



30
éve

az orvostudomány
szolgálatában

LEGEARTIS MEDICINAE LAM

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

Amit (nemcsak)
a kardiológusnak érdemes
tudni a Covid-19-ről

Az antidepresszívek
és a cukorbetegség

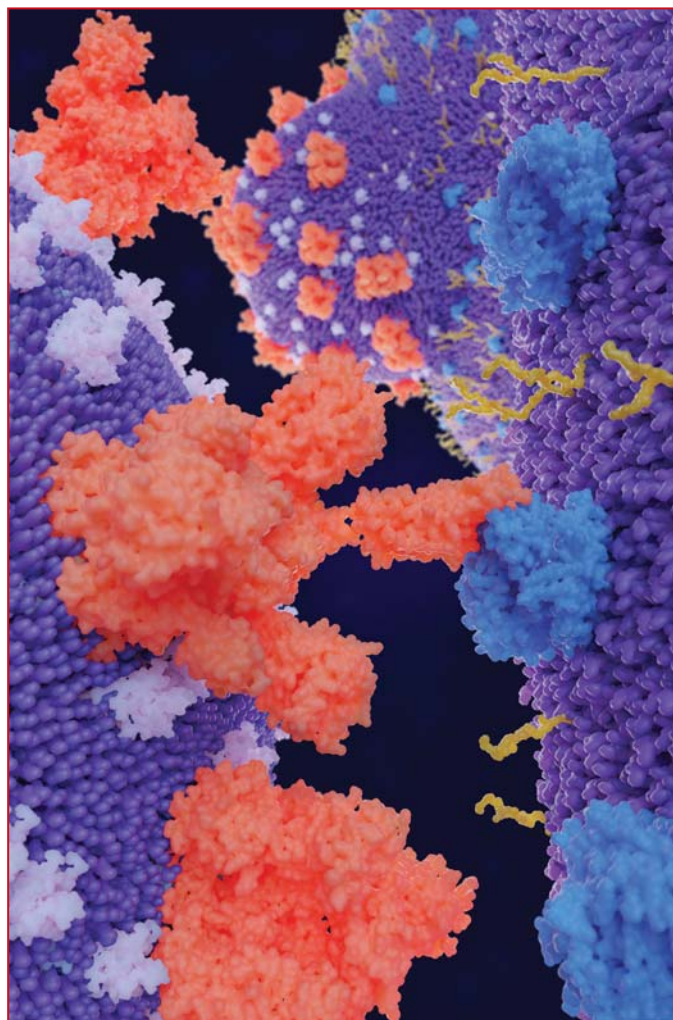
A háziorvoslásról
– a gondolat szabadságával

Digitális forradalom
a precíziós onkológiában

Traumatikus
életesemények és
evészavarok kapcsolata

Fúziós fehérje lehet
SARS-CoV-2-vírusfertőzés
megfékezője?

Együttműködésben
a MOTESZ-szel



A SARS-CoV-2-tüskefehérje kötődése
az ACE2-receptorhoz

30
éve

az orvostudomány
szolgálatában

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

BALOGH SÁNDOR	KOMOLY SÁMUEL
BALOGH ZOLTÁN	KOVÁCS TIBOR
BÁNFALVI ATTILA	LAKATOS GERGELY
BLASKÓ GYÖRGY	LUKOVICH PÉTER
CSEH KÁROLY	MAGYAR ANNA
CSERNI GÁBOR	NÉMETH ISTVÁN
DANK MAGDOLNA	PINCZÉS ISTVÁN
DEMETER PÁL	RÁCZ ISTVÁN
FALUS ANDRÁS	ROMICS IMRE
FRECSKA EDE	SALAMON DÁNIEL
FUSZEK PÉTER	SÁNDOR JUDIT
GÉHER PÁL	SCHAFF ZSUZSA
HAJNAL FERENC	SINGER JÚLIA
HARKÁNYI ZOLTÁN	SOMLAI ZSUZSANNA
HEGEDŰS KATALIN	SZILASI MÁRIA
HÓDI GABRIELLA	TORNAI ISTVÁN
HOLLÓ GÁBOR	TÓTH EDIT ÁGNES
KALÓ ZOLTÁN	TÚRY FERENC
KERPEL-FRONIUS SÁNDOR	VARGA FATIMA
KIS ADRIÁN	VOKÓ ZOLTÁN
WINKLER GÁBOR	

A LAM teljes tartalma
ingyenesen elérhető:



LEGEARTIS MEDICINAE

FŐSZERKESZTŐ:

KAPÓCS GÁBOR

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

KAPITÁNY KATALIN

TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:

BALÁZS PÉTER

SZERKESZTŐK:

AMBRUS CSABA, BENCZÚR BÉLA,
BRYZ ZOLTÁN, TORZSA PÉTER, VÁLYI PÉTER

KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

**TUDOMÁNYOS
TANÁCSADÓ TESTÜLET:**

BEDROS J. RÓBERT, BERECKZI 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

LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)

Orvostudományi folyóirat

ALAPÍTVÁ 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
Borítótér és tipográfia: Sándor Zsolt
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel
Korrekter: Kulcsár Gabriella
Hirdetésfelvétel: Kapócs Panka, Farkas Klaudia
(kapocs.panka@lam.hu, farkas.klaudia@lam.hu)
Pénzügyi vezető: Gál Csongor
(gal.csongor@lam.hu)
Vevőszolgálat: vevoszolgálat@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 lajczmávltozást, kérjük, posta-
címünkön jelentsék be, a régi és az új lajczm
feltüntetésével.

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

© LITERATURA MEDICA 2020,

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Minden jog fenntartva.

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

A „Lege Artis Medicinæ”, „LAM”,
„Literatura Medica” nevek, valamint az újság
címlapján látható szoboremléke 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.



TABLE OF CONTENTS

LAM 2020;30(4–5):161–240.

