30. ÉVFOLYAM 10. SZÁM 2020. OKTÓBER

LAM

LEGE ARTIS MEDICINÆ

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

30 éve az orvostudomány szolgálatában

Atherosclerosis: egy ősi folyamat új értelmezésben

Ciclesonid és a Covid-19 terápiája

Hasonlóságok és különbségek a hypertoniabetegség ellátásával foglalkozó legjelentősebb nemzetközi irányelvekben

Génmódosított immunsejtek: új fegyverek nem csak daganatok ellen

Az elhízással kapcsolatos attitűdök az egészségügyi ellátórendszerben

Nem tudunk arról, hogy a koronavírus fenotípusa megváltozott volna

Koronavírusok sejttenyészet felszínén

Együttműködésben a MOTESZ-szel

MOTESZ

A LAM teljes terjedelemben, ingyenesen elérhető az eLitMed.hu oldalon.

2020. október

LAM 2020;30(10):401–480.

30 éve az orvostudomány szolgálatában

LAM

LEGE ARTIS MEDICINÆ

Szerkesztőbizottság:

Balogh Sándor
Balogh Zoltán
Bánfalvi Attila
Blaskó György
Cseh Károly
Cserni Gábor
Dank Magdolna
Demeter Pál
Falus András
Frecska Ede
Fuszek Péter
Géher Pál
Hajnal Ferenc
Harkányi Zoltán
Hegedűs Katalin
Hódi Gabriella
Holló Gábor
Kaló Zoltán
Kerpel-Fronius Sándor
Kis Adrián
Komoly Sámuel
Kovács Tibor
Lakatos Gergely
Lukovich Péter
Magyar Anna
Németh István
Pinczés István
Rácz István
Romics Imre
Salamon Dániel
Sándor Judit
Schaff Zsuzsa
Singer Júlia
Somlai Zsuzsanna
Szilasi Mária
Tornai István
Tóth Edit Ágnes
Túry Ferenc
Varga Fatima
Vokó Zoltán
Winkler Gábor

Főszerkesztő:
Kapócs Gábor

Emeritus főszerkesztő:
Farsang Csaba, Nemesánszky Elemér

Felelős szerkesztő:
Kapitány Katalin

Tudományos főmunkatárs:
Balázs Péter

Szerkesztők:
Ambrus Csaba, Benczúr Béla,
Brys Zoltán, Torzsa Péter, Vályi Péter

Kulturális szerkesztő:
Révészi Valéria

Tudományos tanácsadó testület:
Bedros J. Róbert, Bereczki Dániel,
Csiba László, Fülesdi Béla,
Jermendy György, Kovács József,
Oláh Edit, Paragh György,
Zámolyi Károly, Zeher Margit

Nemzetközi tanácsadó testület (International Advisory Board):
Antonio Coca (Barcelona)
Serap Erdine (Isztambul)
Peter Gloviczki (Rochester)
Stephane Laurent (Párizs)
Giuseppe Mancia (Milánó)
Luis Martins (Porto)
Peter Metzger (Bécs)
Peter Nilsson (Malmö)
Tihamer Orban (Boston)

Szerkesztőségi titkár:
Kapócs Panka
Farkas Klaudia

A LAM teljes tartalma ingyenesen elérhető:

eLitMed.hu

LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)
Orvostudományi folyóirat

ALAPÍTVA 1990-BEN A MAGYAR ORVOSLÁS TUDOMÁNYOS ÉS MŰVÉSZI SZÍNVONALÁNAK EMELÉSÉRE, A NEMZET EGÉSZSÉGI ÁLLAPOTÁNAK JOBBÍTÁSÁRA.

Alapítók: dr. Bula Zoltán, dr. Frenkl Róbert, dr. Kapócs Gábor

Felelős kiadó: Cserni Tímea
Borítóterv és tipográfia: Sándor Zsolt
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Hirdetésfelvétel: Kapócs Panka, Farkas Klaudia (kapocs.panka@lam.hu, farkas.klaudia@lam.hu)
Pénzügyi vezető: Gál Csongor (gal.csongor@lam.hu)
Vevőszolgálat: vevoszolgalat@lam.hu

A szerkesztőség és a kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A.
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: 316-4556, 316-4598, fax: 316-9600
E-mail: lam@lam.hu

Megjelenik évente tízszer. A pontos kézbesítés érdekében a lakcímváltozást, kérjük, postacímünkön jelentsék be, a régi és az új lakcím feltüntetésével.

A szerzőinknek szóló útmutató elérhető a www.elitmed.hu honlapon. A tudományos közlemények kéziratait vonatkozóan az Orvosi Folyóiratok Szerkesztőinek Nemzetközi Bizottsága által elfogadott követelményeket tartjuk irányadónak (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). A folyóiratban megjelent közlemények a szerzők véleményét tükrözik, amellyel a szerkesztőség nem feltétlenül ért egyet. A hozzászólásokat, leveleket rövidítve, szerkesztve közöljük.

© LITERATURA MEDICA ANNO 1990 2020,
a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a kiadót illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a kiadó előzetes írásbeli hozzájárulása szükséges. A kiadó a LAM-ban közölt hirdetések tartalmáért – sem a kereskedelmi, sem a magánjellegű hirdetések esetében – nem vállal felelősséget.

A „Lege Artis Medicinæ®", „LAM®", „Literatura Medica®" nevek, valamint az újság címlapján látható szoborembléma védett.

ISSN 2063-4161 (elektronikus változat)
ISSN 0866-4811 (nyomtatott változat)

Nyomdai munkálatok:
Pauker Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető: Varga Szilárd
kereskedelmi igazgató
Terjeszti: Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.

magyar nyomdatermék
NYOMDA- ÉS PAPÍRIPARI SZÖVETSÉG

TABLE OF CONTENTS

LAM 2020;30(10):401–480.

LAM-SCIENCE

Review articles

Similarities and differences of the most significant international guidelines for the treatment of hypertension 407
DR. EDE KÉKES, DR. PÉTER VÁLYI

Atherosclerosis: an ancient process in a new interpretation 419
DR. ISTVÁN REIBER

Gene modified immune cells: New weapons not exclusively against cancer 425
DR. ÁRPÁD SZÖŐR

Attitudes towards obesity in the health care system 433
DR. EDIT CZEGLÉDI

Epidemiology of diabetes mellitus and diabetes-related eye complications in Hungary 441
DR. GÁBOR TÓTH, DR. JÁNOS NÉMETH

Reviews

Ciclesonide and the therapy of COVID-19. Lessons from the history of pandemics 449
DR. PÉTER BALÁZS

The effect of long-term antiepileptic monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis 459
DR. ISTVÁN NOVÁK

Motesz-pages

Teleconsultations in general practice during coronavirus epidemiological emergency 461
DR. RENÁTA PAPP, DR. FERENC OBERFRANK, DR. SÁNDOR BALOGH

ASCLEPION

Interviews

We do not know that the phenotype of the coronavirus would have changed 468
JÁNOS VARGA

Respect the patient – that is the most important 473
VIKTÓRIA KUN J.

History

Jus gladii of the university 476
LÁSZLÓ ANDRÁS MAGYAR

Books

Another book about doctor–patient legal relations 479
ANTAL HÁMORI

TARTALOMJEGYZÉK

LAM 2020;30(10):401–480.

A vérnyomás mérésére Földünk öt kontinensén az irányelvek több szempontból is eltérő vagy nagyon eltérő javaslatokat adnak a diagnózis felállítására.

A fejlett országokban a dolgozó korú lakosság körében a vakság kialakulásának vezető oka a diabetes mellitus.

LAM – TUDOMÁNY

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

407 Hasonlóságok és különbségek a hypertoniabetegség ellátásával foglalkozó legjelentősebb nemzetközi irányelvekben
dr. Kékes Ede, dr. Vályi Péter

419 Atherosclerosis: egy ősi folyamat új értelmezésben
dr. Reiber István

425 Génmódosított immunsejtek: új fegyverek nem csak daganatok ellen
dr. Szöőr Árpád

433 Az elhízással kapcsolatos attitűdök az egészségügyi ellátórendszerben
dr. Czeglédi Edit

441 A cukorbetegség és szemészeti szövődményeinek epidemiológiai vonatkozásai hazánkban
dr. Tóth Gábor, dr. Németh János

SZEMLÉZÉS

449 Ciclesonid és a Covid-19 terápiája. Tanulságok a világjárványok történetéből
dr. Balázs Péter

459 A hosszú távú antiepileptikum-monoterápia hatása a vascularis kockázati tényezőkre és az atherosclerosisra
dr. Novák István

Az atherosclerosis megelőzésére és kezelésére sokat ígérő lehetőségnek tűnik a szerzett immunitást mozgósító vakcináció.

A légzést támogató berendezések mellett szükségünk lesz olyan gyógyszerekre is, amelyek hatásosnak és hatékonynak bizonyultak a Covid-19 ellen.

CÍMLAP: KORONAVÍRUSOK SEJTTENYÉSZET FELSZÍNÉN (FORRÁS: 123RF)

TARTALOMJEGYZÉK

LAM 2020;30(10):401–480.

A Covid-19-járvány során megtapasztalhattuk a telemedicina térnyerését, melynek hosszú távú alkalmazása nyilvánvaló.

A 18. századig pallosjogot (jus gladii-t) nemcsak természetes személyeknek, hanem közösségeknek, testületeknek is adományozhatott a mindenkori uralkodó.

MOTESZ-OLDALAK

461 Háziorvosi távkonzultáció koronavírus-járvány okozta vészhelyzetben
dr. Papp Renáta, dr. Oberfrank Ferenc, dr. Balogh Sándor

ASZKLEPION

INTERJÚ

468 Nem tudunk arról, hogy a koronavírus fenotípusa megváltozott volna
Varga János

473 Tisztelni a beteget – ez a legfontosabb
Kun J. Viktória

TÖRTÉNELEM

476 Az egyetem pallosjoga
Magyar László András

KÖNYVEKRŐL

479 Újabb könyv az orvos-beteg jogviszonyok köréből
Hámori Antal

Jakab Ferencet többek között arról kérdeztük, hogy mire számíthatunk az előttünk álló nehéz hónapokban.

Az etikai, jogi normák és dilemmák, egészségügy, fogyasztóvédelem, erkölcs és jog, élet és halál témái elkerülhetetlenül mindenkit érintenek.

FOLYÓIRATUNKAT AZ EBSCO (WWW.EBSCO.COM) ÉS AZ EXCERPTA MEDICA SZÁMÍTÓGÉPES ADATBÁZISA, AZ EMBASE INDEXÁLJA: WWW.EMBASE.COM

A LAM-OT SZEMLÉZI: comFit

Hasonlóságok és különbségek a hypertoniabetegség ellátásával foglalkozó legjelentősebb nemzetközi irányelvekben

KÉKES EDE, VÁLYI PÉTER

A hypertonia diagnózisával és kezelésével foglalkozó irányelveknek óriási szerepe van Földünkön az egészség fenntartásában, hiszen a megbízható előrejelzések szerint 2025-ben már 1,6 milliárd feletti magasvérnyomás-betegségben szenvedő egyénnel kell számolnunk. Az irányelvek betartása létkérdés minden hypertoniás beteg számára, ennek ellenére még a gazdasági szempontból fejlett országokban sem kielégítő a jól kontrollált hypertoniások aránya. Földünk öt kontinensén az irányelvek sajnos több szempontból is eltérő vagy nagyon eltérő javaslatokat adnak a vérnyomás mérése, a diagnózis felállítása, a cardiovascularis kockázat becslése, a célérték meghatározása vonatkozásában, bár az utóbbi években bizonyos területeken megindult a „konszenzusra" irányuló törekvés. Közleményünkben ezeket a különböző véleményeket és állásfoglalásokat kívánjuk bemutatni az ACC/AHA, az ESC/ESH, a NICE, a kanadai és az ausztrál irányelvek elemzésével. Figyelembe vettük a WHO és az ISH állásfoglalásait is. Leírjuk az irányelvekben észlelhető elvi és gyakorlati közeledéseket és a már megvalósult konszenzusokat.

vérnyomás, vérnyomásmérés, hypertonia, kockázati tényezők, kockázatbecslés, célérték, az életkor szerepe

SIMILARITIES AND DIFFERENCES OF THE MOST SIGNIFICANT INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

Guidelines of diagnosing and treating hypertension play pre-eminent role in maintaining health in our World. Based on reliable estimates we have to take in account more than 1.6 billion individuals suffering from hypertension by 2025. Adherence to the guidelines is a vital issue for all high blood pressure patients, however, also the economically developed countries have a disappointing share of well-controlled hypertension. Unfortunately, on the 5 continents of the world, the guidelines provide different or very different recommendations for measuring blood pressure, making diagnosis, estimating cardiovascular risk, and setting a target value, although an attempt has been made in the recent years for developing "consensus" in specific issues. This study presents the different opinions and resolutions by analysing the ACC/AHA, ESC/ESH, NICE, Canadian and Australian guidelines. WHO and ISH resolutions were also concerned. We describe the mutual adjustment in theoretical and practical terms of the guidelines and the consensus that have already been established.

blood pressure, measurement of blood pressure, hypertension, risk factors, risk assessment, target value, role of age

prof. dr. KÉKES Ede (levelező szerző/correspondent): Pécsi Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék/University of Pécs, Clinical Center, Department of Cardiology; H-7624 Pécs, Ifjúság út 13. E-mail: kekesede@gmail.com
dr. VÁLYI Péter: Magyar Hypertonia Társaság, VALYTERÁPIA Egészségügyi és Szolgáltató Bt., Győr; Érgondnok Rendelőház, Sopron

Érkezett: 2020. szeptember 12. Elfogadva: 2020. szeptember 26.

https://doi.org/10.33616/lam.30.034

Az *irányelv* a Merriam–Webster-szótár szerint úgy értelmezhető, mint egy kötél a járókelő részére, amely segíti, hogy sikeresen átjusson egy akadály felett, vagy veszély esetén éppen visszafogja *(1)*. Az útmutató teszi lehetővé, hogy a legbiztonságosabb úton jussanak el az emberek a célig, a hegycsúcsig. Ez a gondolatmenet az orvos és a hozzá forduló ember kapcsolatát meghatározó terápiás irányelvek esetében úgy értelmezhető, hogy a szakma mesterei összegyűjtik az adott kérdésre vonatkozó bizonyítékokat (vizsgálatokat, elemzéseket),

1. táblázat. A hypertonia prevalenciája a fejlett gazdasági országokban, valamint a kezelt és célértéket elért (kontroll-) betegek százalékos aránya. Az életkor alapján korrigált adatok (7)

		Nők (%)			Férfiak (%)		
Ország	Év	prevalencia	kezelt	kontroll	prevalencia	kezelt	kontroll
Ausztrália	2012	33	65	38	39	55	28
Kanada	2016–2017	36	66	50	34	81	69
Finnország	2017	52	59	29	59	55	26
Németország	2008–2011	43	80	58	46	70	48
Írország	2009–2011	43	50	26	56	39	17
Olaszország	2008–2012	45	68	31	56	56	23
Japán	2015	40	55	29	56	52	24
Új-Zéland	2015–2016	41	62	35	45	55	28
Dél-Korea	2016	34	74	53	44	65	46
Spanyolország	2015	36	56	29	53	51	25
Anglia	2016	36	59	37	40	55	37
USA	2015–16	44	86	54	45	70	49

és mint szakértők, az adatok és saját tapasztalataik alapján fogalmazzák meg a helyes utat annak érdekében, hogy a klinikusok a betegek javára a legsikeresebben végezzék munkájukat a mindennapi gyakorlatban. Ebben a törekvésben különböző felfogások, értelmezések jutnak érvényre, és ez tükröződik számos, a hypertonia kezelését tárgyaló irányelvben *(2)*.

Sajnos nem alakult ki egységes, az „egész világra vonatkozó" irányelv, ami miatt egy-egy új koncepció, illetve az azt támogató elemzések eléggé eltérő álláspontokat alakíthatnának ki, különösen akkor, amikor a hypertonia mellett még a társbetegségeket, az életkor növekedésével együtt járó tényezőket (atherosclerosis, a fizikai és mentális állapot romlása, anyagcsere-betegségek) is figyelembe kell venni *(3)*.

Jelen közleményünkben a hypertonia ellátásával foglalkozó öt, a világon a legszélesebb körben alkalmazott irányelvnek [American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), Kanada, a brit National Institute for Health and Care Excellence (NICE), a European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC), Ausztrália] az összehasonlítását végeztük el, elemeztük az összhangot és az eltéréseket. A Magyar Hypertonia Társaság 2018. évi, a magas vérnyomás ellátását tárgyaló irányelve többnyire az európai útmutatót követi, ezért most ezt külön nem tárgyaljuk. Figyelembe vettünk más, hasonló tárgyú, a közelmúltban megjelent áttekintéseket is *(2, 4, 5)*.

A hypertonia kezelésének a fontosságát és hatását kívánjuk aláhúzni két, az összes földrészre kiterjedő epidemiológiai elemzéssel. Az egyik egy 90 országra kiterjedő tanulmány, amelyben 2010-ben 1,4 milliárdra becsülték globálisan a magas vérnyomásban szenvedők számát, és 2025-re 1,6 milliárd feletti előfordulásra számítanak *(6)*. A másik az NCD Risk Factor Collaboration 2019-ben megjelent tanulmánya, amelyben a gazdaságilag fejlett országokban a hypertoniások prevalenciáját, a kezelt és célértéket elért (kontrollált vérnyomású) betegek arányát mutatják be a legfrissebb adatok alapján *(7) (1. táblázat)*. Az adatokból látható, hogy még ezekben a gazdaságilag fejlett országokban sem kielégítő a célértéket elért betegeknek az aránya.

Az irányelvek kialakításában érvényesülő szempontok. Az ajánlások fokozatai és a bizonyítékok szintjei

Az első értékelési és összehasonlítási nehézséget az jelenti, hogy az irányelvek összeállítói a rendelkezésre álló adatokat eltérő módon közelítik meg és értelmezik. Ezt igazolja, amikor megnézzük az értékelési módszereket, az ajánlások fokozatait és a bizonyítékok szintjeit a különböző irányelvekben *(2. táblázat)*. A táblázatból látszik, hogy különböző szintű bizonyítékokat vesznek figyelembe, és ezek alapján eltérő ajánlásokat adnak az egyes irányelvekben. Egyrészt vannak nagyon leegyszerűsített szempontok (ausztrál irányelv), míg máshol (kanadai irányelv) összevonták az ajánlások fokozatait és a bizonyítékok szintjeit. A NICE, az ACC/AHA és az ESC/ESH fogalmazási és értelmezési meg-

2. táblázat. Az öt irányelv ajánlási osztályozása és a bizonyítékszintek (8–12)

Irányelvek	Ajánlás osztályozása	A bizonyítékok szintje
Ausztrália 2016	Erős: az előnyök egyértelműen jobbak, mint a hátrányok Gyenge: az előnyök kevésbé jobbak, mint a hátrányok	I = a II szintű vizsgálatok összegzése II = randomizált, kontrollált vizsgálat III-1 = pszeudo-random vizsgálat III-2 = komparatív vizsgálat kontrollal III-3 = kontroll nélkül IV = esetelemzés
Kanada 2020	A = randomizált vizsgálatok vagy azok összefoglalói, nagy megbízhatóság, a gyakorlatban jól alkalmazhatók B = kevésbé megbízható eredményű randomizált vizsgálatok vagy azok összefoglalói, extrapolálás alapján alkalmasak a gyakorlatban C = kisebb pontosságú/megbízhatóságú vizsgálatok vagy nem randomizált megfigyeléses vizsgálatok alapján D = csak szakértői vélemények	Nincs
USA 2017	I (erős) = előny>>>hátrány, IIa (közepes) = előny>>hátrány, IIb (gyenge) = előny>≥hátrány, III (nem megfelelő) előny = hátrány	A = kiváló RCT-k vagy metaanalízisek; B-R = randomizált, közepes kvalitású RCT-k vagy metaanalízis; B-NR = nem randomizált, közepes kvalitású RCT-k vagy metaanalízis; C-LD = korlátozott megbízhatóságú vizsgálatok vagy metaanalízisek; C-EO = szakértői vélemény
Európa 2018	I = ajánlott, hasznos, hatásos, IIa = javasolt IIb = megfontolható III = nem ajánlott	A = több RCT(és/vagy metaanalízis) B = egy randomizált és több nem randomizált vizsgálat C = kis vizsgálat, szakértői vélemény, retrospektív vizsgálat, regiszterelemzés
NICE 2019	A (erős) = megbízható, a gyakorlatban alkalmazható B = (közepes) a legtöbb esetben megbízható C = (közepes) ad bizonyos lehetőséget, de mérlegelés szükséges D (gyenge) = nagy óvatossággal alkalmazható	A (kiváló) = több I–II. szintű vizsgálat; B (jó) = 1–2 II. szintű vizsgált kis eltéréssel; C (megfelelő) = 1–2 III. szintű vizsgálat közepes eltéréssel; D (gyenge) = IV. szintű vizsgálat vagy I–III. szintű vizsgálat nagy eltéréssel

RCT: véletlenszerű betegbesorolásos (randomizált) kontrollált klinikai vizsgálat

közelítése hasonló, de itt is jelentős eltérések vannak elsősorban abban, hogy mely klinikai tanulmányok és milyen mértékben vehetők figyelembe az iránymutatások kidolgozásában. Ideje lenne az egységes állásfoglalás és a konszenzus kialakítása, mert egyes részszakterületeken a „konszenzuskonferenciák" sikerre vezettek (például a vérnyomásmérő eszközök validálása). Ennek értelmében jelenleg csak az erős (I. vagy A ajánlás, illetve I. vagy A szint), illetve a nem megfelelő (rossz, gyenge vagy III. szintű ajánlás, illetve III-3 vagy C–D szint) tekinthető egységesnek *(8–12)*.

A vérnyomás definíciója és stádiumai közötti különbségek

A „Systolic Blood Pressure Intervention Trial" (SPRINT tanulmány) hatására jelentősen megváltozott a magas vérnyomás értelmezése *(13)*. Emiatt a hypertonia definíciója és a stádiumbe-

3. táblázat. Az amerikai (ACC/AHA), az európai (ESC/ESH) és ausztrál hypertoniastádiumok

SBP (Hgmm)	és/vagy	DBP (Hgmm)	ACC/AHA 2017
<120	és	<80	normális BP
120–129	és	<80	emelkedett BP
130–139	vagy	80–89	1. stádium
140–159	vagy	90–99	2. stádium
≥160	vagy	≥100	3. stádium
SBP (Hgmm)	**és/vagy**	**DBP (Hgmm)**	**ESH 2018, ausztrál 2016**
<120	és	<80	optimális
120–129	és/vagy	80–84	normális
130–139	és/vagy	80–89	emelkedett normális
140–159	és/vagy	90–99	1. stádium
160–179	és/vagy	100–109	2. stádium
≥180	és/vagy	≥110	3. stádium
140	és	<90	ISH

BP (blood pressure): vérnyomás, SBP: szisztolés vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás, ESH: European Society of Hypertension

4. táblázat. Az angol (NICE) hypertoniastádium beosztása (12)

Normális	1. stádium	2. stádium	Súlyos hypertonia
<140/90 OBPM vagy <135/85 HBPM	≥140/90 OBPM vagy ≥135/85 HBPM	≥160/90 OBPM vagy ≥150/95 HBPM	≥180 SBP vagy ≥110 DBP

OBPM: az orvosi rendelőben mért vérnyomás, HBPM: az otthoni ellenőrzés során mért vérnyomás, egyéb rövidítéseket lásd a korábbi táblázatokban

osztások is jelentősen eltérnek egymástól az egyes irányelvekben. A legnagyobb eltérés az ACC/AHA, illetve az európai és az ausztrál irányelvek között látható *(11, 14, 15)*. Az amerikai meghatározás szerint a 120/80 Hgmm alatti vérnyomás a normális és a 120–129/<80 Hgmm közötti értéket már „emelkedett" vérnyomásnak tekintik. Az utóbbi a régebbi „prehypertension" kritériumot helyettesíti *(16) (3. táblázat)*.

A NICE ezektől eltérő módon adja meg a hypertoniastádiumokat *(12) (4. táblázat)*.

Az új amerikai irányelv következménye, hogy lényegesen több lett a hypertoniások száma. A NHANES felmérés szerint az USA-ban 1999-től 2016-ig a hypertoniás férfiak becsült száma 46,6 millióról 55,2 millióra, a nők esetében 40,4 millióról 53 millióra növekedett *(17)*. Ennek azonban elsősorban a prevencióban van jelentősége, ugyanis az amerikai irányelv új kritériumai szerinti hypertonia nem feltétlenül jelent gyógyszeresen kezelendő magas vérnyomást. Inkább a megfelelő vérnyomásmérési módszer alkalmazására, az életmód-változtatásra, a gyakoribb ellenőrzésekre, a társuló kockázati tényezők figyelembevételére, illetve a már atherosclerosisos eredetű cardiovascularis betegségben szenvedő, vagy arra igen nagy kockázatú személyek esetében a korábban emelkedett-normálisnak vagy határérték-hypertoniának tartott vérnyomás esetében is a korai és hatékony beavatkozásra hívja fel a figyelmet *(14)*.

Az izolált szisztolés hypertoniát (ISH) az amerikai irányelv nem említi a stádiumoknál, de külön tárgyalja és itt is érvényesül az új irányelv hatása, illetve ez az izolált szisztolés hypertoniát megelőző állapotnak, a „preISH" fogalomnak a bevezetésével járt *(18) (5. táblázat)*.

A különbségek ellenére, az alapvetően hasonló beosztás lehetővé teszi az adatok és ajánlások összehasonlítását.

A hypertoniás személyek cardiovascularis kockázatának megítélésében fennálló különbségek

A cardiovascularis (CV) kockázat meghatározása az első lépés a bizonyítékokon alapuló kezelési stratégiában. Ebben a kérdésben viszonylag közelebb vannak egymáshoz a vezető irányelvek, hiszen a döntő elem, hogy a kis vagy közepes CV kockázatú egyéneket (kategóriákat) el lehessen különíteni a nagy vagy igen nagy CV kockázatú betegektől. A legnagyobb egyetértés abban van, ha az egyén tünetmentes, nem mutatható ki szervi elváltozás (például balkamra-hypertrophia), nincs társbetegség (diabetes; krónikus vesebetegség, KVB; ischaemiás szívbetegség, IHD) vagy kiugróan magas vérnyomás vagy koleszterinszint, akkor 2–4 évente indokolt az úgynevezett általános (globális) CV kockázatot meghatározni a kockázati pontérték („score") figyelembevételével (I. A–I. B szintű bizonyíték alapján). A globális kockázatbecslésnél jellemző módon hasonló tényezők [kor, nem, testmagasság, testsúly, testtömegindex (BMI), össz-, HDL-koleszterin, vérnyomás, antihipertenzív kezelés, diabetes és dohányzás] szerepelnek. Egyező az álláspont abban is, hogy az évi egyszeri 12 elvezetéses EKG készítése – 40 év felett– indokolt. Az egyes pontrendszerek közötti eltérés abból adódik, hogy milyen nagyságú és életkor-tartományú adatbázisból merítették a statisztikai-matematikai egyenletekhez az adatokat. Az eltéréseket növelheti, hogy a felmérések milyen időszakra vonatkoznak, milyen klinikai eseményeket vettek figyelembe, valamint hogyan ítélik meg a kockázati fokozatokat. Ezeket a különbségeket mutatjuk be a *6. táblázatban*, amelyben az említett öt irányelvben szereplőkön kívül a WHO új globális kockázatbecslését is bemutatjuk. Ez utóbbi nagyon hasonlít az európai Heart Score

5. táblázat. Az ISH értelmezése az AHA, illetve ESC/ESH irányelv szerint

ISH (Hgmm)		SBP (Hgmm)		DBP (Hgmm)	Irányelv
120–139	140–159	160–179	≥ 180	<90 Hgmm	
pre-ISH	1. stádium	2. stádium	3. stádium	<90 Hgmm	AHA 2017
	1. stádium	2. stádium	3. stádium	<90 Hgmm	ESH 2018

ISH: izolált szisztolés hypertonia

6. táblázat. A vezető irányelvekben szereplő CV kockázatbecslést végző pontrendszerek (19–24)

Lakosság	USA	Kanada	Európa	Anglia	Ausztrália	Világ
Ajánlás	AHA 2019	CCS 2020	ESC 2018	NICE 2019	NHF 2016	WHO 2019
Mérési tartomány (év)	20–79	30–80	40–65	20–84	45–74	40–70
Kockázati értékelés	10 éven belül ASCVD	10 éven belül CVD	10 éven belül végzetes CVE	10 éven belül szívbetegség vagy stroke	5 éven belül CVE	10 éven belül CVE
Score-elnevezés	ASCVD risk PredictorPlus	Framingham score	Heart SCORE	QRisk2–3	Abs. CV risk	WHO/ISH risk score
Fokozatok	≥20%	≥15%	≥10%	≥10%	≥15%	≥40%
	7,5–19,9	5–14%	5–10%	5–10%	10–15%	30–39,9
	5–7,5	<5%	1–5%	<5%	<10%	20–29,9
	<5%		<1%			10–19,9
						<10%

ASCVD: atherosclerosisos cardiovascularis betegség (atherosclerotic cardiovascular disease), CVD: cardiovascularis betegség, CVE: cardiovasularis esemény (cardiovascular event)

táblához, de más beosztásban és értékelésben *(19–24)*.

A pontrendszerek értéke a primer prevencióban nehezen megítélhető, mert bár összefüggnek a főbb CV morbiditással és mortalitással, de az összefüggések a metaanalízisek eredményei alapján nem túl szorosak. Burkoltan egyéb gondok is vannak. Erre példa a Heart Score, melynek a tábláját az eredeti formában használja az európai irányelv, azonban 2011-ben módosították, és az online kalkulátor már két formában jelenik meg (a hagyományos és BMI-re alapozott) *(25)*. Ezért – helyesen – kialakult egy olyan koncepció, hogy a kockázat nagyságát összetett módon, több tényező figyelembevételével kell megállapítani, de a figyelembe vett tényezők száma, azok súlyozása jelentős mértékben eltér az egyes irányelvekben. Így jelentek meg olyan „konszenzusok", melyek már alkalmasak arra, hogy megítéljük – adott esetben a hypertonia kezelésében – a CV kockázat mértékét *(25–27)*. Ennek egyik legjellemzőbb példája az ESC/ESH 2018. évi irányelve, amelyben a kockázati kategóriák meghatározásakor a score-pontérték csak egy elem *(11) (7. táblázat)*.

Hasonló megközelítést alkalmaz az Egészségügyi Világszervezet (WHO) munkacsoportja is, mely igen nagy adatbázissal rendelkezik, és az egész világra kiterjedő elemzést korrekt módszerrel validálták. Ez a modell a klasszikus kockázati tényezőkön (klinikai és laboratóriumi) kívül számos más tényezőt is figyelembe vesz, mint az ülő munkavégzést, a családban korán fellépő CV betegséget, a kóros trigliceridszintet, a C-reaktív proteint, a homociszteint, a magas pulzusszámot, a microalbuminuriát, nőknél a korai menopauzát *(28)*.

7. táblázat. A cardiovascularis kockázat értékelése az ESC/ESH irányelvében

Kategória	Kritériumok
Igen nagy kockázat	Dokumentált CVB (klinikai kép vagy képalkotás) – CVB klinikai (ISZB, stroke, TIA, AoAn., PAD) – Képalkotás alapján CVB (angio, echo. ≥50% sten.) DM szervkárosodással Több nagy kockázatot jelentő tényező KVB (eGFR <30) 10 éves Heart SCORE ≥10%
Nagy kockázat	Egy kockázati tényező súlyos mértéke (koleszterin >8 mmol/l, familiáris hypercholesterinaemia, hypertonia st. 3.) DM szervkárosodás nélkül Hypertoniás LVH KVB (eGFR 30–59) 10 éves Heart SCORE 5–10%
Közepes kockázat	10 éves Heart SCORE ≥1 – <5% Hypertonia st. 2.
Alacsony kockázat	10 éves Heart SCORE <1%

CVB: cardiovascularis betegség, ISZB: ischaemiás szívbetegség, TIA: tranziens ischaemiás attak, AoAn: aortaaneurysma, PAD: perifériás verőérbetegség, DM: diabetes mellitus, KVB: krónikus vesebetegség, LVH: balkamra-hypertrophia

A NICE új terápiás irányelvében a 10 éves CV kockázat értékelésénél a Qrisk-2 vagy Qrisk-3 pontrendszer használatát javasolják olyan egyéneknél, akiknél a kockázatfelmérés még nem történt meg és nincs ismert CV betegség, 1-es típusú diabetes mellitus, 60 ml/perc/1,73 m^2 alatti glomerularis filtrációs rátával (GFR), vagy microalbuminuriával, vagy familiáris hypercholesterinaemia *(12)*. Ez az irányelv kimondja, hogy 80 év alatti életkorban nagy kockázatúnak az a személy tartandó, akinél CVB, krónikus vesebetegség vagy diabetes mutatható ki, illetve a globális CV kockázat ≥10% *(22, 29)*. A klinikai gyakorlat-

8. táblázat. A QRISK 2–3 és JBS-3 CV kockázatbecslő módszerek alapadatai (22, 29, 30)

Kalkulátor	QRISK-2 (2011)	QRISK-3 (2017)	JBS-3 risk (2016)
Értékelés	10 éves CVB/élettartam	10 éves CV betegség/élettartam	10 éves CV becslés, egészséges élettartam, optimális élettartam túlélése, beavatkozás hatása
Populáció	2,29 millió	7,8 millió	575 782
Mérési tartomány	35–74	25–84	>40 év
Kockázati tényezők	QRISK-2 faktorok + CV betegség stádiumok, SBP, migrén, szteroid használata, SLE, antipszichotikum használata, mentális zavar, HIV/AIDS, erectilis diszfunkció	kor, nem, etnikum, SBP, dohányzás, DM, összkoleszterin/HDL-koleszterin, BMI, korai családi ischaemiás szívbetegség, hypertonia miatti kezelés, pitvarfibrilláció, rheumatoid arthritis, CV betegség	kor, nem, etnikum, BMI, dohányzás, DM, CV betegség, SBP, korai családi CV betegség, rheumatoid arthritis, összkoleszterin

ban az érintett személy által felmért, a Joint British Societies által kidolgozott CV kockázatértékelő rendszer 3. változatát (JBS-3) is alkalmazzák, amelynek az eredményességét az antihipertenzív és antilipid kezelésben is igazolták *(30) (8. táblázat)*. Ezek a CV (szívesemény vagy stroke) kockázatot elemző rendszerek a 10 éves kockázatbecslésen túl élettartambecslést is tartalmaznak, bemutatják, hogy a kockázati tényezők befolyásolásával milyen célokat lehet elérni, lehetővé teszik az összehasonlítást a hasonló korú, nemű és optimális életvitelű egyénekkel. Ezzel a komplex megközelítéssel serkenteni kívánják a lakosságot a helyes életvitelre. A három módszert Anglián kívül Skóciában, Walesben, Írországban és több nyugat-európai országban is alkalmazzák.

A 2017. évi új amerikai, a hypertonia kezelését tárgyaló ACC/AHA irányelvben a CV kockázat megítélése eltér a többi legújabb prevenciós irányelvben rögzített kategóriáktól *(14, 19)*. Az atherosclerosisos cardiovascularis betegségek (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD) kockázatát becslő pontrendszer hatásköre szélesebb, mint a többi pontrendszeré, mert minden ilyen eredetű betegség (a perifériás verőérbetegség is) és esemény rizikóját felméri a 40–79 éves életkorú személyekben. A figyelembe vett tényezők [kor, nem, etnikai hovatartozás, szisztolés vérnyomás, diasztolés vérnyomás, összkoleszterinszint, nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin (HDL-koleszterin), kis sűrűségű lipoprotein-koleszterin (LDL-koleszterin), dohányzás, magas vérnyomás, prevenciós céllal szedett gyógyszerek (statin, acetilszalicilsav)] alapján négy kategóriát (kis, határértékű, közepes, nagy) különböztet meg a prevenciós irányelv *(31, 32) (6. táblázat)*. Ugyanakkor a hypertoniás terápiás irányelvben a terápia elindításánál, illetve a célvérnyomás meghatározásnál csak két kategóriát (10% alatt és ≥10%) használnak (*14*). Az ASCVD kockázatbecslés alapja nem nagyon erős, nem alapul véletlenszerű betegbesorolásos (randomizált) vizsgálatokon [I. B-NR szintű bizonyíték (nem randomizált, közepes kvalitású RCT-k vagy metaanalízis)] *(2)*. A CV kockázat értelmezésnél azonban az amerikai irányelv is figyelembe veszi az egyéb klinikai tényezőket [társbetegségek, menopauza, metabolikus szindróma, gyulladásos tényezők, testtömegindex (BMI)], valamint a képalkotói [coronariaartéria-kalciumpontérték (coronary artery calcium), CAC] és laboratóriumi vizsgálatok (triglicerid, nagy érzékenységű C-reaktív protein, hs-CRP) eredményeit.

Más, a CV kockázatot átfogóan értékelő pontrendszerek (például Reynolds risk score) is ismertek. Ezekre azonban a hypertoniás irányelvekben csak utalások vannak.

A Kanadai Kardiológus Társaság (CCS) irányelve (*9*) – mivel saját adatbázisuk nincs – a globális CV kockázatot a Framingham-pontrendszer alapján becsüli meg és három kategóriát különít el *(6. táblázat)*. A nagy és a kis kockázati kategóriát a pontrendszeren túl is definiálja: nagy a kockázat, ha klinikai vagy szubklinikai CV betegség, krónikus vesebetegség (nem diabeteses nephropathia, proteinuria <1 g/nap, becsült GFR 20–59 ml/perc/1,73 m^2) mutatható ki, az általános kockázat ≥15%, az életkor ≥75 év. Kismértékű a kockázat, ha nincs szervkárosodás vagy nincs kockázati tényező.

A pontrendszerekkel számos gond van:

– életkor: 40 év alatt és időskorban (65 év felett) különböző a kockázat, amit az egyes modellek nem vesznek figyelembe;

– az értékelés alapját szolgáló adatok, események különbözőek, a Heart Score a halálos kimenetelű CV eseményeket, a Qrisk a coronariabe-

tegség (coronary artery disease, CAD), a stroke és tranziens ischaemiás attak (TIA) megjelenését, az ASCVD kockázati pontérték az első atherosclerosisos eredetű eseményt veszi figyelembe;

– alapvetően másképpen kell értékelni, ha van CV betegség, diabetes, krónikus vesebetegség, vagy nincs;

– a geográfiai különbségek (életmód, életvitelkülönbségek) miatt egységes pontrendszert nem is lehet alkalmazni.

Az egységes CV kockázatbecslés prediktív algoritmusára tett első komoly kísérlet az U-Prevent koncepció, amelyet 2019-ben az EAPC (European Association of Preventive Cardiology) tett közzé. Ennek lényege, hogy az ismert és hitelesített kockázatbecslő módszereket együttesen alkalmazza, figyelembe veszi a fenti populációs sajátosságokat és az egyéni különbséget, egyúttal javaslatot tesz a megelőzéssel, illetve kezeléssel kapcsolatban *(33)*. A stratégia részletes bemutatására nincs lehetőség.

Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy bár a CV kockázat megközelítésének koncepciója a különböző irányelvekben hasonlít egymáshoz, a CV kockázatbecslés – *Khambhati* és munkatársai szavaival élve – művészet *(34)*. A közös elképzelést az alábbi gondolatsorral tudjuk legjobban illusztrálni, melyben a végső terápiás döntés a kezelőorvos kezébe kerül *(1. ábra)*. A személyre szabott ellátás koncepciója alapján az összes tényező figyelembevételével lehet eljutni a helyes terápiás döntésekhez, mert az egyes tényezők összefüggnek egymással, egymásra hatnak. Ez azt is jelenti, hogy a legtöbb esetben a kezelőorvos egyedi kockázati profilt készít és egyénenként dönti el, hogy az adott szituációban (kor, általános állapot, társbetegségek stb.) melyik a legmegfelelőbb terápia.

1. ábra. A cardiovascularis-metabolikus kockázatbecslés alapján kialakított egyedi kockázati profil meghatározása az egyén (a beteg) életvitelének a befolyásolása, illetve a kezelés érdekében

A vérnyomásmérési módszerek jelentősége

A mérés technológiája, a mérőeszközök megbízhatósága, valamint a mérési protokoll ma már alapvető fontosságú minden irányelvben és ezeknek a pontos megfogalmazása külön munkacsoportok feladata. Ebben a kérdésben a már korábban említett SPRINT tanulmány újra felkavarta az eddigi stabilnak gondolt álláspontokat és azt eredményezte, hogy a vélemények közeledtek egymáshoz. A közeledés hatására a 2019. évi ACC/AHA állásfoglalásban már egy egyesített (európai és USA-vélemény) vérnyomásmérési protokoll jelent meg *(35)*. Ennek nagy jelentősége van, mert mindegyik irányelv megközelíti vagy teljesíti ezt az általános eljárásrendet *(9. táblázat)*. Más kérdés, hogy a gyakorlatban milyen mértékben alkalmazzák az útmutatást a kezelőorvosok.

