban. Ezen betegségek primer és szekunder prevenciója tehát alapvető prioritás az európai országok népegész-

ségügyi programjaiban, amelyek minél eredményesebb megvalósítása érdekében több évtizede komoly erőfeszítéseket tesznek az érintett hazai és nemzetközi szakmai társaságok is. Az első vonatkozó közös európai irányelv e tárgyban 1994-ben, a második – már itthon is nagyobb nyilvánosságot kapó – pedig 1998-ban jelent meg.²⁰ Az igazi áttörést a harmadik ilyen irányelv¹, a Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) 2003-as megjelenése hozta el, amely már európai epidemiológiai adatokon alapult, a végzetes és globális kardiovaszkuláris események kockázatára koncentrált a rizikó meghatározásakor. Ezek mellett támpontokat adott az egyes rizikóparaméterek vonatkozásában elérendő célértékek, illetve a preventív célú nem gyógyszeres és gyógyszeres terápia kérdéseiben is. Ehhez kapcsolódóan 2003-ban tartották meg az érdekelt hazai szakmai társaságok részvételével az I. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferenciát (MKKK), amelynek ajánlása szintén a SCORE irányelven alapult és a globális kardiometabolikus rizikószemléletet tükrözte. Immáron a VI. közös európai ajánlás hatályos,¹² amely beépítette az eltelt több mint tíz év kutatási eredményeit. Az MKKK ezzel párhuzamosan, további nemzetközi ajánlások figyelembevételével is, 2 évente jelenteti meg irányelveit, amelyek közül jelenleg a VI. az aktuális.⁸

Az európai és hazai irányelvek gyakorlati alkalmazása eredményességének felmérésére is több vizsgálat indult. Ezek közül kiemelkednek a European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) studyk, amelyek az 1990-es évek közepén kezdődtek, és ahol a III., illetve IV. vizsgálat (előbbi 2006–2007-ben, utóbbi 2014–2015-ben folyt) során önálló alapellátási alvizsgálat is zajlott. Ezekben először 12, majd 14 európai ország primer prevenciók gyakorlatának eredményeit elemezték.^{6,7} Ezek a kardiovaszkuláris betegségben még nem szenvedő, de nagy kockázatú, hypertonia, 2-es típusú diabetes mellitus (DM) vagy dyslipidaemia miatt kezelt páciensek egészségmagatartását, túlsúlyát, illetve elhízását, valamint igen hangsúlyosan a vérnyomás, lipid- és szénhidrátanyagcsere-paraméterek esetében a célértékelérés sikerességét, továbbá ezek egyes terápiás vonatkozásait elemezték. E vizsgálatok eredményei igen jó összevetési alapot adnak a hazai gondozási gyakorlat értékeléséhez.

Hazánkban is sor került néhány olyan felmérésre, amelyek a primer, illetve szekunder kardiovaszkuláris prevenció gyakorlati eredményeit vizsgálták, a vizsgálati populációk és az alkalmazott módszerek azonban különbözőek voltak. A hazai REALITY, ill. Multi-GAP vizsgálatok^{9, 10} a lipidcélértékek elérésének vonatkozásában megállapították, hogy a szakrendeléseken/szakambulanciákon gondozottak körében a célértékelérés magasabb arányú volt, mint a háziorvos által gondozottak esetében, az évek előrehaladtával azonban ez a különbség csökkent.

A nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkezők

azonosítása, gondozásba vétele és a gondozás hosszú távú, megfelelő, a fenti irányelveken alapuló kivitelezése alapvető feladata a háziorvosi praxisok tevékenységének, együttműködve az érintett járó- és fekvőbeteg-szakellátókkal. Ennek megfelelően tanszékünk már a 2000-es évek elejétől fogva vizsgálja a kardiovaszkuláris rizikót meghatározó egyes paraméterek gondozási eredményeit. 2002–2003-ban a hypertonia, dyslipidaemia, 2-es típusú cukorbetegség, még mint önálló entitások gondozási eredményességét vizsgáltuk északkelet-magyarországi praxisokban.^{2,3,4} Első olyan vizsgálatunk, ahol célzottan az aktuális MKKK irányelv kritériumrendszere szerint azonosított, nagy kockázatú páciensek körében vizsgáltuk a rizikóparaméterek esetén a célértékelérést, illetve az alkalmazott terápiás módszereket, 2010–2011-ben zajlott.¹⁶ E közleményünk szövegében erre, mint első saját vizsgálatunkra hivatkozunk. Ezen vizsgálat kardiovaszkuláris tünetektől mentes, nagy kockázatú alcsoportjának eredményei nagyon jól összevethetők voltak az EUROASPIRE III. primer prevenciók vizsgálatának adataival.⁶ Következő, lényegében azonos célkitűzésekkel és beválasztási feltételekkel jellemezhető, jelen közleményben második saját vizsgálatunkként hivatkozott, országos felmérésünk 2014–2015 fordulóján kezdődött, és jelenleg is tart. Ennek pilot fázisa, amely az északkelet-magyarországi régióban zajlott, már lezárult, eredményeit itt ismertetjük, amelyek jól összevethetők a EUROASPIRE IV. primer prevenciók vizsgálatának eredményeivel,⁷ ahol a célértékek az V. közös európai ajánláson alapulnak.¹¹

Jelen közleményben célkitűzésünk tehát két saját vizsgálatunk legfontosabb eredményeinek bemutatása, a köztük eltelt kb. 5 év alatt bekövetkezett változások elemzése, illetve hazai eredményeink értékelése volt az EUROASPIRE III. és IV. primer prevenciók felmérési adatainak tükrében.

Betegek és módszerek

Saját, a nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező páciensek gondozásának felmérésére irányuló első vizsgálatunkban, illetve a második pilot fázisában 20, illetve 12 északkelet-magyarországi háziorvosi praxis vett részt. A praxisok fele városi, másik fele falusi környezetben működött. Az első vizsgálat adatgyűjtési időszaka 2010–2011-ben, míg a második vizsgálat pilot fázisáé 2014–2015 fordulóján zajlott. A vizsgálatok során olyan 18 év feletti páciensek kerülhettek bevonásra, akik legalább egy éve gondozás alatt álltak hypertonia, 2-es típusú diabetes mellitus, dyslipidaemia vagy e kórállapotok bármely kombinációjának fennállása miatt. A páciensek bevonására a háziorvos által, konszekutív módon, az adott praxisra meghatározott keretszám eléréséig került sor. A bevontakról a praxisteam kitöltötte a megfelelő kérdőíveket, amelyeket tanszékünkön dolgoztunk fel. Fontos, hogy itt került meghatározásra az is, hogy a háziorvos által

bevont, gondozott beteg valóban nagy kockázatúnak minősül-e, első vizsgálatunkban az V., a másodikban a VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferen-

cia (MKKK) által kiadott ajánlás alapján.^{8, 17} Vizsgálatainkban kizárólag az ilyen módon azonosított, nagy kockázatú személyek adatai kerültek feldolgozásra. Az

1. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázatbesorolás az V. és VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása (MKKK) szerint^{8, 17}

KOCKÁZATBESOROLÁS AZ V. MKKK SZERINT	KOCKÁZATBESOROLÁS A VI. MKKK SZERINT
Igen nagy kockázat: • Coronariabetegség + ◦ Diabetes mellitus (2-es típus vagy 1-es típus micro- vagy macroalbuminuriával) vagy ◦ Metabolikus szindróma vagy ◦ Erős dohányzás vagy ◦ Krónikus vesebetegség vagy ◦ Perifériás érbetegség • Akut coronaria szindróma • Ischaemiás stroke • Kritikus végtagischaemia Nagy kockázat: • Atheroscleroticus eredetű coronaria-, cerebralis vagy perifériás érbetegség • Diabetes mellitus (2-es típus vagy 1-es típus micro- vagy macroalbuminuriával) • Krónikus vesebetegség	Igen nagy kockázat: • Akut súlyos állapotok: akut coronaria szindróma, stroke, kritikus végtagischaemia • Klinikailag igazolt vagy invazív/nem invazív módszerrel dokumentált atheroscleroticus coronaria-, cerebralis, ill. perifériás érbetegség* • Súlyos krónikus vesebetegség (eGFR <30 ml/min/1,73 m² és proteinuria) • Diabetes mellitus (1-es vagy 2-es típus) és ≥1 nagy rizikófaktor (RF^{**}) és/vagy szervkárosodás • Familiáris hypercholesterinaemia • SCORE ≥10%/10 év * Korábbi szívinfarktus, ischaemiás stroke, aortaaneurysma, coronaria/carotis/perifériás revaszkularizációs beavatkozás; coronariaangiográfia, UH, MR, CT, stressz-echokardiográfia vagy SPECT, carotis IMT, coronaria kalcium score ** RF (nagy kockázati tényezők): életkor, dohányzás, hypertonia, magas koleszterinszint
Kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú állapot: Igazolt szubklinikus atherosclerosis: • Képzővizsgálattal (UH, CT, MR) igazolt atherosclerosis vagy plakk • Boka-kar index ≤0,9 Legalább egy súlyos kockázati tényező: • Egyes súlyos rizikófaktorok jelenléte (ezek önállóan is nagy kockázatot generálnak): ◦ Összkoleszterin >8,0 mmol/l ◦ RR >180/110 Hgmm ◦ Testtömegindex (BMI) >40 kg/m² ◦ Becsült GFR <60 ml/min ◦ Micro- vagy macroalbuminuria, proteinuria ◦ Familiaritás (korai kardiovaszkuláris esemény: férfi <55 év, nő: <65 év) ◦ Balkamra-hipertrofia Rizikóegyüttesek: • SCORE: ≥5 <10%/10 év • Metabolikus szindróma (IDF szerint, haskörfogat férfi: >102 cm, nő: >88 cm) • Legalább három hagyományos plusz egy reziduális kockázati tényező	Nagy kockázat: • Kardiovaszkuláris tünetek nélküli szubklinikus, nem invazív módszerrel kimutatott atherosclerosis vagy plakk (UH, MR, CT) • Boka-kar index ≤0,9 • Diabetes mellitus (1-es vagy 2-es típus) és 0–1 nagy rizikófaktor (RF) • Krónikus vesebetegség (eGFR: 30–60 ml/min/1,73 m² és/vagy proteinuria) • Familiaritás (korai kardiovaszkuláris esemény: férfi <55 év, nő: <65 év) • Egyes súlyos rizikófaktorok jelenléte (ezek önállóan is nagy kockázatot generálnak): ◦ RR >180/110 Hgmm ◦ Atherogen dyslipidaemia, egyéb familiáris atherogen dyslipidaemia ◦ Testtömegindex (BMI) >40 kg/m² ◦ Metabolikus szindróma • SCORE: ≥5 <10%/10 év
Közepes kockázat: • SCORE: 2–4%/10 év	Közepes kockázat: • SCORE: 2–4%/10 év
Kis kockázat: • SCORE: 0–1%/10 év	Kis kockázat: • SCORE: 0–1%/10 év

ajánlásoknak megfelelően a nagy kockázatú populációt további alcsoportokra bontottuk, így első vizsgálatunkban három, a másodikban két alcsoportnak megfelelően elemeztük az eredményeket. A kérdőívek olyan előzményi adatokra, fizikális vizsgálati és laboratóriumi eredményekre, valamint terápiás információkra vonatkoztak, amelyek alapján a kardiovaszkuláris kockázatbesorolás pontosan elvégezhető, a terápia hatékonysága, a célértékek elérése megfelelően elemezhető és értékelhető volt. Az V. és VI. MKKK kockázatbesorolási kritériumait az 1. táblázat foglalja össze, a kockázati csoportoknak megfelelő célértékek pedig a 4. és 5. táblázatban találhatók. Laboratóriumi eredmények vonatkozásában kizárólag megfelelően akkreditált hazai laboratóriumok leleteit fogadtuk el. Tekintettel arra, hogy az LDL-koleszterin direkt meghatározására a legtöbb esetben nincs lehetőség, a laboratóriumok által kibocsájtott leleteken a Friedewald-képlet alapján számított értékek szerepeltek.¹³ A célértékek elérésének vizsgálatakor a vérnyomás, a szénhidrát- és lipid-anyagszere-paramétereknél az utolsó egy évben mért, legutolsó, maximum három értéket vettük figyelembe.

A statisztikai feldolgozás során a folyamatos változók összehasonlítására Student-féle kétmintás t-próbát, kategorikus változók esetében chi-négyzet-próbát al-

kalmaztunk. A szignifikanciaszint $p < 0,05$ volt. Az analízisekhez STATA 10.1 szoftvert használtunk.

Eredmények

A vizsgálati populáció első vizsgálatunkban 679 fős, második vizsgálatunk pilot fázisában 205 fős volt. Az egyes vizsgálati populációk nem és kor szerinti megoszlását, ill. a gondozásban töltött időt a 2. táblázat mutatja be. A résztvevők átlagéletkora $62,3 \pm 11,5$, ill. $62,7 \pm 10,8$ év volt. A gondozásban eltöltött átlagos időtartam pedig $8,7 \pm 6,4$, ill. $10,2 \pm 7,4$ évnek adódott.

A saját vizsgálatainkban, valamint a EUROASPIRE IV. alapellátási vizsgálatában a résztvevők testtömegindex (BMI), haskőrfogat, ill. dohányzási szokások szerinti megoszlását a 3. táblázat rögzíti. A 25 kg/m^2 feletti BMI-jű betegek aránya két saját vizsgálatunkban – időrendi sorrendben – 81,8%, ill. 84,3% volt, elhízást pedig 40,6%-ban, ill. 38%-ban regisztráltunk. Kóros haskőrfogatértékkel (férfiak: $>102 \text{ cm}$, nők: $>88 \text{ cm}$) a résztvevők 64,3%-a, ill. 60%-a rendelkezett. A teljes gondozotti populáció 21,6%-a, illetve 21,7%-a dohányzott, időrendi sorrendben.

Az V., ill. VI. MKKK ajánlásainak megfelelő vérnyomás-, lipid- és HbA_{1c} -célértékeket, illetve azok el-

2. táblázat. Vizsgálati populációk kor és nem szerinti megoszlása és a gondozásban eltöltött idő hazai vizsgálatainkban¹⁶

	I. hazai vizsgálatunk			II. hazai vizsgálatunk (pilot fázis)		
Vizsgálat ideje	2010–2011			2014–2015		
Korcsoportok (év)	18–35	36–60	>60	18–35	36–60	>60
Férfi (fő)	8	133	179	2	40	51
Nő (fő)	2	131	226	0	42	70
Összesen (fő)	10	264	405	2	82	121
Átlagéletkor (év $\pm$ SD)	$62,3 \pm 11,5$			$62,7 \pm 10,8$		
Gondozásban töltött idő (év $\pm$ SD)	$8,7 \pm 6,4$			$10,2 \pm 7,4$		

3. táblázat. Testtömegindex (BMI), haskőrfogat és dohányzási szokások alakulása hazai vizsgálatainkban¹⁶ és a EUROASPIRE IV. primer prevenció vizsgálatában⁷

	I. hazai vizsgálatunk	II. hazai vizsgálatunk (pilot fázis)	EUROASPIRE IV.
Vizsgálat ideje	2010–2011	2014–2015	2014–2015
BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ (%)	81,8	84,3	83,4
BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ (%)	40,6	38,0	43,5
Kóros haskőrfogat (%) (férfi: $>102 \text{ cm}$, nő: $>88 \text{ cm}$)	64,3	60	63,9
Dohányzók (%)	21,6	21,7	16,6

4. táblázat. Hazai vizsgálati eredményeink a vérnyomás, LDL-koleszterin-, triglicerid-, HDL-koleszterin-, HbA_{1c}-célértékek elérése tekintetében¹⁶

	I. hazai vizsgálatunk			II. hazai vizsgálatunk (pilot fázisa)	
Vizsgálat ideje	2010–2011			2014–2015	
Vizsgálati terület	ÉK-magyarországi háziorvosi praxisok			ÉK-magyarországi háziorvosi praxisok	
Kockázatbesorolás alapja	V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia Ajánlása			VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia Ajánlása	
Teljes vizsgálati populáció	679 fő			205 fő	
Kockázati szint	I. Kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatúak	II. Nagy kockázatúak	III. Igen nagy kockázatúak	I. Nagy kockázatúak	II. Igen nagy kockázatúak (nagyobbrészt megfelel az V. MKKK ajánlás II. + III. csoportjának)
	VÉRNYOMÁS				
Célérték (Hgmm)	<140/90	<130/80	<130/80	<140/90 DM: <140/85 Nephropathia + proteinuria: <130/80	
Célértéket elérők aránya (%)	75,8	37,1	30,1	75,0	42,7
	LDL-KOLESZTERIN				
Célérték (mmol/l)	<3,0	<2,5	<1,8	<2,5	<1,8
Célértéket elérők aránya (%)	47,5	33,3	10,7	34,0	11,0
	TRIGLICERID				
Célérték (mmol/l)	<1,7			<1,7	
Célértéket elérők aránya (%)	38,5	55,2	42,1	32,0	40,1
	HDL-KOLESZTERIN				
Célérték (mmol/l)	>1,0 (férfi), >1,3 (nő)			>1,0 (férfi), >1,3 (nő)	
Célértéket elérőkaránya (%)	71,6	65,6	64,1	75,6	72,0
	HbA _{1c} (csak DM esetén)				
Célérték (%)	<7,0			6,0–8,0	
Célértéket elérők aránya (%)		48,8	38,9	73,1	64,1
<7%-ot elérők aránya (%)		42,0		40,0	

érésének megoszlását az egyes kockázati csoportoknak megfelelően, saját vizsgálatunkban a 4. táblázat mutatja be.

Látható, hogy a kockázati besorolás VI. MKKK irányelvben bekövetkezett változása miatt első vizsgálatunkban a nagy kockázatúaknak még három, a másodikban már csak két alcsoportját különböztetjük meg (a besorolási kritériumokat lásd az 1. táblázatban). A kardiovaszkuláris betegségek jelenlététől mentes, de nagy kockázatú páciensek (I. jelűek) körében a célvérnyomás elérése a páciensek kb. háromnegyedében volt sikeres mindkét vizsgálatban. Az első vizsgálatunk II. és III. alcsoportjában a sikerességi arány már csupán 37,1, illetve 30,1% volt, amely második vizsgálatunk

idején az identikus alcsoportban (II.) 42,7%-nak adódott (hozzátéve, hogy itt a célérték 130/80 Hgmm-ről 140/90 Hgmm-re változott).

A 2,5 mmol/l alatti LDL-koleszterin-célértéket első vizsgálatunkban a páciensek 33,3%-a, öt évvel később, második vizsgálatunkban 34%-a érte el. Az 1,8 mmol/l alatti célértéket mindkét vizsgálatban csupán a páciensek alig több mint 10%-ánál sikerült elérni.

Az 1,7 mmol/l-es triglicerid-célérték elérése a nagyobb kockázatot reprezentáló alcsoportokban mindkét vizsgálatunkban sikeresebb volt, továbbá második vizsgálatunkban minden alcsoportban alacsonyabb sikerességi rátát észleltünk, mint az elsőben.

A HDL-koleszterin-célérték elérése a második vizs-

gálatban valamelyest javult az elsőhöz képest, és mindegyik alcsoportban 70%-feletti értéket mutatott.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedők körében vizsgáltuk a glikált hemoglobint (HbA_{1c}) célérték elérését, mindkét felmérésünkben. A céltartomány a VI. MKKK ajánlásban 6,0–8,0% közöttire változott a korábbi <7%-hoz képest. Ennek megfelelően jelentős javulást regisztrálhattunk második vizsgálatunkban. Az igen nagy kockázatúak körében a célérték elérésének aránya 38,9%-ról 64,1%-ra nőtt. Ha azonban azt vizsgáljuk, hogy a vizsgálati csoportokban milyen arányban sikerült – a korábban érvényes – 7% alatti HbA_{1c} -értéket elérni, akkor látható, hogy ez időrendi sorrendben 42%-nak, illetve 40%-nak adódott.

Megbeszélés

Első és második hazai felmérésünk között 4–5 év telt el. Célszerű tehát összehasonlítani, hogy mennyiben változtak ez idő alatt a nagy kardiovaszkuláris kockázatú páciensek egészségmagatartására utaló egyes paraméterek, illetve javult-e a gondozási célértékek elérésének sikeressége. Mindezt indokolt párhuzamba állítani a hasonló kutatási célokat kitűző multicentrikus európai vizsgálatok (EUROASPIRE III. és IV. alapellátási vizsgálati) adataival, annak érdekében, hogy a hazaiakat az európai eredményekhez viszonyíthassuk.

Az elemzések során ugyan okozott némi nehézséget az, hogy a hazai vonatkozó ajánlásokban (V. és VI. MKKK ajánlás) változott a nagy kockázatú páciensek alcsoport-besorolásának kritériumrendszere, illetve az alcsoportok száma is, továbbá az, hogy egyes esetekben a célértékek is módosultak, mégis igyekeztünk a leginkább identikus alcsoportok eredményeit összevetni mind hazai vonatkozásban, mind nemzetközi kitekintésben. Az EUROASPIRE III. és IV. primer prevenció vizsgálati populációinak megfelelően, azok eredményeit saját vizsgálataink nagy kockázatú, kardiovaszkuláris tünetektől mentes alcsoportjainak eredményeivel hasonlítottuk össze (5. táblázat).

Dohányzás

A vizsgált nagy kockázatú hazai populációkban a dohányosok aránya a két vizsgálatunk között eltelt időben lényegében nem változott, 21,6%, ill. 21,7% volt. Ez ugyan alacsonyabb, mint a teljes hazai felnőtt populációban észlelhető 29%-os érték,¹⁹ azonban kb. 30%-kal magasabb, mint az EUROASPIRE IV.-ben detektált 16,6%-os európai átlag (5. táblázat). Ez az egyik alapvető és klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorhoz kapcsolódó kedvezőtlen hazai attitűd, aminek változtatására mindenképp további erőfeszítések szükségesek.

BMI és haskörfogat

A két hazai vizsgálatunk között eltelt időszakban a 25 kg/m² feletti testtömegindexű személyek aránya nem csökkent, sőt valamelyest még nőtt is (81,8% vs. 84,3%). Igaz, hogy a 30 kg/m² feletti BMI (elhízottak) aránya kb. 2%-kal csökkent, azonban a 25–30 kg/m² közötti BMI-vel rendelkezők aránya 4,5%-kal nőtt, azaz statisztikailag több normális súlyú lett túlsúlyos, mint ahányan az elhízottak kategóriájából kerültek oda. Nemzetközi összevetésben ugyanakkor azt látjuk, hogy a helyzet Európában sem jobb, az EUROASPIRE IV. alapellátási vizsgálati adatai szerint 14 európai ország átlagában a 25 kg/m² feletti BMI-vel rendelkezők aránya 83,4%, ami lényegében megfelel a hazai viszonyoknak.

Haskörfogat vonatkozásában kicsit kedvezőbb a kép. A hasi elhízásnak megfelelő kóros haskörfogatértékekkel (férfiak: >102 cm, nők: >88 cm) rendelkezők aránya a két vizsgálatunk közt eltelt időben kismértékben csökkent (64,3%-ról 60%-ra), azonban így is igen magas. Ugyanakkor az európai átlag e vonatkozásban is hasonlóan kedvezőtlen, az EUROASPIRE IV. adatai szerint 63,9% (5. táblázat).

Vérnyomás

A vérnyomáscélértékek elérése saját vizsgálati adataink szerint hazánkban az elmúlt 5 évben valamelyest tovább javult. A kardiovaszkuláris tünetektől mentes alcsoportokban lényegében változatlan módon 75% körüli volt a sikeresség aránya, míg a kardiovaszkuláris megbetegedéssel, illetve igen nagy kockázattal rendelkezők alcsoportjaiban 40%-felettire javult. Ez akkor lenne igazán örömdetes, ha a célérték mindkét vizsgálatunk idején ugyanaz lett volna, azonban a bekövetkezett javuláshoz minden bizonnyal hozzájárul, hogy számos páciens esetében 130/80 Hgmm-ről 140/90 Hgmm-re nőtt a céltartomány felső határa. Ha mindezt összevetjük az európai eredményekkel, akkor látható igazán a hazai hypertoniagondozás eredményessége, hiszen első vizsgálatunk idején a hazai 75,8%-kal szemben az identikus európai alcsoportban (EUROASPIRE III.) csupán 36,1% volt a sikeresség aránya, azonos célértékek mellett. Az eltelt 5 év során a hazai eredményesség lényegében változatlan maradt a kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú páciensek körében, míg az identikus európai populációban kb. 20%-kal nőtt (EUROASPIRE IV.), de így is jelentősen elmarad a hazai értéktől (75,0% vs. 44,7%). Ezt az európai átlagnál sokkal kedvezőbb célértékelérési arányt már korábbi, a 2000-es évek elején a hypertonia gondozása kapcsán végzett felméréseink is kimutatták,³ sajnos azonban a vizsgált rizikótényezők közül ez az egyetlen, aminél ezt elmondhatjuk.

5. táblázat. Hazai vizsgálataink 16 célértékelési eredményeinek összevetése a EURASPIRE III. és IV. vonatkozó eredményeivel^{6, 7}

	I. hazai vizsgálatunk	EUROASPIRE III. alapellátási alvizsgálat	II. hazai vizsgálatunk (pilot fázisa)	EUROASPIRE IV. alapellátási alvizsgálat
Vizsgálat ideje	2010–2011	2006-2007	2014–2015	2014-2015
Vizsgálati terület	Magyarország	12 európai ország	Magyarország	14 európai ország
Kockázatbesorolás alapja	V. Magyar Kardiovaszku- láris Konszenzus Konferencia Ajánlása	Fourth Joint European Task Force Guideline	VI. Magyar Kardiovaszku- láris Konszenzus Konferencia Ajánlása	Fith Joint European Task Force Guideline
Kockázati szint	A) Kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatúak	B) Kardiovaszkuláris betegségtől mentes nagy kockázatúak (DM nélkül)	C) Nagy kockázatúak	D) Kardiovaszkuláris betegségtől mentes nagy kockázatúak
	VÉRYOMÁS			
Célérték (Hgmm)	<140/90	<140/90	<140/90 DM: <140/85 Nephropathia + proteinuria: <130/80	<140/90 DM: <140/80
Célértéket elérők aránya (%)	75,8	36,1	75,0	44,7
	ÖSSZKOLESZTERIN			
Célérték (mmol/l)	<5,0	<5,0		
Célértéket elérők aránya (%)	33,9	33,7		
			LDL-KOLESZTERIN	
Célérték (mmol/l)			<2,5	<2,5
Célértéket elérők aránya (%)			34,0	32,7
	HbA _{1c}			
Kockázati szint	Nagy kockázatú, kardio- vaszkuláris betegségtől mentes, DM-esek	Kardiovaszkuláris betegségtől mentes nagy kockázatú DM-esek	Nagy kockázatú, kardio- vaszkuláris betegségtől mentes DM-esek	Kardiovaszkuláris betegségtől mentes nagy kockázatú DM-esek
Célérték (%)	<7	<7	6,0–8,0	<7
Célértéket elérők aránya (%)	48,8	39,9	73,1	58,5
<7%-ot elérők aránya (%)	48,8	39,9	46,1	58,5

Lipidanyagcsere

Tekintettel arra, hogy az EUROASPIRE III.-ból csak az összkoleszterin-célérték elérése vonatkozásában rendelkezünk hozzáférhető adatokkal, ezért saját első vizsgálatunkból is ezekkel az adatokkal történt meg az összevetés. A lényegében identikus alcsoportokban közel azonos, 33,9%, ill. 33,7% volt a sikerességi ráta.