EDITORIAL

- COVID-19-cardiology
at spring, 2020 167
DR. PÉTER VÁLYI

LAM-SCIENCE

REVIEW ARTICLES

- What is worth to know about COVID-19
for (not only) a cardiologist 171
DR. TAMÁS HEPP, BALÁZS CSÉKE, DR. BÉLA BENCZÜR
- Interrelations between antidepressants and diabetes 181
DR. CSENGE HARGITTAY, DR. XÉNIA GONDA,
DR. BERNADETT MÁRKUS, DR. KRISZTIÁN VÖRÖS,
DR. ÁDÁM TABÁK GY., DR. LÁSZLÓ KALABAY,
DR. ZOLTÁN RIHMER, DR. PÉTER TORZSA
- The relationship of traumatic experiences
and eating disorders – therapeutical possibilities 191
BEÁTA KOVÁCS-TÓTH, DR. FERENC TÚRY

MEDICINE AND SOCIETY

- About general practitioners in Hungary
– without political roadblocks 199
DR. PÉTER BALÁZS

REVIEW ARTICLE

- Digitally-assisted treatment
planning in precision oncology 211
DR. ISTVÁN PETÁK, DR. ISTVÁN VÁLYI-NAGY

CORRESPONDENCE

- Comment to the study of Szabadka Hajnalka,
titled “Optional administration
of anti-allergic agents and ICAM-1
antibodies in controlling
upper airways infections” 223
DR. LAJOS JAKAB
- Comment to the article titled
“Exploratory study of outcomes
of blood sample mass examinations
by rank correlations” 225
TAMÁS FERENCI, JÚLIA SINGER
- The author’s response to the comment
on “Exploratory study of outcomes
of blood sample mass examinations
by rank correlations” 229
DR. LÁSZLÓ MOLNÁR D., ZOLTÁN BRY

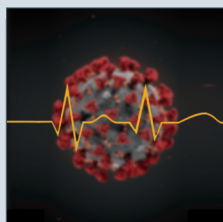
ASCLEPION

INTERVIEW

- Could a fusion protein
stop the virus infection
caused by SARS-CoV-2? 234
ZOLTÁN ÖTVÖS

BOOKS

- The case report
of an atypical neurologist 238
DR. ANITA KAZAI



Az új koronavírus okozta járvány idején is igen fontos a cardiovascularis betegségek megfelelő primer és szekunder prevenciója.



Újragondolva a háziorvosi rendszert az eredeti célok megtartásával és kibővítésével, sikeresek lehetünk a háziorvosi ellátás átszervezésében.

LAM – TUDOMÁNY

SZERKESZTŐSÉGI KOMMENTÁR

- 167 A Covid-19-kardiológiáról – 2020 tavaszán
dr. Vályi Péter

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- 171 Amit (nemcsak) a kardiológusnak érdemes tudni a Covid-19-ről
dr. Hepp Tamás, Cséke Balázs,
dr. Benczúr Béla

- 181 Az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat
dr. Hargittay Csenge, dr. Gonda Xénia,
dr. Márkus Bernadett, dr. Vörös Krisztián,
dr. Tabák Gy. Ádám, dr. Kalabay László,
dr. Rihmer Zoltán, dr. Törzsa Péter

- 191 Traumatikus életesemények és evészavarok kapcsolata – terápiás lehetőségek
Kovács-Tóth Beáta,
dr. Túry Ferenc

ORVOSLÁS ÉS TÁRSADALOM

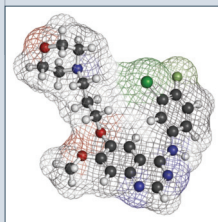
- 199 A háziorvoslásról – a gondolat szabadságával
dr. Balázs Péter

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

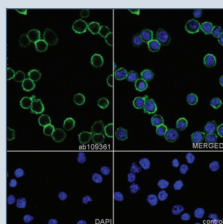
- 211 Digitális eszközökkel támogatott terápiatervezés folyamata a precíziós onkológiában
dr. Peták István,
dr. Vályi-Nagy István



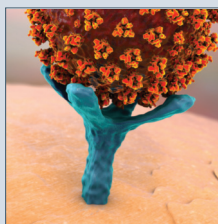
A cukorbetegség és a depresszió együttes előfordulása növeli a cukorbetegség szövődményeinek számát, a morbiditást és a mortalitást.



A molekuláris diagnosztika fejlődése ma már lehetővé teszi, hogy megismerjük a betegek daganatának molekuláris profilját.



Az ICAM-1 egy nagy molekuláris tömegű glikoprotein-szerkezet, amely a sejtek intercelluláris érintkezését, „beszélgetését” teszi lehetővé.



A cél a SARS-CoV-2 vírus elpusztítására alkalmas fúziós fehérje létrehozása, melynek elemei a szintetikus ACE2-receptor és az Fc-régió.

LEVELEZÉS

- 223 Hozzászólás Szabadka Hajnalka „Allergiaellenes szerek és az ICAM-1-antitestek lehetséges alkalmazása a felső légúti infekciók kontrollálásában” című közleményéhez

dr. Jakab Lajos

- 225 Hozzászólás a „Nagyszámú laboratóriumi vérvizsgálati eredmény exploratív jellegű vizsgálata rangkorrelációval” című közleményhez

Ferencsi Tamás, Singer Júlia

- 229 Szerzői válasz az „Egy nagymintás exploratív vizsgálat érvényessége a limitációi tükrében” című olvasói levélre

dr. Molnár D. László, Brys Zoltán

ASZKLEPION

INTERJÚ

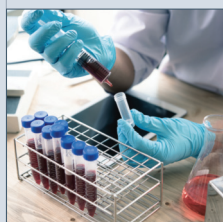
- 234 Fúziós fehérje lehet a SARS-CoV-2-vírusfertőzés megfékezője?

Ötvös Zoltán

KÖNYVEKRŐL

- 238 A neuroatípusos neurológus esete

dr. Kazai Anita



A nagy adatbázis önmagában nem biztosítja, hogy orvosilag érvényes, hasznosítható eredményeket kapjunk.



Oliver Sacks önéletrajzi könyve őszintén és szellemesen mutatja meg, hogy miképpen határozza meg emberi mivoltunkat agyunk működése.

A Covid-19-kardiológiáról – 2020 tavaszán

A 2019 decemberében kitört, a SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) vírus okozta világjárványban 2020. április 30-ig 3 247 648 ember betegedett meg, akik közül 230 615 halt meg (1). Magyarországon az igazoltan új koronavírussal fertőzöttek száma 2775, az új koronavírus okozta betegségben (Coronavirus Disease 2019 – Covid-19) 312 személy halt meg (2).