9. táblázat. A pontos vérnyomásmérés alapelvei (34)

Mérési lépcsők	Instrukciók
1. Előkészítés	Ülő helyzet támasszal, 3-5 perc várakozás, de AOBP eszköznél 2-3 perc, ruházat eltávolítása a mérési helyről + egyéb ismert előkészület
2. Mérés	Csak validált eszköz (ismételten kontrollált). A kar elhelyezése, a karméretnek megfelelő mandzsetta, közepe a sternum közepének a magasságában (jobb pitvar szintje), + egyéb ismert technika
3. Mérési érték	Első vizitnél mindkét felkaron, utána a nagyobb értékű, ismételt mérés 1-2 perc szünettel + egyéb ismert technika
4. Dokumentálás	SBP, DBP adat rögzítése, a gyógyszerbevétel ideje, vérnyomásnapló
5. Konzultáció	Mérési eredmény közlése és magyarázat a betegnek

AOBP: automata oszcillometriás vérnyomásmérő (a többi rövidítést lásd korábban)

10. táblázat. Az AHA, ESH, CCS, ISH és ESH irányelve alapján a rendelői, otthoni és a 24 órás monitorozott vérnyomásértékek összefüggése

Irányelv	OBPM	HBPM	ABPM nappali	ABPM éjjeli	ABPM 24 órás
AHA 2017	120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
AHA	130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
AHA	140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
ESH 2018	140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
CCS 2020	AOBPM 135/85 OBPM 140/90	135/85	135/85		130/80
ISH 2020	140/90	135/85	135/85	120/70	130/80

OBPM: orvosi rendelőben történő vérnyomásmérés, AOBPM: automata oszcillometriás készülékkel történő vérnyomásmérés, HBPM: otthoni vérnyomásmérés, ABPM: ambuláns vérnyomás-monitorozás

Ez a konszenzus sok mindent magába foglal. A megbízható mérőeszközök kiválasztása, használata, validálása és folyamatos ellenőrzése megoldott feladat, és létrejött az egységes, az egész világra kiterjesztett AAMI/ESH/ISO standard *(36)*. Sajnos a gyakorlatban a megfelelően hitelesített mérőeszközök kiválasztásában, a karmandzsetta mérete tekintetében igen nagy hiányosságok vannak annak ellenére, hogy ezek megismerése egyszerű, könnyen hozzáférhető (www.dableducational.org). A konszenzus magába foglalja azt is, hogy a vérnyomás otthoni ellenőrzése során indokolt a naponta két időpontban történő (alkalmanként 3-szor egymás után) mérés (reggel és este a gyógyszerbevétel előtt), másrészt a hypertonia diagnózisának a megállapításakor a leghelyesebb (optimális) 7 napon keresztül naponta két időpontban mérni a vérnyomást és az utóbbi 6 napon mért vérnyomásokat átlagolni, ami alapján egyúttal a vérnyomás-variabilitást is értékelni tudjuk *(37–41)*. A 2020-ban megjelent International Society of Hypertension (ISH) irányelv is lényegében ezt a mérési algoritmust javasolja *(42)*.

Külön beszélnünk kell a programozott automata oszcillometriás vérnyomásmérőkkel történő mérésről (AOBPM), mert ezeknek a készülékeknek az általános használata a rendelőkben közelebb hozza az otthoni vérnyomás-ellenőrzést (HBPM) és a nappali ambuláns vérnyomásmonitorozás (ABPM) átlagértékeit *(34)*. A CAMBO tanulmányban bizonyították, hogy az AOBPM és a nappali ABPM-átlagérték, valamint a HBPM között igen kicsi (2,3 Hgmm) átlagos különbség van *(38)*.

A 2020-ban megjelent kanadai hypertonia-irányelv *(9)* néhány megfogalmazását külön is ki kell emelni. Hangsúlyozzák, hogy az AOBPM akkor a legmegbízhatóbb módszer, amikor a validált oszcillometriás mérőeszköz – az ismert feltételek mellett – 1-2 perces időközökben automatikusan végzi a méréseket és az orvos csak az első mérést ellenőrzi módszertani szempontból, majd magára hagyja a beteget. Az eszköz az első mérést kihagyja, a többiből (legalább három mérés) átlagot számol, és ez adja a végső eredményt. Amikor nem programozott automataeszközzel történik a mérés, hanem az egészségügyi személyzet méri oszcillometriás készülékkel a vérnyomást (OBPM), akkor is legalább három mérést kell elvégezni, az elsőt figyelmen kívül hagyni és a másik kettőt átlagolni (optimális esetben addig kell mérni a vérnyomás, amíg a két egymást követő érték különbsége <5 Hgmm). Diabetes mellitus esetén, ha három egymást követő napon a vérnyomás ≥ 130/80 Hgmm (OBPM), a hypertonia diagnózisa megállapítható. Diabetes hiányában, az AOBPM során ≥ 135/85 Hgmm, OBPM-kor ≥ 140/90 Hgmm jelenti a magas vérnyomás diagnózisának a megállapítását. A hypertonia diagnózisának az első alkalommal történő megállapításához hét egymást követő napon reggel és este HBPM-et kell végezni, az első napi mérési eredményeket figyelmen kívül kell hagyni, és az utolsó hat nap átlagát kell megadni. Külön kiemelik, hogy aritmia (például pitvarfibrilláció) esetén a mérést többször meg kell ismételni.

Ma már olyan hitelesített automata oszcillometriás vérnyomásmérők is forgalomban vannak, melyek felismerik az aritmiát (például a pitvarfibrillációt), automatikusan több mérést végeznek és a mérési eredményeket átlagolják (például Omron, Mikrolife) *(43)*.

Az otthoni vérnyomásmérés fontosságát mindegyik irányelv elismeri és kiemeli, mégis a lényeges különbséget lehet felfedezni, ha a klinikai (rendelői), az otthoni (HBPM) és az ABPM során mért értékeket az ESH és az ACC/AHA kritériumrendszere alapján hasonlítjuk össze *(10. táblázat)*. A táblázat legfőbb érdekessége, hogy az AHA és az ESH a 140/90 Hgmm rendelői értékhez azonos HBPM- és ABPM-értékeket helyez mellé, ellenben az AHA és CCS a 120/80,

11. táblázat. Az idős korcsoportokban kialakuló patofiziológiai elváltozások és kockázatok (Benetos és munkatársai adatai alapján (48)

Kor	SBP	DBP	Patofiziológia	Fő kockázat	Kockázatjelző
65–80 év	↑	↑	kóros PVR és stif.	CV komplikáció, kogn. diszf.	magas SBP
65–80 év	↑	↔↓	kóros stiffness	CV komplikáció, kogn. diszf.	magas SBP, alacsony DBP, PP nő
>80 év	↑	↔↓	kóros stiffness	CV komplikáció, elesés,	magas PP alacsony DBP, orthost. hypotonia
>80 év	↔↓	↔↓	kóros stiffness és CoM	CV komplikáció, elesés, önkontrollzavar	normális/magas SBP, alacsony DBP, norm. vagy magas PP, orthost. hypoton.

SBP: szisztolés vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás, PP: pulzusnyomás, ↔: nem változik, PVR: perifériás érellenállás, CV: cardiovascularis, orthostat. hypoton: orthostaticus hypotonia, CoM: komorbiditás, kogn. diszf.: kognitív diszfunkció

130/80 és 135/85 Hgmm-es értékeknél a rendelői, a HBPM- és a nappali ABPM-értékeket egyformának mondja. Ez utóbbi azt feltételezi, hogy az alacsonyabb értékeknél a rendelői AOBPM-érték, a HBPM- és a nappali ABPM-érték gyakorlatilag ugyanaz, ha a rendelőben automatikus oszcillációs vérnyomásmérőt használnak. Véleményünk szerint is az új, pontos protokoll szerint (AOBPM) végzett mérés alapján ezek az értékek közelednek egymáshoz. *Salasar* szellemes elgondolása szerint a legjobb az a módszer, amikor a beteg a rendelőben vagy a (megfelelő) várótérben programozható automatikus oszcillometriás készülékkel maga méri meg a vérnyomását, így a fehérköpeny-reakciót is nagy valószínűséggel ki lehet küszöbölni *(44)*. Ezt vallja a kanadai irányelv is. Következésképpen, minél pontosabban és megbízhatóbban mérjük a vérnyomást a rendelőben, annál jobban közelít a rendelői mérés értéke a HBPM-hez és a reggeli vagy nappali ABPM-értékéhez.

Az életkor figyelembevétele a terápiás irányelvekben

A legnagyobb vitát és különbségeket a célvérnyomás meghatározásakor az életkor hatása váltotta ki, valamint, hogy az életkor növekedésével párhuzamosan az idős (≥65 év) és nagyon idős (≥80 év) hypertoniás betegek esetében mi a helyes állásfoglalás. A kérdést legjobban *Currie* és *Delles* foglalták össze *(45)*. Szerintük a túlzottan alacsony célnyomás, a jelentősen megnövekedett érfali merevséggel („stiffness") összefüggő alacsony diasztolés nyomással és a megnövekedett pulzusnyomással rontják az életkilátásokat, de a kialakuló mellékhatásokkal (orthostaticus hypotonia, rossz coronariaáramlás) is számolni kell *(46–48)*. Az idős korcsoportokban kialakuló patofiziológiai, keringésdinamikai változásokat és azok következményeit a *11. táblázatban* mutatjuk be. Ugyanakkor az is biztos, hogy ma már nem fogadhatjuk el a HYVET tanulmányban alkalmazott 150/80 Hgmm-es célértéket sem *(46)*. *Naylor* munkacsoportja bebizonyította, hogy a 140 Hgmm feletti szisztolés vérnyomás mint célérték, növeli a CV események gyakoriságát *(49)*. Ennek megfelelően a szisztolés vérnyomás 130–139 Hgmm közötti célértéke kedvezőnek látszik időskorban is. Ugyanakkor abban is egyetértés kezd kialakulni, hogy szét kell választani a 65–79 év és a 80 év feletti korcsoportokat, mert a nagyon idős egyéneknél speciális tényezőket (általános fizikai és mentális állapot, multimorbiditás) is figyelembe kell venni, és egyedileg meg kell határozni a vérnyomás-monitorozási és a kezelési célértékek (egyedi célérték) rájuk vonatkozó tartományait *(47, 48)*.

Irodalom

1. Guideline. Merriam-Webster website. https://www.merriam-webster.com. Letöltve: 2018.december 12.
2. *Bakris G.* Similarities and differences between the ACC/AHA and ESH/ESC guidelines for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a perspective. *Circ Res 2019;124:969-71. https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314664*
3. *Anker D, Santos-Eggimann B, Santschi V, et al.* Screening and treatment of hypertension in older adults: less is more? *Public Health Reviews 2018;39:26. https://doi.org/10.1186/s40985-018-0101-z*
4. *Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, et al.* The global burden of hypertension exceeds1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertens 2019;37:1148-53. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002021*
5. *World Health Organization.* Draft comprehensive global monitoring framework and targets for the prevention and control of noncommunicable diseases. *2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_8-en*
6. *Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al.* Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis

of population-based studies from 90 countries. *Circulation 2016;134:441-50. https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018912*
7. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).* Long-term and recent trends in hypertension awareness,treatment, and control in 12 high-income countries:an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet 2019;394:639-65. https://doi.org/10.7554/elife.13410.019*
8. *Hillier S, Grimmer_Somers, Merlin T, et al.* An Australian method for formulating and grading rtecomendations in evidence-based clinical guidelines. *BMC Med Res Methodol 2011;11:23. https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-23*
9. *Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al.* Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Canadian Journal of Cardiology 2020;36:596-624.*
10. *Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al.* 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. Methodology and evidence review. *J Am Coll Cardiol 2010;56:e555-6.*
11. *Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J 2018;36:1953-2041. https://doi.org/10.1201/b17072-61*
12. *NICE (National Institute for Health and Care Excellence).* Hypertension in adults: diagnosis and management. *(NG 136) 28 August 2019. p. 1-41. www.nice.org.uk/guidance/ng136. ISBN 978-1-4731-3503-1*
13. *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) Research Group.* A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med 2015;373: 2103-16. https://doi.org/10.1056/nejmoa1511939*
14. *Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al.* 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension 2018;71:e13-e115. https://doi.org/10.7326/m17-3203*
15. *National Heart Foundation of Australia.* Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults-2016. *Melbourne: National Heart Foundation of Australia; 2016.*
16. *Casey DL, Thomas RJ, Bhalla V, et al.* 2019 AHA/ACC high blood pressure performance and quality measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019;12:e000057.*
17. *Dorans KS, Mills KT, Liu Y, et al.* Trends in prevalence and control of hypertension according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Guideline. *J Am Heart Assoc 2018;7:e008888. https://doi.org/10.1161/jaha.118.008888*
18. *Bavishi C, Goel S, Messerli FH.* Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *Amer J Med 2016;129: 1251-7. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.032*
19. *Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE.* Use of risk assessment tools to guide decision making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation 2019;139:e1162-e1177. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000638*
20. *D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation 2008;117:743-53. https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.699579*
21. *Conroy RM, Pyörala K, Fitzgerald AP, et al.* Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE. *Eur Heart J 2003;24:987-1003. https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3*
22. *Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P.* Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ 2017;357:j2099. https://doi.org/10.1136/bmj.j2099*
23. Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk www.heartfoundation.com.au. National Vascular Disease Prevention Alliance Australia. ISBN: 978-0-9872830-1-6 www.heartfoundation.com.au 2012
24. *The WHO CVD Risk Chart Working Group.* World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health 2019;7: e1332-45 Published Online September 2, 2019.*
25. *Collins DRJ, TompsonAC, Onakpoya IJ, et al.* Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open 2017;7:e013650. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013650*
26. *Kékes E, Kiss I.* Útvesztők és iránytű a cardiovascularis kockázati tényezők prognosztikai értékéről. *LAM 2017;27 (4-5):167-76.*
27. *Cooney MT, Dudina AL, Graham IM.* Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol 2009;54:1209-27.*
28. *The WHO CVD Risk Chart Working Group.* World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health 2019;7:e1332-45.*
29. *Collins GS, Altman DG.* Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ 2012;344:e4181. https://doi.org/10.1136/bmj.e4181*
30. *Patel RS, Lagord C, Waterall J, et al.* Online self-assessment of cardiovascular risk using the Joint British Societies (JBS3)-derived heart age tool: a descriptive study. *BMJ Open 2016;6: e011511. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011511*
31. *Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, et al.* Estimating longitudinal risks and benefits from cardiovascular preventive therapies among medicare patients: The million hearts longitudinal ASCVD risk assessment tool. *J Amer Coll Cardiol 2017;69(12):1617-36. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000467*
32. *American College of Cardiology.* ASCVD Risk Predictor Plus. Available at: *http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/.2019*
33. *Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al.* Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol 2019;26 (14):1534-44. https://doi.org/10.1177/2047487319846715*
34. *Khambhati J, Allard-Ratick M, Dhindsa D, et al.* The art of cardiovascular risk assessment. *Clinical Cardiology 2018; 41:677-84. https://doi.org/10.1002/clc.22998*
35. *Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al.* Measurement of blood pressure in humans. A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension 2019;73:35-66. TBD 2019.*
36. *Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al.* A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens 2018;36:472-8. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001634*
37. *Stergiou GS, Palatini P, Asmar R, et al.* Blood Pressure Measurement and Hypertension Diagnosis in the 2017 US Guidelines. First things first. *Hypertension 2018;71:963-5. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.10853*
38. *Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al.* Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. CAMBO study. *BMJ 2011; 342:d286. https://doi.org/10.1136/bmj.d286*
39. *Powers BJ, Olsen MK, Smith VA, et al.* Measuring blood pressure for decision making and quality reporting:where and how many measures? *Ann Intern Med 2011;154:781-8,*

W-289-W-90. https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00005
40. *Liziczai I.* A vérnyomásmérés eszközeinek nemzetközi előírásai, követelmények. A jelenleg forgalomban lévő eszközök bemutatása. *Hyp & Neph 2018;22(Suppl.3):30-41. https://doi.org/10.33668/hn.23.005*
41. *Kékes E, Kiss I.* Vérnyomás variabilitás mérése és klinikai értéke. *Orv Hetil 2014;155(42):1661-72.*
42. *Unger T, Borghi C, Charchar F, et al.* 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension 2020;75:1334-57. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026*
43. *Kékes E.* Hypertonia és pitvarfibrilláció II. rész A pitvarfibrilláció szűrése a betegek aktív közreműködésével. Új telemedicinális eszközök. *Hyp & Neph 2019;23:41-6. https://doi.org/10.33668/hn.23.007*
44. *Salazar MR, Espeche WG, Stavile RN, et al.* Could self-measured office bloodpressure be a hypertension screening tool for limited-resources settings? *Journal of Human Hypertension 2018;32:415-22.*
45. *Currie G, Delles C.* Blood pressure targets in the elderly. *Journal of Hypertension 2018;36:234-6. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001576*
46. *Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. HYVET trial. *N Engl J Med 2008;358:1887-98. https://doi.org/10.1056/nejmoa0801369*
47. *Kei A, Takayoshi O, Atsushi S, et al.* Cardiovascular risk and blood pressure lowering treatment among elderly individuals. *Journal of Hypertension 2018:36(2):410-8.*
48. *Benetos A, Petrovic M, Strandberg T.* Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res 2019;124:1045-60. https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313236*
49. *Nayor M, Duncan MS, Musani SK, Xanthakis V, LaValley MP, Larson MG, et al.* Incidence of cardiovascular disease in individuals affected by recent changes to US blood pressure treatment guidelines. *J Hypertens 2018;36:436-43. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001570*

eLitMed.hu
TÁJÉKOZÓDJON NÁLUNK!
Olvassa hiteles szakfolyóiratainkat online az eLitMed.hu-n!

Atherosclerosis: Egy ősi folyamat új értelmezésben

Reiber István

Az atherosclerosis folyamata gyermekkorban kezdődik és a szervezet haláláig tart. A legtöbb cardiovascularis betegség és halálozás hátterében atheroscleroticus érelváltozások állnak. A folyamat maga több ezer éves, de komplex patofiziológiáját csak mára kezdjük ismerni és érteni. A ma rendelkezésre álló bizonyítékok alapján úgy gondoljuk, hogy az atherosclerosis a nagy és közepes artériák olyan krónikus gyulladásos betegsége, amelyet oxidatív és egyéb módosulást szenvedett lipoproteinek, immunsejtek és az extracelluláris mátrix subendothelialis felhalmozódása jellemez. A veleszületett és a szerzett immunitás az atherogenesis olyan összetett szabályozó rendszere, amely adott esetben a proatherogen gyulladásos és az atheroprotectiv gyulladásellenes folyamatokat irányítva fokozza a plakkok progresszióját, vagy éppen stabilizálja azokat. Az atherogenesis folyamatairól nyert egyre bővülő ismereteinkkel tovább javíthatjuk a cardiovascularis rizikóállapotok meghatározását, és ennek következtében személyre szabottabb terápiás stratégiákat alkalmazhatunk.

atherosclerosis, gyulladás, immunválaszok, LDL-koleszterin, citokinek, inflammaszóma

ATHEROSCLEROSIS: AN ANCIENT PROCESS IN A NEW INTERPRETATION

The progress of atherosclerosis starts in childhood and lasts until the body dies. Most cardiovascular diseases and deaths can be traced back to atherosclerotic vascular changes. The process is thousands of years old, but its complex pathophysiology becomes recognized and realised only nowadays. Based on the evidence available today, atherosclerosis is such a chronic inflammatory disease of large- and medium-sized arteries, which is characterized by lipoproteins and immune cells transformed through oxidative and other changes and subendothelial accumulation of extracellular matrix. Innate and adaptive immunity provide a complex regulating system of atherogenesis, which while directing specifically the pro-atherogenic inflammatory and atheroprotective anti-inflammatory processes intensify plaque progression or even stabilize them respectively. With our growing knowledge about the pathology of atherogenesis, we can further improve the identification of cardiovascular risk conditions and apply more personalized therapeutic strategies.

atherosclerosis, inflammation, immune respons, LDL-cholesterol, cytokines, inflammasome

dr. REIBER István (levelező szerző/correspondence): Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház/
Szent György University Teaching Hospital of Fejér County; H-8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.
E-mail: ireiber@mail.fmkorhaz.hu

Érkezett: 2020. augusztus 24. Elfogadva: 2020. szeptember 8.

https://doi.org/10.33616/lam.30.035

Az artériás érbetegségek következtében kialakuló súlyos állapotok, mint a szívizominfarktus, a stroke és a perifériás érkatasztrófák jelentik még mindig a legnagyobb kihívást egészségügyi ellátásunk mindennapjaiban. Az egészségtelen táplálkozás, a mozgásszegény életmód, a dohányzás és a stressz a legfontosabb rizikótényezők, amelyek nagymértékben hozzájárulnak az idő előtti és kifejezett érkárosodások kialakulásához. A külső tényezők következtében kialakuló állapotok és betegségek, mint az elhízás, a 2-es típusú diabetes mellitus, a hypertonia és a lipidanyagcsere-zavarok különböző formái tovább rontják az érrendszer működését. Az artériás érelváltozásokat leggyakrabban az atherosclerosis progressziója okozza *(1)*.

Az atherosclerosis kifejezés használatát egy német patológus, *Felix Marchand* (1846–1928) kezdeményezte 1904-ben az erek merevségének és szűkületének a jelölésére. Az atheroscleroticus érelváltozásokat már kimutatták a több ezer éves múmiák aortájában, koszorúereiben és carotisá-

RÖVIDÍTÉSEK

CAC: coronary artery calcificatio
CETP: cholesteryl ester transfer protein
CHIP: clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CMV: cytomegalovirus
CRP: C-reaktív protein
CyTOF: mass cytometry
DAMP: damage-associated molecular pattern
GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol
HMG-CoA: hydroxymethylglutaryl-CoA
ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1
IFN: interferon
IL: interleukin
LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol
MAPK: mitogen activated protein kinase
MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF: macrophage colony-stimulating factor
MGP: mátrix G1a protein
MHC: major histocompatibility complex
MMP: mátrix-metalloproteináz
NLRP3: Nucleotid-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor 3
PAMP: pathogen-associated molecular pattern
PCSK9: poprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PDGF: platelet-derived growth factor
PLA_2: foszfolipáz A_2
PMN: polymorphonuclear leucocytes
PRR: pattern recognition receptor
ROS: reactive oxygen species
Tfh: T follicular helper cell
TGF: transforming growth factor
TNF: tumornekrózis-faktor
Treg: regulatory T cell
TREM2: triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM) 2
VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1
VSMC: vascular smooth muscle cell

ban is. Az egyiptomi múmiákon végzett egyik vizsgálat az atheromatosus érelváltozások okaként a krónikus gyulladásokat fenntartó parazitás fertőzéseket tartotta a legvalószínűbbnek *(2)*.

A 19. században *Rudolf Virchow* (1821–1902) és *Carl von Rokitansky* (1804–1878) voltak a legjelentősebb patológusok, akik az atherogenesis folyamatával foglalkoztak. Kettőjük közül Virchow volt az, aki a gyulladás elsődleges szerepét hangsúlyozta az atherogenesisben („endoarteritis chronica deformans"). *Russel Ross* az 1990-es években publikált „Response-to-Injury" hipotézise tulajdonképpen a virchowi gondolatok továbbfejlesztése volt *(3)*.

A 20. század legjelentősebb vizsgálati eredményei a lipidek és az atherosclerosis kapcsolatának tisztázása területén születtek. Az évszázad elején (1913) a *Nyikolaj Anyicskov* (1885–1964) által végzett koleszterinterheléses állatkísérletek sokáig érdektelenek maradtak a tudomány számára. Az 1950-es évek végén *William Docknak* köszönhetően indult el a koleszterin diadalútja az atherosclerosis kutatásában. Ebben az időben szerveződtek az első epidemiológiai vizsgálatok is (például a Framingham/Massachusetts/USA, 1948-tól). Újabb lökést jelentettek 1973-ban *Brown* és *Goldstein* munkái, amelyek eredményeként megismertük az LDL-receptor működését, és ezzel előtérbe került az LDL-C szerepe az atherosclerosis folyamatában. Az 1980-as évek végére megszületett az első statin (compactin), amely a májsejtekben a HMG-CoA reduktáz gátlásával hatásosan csökkentette az endogén koleszterinszintézist, megteremtve a lehetőségét a következő évtizedekben lefolytatott cardiovascularis végpontú klinikai vizsgálatoknak.

Atheroslerosis: a lipidektől a szisztémás gyulladásig

Az atherosclerosis patofizológiájáról megszerzett ismereteink az elmúlt évszázadban jelentősen gyarapodtak. Míg az 1970-es, 1980-as években a vizsgálatok nagy része a lipoproteinek és az atherogenesis kapcsolatát kutatta, addig az elmúlt évtizedekben a hangsúly inkább a gyulladás és az immunitás szerepének a tisztázására helyeződött *(4)*.

A ma rendelkezésre álló bizonyítékok alapján úgy gondoljuk, hogy az atherosclerosis olyan krónikus gyulladás, amelyet oxidatív vagy egyéb módosulást szenvedett lipoproteinek, immunsejtek és az extracelluláris mátrix subendothelialis felhalmozódása jellemez *(5)*.

A kóros érelváltozások alapjának tekinthető endothelialis diszfunkciót számos tényező elindíthatja, mint a módosult vagy oxidált LDL, diabetes mellitus, hypertonia, dohányzás, fertőző ágensek, és az életkor előrehaladása *(6)*. Ma már egyre több evidenciával rendelkezünk arról, hogy az atherosclerosis patogenezisében gyulladásos és immunológiai folyamatok komplex egymásra hatása zajlik. A veleszületett és szerzett immunitás olyan összetett szabályozó rendszert biztosít, amely adott esetben a proatherogen gyulladásos

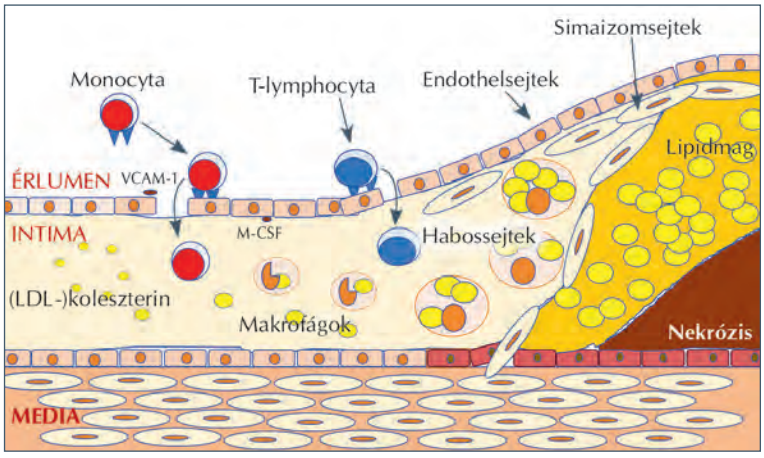
és az atheroprotectiv gyulladásellenes folyamatokat irányítja, kontrollálja.

Az atherosclerosis elindulásánál a subendothelialis térbe (intima) került LDL serkenti a veleszületett és a szerzett immunválaszt. Az oxidált LDL és a kicsi-sűrű LDL (sdLDL, B típusú LDL) nem specifikus immunfolyamat [sérülésasszociált molekuláris minták (DAMP)] révén aktiválják az endothelsejteket, amely eredményeként gyulladásos kaszkád indul el *(7)*. Az aktiváció során gyulladásos citokinek termelődnek, melynek következtében leukocytaadhéziós molekulák (E- és P-selectin, ICAM-1, VCAM-1) jelennek meg az endothelsejt felszínén és megindul a monocytaadhézió az endothelsejtekhez *(8)*. Kemokinek (MCP-1) termelődése teszi lehetővé a monocyták intimába történő átjutását, ahol M-CSF és GM-CSF hatására makrofággá alakulnak *(9)*. Az intimában lévő monocyták és más immunsejtek további gyulladásos citokineket és kemokineket termelnek, melyek tovább fokozzák a sejtek migrációját. A makrofágok lipiddús habossejtekké válásával kialakul az atherosclerosis korai stádiuma. A gyulladásos környezetben a vascularis simaizomsejtek (VSMC) migrációjával és proliferációjával fibroproliferatív laesio jön létre *(1. ábra)*.

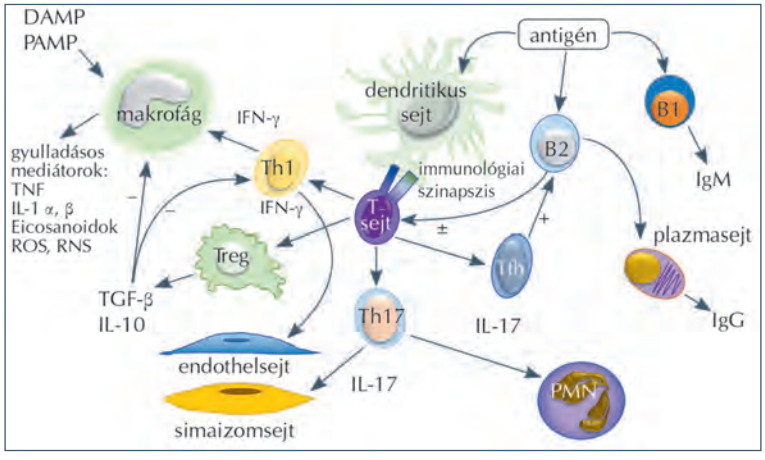
A plakkokban lévő makrofágok a koleszterinefflux csökkentésével apoptotikus testek és nekrotikus törmelék felhalmozódását eredményezik, és az így kialakult nekrotikus mag körüli vékony fibrosus sapka (culprit lesion) fokozza a ruptura veszélyét. A fokozott sejthalál, a csökkent efferocitózis és a kifejezettebb szöveti mátrixátalakulás az atheromatosus plakkok növekedéséhez, progressziójához vezet. Ráadásul a jelen lévő makrofágok tovább proliferálva egyéb növekedési faktorokat és citokineket (TNF-α, IL-1β, IL-6 vagy CD40) és interstitialis kollagéneket (MMP-1, MMP-8, MMP-13) termelnek, ezzel állandósítva a gyulladást és elősegítve a plakkrupturát *(10)*. A plakk fejlődése közben B- és T-lymphocyták is kapcsolódnak a makrofágokhoz.

Az érfalban szaporodó monocyták és makrofágok fokozódó aktivitása következtében felszabaduló ROS-termékek hatására a habossejtátalakulás egyre kifejezettebbé válik. A neutrophil sejtekből felszabaduló gyulladásos mediátorok, mint TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 és GM-CSF és oxidáns mieloperoxidáz MMP-8 és MMP-9 hatására a gyulladásos folyamatok tovább zajlanak, a plakk még sérülékenyebbé válik, megteremtve a lehetőségét az ereket elzáró thrombus kialakulásának.

A veleszületett immunválaszt gyorsan követi az antigénspecifikus szerzett immunválasz, amely során az antigénprezentáló sejtek (például a dendritikus sejtek) révén az antigének kapcsolatba lépnek az effektor T-lymphocytákkal. Különböző vizsgálatok alapján ismertté vált, hogy az LDL szerkezeti fehérjéje, az apolipoprotein B autoantigénként működik a plakkon belül, amely autoimmunválaszt indít el éppen úgy, mint a HSP (heat shock protein) vagy bizonyos mikrobiális fehérjék (CMV, HIV, hepatitis C, humán papillomavírus). A szerzett immunitás a T- és a B-lymphocyták közvetítésével lép működésbe, ahol a T-sejtek jelennek meg először az atheroscleroticus laesio területén. A szerzett immunválasz a CD4+- és CD8+-T-sejtek aktiválódásán és a B-sejtek általi ellenanyag-termelésen alapul. Egyrészről a CD4+-sejtek száma megnő és effektor T-helper (Th) lymphocytákká differenciálódnak, másrészt az aktiválódott CD8+-sejtek száma is megnő és azok citotoxikus CD8+-T-lymphocytákká differenciálódnak *(11)*. A jelen lévő citokinek hatására a CD4+-T-sejtek különböző lymphocytákká alakulnak át, mint T-helper- (Th1, Th2, Th17) vagy Treg-sejtekké *(2. ábra)*. A Th1-irány az IFN-γ-képződés révén kifejezet-



1. ábra. Az atherogenesis folyamata (balról jobbra követhető a progresszió)



2. ábra. A veleszületett és a szerzett immunitás elemei mint az atherosclerosis szabályozói

ten proatherogen hatású, ami fokozza a gyulladásos reakciót. A Th2-sejtek szerepe az atherosclerosisban ellentmondásos: egyfelől csökkenthetik a gyulladásos folyamatot az IL-10 és IL-4 termelődése útján, ugyanakkor egyes típusai fokozzák az aneurysmaképződést. A Th17-sejtek által termelt IL-17 hatása szintén kettős: hozzájárulhat az endothelialis gyulladás fokozódásához, de a fibrosis serkentésével a plakkstabilitást is segíti. A Treg-sejteknek az immunrendszerben atheroprotectiv szerepe van: olyan immunszuppresszív citokineket termelnek (például TGF-β, IL-10 és IL-35), amelyek gyulladáscsökkentő hatásúak. A T-lymphocyták tehát nemcsak fokozhatják a gyulladásos folyamatot, de csökkenthetik is azt.

Az atherosclerosist a lipoproteinek, immunsejtek és az extracelluláris mátrix subendothelialis felhalmozódása jellemzi.

A B-lymphocytáknak is jelentős szerepe van az atherosclerosis folyamatában, fokozva (B2) vagy éppen mérsékelve (B1) a gyulladásos elváltozásokat. A heterogén B1-sejtek atheroprotectiv hatásukat az IgM antitestekkel érik el, amelyek az oxidációs epitópok és az apoptotikus sejtek antigénjei ellen termelődnek. A T-follicularis helper sejtek által aktivált B2-sejtek a termelődött IgG antitestekkel gyulladásos citokinek felszabadulását fokozzák, így proatherogennek tekinthetőek *(12)*.

Az NLRP3 inflammaszóma

Az 1990-es években állította fel *Matzinger* az úgynevezett „veszélyelméletét" az immunitás működésének modelljeként, amely szerint az immunrendszer fő feladata nem a saját, illetve a nem-saját megkülönböztetése, hanem sokkal inkább a fenyegetettség felismerése és az ellene való védekezés. Az immunrendszer nemcsak a patogénasszociált molekuláris mintát (PAMP) képes felismerni, hanem a sérülésasszociált molekuláris mintát (DAMP) is, mint amilyen az atheroscleroticus laesio, és képes azt azonosítani. A szöveti stressz vagy károsodás következtében felszabaduló vagy aktiválódó endogén molekulákat a mintafelismerő receptorok (PRR) észlelik és beindítják az immun- és gyulladásos válaszfolyamatokat, mint ahogy az egy patogén kórokozónál történik. A PRR fehérjéket megtaláljuk a veleszületett immunitás sejtjeinek (makrofágok, dendritikus sejtek, neutrophilek) a felszínén, ahol igazolt szerepük a PAMP és a DAMP azonosítása. A PRR-családba tartozik a NOD-szerű receptorok között található pyrin egységet hordozó 3-as változat (NLRP3), amely a DAMP-jelek felismerésért felelős *(13)*. Az NLRP3 inflammaszóma a leginkább tanulmányozott az inflammaszómák közül. Az inflammaszómák olyan multiprotein-komplexek, melyek a kaszpáz-1-et aktiválják, a két legfontosabb gyulladásos citokin, az IL-1b és az IL-18 hasításáért felelős enzimet. Intracellulárisan egy fehérjekomplexet alkot az NLRP3, az ASC (apoptózisasszociált foltszerű) fehérje és a kaszpáz-1 enzim. A PAMP- vagy DAMP-jel által aktivált NLRP3 inflammaszóma kapcsolatba lép az ASC-fehérjével, és megtörténik a prokaszpáz-1 autokatalitikus aktiválása. Az aktív kaszpáz-1 hatására a proIL-1β és proIL-18 alakokból a gyulladásos kaszkádot beindító IL-1β és IL-18 keletkezik. Az IL-1β hatására IL-6, TNF-α, IL-8, ICAM 1 és VCAM1 adhéziós molekulák, valamint MCP-1 kemokin termelődik, melyek együttesen fokozzák a neutophilek és a monocyták intimába kerülését. Az IL-1β a PDGF-termelődésen keresztül elősegíti a simaizomsejtek proliferációját és a habossejt képződését. Ugyanakkor az inflammaszóma által aktivált kaszpáz-1 beindítja a programozott sejthalál egyik specifikus gyulladásos formáját, az úgynevezett pyroptosist *(14)*. Az NLRP3 inflammaszóma kulcsfontosságú kapcsolat a lipidanyagcsere-eltérések és a gyulladásos folyamatok között, amelyek együttesen az atherogenesis progressziójához vezetnek. A koleszterinkristály, az oxidált LDL, reaktív oxigéngyökök, a mitochondrialis diszfunkció, az endoplazmatikus reticulumstressz és a lizoszóma-ruptura egyaránt „veszélyszignált" jelentenek az NLRP3 inflammaszóma számára, amelyek hatására beindulnak és fokozódnak a gyulladásos válaszmechanizmusok *(15)*.

A jelen és a jövő

A CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) klinikai vizsgálat elsőként igazolta a gyulladásos folyamatok gátlásának hatásosságát az atherosclerosis hátterű cardiovascularis betegségek kezelésében *(16)*. A vizsgálatban alkalmazott canakinumab olyan monoklonális antitest, amely az IL-1β-termelődés gátlásával szignifikánsan csökkentette az infarktuson átesett egyének újabb cardiovascularis eseményének az előfordulását. A canakinumab a kezelés során szignifikánsan csökkentette a CRP és az IL-6 szintjét, de érdemi hatást nem gyakorolt az LDL-C- és a HDL-C-szintekre.

A CANTOS eredményein felbátorodva, egyéb anyagokkal is megkezdődtek a vizsgála-

tok, amelyek esetleg a gyulladásos folyamatok befolyásolásával csökkenthetik a cardiovascularis betegségek megjelenését vagy ismétlődését. Ilyen például az arglabin, amely a makrofágokban gátolja az NLRP3 aktiválódását. Folynak vizsgálatok a colchicin és az atorvastatin NLRP3 inflammaszómára kifejtett hatásáról is *(17–19)*. A korábbi években több, a gyulladásos folyamatokban résztvevő tényezőre ható anyaggal történtek vizsgálatok. Így a nem specifikus $sPLA_2$-gátló varespladibbal, a célzottan $Lp\text{-}PLA_2$-gátló darapladibbal, a MAPK- (mitogén-aktivált proteinkináz) gátló losmapimoddal, illetve a kis dózisú methotrexattal, azonban sem az IL-6- és hsCRP-szintekre, sem a klinikai végpontokra nem bizonyultak előnyösnek *(20–23)*.

Az atherosclerosis talaján kialakult cardiovascularis betegségek primer és szekunder prevenciójában jelenleg a statinok a rendelkezésre álló leghatásosabb, igazoltan klinikai előnyöket biztosító gyógyszereink. Az intenzív dózisú statinokkal (20–40 mg rosuvastatin vagy 40–80 mg atorvastatin) elérhető a legalább 50%-os LDL-C-csökkenés, amellyel az atherosclerosis komplex folyamatának a progressziója lassítható, esetleg megállítható *(24)*. Az LDL-C-csökkentésen túl a statinok egyéb antiatherogen (pleiotrop) hatásai is ismertek, amelyek a lipidcsökkentés mellett a gyulladásos folyamatok mérséklésére is kedvezően hatnak, így a hatásos dózisú statinkezelés eredményeként az atheromatosus plakkok volumenének a csökkenése jelentkezik. Ugyanakkor azt is tudjuk már, hogy a statinok alkalmazása mellett a plakk-kalcifikáció [natív CT-vel meghatározható CAC (coronary artery calcificatio), Agatston score] inkább emelkedő tendenciát mutat *(25)*. A szakemberek véleménye szerint ez a plakk szerkezetének a módosulására, stabilabbá válására utal és nem a cardiovascularis rizikó fokozódását jelenti.

Más a helyzet a K-vitamin-antagonista alvadásgátlóknál (warfarin, kumarin) mutatkozó CAC-emelkedéssel *(26)*. Az említett, és ma még gyakran használt alvadásgátló gyógyszerek gátolják a mátrix G1a fehérje (MGP) szintézisét és aktivitását. Az MGP egy K-vitamin-függő fehérje, amelyet a vascularis simaizomsejtek termelnek és a koszorúerek kalcium-anyagcseréjének a fő gátló tényezője. Egyértelműen kimutatható a warfarin indukálta fokozott kalcifikáció az érintimában. Az eddigi klinikai vizsgálatok eredménye alapján még megalapozottabbnak tűnik a nem K-vitamin-antagonista alvadásgátlók szélesebb körű használata.

A koszorúerek kalcifikációjának (CAC) jelentőségét, használhatóságát, mint cardiovascularis rizikó-jelzőt, vagy mint a plakkok állapotának markerét, további vizsgálatok fogják tisztázni *(27)*.

Az atherosclerosis-kutatás új területe az immunsejtek szabályozottságának vagy éppen szabályozatlanságának tanulmányozása az atheroscleroticus laesión belül. Az egysejtes proteomic és transcriptomic módszerekkel lehetővé vált a különbözőféle immunsejtek molekuláris megváltozásának a vizsgálata az atheroscleroticus plakk területén *(28)*. A folyamatok megismerésével újabb immunterápiás lehetőségek nyílhatnak, amelyekkel a cardiovascularis betegségek gyógyíthatóak lehetnek. Tömegcitometriás (CyTOF) technikával és egysejtes RNS-szekvenálással igazolódott, hogy az atheroscleroticus artéria falában három különböző funkciójú makrofág található: állandó (resident-like), gyulladást segítő (pro-inflammatory) és gyulladást csökkentő (TREM2) makrofágok *(29)*.