Az LDL-koleszterin vonatkozásában rögzíthetjük, hogy itthon, a megfelelő alcsoportokban a 2,5 mmol/l-es, illetve 1,8 mmol/l-es célértékelési arány 5 év alatt lényegében nem változott, 33–34%, illetve 11% körüli maradt. Az igen nagy kockázatúak vonatkozásában tehát – tekintettel arra, hogy tízből egy páciensnél sikerül elérni a célértéket – inkább tartós eredménytelenségről, mint eredményességről beszélhetünk. Európai kitekintésben is hasonló a kép. Második hazai vizsgálatunk megfelelő alcsoportja és az ezzel identikus európai népességben (EUROASPIRE IV.) a célértékelési arányában – a 2,5 mmol/l-es célérték vonatkozásában – alig több mint 1%-os a különbség. Mindez azt jelzi, hogy a rizikóparaméter gondozása egész Európában kevésbé eredményes, a kardiovaszkuláris tünetektől mentesek körében is csupán háromból egy páciensnél sikerül elérni a célértéket.

Hazai vizsgálatainkban elemeztük a triglicerid- és a HDL-koleszterin-célértékek elérését is. Mindkét vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy paradox módon a

nagyobb kockázatú alcsoportokban valamivel effektívebb a kívánatos trigliceridszint elérése, amely összességében 40% körüli, és az elmúlt öt év során a gondozási hatékonyság nem javult, kismértékben még csökkent is. A HDL-koleszterin az a lipidparaméter, ahol a célértékelés a leginkább sikeres, és a két vizsgálatunk között eltelt 4–5 év alatt kismértékben még javult is, a kardiovaszkuláris tünetektől mentes alcsoportban 75%-ra, az igen nagy kockázatúak körében pedig 72%-ra. Erre vonatkozó európai adatokkal az EUROASPIRE III., illetve IV. alapellátási vizsgálatai nem szolgáltak.

2-es típusú diabetes mellitus

A 2-es típusú diabeteses nagy vagy igen nagy kockázatú páciensek körében vizsgálva a HbA_{1c}-célértékelést elmondható, hogy első vizsgálatunk idején a 7% alatti HbA_{1c}-értéket összességében 42%-ban, míg öt évvel későbbi vizsgálatunkban 40%-ban sikerült elérni, azaz érdemi változás ebben a vonatkozásban nem történt (lásd. 4. táblázat). Lényeges azonban, hogy időközben a célérték megváltozott, 7% helyett egy 6,0–8,0% közötti tartományt jelöltek meg az MKKK VI. ajánlásában. Természetesen ennek következtében második vizsgálatunkban az új céltartományt sikeresen elérik aránya már lényegesen nagyobb volt, mint a 7% alatti HbA_{1c}-értéket elériké (73,1% és 64,1% vs. 40%). A 7% alatti HbA_{1c}-értéket elérik arányának változatlansága azonban a valós gondozási hatékonyság hazai változatlanságára utal (lásd 4. táblázat). Európai összehasonlításban (lásd 5. táblázat) elmondható, hogy a kardiovaszkuláris tünetektől mentes, 2-es típusú diabeteses páciensek 7% alatti HbA_{1c}-célértékének elérésében első vizsgálatunk idején még az európai átlag (EUROASPIRE III.) felett teljesítettünk (48,8% vs. 39,9%). Ez az előny azonban második vizsgálatunk idejére eltűnt, sőt az európai gondozási hatékonyság (EUROASPIRE IV.) átlaga e paraméter vonatkozásában lényegesen kedvezőbb, mint a hazai érték (46,1% vs. 58,5%).

Összességében elmondhatjuk tehát, hogy:

- A két vizsgálatunk között eltelt öt év alatt a nagy kockázatú páciensek dohányzási szokásai, BMI- és háskőfogatórtékei alig változtak. A dohányzók aránya kb. 30%-kal magasabb, mint az európai átlag, a BMI- és háskőfogatórtékek megoszlása az európaihoz hasonlóan rendkívül kedvezőtlen.
- Öt év alatt a nagy kockázatúak hypertoniagonozásának hatékonysága lényegesen nem változott (a kardiovaszkuláris betegség nélküli nagy kockázatúak körében négyből három páciens, a kardiovaszkuláris betegséggel, illetve igen nagy kockázattal rendelkezők körében tízből több mint négy páciens esetében teljesül a célérték). A hazai eredményesség jelentősen meghaladja az európai átlagot.

- Az LDL-koleszterin esetén a célértékelés hazai sikeressége 5 év alatt lényegesen nem változott, és a primer prevenció vonatkozásában megfelel az európai átlagnak (kardiovaszkuláris betegség nélküli nagy kockázatúak körében háromból egy páciens esetében teljesül a célérték). Az igen nagy kockázatúak 1,8 mmol/l-es célértékét tízből csupán egy páciens éri el, ami nagyon kedvezőtlen.
- A 7% alatti HbA_{1c}-értéket elérik hazai aránya 5 év alatt alig változott, azonban a hazai eredményesség ma már lényegesen elmarad az európai átlagtól, ami közel 60%-os.

Mindezek alapján rögzíthetjük, hogy fenti paraméterek vonatkozásában az alapellátásban regisztrálható hazai célértékelés hatékonysága öt év alatt érdemben nem javult. Figyelembe véve azt, hogy az egyes fő rizikóállapotok gyógyszeres terápiája már első vizsgálatunk idején is igen intenzív volt,¹⁶ a nagy kockázatú páciensek vonatkozásában:

- a hypertonia miatt gondozott páciensek 87%-a kapott ACE-gátlót vagy angiotenzin-II-receptor-blokkolót, 62%-uk béta-receptor-blokkolót, több mint 50%-uk kalciumcsatorna-blokkolót és közel felük diuretikumot;
- a dyslipidaemia miatt gondozott páciensek 86%-a kapott sztatint vagy sztatinalapú kombinált terápiát;
- a 2-es típusú diabetes mellitus miatt gondozottak közel 70%-a kapott metformint, 50%-uk szulfonilureát és több mint negyedük inzulint;

elmondhatjuk, hogy a további, feltétlenül szükséges érdemi javulásra a jelenlegi alapellátási struktúrában, a jelenlegi terápiás eszköztárral az életmódbeli rizikótényezők szignifikáns javítása nélkül nincs reális esély.

Jelenleg a háziorvosi praxisok egy orvossal és többségében egy ápolóval az alapfeladataikat is csak komoly erőfeszítések árán képesek ellátni. A meglehetősen idő- és emberi erőforrás igényes életmódbeli rizikótényezőkre és azok befolyásolására vonatkozó érdemi és ismételt, megfelelő szakmai programon alapuló, hosszabb távú tanácsadás – figyelembe véve az érintett páciensek számát – a jelenlegi erőforrások mellett nem kivitelezhető. Holott ennek döntő szerepe lenne a célértékelés eredményességének javításában. A United States Preventive Services Task Force (USPSTF) vonatkozó ajánlása szerint¹⁸ a túlsúlyos vagy elhízott, további kardiovaszkuláris rizikótényezővel is rendelkező betegek esetében egyértelműen javasolt az alapellátás részéről intenzív életmód-tanácsadás biztosítása a megfelelő táplálkozás és fizikai aktivitás kialakításához. Az intenzív tanácsadás alatt 9–12 hónapig tartó, az egyes alkalmak intenzitásától függően 5–16 alkalomból álló, egyéni vagy csoportos tanácsadást kell érteni. Az illetékes európai szakmai társaságok vonatko-

zó irányelve szerint¹² az életmód változtatáshoz, az ehhez szükséges magatartásváltozás eléréséhez egyértelműen javasoltak a következők:

- megalapozott módszertanú, kognitív-magatartási stratégiák (pl. motivációs interjú) alkalmazása,
- multidiszciplináris egészségügyi szakemberek bevonása az intervencióba (pl. ápoló, dietetikus, gyógytornász, pszichológus stb.),
- az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatúak esetében integrált beavatkozás szükséges, amely magában foglalja az orvosi gondozást, az életmóddoktatást, a fizikai aktivitást, stresszkezelést és pszichoszociális faktorokkal kapcsolatos tanácsadást.

A fentiek jól jelzik tehát, hogy az ajánlásoknak megfelelő, potenciálisan eredményes életmód-változtatásra irányuló beavatkozásokhoz a mostaninál lényegesen komolyabb erőforrások bevonása szükséges. Ezek megvalósításához a hazánkban pilot fázisban létező, a praxisközösségi működést alkalmazó – jelentős plusz egészségügyi emberi és anyagi erőforrást hasznosító – modell kiterjesztése adhat reális lehetőséget.¹⁴

A jelenleg a páciensek széles köre számára elérhető gyógyszeres terápiás eszköztár alkalmazása – a compliance-, adherencia- és perzisztenciaviszonyokat is figyelembe véve^{5, 15} – a napi gyakorlatban a bemutatott eredmények elérését teszi lehetővé. Új hatásmechanizmusú, lényeges antidiabetikus (pl. proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9-es típus gátlók), illetve antidiabetikus hatású, a betegek széles köre számára elérhető készítmények nélkül a gyógyszeres terápia további érdemi hatékonyságjavulására kevés az esély.

Fő célkitűzésként tehát a nagy kardiovaszkuláris kockázatúak alapellátási gondozása terén a hatékonyabb életmód-változtatást lehetővé tevő komplex programok bevezetését és az ezekhez szükséges emberi és anyagi erőforrások allokálását jelölhetjük meg. Mindez a jelenlegi alapellátási struktúra érdemi fejlesztése nélkül nem képzelhető el.

Ezen következtetések levonásában azonban nem vagyunk egyedül, az EUROASPIRE IV. alapellátási vizsgálatának vezetői vonatkozó közleményükben lényegében azonos következtetésekre jutnak, európai szinten.⁷

Köszönetnyilvánítás: A szerző és munkacsoportja köszönetét fejezi ki mindazon háziorvos kollégák részére, akik részt vettek a jelen közleményt megalapozó vizsgálatokban, és akik munkájukkal jelentősen hozzájárultak azok sikeréhez.

Irodalom

1. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J,

- Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D: Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; **24**: 1601-1610.
2. Ilyés I, Jancsó Z, Kovács E, Márton H, Simay A: Cardiovascularis kockázattal rendelkező betegek gondozása háziorvosi praxisokban: diabeteses betegek és gondozásuk. Orv Hetil 2005; **146**: 2581-2588.
3. Jancsó Z, Márton H, Simay A, Kovács E, Ilyés I: Cardiovascularis kockázattal rendelkező páciensek gondozása háziorvosi praxisokban: hypertóniás páciensek és gondozásuk. Orv Hetil 2006; **147**: 339-344.
4. Jancsó Z, Varga Zs, Simay A, Ilyés I: Cardiovascularis kockázattal rendelkező páciensek gondozása háziorvosi praxisokban: dyslipidaemiás páciensek és gondozásuk. Orv Hetil 2005; **146**: 2629-2633.
5. Jermendy Gy, Wittmann I, Nagy L, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Katona L, Paragh Gy, Karádi I, Merkely B: Az orális antidiabetikum terápia perzisztenciája hazai cukorbeteg körében, 2007-2009 között. Metabolizmus 2011; **9**: 21-27.
6. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U; EUROASPIRE Study Group: EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factor in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; **17**: 530-540.
7. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Miličić D, Oganov R, Pajak A, Pogoseva N, Reiner Ž, Vulic D, Wood D, On Behalf Of The Euroaspire Investigators: Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. Eur J Prev Cardiol 2016 Sep 16. pii: 2047487316667784. [Epub ahead of print] PubMed PMID:27638542.
8. Pados Gy, Paragh Gy, Jermendy Gy, Karádi I, Kiss I, Bedros JR, Simonyi G, Kiss RG, Farkas K, Merkely B, Szollár L: Összefoglalás a VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia irányelveiről. Metabolizmus 2015; **13**: 1-3.
9. Paragh G, Márk I, Zámolyi K, Pados G, Ofner P: Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Hungary. The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) Study. Clin Drug Invest 2007; **27**: 647-660.
10. Paragh Gy, Fülöp P, Karádi I, Márk L, Reiber I, Pados Gy: A MULTI GAP 2013 vizsgálat eredményei. Metabolizmus 2014; **12**: 14-18.
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Sche-

- rer M, Syväne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012); The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012; **223**: 1-68.
12. **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Bart van der Worp H, van Dis I, Verschuren WM:** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; **252**: 207-274.
 13. **Roberts WC:** The Friedewald-Levy-Fredrickson formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol, the basis for lipid-lowering therapy. *Am J Cardiol* 1988; **62**: 345-346.
 14. **Sándor J, Kósa K, Fürjes G, Papp M, Csordás Á, Rurik I, Ádány R:** Public health services provided in the framework of general practitioners' clusters. *Eur J Public Health* 2013; **23**: 530-532.
 15. **Simonyi G:** A statin- és a fibrátterápia perzisztenciája Magyarországon. *Metabolizmus* 2016; **14**: 100-103.
 16. **Szigethy E, Jancsó Z, Móczár C, Ilyés I, Kovács E, Róbert Kolozsvári L, Rurik I:** Primary care of patients with high cardiovascular risk: Blood pressure, lipid and diabetic target levels and their achievement in Hungary. *Wien Klin Wochenschr* 2013; **125**: 371-380.
 17. **Szollár L, Pados Gy, Balogh S, Bedros JR, Csiba L, Czuriga I, De Châtel R, Farkas K, Farsang Cs, Gruber N, Halmy L:** Összefoglalás az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konferencia ajánlásairól. *Metabolizmus* 2012; **10 (Suppl A)**: A2-A4.
 18. **USPSTF A and B Recommendations.** U.S. Preventive Services Task Force. June 2016. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/uspstf-a-and-b-recommendations>
 19. **Vitrai J, Varsányi P (szerk):** Egészségjelentés 2015. Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet, Budapest, 2015.
 20. **Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K:** Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; **140**: 199-270.

Levelezési cím: Dr. Jancsó Zoltán
 Debreceni Egyetem Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék
 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.
 Telefon: +36-52-255-252; Fax: +36-52-255-252
 e-mail: jancso.zoltan@sph.unideb.hu

AZ IMMUNONKOLÓGIA NAPJAINKBAN

Dr. Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ

ÖSSZEFOGLALÁS: Az immunonkológia története hosszú időre nyúlik vissza. Már a XX. század elején voltak törekvések az immunrendszer aktiválására a daganatos betegségekkel szemben. Az elmúlt években egyre nagyobb hangsúlyt kap az immunonkológia. Ezt is tükrözi, hogy a 2016-os ASCO kongresszus főtémájának választotta. Az immunonkológia alapja a „három E”, vagyis elimináció, ekvilibrium és escape. A daganat növekedése során az „E-k migrációja” következik be, aminek következtében a daganatos sejtek kiszabadulnak a szervezet immunrendszerének felügyelete alól. Az immunonkológia alapvetően két formája a daganatellenes vakcinák, valamint a monoklonális antitestek. Az első jelentős immunonkológiai gyógyszer az ipilimumab, amellyel korábban soha nem látott sikereket értek el melanoma gyógyításában. Sajnos azonban a daganatos sejtek számos mechanizmus útján képesek gátolni a szervezet immunrendszerének daganatellenes aktivitását. A terápiás próbálkozások lényege a daganatellenes immunitás felerősítése. Ezzel sok esetben rendkívül látványos eredményeket sikerült elérni. A jövőben az immunonkológia várhatóan az onkológia egyik leginkább fejlődő része lesz, rengeteg lehetőséggel.

Kulcsszavak: immunonkológia, immunellenőrzőpont-gátló, PDL-1-gátló, anti-CTLA4

Dank M: IMMUNONCOLOGY RECENTLY

SUMMARY: The immuno-oncology dates back for long time. Since the beginning of the 20th century scientists were trying to enhance the immune system against tumor diseases. In the past few years more and more attention turns on immuno-oncology. Even the ASCO 2016 made it to its main theme. Immune oncology based on three stages as elimination, equilibrium and escape. As the tumor grows, it gets on the different stages. It's called the migration of the „e”s. At the end the tumor escapes from the control of the immune system. Basically, there are two types of the immune-oncology, such as the vaccines against tumors and monoclonal antibodies. The first immuno-oncological important therapeutic agent was ipilimumab, which showed unexpected success in melanoma patients. Unfortunately cancer cells are able to inhibit the anti-tumoral effect of the immune system through various mechanisms. Therapeutic agents are trying to enhance the anti-tumoral immunity. In many cases very impressive results have been achieved. In the future, the immune-oncology is expected to be one of the fastest growing part of oncology, with plenty of options.

Keywords: immuno-oncology, immun-checkpoint inhibitor, PDL-1 inhibitor, anti CTLA-4

Magy Belorv Arch 2017; 70: 71–77.

Rövid történeti áttekintés

Az ókori Egyiptomban a bronzkor elején uralkodott Dzsószer fáraó (Krisztus előtt 2670-ben), akinek fontos tanácsadója, egyben orvosa volt Imhotep. Imhotepnek meglehetősen pontos anatómiai ismeretei voltak, és számos növényt gyógyszerként alkalmazott. Tapasztalatait papiruszra vetette, innen van tudomásunk munkásságáról.¹¹ 1928-ban William Osler egy nem mindenki számára ismert kijelentést tett: „Az orvoslás igazi atyja Imhotep volt – és nem Hippokratész.” Munkássága során kellő mértékletességgel ötvözte a misztikumot, a vallásosságot és a gyógyítást. Daganatos, „kelevényes” elváltozásokat pl. úgy gyógyított, hogy a tumoron kis bemetszéseket ejtett, és piszkos kötést tett rá. Ez

volt az első olyan feljegyzett módszer, ahol a szervezet saját immunrendszerét hívták hadba a daganattal szemben.¹¹

Egy másik történelmi személyt is meg kell említeni. Ő Peregrine Laziosi, aki 1260 és 1345 között élt, és akinek a lábán váladékozó daganatot diagnosztizáltak, amely már bűzlött, kifehélyesedett. Az amputáció tűnt az egyetlen lehetséges gyógymódnak. Mire azonban sebész kezére került, a folyamat szinte teljesen regrediált, a seb begyógyult. A folyamat a későbbiekben sem újult ki, a szerzetes 85 évesen hunyt el. A Római katolikus egyház Szent Peregrin néven szentté avatta, és a rákbetegek szentjének tartják őt azóta is. Az eset jó példa volt arra, hogy a rák egy fertőzést követően képes gyógyulni.

Később, 1875-ben Campbell de Morgan, a Middlesex Hospital orvosa Londonban kifejtette azt a nézetét, hogy a daganatos elváltozások regressziót mutathatnak, főleg a műtét utáni fertőzések átvészelése után, és erre példaként a Streptococcus fertőzést hozta fel erysipelasban.⁸ Ezek az ismeretek felbuzdulva egy amerikai sebész, William Coley Streptococcusból és más baktériumokból ún. baktériummentes kórtelt (Coley-toxint) hozott létre, és sikeresen alkalmazta szarkómás esetekben, 1881 és 1936 között. Sajnos, nem alkalmazott szigorúan leírt protokollokat, így eredményeit többen is megkérdőjelezték.¹²

A későbbiekben azonban számos kontrollált vizsgálatban bizonyították, hogy jobb azoknak a betegeknek a prognózisa, akik a műtét után fertőzésen estek át. Az elmúlt években újra az immunonkológia (IO) felé fordult a figyelem, az idei ASCO vezértémájának is ezt a területet választotta.

Az immunonkológia alapja: a három „E” jelentése

A daganat és az immunrendszer közötti kapcsolat három nagyobb fázisban zajlik. A daganatsejtek alaku-

ló szabályos sejtek különböző tumorspecifikus markereket bocsátanak ki és olyan gyulladást megelőző állapotra jellemző jeleket küldenek, amelyek beindítják az immunrendszer működését:

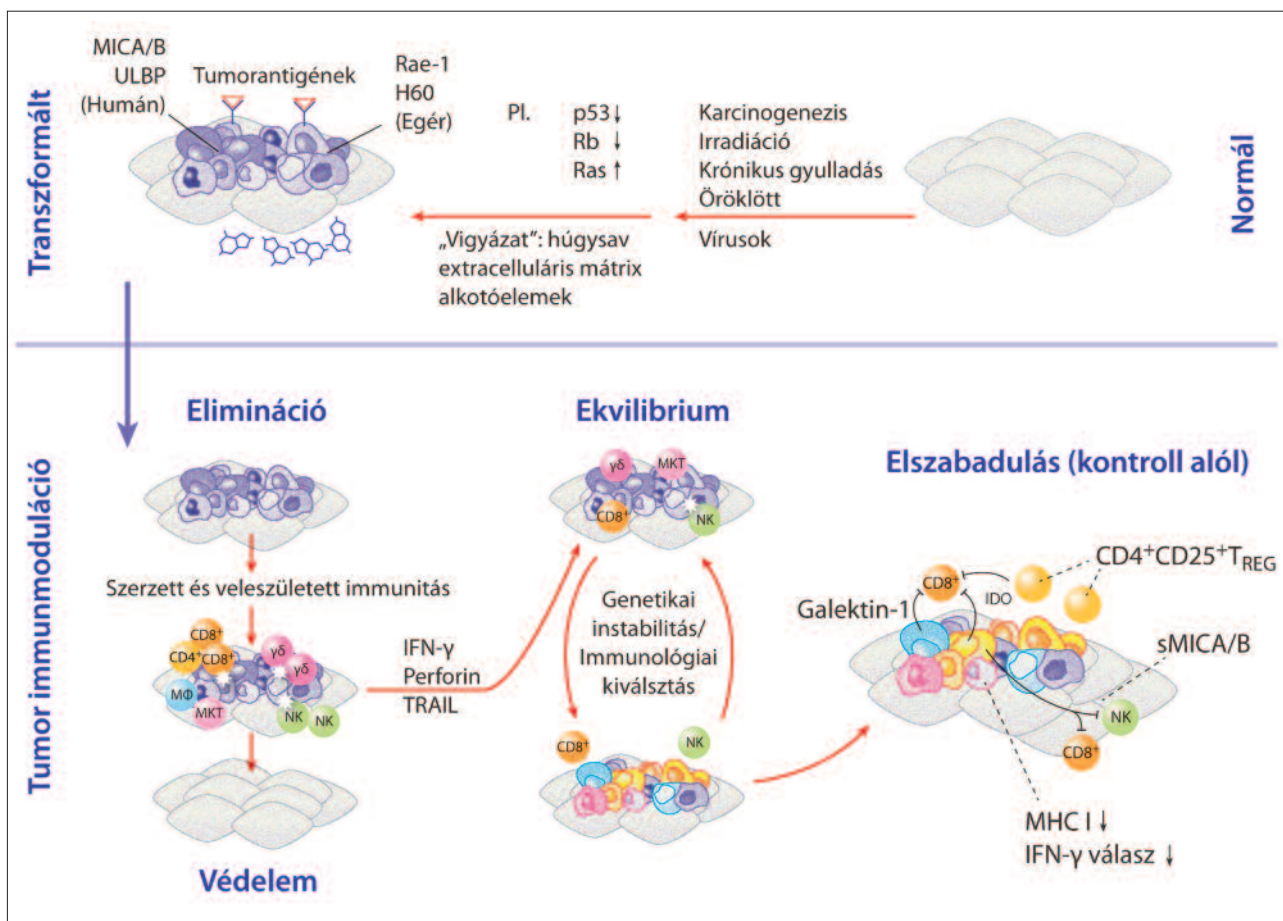
Az *eliminációs* fázisban a veleszületett és szerzett immunitás sejtjei, mint például a T-sejtek, elpusztítják a kialakulóban lévő daganatot.

Ha ez sikertelen, a daganatsejtek az *ekvilíbrio* fázisba kerülnek, ahol fennmaradnak az általuk krónikusan vagy immunológiailag befolyásolt immunrendszer jóvoltából, újabb tumorvariánsokat kialakítva.

Az *escape* vagy kiszabadulási fázisban a tumorvariánsok az immunrendszer számára elérhetetlenné válnak, és klinikai tüneteket okoznak.

Ismert, hogy a daganat mint heterogén idegen szövet, fejlődése és növekedése során „átszerkeszti” az immunválaszt, aminek következtében az ún. „E”-k migrációja következik be (1. ábra), és a folyamat végén a daganat kiszabadul a szervezet szabályozó folyamatai alól.^{6, 26}

Noha az IO már a 70-es években is több kutató érdeklődését felkeltette, mégis, a 70-es évekre inkább a sikertelenség volt jellemző, még annak ellenére is, hogy



1. ábra. Az immunonkológia alapja a 3E: elimináció, equilibrium és escape

a nagy dózisu interleukinnal (IL-2) Steven Rosenberg eredményeket mutatott fel. Ugyanakkor a kezelés a beteg számára számos igen nehezen viselhető mellékhatással járt (1984-ben járunk).²⁰

Ezt követően az igazi áttörést az ipilimumab megjelenése hozta, amelyet azóta csak „ipi”-ként emlegetünk. Az első fázis II. vizsgálatból megtapasztaltuk, hogy a betegek ötöde hosszú távú túlélővé vált áttétes melanoma malignum esetében. Ilyen eredményt korábban nem írtak le. Az „ipi” képes a szervezet saját T-sejtjeit hadba fogni a daganattal szemben.²⁸

Milyen típusai vannak az IO-terápiának?

1. Rákellenes vakcinák: részben a daganat kialakulásától védik meg a gazdaszervezetet, más esetekben pedig a már kialakult rák esetén optimalizálják a szervezet immunrendszerét, hogy hadba fogható legyen a rákkal szemben. Példának hozhatjuk fel a humán papillomavírus elleni vakcinát (HPV), ami a méhnyakrák kivédésében kap jelentős szerepet, de idesorolhatjuk a HPV által generált fej-nyak tumorok elleni védekezést is. Az első daganat elleni vakcina pedig, amelyet az FDA 2010-ben elfogadott a Provenge, amit áttétes prosztaták kezelésére fejlesztettek ki.^{7, 23} Ma már számos kutatás folyik vakcinákkal melanoma, agytumorkok, emlőrák, veserák esetében. Természetesen a daganat elleni vakcinák kombinálhatók más terápiákkal is.^{2, 19}
2. Monoklonális antitestek: számos képviselőjük ismert már, sőt generációkról is beszélünk (pl. első generációs CTLA4, másodgenerációs PD-1-inhibitorok, PD-L1-inhibitorok), szerepükről a későbbiekben írunk.^{9, 25} A PD-L1 (programozott sejthalál ligand 1) egyre gyakrabban használt célpontja az IO-terápiának. Amikor jelentős mennyiségben kifejeződik a daganatsejt felszí-

nén, megakadályozza a T-sejtek kötődését a tumorsejthez. Ha sikerül a ligandot blokkolni, a daganat „álmaskírozó” képességét oldjuk fel (2. ábra).

Jelentősebb gyógyszerek: *nivolumab* (PD-1-gátló, ami számos indikációban használható, így pl. melanomában, NSCLC-ben, vesesejtes daganatban), illetve a *pembrolizumab* (melanomában és NSCLC-ben).¹ PD-L1-inhibitorok az atezolizumab és az avelumab, amit már kombinációban adnak egy kis molekulású készítménnyel, az etinostatallal, amely az immunregulátorokra hat, és ígéretesnek tűnik a kombináció például ovariumcarcinomában.¹³

Hogyan alakulhatnak ki a tumor védekező mechanizmusai?