A Covid-19 kardiológiai vonatkozásairól egyre nagyobb számban jelennek meg közlemények. Például a renin-angiotenzin rendszer gátlóinak és a Covid-19-nek az összefüggéseit *Kékes* és szerzőtársai tárgyalják (3). A LAM jelenlegi számában pedig *Hepp* és szerzőtársai foglalják össze azokat az ismereteket a Covid-19 kapcsán, amelyekről nemcsak a kardiológusoknak kell tudniuk (4).

Az egyre bővülő ismeretekről, tapasztalatokról számos irodalmi áttekintés, irányelv, útmutatás jelent meg (5–11). Ezek a közlemények részletesen foglalkoznak a Covid-19 epidemiológiájával, patofiziológiájával, klinikumával, a diagnosztikai és szűrési módszerekkel, a képalkotó vizsgálatok jelentőségével és a kezeléssel. Mind egyik közlemény hangsúlyozza, hogy jelenleg nem rendelkezünk olyan gyógyszerrel, amelyik a Covid-19-et meggyógyítaná, vagy véletlenszerű betegbesorolásos, kontrollált klinikai vizsgálat alapján bizonyítottan hatásos lenne a betegség kezelésében. Több mint 300 ilyen vizsgálat van folyamatban. Nagy erővel, nemzetközi összefogással dolgoznak a betegség megelőzésére szolgáló vakcina kidolgozásán.

Az összefoglaló közlemények nagy hangsúlyt fektetnek az egészségügyi személyzet védelmére, a személyi védőeszközök megfelelő használatára, a betegek kockázatbesorolására (a Covid-19 kizárható, gyanúja fennáll; bizonyított betegség), mert a vírussal fertőzés a betegellátás körülményeit is alapvetően befolyásolja.

Fontos, hogy az új koronavírus okozta járvány idején is a Covid-19-ben nem szenvedő, de sürgős ellátást igénylő kardiológiai betegek korrekt kezelése ne szenvedjen késedelmet. Másfelől, a halasztható ellátást igénylő kardiológiai betegek kezelésére a járvány lezajlása után kerüljön sor.

Helyesebbnek látszik, ha Covid-19-ben és kórházi ellátást igénylő kardiológiai betegségben egyaránt szenvedő személyeknek a kezelése az erre kijelölt szakosított intézetekben jól izolálható osztályokon történik, ugyanis ezeknek a betegeknek az ellátása az egészségügyi személyzettől különleges személyi védelmet, valamint izolált osztályos elhelyezést, a diagnosztikai és a terápiás beavatkozásokhoz azokra alkalmas elkülönített helyiségeket és eszközöket igényel.

Ma már külön útmutatók állnak rendelkezésre a Covid-19-ben és kardiológiai betegségben szenvedő személyeken végzendő diagnosztikus vizsgálatokhoz (terheléses vizsgálatok, transthoracalis és transoesophagealis echokardiográfia, komputertomográfia, mágneses rezonanciás vizsgálat, izotópdiagnosztika, elektrofiziológiai vizsgálatok stb.), az ST-elevációval járó myocardialis infarktusban és az ST-eleváció nélküli akut coronaria-szindrómában, súlyos ritmuszavarban, szívelégtelenségben szenvedők, a szívtranszplantációra váró vagy szívtranszplantáción átesett betegek ellátásához.

Korábban egyes közleményekben feltételezték, hogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók kedvezőtlen hatásúak lehetnek, mert fokozhatják a SARS-CoV-2 vírus fertőzőképességét, elősegíthetik a súlyosabb lefolyású Covid-19 kialakulását. Az utóbbi hetekben publikált vizsgálatok eredményei alapján egyre inkább úgy tűnik, hogy ezek a gyógyszerek biztonságosak vagy akár javíthatják azoknak a kardiológiai betegeknek a kilátásait, akik Covid-19-ben is megbetegednek (12, 13). Ezek az adatok is alátámasztják a magas vérnyomás kezelését tárgyaló jelenlegi irányelveket és a lakossági tájékoztatók útmutatásait, amelyek szerint a hatásos vérnyomáscsökkentő kezelést (beleértve az ACE-gátlókat és az ARB-ket is) az új koronavírus okozta járvány idején sem szabad megváltoztatni.

A közleményekből jól ismert, hogy a fokozott cardiovascularis kockázatú vagy a már ismert cardiovascularis betegségben szenvedő személyeknél nagyobb annak a valószínűsége, hogy az esetleges Covid-19 súlyosabb lefolyású, kedvező-

zötlenebb kimenetelű lehet, különösen idősebb korban. Az új koronavírus okozta járvány idején ezért is igen fontos a cardiovascularis betegségek megfelelő primer és szekunder prevenciója, a már ismert rizikófaktoroknak és betegségeknek a megfelelő kezelése.

Bár az epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján a dohányzás és a krónikus obstruktív pulmonalis betegség nem növeli Covid-19-ben a légzőszervi tünetek súlyosságát, azonban növeli a cardiovascularis szövődmények valószínűségét (14).

Az obesitas mint folyamatosan fennálló kis intenzitású gyulladási folyamat, illetve mint hipoventilációra hajlamosító állapot, a Covid-19 társulásakor egyrészt nagyobb valószínűséggel jár súlyosabb lefolyású pulmonalis betegséggel, légzési elégtelenséggel, másrészt gyakoribbak a Covid-19 cardiovascularis szövődményei (akut coronariaszindróma, vénás thromboembolia stb.), az egyéb metabolikus eltérések is (15, 16). Az új koronavírus okozta járvánnyal kapcsolatos karantén idején nő az elhízás kockázata, amellyel szemben a helyes táplálkozást szolgálja a közelmúltban megjelent útmutató (17).

A diabetes mellitus egyrészt fontos kockázati tényezője a súlyosabb lefolyású Covid-19-nek, másrészt a súlyos Covid-19 gyakran okozza az anyagszervi felborulását. A diabetes mellitus és a Covid-19 együttes előfordulásakor nagyobb a cardiovascularis szövődmények kialakulásának a kockázata is. Ezért fontos, hogy megfelelő irányelv szerint történjen az ilyen betegek kezelése (17).