Az atheroscleroticus plakkban található immunsejtsoroknak és azok funkciójának megismerése és pontosabb elemzése, illetve tisztázása jelentősen gyarapíthatja az atherosclerosis patofiziológiájáról rendelkezésünkre álló ismereteinket, amelyekkel aztán tovább pontosíthatjuk a cardiovascularisrizikó-besorolásokat, és ennek következtében személyre szabottabb terápiás stratégiákat alkalmazhatunk.

Az atherosclerosis megelőzésére és kezelésére sokat ígérő lehetőségnek tűnik a szerzett immunitást mozgósító vakcináció. Több antigénnel folynak vizsgálatok (például oxidált LDL, apoB100, CETP, PCSK9, HSP60, MHC-II-eredetű fehérjék), egyelőre állatmodelleken.

A cél az ismeretek gyarapításával tovább pontosítani a cardiovascularis rizikó-besorolásokat.

További új irányt nyitott az atherogenesis-kutatásban a klonális haematopoesis és a cardiovascularis rizikó kapcsolatának a felismerése *(30)*. Egyre több adat utal arra az összefüggésre, hogy az inflammaszómaaktivitás során fokozottan termelődő IL-1β hatására olyan csontvelői őssejtmutációk jönnek létre, amelyek határozatlan potenciálú klonális vérképzést (CHIP) idéznek elő. Az eredmény pedig további plakkspecifikus monocytakiáramlás lesz. Sok megválaszolandó kérdés van még a haematopoesis és az atheromaképződés egymásra hatásával kapcsolatban.

A következő években ismereteink tovább bővülhetnek az atherogenesis folyamatáról, illetve a már rendelkezésünkre álló információk a klinikai gyakorlat számára is érdemleges bizonyságot teremthetnek.

Irodalom

1. *Császár A*. Korszerű ismeretek az atherosclerosisról. *Kardio-vaszkuláris iránytű 2020;2:15-21.*
2. *Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al*. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet 2013;381:1211-22. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.06.006*
3. *Ross R*. Atherosclerosis – an inflammatory disease. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *N Engl J Med 1999;340(2):115-26*.
4. *Karádi I*. Az LDL centrális szerepe atherosclerosisban. *Metabolizmus 2020;18:101-5.*
5. *Libby P, Loscalzo J, Ridker P, et al*. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC Review topic of the week. *J Am Coll Cardiol 2018;72:2071-81.*
6. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J 2020;41:111-88*.
7. *Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J 2020;0:1-28. https://doi.org/10.3410/f.727555798.793563055*
8. *Minelli S, Minelli P, Montinari MR.* Reflections on atherosclerosis: Lesson from the past and future research directions. *J Multidiscip Healthc 2020;13:621-33. https://doi.org/10.2147/jmdh.s254016*
9. *Trus E, Basta S, Gee K*. Who's in charge here? Macrophage colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor: competing factors in macrophage polarization. *Cytokine 2020;127:154939. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154939*
10. *Abdolmaleki F, Gheibi Hayat SM, Bianconi V, Johnston TP, Sahebkar A.* Atherosclerosis and immunity: a perspective. *Trends Cardiovasc Med 2019;29:363-71. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.017*
11. *Ketelhuth DF, Hansson GK.* Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis. *Circ Res 2016;118:668-78.*
12. *Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ, Mallat Z.* The role of B cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol 2019;16:180-96. https://doi.org/10.1038/s41569-018-0106-9*
13. *Baragetti A, Catapano AL, Magni P*. Multifactorial activation of NLRP3 Inflammasome: Relevance for a precision approach to atherosclerotic cardiovascular risk and disease. *Int J Mol Sci 2020;21:4459. https://doi.org/10.3390/ijms21124459*
14. *Liu D, Zeng X, Li X, Mehta JL, Wang X.* Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol 2018;113:5. https://doi.org/10.1007/s00395-017-0663-9*
15. *Satish M, Agrawal DK*. Atherothrombosis and the NLRP3 inflammasome – endogenous mechanisms of inhibition. *Transl Res 2020;215:75-85. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.08.003*
16. *Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al.* Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet 2018;391:319-28. https://doi.org/10.3410/f.732125276.793546228*
17. *Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al*. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: the LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J 2019;218:46-56. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.09.011*
18. *Ullah W, Gowda SN, Fischman D*. Safety and efficacy of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *CMR 2020. https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.06.004*
19. *Wu LM, Wu SG, Chen F, et al*. Atorvastatin inhibits pyroptosis through the lncRNA NEXN-AS1/NEXN pathway in human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis 2020;293:26-34. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.033*
20. *Nicholls SJ, Kastelein JJP, Bash D, et al*. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome. The VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA 2014;311:252-62. https://doi.org/10.1001/jama.2013.282836*
21. *O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al*. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA 2014;312:1006-15. https://doi.org/10.3410/f.718551179.793499737*
22. *O'Donghue Glaser R, Cavender MA, et al*. Effects of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction. A randomized clinical trial. *JAMA 2016;315:1591-9.*
23. *Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al*. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med 2019;380:752-62*.
24. *Márk L.* Az atherosclerosis nemcsak megelőzhető, hanem gyógyítható is. *LAM 2019;29:121-7. https://doi.org/10.33616/lam.29.013*
25. *Andrews J, Psaltis PJ, Di Bartolo BA, Nicholls SJ, Puri R*. Coronary arterial calcification: A review of mechanisms, promoters and imaging. *Trends Cardiovasc Med 2018;28:491-501. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.04.007*
26. *Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M*. The inhibitory roles of vitamin K in progression of vascular calcification. *Nutritients 2020;12:583. https://doi.org/10.3390/nu12020583*
27. *Elshazly MB, Abdellatif A, Dargham SR, et al*. Role of coronary artery and thoracic aortic calcium as risk modifiers to guide antihypertensive therapy in stage 1 hypertension (from the Multiethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol 2020;126:45-55. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.02.036*
28. *Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, et al*. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med 2019;25:1576-88*.
29. *Willemsen L, de Winter MPJ*. Macrophage subsets in atherosclerosis as defined by single-cell technologies. *J Pathol 2020;250:705-14. https://doi.org/10.1002/path.5392*
30. *Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al*. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med 2017;377:11-121*.

Génmódosított immunsejtek: új fegyverek nem csak daganatok ellen

Szöőr Árpád

Az elmúlt évtized onkológiai áttörése minden bizonnyal a CD19-specifikus CAR T-sejtek alkalmazása volt a különböző hematológiai kórképek kezelésében. A klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalatok, párosulva a magánszektor és gyógyszeripar befektetéseivel, a meglévő CAR T-sejt-készítmények kereskedelmi forgalmazásával, sok kutató figyelmét irányította rá az új típusú immunsejtekben rejlő lehetőségekre, és azok nem onkológiai célú felhasználására. A közlemény célkitűzése, hogy röviden bemutassa azokat a preklinikai alkalmazásokat, ahol a CAR T-sejteket sikerrel próbálták ki autoimmun és infektológiai kórképekben.

személyre szabott orvoslás, CAR T-sejtek, CAAR T-sejtek, autoimmun megbetegedések, infekciókontroll

GENE MODIFIED IMMUNE CELLS: NEW WEAPONS NOT EXCLUSIVELY AGAINST CANCER

The oncological breakthrough of the last decade was the application of CD19-specific CAR T cells in different hematologic diseases. Experience gained by clinical trials, coupled with investments of the private stakeholders and the pharmaceutical industry resulted not only in commercial release to the public of already developed CAR T cell products, but drew the attention of many researchers to the potentials of new type immune cells, and their non-oncological administration. This study aims to present briefly those preclinical applications, which approved successfully the administration of CAR T cells in autoimmune and infectious diseases.

personalized medicine, CAR T cells, CAAR T cells, autoimmune diseases, infection control

dr. SZÖŐR Árpád UNKP Bolyai+ ösztöndíjas kutató (levelező szerző/correspondence):
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet/University of Debrecen
Faculty of Medicine Department of Biophysics and Cell Biology; H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
E-mail: akuka@med.unideb.hu

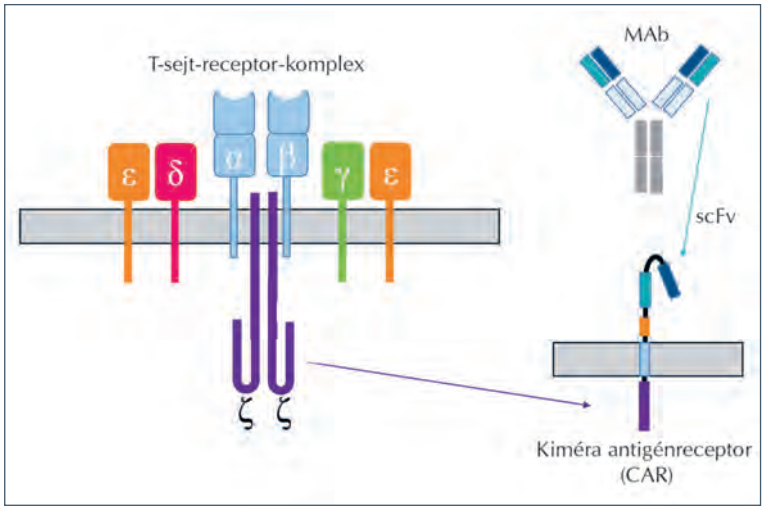
Érkezett: 2020. szeptember 4. Elfogadva: 2020. október 6.

https://doi.org/10.33616/lam.30.036

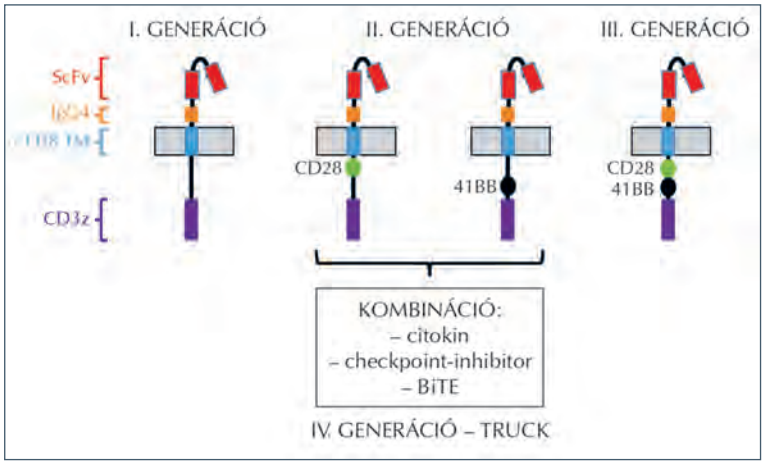
Az érdeklődő hazai olvasók a *Lege Artis Medicinae* 2018. októberi számában publikált tanulmányban olvashattak először részletesen a kiméra antigénreceptorral (CAR) módosított immunsejtekről, azok fejlődéséről, illetve a designer T-sejteken alapuló klinikai vizsgálatokról *(1)*. Az írás célja, hogy az első közlemény kései folytatásaként bemutassa az érdeklődő olvasóknak azon új – elsősorban nem daganatokat célzó – terápiás területeket, ahol remény van a célpontokat specifikusan felismerő génmódosított immunsejtek bevetésére. A téma felvezetéseként összefoglalom a 2018-ban leírtakat, kiegészítve néhány új kutatási és klinikai eredménnyel.

Steven A. Rosenberg és kutatócsoportja már az 1980-as évek elején alkalmazni kezdte a legkülönbözőbb szervi daganatok (úgynevezett szolid tumorok) kezelésére a betegből izolált, majd megadózisú IL-2 citokinnel aktivált és expandált autológ T-sejteket, megteremtve ezzel az úgynevezett adoptív T-sejtes immunterápia alapját *(2)*. A következő évtizedben klinikai vizsgálatok sokasága indult el azzal a céllal, hogy először a perifériás vérből, majd később a tumorból izolált (tumorinfiltráló lymphocyta, TIL) és a legváltozatosabb citokinekkel aktivált T-sejtekkel próbáljon meg előrehaladott állapotú daganatos betegeket kezelni. Igazi áttörés csak a rosszindulatú bőrdaganatok (melanoma) terápiájában történt, ahol a betegek több mint 60%-a reagált a kezelésre és jelentős hányaduk (mintegy 30%) meg is gyógyult. Azonban a többi szolid tumor esetén nemhogy áttörés nem történt, de sok esetben még terápiás választ sem tapasztaltak *(3)*.

Az adoptív T-sejtes immunterápia részsikerei a kutatókat a terápia továbbfejlesztésére sarkallták, aminek eredményeként az 1990-es évek elején



1. ábra. A kiméra antigénreceptorok felépítése



2. ábra. A CAR T-sejtek generációi

megjelentek az első génmódosított T-sejtek, melyek képesek voltak egyes tumorsejtvonalakat az általuk kifejezett és rájuk jellemző markermolekulákon keresztül specifikusan felismerni. Ezek a kutatások, amelyekbe a Debreceni Egyetem, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet Sejt- és Molekuláris Terápia Kutatócsoportja is bekapcsolódott, egy tökéletesen személyre és daganattípusra szabható, ultraszelektív megoldást kínálnak. A terápia laikus elnevezése is ebből a kézzelfogható tulajdonságból fakad: designer immunsejt-terápia (vagy más néven designer T-sejt-terápia). A technológia ötvözi a korábban ismertetett adoptív immunterápiát a retro- és lentivirális rendszerekre épülő géntechnológiával, ami lehetővé teszi a T-sejtek funkcióinak módosítását, például a tumorspecifikus reaktivitás fokozását.

A designer T-sejt-terápiák kutatásának egyik fő iránya az immunsejtek felszínén kifejeződő felismerő molekula, az úgynevezett T-sejt-receptor α és β (TCR-α és -β) alegységeinek tumoraszociált antigénre (TAA) specifikus módosítása. Ezek a molekulák fiziológiás körülmények között MHC I-hez kötött formában azonosítják a vírusokat, baktériumokat, a daganatosan elfajult sejteket reprezentáló antigéneket. Biotechnológia eljárásokkal napjainkban már lehetőség van arra, hogy a legkülönbözőbb tumorspecifikus antigének ellen szintetizáljanak TCR-α- és -β-molekulákat, melyek retro- és lentivírusok segítségével beépíthetőek az immunsejtekbe, így vértezve fel azokat tumorellenes hatással *(4)*.

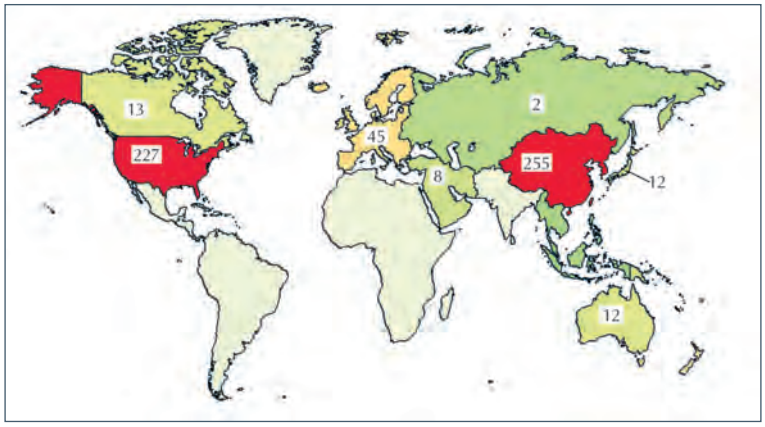
A másik fő irány, amivel kutatócsoportunk jelenleg is foglalkozik, egy, a T-sejt-receptortól merőben különböző szintetikus fehérje, az úgynevezett kiméra antigénreceptor (CAR) beépítése a T-sejtek membránjába. A CAR-molekulák extracellulárisan kifejeződő scFv (single chain variable fragment – egyláncú variábilis fragment) doménje biztosítja a molekuláris célpontok (elsősorban TAA) specifikus felismerését, az intracellulárisan kifejezett TCR-ζ (TCR-ζ) oldallánc pedig a lymphocyták nagy hatásfokú aktiválását *(5) (1. ábra)*.

A leírtakból kiolvasható, hogy ezek az úgynevezett elsőgenerációs kiméra antigénreceptorok a T-sejt-aktivációhoz nélkülözhetetlen – antigénfüggő – első szignált (szignál I.) szimulálják, ami a preklinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján nem elegendő a hosszan tartó daganatellenes hatás eléréséhez. A későbbiekben kifejlesztett második, illetve harmadik generációs kiméra antigénreceptorokba jelerősítőként funkcionáló kostimulációs endodoméneket is beépítettek, amelyek a T-sejt-aktivációhoz szükséges második szignált (szignál II.) biztosítják. Ezek jellemzően a CD27-, CD28-, 4-1BB- vagy OX40-molekulákból származnak. Számos közlemény igazolta, hogy a kostimulációs endodoménnel rendelkező CAR-ok, az elsőgenerációs receptorokkal összevetve, sokkal kifejezettebb citotoxikus hatást váltanak ki in vitro és in vivo modellekben *(6)*. Napjainkban a kutatások frontvonalában megjelentek a negyedik generációs CAR T-sejtek (TRUCK-ok), melyek a receptor expressziója mellett valamilyen citokint (leggyakrabban IL-7, IL-12 vagy IL-15), antitestet (PD-1-gátló), vagy bispecifikus T-sejt-aktiváló molekulát is szekretálnak, ezzel biztosítva egy harmadik szignált (szignál III.) a tumorellenes immunválaszhoz *(7) (2. ábra)*.

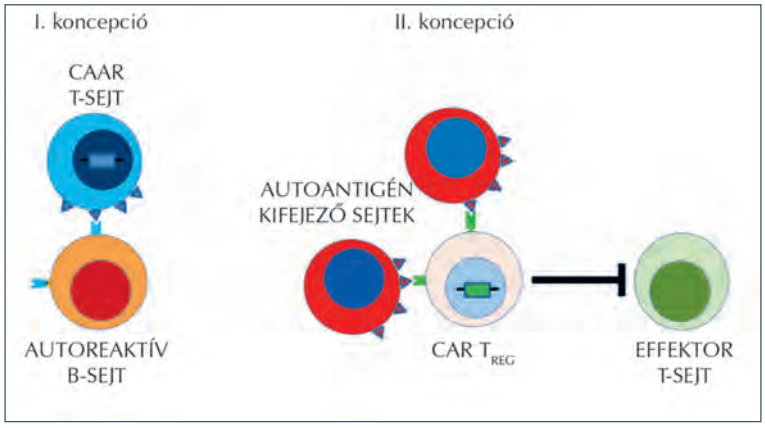
Ma már bátran kijelenthető, hogy a CAR T-sejtek forradalmasították a daganatterápiát. Jelenleg világszerte több mint 500 klinikai vizsgálatban több ezer ember kap a legkülönbözőbb daganatokat célzó genetikailag módosított immunsejt-terápiás készítményt *(3. ábra)*.

A CAR T-sejt-terápia megjelenése paradigmaváltást jelentett a kemoterápiára és csontvelőtranszplantációra nem reagáló akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő betegek kezelésében *(8)*, ami utat nyitott a jóval összetettebb szolid tumorokon történő alkalmazás felé. Ezen a területen eddig csak részsikerek tapasztalhatók. Kutatócsoportunk arra összpontosít, hogy szisztematikus vizsgálatokkal kiválassza azokat a CAR-molekulatípusokat, amelyek használatakor a lymphocyták aktivitása, találati pontossága, kitartása és túlélési képessége optimális egyensúlyban van, ezzel biztosítva, hogy a klinikai vizsgálatokban egyszerre biztonságos és hatékony készítményeket próbáljanak ki *(9, 10)*.

A CAR T-sejteken alapuló daganatterápiák sikere az elmúlt években számos kutatót ösztönzött arra, hogy az eljárást más betegségcsoportokon, például autoimmun és infektológiai kórképek esetén alkalmazza. Jelen tanulmányban rövid és lényegre törő áttekintést kívánok adni azokról a nem daganatos kórképeket célzó preklinikai vizsgálatokról, amelyek a génmódosított immunsejtekre a terápia hatékony és újszerű fegyvereként tekintenek.



3. ábra. Klinikai vizsgálatok világszerte (forrás: http:// clinicaltrials.gov): A világ CAR T-sejtes vizsgálatainak nagy része az Amerikai Egyesült Államokban (227; piros) és Kínában (255; piros) van



4. ábra. A génmódosított immunsejtek alkalmazásának koncepciói autoimmun betegségekben

Génmódosított immunsejtek alkalmazása autoimmun megbetegedésekben

A génmódosított immunsejtek klinikai alkalmazásának alapja a betegséget okozó sejtek specifikus és hatékony eliminálása. Ez a működési elv nemcsak daganatok, hanem egyéb betegségcsoportok esetén is kiaknázható. Az autoimmun betegségek kialakulásának biológiai hátterét a normál szöveti alkotórészek téves felismerése jelenti az adaptív immunválasz során. A patomechanizmusban kulcsfontosságú résztvevők az autoreaktív B-sejtek, melyek plazmasejtekké differenciálódva szöveti destrukciót fenntartó autoantitesteket termelnek. Ezek a B-sejtek elpusztíthatóak az autoimmun betegségek kezelésében széleskörűen nagy sikerrel alkalmazott rituximab (monoklonális antitest) segítségével, ami a membránban kifejeződő CD20-molekulán keresztül felismeri a targetsejtet és ellene antitestmediált citotoxikus reakciót aktivál (ADCC). Ugyanakkor, mivel a CD20-molekula nemcsak az autoreaktív B-sejt-klónokon fejeződik ki, hanem a hasznos populációt is kijelöli, a terápia mellékhatásaként teljes és tartós B-sejtes aplázia alakul ki. Ez a kórkép gyakran vezet súlyos szeptikus állapot kialakulásához.

Az elmúlt években a génmódosított immunsejteket két eltérő koncepció mentén alkalmazták autoimmun betegségekben: az autoantitestet kifejező B-sejt-klónok eltávolítására úgynevezett kiméra autoantitest-receptor T-sejteket (CAAR T-sejtek) hoztak létre *(11)* (I. koncepció), illetve az autoreaktív immunválasz specifikus gátlására kiméra antigénreceptorral módosított regulátor T-sejteket (CAR Treg) használtak *(12)* (II. koncepció) *(4. ábra)*.

A CAAR-receptorok tehát olyan újratervezett kiméra immunreceptorok, melyekben az autoantigén fragmentje mint extracelluláris domén fejeződik ki (a korábban bemutatott scFv helyén), így a citotoxikus T-sejt-válasz csak azokra a B-sejt-klónokra lesz specifikus, amelyek az autoantigént felismerik (*4. ábra* I. koncepció). *Ellebrecht* és munkatársai fentebb citált munkájában egy súlyos autoimmun bőrbetegségben, a pemphigus vulgarisban (PV), a CAAR-receptorral (CAAR) módosított T-sejtekkel hatékonyan gátolták meg a betegség előrehaladását állatkísérletes modellben. Munkájuk során a dezmoglein3- (Dsg3)

molekulát alkalmazták a CAAR-molekula extracelluláris doménjeként, ami nagy hatékonysággal felismerte a PV patogenezisében fontos szerepet játszó anti-Dsg3 autoreaktív B-sejteket. A CAAR T-sejtek alkalmazása a szérum Dsg3-specifikus autoantitest-titerjének csökkenéséhez és a betegség progressziójának lassulásához vezetett. Ez utóbbi eredményüket állatkísérletes preklinikai modellben erősítették meg. A kísérlet kapcsán természetesen azonnal felmerül a kérdés: Miért jelenthet jobb és tartósabb megoldást a B-sejtek CAAR T-sejtek által megvalósuló pusztítása a monoklonális antitestekkel kiváltott ADCC-vel szemben? Az egyik fő különbség az, hogy a monoklonális antitestek általában a CD20, univerzális B-sejt-markert célozzák meg, míg a CAAR T-sejtek esetén lehetőségünk van magát az autoantitestet használni targetként. Ez az autoreaktív B-sejt-klónok szelektív és nagy hatékonyságú eliminálódásához vezet, amivel elkerülhető a teljes B-sejtes aplázia kialakulása. Másfelől, a monoklonális antitestek nem közvetlenül, hanem például a komplement rendszer aktiválásán keresztül fejtik ki a hatásukat, ellentétben a CAAR T-sejtekkel, ahol a sejt-sejt kapcsolat közvetlen, és egyetlen érintkezési esemény elegendő az autoreaktív B-sejt elpusztításához. Jelen tudásunk szerint a CAAR T-sejtek alkalmazásának két megkerülhetetlen feltétele van: a felismerő egységként kifejezett autoantigén fragmentnek (epitóp) specifikus és erős interakciót kell kialakítania a B-sejtek felszínén kifejeződő autoantitestekkel, illetve az autoantitesteknek jelentős szerepet kell játszaniuk az autoimmun betegség patogenezisében.

Több terápiás területen is remény van a célpontokat specifikusan felismerő génmódosított immunsejtek alkalmazására.

A regulátor T-sejtek (Treg) fontos feladata az immuntolerancia fenntartása a sejtes immunitás legkülönbözőbb funkcióinak gátlásával. Ez a negatív szabályozó mechanizmus fiziológiás körülmények között képes meggátolni az autoreaktív immunválasz kialakulását. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy egy fellángoló infekció vagy allergiás reakció esetén folyamatosan monitorozzák az immunválasz lefolyását, és kiiktatják azokat a hiperreaktív T-sejt-klónokat, melyek egy rossz szelekciós mechanizmus eredményeként idegenként ismerik fel a szervezet saját fehérjéit. A regulátor T-sejtek jellemző markere a FOXP3 transzkripciós faktor. Az előzőekből könnyen levonható az a következtetés, hogy egy autoantigént célzó kiméra antigénreceptor-regulátor T-sejtbe építése a negatív szabályozó hatás pontos lokalizálását eredményezheti, ami kihasználható az autoimmun betegségek terápiájában. A CAR Treg-sejtek több útvonalon is képesek gátló hatásukat kifejteni: közvetlenül képesek gátolni az autoimmun reakcióban résztvevő effektor T-sejteket, illetve immunszuppresszív citokinek termelésével a lokális gyulladás csökkenését eredményezik (*4. ábra* II. koncepció).

Számos preklinikai vizsgálat indult az elmúlt években, melyekben kiméra antigénreceptorral módosított regulátor T-sejtekkel céloztak meg autoimmun megbetegedéseket. *Zelig Eshhar* és munkatársai 2009-ben publikálták az első olyan közleményt, melyben a CAR Treg-ek hatékonynak bizonyultak egy autoreaktív kórképben. A 2,4,6-trinitrofenol (TNP) tripartátot specifikusan felismerő kiméra receptorral módosított (TPCR) Treg-eket (TNP-TPCR Treg) olyan transzgén egerekben állították elő, melyekben a TNP CAR-t kódoló génszakasz a FOXP3 fehérjét kódoló génhez volt kapcsolva egy CD2 promótert követően, így az egerek „természetes úton” képeztek TNP-TPCR Treg-sejteket. Így a kutatók az állatokból, mint sejtbankokból, nagy mennyiségű génmódosított lymphocytát tudtak szeparálni, majd azokat in vivo állatkísérletekben felhasználni. Eredményükben igazolták, hogy a sejtek dózisfüggő módon képesek befolyásolni a 2,4,6-trinitrobenzénszulfursav (TNBS) által indukált gyulladásos bélbetegség lefolyását *(13)*. Ugyanez a kutatócsoport egy eltérő specificitású, a carcinoembrionalis antigént (CEA) felismerő Treg-sejttel megerősítette korábbi eredményeit in vivo azoximetán-dextrán nátrium-szulfát- (AOM-DSS-) indukált colitismodellben *(12)*. A génmódosított regulátor T-sejtek alkalmazásában úttörő eredményt értek el 2012-ben *Fransson* és munkatársai, akik myelin oligodendrocyta glikoprotein- (MOG-) specifikus *(14)* CAR Treg-eket fejlesztettek ki a sclerosis multiplexet szimuláló autoimmun encephalitis kezelésére. Fő eredményükben a preklinikai állatkísérletbe bevont egerek SM-szerű tünetei javultak, a betegség lefolyása lassult. Az elmúlt időszak átütő sikere *Tenspolde* és munkatársai 2019-ben publikált eredményéhez kapcsolódik. A kutatók az inzulint specifikusan felismerő CD4+ CAR Treg-eket alkalmaztak 1-es típusú diabetes kezelésére *(15)*. A kísérlet fő eredményeként megmutatták, hogy a génmódosított immunsejtek több mint három hónapon keresztül detektálhatóak maradtak a hasnyálmirigyben, ugyanakkor a tartós expanzió ellenére sem voltak képesek kivédeni a cukorbetegség progresszióját. Ennek feltételezhető oka az, hogy a kutatók által megtervezett kimérareceptor az inzulint monomer formában ismerte fel, míg a hasnyálmirigy-

ben döntően hexamer formában található komplexet kevésbé tudta azonosítani.

Az előzőekből kiolvasható, hogy a CAR Treg-sejtek alkalmazása autoimmun kórképekben kecsegtető lehetőség, ugyanakkor a klinikai kipróbálást hátráltatja pár olyan korlát, melyek leküzdése még nem lehetséges. Egyfelől a Treg-sejtek aktiválódásukat követően képesek effektor T-sejtes irányba differenciálódni, amely hosszú távon az immunszuppresszív hatás ellenében pont az autoreaktivitást fokozza, másrészről a Treg-ek izolálása és génmódosítása még mindig nehézkes és sokkal költségesebb, mint egy hasonló felépítésű hagyományos CAR T-sejt előállítása.

CAR T-sejtek az infektológiában

A fertőzéses megbetegedések napjainkban az érdeklődés középpontjában állnak. Számos infekciós kórkép jelent megoldhatatlan problémát annak ellenére, hogy az orvostudomány a patogének széles spektrumát képes elpusztítani a legváltozatosabb terápiás készítményekkel. Világszerte számos kutatócsoport a génmódosított immunsejtekben látja azt a potenciált, ami áttörést jelenthet ezeknek a változatos infektológiai kórképeknek a kezelésében. A következőkben azokat az elsősorban vírusos megbetegedéseket ismertetem, ahol a CAR T-sejtek hatékonynak bizonyultak preklinikai vizsgálatokban.

A humán immundeficientia vírus (HIV) okozta AIDS megoldhatatlan problémát jelent az egészségügynek. Az 1980-as években azonosított betegség közel 40 millió ember halálát okozta és folyamatosan szedi áldozatait napjainkban is. A HIV patomechanizmusában kulcsfontosságú a sejtes immunitás egyik fő komponensének, a CD4-helper T-sejteknek a támadása. A fertőzés következményeként a segítő T-sejtek száma a kritikus szint alá csökken, és nem tudnak részt venni az immunregulációban, ami makrofágdiszfunkcióhoz és következményesen opportunista fertőzések kialakulásához vezet. A betegség kezelésében jelenleg az antivirális gyógyszerek az egyeduralkodók, melyek kombinációban hosszú évtizedeken keresztül képesek alacsony szinten tartani a plazma HIV-szintjét. Ugyanakkor látható, hogy az antivirális kezelés csak lassítja, de nem gyógyítja a betegséget, illetve a mellékhatások növelik a nem AIDS-hez kapcsolódó halálozás kockázatát *(16)*.

1995 és 2005 között számos klinikai vizsgálat indult, melyekben CD4ζCAR T-sejteket alkalmaztak AIDS-ben szenvedő betegek kezelésére *(17)*. A CAR ebben az esetben a CD4-molekula azon doménjeit fejezi ki extracellulárisan, melyek a HIV-fertőzött sejtek membránjában megtalálható gp120 glikoproteinhez kötődnek. Intracellulárisan a klasszikus CAR-okhoz hasonlóan, a CD3ζ oldallánc indukált T-sejt-aktivációs szignált. A CD4ζCAR T-sejtek képesek voltak preklinikai modellekben nagy hatékonysággal felismerni és eliminálni a HIV-fertőzött target-sejteket, ugyanakkor klinikai vizsgálatokba bevonva őket, nem tudtak tartós antivirális hatást kifejteni. A terápiás sikertelenség ezekben a kórképekben is a CAR-ok újratervezése irányába vezette a kutatókat, és a tumorspecifikus CAR-okhoz hasonlóan itt is kostimulációs domének beépítésével fokozták hatékonyan a terápiás hatékonyságot *(18)*. Napjainkban népszerű irányzat a bi- vagy multispecifikus CAR T-sejtek alkalmazása HIV-ben. A bispecifikus CAR-okban az extracelluláris CD4-doménhez egy humán C típusú lektint felismerő scFv-t kapcsolódik, mely a gp120 megkötésén túl a víruskapszid glikánjaihoz is hozzáférést biztosít. Ez jelentősen fokozza a CAR T-sejtek specificitását *(19)*. Egy nemrég publikált tanulmányban olyan trispecifikus CAR T-sejtet írtak le, ami a fenti két targeten túl még a gp41 molekula felismerésére is képes, ezzel tovább fokozva a felismerés hatékonyságát *(20)*.

A CAR T-sejtek HIV ellen történő alkalmazásának legfontosabb korlátját paradox módon az antivirális szerek jelentik. A kezelést követően jelentősen csökken a célba vehető antigének száma, így nincs jelen olyan permanens stimuláló közeg, ami a sejteket folyamatosan osztódásra késztetné. Ez a gyakorlatban a betegek sokszori újrainfundálását jelentheti. A problémára megoldást jelenthetnek a hematopoetikus őssejtek módosításával létrehozott CAR-ok, melyek tartós perzisztenciája nem függ a periférián fellelhető antigének mennyiségétől *(21)*. Bár az őssejt alapú CAR T-sejtek nem értek el tartós víruskontrollt preklinikai állatmodellben, a sejtek közel két évig kimutathatóak voltak a kezelt állatokból, ami azt sugallja, hogy a terápia egy továbbfejlesztett változata akár potenciális módszer lehet az AIDS kezelésében.

A kiméra antigénreceptorokon alapuló daganatterápia a klinikai onkológia legígéretesebb ága.

A fejezet zárásaként röviden bemutatom azokat a HIV-től különböző vírusfertőzéseket, ahol CAR T-sejteket próbáltak alkalmazni preklinikai kutatásokban. A humán cytomegalovirus (CMV) olyan DNS-vírus, amely érintkezés útján könnyen terjed CMV-fertőzött testnedvekkel. Jelenleg a CMV-fertőzés fő kezelési módjai a

korábban már említett antivirális szerek, amelyek gyakran súlyos mellékhatásokat okoznak. *Full* és munkatársai a fertőzött sejtek felszínén megjelenő CMV glikoprotein B-t célzó CAR T-sejteket hoztak létre, amelyek robusztus citokintermelést mutattak target jelenlétében *(22)*. A hepatitis B-vírus- (HBV-) fertőzés jelenlegi kezelése a vírus reverz transzkriptázát célozza meg. A közelmúltban bemutatott preklinikai tanulmányban *Kruse* és munkatársai a HBsAg fehérjét vették célba CAR T-sejtekkel. Eredményeik azt mutatják, hogy ezek a CAR T-sejtek specifikusan képesek felismerni HBV-vel fertőzött hepatocytákat és hatékonyan lizálják a vírust replikáló sejteket, így csökkentve a HBV-DNS-szintet a plazmában *(23)*.

A fentebb leírtak alapján nem merészség azt kijelenteni, hogy a CAR T-sejtek a közeljövőben részt fognak venni számos – elsősorban vírus-eredetű – infektológiai kórkép kezelésében.

Összefoglalás

A kiméra antigénreceptorokon alapuló daganatterápia még mindig a klinikai onkológia legígéretesebb, folyamatosan növekvő ágának tekinthető. A CD19-pozitív lymphomák és leukaemiák kezelésében alkalmazott CAR T-sejtek világhódító utat járnak be több száz ember gyógyulását eredményezve. Ugyanakkor a CAR T-sejtek szolid tumorok ellen még mindig nem hatékonyak, expanziós képességük és specificitásuk további fejlesztésre szorul. Reményeink szerint a CAR-komponensek működését és jellemzőit szisztematikusan összehasonlító vizsgálatok elvezetnek minket az aktivitás, a hatékonyság, a kitartás, és a hosszú távú túlélés szempontjából tökéletes CAR T-sejthez.

Az is látható, hogy a CAR T-sejtekben megvan a potenciál arra, hogy a monoklonális antitestekhez hasonló terápiás utat járjanak be, azaz a daganatos betegségeken túl más betegségcsoportok kezelésében is hatékonyak legyenek.

A tanulmány igyekezett bemutatni azokat a vezető kutatási irányokat, ahol a CAR T-sejtek már eredményesen gátolták meg az autoimmun és infektológiai betegségek progresszióját preklinikai modellekben. Jó esély van arra, hogy ez a tendencia folytatódik, és a kezdeti sikerek mind több kutató figyelmét ráirányítják majd arra a lehetőségre, hogy számos betegség leküzdésében megoldást jelenthet majd a patomechanizmusban kulcsfontosságú sejtpopulációk szelektív eliminálása génmódosított immunsejtek bevetésével.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerző az Innovációs és Technológiai Minisztérium Új Nemzeti Kiválóság Program Bolyai+ ösztöndíjasa (azonosító: ÚNKP-20-5-DE-48).

Irodalom

1. *Szöőr A.* Génmódosított T-sejtekkel a daganatok ellen - a 67-es betegtől a kiméra antigénreceptorokig. *Lege Artis Medicinae 2018;28(10):439-46.*
2. *Dudley ME, Rosenberg SA.* Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat Rev Cancer 2003;3(9):666-75. https://doi.org/10.1038/nrc1167*
3. *Hinrichs CS, Rosenberg SA.* Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer. *Immunol Rev 2014;257(1):56-71. https://doi.org/10.1111/imr.12132*
4. *Govers C, et al.* TCRs genetically linked to CD28 and CD3epsilon do not mispair with endogenous TCR chains and mediate enhanced T cell persistence and anti-melanoma activity. *J Immunol 2014;193(10):5315-26. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302074*
5. *Gross G, Waks T, Eshhar Z.* Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86(24):10024-8. https://doi.org/10.1073/pnas.86.24.10024*
6. *Zhong XS, et al.* Chimeric antigen receptors combining 4-1BB and CD28 signaling domains augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL activation and CD8+ T cell-mediated tumor eradication. *Mol Ther 2010;18(2):413-20. https://doi.org/10.1038/mt.2009.210*
7. *Batra SA, et al.* Glypican-3-specific CAR T cells coexpressing IL15 and IL21 have superior expansion and antitumor activity against hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Res 2020;8(3):309-20. https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-19-0293*
8. *Porter DL, et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med 2011; 365(8):725-33.*
9. *Szoor A, et al.* Trastuzumab derived HER2-specific CARs for the treatment of trastuzumab-resistant breast cancer: CAR T cells penetrate and eradicate tumors that are not accessible to antibodies. *Cancer Lett 2020;484:1-8. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.04.008*
10. *Toth G, et al.* A small number of HER2 redirected CAR T Cells significantly improves immune response of adoptively transferred mouse lymphocytes against human breast cancer xenografts. *Int J Mol Sci 2020;21(3). https://doi.org/10.3390/ijms21031039*
11. *Ellebrecht CT, et al.* Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science 2016;353(6295):179-84. https://doi.org/10.1126/science.aaf6756*
12. *Blat D, et al.* Suppression of murine colitis and its associated cancer by carcinoembryonic antigen-specific regulatory T cells. *Mol Ther 2014;22(5):1018-28. https://doi.org/10.1038/mt.2014.41*
13. *Elinav E, et al.* Amelioration of colitis by genetically engineered murine regulatory T cells redirected by antigen-specific chimeric receptor. *Gastroenterology 2009;136(5): 1721-31. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.049*

14. *Fransson M, et al.* CAR/FoxP3-engineered T regulatory cells target the CNS and suppress EAE upon intranasal delivery. *J Neuroinflammation 2012;9:112. https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-112*
15. *Tenspolde M, et al.* Regulatory T cells engineered with a novel insulin-specific chimeric antigen receptor as a candidate immunotherapy for type 1 diabetes. *J Autoimmun 2019;103:102289. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.017*
16. *Volberding PA, Deeks SG.* Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet 2010;376(9734):49-62. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60676-9*
17. *Mitsuyasu RT, et al.* Prolonged survival and tissue trafficking following adoptive transfer of CD4zeta gene-modified autologous CD4(+) and CD8(+) T cells in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Blood 2000;96(3):785-93. https://doi.org/10.1182/blood.v96.3.785.015k10_785_793*
18. *Leibman RS, et al.* Supraphysiologic control over HIV-1 replication mediated by CD8 T cells expressing a re-engineered CD4-based chimeric antigen receptor. *PLoS Pathog 2017;13(10):e1006613. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006613*
19. *Ghanem MH, et al.* Bispecific chimeric antigen receptors targeting the CD4 binding site and high-mannose Glycans of gp120 optimized for anti-human immunodeficiency virus potency and breadth with minimal immunogenicity. *Cytotherapy 2018;20(3):407-19. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.11.001*
20. *Anthony-Gonda K, et al.* Multispecific anti-HIV duoCAR-T cells display broad in vitro antiviral activity and potent in vivo elimination of HIV-infected cells in a humanized mouse model. *Sci Transl Med 2019;11(504). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav5685*
21. *DiGiusto DL, et al.* Development of hematopoietic stem cell based gene therapy for HIV-1 infection: considerations for proof of concept studies and translation to standard medical practice. *Viruses 2013;5(11):2898-919. https://doi.org/10.3390/v5112898*
22. *Full F, et al.* T cells engineered with a cytomegalovirus-specific chimeric immunoreceptor. *J Virol 2010;84(8):4083-8.*
23. *Kruse RL, et al.* HBsAg-redirected T cells exhibit antiviral activity in HBV-infected human liver chimeric mice. *Cytotherapy 2018;20(5):697-705. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.02.002*

30 éve
LITERATURA MEDICA
ANNO 1990
az orvostudomány szolgálatában

Az elhízással kapcsolatos attitűdök az egészségügyi ellátórendszerben

Czeglédi Edit

Az elfogultság, az előítélet és a diszkrimináció részei az elhízással élők mindennapjainak, még az egészségügyi ellátórendszer vonatkozásában is. Az elhízással kapcsolatos előítéletek a súlyfelesleggel élő pácienseekkel való tiszteletlen, megalázó bánásmódhoz vezethetnek, és ronthatják a páciensek gondozásának minőségét is. Az elhízás és annak stigmatizációja között kétirányú kapcsolat feltételezhető: az elhízással élők diszkriminációja gyakori, ugyanakkor a stigmatizációs élmények további súlygyarapodást eredményeznek, emellett az egészségügyi ellátórendszer kerüléséhez, az egészség romlásához és a mortalitás kockázatának növekedéséhez vezetnek. A tanulmány célja a szakemberek tudatosságának növelése az elhízással kapcsolatos előítéletek és diszkrimináció tekintetében, illetve olyan stratégiák bemutatása, amelyek elősegítik az elhízással élők stigmatizációjának csökkentését az egészségügyi ellátórendszerben. Mindez a jobb ellátást szolgálja és hosszú távon népegészségügyi jelentősége lehet.

túlsúly, elhízás, előítélet, diszkriminció, stigma, stigmatizáció

ATTITUDES TOWARDS OBESITY IN THE HEALTH CARE SYSTEM

Bias, prejudice and discrimination are part of the everyday life of people with obesity, even in the health care system. Obesity-related prejudices can lead to disrespectful, humiliating treatment of patients with excess weight and impair the quality of care for patients. There is a bidirectional relationship between stigmatization of obesity and obesity: discrimination against obesity is frequent, while stigmatization experiences lead to additional weight gain and result in avoidance of health care, and health deterioration and increased risk of mortality. The aim of the study is to raise awareness among professionals about obesity-related prejudices and discrimination, and to present strategies to reduce stigmatization of obesity in the health care system. All this will serve better care and may have public health significance in the long run.

overweight, obesity, prejudice, discrimination, stigma, stigmatization

dr. CZEGLÉDI Edit (levelező szerző/correspondence): Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet/Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences;
H-1085 Budapest, Üllői út 26. Telefon: +36-1-210-2930/56151 mellék.
E-mail: czegledi.edit@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2019. szeptember 25. Elfogadva: 2020. július 11.

https://doi.org/10.33616/lam.30.037

Az elfogultság, az előítélet és a diszkrimináció részei az elhízással élők mindennapjainak *(1)*. Az előítélet valamely csoport tagjaival kapcsolatos negatív hiedelmekre vonatkozik, míg a diszkrimináció egy adott csoport tagjával szemben megnyilvánuló nyíltan negatív és egyenlőtlen bánásmód, az adott csoporthoz való tartozása miatt. A stigmatizáció folyamatának alapvető eleme, hogy az adott csoportba tartozó, „megcímkézett" egyén diszkriminációt és státuszvesztést észlel, ami viszont hátrányos következményekkel jár az életére, beleértve a testi és lelki jóllétét és a szocioökonómiai státuszát is *(2)*.