Oka lehet például a tumorantigének elvesztése vagy kostimulációs molekulák hiánya a daganatsejteken. Idetartozik az immunszuppresszív citokinek termelése, a regulációs T-sejtek aktiválása és az IDO (indoleamin 2,3-dioxigenáz) megjelenése a daganatsejteken.^{10, 14}

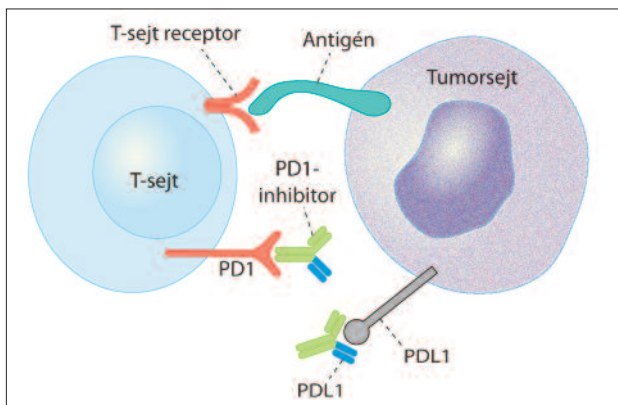
Az ellenőrzőpontok modulálásával jön létre a CTLA4-expresszió a T-sejteken, folyamatos gátló szignált közvetítve a citotoxikus T-sejtek felé, megakadályozván a T-sejtes immunválasz aktivációját. A legígéretesebb immunonkológiai kutatások célpontja a programozott sejthalál kötőhely-1 (PD-L1) megjelenése a daganatsejteken. A PD-L1-receptor kifejezése a szervezetben az immunválaszt körülvevő sejtek védekezőreakciója. A daganat által prezentált PD-L1-receptor a már aktivált T-sejtekkel szemben pajzsként működik, így ennek blokkolása azonnali és gyors immunválasz bekövetkezéséhez vezet, pontosan és célzottan.²⁷

A két hatásmechanizmus kombinálásával számos daganattípusban eddig nem tapasztalt, magas túlélési arány érhető el, ráadásul az immunválasz során keletkező memóriasejteknek köszönhetően ez a válasz tartósan fennmarad. A leghosszabb követési idővel metasztatikus melanomában rendelkezünk, ott a túlélés a kezelést követő harmadik év elteltével 10 év után is ugyanolyan arányú volt.²²

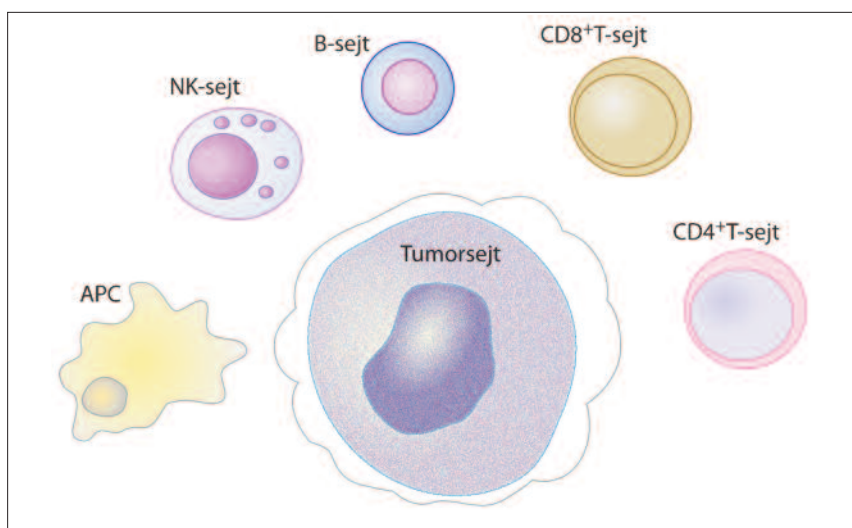
Klinikai vizsgálatok folynak a NK-sejteken megjelenő checkpointinhibitorokkal (anti-KIR), így izgalmas immunonkológiai kombináció jön létre a veseszűletett és a szerzett immunrendszer aktiválásával.

Hogyan működik az immunrendszer a daganatok ellen?

Az immunsejtek aktiválásával a szervezet felismeri és elpusztítja a patogén és daganatsejteket. Az immunrendszer sejtek széles skáláját foglalja magában (3. ábra), amelyek külön-külön meghatározott funkcióval



2. ábra. Programozott sejthalál (programmed death, PD) receptor, illetve ligand helyzete a T-sejt, valamint a tumorsejt felszínén



3. ábra. Az immunrendszer különböző sejtjei felveszik a harcot a daganatos sejtekkel

APC: antigénprezentáló sejt; NK-sejt: természetes ölósejt

bírnak. Ezek a sejtek együttesen biztosítják a szervezetben a patogén sejtek és a daganatsejtek felismerését és elpusztítását. Az immunsejtek egymással oldékony szignálmolekulák és sejtfelszíni receptorok segítségével kommunikálnak, így szabályozzák működésüket.

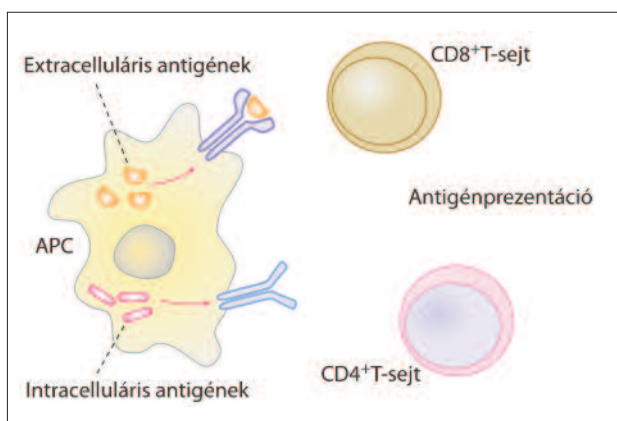
A daganatsejtek irányában bekövetkező immunválasz megértése szolgál alapul az immunonkológiai megközelítéshez.^{4, 17} A daganatsejtek megjelenésekor kialakul ellenük az immunválasz.

A folyamat, amelynek során tumorellenes T-sejtek keletkeznek, kritikus a tumorimmunitás szempontjából. A tumorra egyedileg jellemző molekulák tumorantigénként működnek, beindítják az immunsejtek aktiválódását a daganatsejtek ellen.¹⁴ Ez a folyamat az an-

tigénprezentáció (4. ábra). Az antigénprezentáló sejtek (APC) a T-sejtek felé sejtfelszíni proteinen (MHC) keresztül mutatják be a tumorantigéneket.⁷

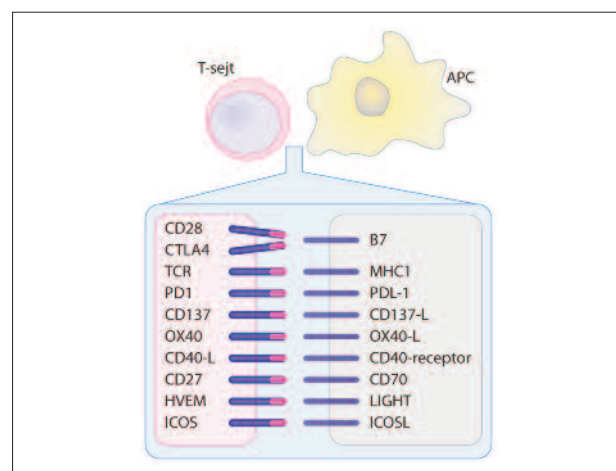
A T-sejtek aktiválása, beleértve azokét, amelyek a daganatsejtek ellen irányulnak, antigénprezentációt, -felismerést igényel.¹⁷ Az aktiválódott T-sejt képessé válik a daganatsejt elpusztítására, ugyanakkor a T-sejt-aktiváció szoros kontroll alatt áll, hogy a szervezet saját szervei és szövetei elleni támadása ne következessen be. A fokozott immunaktivitás, például védőoltások útján, már évtizedek óta a kutatások tárgya.^{9, 16}

A T-sejtek aktivációja az antigénprezentáló sejtek (APC) vagy a tumorsejtek sejtfelszínével való érintkezéssel kezdődik (5. ábra). A CD4+ és a CD8+ T-sejtek aktivációja a tumorellenes immunválasz fontos lépése.²¹



4. ábra. A tumorellenes T-sejtek kialakulásának feltétele az antigénprezentáció, amely az antigénprezentáló sejtek (APC) segítségével történik

APC: antigénprezentáló sejt; MHC: fő (major) hisztokompatibilitási komplex

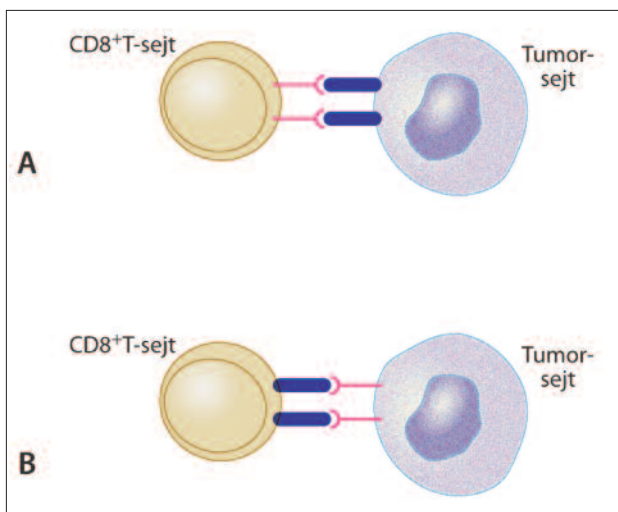


5. ábra. A CD4+ és CD8+ T-sejtek aktiválása a tumorsejtekkel vagy antigénprezentáló sejtekkel való érintkezéssel kezdődik

A T-sejt-aktiváció elsődleges szignálja a T-sejt receptor (TCR) és az antigénprezentáló sejten (APC) lévő MHC-molekula között létrejött kapcsolat. Ezenkívül az ún. kostimulátor molekulák (mint például a B7, CD28 vagy CTLA-4) befolyásolják az interakciót, amely lehet aktiváló, gátló vagy túlélési szignál.⁴ Az aktiválódott T-sejtekre azonban további szabályozó molekulák is hatnak, mint például a PD-1, PD-L1, CD137, CD137-L, CD40, CD40-L, OX40, és OX40-L. A T-sejt-aktiváció befolyásolása e molekulákon keresztül kiterjedt kutatások témája.²²

A daganatsejtek számos módon képesek megakadályozni, hogy a T-sejtek immunválaszra képesek legyenek. Az immunterápia célja, hogy fokozza a CD8+ T-sejtek daganatsejt-pusztító képességét.

Ha az antigén aktiválja, a CD8+ sejtek képesek közvetlenül elpusztítani a tumorsejteket vagy a kórokozóval fertőzött sejteket (6. ábra). A daganatsejtek számos módon tudják megakadályozni, hogy a T-sejtek immunválaszra legyenek képesek. Az immunterápia célja, hogy fokozza a CD8+ T-sejtek daganatsejtet elpusztító képességét.²⁴ Ezt teheti a T-sejteket szabályozó molekulák befolyásolásával és a sejtek között

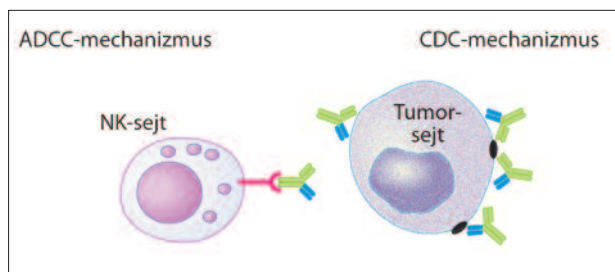


6. ábra. Az aktivált CD8+ T-sejtek képesek elpusztítani a daganatsejteket. Az immunterápia során e stratégia erősítése a cél

(A) Tumorsejt-immunszuppresszió. (B) Immunterápia után: tumorsejtölés

lévő azon oldékony átvivő anyagok segítségével (mint például az IL-2, IFN- γ és IL-21), amelyek a citotoxikus aktivitást és a T-sejtek szaporodását elősegítik.

Az immunrendszer másik védekező mechanizmusa az antitestfüggő tumorelimináló mechanizmus. Itt a daganatsejteket antitestek pusztítják el.²² Az immunaktívált B-sejtekből származó antitestek azonosítani képe-



7. ábra. A B-sejtek által képzett antitestek aktiválni képesek az NK-sejtek ölő funkcióját, amely az antitestdependens celluláris citotoxicitás során pusztítja el a daganatos sejteket

sek a daganatsejten lévő antigéneket. Az antitestek a daganatsejten a nekik megfelelő antigénhez erősen kötődnek, célpontot kínálva az immunrendszer támadási mechanizmusainak. Az immunsejtek, mint például a természetes ölősejtek (NK), elpusztíthatják a daganatsejtet antitestfüggő sejtmédiált citotoxicitás (ADCC),^{21, 23} vagy komplementrendszer-függő sejtlölő mechanizmus (CDC) segítségével (7. ábra).¹⁸

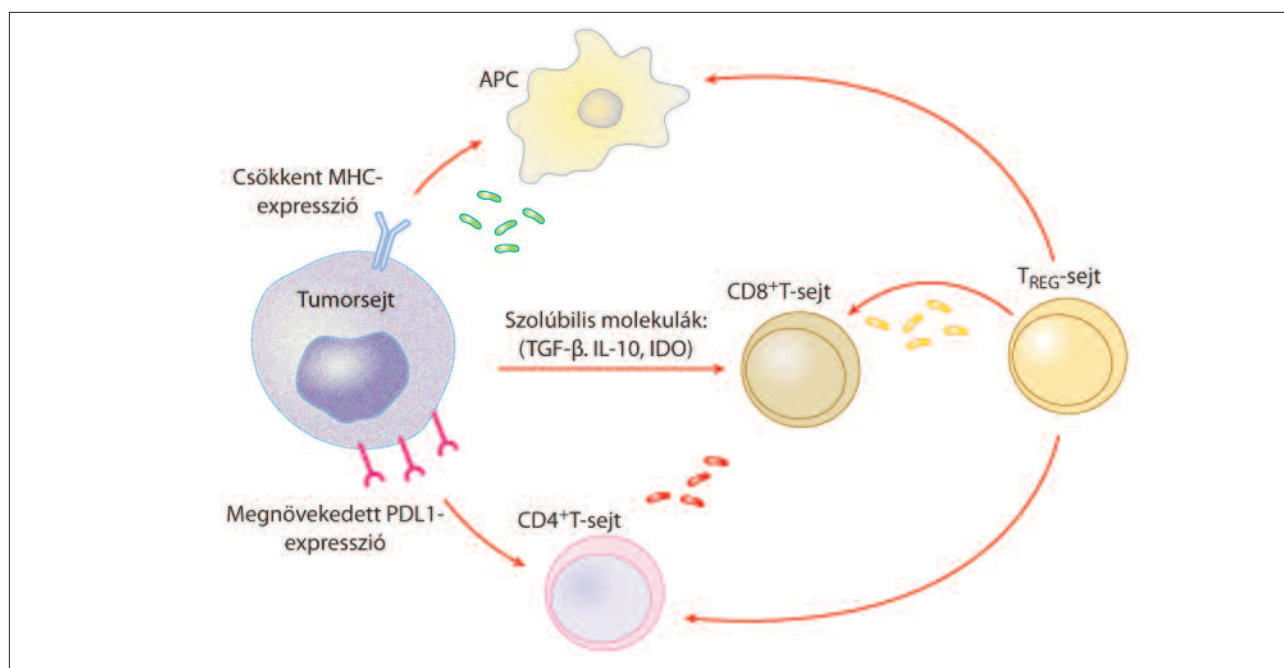
Az antitestfüggő sejtmédiált citotoxicitás (ADCC) befolyásolása olyan molekulákkal, mint az IL-21, CD137 és a sejtlölő immunglobulin-szerű receptor (KIR), fokozhatják a daganatsejtet ölő mechanizmusokat.²⁵

A tumor mikrokörnyezetének változása, az immunválasz elkerülésének mechanizmusai

A tumor mikrokörnyezete számos úton gátolhatja a daganat elleni immunitást. Ezek közé tartozik az antitest-bemutató csökkentése, olyan immunaktivitást csökkentő szignálok, mint például a PD-L1, TGF- β , IL-10 és indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) termelése, illetve kibocsátása/expressziója és az immunválaszt gátló sejtek (például regulátor T-sejt) toborzása (8. ábra).¹³ Preklinikai vizsgálatok alapján az immun-suppresszív szignálok gátlása a tumor mikrokörnyezetében elősegítheti a tumorelles immunválaszt.²⁶

A daganatellenes immunreakció évezredek óta foglalkoztatja az orvostudományt. Ahogy a tumor növekedni kezd, olyan mechanizmusokat fejleszt ki, amelyek által elrejtőzik az immunrendszer elől. Az immunonkológiai kutatások kihasználják a szervezetben meglévő belső lehetőségeket, hogy hatékony immunválasz induljon a tumor ellen. Ez a megközelítés önmagában is, de más stratégiákkal kombinálva is hatékony lehet.⁵

A daganatsejt elleni immunaktivitások legfőbb alapja az immunrendszer aktivációja, a T-sejt-működés és a citotoxicitás modulációja. Ez elérhető lehet olyan gátlómolekulák blokkolásával, mint a CTLA-4, PD-1 vagy PD-L1, vagy olyan pozitív szignálok felerősítésével, mint például a CD137, CD137-L, CD40, CD40-L, OX40 és OX40-L.²²



8. ábra. A daganatos sejtek számos módon képesek gátolni a tumorellenes immunitást. Ezen útvonalak gátlása valószínűleg felerősíti az immunrendszer daganatellenes hatékonyságát

A cél, hogy erősítse a CD8+ T-sejtek daganatsejttől képességét. Ehhez járulhat hozzá az immunszuppresszió csökkentése a tumor mikrokörnyezetének segítségével,³ ami lényegében a PD-L1, TGF-β, IL-10 vagy IDO gátlása és a regulátor T-sejtek számának csökkentése.¹³

A citotoxicitás fokozása történhet antitestfüggő daganatsejttől mechanizmusokon keresztül,^{1, 10, 12} ADCC vagy CDC mechanizmusok erősítésével célzott tumorantitestekkel^{1, 11} vagy fokozni lehet az ADCC mechanizmust olyan molekulák által, mint az IL-21, CD137 vagy KIR.²⁴

Még olyan kedvezőtlen biológiai viselkedésű daganatokban is, mint pl. a hasnyálmirigy-rák, ígéretes lehet az IO-terápia, kombinálva kemoterápiával. Az ún IMM-101 + gemcitabin alkalmazásával érték el jó eredményeket. (Az IMM-101 hővel elölt *Mycobacterium obu*en). Egy másik hasonlóan rossz prognózisú tumor, a nyelöcsőrák esetében is alcsoporképzés történik. Az első alcsoportba azok a nyelöcsőrákok tartoznak, amelyeknél gyenge a DNS-repair rendszer. Itt az emlőráknál és ovariumtumorknál már jól bevált PARP-inhibitorok lehetnek hasznosak.²⁸ A másik alcsoportban számos DNS-károsodás van jelen, és sok immunsejtet detektálnak a tumorban. Itt nagyon ígéretes az IO-ellátás, a 3. altípusnál pedig az ún. célzott te-rápiák tűnnek hatásosnak.

Hasznos lehet-e az IO a prevencióban?

A rák kiújulásának ellenszere is lehet az immunterápia. Bár még csak egérkísérletekről van szó, de emlőrákos

egerekben ki tudták védeni a betegség visszatérését kemoterápia és immunterápia adásával.

Természetesen arra is irányulnak törekvések, hogy az ún „immun-signature” meghatározásával el lehessen dönteni, melyik IO készítmény adható a legnagyobb sikerrel a betegnek. Várható, hogy erre a daganatbiopsziás anyagok vizsgálata adja meg majd a helyes választ a jövőben.¹⁵

Összefoglaló megjegyzések

Az immunonkológia nem azonos az ellenőrzőpont-gátlók alkalmazásával, a terápia sokkal összetettebb kell, hogy legyen, hiszen a tumor mikrokörnyezetére is hatni kell. Az immunonkológia tehát folyamatos evolúciót mutat, ami a készítmények elfogadása terén is jelentős változásokat hoz, hiszen a követésre alkalmas módszerek is fejlesztés alatt vannak, és a hatóság részéről történő befogadás is más mechanizmust igényel.

Az immunonkológia az onkológia forrongó területe, ahol tudásunk folyamatosan bővül, ugyanakkor számos megválaszolatlan kérdés van már most is jelen.

Különösen mozgalmas terület az ún. biomarkerek megtalálása, ami nem könnyű, azonban szükségesnek látszik. Éppen ezért olyan kis beteglétszámú vizsgálatokat is megterveztek, amelyek külön erre a kérdésre fókuszálnak. A konzorciumok és a gyógyszerfejlesztők közötti partneri kapcsolat nélkül azonban az immunonkológia jövője nehezen képzelhető el. Megállapítható, hogy az immunterápiák elkezdtek megváltoztatni a stan-

dard onkológiai terápiás stratégiákat, tekintve, hogy jelentősen képesek megnövelni a túlélést, minimalizálni a mellékhatásokat. Fontos, hogy az új információk kellő gondossággal és odafigyeléssel integrálódjanak jelen ismereteinkbe. Fontos lesz annak meghatározása is, hogy kik azok, akik biztonsággal tudják alkalmazni az új immunonkológiai készítményeket. A megfelelő képzés, a rutin megszerzése elsődleges feladat lesz. Ésszerűen kell megtervezni a kombinációkat, amelyek megnövelik a készítmények klinikai hasznosságát, a kombinációk széles tárháza megint új horizontot fog nyitni. Az immunonkológiai terápiák a technikai fejlesztések további expanzióját is eredményezik.

Irodalom

1. **Borghaei H, Smith MR, Campbell KS:** Immunotherapy of cancer. *Eur J Pharmacol* 2009; **625**: 41-54.
2. **Cicchelerio L, Sofie D, Bert D, Hilde de R, Niek NS:** Can dendritic cells improve whole cancer cell vaccines based on immunogenically killed cancer cells? *Oncoimmunology* 2015; **4**: e1048413.
3. **Dalgleish AG, Stebbing J, Adamson DJ, Arif SS, Bidoli P, Chang D, Cheeseman S, Diaz-Beveridge R, Fernandez-Martos C, Glynne-Jones R, Granetto C, Massuti B, McAdam K, McDermott R, Martín AJ, Papamichael D, Pazo-Cid R, Viéitez JM, Zaniboni A, Carroll KJ, Wagle S, Gaya A, Mudan SS:** Randomised, open-label, phase II study of gemcitabine with and without IMM-101 for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016; **115**: e16, 789-796
4. **Driessens G, Kline J, Gajewski TF:** Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity. *Immunol Rev* 2009; **229**: 126-144.
5. **Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD:** The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; **21**: 137-148.
6. **Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD:** The three Es of cancer immunoediting. *Ann Rev Immunol* 2004; **22**: 329-360.
7. **Finn OJ:** Cancer immunology. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2704-2715.
8. **Grange JM, Stanford JL, Stanford CA:** Campbell De Morgan's 'Observations on cancer', and their. *J R Soc Med* 2002; **95**: 296-299.
9. **Griggs J, Zinkewich-Peotti K:** The state of the art: immune-mediated mechanisms of monoclonal antibodies in cancer therapy. *Br J Cancer* 2009; **101**: 1807-1812.
10. **Hanahan D, Weinberg RA:** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; **144**: 646-674.
11. **Kolta KS:** Imhotep and medicine. *Sudhoffs Arch* 1973; **57**: 245-254.
12. **Lippman SM, Hawk ET:** Cancer prevention: from 1727 to milestones of the past 100 years. *Cancer Res* 2009; **69**: 5269-5284.
13. **Liu K, Tan S, Chai Y, Chen D, Song H, Wei-Hong Zhang C, Shi Y, Liu J, Tan W, Lyu J, Gao S, Yan J, Qi J, Gao FG:** Structural basis of anti-PD-L1 monoclonal antibody avelumab for tumor therapy. *Cell Res* 2017; **27**: 151-153.
14. **Munn DH, Sharma MD, Lee JR, Jhaver KG, Johnson TS, Keskin DB, Marshall B, Chandler P, Antonia SJ, Burgess R, Slingluff CL Jr, Mellor AL:** Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase. *Science* 2002; **297**: 1867-1870.
15. **Murata S, Zhang C, Finch N, Zhang K, Loredana C, Campo EK:** Predictors and modulators of synthetic lethality: An Update on PARP inhibitors and personalized Medicine. *Biomed Res Int* 2016; **2016**: 2346585: 1-12.
16. **Nativi C, Renaudet O:** Recent progress in antitumoral synthetic vaccines. *ACS Med Chem Lett* 2014; **5**: 1176-1178.
17. **Palucka K, Ueno H, Fay J, Bancheray J:** Dendritic cells and immunity against cancer. *J Intern Med* 2011; **269**: 64-73.
18. **Purdy AK, Campbell KS:** Natural killer cells and cancer: Regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR). *Cancer Biology Therapy* 2009; **8**: 2209-2218.
19. **Rajani K, Parrish C, Kottke T, Thompson J, Zaidi S, Ilett L, Shim, GK, Diaz R-M, Pandha H, Harrington K, Coffey M, Melcher A, Vile R:** Combination therapy with reovirus and anti-PD-1 blockade controls tumor growth through innate and adaptive immune responses. *Mol Ther* 2016; **24**: 166-174.
20. **Rosenberg SA:** IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol* 2014; **192**: 5451-5458.
21. **Schuster M, Nechansky A, Kircheis R:** Cancer immunotherapy. *Biotechnology J* 2006; **1**: 138-147.
22. **Scott LJ:** Nivolumab: A Review in advanced melanoma. *Drugs* 2015; **75**: 1413-1424.
23. **Sobol I, Thompson RH, Dong H, Krco C, Kwon ED:** Immunotherapy in prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2015; **16**: 1-5
24. **Steer HJ, Lake RA, Nowak AK, Robinson BW:** Harnessing the immune response to treat cancer. *Oncogene* 2010; **29**: 6301-6313.
25. **Sunshine J, Taube JM:** PD-1/PD-L1 inhibitors. *Current Opinion in Pharmacology* 2015; **23**: 32-38.
26. **Walker PR, Saas P, Dietrich PY:** Role of Fas ligand (CD95L) in immune escape: the tumor cell strikes back. *J Immunol* 1997; **158**: 4521-4524.
27. **Whiteside TL:** Immune responses to malignancies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125** (Suppl 2): S272-283.
28. **Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Fukushima S, Uchi H, Shibagaki Tsutsumida A, Yoshikawa S, Okuyama R, Ito Y, Tokudome T:** Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; **76**: 997-1004.

Levelezési cím: Dr. Dank Magdolna
Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ
1083 Budapest, Tömő utca 25–29.
e-mail: titkarsag.dank@med.semmelweis-univ.hu)

A GYOMORDAGANATOK MULTIMODÁLIS KEZELÉSE

Dr. Kocsis Judit^(1, 2), Dr. Gráf László⁽²⁾, Dr. Jánváry Levente⁽¹⁾, Dr. Horváth Zsolt⁽¹⁾

(1) Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Klinika

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyomorrák incidenciája enyhe csökkenést mutat a fejlett országokban, ugyanakkor a betegség mortalitása továbbra is nagyon magas. A halálozás csökkentése a magas szintű műtéti ellátás mellett a perioperatív kezelés optimalizálásával érhető el. Ez multimodális kezelést jelent, vagyis műtét előtt és után adott kemoterápiát, adjuváns kemoterápiát, illetve műtét után, vagy előtt adott radiokemoterápiát. A mai napig nincs egységes, standard algoritmus a világon a multimodális kezelést illetően, azonban az újabb fázis III. vizsgálatok eredményei alapján a korábbi ajánlások egy része (pl. perioperatív kemoterápia) egységesen erősebbé vált, más modalitások (pl. posztoperatív radiokemoterápia) indikációja szűkült. A közlemény a multimodális kezelés alapját képező legfontosabb evidenciákat tárgyalja, amit a jelenleg ajánlható döntési algoritmus egészít ki.

Kulcsszavak: gyomorrák, perioperatív kezelés, multimodális kezelés, perioperatív kemoterápia, adjuváns kemoterápia, radiokemoterápia

Kocsis J, Gráf L, Jánváry L, Horváth Zs: MULTIMODAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER

SUMMARY: Incidence of gastric cancer is slightly decreasing in the western world; however mortality rates are still very high. Beside excellent quality surgery optimal perioperative therapy could lead to improved survival of patients operated for gastric cancer. Multimodal treatment includes perioperative chemotherapy, adjuvant chemotherapy, and preoperative or postoperative chemoradiotherapy. Guidelines are still controversial in certain points, there are many questions, however results of some recent phase III trials seems to answer some of them. In this paper we provide an up to date on multimodal treatment of operable gastric cancer, based on the evidence from the most robust trials in the field.