A cardiovascularis betegségek megelőzésében fontos a dyslipidaemia kezelése, amelyben jelenleg a statinok az elsővonalbeli szerek. Korábbi vizsgálatokból ismert, hogy a statinok influenzában, pneumóniában csökkenthetik a gyulladási

aktivitást, javíthatják a lefolyást, azonban Covid-19-ben nem rendelkezünk ilyen tapasztalatokkal. A SARS-CoV-2-járvány idején is folytatni kell a statinok szedését, mert elsősorban az atherosclerosisral összefüggő betegségek megelőzésével a súlyos Covid-19 kialakulásának a kockázatát is mérsékelhetik. Súlyos Covid-19-ben, különösen a kritikus állapotú betegekben, nagy a májkárosodás és a myopathia rizikója, ezekre utaló tünetek esetén a statinokat le kell állítani. A statinok számos, a Covid-19-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazott gyógyszerrel kölcsönhatásba léphetnek, amelyekre figyelni kell.

Összefoglalva a leírtakat: a Covid-19 kezdetben egy elsősorban súlyos légúti szövődményekkel járó fertőző betegségnek látszott. Az ismeretek bővülésével, a nagyobb ellátási tapasztalat birtokában kiderült, hogy számos szövődménnyel járó, gyakran az egész szervezetet érintő betegségről van szó, amelyben mind a változó súlyosságú vírusinfekció, mind a szervezet gyakran káros immunválasza szerepet játszik. Covid-19-ben számos szervrendszer károsodásának észlelhetők a tünetei, ami miatt a betegek ellátása valódi orvosi csoportmunkát tesz szükségessé. Mivel egyrészt a Covid-19 gyakran súlyosabban zajlik le a már meglévő kardiológiai kockázat vagy a kórelőzményben szereplő kardiológiai betegség esetén, másrészt a Covid-19 gyakran okoz cardiovascularis szövődményeket, a betegek ellátásában fontos szerepe van a széles körű ismeretekkel rendelkező kardiológus szakorvosnak.

Győr, 2020. április 30.

dr. Vályi Péter,
a LAM szerkesztője

Irodalom

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Letöltve: 2020.04.30.
2. <https://koronavirus.gov.hu/>. Letöltve: 2020.04.30.
3. Kékes E, Nagy J, Kovács T. Covid-19-fertőzés és RAAS-gátlók. *Hypertonia & Nephrologia* 2020;24(Suppl.1.):S6-S9.
4. Hepp T, Cséke B, Benczúr B. Amit (nemcsak) a kardiológusnak érdemes tudni a COVID-19-ről. *LAM*. 2020, 30(4-5): 171-179. <https://doi.org/10.33616/lam.30.015>
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Amer J Cardiol*. Előzetes elektronikus közlés: 2020.03.19. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>. Letöltve: 2020.04.30.
6. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, et al. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients with Severe Emergent Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Epidemic. *Circulation*. Előzetes elektronikus közlés: 2020.03.27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011>.
7. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. Előzetes elektronikus közlés: 2020.04.07. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
8. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC: Basic to Translational Science*. Előzetes elektronikus közlés: 2020.04.10. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.002>
9. Liu PP, Alice Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation*. Előzetes elektronikus közlés: 2020.04.15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
10. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Elektronikus közlés: 2020.04.21.
11. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM. COVID-19 and the cardiovascular

- system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res. Előzetes elektronikus közlés: 2020.04.30.*
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
12. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol. Előzetes elektronikus közlés: 2020.04.23.*
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>
 13. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of ARBs and ACEIs on virus infection, inflammatory status and clinical outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. *Hypertension. Előzetes elektronikus közlés: 2020.04.29.*
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143>
 14. Komiyama M, Hasegawa K. Smoking cessation as a public health measure to limit the coronavirus disease 2019 pandemic. *European Cardiology Review 2020;15:e16.*
<https://doi.org/10.15420/scr.2020.11>
 15. Huang J-F, Wang X-B, K.I. Zheng KI, et al. Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19, *Metabolism 2020.*
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154249>
 16. Zheng KI, Gao F, Wang X-B, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease, *Metabolism 2020. május 4.*
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>
 17. Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic: a multi-level framework for action. *Eur J Clin Nutr 2020. május 4.*
<https://doi.org/10.1038/s41430-020-0634-3>
 18. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, P Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol. Előzetes elektronikus közlés: 2020.04.23.*



HÍR

MESTERKURZUS

Az MKT és MST közös szimpóziuma

Eger, 2020. július 2.

Program

- Prof. dr. Járai Zoltán:* Változások a pulmonalis embolia diagnosztikájában és kezelésében – ESC 2019 PE irányelv
- Dr. Farkas Katalin:* Klinikai dilemmák a VTE antikoaguláns kezelésében
- Dr. Kolossváry Endre:* A VTE kezelésében szerzett klinikai gyakorlati adatok alátámasztják-e az RCT-k megállapításait?
- Dr. Barta Judit:* Pitvarfibrilláló betegek antikoaguláns kezelése – a jelenlegi helyzet
- Dr. Szapáry László:* Van-e helye a K-vitamin-antagonistáknak a pitvarfibrilláló betegek stroke-megelőzésében?
- Dr. Tabin Tamás:* A pitvarfibrilláció kimenetelének javítása – az időben történő felismerés jelentősége és lehetőségei
- Dr. Hanis Béla:* A pitvarfibrilláció kimenetelének javítása – a terápiás együttműködés javítása
- Dr. Oláh László:* Ne hagyd, hogy újra megtörténjen! NOAC-ok használata szekunder stroke-prevencióban
- Dr. Szilágyi Attila:* Amit minden orvosnak tudni kell – Gyakorlati tudnivalók a NOAC-ok mindennapi használata során
- Prof. dr. Csanádi Zoltán:* Pitvarfibrilláló betegek antikoaguláns kezelése abláció és kardioverzió esetén
- Dr. Nagy Gergely György:* Hogyan ültethetők át a NOAC-okkal szerzett vizsgálati eredmények a klinikai gyakorlatba?
- Dr. Aradi Dániel:* A pitvarfibrilláló betegek antithromboticus kezelésének optimalizálása ACS/PCI esetén
- Dr. Vorobcsuk András:* Antithromboticus stratégia pitvarfibrilláció és ACS esetén – esetbemutatás

Amit (nemcsak) a kardiológusnak érdemes tudni a Covid-19-ről

HEPP TAMÁS, CSÉKE BALÁZS, BENCZÚR BÉLA

WHAT IS WORTH TO KNOW
ABOUT COVID-19 FOR (NOT ONLY)
A CARDIOLOGIST

A 2019 végén a Kínából, Hubei tartomány fővárosából, Wuhanból kiindult SARS-CoV-2 vírusfertőzés világméretű járványt robbantott ki, mely április elejéig 1,5 millió igazolt fertőzést és közel 100 000 halálestet okozott. Az első kínai betegek kezelésének tapasztalatai alapján a diabetes, a hypertonia és a szív-ér rendszeri betegségek nagyon gyakoriak Covid-fertőzött betegekben, és ezek a kísérő állapotok sokkal rosszabb életkilátásokkal jártak.