Az elhízással kapcsolatos előítéletek, negatív attitűdök hátterében az a széles körben elterjedt (ám téves) elképzelés áll, miszerint az elhízás oka az egyén viselkedése, a testsúlykontroll pedig pusztán akaraterő kérdése. Az elhízás kialakulása és annak megoldása tehát kizárólag az egyénen múlik. Ha valaki nem képes erre, az csak az ő hibája és felelőssége, ezért megérdemli a sorsát *(3)*.

Az elhízással kapcsolatos előítéletek az egészségügyi ellátórendszerben

Az egészségügyi ellátórendszer szakembereinek elvileg „immunisnak" kellene lenniük az elhízás stigmájával szemben, hiszen gyakran találkoznak súlyfelesleggel élő betegekkel, hozzáférnek az elhízás hátterében álló genetikai és egyes kontrollálhatatlan tényezőket bemutató empirikus munkákhoz, továbbá a képzésük során a betegekkel való meleg és professzionális bánásmódot tanítják nekik *(4)*. Ennek ellenére az elhízással kapcsolatos előítéletek, negatív hiedelmek gyakoriak még az elhízás kezelésére specializálódott szakemberek körében is *(5)*.

A stigmatizáló bánásmód egyike a testtömeggel kapcsolatos szóhasználat.

Az egészségügyi ellátórendszer különböző szektoraiban működő szakemberek (például általános orvosok, kardiológusok, endokrinológusok, gyermekorvosok, nővérek, dietetikusok, pszichológusok) és a felsőoktatásban képződők általában kedvezőtlenül ítélik meg az elhízással élőket: lustának, ügyetlennek, akaratgyengének, tisztességtelennek, sikertelennek, unintellingensnek, önkontrollhiányosnak, hanyagnak és nem együttműködőnek látják őket *(1, 5–7)*. Egy háziorvosokkal végzett, reprezentatív hazai vizsgálat eredményei szerint az orvosok mintegy kétharmada egyetértett azzal az állítással, hogy „az elhízott betegek lustábbak és kevésbé tagadnak meg maguktól bármit, mint a normál testsúlyúak" *(8)*.

A szakemberek elhízással kapcsolatos előítéletei és negatív attitűdjei nyílt és burkolt formában egyaránt megnyilvánulhatnak a viselkedésükben, és sokféle módon kifejeződhetnek, ráadásul nemcsak az elhízás felé, hanem az *elhízással élő személyek* felé is *(9)*. Egy túlnyomó többségében súlyfelesleggel élő nők körében végzett vizsgálat eredményei szerint az elhízással kapcsolatos előítélet potenciális forrásainak 22 tételes listáján gyakoriságát tekintve az 1. helyen a családtagok, a 2. helyen az orvosok végeztek (69%) *(10)*.

A *stigmatizáló bánásmód* egyike a testtömeggel kapcsolatos szóhasználat. Egyes kifejezések (például kövér, hájas, morbid elhízott) ugyanis kifejezetten hibáztatóak, illetve stigmatizálóak lehetnek a páciensek számára *(11)*. További példa az elhízással kapcsolatos előítéletek megjelenésére a tiszteletlen bánásmód; a nyilvános helyen végzett, kommentárokkal kísért testtömegmérés; a sikertelen testsúlykontroll esetében a „próbálja erősebben" válasz a szakemberek részéről; vagy az, hogy bármely panasszal fordul is a beteg az orvoshoz, azt hallja, hogy a testtömege miatt van *(12)*.

Gyakori eset a súlyfelesleggel élő betegekre irányuló, megalázó humorizálás *(5)*. Egy vizsgálatban posztgraduális egészségügyi képzésben részt vevők nyilatkoztak anonim módon arról, hogy mennyire észlelik elfogadottnak az elhízással kapcsolatos előítéleteket az egészségügyi közegben. A válaszadók 50%-a értett egyet azzal az állítással, hogy a társai negatív attitűdökkel viseltetnek az elhízással élő betegek irányában; 63% jelezte, hogy hallott róla, vagy tanúja volt annak, hogy más hallgatók viccelődtek az elhízással élő betegeken; 40% hallott arról, vagy volt tanúja annak, hogy professzorok vagy oktatók negatív megjegyzéseket tettek elhízással élő páciensekre vagy humorizáltak rajtuk; 65% tapasztalta ugyanezt az egészségügyben dolgozók részéről. Végül 43% értett egyet azzal, hogy az egészségügyi közegben az elhízással élő betegek gyakori célpontjai a megalázó humorizálásnak a hallgatók, rezidensek, illetve egyéb résztvevők részéről *(13)*.

A súlyfelesleggel élő pácienst megszégyenítő, megalázó bánásmód akár szándék nélkül is megjelenhet, és gyakorta a szakember által az obes beteg vizsgálata, illetve kezelése során átélt frusztráció és tehetetlenség érzésére adott válaszként értelmezhető. Erre példa, amikor a műtéti beavatkozás előtt a vaskos hasfalból fakadó nehézségek miatti aggodalmait az operáló orvos esetleg a betegre zúdítja *(14)*.

Az elhízással kapcsolatos előítéletek nemcsak a súlyfelesleggel bíró páciensekkel való bánásmódra hathatnak, hanem a diagnózisalkotásra és a kezelés minőségére is *(3, 15)*. A negatív attitűdökkel jellemezhető szakemberek kevésbé állnak készen a testtömeg témájának szóba hozására, rövidebb időt szánnak a konzultációra, kevesebb edukációt nyújtanak az egészséggel kapcsolatban, korlátozottabb számú intervenciós lehetőséget ajánlanak fel és vonakodnak bizonyos vizsgálatok, tesztek, eljárások, és átirányítások véghezvitelétől *(3, 5, 12)*. A súlyfelesleggel élő betegek iránt ellenséges érzelmekkel viseltető, vagy a rájuk akár csak enyhén bosszús orvosoknál megjelenhet, hogy sietősen végeznek a konzultációval, elfogultak a kezelési megközelítésben, és elmarad a teljes körű segítségnyújtás *(4)*.

A szakemberek alkalmatlan viselkedésein túl *az egészségügyi ellátórendszer helyszíneinek fizikai paraméterei és eszközellátottsága* ugyancsak számos kényelmetlen, kínos, illetve megalázó helyzetet teremthet, különösen a jelentős súlyfelesleggel élők számára. Gondoljunk csak a karfával ellátott székekre a várókban, a 150 kg

testtömeg feletti tartományt mérő személymérleg, vagy az extra nagy méretű vérnyomásmérő mandzsetta gyakori hiányára a rendelőkben, illetve a normális testsúlyra méretezett mellékhelyiségekre *(14)*.

Az elhízás stigmatizációjának következményei

A testtömeg miatti diszkrimináció jelentős pszichoszociális stresszforrásnak tekinthető, amely a mentális és a testi egészség romlásához és rövidebb életkilátásokhoz vezethet *(16)*.

Az elhízással kapcsolatos előítéletek és diszkrimináció számos kedvezőtlen hatást gyakorol a stigmatizáció élményét átélő személyre. A testsúlykontroll szempontjából különösen káros, hogy a diétázásra vonatkozó motiváció csökkenését, túlevést, falásrohamokat *(17)*, illetve a sportolás kerülését *(18)* eredményezheti. További példa a káros hatásokra a stressz indukálta patofiziológia, a kedvezőtlen testkép, illetve a testtel való elégedetlenség, az evészavarok megjelenése, az alacsony önértékelés és önbizalom, a depresszió, a szorongás és az egyéb pszichológiai zavarok megjelenése, az értéktelenségérzés, a magányosságérzés, valamint az öngyilkossági gondolatok és kísérletek *(1, 5, 15, 16, 19–20)*. Hangsúlyozandó, hogy az elhízás és annak stigmatizációja között kétirányú kapcsolat feltételezhető: az elhízással élők diszkriminációja gyakori, ugyanakkor a stigmatizációs élmények további súlygyarapodást eredményezhetnek *(20)*.

Az elhízással kapcsolatos előítéletek, negatív attitűdök intoleráns környezetet teremthetnek az egészségügyi ellátórendszerben is, ahol az elhízással élő páciensek inkább hibáztatást, semmint támogatást éreznek. Ez kedvezőtlenül hat a szakember és a beteg közötti kapcsolatra, a páciens konzultációval kapcsolatos élményeire, motivációjára és önértékelésére *(12)*. A betegek kevésbé is bíznak meg abban a szakemberben, akitől úgy észlelik, hogy elítéli őket a testtömegük miatt *(21)*.

Az egészségügyi ellátórendszerben dolgozó szakemberek részéről tapasztalt testsúllyal kapcsolatos diszkrimináció miatt a súlyfelesleggel élők gyakran vonakodnak az orvosi segítség keresésétől, ráadásul nemcsak a súlycsökkentő kezelés kapcsán, hanem bármely egészséggel kapcsolatos probléma esetében is *(22)*. Mindez egy ördögi körre utal. A súlyfelesleggel élők ugyanis elsősorban az elhízás kísérőbetegségei miatt kerülnek az egészségügyi ellátórendszerbe, ugyanakkor az itt átélt negatív élmények az ellátórendszer elkerüléséhez vezetnek. Az állapotuk nem kielégítő kezelése és nyomonkövetése viszont a betegségeik súlyosbodását idézi elő *(3, 4, 12)*.

Összességében elmondható, hogy az elhízással élő betegek stigmatizációja veszélyezteti az egészséget, egészségi egyenlőtlenségeket eredményez és gátolja a hatékony intervenciók lefolytatását *(3)*. Az elhízás stigmatizációjának egyéni és közegészségügyi következményeit és kimeneteit az *1. ábra* foglalja össze. Mindez rámutat az elhízással kapcsolatos előítéletek csökkenésének és a negatív attitűdök formálásának jelentőségére.

1. ábra. Az elhízás stigmatizációjának következményei az egyének egészségére és a közegészségügyre nézve (3, 1024. oldal)

Az elhízás stigmatizációja csökkentésének lehetőségei

A Rudd Center for Food Policy & Obesity (http://www.uconnruddcenter.org/weight-bias-stigma) egy nonprofit kutatási és közegészségügyi szervezet, amelynek célja, hogy megoldásokat nyújtson a gyermekkori elhízásra, a nem megfelelő étrendre, és a testtömeggel kapcsolatos előítéletekre kutatás és egészségügyi politika révén. Széles körű tevékenységük keretében összeállítottak egy eszköztárat *(23)* a klinikum számos területén működő szakemberek számára annak érdekében, hogy könnyen megvalósítható megoldásokkal segítsék a súlyfelesleggel élő páciensek kezelésének javítását. Figyelembe véve a szakemberek rendkívül elfoglalt voltát, az eszköztár segédanyagai rövidek, didaktikusak, könnyen és gyorsan áttekinthetőek, mégis informatívak és igen változatosak: az egyszerű, a szakember-beteg közötti kommunikáció javítását és a támogató környezet kialakítását szolgáló stratégiáktól kezdődően a mélyebb témákig, mint amilyen például a saját előítéletek felmérése és az azokkal való szembesülés. Az eszköztár összesen nyolc modulból áll. Az általános, valamennyi egészségügyi dolgozónak szánt modulokon túl akad olyan is, amely specializált területek szakembereit célozza meg (szülészet-nőgyógyászat, bariátriai ellátás, gyermekgyógyászat). A nyolcadik modul pedig kifejezetten a súlyfelesleggel élő *betegeknek* szól *(23)*.

A testtömeg miatti diszkrimináció jelentős stresszforrás.

A következőkben röviden ismertetjük az elhízás stigmatizációja csökkentési lehetőségeit az egészségügyi ellátórendszerben.

A saját attitűdök megismerése és formálása

Még a legfelvilágosultabb, leginkább jó szándékú szakembereknek is lehetnek előítéleteik, amelyek sokszor rejtettek, így az érintettek nincsenek tudatában. A saját attitűdök megismerése és önmagunk előtti beismerése az elhízással kapcsolatos előítéletek csökkentésére irányuló első lépés. Ebben segít az alábbi kérdéseken való eltöprengés és ezek őszinte megválaszolása *(22, 436. oldal)*.

– Melyek az elhízással élőkkel kapcsolatos gyakori sztereotípiák? Ezeket igaznak vagy hamisnak tartom, és mi erre az okom?

– Milyen előfeltevéseim vannak pusztán a testtömege alapján az egyének jelleméről, intelligenciájáról, szakmai sikerességéről, egészségi állapotáról vagy életmódjáról?

– Az előfeltevéseim hatással lehetnek-e a pácienseimet segítő képességemre?

– Mennyire kényelmes számomra a különféle testméretű emberekkel végzett munka?

– Milyen visszajelzéseket adok az elhízással élő pácienseknek?

– Érzékeny vagyok-e az elhízással élő egyének szükségleteire és aggodalmaira?

– Figyelembe veszem-e a páciens valamennyi problémáját a testtömege mellett?

– Hogy érzik magukat a súlyfelesleggel élő betegeim, amikor elhagyják a rendelőmet?

Amennyiben a szakember ráébred arra, hogy előítélettel, negatív attitűdökkel viseltetik az elhízás, illetve a súlyfelesleggel élők irányába, érdemes lépéseket tenni ennek formálása érdekében *(22, 23)*. A beteget hibáztató nézetek változását elősegíti például annak felismerése, hogy az elhízás etiológiája komplex, amelynek számos tényezője túlmutat az egyén kontrollján és felelősségén. Ha tudatosítjuk, hogy a lelki egészség, illetve a társas tényezők lényegi szerepet játszanak az életmód alakulásában, akkor túl tudunk lépni az akaraterő hiányára vonatkozó sztereotípiákon. Ha belátjuk, hogy az életmód tartós megváltoztatása nehéz, emellett számos környezeti tényező akadályozza, ráadásul a göröngyös úton a visszaesések törvényszerűen várhatóak, akkor türelmesen és reális elvárásokkal tudunk fordulni a páciensek felé. Ha tudatába kerülünk annak, hogy számos beteg már többször is megpróbált fogyni és a testsúlyuk története kudarcokkal terhelt, ami elkeseríti és a tehetetlenség, illetve az értéktelenség érzésével tölti el őket, akkor túl tudunk jutni azon, hogy az ellenállásukat és az együtt nem működésüket akaratgyengeségnek és kifogásnak tekintsük, és meg tudjuk teremteni azt a pozitív, elfogadó légkört, amely facilitálhatja a változást. Az elhízással élők mindennapjainak része a testtömegük miatti diszkrimináció, amely pszichoszociális stresszorként jelentős mértékű kedvezőtlen hatást gyakorolhat a pszichológiai jóllétükre, ráadásul a súlyfelesleg kialakulásában és fennmaradásában szerepet játszó maladaptív magatartásokra veszélyezteti őket, tovább növelve a kísérőbetegségek kialakulásának kockázatát és rontva az egészségi paramétereket. Mindezt felismerve együttérző módon tudunk viszonyulni e betegek felé, és óvakodni fogunk attól, hogy a bántó, sértő, illetve megalázó megnyilvánulásainkkal további terheket pakoljunk rájuk.

A szenzitív gondozás megvalósítása

Az előítéletek mérséklésén túl törekedni szükséges a súlyfelesleggel élő betegek szenzitív gondozására is. Az érzékeny kezelés magában foglalja, hogy figyelmet fordítunk a páciensek kényelmének és biztonságának biztosítására és az önbecsülésük megőrzésére (vagy akár javítására) már az alapellátástól kezdődően *(24)*. A következőkben ennek megvalósításához mutatunk be konkrét javaslatokat.

Támogató kommunikáció

Az elhízással élő betegeknek lehettek negatív tapasztalataik a szakemberekkel lezajlott korábbi találkozásaik során, az elhízással kapcsolatos előítéletek miatt. Mindez igen sérülékennyé teszi őket a testtömegük miatti szorongásra, zavarra és szégyenre. Ennek eredményeképpen a páciensek vonakodhatnak attól, hogy kimondják az aggodalmaikat, kérdéseket tegyenek fel, vagy bevonódjanak a szakemberekkel folytatott beszélgetésbe. Éppen ezért a szakembereknek érzékenyen szükséges megközelíteniük a pácienseket, nyitott párbeszédet kell kialakítaniuk, és képessé kell tenniük a betegeket arra, hogy érdemben részt vegyenek az egészségügyi ellátásuk során zajló döntéshozatalban *(23)*. Ezen célok megvalósításának egyik eszköze a *páciensközpontú kommunikáció (25)*. Ezzel a megközelítéssel a szakemberek elősegítik, hogy a páciensek átélhessék, hogy megértik őket, és hogy növekedjen a bevonódásuk az egészségi állapotukat érintő döntésekbe. A páciensközpontú kommunikáció kulcselemei a következők:

1. *Rapportépítés:* üdvözöljük a nevén a pácienst és ismerjük fel a kísérőit.
2. *A konzultáció nyitása:* helyezzük a vizit fókuszát a beteg által hozott napirendi pontokra, majd közösen vitassuk meg a priorizált napirendi pontokat.
3. *Információgyűjtés:* ahol csak lehetséges, használjunk nyitott kérdéseket, tisztázzuk és foglaljuk össze a beteg állításait, mindezt az aktív figyelem nonverbális és verbális jeleinek alkalmazásával.
4. *A páciens szempontjának megértése:* ismerjük meg a beteg hiedelmeit, aggodalmait és elvárásait az egészségével és betegségével kapcsolatban, ismerjük fel és válaszoljunk a páciens elképzeléseire és értékeire.
5. *Információmegosztás:* használjunk a páciens által érthető nyelvezetet, és ellenőrizzük is az általunk elmondottak megértését, rögzítését; ugyanakkor bátorítsuk a beteget a kérdések feltevésére.
6. *A tervekre vonatkozó egyetértés kialakítása:* bátorítsuk a beteget arra, hogy az általa kívánt mértékben részt vegyen a döntéshozatalban. Beszéljük meg, hogy mennyire képes, illetve hajlandó követni a kezelési tervet és azonosítsuk azokat az erőforrásokat és támogatást, amely segít a páciensnek a cél elérésében.
7. *A lezárás biztosítása:* bátorítsuk a beteg kérdezését, foglaljuk össze a közösen elfogadott cselekvési tervet és beszéljük meg az utánkövetést.

A támogató kommunikáció kulcsjellemzője a beteg hibáztatásától való tartózkodás és a szavaink gondos megválogatása. A legkevésbé hibáztatónak észlelt kifejezések közé tartozik például a súlyprobléma, az egészségtelen testsúly, a magas testtömegindex, és a testsúly *(11)*. Mindannyiunk számára előnyös a páciensek által preferált, illetve motiválónak tartott kifejezések ismerete és használata. Mindez elősegítheti, hogy a betegekkel folytatott beszélgetés pozitív és produktív legyen, amelyben a páciens a támogatást és a tiszteletet tapasztalja meg a stigma és a hibáztatás helyett. Javasolt, hogy a testsúlyról való beszélgetést megelőzően tegyük fel az alábbi kérdéseket *(22)*:

1. Beszélhetnénk ma a testtömegéről/testsúlyáról?
2. Mit gondol a testtömegéről/testsúlyáról? Hogy érzi magát ezzel kapcsolatban?
3. Milyen szavakat szeretne használni, amikor a testtömegről/testsúlyról beszélgetünk?

Az elmúlt évtizedekben előtérbe került az a szemlélet, hogy kerüljük az egyének betegségük alapján történő címkézését, azaz a személyt hangsúlyozzuk és ne a betegségét/állapotát, így nem azonosítjuk a személyt a betegségével/állapotával. Ha ugyanis valakit a betegségével címkézünk, az gyakran dehumanizálja a személyt, ami hozzájárul az előítéletekhez. Ennek elkerülését szolgálja a személyt előre helyező nyelvhasználat *(person-first language)*. Például fogyatékkal élő személy, diabetesszel élő páciens. Ez az elhízás kapcsán kevéssé terjedt el és a magyar nyelv esetében különösen nehézkesen alkalmazható. Mindazonáltal érdemes kerülni az „elhízott", „kövér" és egyéb, címkéző kifejezéseket. Helyette például a súlyfelesleggel/túlsúllyal/ súlytöbblettel bír, illetve súlyfelesleggel/túlsúllyal/súlytöbblettel él kifejezések alkalmazása javasolt *(15, 22)*.

Ugyancsak a támogató kommunikáció megvalósulását szolgálja, ha a szakember a testsúlykontrollt az életmódváltás tágabb keretébe helyezve a célsúly elérése helyett inkább az elérhető viselkedéses célok kitűzését és megvalósítását hangsúlyozza *(22)*. Ebben nagy segítséget nyújt az elhízás kognitív viselkedésterápiás kezelésének eszköztára *(26)*.

Támogató környezet

Az elhízással élő páciensek gyakorta számolnak be arról, hogy a testtömegük akadályát képezi a megfelelő egészségügyi ellátás biztosításának. A fizikai környezet korlátai a gondozás/kezelés minőségét és az azzal való elégedettséget egyaránt csökkenti. Éppen ezért érdemes testsúlybarát, azaz a táplálttsági állapottól függetlenül mindenki számára kényelmes környezet kialakítására törekedni az egészségügyi ellátórendszer valamennyi szektorában és színterén. Érdemes egy ellenőrzőlista segítségével a súlyfelesleggel és esetleg sérüléssel/károsodással bíró páciens szemével körbesétálni a váróteremben, rendelőben, kórházi szobában, mellékhelyiségben, és egyéb helyeken, annak megítélése érdekében, hogy vajon kényelmes, illetve alkalmas lehet-e a számukra (például a bútorok teherbírása és stabilitása; nagy teherbírású mérleg; bármely testtömegű páciens vizsgálatára és ellátására alkalmas orvostechnikai eszközök; falhoz rögzített, osztott ülőkés toalett) *(24)*.

Mindazonáltal az obes betegek minőségi ellátása kapcsán jogosan lehet kihívásokkal számolni, különösen egyes orvosi képalkotó eljárásoknál. Például a CT- és az MRI-szkennerek mérete, illetve fizikai paraméterei akadályozhatják a vizsgálatot, és akár rossz minőségű, nehezen értelmezhető képek születhetnek *(27)*. Ha a szakember bizonytalan lenne a képalkotás eredményességétől, vagy nem tudja végrehajtani a kívánt eljárást, mindenképpen kerülje a beteget hibáztató nyelvezetet. Ehelyett fejezze ki a megfelelő ellátás iránti vágyát, és gondolja végig az alternatív vizsgálati lehetőségeket (például elvégezhető-e más vizsgálati eljárás, és ha nem, van-e másik létesítmény, ahol rendelkezésre áll a megfelelő berendezés). Nagy valószínűséggel a beteget és a szakembert egyaránt frusztrálja a vizsgálatnak a páciens testmérete miatt fellépő kudarca. Ilyen esetekben világos, egyértelmű magyarázatot kell adni erről a betegnek, méghozzá az empátia biztosítása mellett *(23)*.

A betegek testtömegének mérlegelése különösen érzékeny terület. A súlyfelesleggel bíró páciensek zavarban lehetnek és aggodalmaskodhatnak a mérés során, akár olyan mértékben is, ami ahhoz vezet, hogy elkerülik az egészségügyi ellátórendszert. Mivel a testtömegmérés során számos megalázó és bántó helyzet adódhat, kulcsfontosságú, hogy a szakemberek szenzitív gyakorlatot alakítsanak ki. Ide tartozik az engedély kérése a méréshez, és a mérés nyugodt környezetben, privát módon történő lebonyolítása egy arra alkalmas, nagy teherbírású (legalább 180 kg), megfelelő pontosságú, széles felületű, a stabil állást segítő kapaszkodóval ellátott mérlegen, amely rokkantsággal élő páciensek esetében is hozzáférhető, használható. A szakember csendben, kommentár nélkül, ítélkezésmentesen jegyezze fel a mért értéket, a betegnek pedig jogában álljon eldönteni, hogy tudni kívánja-e az eredményt, vagy sem *(23)*.

Összefoglalás

Közegészségügyi perspektívából nézve elmondható, hogy a súlyfelesleggel élők populációja nemcsak azért sérülékeny, mert nagyobb a körükben a különféle betegségek megjelenésének a kockázata, hanem azért is, mert a negatív előítéletek, sztereotípiák és diszkrimináció célpontját képezik *(12)*. Az orvosok az elhízással kapcsolatos előítélet egyik leggyakoribb forrásai *(10)*, és az előítélet gyakorta diszkriminációban – a súlyfelesleggel élő páciensek felé irányuló nyíltan negatív és egyenlőtlen bánásmódban – manifesztálódik, a stigmatizáció élményéhez vezetve *(3, 5)*. A stigmatizáció átélése azonban veszélyezteti a pszichológiai jóllétet; a testsúlykontrollt gátló magatartásokat válthat ki, súlyosbítva a súlyfelesleg egészségi következményeit; valamint az egészségügyi ellátórendszer csökkent használatát és a kezelések alacsonyabb hatásfokát eredményezheti *(5, 15, 19)*. A szakemberek elhízással kapcsolatos előítéletei emellett kedvezőtlen hatást gyakorolhatnak a súlyfelesleggel élő betegeknek nyújtott egészségügyi ellátás minőségére *(3, 5)*, ami végső soron roszszabb egészségi kimenetekhez és a mortalitás fokozott kockázatához vezet *(16)*.

Mivel az elhízás eleve számos krónikus testi betegség rizikófaktora, döntő fontosságú az egészségügyi környezet javítása annak biztosítása érdekében, hogy a súlyfelesleggel élő páciensek itt tapasztalt élményei pozitívak, produktívak és előítélet-mentesek legyenek *(11)*. Mindez a gyakorlatban azt jelenti, hogy szakemberként szükséges megvizsgálnunk önmagunk attitűdjeit az elhízással kapcsolatban; átgondolnunk, hogy vajon mindezek milyen hatást fejtenek ki a mindennapi munkánkra; és számba vennünk, hogy vajon mit tehetünk az egészségügyben megjelenő, az elhízással kapcsolatos előítélet és negatív megkülönböztetés ellen *(12)*.

Az elhízással kapcsolatos attitűdök kedvezőbbé formálását és a stigmatizáció csökkentését elősegíti többek között az elhízás komplex etiológiájának észben tartása; a jelentős és tartós fogyás nehéz voltának elismerése; annak figyelembevétele, hogy a betegeknek negatív tapasztalatai lehetnek az egészségügyben dolgozó szakemberekkel, ezért különösen fontos, hogy a megfelelő érzékenységgel és empátiával forduljunk feléjük; valamint a fennálló problémák vala-

mennyi lehetséges okának feltérképezése, ahelyett, hogy azt feltételeznénk, hogy minden baj forrása az egyén tápláltsági állapota *(15, 22)*.

Az elhízás stigmatizációjának csökkentését a mindennapi gyakorlatban segíti a szenzitív bánásmód, a támogató kommunikáció, valamint a páciensbarát környezet kialakítása az egészségügyi ellátórendszer valamennyi szektorában és színterén *(22, 23)*. Fontos, hogy a szakemberek a testméretüktől függetlenül bizalomteli kapcsolatot alakítsanak ki a páciensekkel és standard ellátást nyújtsanak azon páciensek számára is, akik több időt, és/vagy nem standard eszközöket igényelnek *(23)*.

Mint minden krónikus betegséggel élő páciensnél, a súlyfelesleggel bíró betegek esetében is a velük való tiszteletteljes és gondoskodó kapcsolat képezi az egészségügyi ellátás alapkövét. *Ahmed* és munkatársai *(24)* érvelése szerint az elhízással élők együttérzéssel történő kezelése akkor is pozitív hatást gyakorol a populáció egészségére, ha a betegek testtömege nem csökken. A szenzitív bánásmód ugyanis elősegíti a preventív célzatú szűrővizsgálatokon való részvétel gyakoriságának növekedését, az elhízás komorbid állapotaira való jobb odafigyelést, és az egészségügyi ellátórendszer rendszeresebb igénybevételét. Ugyanakkor az elhízással kapcsolatos előítélet, illetve diszkrimináció élménye – vagy akár csak annak elővételezése – a konzultáció során részben megmagyarázhatja a testsúlycsökkentő programokról való távolmaradást. Éppen ezért a szenzitív bánásmód előfeltétele a testsúlycsökkentési erőfeszítések hatékony támogatásának is.

Irodalom

1. *Puhl RM, Heuer CA.* The stigma of obesity: A review and update. *Obesity (Silver Spring) 2009;17:941-64. https://doi.org/10.1038/oby.2008.636*
2. *Carr D, Friedman MA.* Is obesity stigmatizing? Body weight, perceived discrimination, and psychological well-being in the United States. *J Health Soc Behav 2005; 46:244-59. https://doi.org/10.1177/002214650504600303*
3. *Puhl RM, Heuer CA.* Obesity stigma: Important considerations for public health. *Am J Public Health 2010;100: 1019-28. https://doi.org/10.2105/ajph.2009.159491*
4. *Hebl MR, Xu J.* Weighing the care: Physicians' reactions to the size of a patient. *Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25:1246-52. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801681*
5. *Puhl RM, Phelan SM, Nadglowski J, Kyle TK.* Overcoming weight bias in the management of patients with diabetes and obesity. *Clin Diabetes 2016;34:44-50. https://doi.org/10.2337/diaclin.34.1.44*
6. *Ferrante JM, Piasecki AK, Ohman-Strickland PA, Crabtree BF.* Family physicians' practices and attitudes regarding care of extremely obese patients. *Obesity (Silver Spring) 2009;17:1710-6. https://doi.org/10.1038/oby.2009.62*
7. *Teixeira FV, Pais-Ribeiro JL, Maia ÂRPDC.* Beliefs and practices of healthcare providers regarding obesity: A systematic review. *Rev Assoc Med Bras 2012;58:254-62.*
8. *Rurik I, Torzsa P, Ilyés I, et al.* Primary care obesity management in Hungary: evaluation of the knowledge, practice and attitudes of family physicians. *BMC Fam Pract 2013;14:156. https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-156*
9. *Teachman BA, Brownell KD.* Implicit anti-fat bias among health professionals: Is anyone immune? *Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:1525-31. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801745*
10. *Puhl RM, Brownell KD.* Confronting and coping with weight stigma: An investigation of overweight and obese adults. *Obesity (Silver Spring) 2006;14:1802-15. https://doi.org/10.1038/oby.2006.208*
11. *Puhl R, Peterson JL, Luedicke J.* Motivating or stigmatizing? Public perceptions of weight-related language used by health providers. *Int J Obes (Lond) 2013;37:612-9. https://doi.org/10.1038/ijo.2012.110*
12. *Pearson D, Grace C.* Weight management. A pracitioner's guide. *Chichester: Wiley-Blackwell; 2012.*
13. *Puhl RM, Luedicke J, Grilo CM.* Obesity bias in training: attitudes, beliefs, and observations among advanced trainees in professional health disciplines. *Obesity 2014;22: 1008-15. https://doi.org/10.1002/oby.20637*
14. *Halmy L.* Elhízunk? Mindennapi hízás vagy súlytartás. *Budapest: Magyar Honvédség Egészségügyi Csapatfőnökség; 2000.*
15. *World Health Organization.* Weight bias and obesity stigma: considerations for the WHO European Region. Copenhagen, WHO, 2017. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/351026/WeightBias.pdf (accessed: June 14, 2018).
16. *Sutin AR, Stephan Y, Terracciano A.* Weight discrimination and risk of mortality. *Psychol Sci 2015;26:1803-11. https://doi.org/10.1177/0956797615601103*
17. *Vartanian LR, Porter AM.* Weight stigma and eating behavior: A review of the literature. *Appetite 2016;102:3-14. https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.01.034*
18. *Jackson SE, Steptoe A.* Association between perceived weight discrimination and physical activity: A population-based study among English middle-aged and older adults. *BMJ Open 2017;7:e014592. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014592*
19. *Puhl R, Suh Y.* Health consequences of weight stigma: Implications for obesity prevention and treatment. *Curr Obes Rep 2015;4:182-90. https://doi.org/10.1007/s13679-015-0153-z*
20. *Tomiyama AJ.* Weight stigma is stressful. A review of evidence for the cyclic obesity/weight-based stigma model. *Appetite 2014;82:8-15. https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.06.108*
21. *Gudzune KA, Bennett WL, Cooper LA, et al.* Patients who feel judged about their weight have lower trust in their primary care providers. *Patient Educ Couns 2014;97:128-31. https://doi.org/10.1016/j.pec.2014.06.019*
22. *Fruh SM, Nadglowski J, Hall HR, et al.* Obesity stigma and bias. *J Nurse Pract 2016;12:425-32. https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2016.05.013*
23. Preventing weight bias. Helping without harming in clinical practice. Available from: *http://www.uconnruddcenter.org/resources/bias_toolkit/index.html (accessed: May 11, 2018).*
24. *Ahmed SM, Lemkau JP, Birt SL.* Toward sensitive treatment of obese patients in primary care. *Fam Pract Manag 2002; 9:25-8.*
25. *Pilling J.* Az orvos-beteg konzultáció. In: *Pilling J* (szerk.). Orvosi kommunikáció. *Budapest: Medicina; 2008.p. 46-66.*
26. *Perczel-Forintos D.* Kognitív viselkedésterápiás lehetőségek az elhízás kezelésében. In: *Perczel-Forintos D, Mórotz K* (szerk.). Kognitív viselkedésterápia. *Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2019. p. 531-49.*
27. *Uppot RN, Sahani DV, Hahn PF, et al.* Effect of obesity on image quality: Fifteen-year longitudinal study for evaluation of dictated radiology reports. *Radiology 2006;240:435-9. https://doi.org/10.1148/radiol.2402051110*

HÍR

26. Országos Védőoltási Online Továbbképző Tanfolyam

A védőoltások aktuális kérdései koronavírus-járvány idején

2020. szeptember 10. – december 31.

További információ:
https://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/VEDOLTASON20

Program:

Dr. Mészner Zsófia: A Védőoltási Tanácsadó Testület bemutatkozása
Dr. Kulcsár Andrea: A védőoltási gyakorlat járvány alatt és után
Dr. Ónozó Beáta: Korai alapimmunizálás immár kevesebb adaggal. A Bexsero új, 2 + 1 adagolási sémája 2 hónapos kortól
Dr. Mészner Zsófia: Meningococcus-prevenció kérdései a változó epidemiológiai viszonyok között
Dr. Jelenik Zsuzsanna: Változások a kullancsencephalitis terén
Dr. Szlávik János: Koronavírus a betegágy mellől
Prof. dr. Ludwig Endre: A citokinvihar
Dr. Fekete Ferenc: Hitek és tévhitek a koronavírusról. A gyermekkori koronavírus-fertőzés
Dr. Mészner Zsófia: A BCG és a koronavírus-fertőzés
Dr. Mészner Zsófia: Gyermekek univerzális influenza elleni oltása
Dr. Mészner Zsófia: Kvadrivalens influenza elleni vakcinák
Prof. dr. Ludwig Endre: Várandósok influenza elleni oltása
Prof. dr. Ludwig Endre: Magas hatóanyag-tartalmú influenza elleni vakcinák
Dr. Csire Márta PhD: Vírusfertőzések diagnosztikája. Nehézségek a koronavírus virológiai diagnosztikájában
Dr. Ferenci Tamás: Segíthet-e a matematikai modellezés a koronavírus-járvány dinamikájának előrejelzésében?
Prof. dr. Rusvai Miklós: Koronavírus-fertőzés az állatvilágban. Mikor lehet oltással megelőzni, mikor nem?
Prof. dr. Falus András: A koronavírus-betegség immunológiai sajátossága. Várományos humán koronavírus-vakcinák

HÍR

A Magyar Uroonkológiai Társaság XI. Kongresszusa

Online továbbképző tanfolyam

2020. október 7 – december 31.

További információk: https://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/MUOT20

Fő témák az uroonkológia aktuális kérdései:

• patológia • diagnosztikus és terápiás radiológia
• aneszteziológia • pszichiátria • onkológia • urológia

A cukorbetegség és szemészeti szövődményeinek epidemiológiai vonatkozásai hazánkban

Tóth Gábor, Németh János

A diabetes mellitus civilizációs betegség, ami a fejlett országokban a dolgozó korú lakosság körében a vakság kialakulásának vezető oka. Hazánkban a cukorbetegség prevalenciája 9,9%-ra tehető a felnőttkorúaknál, ami alapján 2015-ben 807 000 főre becsülték a cukorbetegek számát e korcsoportban. Csaknem minden ötödik cukorbetegnek van valamilyen cukorbetegség okozta szemészeti szövődménye Magyarországon, közülük 0,3% vak és 0,3% súlyos látássérült a nem megfelelően kezelt cukorbetegség és diabeteses retinopathia miatt. A diabeteses retinopathia prevalenciaalapú költségterhe 2018-ban 43,66 milliárd Ft volt Magyarországon. A két fő költségviselő az antiVEGF injekciók és a vitrectomia műtétek voltak; a költségek több mint négyötödéért ezen két tétel volt felelős. A cukorbetegség és az elhízás elleni küzdelemben előtérbe kell helyeznünk a prevenciót, ezzel együtt az egészséges táplálkozást, a gyakori testmozgás és a fizikai aktivitás szükségességét. Cukorbetegeknél az évenként elvégzett szemészeti ellenőrzésekkel és a diabeteses retinopathia megfelelő időben való kezelésével a cukorbetegség szövődményeként kialakuló látásromlás és vakság megelőzhető.

cukorbetegség, diabeteses retinopathia, prevalencia, epidemiológia

EPIDEMIOLOGY OF DIABETES MELLITUS AND DIABETES-RELATED EYE COMPLICATIONS IN HUNGARY

Diabetes mellitus is a disease of civilization and a leading cause of blindness among people of working age in developed countries. It's prevalence is estimated to be 9.9% in the adult population in Hungary, based on this, the estimated number of people with diabetes mellitus was 807 000 in 2015 in our country. Almost every fifth people with diabetes mellitus has some form of diabetic retinopathy in Hungary. Among diabetic persons 0.3% is blind and 0.3% has serious visual impairment due to not adequately treated diabetes mellitus. The total prevalence-based diabetes retinopathy-associated economic burden was 43.66 billion HUF in 2018 in our country. The two major cost drivers were anti-VEGF injections and vitrectomies; they covered almost the four-fifths of the total cost among people with diabetes mellitus. We have to emphasize the importance of prevention, healthy nutrition and frequent sport activity in the fight against diabetes mellitus and overweight. With at least annually performed eye examinations in people with diabetes mellitus and timely treatment of diabetic retinopathy, visual impairment and blindness due to complications of diabetes mellitus can be prevented.

diabetes mellitus, diabetic retinopathy, prevalence, epidemiology

dr. TÓTH Gábor (levelező szerző/correspondent), dr. NÉMETH János:
Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika/Semmelweis University, Department of Ophthalmology;
H-1085 Budapest, Üllői út 26. Email: gabortothgabor@gmail.com

Érkezett: 2020. szeptember 17. Elfogadva: 2020. október 8.

https://doi.org/10.33616/lam.30.038

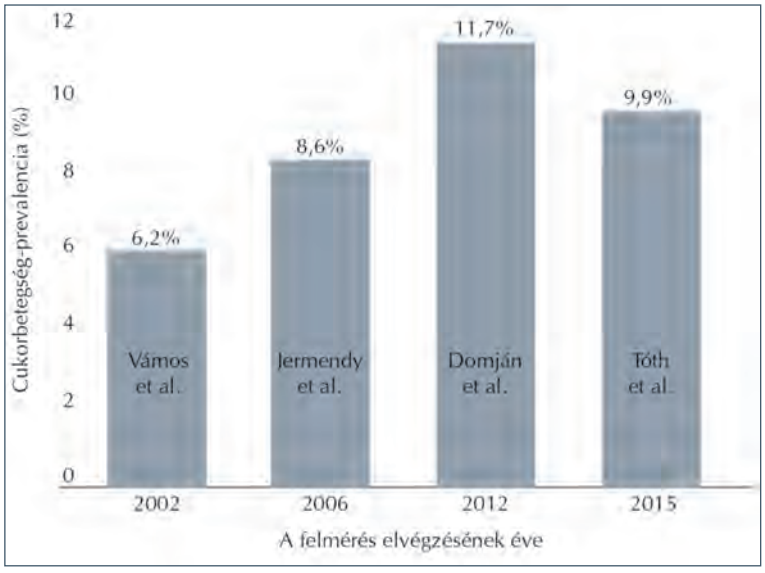
Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája világszerte gyorsan növekszik *(1)*. A cukorbetegek számát 2019-ben 473 millióra becsülték a világon (prevalencia: 9,3%), de számuk a folyamatos növekedés miatt 2045-ig elérheti a 700 millió főt is *(2)*. A cukorbetegség előfordulási gyakorisága világszerte folyamatosan nő a populáció elöregedése és az elhízás előfordulási gyakoriságának növekedése miatt *(3)*. Európában a cukorbetegséggel élő felnőttek száma jelenleg 59 millió főre, a betegség prevalenciája pedig 8,9%-ra tehető *(2)*.