Keywords: gastric cancer, perioperative treatment, multimodal treatment, perioperative chemotherapy, adjuvant chemotherapy, chemoradiation

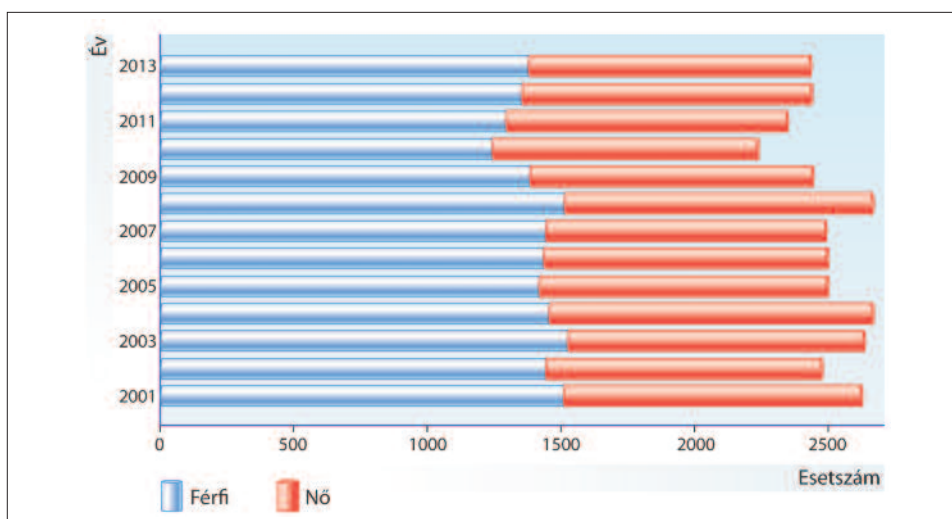
Magy Belorv Arch 2017; 70: 78–83.

A gyomorrák Európában a 6. leggyakoribb szolid daganat, évente mintegy 140 000 új esetet diagnosztizálnak. Hazánkban évente 2000–2500 közötti az új esetek száma (1. ábra). Míg az éves incidencia minimális csökkenést mutat, a nők aránya egészen lassan növekszik. Sajnos a daganatos halálozási sorrendben még előkelőbb helyet foglal el ez a szolid tumor, a negyedik helyen áll. Ennek egyik legfőbb oka az, hogy a gyomordaganat felismerésekor általában előrehaladott stádiumú. Ez lehet lokálisan előrehaladott vagy áttétes stádium. Az áttétes betegség esetében nincs lehetőség kuratív terápiára, és a lokálisan előrehaladott daganat miatt megműtött betegek 5 éves túlélése Európában sem haladja meg a 25%-ot. Ebben a betegcsoportban tehát nagyon nagy szükség van a túlélési eredmények javítására. Ezt multimodális kezelés megfelelő alkalmazásával tudjuk elérni. Ennek előfeltétele, hogy valamennyi gyomordaganattal diagnosztizált vagy kivizsgálás alatt álló beteg kezelési, sőt kivizsgálási tervét

olyan team határozza meg, amely jártas a multimodális kezelések terén (1. táblázat). A team tagjai a sebész, a klinikai onkológus, a sugárterapeuta, a gasztroenterológus, a radiológus, a patológus, valamint a dietetikus.

A lokális/lokoregionális betegség kezelése

Az egyetlen kuratív terápiás mód a műtét. Ugyanakkor a magas relapszus/recidíva arány miatt IB stádiumtól multimodális kezelés alkalmazása szükséges. Míg I-es stádiumban csak műtéttel 70–75%-os 5 éves túlélés érhető el, II-es stádiumtól ez az arány már csak 35%. A túlélés javítása önmagában a legjobb technikával kivitelezett műtéttel sem javítható jelentős mértékben multimodális kezelés alkalmazása nélkül. Több vizsgálat eredménye áll a rendelkezésünkre, vannak a közelmúltban lezárt vizsgálatok is, azonban mind a mai napig nincs egységes álláspont az optimális perioperatív/multimodális kezelést illetően. A korábbi nagy,



1. ábra. Gyomorrák-incidencia 2001–2013 között Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján

meghatározó vizsgálatok ugyanis eltérő földrészeken, eltérő beteganyagon, eltérő kemoterápiás protokollokkal történtek, sok esetben eltérő műtéti kiterjesztés (pl. lymphadenectomy mértéke D1 vs. D2) mellett, így

eredményeiket nem lehet egy az egyben összehasonlítani. Az azóta lezáródott újabb vizsgálatok esetében is ez a helyzet. Így a randomizált vizsgálatok eredményeinek bővülése egyfelől megerősíti a perioperatív

1. táblázat. Operabilis gyomortumorkok multimodális kezelése		
TNM-stádium	Terápiás sorrend	Megjegyzés
T1N0	Műtét	• Gastrectomia vagy parciális reszekció vagy endoszkópos reszekció
T2N0	Műtét ↓ Megfigyelés (nincs utókezelés)	• D2 lymphadenectomy, R0 reszekció után választható opció • Kevésbé agresszív tumortípusnál (alacsony grade, jól differenciált tumor, érinvázió hiánya)
T2–4 vagy N1–3	Preoperatív KT ↓ Műtét ↓ Posztoperatív KT	• Preferált terápia
	Műtét ↓ Adjuváns kemoterápia	• Kuratív, D2 lymphadenectomy, R0 reszekció után
	Műtét ↓ Adjuváns radiokemoterápia	• R1, R2 reszekció vagy elégtelen lymphadenectomy után • Kiterjedt nyirokcsomó-érintettség, nagy tumor esetén • RT dózisa: 45 Gy/5 hét

multimodális kezelés fontosságát és eredményességét, másfelől újabb kérdéseket vet fel az optimális kezelési sorrenddel, a terápiás protokollokkal kapcsolatban.

Alapvetően három fő megközelítés létezik, ami a műtét előtt vagy után (perioperatív módon) alkalmazva javítja a gyomordaganat miatt operált betegek túlélését. Ezek közé a perioperatív kemoterápia, az adjuváns kemoterápia és az adjuváns radiokemoterápia tartozik. Újabban a neoadjuváns radiokemoterápia kérdése is fókuszba került, ennek eredményességéről eddig csak nyelőcsődaganat, illetve gastrooesophagealis átmenet/cardia daganatok esetében áll rendelkezésre bizonyíték.

Perioperatív kemoterápia

Az angol MAGIC vizsgálat volt az első és Európában azóta is a meghatározó, standard terápiát megalapozó vizsgálat, amely a perioperatív módon adott kemoterápia eredményességét bizonyította.³ A vizsgálat során 6 ciklus ECF-kezelést (epirubicin, cisplatin, folyamatos 5-FU) kapott az operábilis, II-III. stádiumú betegek egyik fele, 3 ciklust a műtét előtt, 3 ciklust utána. A betegek másik felénél csak műtét történt. Az 5 éves túlélés a csak műtéten átesett betegek 23%-ához képest 36%-ra nőtt a perioperatív kezelést kapó betegekben. Később a francia FNCLCC és FFCD vizsgálatok, ahol hasonló elrendezésben cisplatint és 5-fluorouracilt kaptak a betegek, megerősítették a MAGIC vizsgálat eredményeit.^{1,16} Európában e két nagy vizsgálat eredményei alapján előrehaladott, operábilis gyomorrák esetében a perioperatív kemoterápia hosszú évek óta a standard kezelés. A folyamatos 5-fluorouracilt az orális capecitabin helyettesítheti könnyebb adagolása és előrehaladott daganatos betegség esetén mutatott non-inferioritása alapján (pl. ECX).⁴ Manapság a platina + 5-FU kettős kombináció helyett is több centrumban alkalmaznak oxaliplatint és/vagy capecitabint.¹⁴

A régebben végzett MAGIC vizsgálatban a D2 lymphadenectomy aránya csak 28% volt, ugyanakkor a francia vizsgálat során már ez volt a javasolt standard műtét, így az esetek nagyobb részében a sebészek ezt választották.

A perioperatív kemoterápia hatékonyságát a 2016-os ASCO kongresszuson bemutatott CRITICS vizsgálat eredményei is alátámasztják (lásd lent).^{6,13} Ebben a jól tervezett vizsgálatban ECX vagy EOX protokollt alkalmaztak és a 4,2 éves medián követés során 40,8% 5 éves túlélési eredmény volt elérhető a műtét előtt és után adott 3-3 ciklus kemoterápiával.

Ma már az amerikai NCCN guideline legfrissebb verziója is 1-es szintű evidenciaként javasolja a perioperatív 3 + 3 ciklus kemoterápiát potenciálisan reszekábilis gyomordaganatok esetén T2 vagy N+ stádiumtól, amennyiben a multimodális terápia elérhető. A pa-

nel cisplatin és fluorouracil kombinációját javasolja elsősorban.

Annak ellenére, hogy a műtét előtt és után adott 3-3 ciklus kemoterápia régóta standard kezelésnek számít Európában, sajnálatos tény, hogy Magyarországon több olyan sebészeti és onkológiai centrum van, ahol a műtét előtt alkalmazott szisztémás kezelés kérdése még csak fel sem merül.

Adjuváns kemoterápia

A csak műtét után alkalmazott kemoterápia, azaz adjuváns kemoterápia abszolút előnyös voltát csak két nagy ázsiai vizsgálat, az ACTS GC10 és a CLASSIC2 vizsgálat bizonyította. Előbbiben S1, utóbbiban oxaliplatin + capecitabin volt az alkalmazott kemoterápia. Fontos tény, hogy mindkét vizsgálatban D2 szintű lymphadenectomy történt, és adjuváns kemoterápia nélkül is jelentősen jobb 3 éves, illetve 5 éves túléléseket figyeltek meg, mint a korábbi európai, illetve amerikai vizsgálatokban. Ennek oka részben a jobb műtéti ellátás lehet, részben a gyomordaganat eltérő biológiai viselkedése a különböző rasszokban. A két vizsgálat eredményei alapján nem csoda, hogy Ázsiában az adjuváns kemoterápia (S1 egy évig vagy XELOX) a standard ellátás.

Az ESMO-ESSO-ESTRO irányelv általában nem helyezi előtérbe az adjuváns kemoterápiát, hanem a perioperatív szisztémás kezelést részesíti előnyben, azonban azoknál a betegeknél, akiknél nem történik meg a műtét előtti kezelés, IB stádiumtól adjuváns kemoterápia vagy radiokemoterápia adását javallja.¹⁴ Adjuváns kemoterápia esetén ugyanazok a protokollok alkalmazhatók, mint perioperatív kezelésnél, így ECF, CF, ECX, CX, emellett az európai ajánlásban a XELOX/FOLFOX kezelés is megjelenik.

Adjuváns radiokemoterápia

Az adjuváns radiokemoterápia alkalmazásának alapja az amerikai Intergroup-0116 vizsgálat („MacDonald vizsgálat”), ahol műtét után 5 ciklus 5-FU/leucovorint kaptak a betegek, mellette a 2. és 3. ciklus alatt konkomitáló sugárterápiát.⁹ A standard sugárterápia dózisa 45 Gy 25 frakcióban öt hét alatt. Az 5 éves és a 10 éves túlélés is szignifikánsan magasabb volt a radiokemoterápiás csoportban a csak műtéti csoporthoz képest, a HR 10 évnél is 1,32. A vizsgálat legnagyobb kritikája az, hogy a betegek több mint felében szuboptimális volt a műtét, mivel csak D1 lymphadenectomy történt. Így vélhetően a sugárterápia hatása ezt kompenzálta.

Az ARTIS vizsgálat volt az első olyan randomizált vizsgálat, ahol D2 lymphadenectomiát követően vizsgálták az adjuváns kemoterápia (XP) mellé adott sugárterápia szerepét.⁷ A vizsgálat negatív lett, mind a 3,

mind a 7 éves követésnél hasonló PFS és OS eredményeket mutatott a két kar, ugyanakkor a nyirokcsomópozitív és az intestinalis típusú gyomordaganatos betegek alcsoportjában egy retrospektív elemzés a sugárterápia kemoterápiához való hozzáadásának előnyét mutatta ki. Még újabb eredményekkel szolgál az adjuváns sugárterápiát illetően a CRITICS vizsgálat. A vizsgálatban minimum D1 lymphadenectomiát követően a betegek 3 ciklus epirubin + platina + capecitabin kezelést, vagy radiokemoterápiát kaptak cisplatinnal és capecitabinnal. Valamennyi beteg (n = 788) kapott preoperatív kemoterápiát (3 ciklus ECX vagy EOX). Az 5 éves teljes túlélés 40,8%, illetve 40,9% volt. A vizsgálat negatív eredménye alapján egyértelművé vált, hogy D1/D2 lymphadenectomiát követően az adjuváns radiokemoterápia adása nem javasolt, amennyiben preoperatív kemoterápiát is kap a beteg.

Egy 2015-ben megjelent metaanalízis szerint, amelybe a CRITICS vizsgálat eredménye még nem került be, azt találták, hogy radiokemoterápiát követően szignifikánsan jobb az 5 éves betegségmentes túlélés és kevesebb a lokoregionális recidíva, ugyanakkor a teljes túlélésben nem találtak szignifikáns különbséget.⁵

Mindenesetre Európában az adjuváns radiokemoterápia soha nem terjedt el széles körben, míg az USA-ban ez vált standarddá.

Preoperatív radiokemoterápia

A műtét előtt adott radiokemoterápia hatékonyságát nagy esetszámú, fázis III. randomizált vizsgálat egyelőre nem támasztja alá a gyomordaganatoknál. Ugyanakkor a gastrooesophagealis átmenet daganatainál a neoadjuváns radiokemoterápia vagy kemoterápia egyformán hatékony (CROSS11, POET12 és FFCD vizsgálat alcsoportjai alapján), ezért mindkét kezelési mód választható ebben a lokalizációban a legújabb európai ajánlás szerint.

A folyamatban lévő TOPGEAR vizsgálat a neoadjuváns radiokemoterápia szerepének tisztázását tűzte ki célul.⁸ Ennek a fázis III. vizsgálatnak az eredménye feltehetően tovább fogja tisztítani a gyomorrák perioperatív terápiájával kapcsolatos bizonytalanságokat.

Mi a jelenlegi standard?

Sok kérdés merült fel a fenti vizsgálatok alapján, és nagy részük a mai napig megválaszolatlan. Mi a szerepe a sugárterápia hozzáadásának az adjuváns vagy a preoperatív kemoterápiához? Melyik az optimális kemoterápiás kombináció? Meddig tartson a kezelés? Az újabb két nagy vizsgálat (ARTIS és CRITICS) eredményei szerencsére nagyban hozzájárultak a posztoperatív radiokemoterápia szerepének tisztázásához. Be-

bizonyosodott, hogy optimális műtétet követően (D1/D2 lymphadenectomia, R0 reszekció) a perioperatív kemoterápia eredményeit nem javítja a sugárterápia hozzáadása, illetve D2 lymphadenectomiát követően a betegek döntő részénél az adjuváns kemoterápia is elégséges.

Ugyanakkor több metaanalízis és az ARTIS vizsgálat alcsoportelemzése is arra hívja fel a figyelmet, hogy vannak olyan alcsoportok (pl. elégtelen reszekció, elégtelen lymphadenectomia, kiterjedt nyirokcsomóérintettség, intestinalis típusú daganat), ahol a sugárterápia hozzáadása javíthatja a lokoregionális kontrollt.

A jelenleg érvényes NCCN irányelv továbbra is javasolja a posztoperatív radiokemoterápiát a MacDonald-protokoll szerint (annak módosított, kevésbé toxikus változatát) azokban a betegekben, akik nem részesültek műtét előtt neoadjuváns kezelésben és akiknél pT3-4 daganat vagy nyirokcsomópozitív daganat igazolódik. A pT2pN0 tumornál csak válogatott esetekben ajánlják a kezelést R0 reszekciót követően (magas grade, rosszul differenciált tumor, érinvázió). Az NCCN panel az adjuváns kemoterápiát is elfogadhatónak tartja, és javasolja pT3-4, illetve nyirokcsomópozitív T1-2 esetekben, de csak D2 lymphadenectomiát követően. Ellenkező esetben radiokemoterápia alkalmazása szükséges!

Preoperatív kezelésben részesült betegeknél a posztoperatív kemoterápia (ECF és annak módosításai vagy CF) adását javasolja a panel, ami T2N0 esetben elhagyható.

R1/R2 reszekciót követően, főként, ha a páciens nem részesült neoadjuváns kemoterápiában, radiokemoterápia adása javasolt.

Az *európai* standard továbbra is a perioperatív kemoterápia.¹⁴ Ez nagy primer tumor (T3-4), linitis plastica, perigastricus nyirokcsomóáttétek igazolódása esetén, magas grádusú tumornál vagy egyéb olyan helyzetben, amikor a távoli áttétképződés esélye nagy – más irányelvek alapján is (pl. uptodate panel, NCCN) – kifejezetten ajánlott.¹⁵

Azoknál a betegeknél, akik kuratív célú műtéten estek át és nem részesültek neoadjuváns kemoterápiában, pT3pN0 (IIA) vagy N+ stádiumtól adjuváns terápia adása javasolt. pT2pN0 esetben individuális szempontok alapján érdemes az obszerváció vagy adjuváns terápia között választani. Az adjuváns terápia lehet radiokemoterápia vagy kemoterápia. A kettő közötti választás a rendelkezésre álló és fent felsorolt bizonyítékok alapján ma már valamivel könnyebb feladat. Ha a lokális kiújulás kockázata nagyobb (pl. elégtelen lymphadenectomia, R1 vagy R2 reszekció), akkor érdemesebb sugárkezelést is adni (radiokemoterápia). Ha a távoli áttétképződés kockázata nagy (pl. sok pozitív nyirokcsomó, G3 tumor, szövettani altípus), akkor érdemesebb adjuváns kemoterápiát adni.

A döntésnél fontos ismerni a kísérőbetegségeket, a beteg állapotát, terhelhetőségét. Fontos szempont, hogy a gastrectomia előtt adott kemoterápia jobban tolerálható és így biztosabban komplettálható, mint a gastrectomiát követő terápiák. Neoadjuváns kemoterápiát követően nagyobb az R0 reszekciós arány és egyértelműen lemérhető a tumorválasz. Ráadásul, amennyiben a neoadjuváns kemoterápia után, műtét előtt elvégzett restaging progressziót, távoli (pl. peritonealis) áttét megjelenését igazolja, a beteg megkímélhető a felesleges gastrectomiától. A CRITICS vizsgálat legfrissebb adatai is azt sugallták, hogy a lokoregionális és távoli kiújulás megelőzését már a preoperatív időszakban kell a fókuszba helyezni, amikor a betegek jobban tűrik a kemoterápiát és a kezelés eredménye is kifejezettebb. Ezért a folyamatban lévő CRITICS II vizsgálat már 3 preoperatív stratégiát hasonlít össze (kemoterápia, radiokemoterápia és kemoterápia + radiokemoterápia).

Összefoglaló megjegyzések

A korai és lokálisan előrehaladott gyomor- és gastrooesophagealis átmeneti daganatok esetében multimodális kezeléssel érhető el a leoptimalisabb eredmény. A legjobb terápiás döntés meghozatalához elengedhetetlen a pontos staging, valamint a daganat kezelésében jártas szakorvosok (sebész, onkológus, gasztroenterológus, sugárterapeuta) szoros együttműködése. Az újabb vizsgálatok eredményei valamelyest tisztábbá tették a döntéshozatali algoritmust. Fontos lenne, hogy Magyarországon is minél több gyomordaganatos beteg hasonló, korszerű elvek alapján juthasson hozzá a leoptimalisabb kezeléshez.

Irodalom

1. Ashraf N, HOFFE S, Kim, R: French FNCLCC/FFCD 9703 study. *Oncologist* 2014; **19**: 431.
2. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung H., Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim, YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzen F, Noh SH: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **379**: 315-321.
3. Cunningham D, Allum, WH, Stenning SP, Thompson, JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 11-20.
4. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR, Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the UK: Capecitabine and oxa-

liplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; **358**: 36-46.

5. Dai Q, Jiang L, Lin RJ, Wei KK, Gan LL, Deng CH, Guan QL: Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* 2015; **111**: 277-284.
6. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, Lind PA, Putter H, Jansen EP, Boot H, van Grieken NC, van de Velde CJ, Verheij M, Cats A: Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer* 2011; **11**: 329.
7. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, Bae JM, Ahn YC, Sohn I, Jung SH, Park CK, Kim KM, Kang WK: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 268-273.
8. Leong T, Smithers BM, Michael M, Gebksi V, Boussioutas A, Miller D, Simes J, Zalberg J, Haustermans K, Lordick F, Schuhmacher C, Swallow C, Darling G, Wong R: TOP-GEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer* 2015; **15**: 532.
9. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; **345**: 725-730.
10. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K, Group, ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1810-1820.
11. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, van Laarhoven HW, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, Ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A: Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 1090-1098.
12. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Konigsrainer A, Budach W, Wilke H: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarci-

- noma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 851-856.
13. **Verheij MJ, Cats A, van Grieken NC, Aaronson NK, Boot H, Lind PA, Meershoek E, Kranenbarg K, Nordsmark M, Putter H, Kirsten Trip AW, van Sandick J, Sikorska K, van Tinteren H, Van De Velde CJ:** A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; **34 (Suppl)**: Abstr 4000
 14. **Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO):** Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; **6 (Suppl)**: 57-63.
 15. **Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ:** An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* 2014; **32**: 272-284.
 16. **Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Geneve J, Lasser P, Rougier P:** Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 1715-1721.

Levelezési cím: Dr. Kocsis Judit
 Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Klinika
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 e-mail: kocsis.judit@med.unideb.hu

OFF-TARGET HATÁSOK SZÁMÍTÁSA TRANSZKRIPTOMSZINTŰ ADATOK ELEMZÉSÉVEL

Dr. Munkácsy Gyöngyi⁽¹⁾, Dr. Györffy Balázs⁽²⁾

(1) Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

(2) MTA TTK Lendület Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az RNS-interferenciával történő géncsendesítést, gyógyszeres kezelést és gének felülexpresszióját okozó vizsgálatokat úgy tervezzük, hogy egy adott génen érjünk el expressziós változást. Mint a legtöbb biológiai folyamat azonban, ezek a kezelések nem csak célspecifikus, hanem ún. off-target (más néven mellék-) hatásokat is eredményeznek. A vizsgálat célja egy olyan adatbázis felépítése, amellyel megmondható, hogy egy adott gén expressziójára mely kezelések fognak hatni. Az NCBI GEO adatbázisból kigyűjtötték azokat a 2005–2015 közötti Affymetrix HGU133A, HGU133plus2, HGU133Av2 platformon végzett vizsgálatokat, amelyekben géncsendesítést, gyógyszeres kezelést vagy génbevitelt követően vizsgálták a sejtvonalak génexpressziós mintázatát. A kontroll-kezelt párok összehasonlítását Wilcoxon-tesztel végezték. Az alkalmazás bemutatására keresést végeztek olyan kezelésekre, amelyek egyébként ismert off-target hatások kialakulását eredményezik. Ennek során azonosították a tumorprogresszióban szerepet játszó MKI67, HIF1A és ABCB1 gének expresszióváltozását okozó kezeléseket. A szerzők létrehoztak egy olyan adatbázist, amellyel azonosíthatók a vizsgálat központjában lévő gén(ek) expresszióváltozását okozó kezelések. Ezáltal az eddigieknél szélesebb paletta nyílik meg a megbetegedésekkel összefüggő jelátviteli folyamatok kulcsgénjeinek azonosítására és befolyásolására.

Kulcsszavak: génexpresszió, gyógyszeres kezelés, RNS-interferencia, felülexpresszió, célzott terápia, génchip

Munkácsy Gy, Györffy B: EMPLOYING TRANSCRIPTOME LEVEL DATA TO ESTIMATE OFF-TARGET EFFECTS

SUMMARY: Gene silencing by RNA interference, drug treatment and overexpression experiments are designed to influence a selected gene. However, as in every biological systems, these treatments result not only in target-specific but also in so called off-target effect. The aim of our study was to construct a database to evaluate the effect of different treatments on gene expression of specific gene. Treatment data generated using Affymetrix gene arrays were collected from the NCBI GEO repository. Control-treated pairs were compared by Wilcoxon-test. A demonstration for the application of our approach is presented for known off-target effects. These include treatments affecting gene expression of the genes MKI67, HIF1A and ABCB1 – each of which play a role in tumor progression. Our approach enables a faster and more reliable identification of key targetable genes.

Keywords: gene expression, drug treatment, RNA interference, overexpression, targeted therapy, microarray

Magy Belorv Arch 2017; 70: 84–87.

A célzott terápiák mellékhatásai között ismerünk ún. on-target hatásokat, mint pl. EGFR-gátlószerek okozta bőrkiütések⁶ vagy a VEGFR2-blokkolók okozta érösszehúzódás és magas vérnyomás.³ Off-target mellékhatások között ismert a HER2-okozta szívelégtelenség,¹⁸ az mTOR-inhibitorok okozta magas koleszterinszint¹⁴ és a BRAF-inhibitorok által okozott epithelialis tumorok.^{10, 29}

A tumorprogresszióban szerepet játszó gének expressziója többféle módon is megváltoztatható, mint

pl. gyógyszeres kezeléssel, RNS-interferenciával és génbevitel általi felülexpresszióval. Gyógyszeres kezelés során alkalmazhatunk FDA által jóváhagyott gyógyszereket, illetve preklinikai fázisban tesztelt vegyületeket. Az RNS-interferenciával történő kezeléseknél a sejtekbe bevitt kettős szálú RNS a DNS-ről átíródott mRNS egy specifikus helyen történő hasítását indítja be, ami által gátolódik a kiválasztott fehérje transzlációja.²¹ Ily módon a gén által kódolt fehérje termelése nem következik be. A harmadik esetben a gé-

Rövidítések: FC: fold change; IHC: immunhisztokémia

nek expresszióját kísérletesen megnövelik úgy, hogy a felülexpresszálni kívánt gén expressziós vektorba ültetett cDNS-ével stabilan transzfektálják a sejteket.

Egy kutató számára nem meglepő, hogy egy kezelés a kívánt hatás mellett off-target hatásokat is eredményez – a kérdés megfordítása azonban ennél izgalmasabb: melyik kezelés okoz egy adott off-target hatást? Vagyis melyek azok a kezelések, amelyek off-target hatásként egy adott gén expresszióját megváltoztatják? Munkánk célja az volt, hogy ezen kérdés megválaszolásához létrehozzunk egy olyan adatbázist, amelynek vizsgálata által számos gyógyszer és anyag genomszintű off-target mellékhatása azonosítható.

Módszerek

Az NCBI GEO adatbázisban keresést végeztünk minden 2005. január 1.–2015. december 31. között regisztrált Affymetrix HGU133A, HGU133plus2, HGU133Av2 génchipen végzett sejtkultúra-vizsgálatra. Az adatbázisban a GEOsql csomagot használtuk a szöveg alapú kereséshez. Ennek során tumoros és nem tumoros sejtvonal nevére kerestünk a cím, karakter, forrásnév és minták leírása mezőben, valamint az adathalmazok címében, összefoglalójában és leírásában. A sejtvonalak nevét az ATCC (<http://www.atcc.org>), COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>) és a the Cancer Cell Line Encyclopedia (http://atlasgeneticsoncology.org/cell_lines.html) alapján gyűjtöttük ki. A keresés során a „like” paranccsal a különböző elnevezések azonosítását is lehetővé tettük (pl. „MCF7” ugyanaz, mint „MCF-7” vagy „MCF 7”).²⁰

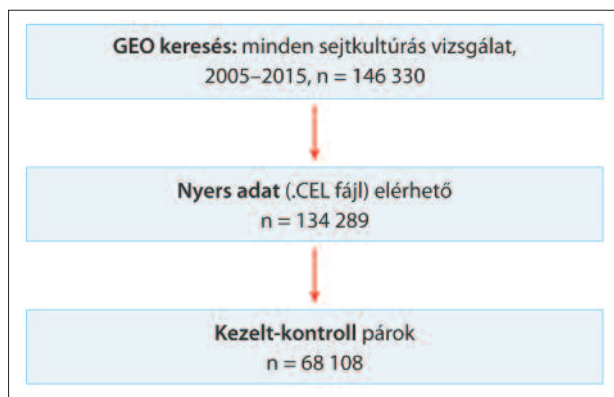
A találatokból kizártuk azokat a vizsgálatokat, amelyek kezelésként egyedül hiper- vagy hipotermia, sugárzás, virális vagy bakteriális fertőzést alkalmaztak a sejtvonalakon. Különböző passzázsszámú sejtvonalak, ill. hosszú távú (pl. 2 hétnél tovább tartó) kezelések összehasonlításos vizsgálata sem került be az adatbázisba. Matrigélen vagy poliamid gélen folyó vizsgálatok és más szelekciós folyamat eredményeként kapott sejtvonalak az adatbázisunkban relevánsak voltak mindaddig, amíg a kontroll-kezelt pár kritériumát teljesítették.