Ahogy a korábbi SARS-CoV-1, a mostani SARS-CoV-2 vírus is az ACE2 sejtfelszíni enzimet használja receptorként az alveoláris sejtekbe való bejutáshoz. Felmerült a gyanú, hogy a széles körben használt ACE-gátló vagy ARB-terápia veszélyeztetheti a Covid-19-fertőzött betegeket, mivel ezek a szerek növelik az ACE2 enzim expresszióját. Más szempontból viszont akár előnyös is lehet a RAAS- (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer) gátlás, mivel az ACE2 másik hatása, hogy ellensúlyozza az angiotenzin II kedvezőtlen hatásait.

Az összefoglaló közleményben a szerzők arra vállalkoztak, hogy áttekintik az elérhető legfrissebb szakirodalmat, és összegzik a Covid-19 és a cardiovascularis betegségek összefüggéseit. Kihangsúlyozzák, hogy jelenleg nincsenek egyértelmű humán bizonyítékok arra vonatkozóan, vajon veszélyes vagy kedvező-e a RAAS-gátló kezelés a Covid-fertőzöttekben.

SARS-CoV-2 virus infection sprang from Wuhan the capital of the Chinese Hubei province, at the end of 2019 and caused a worldwide pandemic with 1.5 million confirmed cases and claimed almost 100 000 victims until the beginning of April, 2020. First analyses of Chinese COVID-patients confirmed that diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases were highly prevalent among SARS-CoV2 infected patients, and might be associated with poor outcome.

As previously shown for SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 similarly utilizes ACE2 as receptor for viral alveolar cell entry. A suspicion has arisen that the widely used ACE-inhibitor/ARB therapy could be potentially harmful for patients suffering from COVID-19 infection as these agents upregulate the ACE2-expressions. From the other point RAAS-blockade might be beneficial due to fact that ACE2 counters the deleterious effects of Angiotensin II.

Authors provide a comprehensive overview of the most recent literature and summarize the link between COVID-19 and cardiovascular disease. It is important to emphasize that there are no available human evidences confirming if the RAAS-inhibitor therapy were harmful or helpful in patients suffering from COVID-19.

**Covid-19, SARS-CoV-2,
cardiovascularis kísérő állapotok,
ACE2, RAAS-gátlás,
hosszú távú cardialis hatások**

**COVID-19, SARS-CoV-2,
cardiovascular concomitant diseases,
ACE2, RAAS-inhibition,
long-term cardiac effects**

dr. HEPP Tamás, CSÉKE Balázs, dr. BENCZÚR Béla (levelező szerző/correspondent):
Tolna Megyei Balassa János Oktatókórház, I. Sz. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia)/County Hospital
Tolna, János Balassa Hospital, Ist Department of Internal Medicine (Cardiology/Nephrology)
Szekszárd; H-7100 Szekszárd, Béni Balog Ádám u. 5-7. E-mail: benczur@gmail.com

Érkezett: 2020. április 3.

Elfogadva: 2020. április 7.

<https://doi.org/10.33616/lam.30.015>

A Kínából, Hubei tartomány fővárosából, Wuhanból 2019 decemberében kirobbant és azóta világméretű járványt okozó SARS-CoV-2- (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) fertőzés 2020. április elejéig 1,5 millió

megbetegedést okozott és közel 100 000 életet követelt világszerte. Alapvetően átalakította mindannyiunk életét, és a legfejlettebb egészségüggyel rendelkező országok is megroppantak a járvány mértéke alatt. Nehezen megjósolható, hogy mi-

lyen áldozatokkal jár majd a járvány, és mikor térhet vissza életünk a megszokott kerékvágásba. A vírusfertőzés elleni mindennapi ádáz küzdelem mellett a szakembereket az egyes kor- és betegségcsoportokban levonható eddigi tapasztalatok is élénken foglalkoztatják. A közlemény szerzői arra vállalkoztak, hogy az új koronavírus okozta betegség (Coronavirus Disease-19; a továbbiakban Covid-19) szív-ér rendszeri vonatkozásairól nyújt-
sanak át egy összefoglalót – nem csak kardiológusoknak – a már most is csaknem könyvtárnyi szakirodalom áttekintése alapján.

A Covid-19-ben szenvedő betegek cardiovascularis komorbiditásai, epidemiológiai jellemzői

Már az első, Kínából származó közlemények is arról számoltak be, hogy a legsúlyosabb állapotú Covid-19-fertőzöttek körében igen nagy a társuló cardiovascularis (CV) betegségek gyakorisága (hypertonia, diabetes mellitus, koszorúér-betegség, szívelégtelenség). Ugyanakkor ez a jelentős mértékű koincidencia azzal is magyarázható, hogy idősebb korban eleve nagy ezeknek a kísérőbetegségeknek az előfordulása, és a legsúlyosabb Covid-19-betegek is döntően az idős korosztályból kerülnek ki. Az elhunytak körében a betegek 11,8%-ának nem volt előzetesen cardiovascularis betegsége (CVD), ugyanakkor szívizomkárosodás jeleit mutatták (emelkedett troponin vagy szívmegállás). A National Health Commission of China (NHC) mortalitási adatai alapján a halottak 35%-ának anamnézisében szerepelt a hypertonia, míg 17%-uknál a koszorúér-betegség (1). Egy másik kínai közlemény 44762 betegről számolt be, közülük 12,8% volt hypertóniás (ez elsősorban az idősebb populációval magyarázható) és 4,2%-ban fordult elő valamilyen CVD. Jelentős mortalitásbeli különbséget figyeltek meg: a hypertóniások között 6,0%, míg a CVD-ben szenvedők között 10,5% volt a halálozás, szemben a kísérőbetegséggel nem rendelkezők 0,9%-os mortalitásával (2).