A 2-es típusú cukorbetegség civilizációs betegség, a cukorbetegség előfordulási gyakorisága nagyobb a magas jövedelmű országok (10,4%) körében, mint az alacsony jövedelmű országokban (4,0%). Ezt a képet azonban árnyalja, hogy az alacsony jövedelmű országokban (66,8%) nagyobbra becsülik a nem diagnosztizált cukorbetegség arányát a magas jövedelmű országokéhoz

1. táblázat. A cukorbetegség magyarországi helyzetéről készült epidemiológiai felmérések a hazai és nemzetközi irodalomban (7–18).

Szerzők	Vizsgálat éve	Megjelenés éve	Folyóirat	Minta nagysága (n)	Vizsgált korcsoport
Vámos és munkatársai	2002	2008	Diabetes Res Clin Pract	12643	18 év ≤
Jermendy és munkatársai	2005–2006	2008	Magy Belorv Arch	2001	20–69 év
Jermendy és munkatársai	2005–2006	2010	Croat Med J	2006	20–69 év
Domján és munkatársai	2012	2017	Prim Care Diabetes	1000	18 év ≤
Kempler és munkatársai	2001–2014	2016	Diabetologia Hungarica	NEAK adatbázis	18 év ≤
Tóth és munkatársai	2015	2017	Br J Ophthalmol	3675	50 év ≤
Tóth és munkatársai	2015	2017	Orv Hetil	3675	50 év ≤
Jermendy és munkatársai	2001–2014	2017	Orv Hetil	NEAK adatbázis	18 év ≤
Tóth és munkatársai	2015	2018	Szemészet	3675	50 év ≤
Tóth és munkatársai	2015	2018	Eur J Ophthalmol	3675	18 év ≤
Tóth és munkatársai	2015	2019	Spektrum Augenheilkd	3675	50 év ≤
Barkai és munkatársai	2001–2016	2020	Arch Med Sci	NEAK adatbázis	1–18 év

NEAK: Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő



1. ábra. A cukorbetegség előfordulási gyakoriságának változása a felnőtt korú lakosság körében Magyarországon a korábban elvégzett felmérések alapján (7–10, 12)

(38,3%) képest, és a prevalencia növekedésének üteme az életkörülmények és a táplálkozás változása miatt a fejlődő országokban jóval nagyobb mértékű, mint a fejlett országokban. A fejlődő és fejlett országok közötti jelentős különbség másik fontos oka az eltérő korszerkezet, hiszen a fejlődő országokban lényegesen fiatalabb a populáció, mint a fejlett országokban, a 2-es típusú cukorbetegség pedig jellemzően a középkorúaknál jelenik meg. Ennek megfelelően nagyobb a cukorbetegség prevalenciája Észak-Amerikában (13,3%) és Európában (8,9%), mint Afrikában (3,9%) *(2)*.

Európa legtöbb országáról nem áll rendelkezésünkre pontos adat a cukorbetegség prevalenciáját illetően. Ha találunk is ilyen adatokat vagy tanulmányokat, azok összehasonlítása a különböző felmérési metodikák miatt nem egyszerű. A hazánkhoz földrajzilag legközelebb fekvő, a miénkhez hasonló társadalmi-gazdasági hátterű országok a regionális európai cukorbetegség-prevalenciánál (20–79 éves) (8,9%) alacsonyabb értékeket publikáltak *(2)*. Egy szlovák tanulmány 2005-ben 7,0%-ra *(4)* (18 évnél idősebbek körében), egy horvát felmérés pedig 2007-ben 6,1%-ra *(5)* becsülte (18 és 65 év között) a cukorbetegség prevalenciáját a saját országában. Moldovában 2012-ben 11,4%-ra volt tehető a cukorbetegség előfordulási gyakorisága az 50 évesnél idősebb korú lakosság körében *(6)*.

Hazánkban több felmérés *(7–18)* is készült a cukorbetegség előfordulási gyakoriságáról, ezek összehasonlítása azonban az eltérő módszerek, a különböző vizsgált korcsoportok és az eltérő méretű vizsgálati populációk miatt nem egyszerű *(1. táblázat* és *1. ábra)*. *Vámos* és munkatársai *(7)* 2002-ben a 18 év felettiek körében 6,2%-ra, *Jermendy* és munkatársai *(8, 9)* 2006-ban a 20–69 év közötti lakosságban 8,6%-ra, *Domján* és munkatársai *(10)* 2012-ben a 18 év feletti népesség körében 11,7%-ra, míg *Tóth* és munkatársai *(12)* 2015-ben 19,3%-ra becsülte az 50 év feletti népesség körében a cukorbetegség prevalenciáját hazánkban. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisa alapján egy 2017-ben publikált tanulmány *(11, 14)* szerint hazánkban a gyógyszerrel kezelt cukorbetegek száma 2001 és 2014 között 423 000 főről 727 000

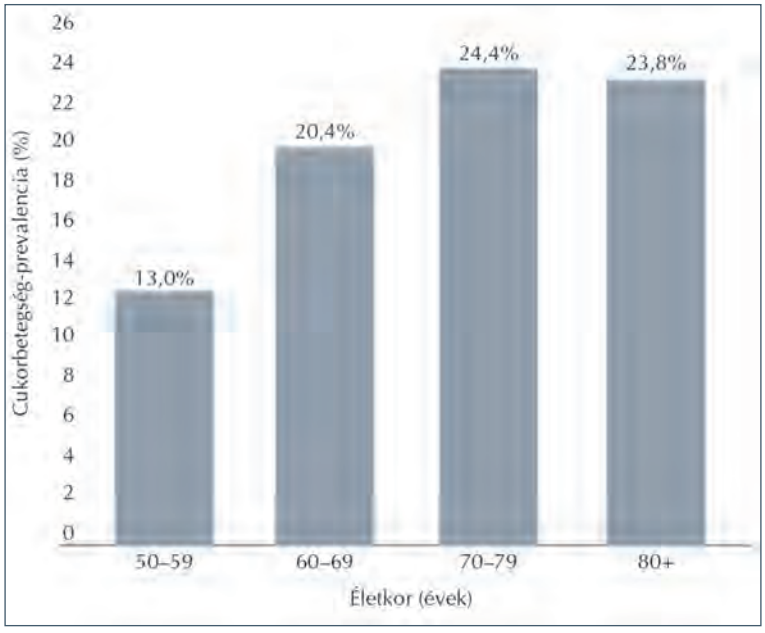
főre (ez 7,3%-os prevalenciát jelent) nőtt a teljes lakosság körében. Tóth és munkatársai *(16)* szerint 2015-ben hazánk felnőtt korú lakosságából 807 000 fő volt cukorbeteg, ami 9,9%-os prevalenciának felel meg.

A számokból látható, hogy a cukorbetegség prevalenciája folyamatosan növekszik. Ezzel párhuzamosan, a gyógyszerrel kezelt cukorbetegség incidenciája folyamatosan csökken, a NEAK adatbázisa alapján 2001 és 2014 között 75 700 főről 33 700 főre. Ennek magyarázata az lehet, hogy a frissen felfedezett, enyhe cukorbetegséget napjainkban először jellemzően életmódterápiával kezelik (táplálkozási szokások megváltoztatása és fizikai aktivitás növelése), gyógyszeres kezelést pedig csak később indítanak a diabetológusok *(14)*.

A cukorbetegség prevalenciája az idősebb korcsoportokban magasabb, az 50–59 év közötti korcsoportban 13,0%, a 60–69 évesek között 20,4%, a 70 és 79 év közöttieknél 24,4%, a 80 év felettiek körében pedig 23,8% *(2. ábra) (12)*. A Nemzetközi Diabetes Társaság (IDF) adatai szerint 2015-ben Európában a cukorbetegség előfordulási gyakorisága 17%-ra volt tehető a 60 év felettiek körében *(19)*, míg hazánkban *Kempler* és munkatársai *(11)* szerint 2016-ban 20%-ra, illetve Tóth és munkatársai *(12)* szerint 2015-ben 19,3%-ra az 50 év felettiek körében. Az idősebb korcsoportokban talált magasabb cukorbetegség-prevalencia ismert jelenség. A cukorbetegség előfordulásában nincs a nemek között lényeges különbség, habár a 80 évnél idősebbek, főként a férfiak körében alacsonyabb a cukorbetegség prevalenciája, amit azzal magyarázhatunk, hogy a cukorbeteg férfi betegek kisebb valószínűséggel élik meg a 80. életévüket *(15)*. Tóth és munkatársai *(20)* becslései alapján a hazai felnőtt korú cukorbetegek száma 2045-re el fogja érni a 938 000 főt, a kórkép prevalenciája pedig meg fogja haladni a 11,5%-ot.

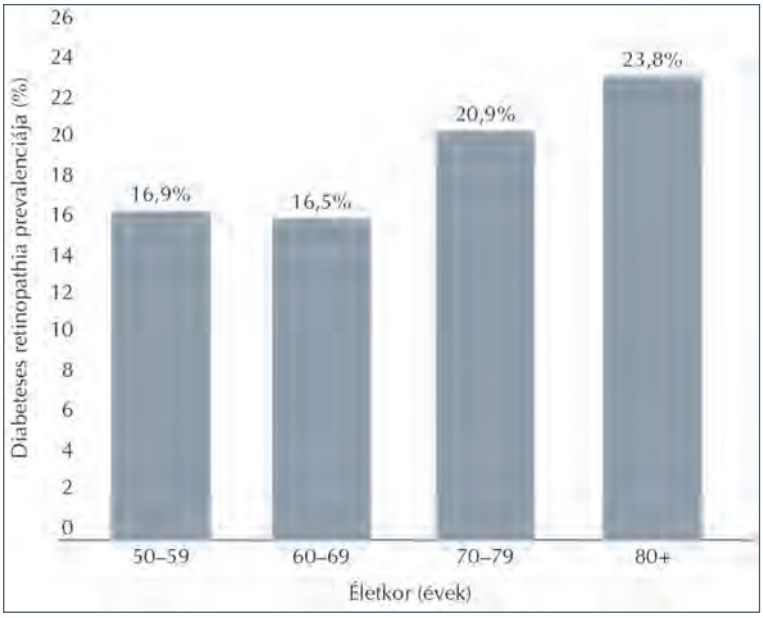
A cukorbetegség Kelet-Magyarországon gyakrabban fordul elő, mint Közép- és Nyugat-Magyarországon (20,9% vs. 19,5% és 19,5%) *(13)*. Továbbá a cukorbetegség prevalenciája magasabb a vidéki (21,8%), mint a városi (18,6%) környezetben *(17)*. Ezen jelenség hátterében az alacsonyabb szocioökonómiai státusz és szénhidrátdúsabb táplálkozás állhat. Ugyanis ismert, hogy az ország keleti és vidéki térségeiben alacsonyabb az átlagos jövedelemszint más országrészekéhez képest.

Az IDF becsült adatai szerint a fejlett országokban a cukorbetegek körülbelül 40%-ánál nincs diagnosztizált, ismert cukorbetegség *(2)*. Ezzel szemben a 2015-ben, a hazánkban végzett országos felmérés adatai szerint, az összes



2. ábra. A cukorbetegség előfordulási gyakorisága korcsoportok szerinti bontásban Magyarországon (12) az 50 évnél idősebb lakosság körében

cukorbetegnek csak a 6,2%-a volt újonnan diagnosztizált, korábban nem ismert cukorbeteg *(12)*. A korábban fel nem ismert cukorbetegség előfordulási gyakorisága az összes cukorbeteg páciens számához képest vidéken magasabb (6,7%), mint városi településeken (5,8%) *(17)*, de regionális viszonylatban is Közép- és Kelet-Magyarországon ez az érték több mint másfélszerese a nyugat-magyarországinak *(13)*. A diagnosztizált cukorbetegek nagy aránya összefüggésben lehet a hazánkban jól működő, mindenki számára elérhető alapellátással és a minőségi egészségügyi ellátással *(15)*. Azonban a nem diagnosztizált cukorbetegek alacsony arányának hátterében a RAAB (Rapid Assessment of Avoidable Blindness) metodika tökéletlensége is állhat, ugyanis a RAAB felmérésében az újonnan diagnosztizált cukorbetegség diagnózisa csak egyetlen random vércukorszintmérésen alapul. A szigorú cukorbetegség-diagnózis kritériumrendszere miatt a nem ismert cukorbetegség prevalenciáját valószínűleg alulbecsli a RAAB metodika. Ha azonban a RAAB felmérés során talált lehetséges praediabeteseseket is számba vesszük (teljes vizsgálati populáción belül 9,1%), akkor a nem diagnosztizált cukorbetegség előfordulási gyakorisága a korábban leírt 1,2%-nál magasabb lehet, akár a 10,3%-ot is elérheti az 50 évesnél idősebb korú lakosság körében. Továbbá ezen érték alapján az összes 50 év feletti hazai cukorbeteg akár 33%-a is korábban nem diagnosztizált cukorbeteg lehet, amely érték már megközelíti az IDF fejlett országokra vonatkozó 40%-os



3. ábra. A diabeteses retinopathia előfordulási gyakorisága az 50 évnél idősebb korú lakosság körében korcsoportok szerinti bontásban Magyarországon (16)

becslését *(16)*. *Winkler* és munkatársai is meglepő eredményre jutottak, amikor a háziorvosi rendelőkben megjelenő, nem cukorbeteg felnőtt korú betegek vércukorháztartását vizsgálták. A vizsgáltak 7,7%-ának volt korábban nem diagnosztizált cukorbetegsége és 38,9%-ának praediabetese *(21)*. Tóth és munkatársai becslései alapján az esetleges praediabeteses betegeket is figyelembe véve, 2015-ben hazánkban a felnőtt korú lakosság körében a cukorbetegség prevalenciája akár a 14,2%-ot is elérhette, ami számszerűsítve akár 1 200 000 fő cukorbeteget is jelenthet *(16)*.

A cukorbetegség szemészeti szövődményeinek epidemiológiai vonatkozásai

A cukorbetegség szemészeti szempontból is igen fontos, hiszen a középkorú, munkaképes lakosság körében a vakság leggyakoribb oka a fejlett országokban *(22)*. A szemkárosodást okozó cukorbetegség igazi taposóaknának tekinthető, hiszen a betegség súlyosbodásából a beteg többnyire szinte semmit sem érzékel, és a probléma a betegek számára csak akkor válik nyilvánvalóvá, amikor már a látóhártyán súlyos, előrehaladott károsodások jelennek meg.

A cukorbetegek egyharmadának van valamilyen fokú diabeteses retinopathiája világszerte *(23)*, és a diabeteses retinopathia felelős globálisan a vakság 1,0–4,8%-áért *(24)*.

A diabeteses retinopathia előfordulási gyakorisága magasabb 1-es, mint 2-es típusú cukorbetegekben (77,3% vs. 25,2%), továbbá jellemzően magasabb a fejlett országokban, mint a fejlődő országokban. Észak-Amerikában 27,2–40,3%-ra, Ázsiában pedig 12,1–27,4%-ra tehető a diabeteses retinopathia prevalenciája *(25)*. Európai viszonylatban Dániában 48,8%-ra, Oroszországban 45,9%-ra, az Egyesült Királyságban 32,4%-ra, Norvégiában 26,8%-ra, Spanyolországban 26,7%-ra, Olaszországban 26,2%-ra, Portugáliában pedig 16,3%-ra becsülik a diabeteses retinopathia előfordulási gyakoriságát a cukorbetegek körében, míg a hazánkhoz földrajzilag legközelebb eső Moldovában 55,9%-ra *(25, 26)*.

Schneider és munkatársai *(27)* szerint hazánkban 2004-ben a cukorbetegek 60,2%-ának volt valamilyen fokú diabeteses retinopathiája. Ezen tanulmány gyenge pontja azonban, hogy csupán a szemészeti szakrendelésen megjelent betegeket vizsgálta, ami a prevalencia túlbecsléséhez vezetett. A 2015-ben készült RAAB felmérés *(12)* szerint Magyarországon a valamilyen fokú diabeteses retinopathia és maculopathia prevalenciája 20,1% és 7,9% volt az ötven évnél idősebb cukorbeteg résztvevők körében. A cukorbeteg résztvevők 14,9%-nak volt félévenkénti szemészeti ellenőrzést igénylő enyhe háttér-, 1,4%-nak félévenkénti szemészeti utánkövetést igénylő közepes háttér-, 1,4%-nak esetlegesen retinális lézerkezelést igénylő súlyos háttér- és 1,4%-nak retinális lézerkezelést és esetlegesen vitrectomiát igénylő proliferatív diabeteses retinopathiája. Továbbá a vizsgálat eredményei szerint a cukorbetegek 2,6%-nak volt szemészeti utánkövetést igénylő és 3,5%-nak esetlegesen retinális lézerkezelést és/vagy intravitreális anti-VEGF injekciós kezelést igénylő diabeteses macula odémája. Összességében a RAAB felmérés szerint a cukorbetegek 4,3%-ának volt látást veszélyeztető diabeteses retinopathiája hazánkban.

A gyógyszeres kezelésben részesülő cukorbetegek körében gyakoribb a diabeteses retinopathia azokhoz a betegekhez képest, akik nem kapnak gyógyszeres kezelést. Továbbá az inzulinos kezelést kapó cukorbetegek körében gyakoribb a diabeteses retinopathia azokhoz a betegekhez képest, akik csak orális antidiabetikum-kezelést kapnak *(15)*. A microangiopathia kialakulását alapvetően az anyagcsere állapota befolyásolja, ugyanis amennyiben az anyagcsere-károsodás már jelentősebb, akkor az életmód-terápia mellett orális antidiabetikum-kezelés bevezetése is javasolt. Súlyosan károsodott anyagcsere esetén – amikor már gyakrabban jelenik meg a diabeteses retinopathia – az orális antidiabetikum-kezelés inzulinterápiával való kiegészítése, vagy arra való váltás indokolt *(28)*. A nem megfelelően be-

állított cukorbetegség mellett felfedezett súlyos preproliferatív vagy proliferatív diabeteses retinopathia esetén gyakran a szemorvos javasolja az inzulinkezelés indítását. Ismert, hogy a cukorbetegség fennállási idejének emelkedése növeli a diabeteses retinopathia kialakulásának valószínűségét. A 2015-ben végzett RAAB felmérés szerint Magyarországon a korral együtt nőtt a diabeteses retinopathia prevalenciája *(3. ábra) (16)*.

Cukorbetegekben a vakság kockázata tízszerese a velük azonos életkorú, de cukorbetegségben nem szenvedő személyekhez képest. Egy Tolna megyében készült felmérés szerint 1976 és 1981 között a vaksági segélyben részesülők között a cukorbetegség a vakság 8,6%-áért volt felelős *(29)*. Egy 1999-ben Csongrád megyében készült tanulmány szerint pedig a cukorbetegség az esetek 14,9%-ában a vakság fő oka *(30)*. 2015-ben az 50 évnél idősebb cukorbetegek 0,3%-a nem megfelelően kezelt cukorbetegség és diabeteses retinopathia miatt volt vak és 0,3%-a súlyos látássérült *(16)*.

A látásromlást a legtöbb esetben a diabeteses macula odema, vagy a proliferatív diabeteses retinopathia és az ennek következtében kialakuló trakciós ideghártya-leválás vagy másodlagos zöldhályog okozza. Cukorbetegekben gyakrabban alakul ki szürkehályog is, ami operálhatósága ellenére is súlyos életminőségbeli romlást okozhat *(31, 32)*.

Folyamatos szemfeneki szűréssel és a megfelelő időben elvégzett szemészeti kezelések (panretinalis és macularis lézerkezelés, intravitrealis anti-VEGF és szteroid készítmények), műtétetek (vitrectomia) segítségével a cukorbetegség okozta látásromlás és vakság 90%-ban elkerülhető, megelőzhető lenne *(24, 33)*. Éppen ezért a hazai diabetológiai és szemészeti irányelvek abban az esetben is javasolják az évenkénti pupillatágítást követően elvégzett szemfenékvizsgálatot, ha a betegnek semmilyen szemészeti szövődménye nincs. Ha pedig a kialakult diabeteses retinopathia már a proliferatív stádiumba lépett, az irányelvek háromhavonkénti szemészeti kontrollvizsgálatot javasolnak *(34)*. A magyarországi cukorbetegek szemészeti gondozásának fontos minőségi mutatószáma, hogy az ismert cukorbetegek egyharmada még sosem vett részt pupillatágításban végzett szemfeneki vizsgálaton és az ismert cukorbetegeknek csupán csak a fele vesz részt a minimálisan javasolt évenkénti szemészeti vizsgálaton. A súlyos, proliferatív diabeteses retinopathiás betegeknek is csupán a 60%-a megy el szemészetre évente legalább egy alkalommal *(12)*. Tovább súlyosbítja a helyzetet, hogy a vidéki településeken az ismert cukorbetegek csak 40,3%-a vesz részt az évenkénti szemvizsgálaton, 32,8%-uk pedig sosem esett át pupillatágításos szemfenékvizsgálaton, ezzel szemben városi településeken ez a két érték kedvezőbb 50,7% és 22,3% *(17)*. De a közép-magyarországi régióban (19,1%) is alacsonyabb volt az olyan cukorbeteg résztvevők aránya, akik még sohasem vettek részt pupillatágításos szemfenékvizsgálaton, mint Nyugat- (29,0%), vagy mint Kelet-Magyarországon (31,5%) *(13)*.

A rendszeres időközönként elvégzett szemészeti ellenőrzések és a látásmegőrzés szempontjából fontos volna, hogy a háziorvosok és diabetológusok rendszeresen küldjék el cukorbeteg pácienseiket szemfenékvizsgálatra. A cukorbetegek hagyományos szemfeneki szűréséhez, a szemészeti vizsgálathoz mindenképp szükség van szemész szakorvosra és szemészeti rendelőre, a beteg részéről pedig időre és türelemre a várakozási idő kivárásához, és a pupillatágításos vizsgálattal járó kellemetlenségek és a pupillatágító szemcsepp hatásának elmúlásáig szükséges idő elviseléséhez. A nagyszámú cukorbeteg legalább évenkénti szűrésének szükséglete óriási terhet jelent a meglévő szemészorvosokra, a rendszer pedig rögtön túlterheltté válna, amennyiben a összes cukorbeteg elmenne az irányelvekben javasolt gyakoriságú szemészeti vizsgálatokra. A szemészeti szűrési lefedettség növelésének és a szolgáltatás elérhetőségének javítása érdekében szükség volna az alapellátás hatékonyságának növelésére és akár szemfeneki szűrőállomások beindítására, különösen vidéken és a kisebb településeken *(13, 17)*. Ily módon, asszisztensi segédlettel működtetett és nonmidriatikus kamerával felszerelt mobil szűrőállomások segítségével csökkenthető volna a szemészeti humánerőforrás-igény és a betegek részéről a ráfordítandó idő nagysága *(35)*.

A látásmegőrzés szempontjából fontos volna, hogy a háziorvosok és diabetológusok rendszeresen küldjék el cukorbeteg pácienseiket szemfenékvizsgálatra.

A cukorbetegség elleni küzdelemben előtérbe kell helyeznünk a prevenciót, ezzel együtt az egészséges táplálkozást, a gyakori testmozgás és fizikai aktivitás szükségességét, illetve az elhízás elleni küzdelmet. Szükség lenne a szemészeti ellátás elérhetőségének optimalizálására a szemészetileg nem kontrollált cukorbetegek nagy arányának csökkentése céljából. A cukorbetegek szemészeti szűrési lefedettségének növelése miatt javítani kellene a diabetológusok, szemészek, háziorvosok és optometristák közötti együttműködésen, hogy tovább csökkentsük a cukorbetegség következtében kialakuló, már a látást veszélyeztető, proliferatív diabeteses retinopathia és macula odema, illetve a cukorbetegség szövődményeként kiala-

kuló vakság előfordulását. A humánerőforrás-szükséglet tovább csökkenthető, illetve a telemedicinális szemészeti szűrőközpontok hatékonysága tovább javítható automatizált képanalizáló szoftverek fejlesztésével is *(36)*.

A cukorbetegség szemészeti vonatkozású költségterhe

2019-ben a világban az összes egészségügyi kiadás megközelítőleg 10%-a fordítódott a cukorbetegséggel összefüggésbe hozható egészségügyi kiadások finanszírozására *(2)*, de ez a hányad bizonyos becslések szerint az Amerikai Egyesült Államokban eléri a 25%-ot is *(12)*. Magyarországon 2008-ban az 500 000 cukorbeteg ellátására fordított egészségügyi kiadás a bruttó hazai termék (GDP) 0,65%-át tette ki, a direkt állami egészségügyi kiadások pedig elérték az Egészségbiztosítási Alap kiadásainak 13%-át *(37)*. 2014-ben az összes antidiabetikumokra jutó gyógyszertámogatás 25,3 milliárd Ft volt hazánkban. A cukorbetegség okozta költségteherben azonban a legnagyobb tételt nem az antidiabetikumok finanszírozása, hanem a fekvőbeteg-ellátás okozta kiadások jelentik, pedig a cukorbetegek gondozása az esetek nagy részében járóbeteg-ellátás keretében is elvégezhető volna *(11)*.

2018-ban 43,66 milliárd Ft-ra becsülték a cukorbetegség szemészeti vonatkozású prevalenciaalapú költségterhét hazánkban *(24)*. Az egy cukorbetegre jutó szemészeti vonatkozású költségteher lényegesen magasabb volt (389–2543 USD) az Amerikai Egyesült Államokban, Svájcban és Németországban az ezredforduló környékén, és 2014-ben Szingapúrban, mint hazánkban 2018-ban (198 USD) *(20)*. A különböző tanulmányok összehasonlítása nemcsak az eltérő metodológiai megközelítések miatt nehézkes, hanem azért is, mert 2011-től megjelentek a diabeteses macula odema kezelésében a különböző intravitreális anti-VEGF-készítmények, amelyek jelentős drágulást idéztek elő a diabeteses retinopathia kezelésében, mivel jelentősen megnőtt azok jelentősége és alkalmazási gyakorisága a macularis lézerkezelésekhez képest *(38)*.

2018-ban az állami egészségügyi kiadások 4,7%-os GDP-aránya mellett az állami egészségügyi kiadások 2,2%-a fordítódott a diabeteses retinopathiával kapcsolatban felmerülő költségek fedezésére. A költségtételekből és az összevont becsült értékekből jól látható a szemészeti járóbeteg-ellátás alulfinanszírozottsága, hiszen 2018-ban egy általános szemészeti vizsgálatért csupán 2570 Ft-ot, optikai koherencia tomográfia vizsgálatért 2358 Ft-ot, egy ultrahangvizsgálatért 1869 Ft-ot és az ideghártya lézeres kezeléséért is csak 2423 Ft-ot fizetett a szolgáltatónak a NEAK 2018. évi pontértéken *(24)*. A fő költségviselők a vitrectomia műtétek és az intravitreális anti-VEGF-injekciók a hazai cukorbetegek szemészeti ellátásában, ez a két tétel felelős a költségek 86%-áért *(20)*. Emiatt is kiemelten fontos lenne hazánkban a prevenció erősítése, hiszen ezen két kezelési módot a súlyos proliferatív diabeteses retinopathia és a diabeteses macula odema kezelésében használjuk. Az irányelvek szerint javasolt gyakoriságú kontrollvizsgálatokkal ezek a költségek nagyrészt elkerülhetőek volnának, mert egy korábbi stádiumban elvégzett lézeres ideghártya-kezeléssel és/vagy vércukorszint-beállítással az esetek nagy részében elkerülhető a cukorbetegség okozta súlyos ideghártya-károsodás és látásromlás *(16)*. Magyarországon megközelítőleg 1000 ember vakul meg évente a diabeteses retinopathia késői felismerése és kezelése miatt. A vakság elkerülése pedig nemcsak a látásromlás miatt csökkent munkaképesség miatt volna fontos, aminek költsége a közvetlen egészségügyi kiadások több mint ötszörösére tehető, hanem az állami szociális kiadások csökkentése miatt is. Az állam megközelítőleg 750 000 Ft-ot költ évente minden vak cukorbetegre, ami – alapul véve a cukorbetegek számát – hazánkban éves szinten körülbelül 30 milliárd Ft kiadást jelent. A prevenció javításával és a betegtudatosság növelésével mindezen költségek csökkenthetők lennének *(36, 39)*.

Cukorbetegekben legalább az évenként elvégzett szemészeti ellenőrzésekkel és a diabeteses retinopathia megfelelő időben való kezelésével a cukorbetegség szövődményeként kialakuló látásromlás és vakság megelőzhető, továbbá a prevenció szerepének növelésével a cukorbetegség egészségbiztosításra kifejtett költségterhe csökkenthető.

A kézirat a 2020. évi Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány pályázatán 2. díjat nyert tanulmány alapján készült.

Irodalom

1. *Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ.* Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract 2010;87:4-14. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007*
2. *International Diabetes Federation.* IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: IDF Executive Office; 2019. Elérhető: http://www.diabetesatlas.org. Megnyitva: 2020. február 25.

3. *O'Connor A, Wellenius G.* Rural-urban disparities in the prevalence of diabetes and coronary heart disease. *Public Health 2012;26:813-20. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.05.029*
4. *Mokán M, Galajda P, Prídavková D, Tomásková V, Sutarík L, Krucinská L, et al.* Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract 2008;81:238-42. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.002*
5. *Metelko Z, Pavlic-Renar I, Poljicanin T, Szirovitza L, Turek S.* Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract 2008;81:263-7. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.016*
6. *Zatic T, Bendelic E, Paduca A, Rabiu M, Corduneanu A, Garaba A, et al.* Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in Republic of Moldova. *Br J Ophthalmol 2015;99:832-6. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305824*
7. *Vamos EP, Kopp MS, Keszei A, Novák M, Mucsi I.* Prevalence of diabetes in a large, nationally representative population sample in Hungary. *Diabetes Res Clin Pract 2008;81:e5-8. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.022*
8. *Jermendy G, Nádas J, Szigethy E, Széles G, Hidvégi T, Paragh G, et al.* A cukorbetegség és az emelkedett éhomi vércukor prevalenciája a hazai felnőttkorú lakosság körében: reprezentatív keresztmetszeti szűrővizsgálat eredményei. *Magy Belorv Arch 2008;61:203-7.*
9. *Jermendy G, Nádas J, Szigethy E, Széles G, Nagy A, Hidvégi T, et al.* Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary: cross-sectional study on nationally representative sample of people aged 20-69 years. *Croat Med J 2010;51:151-6. https://doi.org/10.3325/cmj.2010.51.151*
10. *Domján BA, Ferencz V, Tänczer T, Szili-Janicsek Z, Barkai L, Hidvégi T, et al.* Large increase in the prevalence of self-reported diabetes based on a nationally representative survey in Hungary. *Prim Care Diabetes 2017;11:107-11.* https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.09.001
11. *Kempler P, Putz Z, Kiss Z, Wittmann I, Abonyi-Tóth Z, Rokszin G, et al.* A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001-2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-eredményének eredményei. *Diabetologia Hungarica 2016;24:177-88. https://doi.org/10.1556/650.2017.30769*
12. *Tóth G, Szabó D, Sándor GL, Szalai I, Lukács R, Pék A, et al.* Diabetes and diabetic retinopathy in people aged 50 years and older in Hungary. *Br J Ophthalmol 2017;101:965-9. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309016*
13. *Tóth G, Szabó D, Sándor GL, Pék A, Szalai I, Lukács R, et al.* Cukorbetegség és retinopathia diabetica regionális egyenlőtlenségei Magyarországon az 50 éves és idősebb korú lakosság körében. *Orv Hetil 2017;158:363-8. https://doi.org/10.1556/650.2017.30692*
14. *Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P.* A 2-es típusú diabetes antihyperglykaemiás kezelésének alakulása Magyarországon 2001-2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-eredményének eredményei. *Orv Hetil 2017;158:770-8. https://doi.org/10.1556/650.2017.30769*
15. *Tóth G, Szabó D, Sándor GL, Pék A, Szalai I, Papp A, et al.* A cukorbetegség és a diabéteszes retinopathia hazánkban a RAAB + DRM-vizsgálat eredményei szerint. *Szemészet 2018;155:82-9.*
16. *Tóth G, Szabó D, Sándor GL, Nagy ZZ, Karadeniz S, Limburg H, et al.* Diabetes and blindness in people with diabetes in Hungary. *Eur J Ophthalmol 2019;29:1411-7.*
17. *Tóth G, Szabó D, Sándor GL, Szepessy Z, Barsi Á, Nagy ZZ, et al.* Rural-urban disparities in the prevalence of diabetes and diabetic eye complications in Hungary. *Spektrum Augenheilkd 2019. https://doi.org/10.1007/s00717-019-00433-6*
18. *Barkai L, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy G, Wittmann I, et al.* Changes in the incidence and prevalence of type 1 and type 2 diabetes among 2 million children and adolescents in Hungary between 2001 and 2016 – a nationwide population-based study. *Arch Med Sci 2020; 16:34-41. https://doi.org/10.5114/aoms.2019.88406*
19. *International Diabetes Federation.* IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: IDF Excutive Office; 2015. Elérhető: http://www.diabetesatlas.org. Megnyitva: 2016.11.23.
20. *Tóth G, Limburg H, Szabó D, Sándor GL, Nagy ZZ, Németh J.* Rapid assessment of avoidable blindness-based healthcare costs of diabetic retinopathy in Hungary and its projection for the year 2045. *Br J Ophthalmol 2020. In press. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316337*
21. *Winkler G, Hidvégi T, Vándorfi G, Balogh S, Jermendy G.* Kockázatalapú diabétesz-szűrés háziorvosi praxisokban, felnőtt egyének körében. *Diabetologia Hungarica 2011; 19:111-22.*
22. *Németh J, Tóth G, Resnikoff S, de Faber JT.* Preventing blindness and visual impairment in Europe: What do we have to do? *Eur J Ophthalmol 2018;29:129-32. https://doi.org/10.1177/1120672118819397*
23. *Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care 2012;35:556-64.*
24. *Tóth G, Nagy ZZ, Németh J.* Cukorbetegség szemészeti szövődményeinek modell alapú költségterhe Magyarországon. *Orv Hetil 2020, in press.*
25. *Lee R, Wong TY, Sabanayagam C.* Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis 2015;2:17. https://doi.org/10.1186/s40662-015-0026-2*
26. *Vujosevic S, Midena E.* Diabetic Retinopathy in Italy: Epidemiology data and telemedicine screening programs. *J Diabetes Res 2016:3627465. https://doi.org/10.1155/2016/3627465*
27. *Schneider M, Süveges I.* Retinopathia diabetica: magyarországi epidemiológiai adatok. *Szemészet 2004;141: 449-52.*
28. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica 2020;28:119-204. https://doi.org/10.24121/dh.2020.14*
29. *Vastag O.* Vaksági statisztikáink elemzése. *Szemészet 1983;120:57-9.*
30. *Pető T, Jánó I, B Tóth B, Dégi R, Kolozsvári L.* A diabetes mellitus szerepe a vakság kialakulásában Csongrád megyében 1999-ben. *Diabetologia Hungarica 2004; 12:51-5.*
31. *Pék A, Szabó D, Sándor GL, Tóth G, Szalai I, Lukács R, et al.* Relationship between diabetes mellitus and cataract in Hungary. *Int J Ophthalmol 2020;13:788-93. https://doi.org/10.18240/ijo.2020.05.14*
32. *Sándor GL, Tóth G, Szabó D, Szalai I, Lukács R, Pék A, et al.* Cataract blindness in Hungary. *Int J Ophthalmol 2020; 13:438-44.*
33. *Scanlon PH.* The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol 2017; 54:515-25. https://doi.org/10.1007/s00592-017-0974-1*
34. *Gombos K, Bodrogi P.* A szemészeti vizsgálatok jelentősége a cukorbeteg-gondozásban. *Diabetologia Hungarica 2015;23:77-84.*
35. *Szabó D, Fiedler O, Somogyi A, Somfai GM, Biró Z, Ölvedy V, et al.* Telemedical diabetic retinopathy screening in Hungary: a pilot programme. *J Telemed Telecare 2015; 21:167-73. https://doi.org/10.1177/1357633x15572712*
36. *Németh J, Maka E, Szabó D, Somogyvári Z, Kovács G, Tóth G, et al.* Működő telemedicinális szemészeti szűrőprogramok és lehetőségek hazánkban. *Interdiszciplináris Magyar Egészségügy 2019;18:46-51.*
37. *Vokó Z, Nagyjánosi L, Kaló Z.* A cukorbetegség közvetlen egészségügyi költségei Magyarországon. *LAM 2009;19: 775-80.*
38. *Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N, et al.* Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population, an eight year follow up. *BMC Ophthalmol 2016; 16:136. https://doi.org/10.1186/s12886-016-0318-x*
39. *Németh J, Frigyik A, Vastag O, Göcze P, Pető T, Elek I.* Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet 2005;142:126-32.*

Ciclesonid és a Covid-19 terápiája. Tanulságok a világjárványok történetéből

A napjainkban is zajló koronavírus-betegség (Covid-19) által okozott pandémia elemi erővel bizonyította, hogy korábbi illúzióinkkal ellentétben, nem győztük le a járványos fertőző betegségeket, mint ahogyan a természet erőit sem hajtottuk uralmunk alá. Az orvostörténelmet jól ismerő szakemberek számára a Covid-19 körül kibontakozott társadalmi-gazdasági folyamatok nem okoztak különös meglepetést, azonban általában a világ számára politikai és társadalom-lélektani tekintetben is újdonságot jelentettek. Ezek az elemi hatások olyan két évszázad után érték az emberiséget, amelyek a járványok elleni védekezés valóságos diadalútját jelentették a mikrobiológia, majd az immunológia sorozatos és átütő hatású tudományos felfedezései következtében. Ezek hatására a védekezés csaknem teljes egészében áthelyeződött a primer prevenció, vagyis az elsődleges megelőzés védőoltásokkal megoldható területére.

Függetlenül a modern tudomány eredményeinek elismerésétől, a jelenlegi helyzet megértéséhez nem árt felidézni az emberiség történelmének két legpusztítóbb járványos betegségét, a pestist és a fekete himlőt *(variola vera)*. Rövid felidézésükkel megértőbbek leszünk a rendészeti (adminisztratív) intézkedésekkel szemben, és ami a legfontosabb, megértjük, hogy a himlő eradikálásán (1976) kívül ma is együtt élünk a legpusztítóbb fertőző betegségekkel. A védőoltások is új megvilágításba kerültek, amennyiben önmagukban nem jelentenek biztosítékot arra, hogy végleg megszabadultunk volna a gyógyszeres terápiát igénylő manifeszt fertőző betegségektől, amelyek egyébként endémiás gócokban most is jelen vannak a világ számos régiójában. Sőt, többféle betegség ellen (például kolera, pestis) is van védőoltás, de ezeket különböző okok miatt populációs szinten nem alkalmazzák. Ezek ellen valójában ma is rendészeti eszközökkel védekezünk, azonban maguk a rendészeti eszközök is jelentős változáson mentek át. Évszázadokkal ezelőtt az egyes intézkedések megsértése akár rögtöni halálbüntetéssel is járhatott. Más intézkedések, például a testünk tisztán tartása ma már a személyi higiéné természetes része, és semmi szükség nincs kényszerítő eszközök alkalmazására.