A mintákhoz tartozó nyers adatfájl (.CEL) R statisztikai környezetben MAS5 normalizáltuk. A génchipek minőségi ellenőrzését az Affymetrix Whitepaper útmutatása alapján végeztük. A legmegbízhatóbb próbacsomagot mindegyik gén esetében a JetSet alapján választottuk ki.¹⁶ A kontroll-kezelt párok összehasonlítását Wilcoxon-tesztel végeztük. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

Eredmények

Adatbázis

A GEO-ban történő keresés során $n = 146\,330$ génchip adatát dolgoztunk fel, amelyek közül a módszereknél leírt szűrések után az adatbázisba $n = 68\,108$ kontroll-kezelt mintapár került be $n = 28\,594$ kezelt, ill. kontroll sejtvonal minta párosításával. A mintákat 24 szövettípusba soroltuk: emlő, vér, prosztata, melanoma, csont, máj, fej-nyak, összejt, tüdő, vese, vastagbél, központi idegrendszer, méh, hasnyálmirigy, petefészek, nyelőcső, szarkóma, gyomor, bőr, húgyhólyag, gyomor-bél, here és vázizom. „Egyéb” megnevezéssel illettük azokat a sejtvonalakat, amelyek egyik előző kategóriába sem sorolhatók. Az 1. ábra az adatbázis létrehozásának folyamatát mutatja be. Az adatbázisban szereplő minták számát az 1. táblázat tartalmazza.



1. ábra: Az adatbázis elkészítésének folyamatábrája

1. táblázat. Az adatbázisban lévő génchipvizsgálatok, sejtvonalak, gyógyszerek, valamint a csendesített és bevitt gének száma

Az adatbázis	n
Vizsgálat	1380
Sejtvonalak	1918
Gyógyszerek	1998
Csendesített/bevitt gének	843

Mindhárom kezeléstípusra (génbevétel, gyógyszeres kezelés, géncsendesítés) egy-egy demonstrációs elemzést végeztünk, amelyeket az alábbiakban röviden összefoglalunk.

Az MKI67 mint sejtproliferáció-marker vizsgálata

Az MKI67 gén a sejtproliferáció nélkülözhetetlen fehérjét termeli, amely a sejtciklus valamennyi fázisa

során kifejeződik, kivéve a G0-at (nyugvó sejtek). Magas expressziója számos tumortípusban a stage és a szöveti grade prediktív markere.^{2, 12} Az általunk létrehozott adatbázis alapján az MKI67 gén expresszióját az ESR2 gén felülexpressziója csökkenti [$p < 0,0001$, fold change (FC) = 0,62]. Ugyanez a hatás érhető el resveratollal ($p < 0,0001$, FC = 0,43) és methotrexattal ($p < 0,0001$, FC = 0,45) történő gyógyszeres kezeléssel, míg ösztrogénnel való kezelésre expressziója nő ($p = 0,0001$, FC = 1,68).

Az energiametabolizmus gyógyszeres befolyásolása

A HIF1A gén az energiametabolizmusban játszik szerepet.^{23, 25} Fő szabályozója a sejtbeli és szisztémás hipoxiára adott homeosztatikus válasznak azáltal, hogy számos energiametabolizmusban, angiogenezisben, apoptózisban, oxigénszállításban, ill. a hipoxiához való metabolikus adaptációban szerepet játszó gén transzkripcióját aktiválja. Adatbázisunk eredményei alapján expressziója a topoizomérázinhibitor camptothecin ($p < 0,0001$, FC = 0,52), ill. vemurafenib ($p = 0,016$; FC = 0,7) gyógyszerre csökken.

A multidrog-rezisztencia befolyásolása génelcsendesítéssel

Az ABCB1 gén felülexpressziója szerepet játszik a multidrog-rezisztencia kialakulásában.^{1, 17, 26} Korábban IHC-vel igazoltuk doxorubicinrezisztens EPP85 vastagbél tumoros sejt vonalon az ABCB1 gén felülexpresszióját szenzitív párjához képest.²⁷ Az adatbázissal történő keresés eredményeként azt kaptuk, hogy az ABCB1 gén expressziójának növekedését olyan gének csendesítése is okozhatja, mint a ciklin T ($p < 0,0001$, FC = 6,31), ill. RAD51 ($p = 0,022$, FC = 5,6), amely a DNS dupla szálában bekövetkező hibák javításában játszik szerepet. Expressziójának csökkenését a PSIP1 gén csendesítése ($p = 0,039$, FC = 0,15) és NFKB1 ($p = 0,024$, FC = 0,14) gén elcsendesítése okozhatja, amelynek a PI3K-Akt jelátviteli kaskádban van szerepe.

Megbeszélés

Az egyes kezelések adott génre gyakorolt hatása nem tekinthető minden esetben 100%-osnak, és a legtöbb esetben valamilyen off-target hatás(oka)t generálhatnak.^{4, 15, 28} Egy adott tumortípus esetén egyes gének expressziója,⁷ mutációja,⁵ illetve gyógyszeres kezelés általi befolyásolása²² is megváltoztathatja más gének kifejeződését, illetve ezeken keresztül áttételesen a klinikai kimenetet is. Hasonló módon a betegségek kialakulásában és fenntartásában szerepet játszó gének elnyomása is régóta intenzív kutatás tárgya.^{11, 19}

Az off-target hatások vizsgálatára a GEO adatbázis

összes génchip-vizsgálatából felépítettünk egy adatbázist, amelyekben előzőleg a sejt vonalakba bevitték a gént, ill. géncsendesítést vagy gyógyszeres kezelést végeztek. Az így létrehozott adatbázis jelenleg közel 1400 GSE (egy adott közleményhez tartozó adatsor azonosítója) több mint 68 000 kontroll-kezelt párosított mintájának összehasonlításából képes adatokat generálni arra vonatkoztatva, hogy az eddig ismerteken kívül mely kezelések befolyásolhatják egy adott gén expresszióját. Mivel az adatbázist a GEO-ba feltöltött adatokkal folyamatosan bővítjük, ezért évről évre egyre nagyobb mintaszámmal dolgozhatunk.

Itt meg kell említeni vizsgálatunk hiányosságait is. A kutatás során az egyes eltérések és a génexpressziós változások között direkt összefüggést tételeztünk fel. Eközben epigenetikai hatások akár molekuláris altípusokon belül is klinikailag jelentős eltérést eredményezhetnek, amint azt nemrég igazoltuk emlőtumoros minták metilációs vizsgálatával.⁸ Egy további korlát, hogy csak három génchipplatform adatait vontuk be a vizsgálatba. Más génchipplatform vagy RNA-seq adatok bevonása azonban azt eredményezhette volna, hogy az egyes vizsgálatok közötti technológiai eltérések (eltérő érzékenység, specificitás és dinamikus tartomány) miatt a különböző kísérletek egyidejű összehasonlítása nem lett volna lehetséges. Végezetül ki kell emelni, hogy a kutatás során csak olyan vizsgálatok adatait használtuk fel, amelyeket szabadon hozzáférhetővé tettek az eredeti szerzők – nem közölt, alacsony hatású vizsgálatok így eleve nem kerülhettek be az alap adatbázisba.

A megközelítés két fő klinikai alkalmazást tesz lehetővé: egyrészt az off-target hatások alapján azokat a kezeléseket tudjuk azonosítani, amelyek egy adott genetikai eltérés esetén hasznot hozhatnak; másrészt a megfelelő off-target hatások célzott alkalmazásán keresztül a kombinációs terápia hatékonyságának növelését tudjuk elősegíteni. Bár az adatbázis létrehozása során elsősorban az onkológiai alkalmazás volt a középpontban, azonban a rendszer felépítése miatt ezt egyéb betegségekkel összefüggő gének vizsgálatában is fel tudjuk használni. Következő célunk, hogy létrehozzunk egy, a számítások elvégzését automatizált formában lehetővé tevő internetalapú elemző rendszert, mint amilyet már felépítettünk a mikro-RNS-ek vizsgálatára,¹³ génchip adatok alapján történő betegdiagnosztikára,⁹ valamint génmutációk túlélésre gyakorolt hatásának elemzésére.²⁴

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy létrehoztunk egy olyan adatbázist, amellyel azonosíthatók az egyes kiválasztott gén(ek) expresszióváltozását okozó kezelések. Ezáltal az eddigiéknél szélesebb paletta nyílik meg a megbetegedésekkel összefüggő jelátviteli folyamatok kulcsgénjeinek azonosítására.

Irodalom

1. Arrighi E, Galimberti S, Petrini M, Danesi R, Di Paolo A: ATP-binding cassette transmembrane transporters and their epigenetic control in cancer: an overview. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; **3**: 1-14.
2. Breyer J, Wirtz RM, Laible M, Schlombs K, Erben P, Kriegmair MC, Stoeck R, Eidt S, Denzinger S, Burger M, Hartmann A, Otto W: ESR1, ERBB2, and Ki67 mRNA expression predicts stage and grade of non-muscle-invasive bladder carcinoma (NMIBC). *Virchows Arch* 2016; **469**: 547-552.
3. Brown J, Su Y, Nelleson D, Shankar P, Mayo C: Management of epidermal growth factor receptor inhibitor-associated rash: a systematic review. *J Community Support Oncol* 2016; **14**: 21-28.
4. Dua P, Yoo JW, Kim S, Lee DK: Modified siRNA Structure With a Single Nucleotide Bulge Overcomes Conventional siRNA-mediated Off-target Silencing. *Mol Ther* 2011; **19**: 1676-1687.
5. Harami-Papp H, Pongor LS, Munkácsy Gy, Horváth G, Nagy ÁM, Ambrus A, Hauser P, Szabó A, Tretter L, Györffy B: TP53 mutation hits energy metabolism and increases glycolysis in breast cancer. *Oncotarget* 2016; **7**: 67183-67195.
6. Hasheminasab SM, Tzvetkov MV, Schumann C, Rüdiger S, Boeck S, Heinemann V, Kächele V, Steffens M, Scholl C, Hichert V, Seufferlein T, Brockmüller J, Stingl JC: High-throughput screening identified inherited genetic variations in the EGFR pathway contributing to skin toxicity of EGFR inhibitors. *Pharmacogenomics* 2015; **16**: 1605-1619.
7. Fekete T, Rásó E, Pete I, Tegze B, Liko I, Munkácsy Gy, Sipos N, Rigó J Jr, Györffy B: Meta-analysis of gene expression profiles associated with histological classification and survival in 829 ovarian cancer samples. *Int J Cancer* 2012; **131**: 95-105.
8. Györffy B, Bottai G, Fleischer T, Munkácsy G, Budczies J, Paladini L, Børresen-Dale AL, Kristensen VN, Santarpia L: Aberrant DNA methylation impacts gene expression and prognosis in breast cancer subtypes. *Int J Cancer* 2016; **138**: 87-97.
9. Györffy B, Karn T, Sztupinszki Z, Weltz B, Müller V, Pusztai L: Dynamic classification using case-specific training cohorts outperforms static gene expression signatures in breast cancer. *Int J Cancer* 2015; **136**: 2091-2098.
10. Hassel JC, Groesser L, Herschberger E, Weichert W, Hafner C: RAS mutations in benign epithelial tumors associated with BRAF inhibitor treatment of melanoma. *J Invest Dermatol* 2015; **135**: 636-639.
11. Kaiser PK, Symons RC, Shah SM, Quinlan EJ, Tabandeh H, Do DV, Reisen G, Lockridge JA, Short B, Guercioli R, Nguyen QD, Sirna-027 Study Investigators: RNAi-based treatment for neovascular age-related macular degeneration by Sirna-027. *Am J Ophthalmol* 2010; **150**: 33-39.e2.
12. Kim JS, Lee YS, Jung MJ, Hong YK: The Predictive value of pathologic features in pituitary adenoma and correlation with pituitary adenoma recurrence. *J Pathol Transl Med* 2016; **50**: 419-425.
13. Lánckzy A, Nagy Á, Bottai G, Munkácsy Gy, Szabó A, Santarpia L, Györffy B: MiRpower: a web-tool to validate survival-associated miRNAs utilizing expression data from 2178 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2016; **160**: 439-446.
14. Lew S, Chamberlain RS: Risk of Metabolic Complications in patients with solid tumors treated with mTOR inhibitors: Meta-analysis. *Anticancer Res* 2016; **36**: 1711-1718.
15. Li C, Liu Z, Yang F, Liu W, Wang D, Dong E, Wang Y, Wu CI, Lu X: siRNAs with decreased off-target effect facilitate the identification of essential genes in cancer cells. *Oncotarget* 2015; **6**: 21603-21613.
16. Li Q1, Birkbak NJ, Györffy B, Szallasi Z, Eklund AC: Jet-set: selecting the optimal microarray probe set to represent a gene. *BMC Bioinformatics* 2011; **12**: 474.
17. Li W, Zhang H, Assaraf YG, Zhao K, Xu X, Xie J, Yang DH, Chen Zs: Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: Molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies. *Drug Resist Updat* 2016; **27**: 14-29.
18. Long HD, Lin YE, Zhang JJ, Zhong WZ, Zheng RN: Risk of congestive heart failure in early breast cancer patients undergoing adjuvant treatment with trastuzumab: A meta-analysis. *Oncologist* 2016; **21**: 547-554.
19. McNeil C: Herceptin raises its sights beyond advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 882-883.
20. Munkácsy Gy, Sztupinszki Z, Herman P, Bán B, Péntváltó Zs, Szarvas N, Györffy B: Validation of RNAi silencing efficiency using gene array data shows 18.5% failure rate across 429 independent experiments. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016; **5**: e366.
21. Munkácsy Gy, Tulassay Zs, Györffy B: Az RNS-interferencia és klinikai alkalmazásai. *Orv Hetil* 2007; **148**: 2235-2240.
22. Munkácsy Gy, Abdul-Ghani R, Mihály Z, Tegze B, Tchernitsa O, Surowiak P, Schäfer R, Györffy B: PSMB7 is associated with anthracycline resistance and is a prognostic biomarker in breast cancer. *Br J Cancer* 2010; **102**: 361-368.
23. Paolicchi E, Gemignani F, Krstić-Demonacos M, Dedhar S, Mutti L, Landi S: Targeting hypoxic response for cancer therapy. *Oncotarget* 2016; **7**: 13464-13478.
24. Pongor L, Kormos M, Hatzis C, Pusztai L, Szabó A, Györffy B: A genome-wide approach to link genotype to clinical outcome by utilizing next generation sequencing and gene chip data of 6,697 breast cancer patients. *Genome Med* 2015; **7**: 104.
25. Rankin EB., Giaccia AJ: Hypoxic control of metastasis. *Science* 2016; **352**: 175-180.
26. Ren F, Shen J, Shi H, Hornicek FJ, Kan Q, Duan Z: Novel mechanisms and approaches to overcome multidrug resistance in the treatment of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; **1866**: 266-275.
27. Tegze B, Szállasi Z, Haltrich I, Péntváltó Z, Tóth Z, Liko I, Györffy B: Parallel evolution under chemotherapy pressure in 29 breast cancer cell lines results in dissimilar mechanisms of resistance. *PLoS One* 2012; **7**: e30804.
28. Zhou X, Xu F, Mao H, Ji J, Yin M, Feng X, Guang S: Nuclear RNAi Contributes to the Silencing of Off-Target Genes and Repetitive Sequences in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2014; **197**: 121-132.
29. Ziemer M, Pönitzsch I, Simon JC, Schüürmann M: Spindle cell squamous cell carcinoma arising from verrucous hyperplasia during BRAF inhibitor therapy for melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; **13**: 326-328.

Levelezési cím: Dr. Munkácsy Gyöngyi

Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

1094 Budapest, Tüzoltó u. 7-9.

e-mail: munkacsy.gyongyi@med.semmelweis-univ.hu

PROTONPUMPAGÁTLÓK: A HATÉKONY SAVSZEKRÉCIÓ-GÁTLÁS ELŐNYEI ÉS LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSAI

Dr. Herszényi László, Dr. András Péter, Dr. Bakucz Tamás, Dr. Pálkás Dániel

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A protonpumpagátló (PPI-) szerek bevezetése forradalmasította a savfüggő kórképek kezelését. A PPI-szerek a leghatékonyabb savgátlók, azonban a gyógyszerek hosszú távú, indokolatlan, nagy dózisban történő használata bizonyos mellékhatásokkal járhat. A szerzők áttekintik a PPI-kezelés és a hatékony savszekréció-gátlás egyértelmű előnyeit és lehetséges veszélyeit. A megfelelő javallattal és adagban történő PPI-kezelés klinikai haszna jóval meghaladja az esetleges kockázatot.

Kulcsszavak: gyomorsavgátlás, protonpumpagátló, klinikai haszon, mellékhatás

Herszényi L, András P, Bakucz T, Pálkás Dániel: PROTON PUMP INHIBITORS: BENEFITS AND POTENTIAL HARMS OF EFFECTIVE GASTRIC ACID SECRETION

SUMMARY: The introduction of proton pump inhibitors (PPIs) in clinical practice has revolutionized the therapy of acid-related diseases. PPIs are the most powerful acid suppressant drugs. PPIs are frequently prescribed for inappropriate indications or for indications with little benefit. Inappropriate long-term use is a matter of concern. We review the current data on PPI use addressing the clear clinical benefit and potential harms of effective gastric acid secretion. If is given with clearly established indication for proper duration and in appropriate dose, the use of PPIs is associated with excellent safety profile with clear-cut benefits and small risks.

Keywords: gastric acid secretion, proton pump inhibitor, clinical benefit, adverse event

Magy Belorv Arch 2017; 70: 88–91.

A gyomorsavtermelés végső lépcsője a H^+/K^+ ATP-áz, az ún. „protonpumpa”. A hatékony savszekréció-gátlás forradalmasította a savfüggő kórképek kezelését. A protonpumpagátlók (PPI) a leghatékonyabb savgátló szerek. A PPI-szerek szelektíven és irreverzibilisen gátolják a H^+/K^+ ATP-áz enzimét („protonpompát”), amely a savszekréció folyamatának utolsó lépcsője.³

A PPI-kezelés főbb javallatait az 1. táblázat foglalja össze.

A nyelőcső refluxbetegsége (GERD)

A nyelőcső refluxbetegség (GERD) gyógyszeres kezelése során a nemzetközi és a hazai ajánlások a kezdetől fogva PPI-kezelésen alapuló leépítő („step-down”) stratégiát részesítik előnyben a felépítő („step-up”) stratégiával szemben, amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI-kezelés. Tartós GERD esetében súlyos szövödményekkel is számolni kell (ulcus, strictura-stenosis, Barrett-oesophagus, adenocarcinoma). A PPI-szerekkel történő tartós és hatékony savszekréció-gátlás jelentősen csökkentheti a szövödmények kialakulását.⁴

1. táblázat. A protonpumpagátló (PPI-) kezelés alkalmazásának főbb klinikai javallatai

- Nyelőcső refluxbetegség (GERD)
- Barrett-nyelőcső kezelése, kemoprofilaxisa
- *H. pylori* fertőzés eradikációs kezelésének alapja
- *H. pylori* fertőzéshez társult peptikus fekélyek gyógyítása
- NSAID-kezeléshez társult peptikus fekélyek gyógyítása
- NSAID- és aszpirinkezeléshez társult fekélyek, erosiók kezelése, megelőzése
- NSAID- és aszpirinkezeléshez társult felső tápcsatornai vérzések megelőzése
- Heveny felső tápcsatornai vérzések kiegészítő kezelése
- Eosinophil oesophagitis alcsoportjának kezelése
- Funkcionális dyspepsia

Barrett-nyelőcső

A nemzetközi és hazai útmutatók értelmében Barrett-nyelőcső esetében a napi egyszeri, standard dózisú PPI-kezelés javasolt, amely csökkentheti a malignus átalakulás kockázatát. A jelenlegi álláspont szerint ke-

moprevenció céljából nem indokolt a napi kétszeri, nagy dózisú PPI-kezelés. Barrett-nyelőcső esetében a H₂-receptor-antagonista- (H2RA-) kezelés hatékonysága nem elégséges.

Nem szteroid gyulladásgátló (NSAID-) kezelés

Tartós NSAID- és thrombocytaaggregáció gátló (TAG-) kezelés során a PPI-szerekkel történő gyomorvédelem egyértelműen csökkenti a fekélyek kialakulását és a fekélyes vérzések kockázatát. A PPI-kezelés hatékonyabb nyálkahártyavédelmet biztosít, mint a H2RA-kezelés.⁴

Dyspepsia

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) negatív, 55 év alatti, alarm tünetek nélküli betegekben, kivizsgálatlan dyspepsia esetén a PPI hatékonyabb, mint a H2RA-, az antacida- vagy a placebokezelés. Az esetek jelentős részében folyamatos PPI-kezelésre nincs szükség, az „on-demand” terápia rendszerint elégséges.⁴

A PPI-kezelés lehetséges mellékhatásai

A PPI-szerek több mint két évtizedes alkalmazása során egyértelműen igazolódott hatékonyságuk és biztonságosságuk. Újabban a hosszú távú, rendszerint nem megfelelő javallattal és dózisban történő PPI-kezeléssel kapcsolatban néhány mellékhatás lehetősége is felmerült. A legtöbb mellékhatás esetében az összefüggés nem egyértelmű, a közölt adatok rendszerint retrospektív vagy kis esetszámú tanulmányokon alapulnak. Általános szabályként elmondható, hogy a PPI-kezelést csak megfelelő javallat esetén kell elkezdeni, és különösen hosszú távú alkalmazás esetén kerülni kell az indokolatlanul nagy dózist. A megfelelő javallattal és dózisban történő PPI-kezelés klinikai haszna jóval meghaladja az esetleges kockázatot.

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a tartós PPI-kezeléssel összefüggő lehetséges mellékhatásokat és azok klinikai jelentőségét.

Hypergastrinaemia, hypochlorhydria, daganatképződés

A hatékony savszekréció-gátlással összefüggő hypergastrinaemia elméletileg szerepet játszhat a gyomor- és vastagbél-daganatok, valamint az emésztőrendszeri neuroendokrin tumorok kialakulásában. Tartós PPI-kezelés enterochromaffinsejt-hyperplasiához és jóindulatú fundusmirigy-polypusok kialakulásához vezethet, de carcinoid tumor kialakulását nem figyelték meg. A PPI-kezelés abbahagyását követően rövid időn (5 napon) belül a kezelés ideje alatt megemelkedett szérum-

gasztrin- és -kromogranin-A-szint egyaránt normalizálódik. A gyomorrák kialakulását illetően számos vizsgálat igazolta, hogy a tartós PPI-kezelés nem növelte a gyomorrák előfordulását a PPI-szert nem szedő népességhez képest. A *H. pylori* fertőzés mellett alkalmazott PPI-kezelés növelheti a corpusgastritis előfordulását és gyorsíthatja a nyálkahártya-atrophia kialakulását. A *H. pylori* fertőzés eradikációja megelőzheti a corpusgastritis súlyosbodását, és az esetek egy részében akár az atrophia regressziójához is vezethet. Összefoglalva, a hosszú távú PPI-kezelés jóindulatú fundusmirigy-polypusok kialakulásához vezethet; PPI-kezelés mellett nem nő a gyomor-, a vastagbél-daganatok vagy a carcinoid gyakorisága; *H. pylori* fertőzött egyéneknél tartós PPI-kezelés esetén a *H. pylori* fertőzés eradikációja javasolt.^{5, 6}

Vasfelszívódás gátlása

Kis esetszámú, retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy PPI-kezelés kismértékben csökkentheti a hemoglobinszintet. Nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a PPI-kezelés vashiányos anaémiát okozna. Tartós PPI-kezelés mellett nem szükséges a vérkép vagy szérumvaszint rendszeres ellenőrzése.

B₁₂-vitamin-felszívódás gátlása

A PPI-kezelés által előidézett hypochlorhydria (különösen idős betegekben) elméletileg ronthatja a B₁₂-vitamin felszívódását és csökkentheti a szérum B₁₂-vitamin-szintjét. Jelenlegi ismereteink szerint a PPI-kezelés során az esetleges B₁₂-vitamin-hiány klinikailag nem tekinthető releváns kérdésnek. Idős betegekben a B₁₂-vitamin-hiány a PPI-kezeléstől függetlenül is előfordulhat.

Hypomagnesiaemia

Az alacsony szérummagnézium-szint rendszerint vesebetegség és malabsorptiós szindróma következménye. Az utóbbi időben esettanulmányok és kis esetszámú vizsgálatok összefüggést véltek felfedezni a hosszú távú PPI-kezelés és az alacsony magnéziumszint között. Az alacsonyabb magnéziumszint kockázatát növelheti a kacsdiuretikum, a tiazid típusú vízhajtó vagy a digoxin egyidejű szedése. A jelenlegi adatok alapján a PPI-kezeléssel összefüggő hypomagnesiaemia pontos prevalenciája ismeretlen. Súlyos hypomagnesiaemia esetén a kockázatot növelő egyéb gyógyszerek mellett a PPI-kezelést is átmenetileg fel kell függeszteni.

Interstitialis nephritis

A PPI-kezeléssel összefüggésbe hozható heveny interstitialis nephritis ritka jelenség, az összefüggés bizony-

talán. Pontos előfordulása ismeretlen, vélhetően idioszinkrázia következménye lehet. Hevenyen jelentkező nephritisz szindróma és heveny veseelégtelenség esetén a PPI-kezelés leállítás javasolható. Ezt követően a veseműködés részben vagy teljesen helyreállhat.

PPI-clopidogrel interakció

Elsősorban megfigyeléses vizsgálatok alapján merült fel a PPI-clopidogrel interakció lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel trombocita-aggregációt gátló hatása. A PPI-clopidogrel együtt adásának valós szív-érrendszeri veszélye bizonytalan, minden esetben egyidejűleg kell mérlegelni a szív-érrendszeri és az emésztőszervi kockázatot és egyéni kockázatfelmérésre van szükség. Amennyiben jelentős az emésztőszervi vérzés kockázata (pl. kettős TAG-gátlás, clopidogrel és aszpirin együttes adása), PPI adásával gyomorvédelmet kell alkalmazni.⁷

Osteoporosis és csonttörések

A tartós PPI-kezeléssel kapcsolatban felmerült annak a veszélye, hogy fokozódhat a csonttritkulás és az osteoporosisal összefüggő csípő-, csukló- és csigolyatörések száma. A rendelkezésre álló adatok alapján a PPI-kezelés csonttritkulást és csonttörést fokozó hatása elmentmondásos. A metaanalízisek során kimutattak 1,5–2-szeres kockázatnövekedés vélhetően klinikai szempontból nem jelentős. Megfelelő javallat és ellenőrzés esetén a hosszú távú PPI-kezelést a csonttritkulástól és a csonttöréstől való félelem miatt nem kell felfüggeszteni. Ebben az esetben a haszon (hatásos gyomorvédelem) jóval felülmúlja a felmerült kismértékű, klinikailag nem releváns kockázatot.¹

Pneumonia és enterális fertőzések

A savszekréció gátlása elméletileg fokozhatja a baktériumok gyomorkolonizációját. Felmerült, hogy a tartós PPI-kezelés (különösen idős betegekben) növelheti a közösségben szerzett és a posztoperatív pneumóniák kockázatát. Az eredmények e téren is ellentmondásosak.