Direkt és indirekt cardiovascularis hatások

A vírusfertőzés és a következményes immunreakció mind direkt, mind indirekt módon képes kölcsönhatásba lépni a cardiovascularis rendszerrel. A szisztémás gyulladásos válaszreakció (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) részeként a meglévő atheroscleroticus plakko-

RÖVIDÍTÉSEK

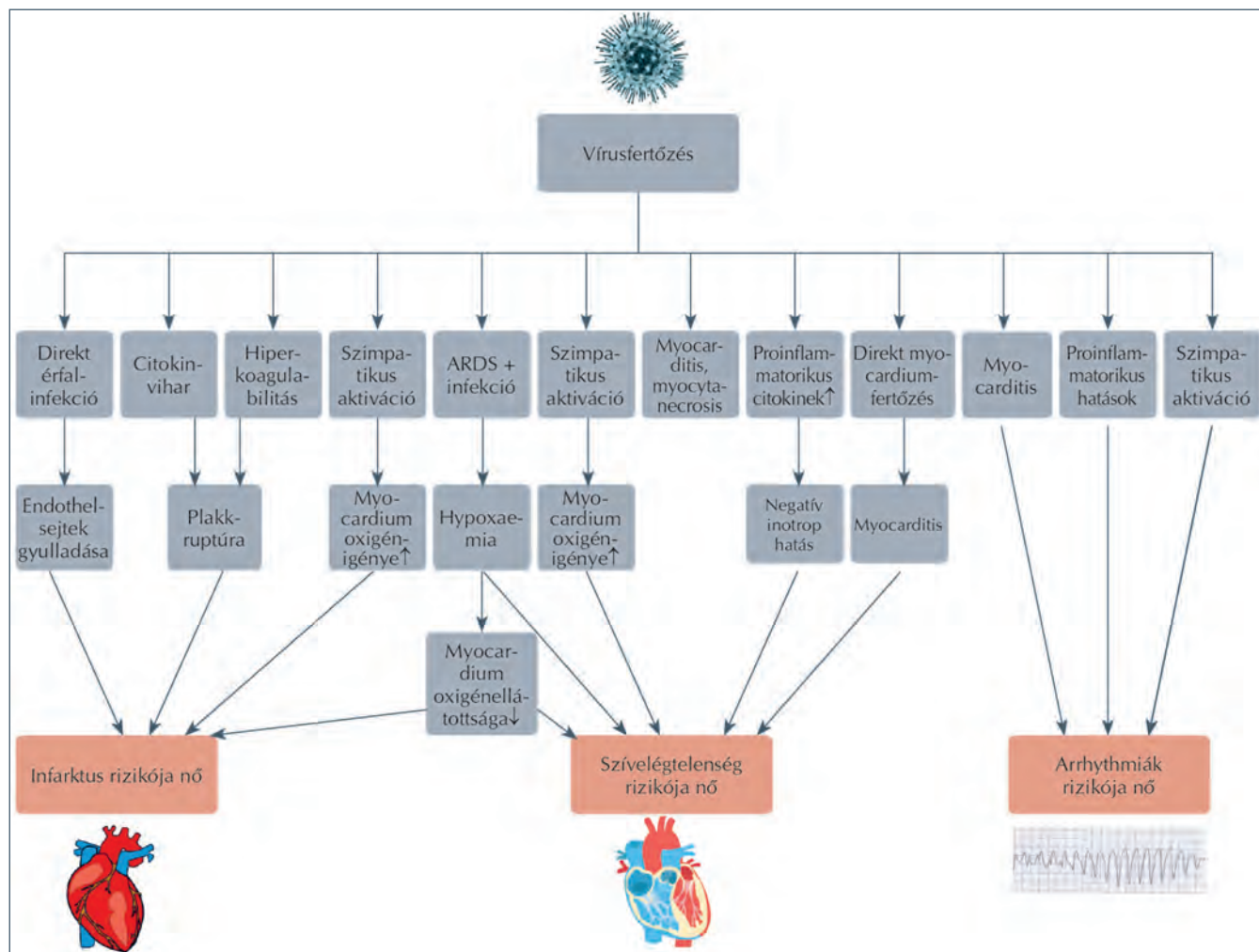
ACE2: angiotenzinkonvertáló-enzim 2
ADAM17: disintegrin and metalloprotease 17
ARDS: akut légzési distressz szindróma
ASAT: aszpartát aminotranszferáz
BNP: agyi natriureticus peptid
CK-MB: kreatinkináz MB
Covid-19: Coronavirus Disease-19
CRP: C-reaktív protein
CVD: cardiovascularis betegség
DIC: disszeminált intravasculáris coagulopathia
GOT: glutamát-oxálacetát aminotranszferáz
hs-TnI, hs-TnT: nagy szenzitivitású troponin I és T
IL: interleukin-6
LMWH: kis molekulatömegű heparin
PCI: percutan coronariaintervenció
RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
NOAC: új típusú antikoagulánsok
SARS-CoV-2: súlyos akut légzőszervi szindróma 2
SIRS: szisztémás gyulladásos válaszreakció
TMPRSS2: transzmembrán proteáz, serine 2
TNF: tumornekrozis-faktor -alfa
VKA: K-vitamin-antagonista

kon belül is megnő a gyulladásos aktivitás, mely miatt a plakkruptúra kockázata növekszik (3). A gyulladás okozta endothelialis diszfunkció a hemostatikus egyensúlyt prokoaguláns irányba billenti, így a rupturált coronariaplakk környezetében az okkluzív thrombus kialakulásának kockázata emelkedik (4). Éppen ezért Xiong és munkacsoportja szerint kiemelt fontosságú a megfelelő plakkstabilizáló gyógyszeres terápia (thrombocytaaggregáció-gátló, statin, β -blokkoló, RAAS-gátló) koszorúér-betegség és krónikus szívelégtelenség esetén. Percutan coronariaintervenció (PCI) átesett betegek számára a vérlemezkegátlás intenzifikálását is javasolják stent-thrombosis megelőzése céljából (5).