Történetileg a pestis elleni nagyon szigorú egészségrendészeti intézkedések vezettek először sikerre. Ezek lépéseit a Velencei Köztársaság tette meg az egész földrészt sújtó első nagy középkori pandémia (1347–1353) időszakában. Valójában a társadalmi-gazdasági folyamatok egyre részletesebb szabályozása, a rendészeti ellenőrzés, és szükség esetén a büntetések ugyanúgy a primer prevenció eszköztárába tartoznak, mint ma a védőoltások. Rendészeti primer prevencióval Nyugat-Európában az utolsó nagy pestisjárvány 1720–1721-ben, a Francia Királyságban, Marseille és környékén pusztított. A terület 90 000 fős népességéből 50 000 volt a halálos áldozatok száma. A többi között a Marseille-ben alkalmazott évszázados tengeri kikötői rendszabályokat következetesen a Habsburg Birodalom alakította át szárazföldi használatra. Kelet-Közép-Európában 1770 után csak kisebb gócok keletkeztek, de ezeket a polgári és katonai rendészet összefogásával gyorsan és maradéktalanul felszámolták.

A fekete himlő története azért tanulságos, mert az ellene alkalmazott sikeres védekezés szintén primer prevencióra, de nem elsődleges egészségrendészeti eszközökre, hanem az aktív immunizáló védőoltásra épült. Valójában a Távol-Keleten már az európai ókornak megfelelő időszakból származó védekezés – szakmai nevén a varioláció – nem a mai értelemben vett elsődleges megelőző védőoltás volt a szónak abban az értelmében, hogy garantáltan a betegség átvészelése nélküli védettséget nyújtott volna. Himlős betegtől származó fertőző anyaggal oltották be a védendő embereket, akik szerencsés esetben manifeszt betegség nélkül szerezték meg a védettséget. Ezt a módszert a Török Birodalomból diplomata feleségként Angliába visszatérő Mary Wortly Montagu (1789–1862) alkalmazta először Európában. Jól ismert történet a modern mikro-

biológia és immunológia előtti évszázadból, hogy Edward Jenner (1749–1823) vezette be az első igazi vakcinációt 1796-ban. Tulajdonképpen – ahogyan ezt utólag elneveztük – a keresztimmunizálás módszerét alkalmazta. Az emberre ártalmatlan betegség, a tehénhimlő által okozott immunválasz a beoltott embereket a *variola vera* ellen is megvédte. Olyan mértékben meggyőző eredménye volt az új módszernek, hogy – bár ez kevésbé ismert történelmi tény – Bonaparte Napóleon (1769–1821) az első sikerek után 9 évvel, tehát 1805-ben elrendelte a francia hadsereg teljes körű védőoltását.

A ciclesonidot 2006-ban szabadalmaztatták, és még ebben az évben az FDA is engedélyezte felnőttek és 12 év feletti gyermekek részére.

A Covid-19 – történelmi háttérből nézve

A jelenlegi járvány olyan fertőző betegséget okoz, amely ellen (még) nincs megbízható és tömegesen alkalmazható védőoltás. Ez viszont nem jelenti azt, hogy bárki megbetegedésének megakadályozására a primer prevenció más eszközeit nem alkalmazhatnánk. Erre a célra a klasszikus egészségrendészeti eszközök állnak rendelkezésünkre. Ezek egy része jól bevált és társadalmilag többé-kevésbé elfogadott évszázados technikákra épül. Ami a fertőzött esetek kiszűrésével (karantén, gócok lokalizálása és izolálása, kontaktok felkutatása) és kezelésével szekunder prevenció az érintetteknek, elsődleges megelőzés a társadalom többsége számára. Más intézkedések követése, mint a fizikai kontaktus (például kézfogás) kerülése a társasági érintkezésben, a biztonságos távolság betartása, az orrszáj maszkok viselése – jóllehet számos távolkeleti országban a hétköznapi szokások közé tartozik – az európai kultúrában új jelenség és teljes egészében még nem vált magától értetődővé. Ezek a szokások történelmi távlatokban rövid idő alatt megváltozhatnak. Például ma már nem köpködünk az utcán vagy nyilvános zárt terekben, ami a 20. század első felében a lakosság körében még „természetes” volt, és csak a legidősebb egészségügyi dolgozók emlékeznek például a kórházi folyosókon kihelyezett köpőcsészékre.

Másfelől, a jelenlegi Covid-19-epidémia arra is felhívja a figyelmet, hogy az egyes járványos fertőző betegségek terápiás protokollját eddig is alkalmaztuk, ugyanis egyes betegségek ellen, mint például a bárányhimlő (varicella), Magyarországon csak 2019 szeptembere óta kötelező a védőoltás, de 2018-ban még 24 176 beteget kellett különböző súlyosságú tünetekkel kezelni. Másfelől, jóllehet tetanusz ellen 1938 óta rendszeresen alkalmazzuk a kötelező védőoltást, 2014–2018 között 11 súlyos esetet kellett kórházban kezelni. Ugyanakkor például hepatitis A ellen van védőoltás, de populációs szinten nem alkalmazzuk. Egyfelől csak 3–5 évre ad védettséget, másfelől a fertőződés a legegyszerűbb higiénés szabályok betartásával biztonságosan megelőzhető. Ennek ellenére Magyarországon 2014–2018 között mégis 3783 bejelentett és kezelendő eset fordult elő. Mindezekből az következik, hogy a Covid-19 elleni populációs szintű védőoltás előtti időszakban, a súlyos klinikai tünetekben szenvedő betegek esetében, mással nem helyettesíthető megoldás a komplex – a többi között gyógyszeres – kórházi kezelés alkalmazása. Ezen túl azonban azt is számításba kell venni, hogy ilyen kezelésre a védőoltás széles körű bevezetése után is sor kerülhet, tehát a légzést támogató technikai berendezések mellett szükségünk lesz olyan gyógyszerekre is, amelyek hatásosnak és hatékonynak bizonyultak a Covid-19 ellen.

Ciclesonid és a Covid-19 terápiája

A Covid-19 cseppfertőzéssel terjedő járványos légzőszervi betegség, amelynek a SARS-CoV-2 az okozója. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2020 márciusában jelentette be a világjárvány (pandémia) kialakulását. A bejelentés előtt és 2020. első felében szinte követhetetlen számú tudományos közlemény árasztotta el a nemzetközi szakirodalmat. Ezek egy része elméleti és gyakorlati epidemiológiai kérdésekkel foglalkozott. A klinikai orvoslás szempontjából azonban azoknak volt elsőrendű jelentősége, amelyekből fokozatosan bontakozott ki a betegség tüneti képe, a kórlefolyás bemutatása és a terápiás lehetőségek tárgyalása. Nyilvánvalóvá vált, hogy a felső légúti fertőzések szokásos enyhébb tünetei mellett a közepes súlyosságú esetekben tüdőgyulladás lép fel. Ez utóbbi a legsúlyosabb esetben akut respiratorikus distressz szindrómát (ARDS) okoz a tüdő légzőfelületének beszűkülésével és a szervezet súlyos, általános oxigénhiányával. Ennek elkerülésére oxigénpótlás mellett gépi lélegeztetést kell alkalmazni, párhuzamosan az alveolusokban keletkezett gyulladásos folyamatok gyógyszeres kezelésével. A gépi lélegeztetés egyfelől intenzív terápiás osztályon vagy részlegben megfelelő műszaki színvonalú eszközöket és személyzetet igényel. Másfelől a sürgősségi intubálás tartós (48 órát

meghaladó) lélegeztetésre nem tartható fenn, ezért a betegnél tracheostomiát kell végezni. A hagyományos mellkasi röntgenfelvételek a Covid-19 kezdeti szakaszában nem mutatnak feltűnő eltéréseket, azonban a tünetek súlyosbodása miatt készített CT-felvételeken, különösen gyorsan progrediáló kórlefolyás mellett, mindkét oldali tüdőfélben tejüvegszerű homályos foltok jelennek meg. Miután ezekről valamennyi vonatkozó szakirodalmi közlés beszámol, Covid-19-ben specifikusnak tekinthetők. A betegségnek ez a szakasza annyiban különbözik más ARDS- és vírusospneumonia-esetektől, hogy igen csekély interstitialis változást mutat, ugyanis a Covid-19-re inkább az alveolaris károsodás a jellemző.

Különösebb magyarázat nélkül érthető, hogy ilyen körülmények között a gyógykezelési gyakorlatban az antivirális szerek mellett elsősorban a már leírt súlyos szövődmény kezelésére alkalmas gyógyszernek volt elsődleges értéke. Általános szakmai vélemény szerint egy új gyógyszer kifejlesztése, majd a klinikai gyakorlatba való bevezetése átlagban 10 évet vesz igénybe. Következésképpen arra senki sem gondolt, hogy ezen az úton kellene elindulni a Covid-19 terápiájában. Ezzel szemben ígéretes vállalkozás volt a már forgalomban lévő szerek szisztémás áttekintése a célzott felhasználás szempontjából. Egy ilyen átfogó vizsgálat az Amerikai Egyesült Államok (USA) Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóságának (Food and Drug Administration, FDA) nemzetközileg elismert engedélyezési jegyzékéből indult ki. Az FDA humán gyógyszerek és biologikumok mellett állatgyógyászati szerekkel, orvosi műszerekkel, dohánytermékekkel, tápanyagokkal, kozmetikumokkal és sugárzást kibocsátó elektronikus berendezésekkel is foglalkozik. Nemzetközi elismertsége abból adódik, hogy a humán gyógyszereket a legszigorúbban ellenőrzi a biztonság és hatásosság szempontjából, mielőtt kereskedelmi forgalmazásba kerülnének. Szakértői azokat az eredményeket vizsgálják, amelyeket a gyártók terjesztettek elő laboratóriumi és állatkísérletek, majd ezeket követően a humán orvoslás klinikai eredményei alapján. Engedélyt azok a szerek kapnak, amelyek alkalmazása során az előnyök egyértelműen nagyobbak, mint az esetlegesen keletkező ártalmas következmények.

Az említett kutatásban a dél-koreai Pasteur Intézet munkatársai előzetes válogatás után 48, FDA-engedéllyel rendelkező szert vizsgáltak meg olyan betegek kezelésében, akiknél ARDS alakult ki. Első körben 24 szert választottak ki a 48 közül, és az előbbiek közül is kiemelkedett a niclosamid és különösen a ciclesonid hatásossága.

A ciclesonidot a gyártók 2006 októberében szabadalmaztatták, és ugyanebben az évben az FDA is engedélyezte felnőttek és 12 év feletti gyermekek részére. Kémiai képlete szerint $C_{32}H_{44}O_7$ (Mr = 540,7 g/mol), az alapvegyület fehér vagy enyhén sárgás kristályos por, amely vízben gyakorlatilag nem oldódik. A gyulladásgátló az inhalációs glükokortikoidok közé tartozik, és kezdettől fogva jellemzően az asthma bronchiale hosszú távú kezelésében alkalmazzák. Előanyag formájában belégzés után metabolikus átalakulással a tüdőben aktiválódik. A sejten belül hidrolizáló észteráz enzimek alakítják át az aktív metabolitként ható C21-desisobutyrylciclesonid (desciclesonid) nevű vegyületté. Ennek kötődése a glükokortikoid-receptorhoz 100-szorosan nagyobb, mint az alapvegyületé, vagyis ez az átalakulás okozza a szer alsó légúti szelektív hatását.

Kezdetben a ciclesonid hatásával kapcsolatban túlzott remények is megjelentek, feltételezve, hogy inhalálása gátolja a koronavírus RNS-replikációját. A hivatkozott közlemény úgynevezett preprint változatban jelent meg, lektorálás nélkül.

Az első eredmények a Covid-19 ciclesonidkezelésében

Számos közlemény számolt be a járvány keletkezéséről, amelynek kezdetéről csak kellő kritikával kezelendő, nem hivatalos kínai források álltak rendelkezésre. Az általánosan elfogadott feltételezés szerint az első betegeket 2019 novemberének közepén észlelték a kínai Huawei tartományban, azonban valószínűleg reménytelen próbálkozás az orvostörténet számára az úgynevezett „nulladik beteg” azonosítása. Sőt, az sem állapítható meg pontosan, hogy milyen fertőző forrásból származott maga a vírus, de az emberről emberre terjedés igazolását 2019 decemberében szakmailag már megalapozottnak tekinthetjük. A vírus világméretű terjedéséről a továbbiakban főként napi publicisztikai beszámolók árasztották el a különböző médiumokat. Ezekből az a kép bontakozott ki, hogy Európában az első megbetegedéseket Olaszországban észlelték 2020. január végén, majd március közepén Olaszország már Kínát is megelőzte a hivatalosan közölt halálos esetek számát tekintve. Ez igen figyelemreméltó adat, ha a két ország népességének számát össze-

Szükségünk lesz olyan gyógyszerekre is, amelyek hatásosnak és hatékonynak bizonyultak a Covid-19 ellen.

hasonlítva, hozzávetőlegesen 20-szoros különbséggel kell számolni. A következő állomás New York volt az USA-ban, március végén, ahol a világon addig észlelt regionális adatokhoz képest a legnagyobb megbetegedési számot észlelték. Sőt, a koronavírus-genom vizsgálata alapján azt is megállapították, hogy a vírust nem Kínából, hanem Európából érkező utasok terjesztették.

A publicisztikus beszámolók és a WHO-közlemények mellett új jelenség volt, hogy nemcsak az elektronikus világhálón, hanem az egész világon tekintélyes orvosi szakmai lapokban „peer review" utáni, vagyis már lektorált, de a szerzők által nem véglegesített „nyers" szövegek, ábrák és táblázatok is megjelentek. Ennek oka többek között egyfajta túlfűtött klinikai-tudományos verseny volt (a már ismert gyógyszerek közül egyesek Covid-19 elleni alkalmazhatóságával kapcsolatban).

A ciclesonid eredeti alkalmazása szerint inhalációs szteroid gyógyszer asthmás rohamok ellen.

Jól dokumentált eset a ciclesoniddal kezelt első japán betegről

A beszámoló, a szakmailag korrekt publikációs folyamatot követően, a *Mayo Clinic Proceedings* című lapban jelent meg, egy Covid-19-pneumonia miatt kezelt japán betegről, akinek a kórlefolyását a ciclesonid kedvezően befolyásolta.

Kórelőzményében a taxivezetőként dolgozó, egyébként hypertonia miatt kezelt 64 éves férfi beteg utólag arról számolt be a részletes anamnézisfelvétel kapcsán, hogy munkavégzése során több utasa is jól hallhatóan köhögött. Miután három napon át nem csillapítható láza volt, jelentkezett a háziorvosánál, aki állapotát súlyosnak találta, és kórházba utalta. Felvétele után bakteriális pneumoniára gondolva, antibiotikus kezelést (azithromycin) kapott. Miután a láza ennek ellenére állandósult, betegsége 6. napján másik kórházba helyezték át, ahol az antibiotikus kezelést minocyclinnel folytatták, de ez sem változtatott egyre súlyosbodó légzőszervi állapotán. Ekkor, betegsége 11. napján, átszállították a Yokohama City Egyetemi Kórházba. Felvételi állapotát itt az alábbiaknak megfelelően rögzítették: Glasgow-skála értéke 15, vérnyomás 140/100 Hgmm, testhőmérséklet 39,4 °C, pulzus 104/min., légzésszám 36/min., oxigéntelítettség 96% asszisztált belégzés (15 l/min) mellett. Fizikális vizsgálattal a tüdő fölött feltűnő eltérést nem észleltek. Laborértékei közül a C-reaktív protein- (CRP-) érték nagyobb volt (12,45 mg/l), kvalitatív vérképében nagyobb számú (74%) neutrophil granulocytát és kisebb számú lymphocytát (15,6%) találtak. A hagyományos mellkasi röntgenképen diffúz, kétoldali beszűrődések mutatkoztak, a CT viszont többszörös, perifériás, tejüvegszerű homályt (ground-glass opacity, GGO) mutatott, infiltrációs árnyékokkal. Ezek a tünetek hasonlóak voltak a klinikán kezelt többi Covid-19-beteghez viszonyítva. Következésképpen Covid-19-gyanú merült fel, és ezt PCR- (polymerase chain reaction) teszttel igazolták. Ekkor a beteget áthelyezték a pandémiás intenzív osztályra, ahol azonnal intubálták és gépi lélegeztetést kezdtek a hypoxia kivédésére.

Kezelésében kezdetben a WHO-ajánlások szerint jártak el, oxigén mellett folyadékpótlást és antibiotikumokat (ceftriaxon és azithromycin) kapott a szekunder bakteriális infekció kivédésére. Betegségének 15. napján végezték el a SARS-CoV-2 PCR-tesztet, amely negatívnak bizonyult. Ennek ellenére nem zárták ki a koronavírus-fertőzés lehetőségét annak alapján, hogy jóllehet leukocytaszáma normális volt, a CRP-értéke viszont nagyobb volt, és a CT-vizsgálat eredménye összhangban állt a Covid-19-cel, illetve oxigéntelítettsége sem javult. Egy nappal később az aspirációs légúti váladék pozitív lett SARS-CoV-2-re. Az alkalmazott kezelés eredménytelensége miatt a klinikán áttértek a sikeresnek remélt lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg naponta) terápiára, azonban ennek ellenére sem mutatkozott javulás a légzőszervi tünetekben.

Ekkor került sor első ízben (betegségének 18. napján) a ciclesonid-inhalációra (400 μg/nap) a tüdőgyulladás perifériás gócainak kezelése céljából. A következő napon, a betegség kezdete óta először javult a beteg oxigéntelítettsége, ami lehetőséget adott arra, hogy fokozatosan leszoktassák a lélegeztetőgépről. Végül a betegség 29. napján megszüntették a gépi lélegeztetést, majd a beteget respiratorikus állapotának stabilizálását követően, összesen 41 nap kórházi ápolás után engedték vissza otthonába.

A ciclesonid eredeti alkalmazása szerint inhalációs szteroid gyógyszer asthmás rohamok ellen, ugyanis csökkenti a légutak hiperreakcióját, illetve az azonnali és késleltetett légúti ellenállást, amely a belélegzett antigének következtében lép fel. Gátolja a tumornekrózis-faktor-α és a citokinek mint az interleukin-4 és interleukin-5 termelődését, és a légzőszervek eosinophil infiltrációját. Helyben aktiválódva, a glükokortikoid-receptorokhoz kötődve fejti ki gyulladásgátló hatását, és mivel a desisobutyryl-ciclesonid reverzibilisen kötődik a zsírsavakhoz, ez meghosszabbítja jelenlétét a tüdőszövetben. Miután aeroszolként alkalmazzák, nagy százalékban tartalmaz apró cseppeket, amelyek az alveolusokat is

elérik, így az általános penetráció 52%-os is lehet. Szisztémás negatív hatásai igen mérsékeltek.

Összegzésként, a bemutatott esetismertetés egy súlyos Covid-19-pneumonia sikeres kezelésének bemutatása volt, amelynek diagnózisát egyértelműen igazolták a típusos mellkasi CT-felvételek és a klinikai kép alapján. Mindezek arra utaltak, hogy a ciclesonidinhalálás javíthatja a beteg légzőszervi állapotát súlyos Covid-19-pneumoniában, és érdemes ezen a téren további kutatást és klinikai tanulmányokat folytatni.

A Diamond Princess esete és a Covid-19 terápiája

A szakmailag hagyományosan ellenőrzött és módosított közlemények sorából külön kiemelendő a Diamond Princess luxus óceánjáró hajó körútjának esete a Csendes-óceán távol-keleti térségében. A történet azért különös és tanulságos, mert az alkalmazott általános járványügyi eljárások szinte minden mozzanata pontosan megfelelt a világ összes tengeri kikötőjében több mint fél évezrede alkalmazott eljárásrendnek.

A 115 000 tonnás hajó 2706 turistát szállított, akik kiszolgálásáról és a hajó műszaki üzemeltetéséről 1100 tagú személyzet gondoskodott. A hajóút 2020. január 20-án indult a Tokióhoz közeli Yokohama kikötőjéből, majd Kagoshima (Japán déli része), Hongkong, Da Nan és Chan May, Ha Long-öböl (Vietnam), Keelung (Tajvan) és Okinava után tért vissza Yokohamába 2020. február 3-án. Ekkor 10 személynél mutatták ki a SARS-CoV-2-t mint a Covid-19 okozóját. Ezt teljes körű szűrés követte a hajón tartózkodó 3618 személy körében, és az eredmények 19,2%-os fertőzöttséget (696 fő) mutattak. A japán kormány, a megfelelő szakemberek helyszíni telepítésével, a hajót azonnal karantén alá helyezte. Azok a személyek, akik negatívnak bizonyultak, a hajót 2 hét megfigyelés és tünetmentesség után hagyhatták el. Végül az utolsó utas és a személyzet a hajóról március 1-jén távozhatott.

A japán utasok átlagéletkora 57 év volt, azonban mindenkit figyelembe véve (az összes utast és a személyzetet is) az átlagéletkor 60 év felett volt a 2020. február 5-i állapot szerint. Sajnos, az emberek szoros együttléte és a zárt környezet úgyszólván ideális körülményeket teremtett a légúti fertőzés terjedéséhez. A fertőzöttek közül az enyhe, csaknem tünetmentes állapottól kezdve a később gépi lélegeztetésre szorulókig minden változat előfordult. Valójában az olyan kezdeti tünetek, mint a láz, a száraz köhögés és az általános kimerültség érzése, a legkevésbé sem tekinthetők specifikusnak Covid-19-re nézve. Ellenben a betegség súlyosbodását a pneumonia megjelenése jelzi, amely végül gépi lélegeztetést is igényelhet. Akik orvosi kezelésre szorultak, jellemzően súlyosabb tünetekkel, azokat Yokohama vonzáskörzetének 12 kórházába helyezték át. Ezeknek a helyi kórházaknak komoly kivívást jelentett a járvány váratlan kitörése következtében felvett betegek kezelése, de sikerrel megoldották a súlyosság szerinti osztályozást, ami szó szerint létfontosságú a nagyszámú beteg egyidejű érkezése esetén. Egyértelmű volt, hogy a kritikus határvonalat a tüdőgyulladás tüneteinél kellett meghúzni, amelyek jól előre jelezték a kórlefolyás súlyosságát és a terápiás tervet is befolyásolták.

A kórházi betegek állapotának változásait és az alkalmazott kezelést a legnagyobb pontossággal dokumentálták felvételkor és a kezelés teljes időtartama alatt, majd részletes esetismertetésekben foglalták össze. Külön értékelték azokat a betegeket, akik pneumonia miatt szorultak kezelésre. Ezek közül mindenkinél sikerült elérni, hogy a koronavírus mellett más vírusos vagy bakteriális fertőzés ne keletkezzék. Külön gondot jelentett, hogy az alsó légutak gyulladásos érintettsége miatt olyan szereket is használtak, amelyek Japánban nem rendelkeztek hatósági engedéllyel. Ilyen esetekben a terápiát előzetes mérlegelés után az érintett intézmények etikai bizottsága hagyta jóvá.

Az összefoglaló tanulmányban a szerzők 70 beteg, származásuk szerint 80%-ban ázsiaiak, kórtörténetét elemezték a 12 kórházból összegyűjtött adatok alapján. Medián életkoruk (67 év) mellett 67,1%-ban férfiak voltak. Előzetes betegségeik között 24,3%-ban diabetes és 22,9% hypertonia fordult elő. Vezető tünetként láz (64,3%), köhögés (54,3%) és általános kimerültség (24,3%) jelentkezett. A kórházi elhelyezés és a Covid-19 jelentkezése között átlagban 4 nap (2–6 nap között) telt el. Tüdőgyulladástól függetlenül, a betegek 14,3%-a igényelt oxigénbelélegeztetést a felvételkor. A laborleletek közül a vérkép fehérvérsejtszáma volt szignifikánsan kisebb (957 versus 1461/μl) pneumonia esetében. A CRP-értékek szignifikánsan nagyobbak voltak pneumonia esetében, mint a nélkül (37 versus 4 mg/l). CT-vizsgálattal a 43 tüdőgyulladásos beteg közül tejüvegszerű homály (GGO) 97,7%-ban fordult elő. A jelenség kétoldali volt 93,0%-ban, multifokális 74,4%-ban, és a képet döntően (90,7%-ban) a perifériás megjelenés jellemezte. A bilaterális GGO-jelenség igen hasznosnak bizonyult a diagnózis valószínűsítésében,

A betegség súlyosbodását a pneumonia megjelenése jelzi, amely végül gépi lélegeztetést is igényelhet.

olyan mértékben, hogy az alsó tüdőlebenyek kétoldali tejüvegszerű homályai specifikus Covid-19-tünetnek tekinthetők. Ez különösen hasznos abban az esetben, ha terápiás döntést kell hozni a PCR-teszt eredményének ismerete előtt, vagy tipikus klinikai kép, de negatív PCR-lelet mellett.

Antibiotikum-kezelésben 41-en (58,6%) részesültek, akik közül 34 betegnek volt tüdőgyulladása. Antivirális kezelés 24 esetben történt, neuraminidáz-inhibitorokkal (20%), lopinavir/ritonavir (32,9%) adásával. Ciclesonidinhalációt, amelyről akkor úgy gondolták, hogy koronavírus-ellenes hatása van, nyolc esetben alkalmaztak. Pneumonia miatt 40 beteg szorult asszisztált vagy mesterséges gépi lélegeztetésre, akik közül kettőt folyamatos lélegeztetés mellett veszítettek el. Tartós intratrachealis kanül behelyezése után gépi lélegeztetésben részesült 14 beteg (20%) és extracorporalis membrán oxigén ellátást (ECMO) végeztek két beteg (2,9%) esetében. Az intratrachealis lélegeztetés medián időtartama 12 nap volt.

A tüdőgyulladás megjelenésétől függ a Covid-19 súlyossága.

Összességében megállapítható, hogy a Covid-19-es betegek a járvány idején a 12 helyi kórházban súlyos állapotuk miatt szoros ellenőrzést igényeltek. Ez a feltétel teljesült, de a kezelésük egységes protokoll nélkül történt. Ráadásul a kezelőorvosok Japánban hatóságilag nem engedélyezett szereket használtak. Egyértelművé vált, hogy a pneumonia megjelenésétől függ a Covid-19 súlyossága. Ennek előrejelzésére a nagyobb LDH-, AST- és CRP-értékek, valamint a kisebb fehérvérsejtszám megbízható indikátornak bizonyultak. Sőt, a későbbiekben egy külön klinikai retrospektív kohorsz tanulmány szerzői egyértelműen igazolták, hogy a csökkent fehérvérsejtszám megbízható laborlelet a Covid-19 súlyosságának előrejelzésére azokban az esetekben, amelyekben a betegek még csak bevezető tüneteket mutattak. Harminc beteg közül 12-nek súlyos, 14-nek enyhe pneumoniája volt, a további négy betegnek nem alakult ki tüdőgyulladása. Az összes esetben, amelyben a betegség kezdetétől számított 6. napon csökkent volt a fehérvérsejtszám, három nappal később intratrachealis gépi lélegeztetést kellett alkalmazni. Ciclesonid hatására a gépi lélegeztetést igénylő súlyos pneumonia szignifikánsan kisebb számban fordult elő (11,18% vs. 83,33%, $p = 0{,}0033$). A fehérvérsejtszám az enyhe pneumoniás csoportban szignifikánsan nagyobb volt ($p = 0{,}0156$) ciclesonidkezelés után, mint előtte. Végül a szerzők kettős megállapítása szerint a fehérvérsejtszám egyfelől alkalmas a súlyos Covid-19 előrejelzésére, másfelől a ciclesonidkezelés gátolhatja a súlyos Covid-19 kialakulását.

Részletes leírás a ciclesonidterápiáról

A Diamond Princess óceánjáró SARS-CoV-2-fertőzött utasai közül nyolc beteget vettek fel megfigyelésre a Kanagawa Prefectural Ashigarakami Kórházba, akik valamennyien 65 éves kor felettiek voltak. Felvételkor két beteg tünetmentes volt, és mivel a vírusteszt is negatív eredményt adott, rövid időn belül távozhattak. Hat beteg viszont oxigénhiányos volt, és négy betegnél már a felvételkor tüdőgyulladást igazoltak a mellkasi CT-felvételen jól átható jellegzetes tejüvegszerű homályos foltokkal. Ezek a tünetek rövid időn belül további két betegnél is kialakultak. Kezelés során a hat beteg közül hármat, akik nem kaptak ciclesonidterápiát, magasabb szintű szakellátó intézménybe kellett áthelyezni. Ketten közülük mesterséges lélegeztetésben részesültek. Felvétel után a hat beteg tünetei egyre súlyosbodtak, és 7–10 nap alatt kifejezetten veszélyessé váltak, független attól, hogy felvételkor az állapotuk enyhébb vagy súlyosabb volt. Tekintettel arra, hogy a kórház infektológiai osztálya nem rendelkezett mesterséges lélegeztetést biztosító eszközökkel, érthető volt a félelem a rapid módon súlyosbodó légzőszervi elégtelenséggel szemben. Ez volt a fő oka a ciclesonidkezelés megkezdésének három beteg esetében. Ugyanakkor a szerzőknek tudomása volt arról, hogy olyan szakirodalmi közlés is megjelent, amely nem ajánlotta a Covid-19 szteroidkezelését a viraemia elhúzódása és különösen az esetleges diabetes – mint alapbetegség – szövődményei miatt. Ugyanakkor a ciclesonid inhalációs készítmény, ellentétben az olyan szisztémásan alkalmazott szerekkel, mint a hydrocortison, methylprednisolon, dexamethason és prednisolon: lokálisan hat az alveolusokban, és minimális mértékben jelenik meg a vérkeringésben. Pneumoniában a kórkép súlyosabbá válása előtt jelentősen enyhíti a beteg légzőszervi panaszait és a gyulladás progresszióját is akadályozza.

A három eset közül különösen tanulságos volt egy 73 éves nőbeteg kórlefolyása, akinek a felvételekor fizikálisan torokgyulladás és nyirokcsomó-megnagyobbodás sem volt észlelhető, csak a háton hallgatódzva a belégzés végén lehetett minimális ropogó hangot észlelni. Közvetlenül a vizsgálat után készült CT-felvételen azonban jól láthatóan megjelentek a tejüvegszerű foltok a középső és alsó lebenyeknek megfelelő mezőkben. A kezelés első lépéseként a beteg orrszondán keresztül kapott oxi-

gént (1 l/min) a 95%-os telítettség fenntartása érdekében. Ennek ellenére a telítettség fenntartására három nap múlva már 4 l/min áramlást kellett biztosítani, 38 °C-ot meghaladó láz mellett. Ekkor kezdődött lopinavir/ritonavir (LPVr-) kezelése, 4 tablettával naponta (800/200 mg). A láz csökkenő tendenciát mutatott, és az oxigéntelítettség is mérsékelten javult, de továbbra is 1-2 l/min orrszondás utánpótlás mellett. CT-felvételén a homályos gócok tovább szaporodtak. Hasmenés mellett a májenzimértékek is kórossá váltak, vélhetőleg az LPVr-kezelés hatására. Egyre romló tápláltsági állapota miatt szondatáplálást kellett kezdeni. Ekkor az osztály áthelyezését kezdeményezte magasabb ellátási szintre, de az azonnali áthelyezés technikai akadályai miatt a kórházban maradt beteget a kezelőorvosok a legújabb szakirodalmi közlésekben olvasott információk alapján, felvételének 9. napján ciclesonidterápiában (200 μg, kétszer naponta) részesítették. Két nap után testhőmérséklete nem emelkedett 37,5 °C fölé, javult az oxigéntelítettség, és a 95%-os szinthez már pótlásra sem volt szükség. A szondatáplálás elhagyása után a beteg spontán napi 1200 kalóriát fogyasztott, és a szobában az ágyát segítség nélkül is képes volt elhagyni. Mindezek egyértelműen a gyógyulás jelei voltak. Ismételt PCR-tesztje negatívnak bizonyult, és otthonába távozhatott 18 nappal a felvétele után, a ciclesonidinhaláció folytatása mellett.

A ciclesonid standard napi mennyisége felnőttekben 400 μg, egyszeri adagolásban. Maximális dózisa 800 μg/nap, két egyenlő részletben alkalmazva. A három beteg esetében a szerzők azt gondolták, hogy a vírus 6-8 órás replikációs ideje miatt a kezelést maximális dózissal kell folytatni, hogy a szer kellő mennyiségben érje el az alveolusokat, amelynek hámsejtjeiben szaporodik a vírus. Terápiás időtartamot illetően 2 hét kívánatos a vírus újraaktiválódásának vagy rezisztenciájának elkerülésére.

Kezelési protokollként a szerzők az alábbi két változatot javasolták az igazoltan Covid-19-es, és típusos panaszokkal rendelkező betegek esetében: A változatban: ciclesonid 200 μg inhalálása naponként kétszer, de alkalmanként kétszeri mély belégzéssel. B változatban: 200 μg inhalálása, naponként háromszor, alkalmanként két mély belégzéssel. Ezek közül kiindulási alapként az A változatot kell tekinteni, és a B változatra abban az esetben kell átállni, ha az eset eredendően súlyos, vagy a hatás nem kielégítő.

A ciclesonid jövője Covid-19-ben

A Covid-19-járvány ellen még nem rendelkezünk tömegesen alkalmazható védőoltással, így megbetegedés esetén csak passzív immunizálást vagy gyógyszeres terápiát lehet alkalmazni. A gyógyszeres terápia a védőoltás bevezetése után sem lesz mellőzhető, ugyanis a betegség szórványos fellépését ekkor sem lehet majd kizárni.

A jelenlegi helyzetben kézenfekvő volt olyan vírusellenes szerek kipróbálása, amelyeket korábban már alkalmaztak más betegségben, mert például a HIV/AIDS ellen az intenzív kutatás ellenére sincs védőoltás, vagy közös a kórokozó (SARS-CoV-2) mint a Severe Acut Respiratory Syndrome (SARS) vagy a Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS) esetében. A chloroquin és hydroxy-chloroquin maláriaellenes szerek, de egyes autoimmun betegségekben is használják, és így kerültek a Covid-19-kutatás körébe.

A tüneti terápiás szerek közül a gyulladásgátló inhalációs glükokortikoidok közé tartozó ciclesonid a sikerét annak köszönheti, hogy látványos javulást eredményezett a Covid-19 legsúlyosabb szövődményének kezelésében. Mivel az ilyen pneumonia megjelenésére a rövidesen bevezetendő védőoltás ellenére is számítani kell a sporadikus fertőző esetekben, csaknem bizonyosan állítható, hogy a ciclesonid tartós eleme marad a Covid-19 elleni kezelés eszköztárának.

dr. Balázs Péter

Felhasznált irodalom

Duchêne R, Contrucci J. Marseille, 2600 ans d'histoire. *Paris: Fayard; 2004. p. 360-78.*

Wain H. A history of preventive medicine. *USA/Illinois: Springfield; 1970. p. 177, 185, 195.*

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály: Bejelentett fertőző betegségek Magyarországon: 2014-2018. https://www.antsz.hu/data/cms92714/Fertozo_2018.pdf Megtekintve: 2020. 09. 21.

WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 3 March 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-3-march-2020 Megtekintve: 2020. 09. 21.

https://doi.org/10.1093/ww/9780199540884.013.u161119

Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov 2004;3:673-83.*

https://doi.org/10.1038/nrd1468

Sangeun J, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-Approved Drugs. *American*

Society for Microbiology 2020;64(7)e00819-20. https://aac.asm.org/content/64/7/e00819-20. Megtekintve: 2020. 09. 22.

Fischer J, Ganellin CR. Analogue-based drug discovery. *John Wiley & Sons; 2006. p. 488.*

Shutoku M, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. BioRxiv posted 2020. márc. 12. *https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987016v1.full Megtekintve: 2020. 09. 24. https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016*

Yanping Z, et al. (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team) (17 February 2020). "The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020". China CDC Weekly. *Chinese Center for Disease Control and Prevention 2020;2(8):113-22. https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032*

Kento N, et al. A case of coronavirus disease 2019 treated with ciclesonide. Mayo *Clin Proc 2020;95(6):1296-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158774/ Megtekintve: 2020. 09. 24.*

Hideaki K, et al. Clinical course of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in individuals present during the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. J. Infect *Chemother 2020;26(8):865-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7218347/ Megtekintve: 2020. 09. 23.*

Yukitaka Y, et al. The peripheral lymphocyte count as a predictor of severe COVID-19 and the effect of treatment with ciclesonide. *Virus Research 2020. Jul 3:198089. (pre-proof) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332917/ Megtekintve: 2020. 09. 25.*

Keisuke I, et al. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother 2020;26(6):625-32. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161498/ Megtekintve: 2020. 09. 25.*

Clark DR, Jonathan EM, Kenneth BJ. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet 2020;395:473-5. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30317-2/fulltext Megtekintve: 2020. 09. 25. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30317-2*

HÍR

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság
a Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinikával
online tanfolyamot szervez

16. ENDOKRINOLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM
címmel

Megtekinthető:
2020. november 16-tól december 31-ig.

További információ:
https://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/ENDOKRIN20

Fő témák:

- Fejlődés a pajzsmirigydaganatok ellátásában
- Diabetológia
- Endokrin onkológia
- Képalkotó vizsgálatok az endokrinológiai diagnosztikában
- Reproduktív endokrinológia
- Endokrinológiai differenciáldiagnosztika
- Gyermekgyógyászati endokrinológia
- Műtéti indikációk az endokrinológiában
- Új endokrinológiai irányelvek
- Dyslipidaemia

A hosszú távú antiepileptikum-monoterápia hatása a vascularis kockázati tényezőkre és az atherosclerosisra

Az epilepsziás betegek jelentős része hosszú távú vagy élethosszig tartó antiepileptikum-kezelést igényel. A hosszú távú kezelés sokféle mellékhatással járhat: metabolikus és endokrin változások, viselkedési és kognitív zavarok mellett a májenzimrendszer olyan változásai is előfordulhatnak, melyek a vascularis kockázati tényezők fokozódásával járnak. Ez a hatás különösen a korábbi generációkhoz tartozó antiepileptikumoknál figyelhető meg.

Egy tajvani kórház kutatói keresztmetszeti vizsgálatot végeztek a különböző antiepileptikumokkal végzett monoterápiák vascularis kockázati tényezőkre és az atherosclerosisra kifejtett hatásának összehasonlítására.

A vizsgálatba a kórház epilepsziarészlege járóbeteg-rendelésének 160 betegét vonták be (78 nő, 82 férfi). Minden beteg legalább 2 éve antiepileptikum-monoterápiában részesült, a többféle antiepileptikumot szedő betegeket nem vonták be a vizsgálatba. Kontrollként 60, a kórházban évenkénti ellenőrzésen megjelent egészséges páciens vett részt. Az összehasonlíthatóság miatt kizárták azokat a betegeket, akik vitaminokat, vérnyomáscsökkentőt, vagy más, a zsíranyagcserét befolyásoló szereket szedtek, valamint azokat is, akik anamnézisében dohányzás, hypertonia, koszorúér-betegség (ISZB), endokrin vagy autoimmun betegség szerepelt.

Az atherosclerosis mértékének felméréséhez a carotisok intima-media vastagságát ultrahangos méréssel határozták meg. Emellett vérmintákból megmérték a vérlipid-paramétereket (szérumtriglicerid, -összkolszterin, -LDL- és -HDL-koleszterin), vércukor-, folsav-, homocisztein-, valamint magas érzékenységű CRP-szintjeit.

A betegeket a monoterápiában adott gyógyszer szerint osztották négy csoportba: lamotrigin (26 fő), carbamazepin (41 fő), phenytoin (39 fő) és valproat (54 fő). A csoportok között kor és nem szempontjából nem volt szignifikáns különbség.

A testtömegindex (BMI) szignifikánsan magasabb volt a phenytoin- és valproatcsoportokban a kontrollokhoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns a lamotrigin- és carbamazepincsoportokkal összehasonlítva.

Eredmények

A carbamazepin- és a phenytoincsoportban szignifikáns különbség mutatkozott az összekoleszterin-, illetve a LDL-koleszterin-szint esetében a kontrollhoz képest, míg a lamotrigin- és a valproatcsoportokban ezen mutatók eltérése nem volt szignifikáns. A homocisztein szintje szignifikánsan magasabb, míg a folsavé szignifikánsan alacsonyabb volt a carbamazepin, phenytoin és valproat csoportjaiban, de a lamotrigincsoportban nem mutatkozott változás. A hosszú távú valproatkezelés a húgysavszint szignifikáns emelkedésével járt, miközben a CRP-szint nem mutatott változást.

A carotisok intima-media vastagsága lamotriginkezelés esetén nem különbözött szignifikánsan, de a carbamazepin-, phenytoin- és valproatcsoportokban a vastagodás magas szignifikanciaértéket mutatott, a phenytoin esetében nemcsak a kontollokhoz képest, hanem a lamotrigincsoporthoz képest is ($p<0{,}0001$). Korrelációelemzés alapján a carotisok intima-media vastagsága szignifikáns összefüggést mutatott a korral, a kezelés időtartamával, a koleszterin és a húgysav szintjével, a BMI-vel, valamint a rohamok gyakoriságával. Ezen faktorokat figyelembe véve, a négy gyógyszerrel végzett kezelés időtartama és az intima-media vastagságának korrelációja a carbamazepin, a phenytoin és a valproat esetén mu-

Eredeti közlemény: Chuang Y-C, Chuang HY, Lin T-K, Chang C-C, Lu C-H, Chang W-N, Chen S-D, Tan T-Y, Huang C-R, Chan SHH. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. Epilepsia 2012;53(1):120-8. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03316.x

tatott szignifikáns különbséget, a lamotrigin esetében nem volt szignifikáns összefüggés a kezelés tartama és az intima-media vastagsága, vagyis az atherosclerosis súlyossága között.