A PPI-kezelés esetén a *C. difficile* fertőzés kockázata csaknem kétszeres, ezért idős, hospitalizált, enterális fertőzések szempontjából egyéb kockázati tényezőkkel is rendelkező betegek esetében csökkenteni kell a PPI dózisát, vagy átmenetileg le kell állítani a PPI-kezelést.¹

Mikroszkópos colitis

Újabban felmerült annak a lehetősége, hogy az NSAID és az SSRI típusú antidepresszánsok mellett a tartós (4–

12 hónapos) PPI-szedés is növelheti a mikroszkópos colitis előfordulásának kockázatát. Ez a kockázat az NSAID és a PPI együttes adásakor fokozódhat. Az egyértelmű összefüggés ebben az esetben is tisztázásra vár.⁹

A vékonybél-nyálkahártya NSAID-indukálta károsodása

Egy kis esetszámú prospektív japán tanulmány arról számolt be, hogy az egyidejűleg alkalmazott PPI-kezelés növelte a szelektív COX-2-gátló- (celecoxib-) kezelés során, kapszula endoszkópiával igazolt vékonybél-erosiók arányát.¹⁰

Májcirrhosis szövődményei

A felső tápcsatornai vérzés jelentős kockázata miatt a legtöbb cirrhotikus beteg csaknem rutinszerű PPI-kezelésben részesül. Az utóbbi időben, elsősorban retrospektív és kis esetszámú vizsgálatok vetették fel a PPI-kezelés és a fokozott fertőzésveszély, ill. a megnövekedett hepaticus encephalopathia kockázata közötti összefüggést. Jóllehet az összefüggés nem meggyőző, nem megfelelő javallat esetén májbetegekben kerülni kell az indokolatlan, rutinszerű és különösen a nagy dózisú PPI-kezelést.^{2, 8}

Irodalom

1. **Abramowitz J, Thakkar P, Isa A, Truong A, Park C, Rosenfeld RM:** Adverse events reporting for proton pump inhibitor therapy: an overview of systematic reviews. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2016; **155**: 547-554.
2. **Cole HL, Pennycook S, Hayes PC:** The impact of proton pump inhibitor therapy on patients with liver disease. *APT* 2016; **44**: 1213-1223.
3. **Hersényi L, Müllner K, Juhász M, Miheller P, Mihály E, Tulassay Z:** A gyomorsav-elválasztás gátlásának új megközelítése. *Magyar Belorvosi Archivum* 2015; **68**: 323-326.
4. **Laine L, Nagar A:** Long-term PPI use: balancing potential harms and documented benefits. *Am J Gastroenterol* 2016; **111**: 913-915.
5. **Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND:** Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *APT* 2016; **44**: 915-925.
6. **Pregun I, Hersényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A, Rácz K, Tulassay Z:** Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin-A level. *Digestion* 2011; **84**: 22-28.
7. **Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C:** Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016; **14**: 179.
8. **Shaw J, Bajaj JS:** Editorial: should the inappropriate use of proton pump inhibitors be a quality assurance issue in cirrhotic patients. *APT* 2017; **45**: 476-477.

9. **Verhaegh BPM, de Vries F, Masclee AAM, Keshavarzian A, de Boer A, Souverein PC, Pierik MJ, Jonkers DM:** High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *APT* 2016; **43**: 1004-1013.
10. **Washio E, Easki M, Maehata Y, Miyazaki M, Kobayashi H., Ishikawa H:** Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; **14**: 809-815.

Levelezési cím: Dr. Hersényi László
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.
e-mail: hersenyi.laszlo@gmail.com

MIÉRT VAN ANNYI ALULKONTROLLÁLT HYPERTONIA? TERÁPIAREZISZTENCIA? OKOK ÉS MEGOLDÁSOK

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztika Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A magyar lakosság körében a hypertonia előfordulása 37%-os. A célértéket 2010-ben a kezelték 48–58%-a érte el. Nagyon nagy a három vagy több antihypertensivumot szedők száma: 83%, közülük csak 52% érte el a célértéket. A szerző célja volt a rezisztens hypertonia okainak feltárása, az optimális megoldás megadása tapasztalatai közreadásával.*

Kulcsszavak: *hypertonia, terápiarezisztencia*

Szauder I: WHY IS THERE SO MUCH UNDER-TREATED HYPERTENSION? THERAPY RESISTANT? CAUSES AND SOLUTIONS

SUMMARY: *The prevalence of hypertension in the Hungarian population is 37%. 48–58% of the patients reached the goal blood pressure in 2010. The number of patients on three or more antihypertensive drugs is very high: 83% of which only 52% reached the goal blood pressure. In resistant hypertension it is always necessary to investigate its background to find the optimal solution. The goal of this publication was to investigate the cause of resistant hypertension, and to provide an optimal solution based on my experience.*

Keywords: *hypertension, therapy resistant*

Magy Belorv Arch 2017; 70: 92–97.

Magyarországon a hypertonia előfordulása 37%-os. A célértéket 2010-ben a kezelték 48–58%-a érte el, míg 2012-ben célérték feletti vérnyomás a kezelték 47%-ában volt. Nagyon magas a három vagy több antihypertensivumot szedők aránya: 83%, közülük csak 52% érte el a célértéket.^{1, 7, 8, 13} Ennek oka összetett: a beteg compliance-én túlmenően többnyire a hypertonia típusának, diurnális ritmusának megismerése nélküli, ahhoz nem illesztett, nem egyénre szabott gyógyszerelés, a 24 órás vérnyomás-monitorozás nem kellő mértékű alkalmazása, értékeinek nem megfelelő interpretációja, a gyógyszer-kombinációk és a gyógyszerek evidencián alapuló maximális dózisainak nem megfelelő alkalmazása vezet a többnyire látszólagos terápiarezisztenciához, amelyet értelemszerűen polipragmáziával sem lehet megszüntetni. Céлом a gyakorló orvos napi munkáját megkönnyítendő egy rövid, gyakorlati útmutató adása – klinikai tapasztalataim közreadásával –, amelynek segítségével a terápiarezisztencia okainak feltárása mellett hatékonyabban lehet kezelni a hypertóniát, megelőzni annak szövődményeit.

Terápiarezisztencia

Meghatározása: A nem gyógyszeres kezelés, valamint legalább hármas gyógyszer-kombináció (közülük az

egyik gyógyszer diuretikum) megfelelő ideig, megfelelő mennyiségben adva sem eredményez célértéket vagy ez alatti rendelői vérnyomásértéket.

A terápiarezisztens hypertonia kezelési elvei

A kezelés előtt a terápiarezisztencia típusát kell megállapítani: valódi (elsődleges) terápiarezisztenciáról van-e szó, vagy pedig látszólagosról (pszeudorezisztencia), illetve másodlagosról, valamint az optimális kezelés megtörtént-e.

Az otthoni mérések mellett célszerű minden terápiarezisztens vagy annak tűnő esetben ABPM-et végezni a diurnális ritmus feltárására, a megfelelő, kronofarmakológiai aspektusú terápia megszerkesztésére. A hypertonia természetének pontos feltárására és az optimális, az egyén diurnális ritmusához illesztett individuális terápia megalkotására nem elegendő csupán az ABPM átlagértékeinek figyelembevétele, szükséges a vérnyomásértékek napszaki eloszlásának, a szisztolés és diasztolés időindex (PTEI) nappali és éjszakai értékének, a diurnális indexnek (DI), valamint a hajnali emelkedésnek az elemzése is. Megfigyeléseink szerint utóbbiak segítségével lehet – kronofarmakológiai szempontok alapján is – pontosabban egyénre szabni a kezelést.^{1, 6, 7, 8, 11, 14, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 26}

Látszólagos (pseudo-) terápiaerezisztencia

Meghatározása: nem valódi terápiaerezisztencia, hanem egyéb tényezők keltik a terápiaerezisztencia látszatát.

Okok:

1. *Mandzsettaméret* nem megfelelő (nagy karon kisebb mandzsetta nagyobb értéket adhat). A mandzsetta a felkar 80%-át átérje, szélessége a körfogat 40%-a legyen. Az ideálisnál nagyobb mandzsetta a valós értékénél kisebb, a kisebb mandzsetta miatt nagyobb érték mérhető. Ha nincs ideális mandzsettánk, az alkarra helyezett mandzsetta és az a. radialis feletti hallgatózás segíthet, de ez túlbecsüli a szisztolés értéket.
2. A *mandzsetta felfújásakor* jelentkező hypertonia (mandzsetta felfújásakor jelentkező izgalmi reakció).
3. *Fehérköpeny-jelenség és -hypertonia.* Felismerése: az otthoni és a rendelői vérnyomásmérések különbségének értékelése. Ha a rendelőben 140/90 Hgmm feletti, de otthon egy héti napi kétszeri méréssel kevesebb 125/75 Hgmm-nél, akkor valószínű a fehérköpenyhatás. Ha az otthoni mérés 125/75 Hgmm és 135/85 Hgmm közötti, akkor ABPM javasolt. 134/84 Hgmm feletti otthoni értéknél nincs fehérköpenyhatás.
4. *Pseudohypertonia:* idős betegeknél (a. brachialis sclerosisa miatt: tapintható arteria radialis a szisztolés nyomás fölé pumpált mandzsetta alatt).
5. *Compliance:* a beteg rossz együttműködése a nem gyógyszeres kezelésben vagy a gyógyszeres kezelésben.
6. *Gyógyszeradagolás nem megfelelő:*
 - Az evidencián alapuló maximális dózis elérése nem történik meg, gyakori az aluldozózás, pl. losartan 25 mg, perindopril 2 mg, ramipril 2,5 mg, enalapril 5 mg.
 - Kevéssé ismert, hogy a testtömeg figyelembevételével bizonyos gyógyszerek – ACE-gátlók, ARB-k és diuretikumok – az átlagos testtömegre ajánlott maximális dózison felüli lesznek hatásosak, pl. 100 kg testtömeg felett losartan 2 x 100 mg, enalapril 2 x 30 mg, ramipril 2 x 7,5 mg, indapamid 2,5 mg dózisban hatékony. Nem igaz azonban ez a kalciumcsatorna- és a béta-receptor-blokkolókra.
 - Kronofarmakológiai adagolás nem történik, tévesen naponta egyszer adják, és akkor sem a hypertonia diurnális ritmusának figyelembevételével.
 - Még gyakran adnak együtt ARB-t és ACE-gátlót (nem előnyös sem hatásban, sem mellékhatásban, hatásnövekedés nincs, a mellékhatások fokozódhatnak).

7. *Kevéssé hatékony* vérnyomáscsökkentő hatású – különösen monoterápiában – a béta-receptor-blokkoló, amely szinte minden kombinációban szerepel, akkor is, ha szövödménymentes hypertonia áll fenn.
8. *Fix kombinációk előnye és hátránya* (túl erőlyes vagy túl csekély hatás).
9. *Mellékhatások:*
 - Valódiak.
 - Képzelték.
 - A főhatásként jelentkezőket tévesen mellékhatásnak ítélik, pl. medicamentális hypotonia okozta rossz közérzet, szédülés, fejfájás, a nem kellő hatás miatt megmaradó hypertoniátünetek (palpitatio stb).
 - A társbetegség(ek) miatt szedett gyógyszerek (antiasthmaticumok, antirheumaticumok, cardiacumok) mellékhatásait tévesen az antihypertensivumnak tulajdonítják.
10. *Társbetegségek miatt adott gyógyszerek* vérnyomás-emelő/vérnyomáscsökkentő, szívfrekvencia-növelő hatásának (antiasthmaticumok, antirheumaticumok, cardiacumok) figyelmen kívül hagyása.
11. *Kölcsönhatások* figyelmen kívül hagyása: a gyógyszereken kívül élelmiszerek, gyógynövények.
12. *Gyógyszerelhagyás* a normalizálódott vérnyomásértékek miatt.
13. *Gyógyszersökkentés* súlyos interkurrens betegség vagy műtét utáni hypotoniában.
14. *Hypertonia variabilitásának* figyelmen kívül hagyása (NB: ABPM is csak egy viszonylag rövid időperiódusról ad információt, ismeretek a hypertonia variabilitásának hosszabb periódusai is).
15. *Otthoni mérések* szerepének túlértékelése (nem megfelelő mérési körülmények).
16. *Fehérköpenyhatás* alulértékelése.
17. *Maszkirozott hypertonia* alulértékelése.
18. *Terheléses EKG* hypertóniás RR-válaszának alulértékelése.

Másodlagos terápiaerezisztencia

Meghatározása: A terápiaerezisztencia egy másik tényezőtől függően jön létre, ez lehet kísérőbetegség, gyógyszer-alkohol interakció vagy szekunder hypertoniához vezető állapot.

Szekunder hypertóniák: renovascularis, renoparenchymás betegség, pajzsmirigybetege, hyperparathyreosis, hyperaldosteronismus, kortikoszteroid fokozott termelődése (Cushing-kór), pheochromocytoma, carcinoid, központi idegrendszeri tumor, porphyria.

A hypertóniát kísérő állapotok: alkoholfogyasztás,

alvási apnoe szindróma, dohányzás, obesitas, krónikus ízületi fájdalmak, depresszió, pánikbetegség.^{1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 20, 23, 24, 28, 30}

A kezelés lehetőségei

Másodlagos terápia rezisztencia kezelése

A terápia rezisztenciát okozó tényezők megszüntetése, a szekunder hypertoniát okozó betegség oki kezelése szükséges.

Látszólagos terápia rezisztencia kezelése

Betegtájékoztató, oktatás, nevelés

- A hypertonia mint betegség megismertetése.
- A tünetmentes szak és veszélyeinek ismertetése.
- A szövődmények és tünetmentes kialakulásuk ismertetése.
- A vérnyomásmérés fontosságának ismertetése.
- A vérnyomásmérés módszerének ismertetése.
- Vérnyomásmérési napló fontossága, elkészítése.
- A nem gyógyszeres kezelés elveinek ismertetése.
- A gyógyszeres kezelés elvei, célja:
 - a gyógyszerek főhatásának és mellékhatásainak ismertetése,
 - figyelemfelhívás a kezelés önkényes elhagyásának veszélyeire,
 - életmód-változtatás szükségessége,
 - az életminőséggel kapcsolatos kilátások vázlatos ismertetése.

Általános elvek a terápia rezisztencia kezelésére

1. Kezelés optimalizálása, különböző hatásmechanizmusú készítmények kombinálása.
2. Hypervolaemiával járó állapotokban:
 - Túlzott folyadék- és sóbevitel csökkentése.
 - Tiazid diuretikumok.
 - Tiazid helyett csúcsdiuretikum furosemid naponta többször adva.
3. Aldoszteron antagonisták kiegészítő adása.
4. Direkt vasodilatátorok, centrális hatású szerek.
5. Kronofarmakoterápia: reggeli és esti adagolás az egyszeri helyett.

Nem gyógyszeres eljárások:

- Renalis szimpatikus idegek ablatiója percutan katéteres módszerrel, bár hatékonyságát sokan megkérdőjelezzik.
- Carotis sinus elektromos stimulációja.

Aluldozírozott (szuboptimális) terápia

- A testtömeg és a nem ismeretében az evidencián alapuló maximális hatékony gyógyszeradag adása [NB ezek átlagos, 70 kg-os testtömegre vonatkoznak, kisebb vagy nagyobb testsúlynál a megváltozott metabolizmus miatt (nőknél kisebb) kisebb vagy nagyobb adag szükséges, pl. 100 kg felett losartan 2 x 100 mg, enalapril 2 x 30 mg, indapamid 2,5 mg].
- Átlagos testtömegnél kicsiny, nem hatékony gyógyszer dózis alkalmazása: béta-receptor-blokkolók: metoprolol 5–10 mg, bisoprolol 1,25 mg, carvedilolból 6,25 mg. ACE-gátlók: enalaprilból 2,5–5 mg, perindopril 2 mg, ramipril 2,5 mg (utalunk az egyes gyógyszereknél leírt optimális antihypertensív dózisokra).
- Nem megfelelő a diuretikum (tiazid salureticum helyett kacsdiuretikum, pl. furosemid adása).
- Csökkent glomerularis filtráció esetén csúcsdiuretikum alkalmazása (furosemid) szükséges, tiazid nem elégséges, nem javasolt.
- Az adagolás nem a kronofarmakoterápiai elvek alapján történik (pl. nondipper hypertonia esetében ACE-gátlók, ARB-k reggeli-esti adagolása szükséges).

ABPM-alapú terápia, az otthoni értékek megfelelő mérésével és értékelésével. A rendelői értékek kritikus szemlélete.^{6, 7, 8, 10, 14, 17, 25, 28}

Kronofarmakológiai terápia:

- Az antihypertensív szerek hatástartamának nem megfelelő ismerete, nem fedi le a szükséges időtartamot.
- A harmadik generációs kalciumcsatorna-blokkolók hatása 7–10 nap alatt áll be, ezért ezeket gyorsabb hatású antihypertensívummal kell kombinálni, hogy az antihypertensív hatás hamarabb kialakuljon.
- Az első generációs dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók naponta háromszor adandók, egyszeri adás nem biztosít megfelelő hatástartamot. (NB: hypertonia kezelésére ma már nem ajánlottak, különösen ischaemiás szívbetegségben tachycardizáló, proischaemiás hatásuk miatt).
- Nondipper hypertóniában általában 2-szer (reggel és este) adandók az ACE-gátlók és az ARB-k. Amennyiben napközbeni, délutáni emelkedések vannak, akkor a reggeli adagot kell növelni. Ha hajnali, reggeli emelkedések vannak, akkor az estit. Pl. nondipper típusú hypertóniában 2 x 25 mg losartan bázisterápia javasolt. Napközbeni emelkedésnél reggel 50 mg-ra emelünk, hajnali

vagy reggeli emelkedésnél az estit emeljük 50 mg-ra és így tovább a maximális dózisig.

- Kalciumcsatorna-blokkolók és béta-receptor-blokkolók reggeli adása javasolt 24 órás egyenletes kronofarmakológiai hatásuk miatt.^{2, 9, 15, 21, 23, 26, 28}

Monoterápia általában kevésbé hatékony, mint a kombinált, ezért célszerű, ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél, II-III. fokú, közepes vagy súlyos hypertonia esetében már kezdetben kettős kombinációt alkalmazni, így a hatékonyságon túl csökkennek a mellékhatások is: a két szer additív hatása miatt kevesebbet kell adni, mint ha monoterápiában emelnénk egy szer dózisát maximális adagig.

Béta-receptor-blokkoló monoterápia alig hatékony, kombinációban is kevésbé, ezért szövődménymentes hypertoniában nem célszerű adni. Ha cardialis szövődmény van, akkor az ennek megfelelő evidencián alapuló maximális adagot kell adni. Nem elegendő például 10 mg metoprolol, 1,25 mg bisoprolol, 6,25 mg carvedilol.^{3, 5, 6, 11, 16, 27}

Fix kombinációk előnyösek a compliance tekintetében. Hátrányuk, hogy nem lehet szétbontva adagolni, ha felezzük vagy kettőzzük ezeket, akkor mindegyik összetevő változik, ami nem mindig kívánatos. Gyakran találkozni a fix kombináció adagjának emelésével, megduplázásával: ilyenkor leggyakrabban a kedvezőtlen mellékhatások jelentkeznek, például a hydrochlorothiazidnál hypokalaemia, hypomagnesiaemia, izomgörcs és/vagy extrasystolia, hosszabb távon vércukor- és koleszterinszint emelkedése; amlodipin esetében a lábdagadás (NB: bizonyos generikumoknál gyakoribb, mint az originális készítménynél).

- Általában a hármas fix kombináció helyett célszerűbb három különálló szer adása, mert ha a kronofarmakológiai hatás miatt az ACE-gátló adását 2-szerire kell emelni, akkor pl. az ACE-gátló + kalciumcsatorna-blokkoló + diuretikum kombinációban ezt nem tudjuk megtenni anélkül, hogy a többi összetevőt ne emelnénk. Ha a fix kombinációban valamelyik összetevő emelése szükséges, célszerű a kombináció tagjait külön-külön adva elvégezni a dózisemelést, tagonként emelve a maximális dózisa.
- Hármas fix kombinációk gyakran túlkontrollálják a hypertóniát (különösen, ha nem volt előtte ABPM-alapú felmérés, csak kevés, statisztikailag nem releváns vérnyomásérték alapján indikálták), a relatív vagy tényleges hypotonia okozta kellemetlen tünetek miatt a betegek terápia maradása csökken, bizalmuk meginoghat a gyógyszeres kezelésben.
- Fix kombináció csökkentésére nem mindig megfelelő eljárás a gyógyszer felezése, ez nem

mindegyiknél lehetséges hatáscsökkenés nélkül.

- Ha a fix kombináció nem válik be, ez nem jelenti feltétlenül azt, hogy a hatóanyag(ok) kevésbé hatásosak. Valószínűleg abban a fix dózisban, annál az egyénnél nem hatásosak. Külön adva ezeket és a dózist emelve, elérhető a megfelelő hatás.

Súlyos, 200/120 Hgmm vagy e feletti kezeletlen hypertoniában a nem fix kombináció előnyösebb, ugyanis nagyobb a mozgástér a kombináció tagjainak dózisemelésében. Már induláskor is hármas kombináció előnyös: ARB vagy ACE-gátló + diuretikum + új generációs dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló.

ARB és ACE-gátló együtt adása helyett vagy az ARB vagy az ACE-gátló evidencián alapuló célértékre történő emelése szükséges, ha nem hatékony, akkor kombinációja vagy diuretikummal vagy kalciumcsatorna-blokkolóval.^{2, 6, 8, 10, 11, 12, 18, 19, 23, 25, 28}

Mellékhatások, melyek a gyógyszer elhagyásához vezethetnek:

Valódiak (leggyakoribbak):

- Béta-receptor-blokkolóknál fáradékonyság, fizikai erő csökkenése, erektilis diszfunkció (ED), hideg végtagok, rossz álmok (vasodilatator típusúaknál kevésbé).
- Kalciumcsatorna-blokkolók: lábdagadás (NB: gyakran kerülnek kardiológushoz e mellékhatással, szívelégtelenség gyanújával).
- ACE-gátlók: száraz köhögés (NB: gyakran kerülnek pulmonológushoz, kardiológushoz tüdő- vagy szívbetegség gyanújával).
- Diuretikumok: ED, gyengeség, hypokalaemia-hypomagnesiaemia. (NB: hydrochlorothiazid 25 mg és felette hosszabb távon emeli a vércukrot és a szérumkoleszterin-szintet, így hyperlipidaemiában és diabetesben sem ajánlott).

Képzelték: gyakran a beteg tájékoztató alapján egyéb okok miatti tüneteket vélnek az antihypertensívum mellékhatásának, nehéz meggyőzni ennek valóságáról a neurotikus betegeket.

Főhatást mellékhatásnak tulajdonítanak:

Medicamentális hypotonia: hármas fix kombinációknál gyakori.

A hatás elmaradását mellékhatásnak vélik: alulkontrollált hypertonia tünetei.

Együtt szedett gyógyszerek fő vagy kölcsönhatásai:

Antiasthmaticumok, teofillin, béta-receptor-agonisták: palpítatio, vérnyomásemelő hatás.

Antirheumaticumok, szteroidok: vérnyomásemelő hatás.

Cardiacumok, nitrátok: palpítatio, fejfájás.

Digitális: ritmuszavar.

Kölcsönhatás élelmiszerekkel, gyógynövényekkel:
grépfrütlé kalciumcsatorna-blokkoló hatás növekedés.^{6, 12, 14, 17, 19, 23, 28, 30}

Irodalom

1. **Ábrahám Gy:** Az ajánlások érvényesülése a hazai magasvérnyomás-betegek kezelésében a HERCULES (Hungarian HypERTensive Patient's Treatment in line with CURrent Therapeutical GuidELine Study) vizsgálat első eredményei. Házi-orvosi Továbbképző Szemle 2012; **17**: 420-425.
2. **Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Fernández JR, Mojón A, Covelo M:** Effects of time dependent administration of antihypertensive treatment in patients with resistant hypertension. Med Clin (Barc) 2006; **126**: 364-372.
3. **Cayley WM:** Are beta blockers effective first- line treatments for hypertension? Am Fam Physician 2007; **76**: 1306-1308.
4. **De Caterina AR, Leone AM:** The role of Beta-blockers as first-line therapy in hypertension. Curr Atheroscler Rep 2011; **13**: 147-53. doi: 10.1007/s11883-010-0157
5. **DiNicolantonio J J, Fares HF, Asfandiyar K, Niazi A K, Chatterjee S, O'Keefe J H:** β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. Open Heart 2015; **2**: doi: 10.1136/openhrt-2014-000230
6. **Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ:** 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; **129**: S76-99.
7. **Farsang Cs (szerk):** Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve. Medintel, Budapest. 2013.
8. **Fejes I, Ábrahám Gy, Légrády P:** Terápiarezisztens hypertonia a klinikai gyakorlatban. Hypertonia és Nephrologia 2016; **20**: 160-163.
9. **Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH:** Chronotherapy of hypertension: Administration-time dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. Adv Drug Rev 2007; **59**: 923-939.
10. **Houston M:** Handbook of Hypertension. Blackwell Publishing, 2009.
11. **James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E:** 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; **311**: 507-520.
12. **Kaplan NM (ed):** Kaplan's Clinical Hypertension. Wilters Kluwer, Philadelphia 2015.
13. **Kiss I, Kékes E:** A hypertóniás betegek célvérnyomás-elérési arányának és gondozási minőségének segítése telemedicinális lehetőségek alkalmazásával. Hypertonia és Nephrologia 2012; **16**: 243-245.
14. **Kiss I (szerk):** A hipertóniabetegség ellátása. (Az MHT szakmai irányelve X. kiadás) Hypertonia és Nephrologia 2015; **19**: 1-38.
15. **Lemmer B:** The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease – from mice and man. Pharmacol Ther 2006; **111**: 629-651.
16. **Lindholm LH, Calberg B, Samuelsson O:** Should B-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; **366**: 1545-1553.
17. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schneider RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schneider RE, Tsoufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari H, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hiltl JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funk-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA:** 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; **34**: 2159-219.
18. **Messerli FH, Bangalore S, Jukius S:** Risk/Benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first –line therapy in hypertension. Circulation 2008; **117**: 2706-2715.
19. **Moser M:** Clinical management of hypertension. Medical Publishing Company, 2008.
20. **NICE:** Hypertension in adults: diagnosis and management. www.nice.org.uk/guidance/cg 127/
21. **Ohl S:** Chronopharmacology and chronotherapy. Adv Drug Deliv Rev 2010 doi: 1016/j.addr.2010.01.006
22. **Smolensky M, Pappas NA:** Chronobiology, drug delivery and chronotherapeutics. Adv Drug Deliv Rev 2007; **59**: 828—851.
23. **Szaunder I (szerk):** A hypertóniás szívbetegek monográfiája. Vox Medica, Budapest 2011.
24. **Szaunder I:** A hypertonia kronoterápiája – individualizált kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. Hypertonia és Nephrologia 2012; **16**: 10-15.
25. **Szaunder I:** Kardiológiai-hypertonológiai praktikum. Budapest, Medicina. 2013.