A hypoxia a betegség lefolyása során 2-es típusú myocardialis infarctust is okozhat. A folyamatot a szívizom gyulladásos válaszreakcióból következő megnövekedett oxigénigénye és az oxigénkínálat közötti egyenlőtlenség indítja be. A mechanizmus nem Covid-specifikus, hasonló kórélettani események mennek végbe más akut infekciók, gyulladásos folyamatok során is (6).

Covid-19-ben a tüdő érintettsége miatt kialakuló hypoxia pitvarfibrillációt okozhat, mely mindaddig terápiarefrakter lehet, ameddig a tüdőfunkció nem áll helyre. A stroke-prevenziós céllal végzett antikoagulálás ebben a betegcsoportban a szisztémás gyulladásos válaszreakció miatt különösen nehéz lehet (2).

A kritikus állapotú betegekben a kórfolyamatok hátterében gyakran az infekcióra adott mal-



1. ábra. A vírusinfekció akut cardiovascularis hatásainak potenciális mechanizmusai

adaptív, túlzott immunválaszt fémjelző citokin-vihar áll. A citokinviharban felszabaduló tumornekrózis-faktor (TNF) α , illetve az interleukin (IL) -6 negatív inotróp hatást fejtenek ki a szívizomban, mely magyarázhatja az ezekben a betegekben leírt (átmeneti) szisztolés és diasztolés diszfunkciót (2). (Ez leginkább úgy értelmezhető, hogy van egy kontraktilitási zavar, negatív inotróp hatással, másrészt a gyulladásos folyamat miatt a bal kamra relaxációja is károsodik, ami diasztolés diszfunkciót okoz).

A vírus sejtekbe való bejutását lehetővé tevő ACE2 a szívizomban is megtalálható, így a kórokozó megtámadhatja a szívizmot is: a Covid-19 egyik manifesztációja az akut myocarditis, ami fulmináns lefolyást is mutathat (6). *Inciardi* és munkatársai esettanulmányukban egy olyan, társbetegségekkel nem rendelkező 53 éves nőt mutatnak be, akinek a száraz köhögésen túl nem volt más légúti tünete, ugyanakkor szív-MRI által is igazolt, szisztolés elégtelenséggel társuló akut perimyocarditise alakult ki a

betegség lefolyása során (7). Két, Covid-19-ben meghalt beteg boncolásakor a szívizomból nyert biopsziás mintában a myocardialis interstitium gyulladásos mononukleáris infiltrációját írták le (8, 9). Az 1. ábra a vírusinfekció akut cardiovascularis hatásainak potenciális mechanizmusait mutatja be.

Érdeemes megemlíteni a Covid-19 terápiájának néhány lehetséges szív-ér rendszeri mellékhatását is. A nemzetközi közösség egy része mostanában nagy reményeket fűz a chloroquin/hydroxychloroquin terápia hatékonyságához. Ezeknek a szereknek ugyanakkor számos cardiovascularis mellékhatása ismert, úgymint restriktív vagy dilatatív cardiomyopathia, vezetési zavarok, illetve a QT-idő meghosszabbodása (ebből adódóan akár életveszélyes kamrai arrhythmia kialakulása), mely utóbbi a gyógyszer-interakciók miatt különösen veszélyes lehet, ezért ezeket a gyógyszereket csak szigorú monitorozás mellett lehet adni. A metilprednizolon használata folyadékretenciót, elektroliteltérése-

ket, vérnyomás-emelkedést okozhat, továbbá ismert a szer kedvezőtlen kölcsönhatása K-vitamin-antagonistákkal (VKA) is (10). A kritikus állapotú betegekben nem ritkán kialakuló diszszeminált intravasculáris coagulopathia (DIC), valamint a mélyvénás thrombosis megelőzéseként az új típusú antikoagulánsok (NOAC-ok) helyett kis molekulatömegű heparin (LMWH), vagy nem frakcionált heparin használata ajánlott a gyógyszerkölcsönhatások elkerülése céljából (11).

Milyen jelekből, tünetekből következtethetünk cardiovascularis érintettségre? Szívizom-károsodásra utalhat az emelkedett troponinszint, az EKG, vagy a szívultrahang-vizsgálat során észlelt új eltérés. Egy 139 beteget magába foglaló vizsgálat során a betegek 7,2%-ában írtak le ilyen eltérést. Ugyanezen betegek 16,7%-ában észleltek arrhythmia, melynek leggyakoribb formája a pitvari tachycardia volt (2). Az arrhythmia hátterében állhatnak metabolikus eltérések, hypoxia, neurohormonális válaszreakció, illetve a gyulladásos választ kísérő szimpatikus aktiváció. Újonnan kialakult malignus kamrai ritmuszavar, emelkedett troponinszintek felvetik a heveny szívizomgyulladás gyanúját, melyet nem ischaemiás eredetre utaló EKG-eltérések, valamint a szív MR-vizsgálata erősíthet meg (10).

Szívéltelenség tüneteit okozhatja mind a meglévő szívéltelenség progressziója, mind az újonnan kialakuló cardiomyopathia (mely a myocarditis, vagy a stresszhatás következménye is lehet), sőt az ARDS (acute respiratory distress syndrome) következményeként a pulmonalis hipertenzió talaján akut jobbszívfél-elégtelenség is kialakulhat. Ezek mindegyike eredményezhet cardiogen sokkot, melyre az idős és számos társbetegséggel rendelkező populáció a legveszélyeztetettebb (10). Cardialis érintettség egy 150 fős vizsgálatban regisztrált 68 haláleset 40%-ánál volt kimutatható (12, 13). Ennek kapcsán megemlítünk egy differenciáldiagnosztikai kihívást is: képalkotó vizsgálatokban a cardiogen sokk következtében kialakuló tüdőoedema és az ARDS megjelenése hasonló. A két állapot echokardiográfiai vizsgálattal, vagy a BNP-szint mérésével különíthető el egymástól (10). A bal kamra kiterjedt, különösen hirtelen kialakuló károsodásakor, vagy a már korábbi betegségére ráakodáskor is először a kisvérkörü pangás, tüdőoedema jelenik meg és csak progrediáló esetben a cardiogen sokk; mindezek növelik a BNP-t és bal kamrai diszfunkciót okoznak. ARDS-ben a súlyos hypoxia és az ARDS-t okozó komplex patomechanizmus miatt a szívizom is károsodik, ami a BNP-t és az echokardiográfias leletet is befolyásolja. Az egyetlen elkülönítési lehetőség a