Összefoglalás

A korábbi kutatások azt mutatták, hogy az enziminduktor antiepileptikumok (például carbamazepin és phenytoin) alkalmazása szignifikánsan növeli az összkoleszterin, a nem HDL-koleszterin, a trigliceridek és a homocisztein vérszintjét. Jelen vizsgálatban a carotis intima vastagságának növekedése az összkoleszterin és az LDL-koleszterin szintje emelkedésének lehet a következménye.

A valproat hatása a lipidprofilra és a lipoproteinekre ellentmodásos volt a korábbi vizsgálatokban, míg az új antiepileptikumok (például lamotrigin) nem gyakoroltak hatást a lipidprofilra. Emellett az enzimindukáló antiepileptikumokról (carbamazepin vagy phenytoin) a nem indukálóra (lamotrigin) váltás esetén a vascularis kockázati tényezők jelzőértékeinek (például lipidek, homocisztein, CRP) javulása figyelhető meg.

Ezen vizsgálatban a valproat- és lamotrigincsoportokban a lipidparaméterekre csak minimális hatás volt kimutatható.

A hosszú távú antiepileptikus kezelés krónikus mérsékelt gyulladást és oxidatív stresszt hozhat létre, melynek egyik jelzője a CRP-szint emelkedése. Ezt a jelenséget a carbamazepin- és phenytoincsoportokban lehetett megfigyelni.

A vascularis betegségek az atherosclerosison alapulnak, melynek mértékét jól jelzi a carotisok intima-media vastagsága. Többszörös lineáris regressziós modellben a mért adatok a phenytoin, valproat és carbamazepin vastagságot növelő hatását mutatták, míg a lamotrigin esetében ez nem volt kimutatható. A phenytoin, valproat és a carbamazepin hatása erős pozitív korrelációt mutatott a kezelés tartamával, bár az idősáv a lamotrigin esetében rövidebb volt, mivel a lamotrigin egy újabban alkalmazott gyógyszer.

Ezen vizsgálat a vascularis betegségek szerológiai kockázati markereinek romlását mutatta hosszú távú phenytoin-, valproat- és carbamazepinkezelés esetén. Az enziminduktorok alkalmazása a gyulladás mellett a koleszterin, a homocisztein és a folsav-metabolizmus módosulását eredményezte, míg a valproatkezelés az oxidatív stressz, a homocisztein és a húgysav szintjeinek emelkedését okozta. A hosszú távú lamotrigin-monoterápia nem mutatott hasonló hatásokat a vascularis betegségek szérumkockázati tényezői, illetve a carotisok intima-media vastagsága tekintetében, ezért a lamotrigin előnyökkel járó terápiás alternatívát nyújt olyan betegek esetében, akik hosszú távú antiepileptikus kezelésre szorulnak és emellett a vascularis betegségek fokozott kockázatával rendelkeznek.

dr. Novák István

LAM HÍR

A MAGYAR UROLÓGUSOK TÁRSASÁGA
XXV. JUBILEUMI KONGRESSZUSA

Online továbbképző tanfolyam

2020. október 8. – december 31.

További információk:
https://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/MUT20

Fő témák:

- Uroonkológia
- Urogynecológia
- Uroinfektológia
- Határterületek
- Műtéttechnika
- Experimentális urológia
- Varia

Háziorvosi távkonzultáció koronavírus-járvány okozta vészhelyzetben

Papp Renáta, Oberfrank Ferenc, Balogh Sándor

A Covid-19-járvány megelőző intézkedéseinek része az egészségügyi ellátás eljárásrendjének módosítása, amelynek kiemelt időszaka a 2020. március 21. – május 3. közötti periódus volt. A távkonzultáció hangsúlyos és deklarált szerepet kapott a háziorvosi praxisokban, és a telemedicina keretében nyújtható egészségügyi szolgáltatások sora rendeletben is megjelent. Jelen vizsgálatban az ezen időszakban érvényes háziorvosi eljárásrend tapasztalatait értékeltük a háziorvosok által elektronikusan kitöltött kérdőív segítségével. A válaszadók 83%-a úgy ítélte meg, hogy a távkonzultáció keretében ellátottak száma jelentősen nőtt a járvány előtti időszakhoz képest. A távkonzultáció során használt eszközök közül minden válaszadó említette a telefont, 85,5%-a az e-mailt, ugyanakkor 40%-ban a közösségi média alkalmazásait is. Az ismert krónikus betegek számára a gyógyszerfelírás és az adminisztrációs feladatok ellátása volt a leginkább kivitelezhető a személyes találkozás mellőzése mellett. 96,5%-ban az a válasz született, hogy a háziorvosok a járványügyi vészhelyzetet követően is alkalmaznák a távkonzultációt.
Összességében megállapítható, hogy a járványügyi vészhelyzetben a háziorvosi rendszer kiállta a próbát és gyorsan reagált a telemedicina bevezetésére, eredményesen szorította vissza a személyes kontaktust az ellátásban és a visszajelzések alapján megoldották a „táveseteket”. A telemedicinának helye van a háziorvosi ellátásban a betegellátás és a szakorvosi konzíliumok tekintetében is. A telemedicina bevezetésétől a racionálisabb betegellátás és betegirányítás lehetősége várható. A betegbiztonság és az orvosi felelősségvállalás támogatása érdekében telemedicina-protokollok kidolgozása szükséges és időszerű.

háziorvosi távkonzultáció, járványügyi vészhelyzet, telemedicina

TELECONSULTATIONS IN GENERAL PRACTICE DURING CORONAVIRUS EPIDEMIOLOGICAL EMERGENCY

Modifications of operating the health care belong to the preventive measures of the COVID-19 epidemic. Their priority period was the time interval between March 21, and May 3, 2020. Teleconsultation played an emphasized and dedicated role among General Practitioners (GPs) and the range of health services available through telemedicine was published by the legislation. In the present study, we evaluated the experiences of GPs according to the mandatory family practice guidelines in this period using electronically administered questionnaires sent back by the GPs themselves. 83% of respondents considered that the number of patients consulted by teleconsultations increased significantly if contrasted to the pre-epidemic period. Of the tools used in teleconsultation, all respondents mentioned the telephone, 85.5% mentioned e-mail, while 40% also included social media applications. Prescribing drugs to known chronic patients and documentation were most feasible without face-to-face appointment. 96.5% of GPs responded that they are ready to use teleconsultation even after the epidemiological emergency.
We conclude that the GPs met the requirements and responded quickly to the introduction of telemedicine in the epidemiological emergency, which reduced effectively personal contacts in the health care, and according to the feedbacks, “remote” cases got solved successfully. Additionally, telemedicine has also its place in the GP offices in terms of patient care and specialist consultations as well. The implementation of telemedicine is expected to provide opportunities for more rational patient care and management. The development of telemedicine protocols is necessary and actual to support patient safety and medical responsibility.

teleconsultation in family medicine, epidemiological emergency, telemedicine

dr. PAPP Renáta (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Alapellátási Intézet/University of Pécs, Medical School, Institute of Primary Health Care, Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete/Hungarian Scientific Association of General Practitioners. H-7623 Pécs, Rákóczi út 2.
E-mail: renata.papp@pte.hu
dr. OBERFRANK Ferenc: Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége/Federation of the Hungarian Medical Societies, Budapest
dr. BALOGH Sándor: Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Alapellátási Intézet/University of Pécs, Medical School, Institute of Primary Health Care, Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete/Hungarian Scientific Association of General Practitioners, Budapest

Az új típusú koronavírus, a SARS-CoV-2 okozta járványt 2020. március 11-én az Egészségügyi Világszervezet (WHO) világjárvánnyá nyilvánította *(1)*. Ugyanezen a napon, hét nappal a vírusfertőzés magyarországi kimutatását követően, országos vészhelyzetet hirdettek ki hazánkban *(2)*. A főként cseppfertőzéssel történő terjedés lassítása érdekében a kezdeti rendelkezések a kontaktusok számának csökkenését célozták meg. Az egészségügyi szolgáltatók és azon belül a háziorvosi rendszerben jellemző magas, éves szinten közel 55 millió orvos-beteg találkozás minimalizálása érdekében a szaktárca a távkonzultáció előtérbe helyezését szorgalmazta *(3)*. A jogszabályi hátteret a szakmai minimumfeltételekről szóló miniszteri rendelet kiegészítése jelentette, amely szerint – a feltételek biztosítása mellett – az adott terület szakorvosa személyes jelenlét nélkül is felállíthat diagnózist, és terápiás javaslatot adhat telemedicina keretében *(4)*. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium illetékes tagozatai dolgozták ki a szakmaspecifikus eljárásrendeket. A Háziorvostan Tagozat eljárásrendje szerint *(5)* távkonzultáció keretében végezhető feladatok: a Covid-19-gyanús betegek szűrése, diagnosztikára irányítása, a krónikus betegek gondozása, a rendszeresen szedett gyógyszerek felírása, a panaszok értékelése alapján a betegek megfelelő ellátóhelyre történő beküldése, igazolások kiállítása. Ezen túlmenően, az egészségügyi dolgozók egészségének megőrzése érdekében a 65 év feletti orvosokat és szakdolgozókat az első vonalbeli ellátási helyekről visszavonták, azaz a betegekkel személyes kontaktusba nem kerülhettek, helyette telefonon, illetve elektronikus csatornákon folytatták a távkonzultációban végezhető tevékenységeket.

Módszerek

A Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete (MÁOTE) és a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) munkacsoportot alakított a telemedicina klinikai gyakorlatban történő alkalmazásának értékelésére, és a tanulságok alapján a további lehetőségek gyakorlati megvalósításának előkészítésére, monitorozására. A telemedicina-munkacsoport specifikus célkitűzése az újfajta ellátási formához a szakmai-szervezési, technikai-betegbiztonsági módszertani háttér kialakítása volt, elsőként a háziorvosok részére.

Kezdeti feladatként a munkacsoport a 2020. március 21. és május 3. között érvényes háziorvosi eljárásrend tapasztalatait értékelte a háziorvosok által elektronikusan kitöltendő kérdőív segítségével. A kérdőív kidolgozása a munkacsoport keretében kétkörös Delphi-módszer segítségével történt. Első része a praxis jellemzőire vonatkozott, majd a távkonzultáció tárgyára, eszközeire, eredményességére, valamint a jövőbeni alkalmazási lehetőségekre kérdezett rá.

Az elektronikus kérdőív kitöltésére a háziorvosok széles köre kapott felkérést; a MÁOTE tagjai, az oktató háziorvosok és a közösségi média háziorvoscsoportjának tagjai, összesen 4240 kolléga.

A május 15-től június 15-ig tartó időszakban a kérdőívet a megkérdezettek 12,7%-a töltötte ki, összesen 539 háziorvos és házi gyermekorvos (37,3% férfi és 62,7% nő). A praxisok típusa szerint 62,7%-ban felnőtteket, 15,6%-ban gyermekeket és 21,7%-ban vegyesen, felnőtteket és gyermekeket is ellátnak. A válaszadók 67,5%-a 15 évnél hosszabb ideje dolgozik az adott praxisban. Az adott háziorvosi praxisban eltöltött idő 21%-ban 6–15 év közötti és 9,6%-ban 1–5 év közötti volt. A válaszok majd háromnegyed részben városi/fővárosi székhellyel rendelkező háziorvosi szolgálatból érkeztek, míg 26%-ban faluban vagy községben volt a praxis központja.

Eredmények

A válaszadók 83%-a úgy ítélte meg, hogy a távkonzultáció keretében ellátottak száma jelentősen nőtt a járvány előtti időszakhoz képest. 75%-ban azt a választ kaptuk, hogy a rendelőben ellátottak száma kevesebb volt, mint öt fő, az összes válaszadás 13%-ában ez 0 főt jelentett. Az otthoni látogatás 61%-ban 0 fő volt, és majd az összes válaszadó úgy ítélte meg, hogy az öt főt nem érte el. 62%-ban 21 főnél is több volt a távkonzultációban ellátott napi betegforgalom, 27%-ban 41 főnél is több *(1. ábra)*.

A távkonzultáció során használt eszközök közül minden válaszadó említette a telefont, 85,5%-a az e-mailt. 40%-ban egyéb eszközök használatára is utaltak, amelyek közül a leggyakoribbak a Viber, a Facebook és a Messenger voltak.

A *2. ábra* mutatja, hogy a háziorvos-kollégák milyen mértékben tudtak megoldást nyújtani a távkonzultáció során. A több válaszadás lehetősége mellett látható, hogy az ismert krónikus betegek számára történő gyógyszerfelírás és az adminisztrációs feladatok ellátása volt főként lehetséges a személyes találkozás mellőzésével. Ezekben az esetekben egy távkonzultációs „vizit” elegendőnek bizonyult a megoldáshoz. A légúti panaszok 74%-ban még egy, követő távvizitet igényeltek, a krónikus betegek új panaszai esetén 63%-ban került sor még egy távvizitre és 13,7%-ban személyes találkozás vált szükségessé.

1. ábra. Napi orvos-beteg találkozások száma helyszínek szerint

A nem légúti és nem ismert krónikus betegek új panaszai 32,8%-ban igényeltek személyes találkozást és 8,4%-ban szakellátásba történő szakrendelői utalást.

A háziorvosok a távkonzultációt a gyógyszerrendelés és az adminisztratív teendők ellátására tartották a leginkább alkalmasnak. A krónikus betegek gondozását, például a hypertoniát, a cukorbetegséget, a pulmonalis és kardiológiai betegségeket említették, mint távkonzultációban kivitelezhető gondozási területeket. A banális tünetek: légúti betegségek, húgyúti, enteralis, bőrgyógyászati panaszok kezelését is említették, és volt olyan válaszadó, aki minden területen hasznosítani tudta a távkonzultációt.

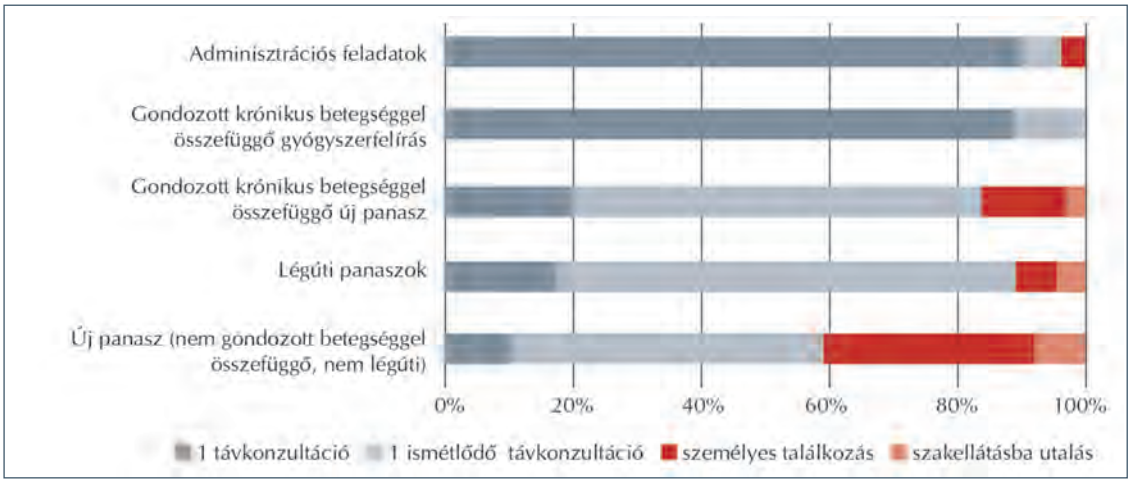
Az elektronikus úton továbbított dokumentumok közül az e-receptet, a keresőképtelen állományba vételhez szükséges igazolást, az egyéb igazolásokat és a szakértői bizottsági beutalót is felsorolták.

A háziorvosok és az egyéb szakorvosok közötti távkonzultációra jellemzően a Covid-gyanús betegek, a gondozott krónikus betegséggel összefüggő új panaszok és az azzal nem összefüggő új panaszok esetében került sor. Az ismert, gondozott betegek új panaszainak kivizsgálása, megoldása sikerült a legnagyobb, 87%-os arányban, míg az ismert krónikus betegséghez nem köthető új panaszok vizsgálata igényelte leginkább a személyes vizitet az esetek 17,7%-ában. A Covid-19-gyanús betegek szűrését követően, 10%-ban kellett a betegeket szakellátásba utalni *(3. ábra)*.

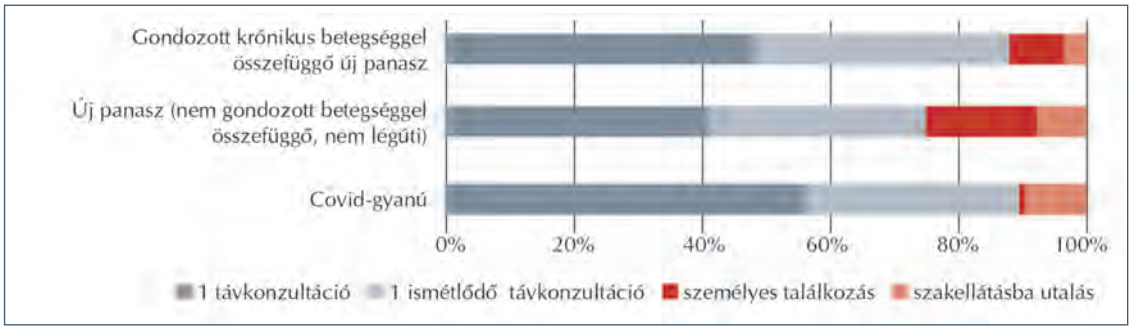
A járványügyi vészhelyzetet követően az orvosok 96,5%-a alkalmazta a távkonzultációt. A területeket illetően tág lehetőségek merültek fel: a krónikus beteggondozás és az adminisztratív teendők kiemelt gyakorisággal szerepeltek a visszajelzésekben.

Megbeszélés

A távkonzultáció tapasztalatairól készített felmérésben való részvétel népszerű volt, a válaszadók aránya a 4240 megkérdezett 12,7%-át tette



2. ábra. A definitív ellátás mértéke a távkonzultáció során



3. ábra. A háziorvos-egyéb szakorvos közötti távkonzultációk eredményessége

ki, ami a teljes hazai 6346 háziorvosi szolgálat számhoz vetítve 8,4% *(6)*. A nagy részvételi arány feltehetően a téma újszerűségének és a viszonylag rövid időn, két héten belül megkezdett vizsgálatnak köszönhető.

A járványügyi vészhelyzet alatt kihirdetett eljárásrendet, amely szerint a háziorvosok a feladatok ellátását próbálják meg minél inkább személyes találkozás nélkül megoldani, sikerült betartani. A rendelői személyes viziteket a válaszadók háromnegyede szerint öt fő napi betegforgalom alá sikerült szorítani, az otthoni látogatásokat 100%-ban sikerült öt fő alá szorítani, kétharmad szerint egyáltalán nem volt otthoni látogatás. A kérdőíven a válaszlehetőségekben felkínált napi látogatási számok kategorizáltsága okozhatja, hogy nem kaptunk pontos számszaki választ. A cél ugyanakkor a gyors kitöltési lehetőség volt, amely a részvételi arányban tükröződni látszott, a relatív változások ebben a formában is jól tetten érhetők.

A telefon és az e-mail használata volt a leginkább kézenfekvő, de a közösségi média eszközei is megjelentek 40%-ban. A távkonzultáció leginkább az adminisztráció és az ismert, egyensúlyban lévő krónikus betegek gondozási feladatainak ellátásában nyújtott definitív megoldást. Amennyiben új panasz jelentkezett, akár ismert krónikus betegséggel összefüggésben, akár attól függetlenül, az igényelt személyes találkozás és a szakellátásba utalás is megtörtént. Légúti panaszok esetén az aktuális járványügyi esetdefiníció alapján ki kellett szűrni a Covid-19-gyanús eseteket, és tesztelést, valamint klinikai állapottól függően intézeti elhelyezést intézni *(7)*. Ennek kapcsán látható a légúti panaszok esetén szükségessé vált szakellátásba utalás gyakorisága, amely Covid-19-gyanú esetén 10%-os arányt ért el. A gondozási folyamat során megismert krónikus betegeknél, a betegséghez köthető új panaszok megjelenése esetén a háziorvosok nagyobb arányban nyújtottak definitív ellátást, a továbbutalás 3,2%-ban említett. A szakellátásba utalás aránya a teljesen új panaszokkal jelentkező betegeknél volt a legmagasabb, elérte a 8,4%-ot. Természetesen az önkitöltős kérdőív sajátossága, hogy a válaszadók szubjektív észlelését tartalmazza. A KSH 2018. évi adatai alapján a háziorvosi betegforgalom több mint 20%-ában szakrendelői beutalás szerepel *(3)*. A szakrendelői beutalások közül az emelt támogatással történő gyógyszerrendeléshez szükséges továbbutalás, a szakértői vélemények miatti konzíliumkérés a szakorvosi javaslatok és okmányok érvényességének meghosszabbítása következtében, az azokhoz szükséges szakvélemények nem szerepeltek a járványügyi vészhelyzet alatti betegforgalom és beutalás indokaiként.

Ugyancsak a KSH-adatokból ismert, hogy a 2000. évhez viszonyítva növekedett az egy háziorvosra jutó éves betegforgalom *(3)*. A háziorvosi szolgálatok összesített betegforgalma 2018-ban elérte az 54,68 milliót, szemben a 2000. évi 47,5 millióval.

Összességében megállapítható, hogy a járványügyi vészhelyzetben a háziorvosi rendszer kiállta a próbát, gyorsan reagált a telemedicina bevezetésére, eredményesen szorította vissza a személyes kontaktust igénylő ellátást, és a visszajelzések alapján megoldotta a betegek problémáit. Következésképpen a telemedicinának helye van a háziorvosi ellátásban a beteggel való kapcsolatban és az esetleges szakorvosi konzíliumok tekintetében is. A telemedicina bevezetésétől a racionálisabb betegellátás és betegirányítás javulása is várható. Mindemellett fontos a telemedicina szabályozott keretek között való gyakorlása. A vizsgált periódusban az orvos döntése és felelőssége volt, hogy milyen esetet vállal fel személyes találkozás nélkül; a szakmai-szervezési protokollok nem támogatták döntését. A betegbiztonság és az orvosi felelősségvállalás támogatása érdekében telemedicina-protokoll kidolgozása szükséges specifikusan a háziorvosi szakterületre.

A távkonzultáció során szükségszerű a használt kommunikációs platformok, a betegeknél lévő

otthoni monitorozási eszközök, valamint a háziorvosi és az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térben fellelhető betegdokumentáció integrációja. Így biztosítható a tájékozott döntéshozatal, és elkerülhető a dokumentációs párhuzamosság. Az adatok integrációján túl, a mesterséges intelligencia alapú támogatás további segítséget nyújthat például a nagyszámú adatelemzés vagy a kritikus információ azonosításában.

Jelen felmérés tanulságait összegezve, a távkonzultáció rendszerszerű alkalmazásához az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

– A beteg és a szülő/gondviselő előzetes ismerete – a háziorvosi ellátás egyik alaptétele a hosszú távú kapcsolaton alapuló folyamatos ellátás.

– A személyes találkozás lehetőségének biztosítása – a telemedicina keretében nyújtható szolgáltatásoknak vannak korlátai.

– Az alkalmazott technológia kellő minőségben álljon rendelkezésre, az orvos és a beteg is legyen tisztában alkalmazásával.

– A beteg azonosítása és az adatvédelem biztosítása.

– Megfelelő beteg-/szülő-/gondviselőtájékoztatás – a telemedicina korlátait is figyelembe véve.

– Szabályszerű dokumentáció – lehetőség szerint párhuzamosságok nélkül.

– Az előzményi adatok és a beteg leletei legyenek elérhetőek.

– Egyensúlyban lévő krónikus betegek gondozása során a telemedicina szerepe hangsúlyosabb lehet – szabályozandó milyen időközönként/esetekben szükséges közbeiktatni a személyes találkozást.

A telemedicina lehetőség a háziorvosi tevékenység hatékonyabb szervezésére, dedikált távkonzultációs idősáv kijelölése ajánlott a rendelési idő mellett. Javulhat az orvos elérhetősége, de mindemellett fontos, hogy a korlátokat is számba vegyük: a digitálisan kevésbé képzett betegek – idősek, súlyosan betegek, fogyatékkal élők – függetlensége csorbulhat, valamint egyes esetekben sérülhet a bizalmi légkör is.

A jelen járványos időszak alatt, amely kiszámíthatatlan időtartamú lesz, új ellátási rendet vezettek be. A korábbi tömeges rendelői megkereséseket jelentősen csökkenteni lehetett a betegellátás sérelme nélkül.

Ez kezdetben elengedhetetlen volt a Covid-19 terjedésének megakadályozása érdekében. A jövő tekintetében a módszer alkalmazásával a tömegellátás helyett lehetőség nyílik a minőségi munkára és az egészségügyi munkaerő megkímélésére, illetve racionális elosztására, és a túlzott igénybevétel visszafogására. A telemedicina nem alkalmazható a mindenki számára konform elektronikus rendszer nélkül.

Az alapellátás a járványhelyzetben is jól működött. Ez nem járt a jelenlegi struktúra lebontásával, de alapot teremtett működésének racionális átalakításához, és az eddigi 60-70 éves gyakorlat túlhaladott attitűdjeinek (lakossági és egészségügyi) megváltozására.

Miután a Covid-19 járványügyi vészhelyzet során megtapasztalhattuk a telemedicina térnyerését, hosszú távú alkalmazásának előnyei nyilvánvalóak: racionálisabb ellátás, lehetőség a csökkenő háziorvosi kapacitás újraelosztására, háziorvosi és további szakorvosi telemedicinális kapcsolatban rejlő potenciál hasznosítása, a krónikus betegek tudatosságának fejlesztése, és a háziorvosi megelégedettség növelése.

Irodalom

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID–19 - 11 March 2020 https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—-11-march-2020
2. 40/2020. (III. 11.) Kormányrendelet a veszélyhelyzet kihirdetéséről
3. Központi Statisztikai Hivatala – Tájékoztató adatbázis: Egészségügyi Alapellátás http://statinfo.ksh.hu/Statinfo/index.jsp
4. 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendelet az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről.
5. Egészségügyi Szakmai Kollégium Háziorvostan Tagozat eljárásrendje.
6. Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő – Háziorvosi szolgálatok http://www.neak.gov.hu/felso_menu/lakossagnak/szerzodott_szolgaltatok/haziorvosi_szolgalatok.html
7. Nemzeti Népegészségügyi Központ – Eljárásrend a 2020. évben azonosított új koronavírussal kapcsolatban https://www.nnk.gov.hu/index.php/koronavirus/egeszsegugyi-szakembereknek

HÍR

A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége interdiszciplináris fórumot rendez

NÉPEGÉSZSÉGÜGYI SZŰRÉSEK FONTOSSÁGA

címmel

a Magyar Tudományos Akadémia Dísztermében
2020. november 6–7-én

A rendezvény online, a Magyar Tudományos Akadémia honlapján érhető el: http://www.mta.hu

Prof. Kásler Miklós: Nemzeti egészségügyi programok Magyarországon

Prof. dr. Kosztolányi György: Az MTA elnöki bizottsága az egészséges társadalomért, tervek, feladatok

Prof. dr. Karádi István: A felvilágosítás, egészséges életmódra nevelés jelentősége, aktuális célkitűzések

Dr. Oberfrank Ferenc: Az egészségügy 10 parancsolata

Prof. dr. Ádány Róza: A magyar lakosság egészségi állapota, különös tekintettel a roma lakosságra

Prof. dr. Vokó Zoltán: A népegészségügyi szűrővizsgálatok költséghatékonyságának kérdései: az EUTOPIA

Dr. Müller Cecília: A Covid-19 tapasztalatai

Dr. Galuska László: A határon túli magyarság egészségügyi ellátásának gondjai

Prof. dr. Molnár Tamás: A gyulladásos bélbetegségek új, biológiai kezelési lehetőségei

Prof. dr. Czakó László: A hasnyálmirigy térfoglaló betegségei, diagnosztika, terápia

Dr. Gyökeres Tibor: Az endoszkópia újdonságai

Prof. dr. Szalay Ferenc: A gyógyszerek, drogok okozta májkárosodás

Dr. Szepes Zoltán: A vastagbélrákszűrés eddigi tapasztalatai, feladatok megoszlása

Prof. dr. Bereczki Dániel: A stroke-prevenció és -kezelés helyzete hazánkban. Tapasztalatok, kihívások

Dr. Becker Dávid: A szívinfarktus megelőzése, kezelése, infarktusregiszter, hazai tapasztalatok

Prof. dr. Bódis József: A nőgyógyászati szűrések aktuális helyzete, tapasztalatai

Prof. dr. Horváth Ildikó: A tüdőszűrő vizsgálatok aktuális helyzete, feladatai

Dr. Németh Zsolt: A szájüregi tumorok szűrési lehetőségei, feladatai

Prof. dr. Altorjay István: Táplálkozás és daganatképződés

Prof. dr. Kempler Péter: A cukorbetegség népegészségügyi jelentősége, aktuális teendői

Prof. dr. Hunyady Béla: A vírushepatitisek szűrései, lehetőségei

Prof. dr. Ács Nándor: A nőgyógyászati szűrések aktuális helyzete, tapasztalatai

2020 ■ október

Aszklepion

Orvoslás a
társtudományok
és művészetek
tükrében

II. József német-római
császári öltözetben
Hickel festményén

„1808-ban néhány diák például azért került az egyetemi bíróság elé, mert virágot lopott a Margitszigetről.”

(Az egyetem pallosjoga
című írásunk
a 476. oldalon
olvasható.)

Nem tudunk arról, hogy a koronavírus fenotípusa megváltozott volna

Immár tíz hónapja van a világnak tudomása a SARS-CoV-2 új típusú koronavírusról. Noha a vírus minden bizonnyal Kínában alakult ki, vélhetően egy denevér-koronavírus emberre ugrásával ma már a világ minden országába eljutott. Ezekben a hetekben kellett aggasztóan gyorsan szembesülnünk a második hullám elkezdődésével.
Interjúalanyunk, Jakab Ferenc, a Pécsi Tudományegyetem Szentágothai János Kutatóközpont Virológiai Kutatócsoportjának vezetője szeptember közepén sokkoló őszinteséggel beszélt arról, hogy Magyarország az egyik vezető európai ország lett a járvány terjedésének tekintetében, aminek következtében sajnos a halálesetek száma is rekordmagasságba emelkedhet a közeljövőben. Arról kérdeztük, mit tudtunk meg az elmúlt hónapok során a vírusról, és ez alapján mire számíthatunk az előttünk álló nehéz hónapokban.

Jakab Ferenc

– Mivel foglalkoznak jelenleg a PTE Virológiai Kutatócsoportjának munkatársai?

– Már a járvány előtt is foglalkoztunk denevéreket fertőző koronavírusokkal, amelyekben már korábban is megvolt minden potenciál arra, hogy az emberre átugorva járványt okozzanak. A Covid-19-világjárvány kezdete óta azonban alapvetően három területre fókuszálunk. Ezek közül a legfontosabb a lehetséges hatóanyagok tesztelése. Ezen belül két csoportot kell elkülöníteni: tesztelünk újonnan szintetizált vegyületeket, amelyeket most próbálunk optimalizálni a fertőzés leküzdése érdekében, illetve tesztelünk olyan elfogadott és engedélyezett gyógyszerhatóanyagokat is, amelyek valamilyen más betegség terápiájában már használatban vannak. Itt azt vizsgáljuk, hogy van-e esetleg másodlagos hatásuk a koronavírus ellen. Az utóbbi feladat jóval komplexebb az elsőnél. Az új hatóanyagok tesztelése felfedező kutatás, a vegyészek szintetizálják a molekulákat, mi ellenőrizzük őket, kicsit módosítunk rajtuk, vagyis a tervezést a finomhangolás követi.

– Miben összetettebb ehhez képest a meglévő gyógyszerek szűrése?

– A másodlagos hatás kutatásakor először rendkívül komplex számítógépes modelleket kell alkotnunk és ezek segítségével kell elemeznünk a gyógyszerjelölteket. Hiszen megszámlálhatatlan hatóanyag-molekula van jelenleg is forgalomban a világban, és nem lehet mindet megvizsgálni a laborban. Elő kell tehát őket szűrni. Azokat a hatóanyagokat teszteljük in vitro, amelyek a komputeres szűrés alapján ígéretesnek tűnnek. Összesen több mint 450 hatóanyagot kapott a laboratóriumunk nemzetközi és hazai kollaborációink révén. Már elvégeztük ezek tesztelését, és szerencsére találtunk is olyan hatóanyagokat, amelyek jónak tűnnek, így esetlegesen szóba jöhetnek a következő lépésben végzendő klinikai tesztekben vizsgált gyógyszerként. Fontos azonban tudatosítanunk, hogy bármit mutat a teszt a kémcsőkísérletben, az még egyáltalán nem bizonyítja, hogy a klinikai alkalmazás során is ugyanolyan jól fog az adott molekula teljesíteni.

– A már engedélyezett hatóanyagokat preferálják az újonnan kifejlesztett molekulákkal szemben?

– A meglévő vegyületeknek számos előnyük van a most még csak kísérleti stádiumban lévő hatóanyagokhoz képest. Legfőbb előnyük, hogy engedélyezettek. Azok a szerek, amelyek gyógyszertári forgalmazásba bekerültek, korábban már átestek a klinikai vizsgálatok biztonságosságot

ellenőrző fázisain. Ezáltal nemcsak biztosak lehetünk abban, hogy maga a szer nem okozhat ismeretlen mellékhatást a páciensnél, de sok adminisztrációs procedúrától is megkíméljük magunkat. Ismertek mellékhatásaik, így elvileg kiterjesztett OGYÉI-engedéllyel viszonylag gyorsan bevonhatók a tesztelésekbe. Ezért ezt a kutatási vonalat erőltetjük leginkább, és szerencsére vannak is biztató eredményeink.

– Tudhatunk többet is ezekről az eredményekről? Jelenleg hol tartanak a klinikai tesztek?

– Van egy olyan hatóanyag, amelyre egy osztrák kollaborációban találtunk rá, és szomszédaink már szervezik a szer klinikai vizsgálatát is betegeken. Akkor kezdtünk velük együttműködni, amikor Ausztriában még sokkal több beteg volt, mint Magyarországon. Sajnos ez a helyzet azóta megváltozott. (Az interjú készítésének idején nagyságrendileg azonos számú, 600–800 közötti napi új esetszámot regisztráltak mindkét országban – *a szerk.*) Nem egyszerű az efféle klinikai teszteket lebonyolítani, elsődlegesen rengeteg pénzbe kerülnek. Magyarországon is számos klinikai vizsgálat folyik a Covid-19 gyógyítása érdekében, általában azokkal az ismertté vált hatóanyagokkal, amelyek a nemzetközi szakirodalomban is a legígéretesebb gyógyszerjelöltek között szerepelnek. Ilyen a remdesivir, a favipiravir, és számos országban tesztelik őket összehangoltan.

– Hogyan járulnak hozzá a kutatásaik ahhoz, hogy magát a vírust minél jobban megismerjük?

– Ezt szolgálják a genetikai vizsgálataink. Közvetlenül a vírus hazai megjelenésétől folyamatosan nyomon követjük a felbukkanó vírusok genetikai állományát. Ezáltal azt monitorozzuk, hogyan változik a vírus örökítőanyaga. E genetikai vizsgálatoknak a járványügyi jelentőségük mellett alapkutatási szerepük is van, hiszen így a vírus mutációs jellemzőit igyekszünk felderíteni. Azt vizsgáljuk, hogy genetikailag mennyire változatos és változékony a vírus. Itt, a Pécsi Tudományegyetemen egyedülálló vírusgenomszekvenáló kompetenciát és kapacitást építettünk ki. Ma már párhuzamosan akár 10-15 vírusgenomminta szekvenálását is el tudjuk végezni. Az eredményként kapott szekvenciaszakaszokat ezután számítógép segítségével illesztjük össze, és azonnal feltöltjük a mindenki által elérhető globális, nemzetközi adatbázisokba. Megdöbbentő, de az egész folyamat alig nyolc órát vesz már csak igénybe a minta laboratóriumi érkezésétől az adatbázisban történő megjelenéséig.

– Mit tudhatunk meg ebből a genomszekvenciából?

– Itt is megjelenik az alapkutatási vonal, hiszen a genom változásait összehasonlíthatjuk az esetleges funkcionális változásokkal. Vagyis megvizsgálhatjuk, hogy a genetikai változások ténylegesen okoznak-e valamilyen funkcionális eltérést a vírus működésében. Például könnyebben vagy nehezebben fertőzi-e meg a sejteket. Mindeddig ilyen eltérést nem találtunk. Ez a kutatási irány az alapkutatás mellett a klinikum szempontjából is rendkívül fontos.

A munkánk másik vonala a járványügyi erőfeszítések segítése. A vírusgenomok szekvenálásával szinte betegről betegre követhetővé válnak a fertőzési láncolatok, ami nagyon fontos lehet a kontaktkutatásban és a vírus mozgásának felderítésében, akár országok között, akár országokon belül. Mindezt nevezhetjük molekuláris epidemiológiának is.

– A genomikai kontaktkutatásnak van még jelentősége, amikor a jelenlegi fázisban sok száz ember fertőződik meg naponta, és ez csak a regisztrált új fertőződések száma?

– Igen, ez jogos kérdés, és a válasz az, hogy ennek a kutatási iránynak most egyre kisebb a jelentősége, de nem vesztette el teljesen a fontosságát. Mindig jó tudni azt, hogy az egyes fertőzöttek hol, kitől kaphatták el a vírust. Sokan vannak, akik nem értik, hogyan fertőződhettek meg, hiszen saját bevallásuk szerint nem jártak sehol. Ennek felderítésében segíthet a génszekvenálás. Mindennek az esethalmozódással arányosan nyilván egyre kisebb relevanciája lesz, de alapkutatási szempontból, illetve a vírus genomikájának monitorozása miatt továbbra is nagyon fontos ez a munka.

– A szeptember közepén tapasztalható járványfázisban nagyon megugrott a napi új fertőződések száma (két hét alatt húsz-harmincról nyolc-kilencszáz közeli értékekre), viszont egyelőre a halálozások száma nem követi ezt a trendet (az is emelkedik, de nem olyan meredeken). Emiatt sokakban feltámadt az optimizmus, és abban reménykednek, talán gyengült a vírus, és enyhébb lefolyású megbetegedést okoz. Ön szerint megalapozott ez a remény?

– Eddigi tudásunk szerint sajnos nem. Eddig (szeptember közepén) főként a fiatalok fertőződtek, ezért maradt viszonylag alacsony az elhunytak száma. De ez csak időleges. Azt gondolom, semmi alapjuk nincs azoknak a reményeknek, hogy csökken a Covid-19-betegek mortalitása. A tudományos szakirodalomban sehol a világon nem számoltak be olyan jelről, ami arra utalna, hogy a vírus gyengült volna. Arról sem tudunk, hogy a vírus bármely mutációja funkcionálisan is megjelent volna. Mindössze csak arról van szó, hogy a fiatalok jobban mozognak a nyári nagy melegben, buliznak, nyaralnak, és könnyebben fertőződnek. Mi már hetek óta

mondjuk, hogy ez lesz, még jóval azelőtt figyelmeztettünk a veszélyre, hogy a számok augusztus végén meredek emelkedésbe kezdtek volna. Természetesen hideget-meleget kaptunk ezért a közösségi médiában, és ez sajnos azóta sem változott.

– Jelenleg a halálozás alig éri el az új esetek egy százalékát. Meddig maradhat ez így?

(Az interjú készítése óta három százalékra emelkedett – *a szerk.*)

– A külföldi (például a floridai) tapasztalatok azt mondatják velünk, hogy az esetszámok drasztikus növekedésének kezdete után négy-öt héttel kezdenek fertőződni az idősek és más veszélyeztetett csoportok tagjai is, és rá egy héttel kezd emelkedni a halálozás. Bár nagyon reménykedünk, hogy ez hazánkban máshogy lesz, sajnos erre semmilyen kézzelfogható bizonyítékunk nincs. Ez nem jóslás vagy tippelés, ez járványtan. A nemzetközi adatokból egyértelműen ez olvasható ki. A fiatalok sok esetben nem is tudnak róla, hogy fertőződtek, mégis széthurcolják a vírust. Nyilván nem kell ezért a fiatalokat támadni, és nem kell feszültséget gerjeszteni a korosztályok között, de ettől a tény tény marad, a számok pedig makacs dolgok. A fiatalok jobban mozognak, és sokkal könnyebben átvészelik a betegséget. Egyértelműen azt gondolom, hogy a második hullám eddigi szakasza és a tavaszi hullám közötti látszólagos különbségek okát nem a vírus megváltozásában kell keresni.

– Közelebb kerültünk-e a gyerekek rejtélyes védettségének megfejtéséhez?

– Ennek nagyon sok oka lehet, és a gyerekek esetében nagyon hiányosak az adatok. Az biztos, hogy a gyerekek ugyanúgy megfertőződhetnek, mint a felnőttek, és bizonyos esetekben hasonló mennyiségben ürítik is a vírusokat. Véleményem szerint a jelenség azon alapszik, hogy a gyerekek az óvodában, iskolában nagyon sokat érintkeznek egymással. Így az eddig is ismert humán koronavírusok, amelyek évszázadok óta közöttünk cirkulálnak, rendszeresen megfertőzik őket. Ezek a vírusok néhány napos, vagy egyhetes náthát, köhögést okoznak. Azt gondolom, ezek a koronavírusok valamilyen szintű védettséget alakítanak ki az új koronavírus ellen is. Ez a keresztimmunitás révén talán megvédheti őket. Emiatt ugyan megfertőződnek, de enyhébb tüneteket mutatnak, és enyhébb lefolyású lesz náluk a betegség. Bár ezt a lehetőséget sok kutató pedzegeti, jelen tudásom szerint tudományos bizonyíték még nincs e teória igazolására. De ez nagyon reális forgatókönyvnek tűnik, bár kétségtelen, hogy ezer más ok is állhat a háttérben, a receptorsűrűségtől kezdve a sejtek befogadóképességéig.