26. **Szauder I, Csajági E, Major Z, Pavlik G, Ujhelyi G:** Treatment of Hypertension: Favorable effect of the twice-daily compared to the once-daily (evening) administration of perindopril and losartan. *Kidney Blood Press Res* 2015; **40**: 374-385 doi: 10.1159/000368513
27. **Szauder I:** Adjunk-e béta-receptor-blokkolót hypertóniában? Az irányelvek és a gyakorlat ellentmondása. *Magyar Belorv Arch* 2016; **69**: 204-211.
28. **Ujhelyi G:** A hypertóniás szívbetegegy gyógyszertana. In: Szauder I (szerk): A hypertóniás szívbetegegy monográfiája. Vox Medica, Budapest, 2011; 41-56.
29. **Venkata C, Ram S:** Beta-blockers in hypertension. *Am J Hypert* 2010; **12**: 1819-1825. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.023>
30. **Vizi E. Sz. (szerk):** Humán farmakológia. Medicina, Budapest, 2002.
31. **Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J:** Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: CD002003

Levelezési cím: Dr. Szauder Ipoly
Kardiológiai Diagnosztikai Központ
1015 Budapest, Ostrom u. 27.
e-mail: ipolyszauder@freemail.hu

A LAPAROSZKÓPOS SEBÉSZET ÚJ ÚTJAI

Dr. Sándor József^(1, 2)

(1) Semmelweis Egyetem Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Intézet

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Sebészeti Klinika, Sebészeti Oktató Csoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A laparoszkópos módszerrel történő epehólyag-eltávolítás új utakat nyitott meg a sebészetben. A „haladó laparoszkópos sebészet” a hasüri beavatkozások valamennyi területén elfogadott módszer lett az egész világon. Az új technika alapján indult el a túlsúlyos betegek eredményes kezelése, a metabolikus sebészet. A szabályozható gyomorgyűrűzés ma már ritkán alkalmazott eljárás. A Roux-Y-gyomorbypass és a csőgyomorképzés hatásos eljárások, amelyek nemcsak súlycsökkenést eredményeznek, hanem a szervezet metabolikus egyensúlyát is helyreállítják. A természetes testnyílásokon át végzett laparoszkópos sebészet (NOTES) a kezdeti próbálkozások után jelenleg háttérbe szorult. A robotsebészeti rendszerek új lehetőséget jelentenek a mindennapi gyakorlatban, alkalmazásuk a készülék ára és használatának előnye egyensúlyán múlik. A távsebészeti és az űrtávsebészeti technika is a laparoszkópos technikán alapul.

Kulcsszavak: laparoszkópos sebészet, metabolikus sebészet, robotsebészet, természetes testnyílásokon keresztül végzett sebészet, távsebészet

Sándor J: NEW WAYS OF LAPAROSCOPIC SURGERY

SUMMARY: Gallbladder removal by laparoscopic method opened a new gate in surgery. „Advanced laparoscopic surgery” for abdominal procedures has been accepted worldwide. This new technique provided possibilities to treat overweight patients by metabolic surgery. Lap-band method is seldom applied today. Roux-Y gastric by-pass and sleeve-gastrectomy became effective procedures not only for weight-loss but to normalize metabolic balance as well. Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery (NOTES) – after enthusiastic efforts – is presently in the background of surgical procedures. Robot assisted surgical systems provide new ways in daily practice – application of this technique depends on the price-benefit balance. Telepresence- and space telepresence – surgery are also developed by laparoscopic technique.

Keywords: laparoscopic surgery, metabolic surgery, robot assisted surgery, natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES), telepresence surgery

Magy Belorv Arch 2017; 70: 98–101.

Amikor Erich Mühe, német sebészprofesszor 1985. szeptember 12-én elvégezte az első epehólyag-eltávolítást laparoszkópos módszerrel, valószínűleg még ő maga sem sejtette, hogy a sebészet történetének fordulóján új korszaka kezdődött ezzel a nappal. Az új módszer francia sebészek (Philippe Mouret, Francis Dubois, Jacques Perissat) munkássága eredményeként, bozóttűzszerű gyorsasággal terjedt el a világban. Nem volt egyszerű meggyőzni az idősebb, vezető pozícióban lévő sebészeket arról, hogy érdemes bevezetni ezt az új, számos előnnyel járó műtéti technikát. 1990-től gyakorlatilag mindenütt ezek voltak az elfogadás állomásai:

- túlságosan kockázatos,
- csak állatkísérletben ajánlható,
- csak igen válogatott betegeken,
- csak erre specializált sebész végezheti,

- csak én (a professzor vagy főorvos) végezhetem,
- mi ezt a műtétet is el tudjuk végezni,
- ez a választott műtét osztályunkon,
- a konverzió nem jelent kudarcot.

Az akkori fiatal sebészgeneráció hamarabb megtanulta és lelkesen alkalmazta az új eljárást – ma ők az osztályvezető sebész főorvosok, professzorok. A laparoszkópos cholecystectomy után hamarosan elindult az új módszerrel végzett appendectomy és a különböző lokalizációjú sérvek teljesen új elvek alapján, a hasüregben belül, feszülésmentesen, hálók alkalmazásával történő megoldása. A laparoszkópos technika lehetővé tette egy műtét során egyszerre több patológiás elváltozás megoldását – pl. kétoldali lágyéksérvet vagy a köves epehólyag eltávolítását és az egyidejűleg fennál-

ló sérvet stb. Ezután elérkezett a „haladó laparoszkópia” korszaka: bebizonyosodott, hogy a gyomor, a vékony- és vastagbél, a pancreas stb. jó- és rosszindulatú betegségeit is lehet és érdemes ezzel, a beteg számára számos előnyt jelentő eljárással operálni.

Érdekes áttekinteni az elmúlt évtizedek laparoszkópos sebészetének újdonságait, tanulságait, kiemelten a metabolikus sebészet, a természetes testnyílásokon keresztül végzett eljárások és a robotsebészet helyzetét.

A WHO megfogalmazása szerint napjaink epidémiája a kóros elhízás. Az Egyesült Államok lakosságának közel egyharmada túlsúlyos (BMI >40), hazánkban kb. másfél millió a kóros kövérségben szenvedők száma.¹³ Ez az állapot nemcsak esztétikai probléma, nemcsak az életminőséget érinti, hanem számos betegséggel jár együtt. Így a túlsúlyos betegekben gyakoribb a magas vérnyomás, az obstruktív tüdőbetegség, az alvási apnoe, a gastroesophagealis reflux, a 2-es típusú diabetes, az epekövesség, az osteoarthritis, a coronariabetegség, a stroke stb. előfordulása. Mindezek mellett ezekben a betegekben egyes malignus daganatok is nagyobb számban fordulnak elő. A különböző fogyókúrák, a gyógyszeres kezelések, a fokozott fizikai aktivitás sokszor csak átmeneti és csekély segítséget jelentenek a súlyfeleslegtől való megszabadulást illetően.

A sebészi megoldások lényege: az elfogyasztott táplálék mennyiségének vagy a tápanyagok bélből történő felszívódásának korlátozása. A korábbi, nyílt műtéti technikával végzett próbálkozások eredménytelenek voltak, rengeteg szövődménnyel jártak: gondoljuk csak arra, milyen óriási metszést kellene alkalmazni az extrém kövér betegnél, hogy egyáltalán túljussunk a bőr alatti hájrétegen. Ezért írhatták még 1988-ban ezekről a nyílt műtétekről a Sebészeti műtéttan könyvben: „Összefoglalva ma azt lehet mondani, hogy a kóros elhízás sebészi kezelése drasztikus lépés az ilyen betegek kezelésében: *morbid surgery for morbid obesity?*!”⁸

A laparoszkópos technika elterjedése átütő, sikeres változást hozott: nem hosszú metszéssel, hanem 1 cm-es nyílásokon keresztül jut a sebész a hasüregbe, ahol kiváló megvilágítás segítségével, videoendoszkópos rendszeren keresztül, a nagyított látványt figyelve végezheti munkáját. Napjainkban a gyakorlatban három laparoszkópos eljárást alkalmaznak a túlsúlyos egyének kezelésére.³

Restriktív megoldás a *szabályozható gyomorgyűrűzés* (Lap-band, Gastric-band stb.). Ennek során a gyomor proximális részére szabályozható szilikongyűrűt helyeznek, ezzel egy kis rezervoárt képeznek, így már kis mennyiségű étel fogyasztása is elnyújtott jóllakottság érzését kelti.

A fogyasztható ételek mennyiségét és a tápanyagok felszívódását egyaránt korlátozó eljárás a *Roux-Y-gyomorbypass*. Leválasztják a gyomor proximális részét a cardia alatt kb. 3 cm-rel a gyomor distalis szakaszáról,

beleértve a fundust is. Így egy kb. 20–30 cm³ űrtartalmú rezervoár készül. Ahogy ez megtelik (akár néhány falat étel elfogyasztása után), kialakul a teltség érzése. A Treitz-szalagtól kb. 30–40 cm-re a jejunumot kettéválasztják. A distalis jejunumkacsot anasztomizálják a kis gyomorrezervoárhoz (ez lesz a Roux-kacs). Ettől a szinttől számítva 100–150 cm-re distalisán készül a jejunó-jejunostomia, ide jutnak a reziduális gyomorszakaszból és a duodenumból az emésztőnedvek. A valódi emésztés csak ezen a ponton indul meg és folytatódik a közös csatornában. A 100–150 cm hosszú Roux-kacs tehát nem vesz részt a valódi emésztésben, csak mint passzív szállítócsatorna működik a distalis anasztomózisig.

Restriktív műtét a *sleeve-gastrectomia*. Ennek során a gyomor nagygörbület felé eső részének nagy részét reszekálják, csak egy cső formájú gyomor marad a helyén.

Ez, a túlsúlyos betegek sebészete, a „bariatric surgery” rendkívül eredményes.⁴ Az élet minősége kedvező irányba fordul – a korábban az elhízását szégyellő beteg most újra szocializálódik. A tartós súlycsökkenésen túl az említett kóros folyamatok is megszűnnek – pl. a 2-es típusú diabeteses betegek közel 90 százaléka a műtét után nem szorul többé inzulinra,⁵ vagy egyéb antidiabetikumra, a GERD, az alvási apnoe, a coronariabetegségek, a hypertonia stb. előfordulása 80–90 százalékkal csökken. Ezért nevezik ezeket a laparoszkópos technikával végzett eljárásokat metabolikus sebészetnek.

A laparoszkópos sebészet és ennek mellkassebészeti megfelelője, a videoasszisztált torakoszkópos sebészet (VATS) térhódítása utat nyitott a sebészeti technika új világába. A betegeknek és a sebészeknek egyaránt régi vágya volt, hogy olyan noninvazív eljárásokat dolgozzanak ki, amelyeknél nincs semmilyen metszés, és ezért hegképződéssel sem kell számolni. Kallo Baltimore-ban már 2000-ben bizonyította, hogy állatkísérletben lehetséges a nyelőcsővön keresztül a gyomorba vezetett endoszkóppal nyílást ejteni a gyomorfalon, és az eszközt a szabad hasüregbe vezetni, majd az endoszkópot visszahúzza a gyomorba, annak nyílását biztonságosan zárni lehet.⁷ 2003-ban Indiában V. Rao elvégezte az első, transgastrius appendectomiát – végül is a beteg szájüregén keresztül távolította el a phlegmonosus appendixet. Ezzel indult el a NOTES (Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery), vagyis a természetes testnyílásokon át végezhető sebészet. Szerte a világon számosan nagy lelkesedéssel igyekeztek elsők lenni a legújabb technikával végezhető műtétek kivitelezésében. Megoldandó feladat volt úgy behatolni a természetes testnyílásokon át a hasüregbe, hogy közben ne történjék vérzés, melléksérülés, infekció, biztosítani kellett a biztonságos pneumoperitoneum fenntartását, a látásszög korrekcióját, meg-

felelő eszközöket a preparálásra, végül, a műtét végén a gyomor- vagy bélfal biztonságos zárását. Így került sor 2007 márciusában, Rio de Janeiróban a R. Zorron, New Yorkban M. Bessler, Strasbourghban J. Marescaux által végzett transvaginalis epehólyag-eltávolításra. Ugyanezen év május végén Portlandben L. Swastrom pedig transgastrius behatolásból végzett cholecystectomiát.

Megszólaltak azonban már a kemény kritikák: „Portlandben nem érvényes a hippokratészi eskü, azaz a beteg érdeke mindenek előtt, és nem a sebész ügyeskedése?!”, aztán „Dirty way to the gallbladder” és „Nem veszik észre, hogy a király meztelen?” – vagyis az üttörő lelkesedés eltakarja a józan belátást, azt, hogy az eljárás betegekre nézve nagy kockázattal jár. Közben elindult a „single access” (Single Incision Laparoscopic Surgery, SILS), vagyis az egynyílású sebészet, amely a köldökön át, vagy közvetlenül mellette ejtett, egyetlen nyíláson át juttatja a hasüregbe a fényt, a kamerát és a speciális görbületű laparoszkoós eszközöket. Így valóban, látszólag heg nélküli műtéteket lehetett végezni, de az egyetlen nyíláson át a sebész számára sokkal nehezebb az eljárások kivitelezése. Az évek során exponenciálisan csökkent a NOTES technikával és az egynyílású módszerrel végzett műtétekkel kapcsolatos beszámolók száma. 2016-ban a SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) kongresszusán, Bostonban már ilyen című előadások hangzottak el: „Emlékeznek még a NOTES-ra?” és „Minilaparoszkópia és SILS: barátaim, hol vagytok?” – közben sírkövet vetítettek ezzel a felirattal: R-I-P – azaz: Recviescat in Pace, nyugodjék békében! Természetesen túl korai még eltemetni ezeket az eljárásokat, mert pl. a műtéti preparátumoknak (specimen) a hasüregből történő eltávolítása sokszor a természetes testnyílásokon keresztül is elvégezhető.

Dívatos, kissé misztikus a „robotsebészet” kifejezés – ez ugyanis napjainkban még nem létezik: nincsenek embert, sebészt helyettesítő robotok, de léteznek robotsebészeti rendszer segítségével végzett (Robot Assisted Surgery) eljárások.¹¹ A mindennapi életben alkalmazott robotok így csoportosíthatók:

- mechanikus (ipari) robotok,
- háztartási robotok,
- sebészetben alkalmazott robotrendszerek,
- humanoid robotok,
- biomimetikus, bioinspirációs robotok,
- proteininspirációs robotok (milli moteinotein),
- nanotechnikában kifejlesztett nanorobot,
- nukleinsav típusú robot (Nucleic acid robot, Nubot),
- űrhajózásnál alkalmazott humanoid robot (Robonaut).

A sebészetben alkalmazott robotrendszerek három

részből állnak: a sebész oldali irányító konzolból („master side”), a beteg oldali manipulátorokból („slave side”) és a kettő közötti elektronikai vezérlést szolgáló számítógépes rendszerből (interface). Napjainkig az egyeduralkodó robotsebészeti berendezés, az amerikai Intuitive Surgical gyártmánya, a daVinci rendszer, amely kiterjesztette, továbbfejlesztette a minimálisan invazív sebészeti eljárásoknál, a laparoszkoós műtéteknél szerzett előnyöket.¹⁰ Az operáló sebész – eltávolodva a műtőasztaltól – kényelmes fotelben végzi a műtétet, a hasüreg nagy felbontású, háromdimenziós, nagyított képe tárul elé a képernyőn – azaz visszakapja a térlátást, amely a szokványos laparoszkoós technikával végzett műtéteknél elveszett. A speciálisan erre a rendszerre kifejlesztett eszközökkel rendkívül kifinomult preparálásra van lehetőség, az operátor lábpedállal irányítja a kamerát. Nemcsak kezének, de ujjainak mozgását is átveszi a rendszer, amelynek elektronikus „tremor filtere” a sebész esetleges minimális kézremegését is kiszűri, „motion scale” képessége pedig szabályozni képes, hogy egy-egy mozdulat – pl. egy éranasztomózis készítésénél – a valóságban milyen nagyságrendben realizálódjon. Újabban a „Fluorescence Imaging” technikát is beépítették a gépezetbe – ezzel egy terület szövetfelszín alatti rétegének vérellátása, a daganatszövet kiterjedése is látótérbe hozható. A daVinci robotasszisztált rendszer alkalmazása leginkább a hasüreg nehezen hozzáférhető területein – a kismedencében, ill. a cardiátájékon – előnyös, legnagyobb számban prostata- és uterusról végzett műtéteket ilyen eljárással.

A robotsebészettel kapcsolatban közölt tanulmányok, felmérések száma évről évre növekszik, 2015-ből már több mint 1700 közleményről tudunk. 2016-ban a világon összesen 750 ezer daVinci-műtétet végeztek, bár a készülék rendkívül drága, mégis évente 10%-kal növekszik az ilyen műtéti eljárások száma. Mindazonáltal már komoly kritikák is megjelentek. 2013-ban az Amerikai Szülész-Nőgyógyász Társaság a következőket állapította meg: a tanulmányok azt bizonyítják, hogy ennek az igen drága technikának az alkalmazása nem javítja a betegek kezelésének eredményeit. A készülék ára 1,7 millió USD, éves fenntartása 125 000 USD, az egyszer használatos eszközök ára 2000 USD műtétenként. A műtét eredménye nem a készülékkel, hanem a *sebész képességével* áll egyenes arányban.^{1,2}

Ugyanebben az évben az amerikai laparo-endoszkópos társaság (SAGES) hasonló megállapításra jutott: az adatok arra utalnak, hogy az általános sebészetben végzett daVinci-műtéteknek csak korlátozott előnye van, az egészségügyi ellátás során a robotsebészetre irányított óriási összeg nem igazolta pozitív hatását. Napjainkig a daVinci-rendszer egyeduralkodónak számított a gyakorlatban használható robotsebészeti tech-

nikában. 2015-ben megjelent egy új rendszer. Az eredetileg Milánóban, a SOFAR gyógyszergyárban kidolgozott ALF-X Robot rendszert az amerikai TransEnterix cég felvásárolta, és jelenleg „Senhance Sebészeti Robot Rendszer” néven forgalmazza. Ez lehet az első vetélytárs a robotasszisztált rendszerek világában. Lényeges újításai: visszaadja a korábbi rendszereknél elvesztett tapintásérzést („haptic feed-back”), szemmozgással irányítja a kamerát (nem kell külön személy a kamera mozgatásához), amely háromdimenziós, nagy felbontású képet tár a sebész elé, használatához nem szükségesek különleges műszerek – alkalmazhatók a laparoszkópos sebészetben megszokott, többször használatos eszközök. Mindez azt eredményezi, hogy a berendezés lényegesen olcsóbb, mint bármely más robotrendszer. A jövő fogja megmutatni ennek az új berendezésnek a valódi gyakorlati hasznát. Nem kétséges, hogy van jövője a robotasszisztált sebészetnek: alkalmazni tudjuk az emberi képességet meghaladó lehetőségeit a betegek gyógyításában.

Ahogy az orvoslásban előtérbe kerül a személyre szabott gyógyítás, ugyanígy létezik személyre szabott sebészet. A beteg szerv képkalkító eljárások segítségével létrehozott virtuális mása a műtét előtt tetszőleges irányban mozgatható-forgatható, kiválasztható a műtéti metszés ideális helye. Maga a szerv vagy pl. az abban lévő daganat 3D nyomtatással méretarányosan előállítható, tanulmányozható. Szimulációs technika segítségével a tervezett sebészi eljárás gyakorolható. Mindezek segítségével a valódi műtét nagyobb biztonsággal, precizitással végezhető, ezt a lehetőséget még tovább növeli a képkalkító segítségével létrehozott intraoperatív navigálás – mint egy háromdimenziós GPS a műtőben.

2001. szeptember 7. mérföldkő a medicina és a sebészet történetében. Ekkor történt ugyanis az első, valódi távsebészeti műtét. A beteg Strasbourgban feküdt a kórház műtőjében, az operáló sebészek Michel Gagner és Jacques Marescaux pedig az Atlanti-óceán túlsó oldalán egy New York-i hotelszobából, robotkarokkal végezték a cholecystectomiát.⁹ Ez volt a „Lindbergh-műtét” (emlékezve az első sikeres transzatlanti repülésre). A távsebészet jogosultságát jelzi en-

nek napi gyakorlata. Kanadában, ahol több száz kilométeres távolságok vannak, egy központi centrumból videokapcsolattal tudják irányítani egy-egy kisebb kórház bonyolultabb műtéteit, ez a „telementorálás”.

A távsebészet új útja az „úrtávsebészet”, amely az űrben, a súlytalanság állapotában végezhető műtétek lehetőségét teremti meg, és ez a módszer is alapvetően a laparoszkópos technikára épül.^{6, 12}

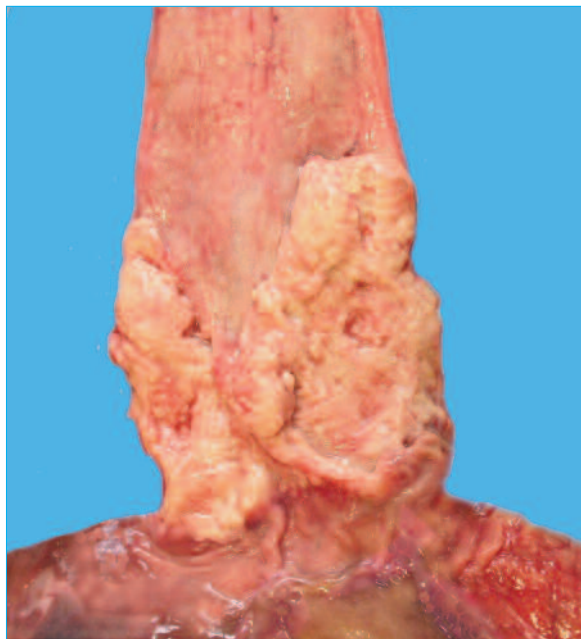
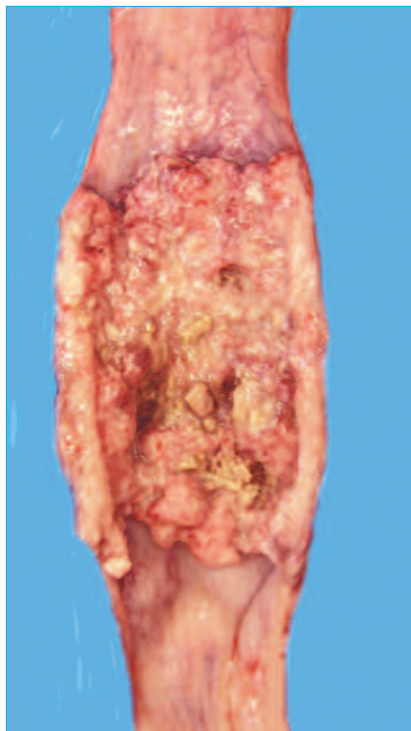
Irodalom

1. **Andrews M:** Questions arise about robotic surgery cost, effectiveness. *Medscape* 2013. April 23
2. **Barbash GI, Glied SA:** New technology and health care costs – the case of robot assisted surgery. *N Eng J Med* 2010; **363**: 701-704.
3. **Belle SH, Berg PD:** Safety and efficacy of bariatric surgery: longitudinal assessment of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007; **3**: 116-126.
4. **Brethausen SA:** Risks and benefits of bariatric surgery. *Cleveland Clin J Med* 2006; **73**: 110-126.
5. **Buchwald H:** Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; **122**: 248-256.
6. **Haidegger T, Sándor J, Benyó Z:** Surgery in space: the future of robotic telesurgery *Surg Endosc* 2011; **25**: 681-90.
7. **Kaloo AN:** Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004; **60**: 114-117.
8. **Littmann I, Berentey Gy (szerk):** Sebészeti Műtéttan, Medicina, Budapest 1988; 394.
9. **Marescaux J:** Transatlantic robot-assisted telesurgery. *Nature* 2001; **413**: 379-380.
10. **Rockall TA:** The daVinci telerobotic surgical system. In: *Primer of robotic and telerobotic surgery*. Lippincott, Philadelphia, 2004; 57-60.
11. **Sackier J, Wang Y:** Robotically assisted laparoscopic surgery. From concept to development. *Surg Endosc* 1994; **8**: 63-66.
12. **Sándor J:** A call for surgeons to the brave new world of surgery. Editorial *Surg Endosc* 2005; **19**: 871-873.
13. **Sturm R:** Increases in morbid obesity in the USA. *Public Health* 2007; **121**: 492-496.

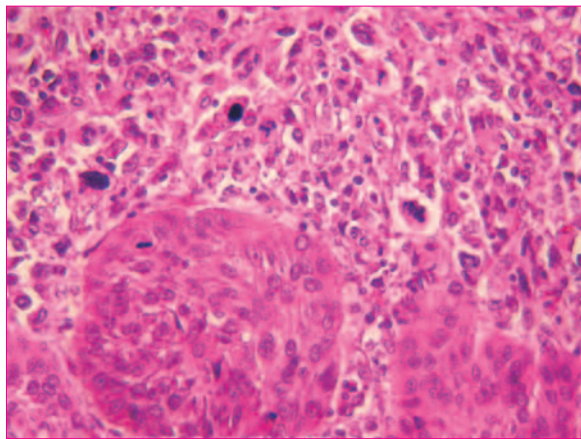
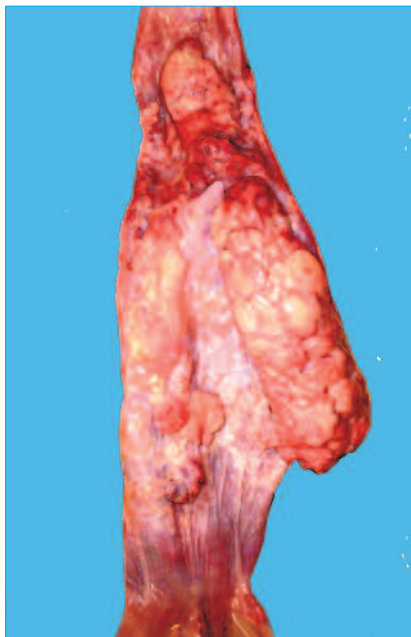
Levelezési cím: Dr. Sándor József
 Semmelweis Egyetem Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Intézet
 Tel: +36-30-911-7204 Fax: +36-1-215-3215
 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
 e-mail: sanjozs@hotmail.com

AZ OESOPHAGUS ROSSZINDULATÚ DAGANATAI

Dr. Krutsay Miklós



1. és 2. ábra.
Carcinoma oesophagi



3. és 4. ábra.
Carcinosarcoma oesophagi

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

EGY KÉP LEGYEN SZÉP. BREZNAY JÓZSEF KÉPEI A VIGADÓBAN

Mészáros Ákos

Szőnyi István a képzőművészeti főiskolán, a műtermében rágyújt egy cigarettára, az egyik tanítványa ad neki tüzet. Többek között ezt is láthatjuk egy régi, nagyjából húszperces filmfelvételen, amelyet a Pesti Vigadóban vetítenek a „Megállítani az időt festészettel” című tárlaton. A száz éve született Breznay Józsefnek rendeztek emlékkiállítást a Vigadó Galériában. A megnyitóra sokan összegyűltek, ahogy az ilyenkor szokás: a képzőművészet iránt érdeklődők mellett többen ott voltak a mester népes családjából, és persze eljöttek a barátok, az újságírók, fotósok is.

Mindig jó igazi festményeket látni, amelyeken szinte tapintható a vászonra felvitt festék, s nem érezhető semmi manipuláció, nyoma sincs a Photoshopnak és más mai technikáknak, segédeszközöknek. Valódi, személyes élményekre alapozott, stúdiumok során át kibontakozó életmű Breznay József. Hosszú élete folyamán képzőművészként a hagyományos utat járta be: festett tájképeket, portrékat, csendéleteket és persze a fantáziáját sem hagyta parlagon, nagyméretű vásznan mondta el gondolatait a világról, az életről és a halálról. Ilyen képe az Ókor alkonya című monumentális kompozíciója, ahol látomásszerűen vonultat fel különféle mitikus lényeket, szenteket. A szimbólumokban gazdag képen a festő szürrealista felfogása jutott érvényre: az egész kompozíciót átjárja a végzetserű-

ség érzése. A kép bal oldalának előterében, a földi szférában a bűnök elevenednek meg előttünk: egy Bacchus-szerű alak kehellyel a kezében a torkosságot szimbolizálja, mellette Ádám és Éva tűnik fel, akik, mint láthatjuk, mohóságuknak köszönhetően ettek a tiltott fáról, és ezáltal bűnbe estek. A kép közepén a kentaur és az általa elragadott nő a bujaságot, a szenvedélyt testesíti meg. A mű jobb oldalán ókori bölcsek és egyházatyák láthatók. A háttérben a felhők között, a Szaturnusz mellett Krisztus alakját pillanthatjuk meg a keresztfán, a fordított kereszt pedig valószínűleg Szent Andrássra utal. Ezt a témát kétszer is megfestette a művész, mindkét alkotáson több évig dolgozott, kisebb-nagyobb mértékben, még utólag is változtatott rajtuk, 1987 és 1993 között.

Breznay József 1916. szeptember 20-án, Budapesten született. 1934 és 1939 között a Képzőművészeti Főiskola növendéke volt, mestere előbb Karlovsky Bertalan, majd Benkhard Ágost volt. Igazi mesterének azonban mindig Szőnyi Istvánt tartotta, akihez 1938-tól járt, s aki később tanársegédjéül választotta.

1940 körül ösztöndíjasként Rómában tartózkodott, ahol ideje nagy részét a klasszikus festészet tanulmányozásával töltötte. 1941-ben feleségül vette Banda Eugénia festőművészt, akivel Mezőkovácsházán freskósorozatot készített a római katolikus templomban.

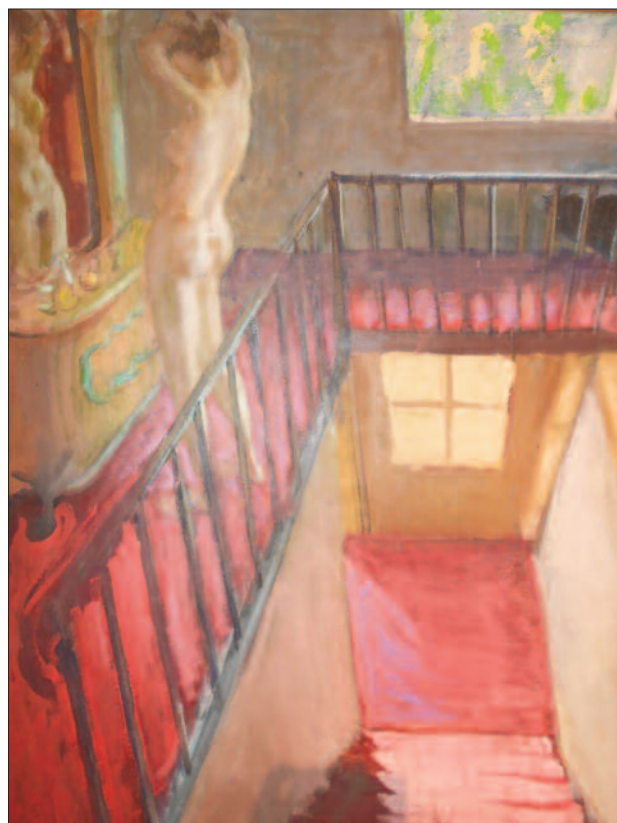
1944-ben behívták katonai szolgálatra. Nemcsak a háború borzalmai érintették meg, hanem személyes tragédiák is kísérték az életét: év végén váratlanul meghalt a felesége, öccsét pedig menekülés közben lelőtték Budapesten. A megrázkódtatások ellenére rendületlenül segítette a rászorulókat. Berény Róbertet a nyilasok elől bújtatta, többeknek a saját lakásán nyújtott menedéket. 1947-ben újra megnősült, Molnár Évától két gyermeke született. 1952-ben azonban második feleségét is elveszítette. 1953-ban Munkácsy-díjat kapott. 1954-ben házasságot kötött Gánóczy Mária festőművésszel, aki további hét gyermekkel ajándé-





csatlakozott egyetlen felszínes politikai áramlathoz sem, láthatóan nem adta fel az elveit.

Képeinek gyakori és fontos témája volt a család, a gyerekek felnövekedése, a hétköznapi egyszerű vilá-



kozta meg: Klára, Gábor, Mária, Sándor, Pál, András és Márta kivétel nélkül mindannyian a művészpályát választották.

Breznay József, mint életrajzában olvashatjuk, olyan korból született, amelyben nem volt könnyű túlélni a politikai diktatúrát. A negyvenes években már komoly felnőttként érte a nyilas időszak, majd következett az ötvenes évek, a Rákosi-kor embertelensége, később pedig a Kádár-korszak megtorlás utáni, úgynevezett gulyáskommunizmusa. De a mester megérthette a rendszerváltozást is. Egészen 2012-ig alkotott, kilencvenöt éves korában Budapesten bekövetkezett haláláig. Sokféle hatás érte, de ő mindvégig tisztességes maradt, festői stílusában és emberiségességében is a maga útját járta. Nem



ga. Lári etetése című képe pont ilyen: a fiatal anya, Gánóczy Mária első közös gyermeküket, a hároméves Klárit egy bensőséges tevékenység közben ábrázolja. A családi légkör melegségének emlékét őrző jelenet hangulatát erősíti a pasztózus festésmód, a vászonra vastagon felhordott meleg színek. Hasonló a Mária a kis Gubival című kép is, ahol a fiatalasszony fiát szoptatja.

A mezőkovácsházi katolikus templomot díszítő, a római iskola szellemiségének hatása alatt készült Keresztlevétel című freskójának olajtempera változatát Breznay valószínűleg Olaszországban festette meg. Az események lényegre törekvő megragadásának jegyében született, letisztult kép csupán Krisztusra és az őt tartó siratóalakokra szorítkozik. A Szőnyi-féle visszakaparásos technikával kialakított kép az itáliai kora reneszánsz festészet színvilágát tükrözi. Érezhetően kvalitásos XX. századi alkotás, hitelességéhez nem fér kétség.

Breznay tájképei közül mindenképpen kiemelkedik a Bellagio című festmény 1993-ból. Színeiben és hangulatában a tájképfestés legjobb hagyományaihoz kö-



tődik. Ilyen képet képzelünk el az ágyunk fölé vagy éppen a nappaliba. Talán ez lehet a legnagyobb elismerés egy festő számára, hiszen ha valaki mindennap látni akarja a művét, akkor elérte a célját.

Életképei közül kiemelkedik a „Bár” című olajfestmény. Breznay Józsefnek először 1957-ben adódott lehetősége Párizsba utazni, amikor felesége és néhány művészbarátja társaságában szerepelt a Musée Municipal d' Art Moderne tárlatán. Kinyílt számára a világ: elbűvölte a város hangulata, sokszínűsége, a hazaiak számára elképzelhetetlen multikulturális társadalma. A művészi szempontból hatalmas fejlődést eredményező, életre szóló élmény egy sor hétköznapi eseményt bemutató alkotásra, többek között e jelenet megfestésére ihlette.

Breznay József az egyik róla szóló portréfilmben így fogalmazta meg művészi hitvallását: „A festészet egy dologból származik, a szeretetből. (...) Egy kép legyen szép. A szép pedig az életnek a kezdete és a vége. (...) A pillanatnyi meglátást én művészetté formálom.”

Másodközlés: Megjelent a Mértékadó 2016. október 10-i számában. A kiadó és a szerző engedélyével.



EGY KÖLTŐ KÉZIRATAI KÉTSZÁZ ÉVE SZÜLETETT ARANY JÁNOS

Szigeti Jenő

A szabadságharc utáni nemzeti depresszióból felocsúdó Magyar Tudományos Akadémia jól fogalmazó, szépen író titkárt, vagy a korabeli elnevezés szerint „titoknokot” keresett. A választás Arany Jánosra, koszorús költőnkre, a nagykőrösi tanárra esett, aki a kortársak tanúsága szerint a jeles református gimnázium „Literatura tanszékének” tanára volt, és az egyháztanács jegyzőkönyve szerint „a nevelésben is jártas”. Bizonyította ezt, hogy saját bevallása szerint, minden két hétben huszonöt–harminc órát töltött a dolgozatok javításával, gondos átvizsgálásával. Ezeknek az iskolai feladatoknak a nagyobbik része fennmaradt. Megható és tanulságos fellapozni e régi írásokat.

Egy Szüle Ferenc nevű diák gondosan kijavított dolgozatára az 1856/1857-es tanévben a következőket írta: „Kritikával olvas, helyesen, folyékonyan és ékesen ír, élénken szaval”, majd a dolgozat végére, ami nem volt más, mint egy János vitéz-szerű elbeszélő költemény, ezt a véleményt írta: „Igen szépen halad a versformákban és a költői dictióban. De a beszélynék hibája az, hogy benne minden csak véletlenségből történik. Jancsi elmegy kénytelenségből, halászkunyhóra akad véletlenül, a halásznál egy árva lány van véletlenül, az megszereti Jánost, véletlenül, történetesen a heti vásárra mennek, de abból mi sem jó ki, a rablók rájuk ütnek, véletlenül s megölik őket. Cselekmény és jellem kell, nem véletlen esetek”. Szüle Ferencből nem lett író, sem színész, csak egy művelt városi tisztviselő, aki felelősségteljesen végezte a munkáját, és 1879-ben Cegléden árvaszéki jegyzőnek választották.

Aranyra az Akadémián sem pihenés, hanem szorgos munka várt. A titoknoknak a mindennapi ügyvitelen kívül gondoskodnia kellett a heti felolvasóülések összehívásáról, előadókról, maga végezte a napi posták felbontását, a válaszok megfogalmazását. Az Arany kritikai kiadás több mint négyezer maga fogalmazta levelet őriz. Ezekből is kitűnik, hogy neki kellett előkészítenie az éves tavaszi nagygyűléseket, az új tagok ajánlásait, vezetnie kellett a jegyzőkönyveket. Mindezt csaknem tizennégy éven át nagy szorgalommal végezte. Gyöngybetűs kézíratait az Akadémia levéltára máig féltő szeretettel őrzi. Ahogyan hivatalát átvette, levelezését másnapról iktatni is kezdte a régi „Iktató” könyvben.

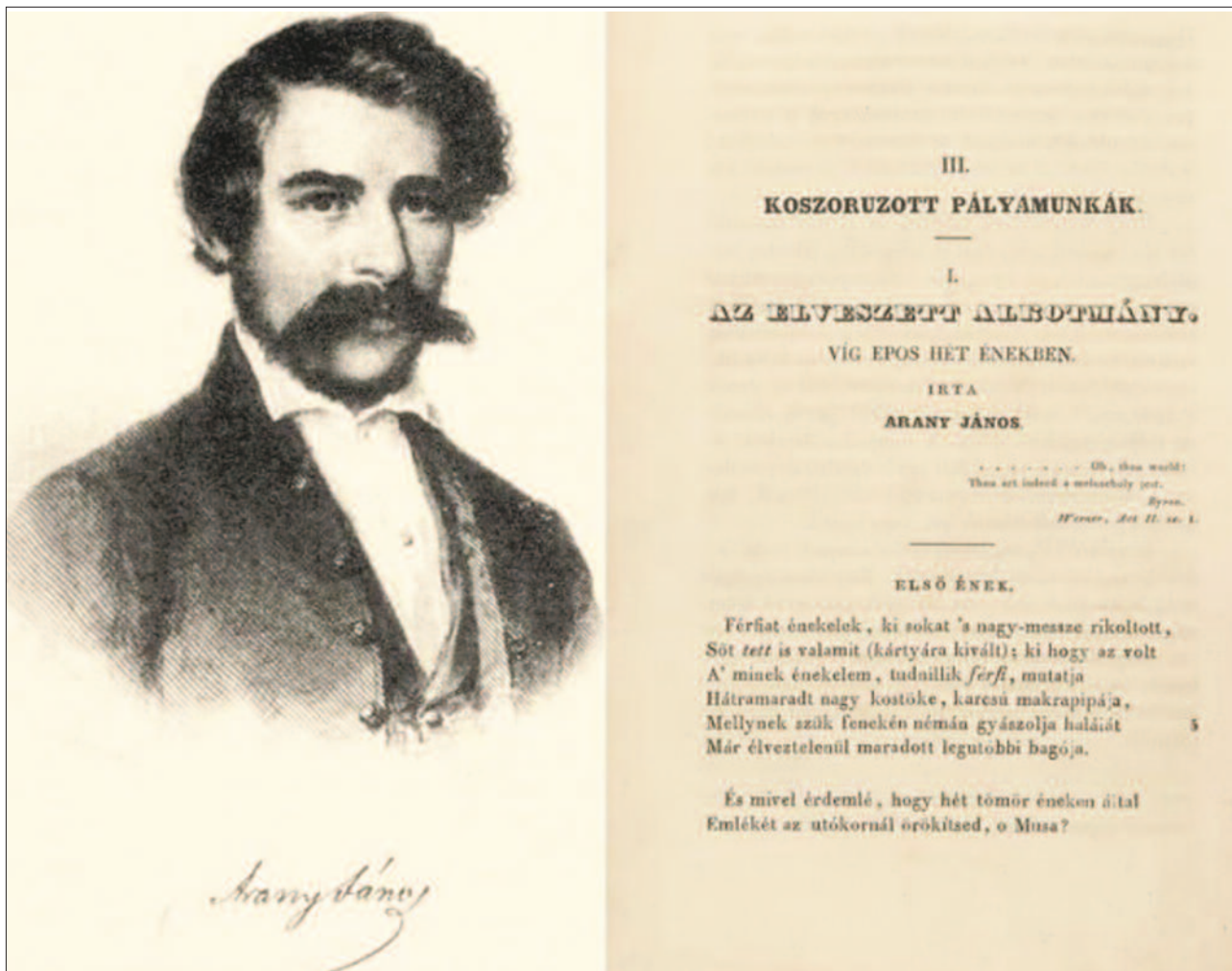
Az ezer és ezer levélre felírta az érkezés idejét, az iktatószámot. Irodalmi és esztétikai pályamunkák bírálatára is többször felkérték, és ezt a munkát ugyancsak pontos szorgalommal végezte. Szerződéseket kötött

nyomdákkal, és az akadémia palotájára szánt jelentősebb adományokat levélben köszönte meg. Az eseményekről a lapoknak maga fogalmazta a híreket, s a külföldi tagoknak német, francia és angol nyelven írt köszönő sorokat. Az Akadémia átköltözésének lebonyolítása és adminisztrálása is az ő nyakába szakadt. Még arra is volt energiája, hogy az akkor mintegy kilencvenezer kötetes könyvtár csomagolására, költöztetésére odafigyeljen.

A megnyitó ünnepség meghívóját is ő fogalmazta, amin a következő hitvallása állt: „A legjobban értett s legmélyebben átértett hazafiság nagy tényének örök emlékéül, az ősz Duna partján áll immár fiatal szépségében, de századokra kiható erőben is, a Magyar Tudományosság díszcsarnoka, s az ünnepélyes megnyitásra az akadémia közgyűlés ideje: december 11-ik napjára van kitűzve.” Arany gondos szervezőként még a város rendőrkapitányának is levelet írt, segítséget kérve a külső rend fenntartásához, hogy a gyalogosan és kocsin



Barabás Miklós: Arany János portréja, 1884



érkező vendégeket a „városi poroszlók” segítsenek eligazítani. Belépti jegyeket is nyomtattatott. A karzaton rózsaszínű jeggyel a hölgyek foglalhattak helyet.

Arany János gyöngybetűkkel írt leveleinek szépségét ma is csodáljuk, pedig fiatalkorától szembetegséggel küzdött. Alig harmincéves korában így írt erről Szilágyi Istvánnak: „Csak több szabadidőm és erősebb szemem volna! Most szemem fájdalma miatt görögöt éppen nem, római, angol betűket csak néha, és keveset olvasok. A télen Homérrel rontottam esténként” (1847. április 2). Rövidlátásáról a Bolond Istókban is írt. 1860-ban Tompának így panaszkodott: „Szemem minden percben elfátyolosodik, a tárgy, melyre nézek, legyen az betű vagy templom, elkezd vibrálni s én nem látok semmit.” Az évek múlásával a látása egyre romlott. A legutolsó Arany-levél, amely ránk maradt, az ifjú Kiss Józsefnek, a jeles költőnek íródott. Ez bizony már meglehetősen kusza vonalvezetésű, árnyéka csupán a gyöngybetűkkel írt régi leveleknek. Szeme akkorra már elfáradt, felmondta a szolgálatot.

Arany János kéziratait alaposan megtizedelte a tör-

ténelem. A levelek összegyűjtése hamar elkezdődött. A tüdőbajban korán elhalt Tisza Domokosnak (1837–1856) írt harminckilenc levelét az édesanyja juttatta vissza Aranyhoz. A költő halála után fia, Arany László megkezdte édesapja leveleinek rendszeres gyűjtését. Gyulai Pál huszonhetet küldött vissza. Toldy Ferenc hatalmas gyűjteménye – több mint nyolcezer levél – az Akadémia könyvtárába került. Ebben félszáznál több Arany-levél található. Madách Imréhez írt leveleit az Országos Széchényi Könyvtárban őrzik, de Nagyszalontán is számos Arany-episztola van, amelyeket a második világháború után Gróza Péter közbenjárására lehetett filmre venni. Fellelhető néhány tőle származó levél Újvidéken, Kolozsvárott is.

Az Arany-hagyatékban a legnagyobb pusztítást a második világháború végezte. A költő halála után tizenhat évvel közvetlen családtagjai közül már senki nem élt. Fia, Arany László özvegye, Szalay Gizella lett a teljes hagyaték egyetlen örököse.

Az özvegy átadta ugyan az Akadémiának az összegyűjtött levelezés nála lévő anyagát, de nem mindent,

hiszen az átadás után is haza-hazakerültek még a Ménesi úti villába később fölbukkant Arany-levelek. Az özvegy második férje Voinovich Géza irodalomtörténész volt, történetesen az Akadémia főtitkára. Az ostrom idején, az óvóhelyen maga mellett tartott egy kosár Arany-levelet, azokból dolgozott egy munkán. Ő és felesége volt ekkor a teljes Arany-hagyaték birtokosa. Megírta a költő életrajzát, szándékában állt közzétenni a levelezést is, de másokkal megosztani nem akarta. Voinovich úgy mentett, úgy féltett, őrzött minden Arany-relikviát, hogy az ostrom idején olyan párnán aludt, amely alá oda volt rejtve Arany Kapesos könyve és Madách Tragédiájának Arany-javította, eredeti kézírata. 1945. március 1-jén Gergely Pál akadémiai könyvtáros és Voinovich együtt vitte be ezt a sok kincset az Akadémiára.

Voinovich Géza 1945. május 1-jén levélben jelentette a város polgármesterének az Arany-hagyaték sorsát. „Egész lakásunk egy Arany-múzeum volt. Sajnos, ez év január 22-én a Nagybldogasszony úti 23. számú (ma Ménesi út) villát súlyos bombatalálat érte, amely azonban ezen jól eltett emléktárgyakban kárt még nem okozott, január 30-án azonban két gyújtóbomba hatása alatt teljesen porrá égett. (Arany János kézíratai, könyvtára, képei, szobrai, Zichy Mihálynak a balladákhoz készült rajzai stb.)” Az összeomlott villa az óvóhelyen maga alá temette Voinovich Gézát és feleségét, a személyzetüket és a házmestercsaládot. Batka István orvos bizonyítványa szerint „a közeli lazariszt zárda szerzetesei és Petőfi Sándor vegyészdoktor ásták ki őket, kemény negyedórai munkával. Voinovich Gézánét már holtan.”

Ahogyan a könyveknek, úgy a kéziratoknak, leveleknek is megvan a maguk élete, sorsa. Arany Jánosról mesélnek, vallanak, aki az írást becsületbeli dolognak tekintette. 1867. május 30-án, egy Tompának szóló levelében feltette a nagy kérdést: „Mit és minek írjak?” Majd így folytatta: „Nem tudok közönyös, frázisos le-



velet írni: vagy belesülök, vagy szívem mélyéig kitárok mindent, olyan embereknek is, kik arra nem érdekesek.” Ez is jusson eszünkbe Nagyszalonta születésnapján, ne csupán az életmű fő vonulata!

Megjelent a Mértékadó 2017. február 27. – március 5-i számában. Másodközlés a kiadó és a szerző engedélyével.

A RÓMAI SPANYOL TÉR KÖRNYÉKE

Dr. Krutsay Miklós

A turisták kedvelt, római találkozóhelye a Spanyol tér (Piazza di Spagna), amely a vatikáni spanyol követség itt lévő palotájáról kapta nevét.

A régi Róma főutcájáról, a Via del Corsóról a Via Condotti előkelő üzletei között haladva érünk ki a térre, ahol szemben a Barcaccia nevű kutat, ezen túl pedig a Pincio dombra felvezető Spanyol lépcsőt találjuk, amely nevét a térről kapta. A kutat Pietro Bernini, a „nagy” Bernini apja készítette 1628–1629-ben. Egy medencében megfeneklett bárkát ábrázol, amelynek oldalából folyik a víz (1. ábra). Az 1598-as Tevere-áradáskor valóban előfordulhatott, hogy bárka sodródott a térre. Jobbról a saroképület a követség palotája (Pa-



1. ábra. A Barcaccia

lazzo di Spagna), amelyet az erkélyén lengő piros-sárga spanyol zászló is jelez (2. ábra). Az egykori Palazzo Monaldeschi-t a XVII. sz. közepén Antonio del Grande építette át a követség számára. Tervezésében valószínűleg F. Borromini is részt vett.



2. ábra. A spanyol követség palotája

A palota előtti, díszes alapzatú, 12 m magas, antik kompozit oszlopon újkori bronz Szűz Mária-szobor áll. (Az oszlopot 1777-ben, ásatáskor találták és 1857-ben állították fel, a szeplőtelen fogantatás dogmája kihirdetésének emlékére.) 1953 óta a pápa minden év december 8-án megkoszorúzza az emlékművet. Ekkor a tűzoltók is függesztenek egy új koszorút a szobor karjára. A szobor mögött az itt már Piazza Mignanellinek nevezett teret a Hitterjesztési Kongregáció palotája zárja le, amelyet G. L. Bernini és F. Borromini épített (1644–1667).

A Spanyol lépcsőt (3. ábra) 1723 és 1726 között Francesco De Sanctis és Alessandro Specchi tervei alapján építették, részben Étienne Gueffier francia diplomata végrendeleti hagyatékából. A 138 fokok lépcső hossza 68 m, és 23 m magasságot hidal át. Háromsáv, széles feljáráttal indul, amely egy pihenőbe torkollik. Itt kétoldalt keskenyebb lépcsők vezetnek felfelé az első teraszra. Innen középen folytatódik a lépcsőzet a második pihenőig, majd kétoldalt nagy ívben ka-



3. ábra. A Spanyol lépcső

nyarodik fel a templom előtti második teraszhoz. A lépcsőt április-májusban lila azáleaakkal díszítik. Mint-hogy a turisták sokat szemeteltek, a tér felújítása után itt az evést-ivást, pénzbüntetés terhe mellett, megtiltották.

A domb tetején áll a Ss. Trinità dei Monti (Szent-háromság) templom, és előtte az i. e. I. sz.-ból származó obeliszk (4. ábra), amely valaha Sallustius történet-író (†34) kertjét díszítette. Oldalán értelmetlen hieroglifák egyiptomi eredetét szeretnék sejtetni. A franciák a lépcső megépítése után XIV. Lajos, a Napkirály lo-



4. ábra. A Ss. Trinità homlokzata és az obelisztk

vasszobrát kívánták itt elhelyezni, ami sértette volna a pápák, mint uralkodók önértetét. Egymást követő hat pápának sikerült addig halogatnia a terv megvalósítását, míg a francia forradalom miatt a kérdés lekerült a napirendről, és VI. Pius 1789-ben diplomáciai bonyodalom nélkül fel tudta állíttatni az obeliszket.

A kéttornyú templomot XII. Lajos és XIII. Károly francia király építtette a francia minimista szerzetesek számára 1502 és 1585 között. (A rend alapítóját, Paolai Szt. Ferencet a királyok lelkiatyjuknak választották és Franciaországban marasztalták.) A bal oldali torony órája egymutatós, a másik tornyon napórát helyeztek el (5. ábra). A reneszánsz homlokzatot feltehetően C. Maderno tervezte. A bejáratú lépcsőzet D. Fontanától való (1587). Az egyhajós templomnak hat-hat oldalkápolnája van, a hajó boltozata még gótikus. A jobb 3. és a bal 2. kápolna oltárképe Daniele da Volterra műve: „Mária mennybemenetele”, ill. „Levétel e keresztről” (1545).

A templomtól balra lévő nagy kolostorépület, amelyet Napóleon 1797-ben a templommal együtt bezárított, 1828-ban a Sacré Coeur apácák előkelő leánynevelő intézete lett, 2006-tól pedig a Jeruzsálemi Testvéri Közösség nevű, újkeletű szerzetesrendé. A kolostor udvarát körülvevő épületrész első emeleti folyosójának



5. ábra. A Ss. Trinità napórája

falán érdekes, anamorf freskókat restauráltak a közelmúltban. Ezeket két, matematikus-fizikus szerzetes készítette 1642-ben. A festményeken szemből nézve csak hosszirányú sávok láthatók, az ábrázolt alakok csak erősen oldalról szemlélve válnak felismerhetővé. Feltehető, hogy az alkotók művükkel inkább a geometriai szerkesztési módszer sikerességét kívánták szemléltetni. A kolostor ebédlőjét (refektórium) 1694-ben a jezsuita A. Pozzo díszítette illuzionisztikus freskókkal, amelyek a kánai menyegzőt ábrázolják.

A kolostortól tovább haladva elérjük a Pincio domb legmagasabb pontját, ahol a Villa Medici terül el. A kastélyt (6. ábra) a XVI. sz.-ban Ferdinando de' Medici bíboros, műgyűjtő építtette. Egykor Toszkána



6. ábra. A Villa Medici kerti homlokzata

szentszéki követsége volt. 1633-ban itt tartották fogásban az inkvizíció által megidézett Galileo Galileit, majd D. Velázquez szállt meg benne második itáliai útja során (1649–1651). A lemondása után Rómába költözött, külön viselkedésű Krisztina svéd királynő, amikor 1656-ban az Angyalvárban járva kételkedtek tüzérségi tudományában, leadott egy ágyúlövést a kb. 1,4 km távolságban lévő kastély felé. Annak bronzkapuját el is találta, rajta ma is látható horpadást okozva.

(A kilőtt márványgolyó a kapu előtt lévő kutat díszíti.) Napóleon 1803-ban az épületet a Római Francia Akadémia székhelyévé tette. A parkban álló 6 m magas, 9 t súlyú obeliszk annak a II. Ramszesz idejéből származott egyiptomi obeliszknek XIX. sz.-i másolata, amelyet Domitianus hozatott Rómába, a Mars-mezei Isis-templomhoz. Innen a Villa Medicibe került, 1788-ban a firenzei Boboli-kertbe helyezték át.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztési közlemény megjelenítésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszzerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a "Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; **336**: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadáskivonat vagy PhD értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, kivitelezést, ellenőrzést, a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – később az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, melyben a nyomdai hibák korrekciója és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazzuk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. cytoplasma, caryoplasma, gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint**, fonetikusán javasoljuk általában írni: a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimeket (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálólétesítményeket (elektrokardiográfia), biopszia, komputertomográf, gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelt (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szatmik@bel1.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- **Vonalas ábra, diagram:** a szerző vázlata vagy kívánsága alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- **Fénykép:** digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük, lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne a Word dokumentumba helyezve vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- **Röntgenfelvétel:** digitális formában kérjük.

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis a **mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Elő személy felismerhető képeinek közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitakarás szükséges.

Az arab sorszámokkal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. személyt használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani, és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: **Green J, Jot TS, Gold ML:** Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; **331**: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címrövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. **Wilson SE, Williams RA** (szerk.): Vascular Surgery 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: **Kaul S, Diamond GA:** Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint abécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszínvonalasabb orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 leütés (karakter) terjedelmű életrajzot (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail címét közölni.

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 rágótabletta 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 képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2016. október 1.



STRATHMANN