– Az immunitás sok irányból felmerül a Covid-19 kapcsán. Talán a legtöbbeket érdeklő kérdés az, hogy a fertőzés átvészelése után immunissá válik-e az illető, és ez a védettség meddig tart?

– Nem tudjuk, hogy meddig tart az immunitás. Itt külön kell választani az immunitás két ágát, a humorális és a celluláris immunitást. Az antitestekről azt tudjuk, hogy sajnos a tünetek erősségével egyenes arányban csökken az ellenanyag koncentrációja, és a felgyógyulás után még gyorsabban csökken a szintjük a véráramban. Ennek okát jelenleg még nem értjük teljesen. De a középsúlyos tüneteket mutató betegek antitestszáma is gyorsan csökken. Viszont ott van a sejtes immunitás, amely igen erőteljes összetevője az immunválasznak. Az utóbbi hatásával magyarázható talán az, hogy noha már 27 millió fölött van a fertőzöttek regisztrált száma világszerte (azóta 40 millió fölötti – *a szerk.*), alig néhány bizonyított újrafertőződési eset fordult elő. Egyetlenegy tudományosan igazolt esetről van tudomásunk Hongkongból, a többi inkább csak anekdotikus esetnek tekinthető, és nem egyértelmű, hogy a második megbetegedés az első vagy egy újabb fertőződés következménye volt-e. A hongkongi újrafertőződött beteg is sokkal enyhébb tüneteket mutatott másodszorra. Mindenesetre egyértelműnek látszik, hogy újrafertőződés csak elvétve fordul elő, inkább a szabályt erősítő kivétel, és talán kijelenthető, hogy a Covid-19-et gyors egymásutánban nem lehet kétszer elkapni. Túl rövid volt még az eltelt idő ennél a vírusnál, hogy egyértelmű konklúziókat levonhassunk, ez a téma is egy érdekes kutatási vonalnak ígérkezik a jövőben.

– A négy korábban is létező humán koronavírusra sem alakul ki hosszan tartó védettség, hiszen az ember évről évre megfázhat.

– Így van, várhatóan a SARS-CoV-2 ellen sem alakul ki hosszú immunitás. Más kérdés, hogy az oltás mennyi ideig lesz hatékony, elképzelhető, hogy az sokkal hosszabb ideig tartó védettséget fog biztosítani, mint a tényleges fertőződés. Erről sem lehet biztosat mondani, hiszen az oltási vizsgálatok még csak most zajlanak. Mindenki ezek eredményeire vár, azokból valószínűleg okosabbak leszünk. A teszteket azonban nem lehet siettetni, bármikor felmerülhetnek olyan, előre nem látható akadályok, amelyek további késlekedést okoznak. Az AstraZeneca és az Oxfordi Egyetem által közösen kifejlesztett oltás fázis III-as tesztelését egy hétre felfüggesztették, mert az egyik páciensnél gerincvelő-gyulladás lépett fel (a személy gyorsan felgyógyult, és a brit gyógyszerügyi hatóság az eset kivizsgálása után engedélyezte a tesztek folytatását – *a szerk.*), és nem volt egyértelmű, hogy ez össze-

függésben áll-e az oltással. Mindenesetre a klinikai tesztek szabályai szerint ezt lehetséges mellékhatásként jelenteni kellett.

– Ez az incidens visszavetheti a vakcinák fejlesztését, illetve ártha az oltás elfogadottságának?

– Erről az a véleményem, hogy ez az eset egyrészt jó, mert azt mutatja, hogy a gyógyszercégek komolyan veszik a klinikai tesztek szabályait, és még a legritkábban felmerülő mellékhatásokat is kivizsgálják. Fontos tudni, hogy ezt az oltást már legalább 50 ezer embernek adták be, és csak egy embernél fordult elő egy olyan kórkép, amely esetlegesen (de nem bizonyított módon) összefüggésben állhat a vakcinával. Az eset fényes cáfolata az oltásellenesek folyton ismételt állításának, miszerint az oltások csak a gyógyszergyárak profitját szolgálják. A klinikai tesztek a valóságban nagyon szigorúan szabályozottak, minden részletre nagyon alaposan odafigyelnek. Ez nagyon megnyugtató. Ami nem megnyugtató, az a lehetőség, hogy ez a megbetegedés valóban az oltás miatt lépett fel. Ezért várom én is nagyon az eredményeket. Ha az AstraZeneca és az Oxfordi Egyetem vakcinájának fejlesztését leállítják, akkor őrült sokat lépünk vissza a hatékony védekezésért vívott küzdelemben. Ez súlyos gondokat okozna.

– Az oltások tesztelését illetően felmerült egyesekben (és a kezdeményezést Nobel-díjasok is aláírták), hogy szándékos megfertőzéses kísérleteket kellene végezni egészséges fiatalokon. Az érvelés szerint erre azért volna szükség, mert azokban az országokban, ahol nyáron visszaesett a fertőzésszám, egyszerűen valószínűtlenné vált, hogy az ember véletlenül megfertőződjön. Így nem, vagy csak megengedhetetlenül hosszú idő alatt lehet releváns eredményeket kapni arról, hogy az oltás valóban hatékony-e. Ön támogatna egy ilyen kísérletet?

– Nem tartom jó ötletnek. A világban megfertőződött már 27 millió ember, az Egyesült Államok, Dél-Amerika több országa, Dél-Afrika, India súlyosan fertőzöttek. Ha egy országban már több millió fertőzöttről tudnak, akkor nem lehet arra számítani, hogy a járvány magától meg fog állni. Vagyis bőven elég nagy a fertőzés kockázata a mindennapi életben ahhoz, hogy a vakcinatesztek során beoltott alanyokról kiderül-

hessen, hogy megvédi-e őket az oltás. Fölösleges megfertőzni direkt tízezer embert, hiszen Indiában egy nap alatt 100 ezer ember fertőződik meg. Egy világjárvány kellős közepén állunk, naponta 300-400 ezerrel emelkedik a fertőzöttek száma.

– Mit várhatunk, hogyan fog befejeződni a járvány? Vége lesz-e abban az értelemben, ahogy vége lett a spanyolnáthának vagy a SARS-1-nek?

– Ezt jelenleg nem lehet megjósolni. Attól tartok, hogy ha nem lesz záros határidőn belül oltás, akkor a Covid-19 még nagyon sokáig jelen lesz közöttünk. Ez nem jelenti azt, hogy járványügyi intézkedésekkel ne lehetne karban tartani. Várhatóan hullámszerűen fellángol, majd visszahúzódik a járvány újra meg újra. Magától biztosan nem fog eltűnni, a gyors megoldás csak az oltás lehet. A jövőben egyre nehezebben lehet majd kordában tartani, mégpedig azért, mert az embereket egyre kevésbé fogja érdekelni. Már most látszik, hogy az emberek közel sem veszik annyira komolyan, mint áprilisban. A járványtagadás és az oltásellenesség nagyon erős Magyarországon és világszerte egyaránt. Ez pedig aggodalomra ad okot egy járvány közepén.

Varga János

Az interjú készítésének időpontja:
2020. szeptember 10.
(Fotó: Csortos Szabolcs)

Tisztelni a beteget – ez a legfontosabb

Munka, becsület, haza és hit minden területen – ez dr. Romics Imre professzor ars poeticája és egyben üzenete a fiataloknak. Ő, akárcsak bátyja, László, aki egyben példaképe volt, ezt hozta otthonról. Hisz abban, hogy minden generációban megvan a tisztelet, még ha egészen más gondokkal kell is megküzdeniük. „Más világ van, a rezidensek már önállóbbak, képzettebbek, jól beszélnek nyelveket, de ez jól is van így. Viszont fontos megőrizni a »nagyok« emlékét, »merítkezni« tudásukból, emberségükből. És mindig egy lépcsővel előrébb kell lépni"– vallja az urológus szakember. Bátyja volt az első orvos a családban, aki megmutatta azt az utat, amelyet pályája során mindvégig maga előtt látott. Különböző személyiségek voltak, a 11 év korkülönbség okán más korszakban, nem egyszerre nőttek fel, de értékrendjük az életről, a betegekről való gondolkodásuk ugyanaz volt és maradt. Tőle tanulta többek között a beteg tiszteletét, a beteggel való kommunikációt, a hangnemet, nincs tegeződés, bratyizás, mert annak a gyógyítás látja a kárát. Dr. Romics Imre urológusprofesszor orvosi szobájában ma is ott van édesapjuk fényképe.

Dr. Romics Imre professzor

– Hogyan indultak el az orvosi pályán? Mi adta a motivációt?

– Édesapánk jó nevű asztalos volt, abban reménykedett, hogy majd László bátyám, ha leérettségizik – ami nagy szó volt akkor –, elvégzi a faipari iskolát, és együtt viszik majd a műhelyt tovább. Mint Romics és fia. Csakhogy közbeszólt a rendszer, 1950. május 1-jén elvették tőlünk a műhelyt, édesapám már másnap ugyanazon a gyalupadon, ugyanazokkal a szerszámokkal dolgozott, de már nem tulajdonosként, hanem a ktsz alkalmazottjaként. László bátyám onnantól másfelé vette az irányt, orvosi pályára készült. Öt évvel később érettségizett, de addigra már nagyon megváltozott a világ. Voltak értelmiségi, paraszt, munkás és „egyéb" származású kategóriák. Mi az egyebek közé tartoztunk, ez volt a legrosszabb, a gyárostól a kisboltosig, kiskereskedőig, önálló iparosig, sokakat soroltak ebbe a csoportba. Ezért nem vették fel a bátyámat az orvosegyetemre. Én akkor kilencéves voltam, emlékszem, hogy milyen elkeseredett és szomorú volt emiatt. Ahhoz, hogy az 1954-ben született öcsénkkel együtt a három fiút apánk el tudja tartani, eldöntötte, hogy őszibarackost ültet. Sajnos, így László bátyám volt, aki négyszáz gödröt ásott ki a facsemetéknek – egyetemi tanulmányok helyett. 1955 telén fizetés nélküli laboránsállást kapott a Rókus Kórházban, így közelebb került a medicinához. 1956-ban kissé enyhültek a politikai viszonyok, és az újabb jelentkezés eredménnyel járt. Én kilenc év múlva nyertem felvételt, akkor már nem számított a származás. A felvételiértesítést a határidő utolsó napján kaptam meg, a postaépület előtt izgatottan várva. Annyira izgatott voltam, hogy elrohantam a postára, amikor megjött az értesítés. Azután haza. Apánk ott állt a munkapadnál, ácsceruza a füle mögött, enyves kézzel, és kezet fogott velem. Azt a kézfogást sose felejtem el. Amikor Miklós fiamat felvették, ugyanúgy fogtam meg a kezét. Abban benne volt minden.

– Mi volt benne?

– A szeretet, a legtöbb, ami gyermek és szülő között létezhet. Ezért is fontos számomra, hogy emléket állítsak, állítsunk édesapámnak és ma

már a bátyámnak is. Erről szól a *Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány* is. Az érdi rendelőintézet az ő nevét viseli, amelyben egy domborműés egy márványtábla emlékezteti a betegeket, hogy kiről nevezték el az intézményt. Ezt hirdetem mindenkinek.

– Mi jut elsőre eszébe a bátyjáról?

– Nagyon jó testvér volt. A helyzetünk speciális volt, hiszen amikor én tízéves voltam, ő már huszonegy, egészen más élethelyzetben, más baráti körben. Ő orosz–latin osztályba járt, és amint megtapasztalta, hogy a nyelvtudás hiánya milyen nehézségeket okoz a szakmában, átkért engem az akkori latin–orosz szakról, hogy angolt tanulhassak. Orvostanhallgatóként, felnőttként kerültünk közelebb egymáshoz. Valahányszor ügyelt, én medikusként bementem hozzá a klinikára, az esti vizitjeire, hogy tanuljak tőle. Szüleink betegsége miatt is szoros kapcsolatban voltunk. Amikor átvettem a klinika vezetését, folyamatosan segített nekem, akkor már tíz éve volt tanszékvezető. De az orvoslásban is rengeteget tanultam tőle. A belgyógyászati szakkönyv a bibliája volt, telis-tele kis cetlikkel, a hozzáolvasott, hozzáirodalmazott megjegyzésekkel. Folyamatosan egy angol szótárral a hóna alatt jártkelt, mindent tudni akart. Ezt én is megtanultam. Ma is úgy emlékeznek rám a barátaim, hogy ülök a Balaton partján a fűzfa alatt, és kopog az írógépem, mert szakmai cikket írok, olykor még a szabadságom alatt is.

– Hogyan látja ma az orvosok, főként a fiatal orvosok helyzetét?

– Nem tudom a mienkhez hasonlítani. Egészen más rendszerben éltünk. Például egy nemzetközi kongresszusra kijutni ma valójában pénzkérdés, akkoriban politikai kérdés is volt. Vagy kiengedtek, vagy nem, a valutaproblémákról, vízumról nem is beszélve. De leemelem a kalapom, a családalapítás, lakhatás, nagyon nem könnyű a mai fiataloknak. Mellette még szakmailag is előrébb jutni. Persze van, aki nem akar professzor lenni, nem tör szakmai babérokra, csak a betegekkel foglalkozni és felnevelni a gyerekeket.

– Mit adhat egy ilyen díj?

– Azt gondolom, ha valaki egyáltalán pályázik, abban van ambíció. A szakmai fejlődés igénye. Önmagában az, hogy elkészíti ezt az anyagot, már növeli a tudását, ez már elhivatottságot jelent. Most is több mint kétszáz pályázat érkezett, ez is mutatja a motivációt, az elkötelezettséget. Ez nagyon fontos, mindig egy lépcsőfokkal feljebb lépni. És ami a legfontosabb: a beteg érdeke, mindenekfelett. Ráadásul, amikor elhangzik a Semmelweis Napon a kitüntetettek neve, az igen magasztos, felemelő érzés a pályázónak. Ha én kapnék egy ilyen díjat, biztosan mindent tudni szeretnék a névadóról. Utánanéznék minden fellelhető forrásból, hiszen ez nagyban különbözik a hagyományos pályázatoktól. Felesége és fia hozta létre, saját anyagi forrásaikat beletéve, mert ezt látták a bátyámtól, hogy mindig segíteni, támogatni kell. Legyen az beteg, vagy éppen egy fiatal, pályakezdő orvos. Ahogy a bátyámat ismerem, tiltakozna, hogy róla díjat

DR. ROMICS IMRE UROLÓGUSPROFESSZOR

A Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar Urológiai Klinikájának korábbi igazgatója, a Magyar Tudományos Akadémia II. (műtéti) Tudományos Bizottság tagja, az Európai Urológus Akadémia teljes tagja. Negyvenhárom éve jelent meg az első uroonkológiai témájú írása. Magyarországon elsőként foglalkozott a prostatarák komplex kivizsgálásával, gyógyszeres és sebészi kezelésének, valamint a betegek szűrésének megszervezésével. Nevéhez fűződik többek között a PSA (prostataspecifikus antigén) hazai alkalmazásának bevezetése. Több mint húsz éve szervez tudományos üléseket, szakmai szimpóziumokat, az Uroonkológiai Társaság, illetve az *Uroonkológia* című szaklap alapítója, nevéhez fűződik az Uroonkológiai Centrum elindítása is. De megannyi nemzetközi és hazai szakmai, orvosi lap szerkesztésében ma is részt vesz. Eddig összesen 840 előadást tartott, ebből 550-et uroonkológiai témában, az 510 dolgozatából 296 szintén ebben a témakörben született, ide értve kandidátusi és nagydoktori dolgozatait. Díjai közül különösen fontos az Európai Urológiai Társaság uroonkológiai szekciójától kapott elismerés, az ESOU Lifetime Achievement Award (2014), valamint a Genersich-díj (2011). A Magyar Köztársaság Tisztikeresztjét, Pro Universitate és Semmelweis Ignác Emlékérem és Jutalomdíjat (2014), valamint Erdélyben gróf Mikó Imre-díjat kapott. Tiszteletbeli tagja az európai, német, osztrák, cseh, lengyel, szlovák, román és horvát urológus- és orvostársaságoknak.

Az érdi Dr. Romics László Egészségügyi Intézmény bejárata

vagy szakrendelőt nevezzenek el. Nagyon puritán, szerény ember volt.

– *Hogyan beszél Önről Koltay Gábor világhírű rendező a Lélektől lélekig című beszélgetőkönyvében? Tudná idézni azt a néhány sort?*

– „Eleink példájából tudást, hitet és bátorságot meríteni. Azt gondolom, a világ legszebb foglalkozása embertársaink fizikai és szellemi gyógyítása. Azaz az orvosi hivatás. Filmes és színházi emberként egész életemben elveszett magyarság- és nemzettudatunkat keresem. Mindig is foglalkoztatott tehát a kérdés, jobb orvos-e, aki magas szintű szakmai tudásán kívül sokoldalúan művelt, az állandóan változó világ rezdüléseire érzékeny ember, s aki rendületlenül kutatja, honnan jöttünk, hová tartunk, és mi dolgunk a világon. Dr. Romics Imre urológusprofesszor nemcsak elismert, nemzetközi hírű szaktekintély, hanem a magyar kultúra és történelem iránt is szenvedélyesen érdeklődő ember. A vele folytatott beszélgetéseim során közelebb kerültem a kérdés megválaszolásához. Élete példázza, hogy »a múlt nagyjainak és nemes hagyományainak tiszteletben tartása a felemelkedésünk legfőbb biztosítéka«."

Kun J. Viktória

A Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány minden évben pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvosbiológiai kutatással foglalkozó személyek számára.
A pályázat célja: a klinikai gyógyítás vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.
Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az Alapítvány névadójának munkásságát folytatva cardiovascularis és anyagcsere-betegségek területéről nyújtanak be pályázatot.

A PROF. DR. ROMICS LÁSZLÓ AKADÉMIKUS EMLÉKÉRE ALAPÍTVÁNY PÁLYÁZAT EZ ÉVI DÍJAZOTTJAI:

1. *díj* – Dr. Molnár Ágnes: RAAS- és SGLT2-gátló gyógyszerek cardiovascularis protektív hatásainak mechanizmusai diabetesben
2. *díj* – Dr. Tóth Gábor: A cukorbetegség és a diabeteses retinopathia epidemiológiai vonatkozásai hazánkban
3. *díj* – Dr. Szűcs Gergő: A kardiolipin és a praediabeticus állapot által indukált szívkárosodás kapcsolatának vizsgálata
4. *díj és LAM-különdíj* – Dr. Sztanek Ferenc: A szénhidrát- és lipidanyagcsere új biomarkereinek vizsgálata diabeteses neuropathiában
5. *díj* – Dr. Nagy-Grócz Gábor: Az endokannabinoid anandamid hatása egy szenzitizációs markerre és a PACAP-rendszerre a migrén nitroglicerines állatmodelljében

Az egyetem pallosjoga

Magyar László András

A 18. századig pallosjogot, latinul jus gladii-t nemcsak természetes személyeknek, hanem közösségeknek, testületeknek is adományozhatott a mindenkori uralkodó. Európa-szerte számos egyetem is kapott jogot arra, hogy diákjait és oktatóit büntetéssel, adott esetben halálbüntetéssel is sújtsa. Az egyetemi törvényszékek (sedes judicariae universitatis) halálos ítéleteit pedig olykor végre is hajtották.

A hazai egyetemek közül elsőként 1637-ben, a nagyszombati jezsuita univerzitást ruházta föl II. Ferdinánd király (1619–1637) ítélkezési, illetve pallosjoggal. E jogot később az 1777-ben Budára, majd 1784-ben Pestre költöztetett, immár állami, pontosabban királyi egyetem is megtarthatta, mivel Mária Terézia (1740–1780) a jogadományozást 1771. május 6-án megerősítette *(1)*. Az Egyetemi Bíróság a tanárok, a diákok, az egyetem alkalmazottai, sőt a tanárok feleségei és gyermekei felett is ítélkezhetett.

Mivel azonban a nagyszombati, eredetileg jezsuita egyetem oktatói valamennyien szerzetesek voltak, és így nem ítélkezhettek világi ügyekben, az egyetemhez a király egy olyan előkelő származású jogtudóst nevezett ki bírónak (*Judex Academiae*-nek), aki a jogot meghívott bírótársával együtt gyakorolhatta.

Az első hazai egyetemi bíró, Esterházy Dániel (1585–1654), az akkori országnádor öccse, meglehetősen hamar, már 1642-ben élt is az egyetem pallosjogával. Kazy Ferenc jezsuita történetíró így emlékezik meg az esetről:

„Történt ezenközben, hogy két másik diák még súlyosabb bűnt követett el, újabb ürügyet szolgáltatva a már amúgy is marakodó feleknek a vitára. Csakhogy ezúttal a két bűnöst az egyetem igazgatósága elfogatta, és avégett, hogy a nagyszombati szenátus az egyetemi magisztrátust ne vádolhassa gyöngekezűséggel, és ne hányhassa szemére, hogy még főbenjáró bűnöket is büntetlenül hagy, az ügyet azonnal bíróság elé vitette. Az egyetem nemrég kinevezett bírája, Esterházy Dániel, Esterházy Miklós nádor öccse, hamar fel is állította a törvényszéket, és miután megvizsgálta az ügyet és úgy vélte, a megbocsátásra semmi ok nincs, a bűnösöket halálra ítélte. Az elítélteknek az egyetem udvarán, a jók és derekak tanulságára, a gonoszok számára pedig üdvös elrettentő példaképpen pallossal a fejüket vették” (2).

Mindehhez előzményként tudnunk kell, hogy Nagyszombatban viták támadtak a városi hatóságok és az egyetemi magisztrátus közt, mikor egy diákot a polgárok sértegetése miatt Bozó Dániel, a város bírája 1640-ben elfogatott, és a rektor felszólítása ellenére sem engedte szabadon. A győri püspök elnöklete alatt felállított békítő bizottság sem járt az ügyben eredménnyel. E huzavona eredménye lehetett tehát a két tanuló kivégzése: hadd lássa a város, hogy az egyetem is példát tud statuálni *(3)*.

Hasonló kemény ítéletekre az elkövetkező száz esztendőben is több példa akadt, bár újabb kivégzésekről majd százötven évig nincs adatom. A jezsuita idők önkényes, gyakran egyszemélyes ítélkezéseit megelégelve, Mária Terézia királynő, az egyetem orvoskarral való kibővítése után, 1771-ben rendeletet hozott, amelyben az

Esterházy Dániel (1585–1654)

egyetemi bíróságok működését szabályozni, szelídíteni próbálta. E rendelet szerint a bírói hatalmat bűnperekben csak egy jogot értő bel- és kültagokból álló, nyolctagú bíróság gyakorolhatta, amelynek elnöke a jogi kar mindenkori igazgatója volt *(1)*. Egy effajta bíróság ítélte halálra egyébként, húsz évvel később a Martinovics-összeesküvés egyik vádlottját, Szolártsik Sándor joghallgatót is, akit 1795. június 3-án fejeztek le. Tudtommal ez volt az utolsó, egyetemi bíróság által hozott és valóban végrehajtott halálos ítélet Magyarországon. (A per másodrendű vádlottja, Pruzsinszky József háromévi várfogsággal megúszta.)

II. József (1780–1790) 1786-ban ugyan egy időre megvonta a pallosjogot az egyetemtől, ám halála után, 1791-ben az Egyetemi Bíróságot visszaállították jogaiba, sőt, illetékességét még a hagyatéki ügyekre is kiterjesztették – a törvényszék azonban gyakorlatilag csak 1794-ben kezdte meg újra tevékenységét. Az Egyetemi Bíróság ítélete ellen csak a Királyi Kúriához lehetett fellebbezni *(3, 4)*.

Az egyetemi polgárok egyébiránt leginkább vagy a testi épséget, vagy a magántulajdont veszélyeztették, magyarul általában verekedtek vagy loptak. Az ítéletek zöme mégis kisebb bűnök büntetéseképpen született: dohányzásért, kimaradásért, hazárdjátékért, berúgásért, randalírozásért, csalásért, hamisításért szabtak ki büntetést. Akadtak azonban különlegesebb ügyek is. 1808-ban néhány diák például azért került az egyetemi bíróság elé, mert virágot lopott a Margitszigetről. E súlyos ügyben ítélkező bíróság tagjai között ott találhattuk a szerzetes-költő Dugonics Andrást is. Egy másik esetben pedig egy diákot félresikerült orvosi beavatkozás miatt fogtak perbe *(5)*.

Az egyetemi bíróság a következő büntetésfajtákat alkalmazhatta: halál, börtön, korbács, pálca, kizárás az egyetemből, kitoloncolás a város területéről, kényszerböjt vagy buktatás. A 19. századtól azonban a tetteseket leginkább rövidebb-hosszabb carcer-, azaz zárkabüntetésre és testi fenyítésre ítélték, néha ételmegvonással súlyosbítva a rab gyötrelmeit. Az egyetem saját tömlöcöt is fönntartott, nem is egyet, hanem rögtön kettőt: egy szigorúbbat és egy enyhébbet. A tömlöcöket ugyan a pedellus felügyelte, a rabtartás költségeit viszont nem az egyetemnek, hanem a vármegyének, illetve a városnak kellett viselnie; ami állandó huzakodásra adott okot a felek között *(5)*.

A korbácsolást és botozást az egyetemi hajdú hajtotta végre, a börtönbüntetés letöltéséről pedig a „*botos bidellusnak*”, azaz mai nevén a pedellusnak kellett gondoskodnia. A pedellus hatáskörébe tartozott többek közt az alperesek és vádlottak megidézése, az egyetemi tömlöcök felügyelete, sőt a kocsmák, kávéházak és más gyanús vagy nyilvános helyek látogatása is, mégpedig azon dicső célból, hogy megállapíthassa, nincsenek-e ott tanulók, akiket feljelenthetne.

A szállásokról kimaradni ugyanis télen kilenc, nyáron pedig csak tíz óráig lehetett. Azokat a kávésokat, kocsmárosokat, táncterem-tulajdonosokat, akik a tanulóifjúságot a meghatározott idő eltelte után is kiszolgálták, az egyetem pénzbüntetéssel sújtotta. A bírság egyik fele az ekképpen éberségben érdekeltté tett feljelentőnek, a másik fele pedig az egyetemi szegényalapnak jutott. A dohányzás az utcán – Metternich idején járunk (birodalmi kancellár 1821–1848) – szintén tilos volt, mert a jó erkölcsökbe ütközött, ám tilos volt a hazárdjáték és a pénzkölcsönzés is, nem is beszélve a szebbik nem bárminemű zaklatásától.

A diákok e körülmények ellen már Nagyszombatban is sűrűn lázadoztak, és a pesti egyetemen pedig folytatódtak a különböző diákzavargások. 1831-ben, a kolera idején szintén zavargásokra került sor, mivel a vesztegzár miatt nem lehetett elhagyni az akkoriban még igencsak szűkös és unalmas Pestet. Az ifjúság azzal a felkiáltással, hogy a kolera csak a hatalom koholmánya, lázadást szított és a csőcselék élére állva a kolera-kormánybiztost kényszeríteni akarta az eltávozási engedély megadására. A hatóságok

Abonyi Lajos (Ellinger Ede felvétele)

csak katonai erővel tudták a nagy méreteket öltő lázadást elfojtani *(6)*.

Voltak persze az ítélkezési gyakorlatnak hullámvölgyei és hullámhegyei is. Megtörtént, hogy öt-hat éven át egyetlen egyetemi ítélet sem született, ám például 1804-ben az a bíróság, amelyben Markovics, Kelemen és Demjén jogtanárok is közreműködtek, egyszerre 19 egyetemi polgárt ítélt el, részint börtönre, részint 2–10 korbácsütésre, részint 2–6 mogyorófapálca ütésre, részint pedig, Petőfi Sándor szavaival, „szekundába ponálással", azaz buktatással vagy éppen végleges kizárással sújtva őket. E tömegítélet oka az volt, hogy a diákok mesterlegényekkel verekedtek, ráadásul abban a rossz hírű Fekete Redut nevű táncteremben tették ezt, ahol egyetemi hallgatóknak különben is tilos lett volna megjelenni. Révay János első éves bölcsésznek pedig 21 napi fogság, 16 korbácsütés és az egyetemből való örökös kizárás lett a sorsa azért, mert takácsmester szállásadójától ismételten is bőröket lopott és ez által gyalázatot hozott az egyetemre.

A pesti egyetem egészen 1848-ig megtarthatta pallosjogát. Ha nem is a pallos-, de az ítélkezési jogot egyébként 1847-ig bizonyosan gyakorolta is *(5, 7)*. Bár még jóval később is alakultak ad hoc „egyetemi törvényszékek", például 1956 után is működtek hasonlók, ám ezek sem jogi felhatalmazással, sem pallosjoggal szerencsére nem rendelkeztek.

Borsodi-Bevilaqua Béla a pest-budai kávéházakról írott remek könyvében azt állítja, hogy az 1840-es évek elején történt az utolsó eset, amelynek során az egyetemi pallos előkerült *(8)*.

Ekkoriban a mai belvárosban található Arany Borz kávéház volt a diákélet központja. Innen indult utolsó útjára az az egyetemi tanár, akinek véres hullájára másnap valamelyik sáros, külvárosi sikátorban bukkantak a munkába indulók. A gyilkosság gyanúja egy pesti medikusra terelődött, akit az Egyetemi Törvényszék, hosszú idő után ismét élve pallosjogával, már-már halálra ítélt, mikor az Arany Borz kávéház „házi zsidaja" – ez is egy szakma volt akkoriban – sikeresen felkutatta és rendőrkézre adta az igazi gyilkost.

A fenti izgalmas történetet később *Abonyi Lajos* (születési nevén Abonyi Márton Ferenc 1833–1895) írta meg, *Az egyetem pallosa* című, először 1852-ben kiadott, terjedelmes és sok történeti érdekességgel teli diákregényében *(9)*. Abonyi, a kor legnépszerűbb regényírója, hallomásból, esetleg egyetemi iratokból ismerhette a történetet, amelynek írásos anyaga talán ma is az egyetemi levéltárak valamelyikének mélyén lapulhat. Nekem egyelőre nem sikerült megtalálnom őket. Magunk közt szólva, az is lehetséges, hogy egy szó sem igaz az egészből.

——

A szerző: A Magyar Nemzeti Múzeum Semmelweis Orvostörténeti Könyvtárának igazgatóhelyettese.
E-mail: magyarlaszlo@semmelweis.museum.hu

Irodalom

1. *Linzbauer XF.* Codex Sanitario-Medicinalis Hungariae. *Budae: Universitas; 1852. II. p. 580.*
2. *Kazy F.* Historia Regni Hungariae ab anno saeculi decimi septimi ad annum ejusdem saeculi sexagesimum tertium. *Tyrnaviae: Typis Academicis; 1741. II. p. 43.*
3. *Pauler T.* Egyetemünk története. *Pest: Landerer és Heckenast; 1880. pp. 17-8., 336-9.*
4. *Herczeg M.* Rektori beszédének ismertetése. *Jogtudományi Közlöny 1897;39:310-1.*
5. *Dombováry G.* Adalék a budapesti kir. tudományegyetem 1848 előtti büntető törvényszékének gyakorlatához. *Jogtudományi Közlöny 1909;13:116-8.*
6. *Angyal P.* Rektori beszédének ismertetése. *Magyar Jogi Szemle 1934;15:220.*
7. *Fényes E.* Magyarország statistikája. *Pest: Trattner; 1843. II. p. 61.*
8. *Bevilaqua Borsodi B.* Pest-budai kávéházak. Kávé és kávésmesterség 1535-1935. *Budapest: Athenaeum; 1935. I. p. 225.*
9. *Abonyi L.* Az egyetem pallosa. *Ill. Sarkadi Emil. Budapest: Révai Testvérek Irodalmi Intézet; 1906.*

Újabb könyv az orvos-beteg jogviszonyok köréből

Hámori Antal

Etikai normák és dilemmák az egészségügyben címmel 2019-ben, a Medicina Könyvkiadó Zrt. kiadásában, az *Orvos-beteg jogviszonyok az egészségügyben* sorozat hatodik köteteként jelent meg Hidvéginé Adorján Lívia (I–II. rész) és Sáriné Simkó Ágnes (III. rész) 282 oldalas, jelentős, komplex (fogyasztóvédelemre is kiterjedő), aktuális témakört érintő munkája. A könyv három nagyobb egységből áll: I. Jog, erkölcs, etikai normák, etikai kódexek (11–58. oldal); II. Etikai, bioetikai, orvosetikai, jogi dilemmák (59–135. oldal); III. Üzleti etika, verseny és reklám az egészségügyben (137–240. oldal).

Az előszó szerint „a szerzők… kiemelten tárgyalják az etikai dilemmák – sokszor a mai napig is megoldatlan – ellentmondásait" (9. oldal). Továbbá „a könyv célja a szerzők által bevallottan elsősorban a jogi ismeretterjesztés, a hivatásetikai és bioetikai normák, valamint az egészségügyben folyó gazdasági verseny legfontosabb szabályaira történő figyelemfelhívás, útmutatás az orvosok, egészségügyben dolgozó jogászok és a betegek számára" (10. oldal).

Az I. rész a jog és erkölcs viszonyával (például szoros kapcsolatával, a jó erkölcs Ptk.-beli fogalmával, a jó erkölcsbe ütköző magatartásról szóló ítéletekkel), az európai etikatörténet nagy korszakaival és jelentős gondolkodóival (Arisztotelész, Aquinói Szent Tamás, Immanuel Kant), az orvoslás etikai normáival, alapelveivel (például autonómia tisztelete, ne árts, jótékonyság, igazságosság), a betegek (Eütv.-s) jogaival foglalkozik, valamint kitér a nemzetközi és magyar etikai kódexekre (Nürnbergi Kódex, Helsinki deklaráció, MOK, MESZK, MGyK Etikai Kódex) és Florence Nightingale betegápolói munkásságára is.

A II. rész az orvosetika, biomedicinális etika, bioetika elkülönítését, a biomedicinális praxis modelljeit, a bioetika alapelveit, a hálapénz témáját, az eutanázia kérdéskörét, a nem konvencionális medicina (komplementer terápiák, homeopátia, természetgyógyászat stb.) etikai és jogi kihívásait, a művi abortusz, a művi meddővé tétel, a mesterséges megtermékenyítés, a géntechnológiák alkalmazásának dilemmáit, ellentmondásait tárgyalja, hivatásetikai-bioetikai összevetéssel és szabályozással összehasonlítandó módon.

Figyelemre méltó állásfoglalás a könyvben, hogy: „Az életmentő beavatkozás visszautasítása nem egyenlő az eutanáziával" (73. oldal), továbbá „a terminális palliatív medicina nem azonos az eutanáziával". „Nem eutanázia az sem, ha a beteg kellő felvilágosítás után jogszabályokban rögzített feltétel mellett életfenntartó kezelést utasít vissza, mert így a halála a betegség természetes lefolyásának következtében jön létre. Nem eutanázia, ha a betegség végstádiumába jutott szenvedő betegnek a legkisebb, de hatékony dózisú kábítószert adja az orvos, és a szenvedés fokozódása esetén a dózist fokozatosan, akár olyan mértékben növeli, ami a halál bekövetkezésének idejét vélhetően előbbre hozza. Ez a lehetőség abból fakad, hogy az orvosnak kötelessége a szenvedés enyhítése, és a cél nem a beteg halálának előidézése, hanem a beteg szenvedéseinek enyhítése" (75. oldal). Ugyanakkor a 83. oldal második bekezdésében az Eütv. 20. § (3) bekezdése szerinti „természetes" szó elmaradt, és a „passzív eutanázia" fogalmával kapcsolatos vegyes kép a 84–85. oldalon is tükröződik.

Figyelemre méltó a 103. oldalon Lábady Tamás alkotmánybíró jogalanyisággal, abortuszszabályozással kapcsolatos véleményének idézése. A könyvben található kisebb-nagyobb elírásokra, hibákra az is példa, hogy Lábady Tamás a 48/1998. (XI. 23.) AB határozathoz nem párhuzamos, hanem különvéleményt fűzött. Helyesen, Lábady Tamás a témában – ugyancsak megisme-

rendő – párhuzamos véleményt a 64/1991. (XII. 17.) AB határozathoz fűzött (vö. e határozat rendelkező része).

A III. rész – „a gyógyító, megelőző tevékenység és a gazdasági érdek ütközése" (138. oldal) dilemmájának mentén (az egészségügyben releváns módon) – a tisztességes piaci magatartásról, a tisztességtelen versenyről, az üzleti döntések tisztességtelen befolyásolásának (Tpvt.-s), a fogyasztókkal szembeni tisztességtelen kereskedelmi gyakorlatának (hiánypótló Fttv.-s) tilalmáról értekezik. Foglalkoznak továbbá a szerzők a betegek számára is hasznosítható GVH-gyakorlattal, a fogyasztóvédelmi törvény egyes (árfeltüntetésről és csomagolásról szóló) rendelkezéseivel, a gazdasági reklámtevékenység alapvető feltételeivel, egyes korlátaival (178., 183–185. oldal). A III. rész tárgyalja még a reklámetikai kódexrészeket a gyógyszerek, tápszerek, gyógyászati segédeszközök, gyógyhatású készítmények értékesítéséről, reklámozásáról; a gyógyítással kapcsolatos tisztességes piaci magatartás szabályozását, jelentékeny, termékbemutatós példákat is tartalmazó GVH-gyakorlattal, illetőleg a MESZK, az MGyK és a MOK Etikai Kódexének vonatkozó, versenyt és reklámot érintő reflexióval (például 233. oldal) szemléltetve.

A kötet nyolc jelentős mellékletet (EASAC-, MESZK-, ETT-, MOK-aktusok stb.), jogszabályi és felhasznált műveken túlmutató (jelentős bioetikai, jogi) irodalomjegyzéket, valamint tárgymutatót ölel fel. A nyolc melléklet a következő:

1. Az Európai Akadémiák Tudományos Tanácsadó Testületének 2017. szeptember 20-i állásfoglalása a homeopátiás termékekről.
2. A Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara (MESZK) Etikai Kollégiuma a hajléktalan betegek ápolói (szakdolgozói) ellátásának legfontosabb etikai kérdései tárgyában kialakított 1/2009. számú állásfoglalásának 1. számú melléklete.
3. A MESZK elnökségének 2007/02. számú állásfoglalása a betegek személyes szabadságának korlátozása tárgyában.
4. A MESZK etikai eljárási szabályzata.
5. Az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) állásfoglalásai és tájékoztatói (felsorolás).
6. Az ETT Elnökségének állásfoglalása a fogyasztókat megtévesztő, egészségügyi diagnosztikának, illetve terápiának tűnő szolgáltatások megfékezéséről (2018. február 1.).
7. Az ETT és az OGYÉI állásfoglalása a homeopátiás szerek alkalmazásának és forgalmazásának szabályozásáról (2015. november 26.).
8. A Magyar Orvosi Kamara Deklarációja a magyar emberek egészségének az ügyével, a magyar egészségüggyel és finanszírozásának ügyével, az egészségügyben dolgozók munkavállalói szegénységének felszámolásával kapcsolatos több mint egy negyed évszázad óta rendezetlen morális adósságokról és erkölcsi kötelességekről (2017. május 12.).

Az etikai, jogi normák és dilemmák, egészségügy, fogyasztóvédelem, erkölcs és jog, élet és halál témái elkerülhetetlenül mindenkit érintenek. A különböző álláspontok, vélemények, érvek, ellenérvek, a forrás- és szakirodalmi anyag megismerésére, a jóra való nyitottság, amelyből a jog is fakad, szolgálhat arra, hogy jobban megértsük azt, amit mások – például a „passzív eutanáziával" kapcsolatban, vagy éppen az abortuszkérdésben – gondolnak, mondanak és tanúsítanak. E könyv is ennek a diskurzusnak a vonalát követi. Különösen hasznos lehet azok számára, akik mindezzel – vagy legalábbis részben – hivatásszerűen, mélyebben szándékoznak foglalkozni. Az irodalomjegyzékben található – embert, életet, testi-lelki egészséget, méltóságot oltalmazó, támogató, e tárgykörben született jelentős, főként bioetikai, jogtudományi, teológiai – művek (további) felhasználása is segítséget jelenthet. Az értékes saját vélemény megjelenítését sem nélkülöző könyv (az állami szabályozáshoz képest lásd például 106–107. oldal) szerzői ismeretterjesztési célt (lásd 10. oldal) veszélyeztető, helyenként megjelenő „vázlatossága", „kiragadottsága" (érvhiányossága) és néhány példával illusztrált „elírásai", tévedései különösen is kritikus olvasásra kell, hogy késztessék az olvasót. Mindazonáltal az egyes részek hasznosítható (például a napjainkban szintén nagyon fontos fogyasztóvédelmi, GVH-gyakorlati) ismeretekben is bővelkednek. Az új kiadást az időközben bekövetkezett gyakori jogszabályváltozások és az egyre bővülő jogalkalmazói anyag is indokolják [például 170., 204. oldal, a fogyasztóvédelmi hatóság kijelöléséről szóló 387/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet jelenleg hatályos rendelkezései, továbbá az elnevezés nem NFM, hanem ITM, 2020. március 1. napjától megszűnt a fellebbezési eljárás, területi szint van].