mellkasi CT: dominálónan cardialis ok miatti pulmonalis folyadéksziporulat esetében artériás centralizáció (centroperifériás diszkrepancia) és vénás cephalisatio (apikobazális diszkrepancia), tágabb pulmonalis vénák látszanak. A Covid-19-pneumonia, mint a pneumoniák általában, subpleuralisan, a lebenyek közötti rések, a septalis rések közelében kezdődik, de ez az állapot romlásával, a súlyos hypoxia miatt az alveolaris membrán átteresztésével, az interstitialis károsodás előtérbe kerülésével gyorsan változik.

ACEi/ARB versus Covid-19

Egyelőre még számos ellentmondás és tévhit övezi azt a kérdést, vajon a RAAS-gátlók (ACE-gátlók és ARB-k) alkalmazása fokozza-e a Covid-19-vírusfertőzés iránti fogékonyságot. A laikus médiában és a betegek körében elharapózott az a feltételezés, miszerint nagyobb veszélynek vannak kitéve az ACE-gátlót, vagy ARB-t szedő betegek, emiatt a közmédiákba a szakmai folyóiratokból gyorsan átvették közlemények hatására sokan pánikszzerűen elhagyták ezeket a szereket. A cardiovascularis orvosszakmai társaságok, az Amerikai Szív Egyesület (AHA: American Heart Association) (14), az Európai Kardiológus Társaság (ESC: European Society of Cardiology) (15), sőt maga az Európai Gyógyszerügynökség (16) is sietett megnyugtatóan kedélyeket, és állásfoglalásaikban hangsúlyozták, hogy egyelőre semmilyen humán bizonyíték nem támasztja alá, hogy ezek a szerek fokoznák a Covid-fertőzés kockázatát és emiatt abba kellene hagyni a szedésüket. Egyedül a súlyos tünetekkel, vagy szepszissel járó esetekben kell a RAAS-gátlók és más antihipertenzív szerek alkalmazását, dóziscsökkentését, esetleges elhagyását egyénileg mérlegelni. Időközben egy másik teória is napvilágot látott, eszerint éppen, hogy protektív is lehet a RAAS-gátlók alkalmazása a súlyos víruspneumonia kivédésében koronavírus-fertőzöttek körében.

Jelenlegi ismereteink szerint mire van bizonyíték?

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) egy vazóaktív peptidekből álló kaszkád, amely központi szerepet játszik a legtöbb életani és patofiziológiai folyamatban. A tüdő alveolaris epithelsejtjeinek felszínén a RAAS részeként expresszálandó angiotenzinkonvertáló-enzim 2 (ACE2) – mely egy transzmembrán exo-karboxipeptidáz – szolgál receptorként az 1-es és

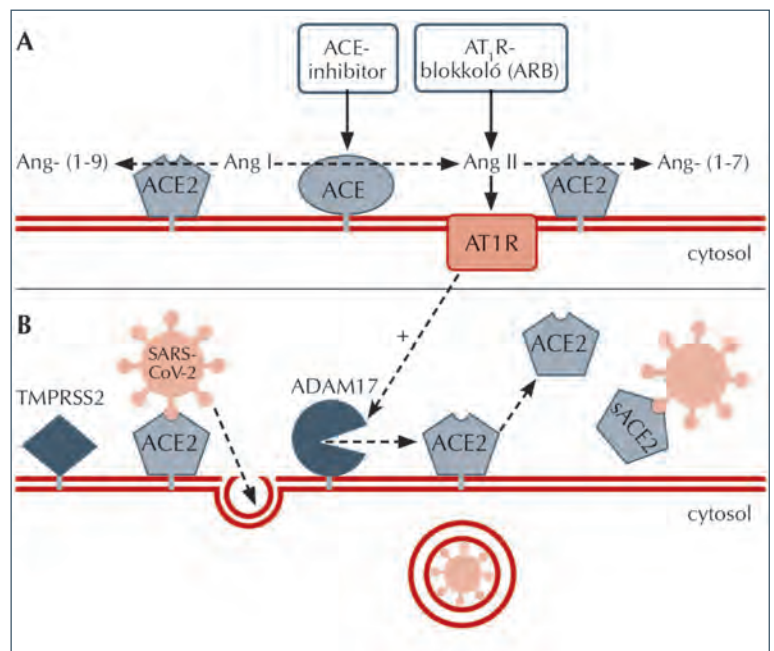
2-es típusú koronavírusok (SARS-CoV-1 és CoV-2) felszínén egyaránt megtalálható trimer spike glikoprotein (S protein) számára. Az így kialakuló receptor-ligand komplex biztosítja a vírus és célsejt kapcsolódását és a vírus endocitózissal való bejutását a sejtekbe (17). Az ACE2 egyébként jelentős mennyiségben expresszálódik a bélhámsejteken, a vesében, a szívben, valamint az artériás és vénás endothelen, továbbá kimutatható az alveoláris makrofágok és lymphocyták felszínén is (18).

A vírus internalizálódása után a pozitív vírus-mRNS átíródik a riboszómákon és elindul a vírusreplikáció (19). A jelenlegi járvánnyal kapcsolatos adatok (hasonlóan a 2002-es SARS-járvány adataihoz) alapján is az immunrendszer vírusreplikáció hatására létrejövő kóros, túlzó válaszában – az úgynevezett citokinviharban – megnyilvánuló hyperinflammációt jelölik meg fő károsító tényezőként (20, 21).

Ugyanakkor a SARS-CoV-2 célsejtbe történő bejutása szigorúan szabályozott, többlépcsős folyamat, amelyben az ACE2-höz kötődés csupán az első lépés.

Valójában a sejtbe történő bejutásban alapvető szerepe van egy szerinproteáznak, a TMPRSS2-nek is (transmembrane protease, serine 2), amely a spike glikoprotein és az ACE2 közötti kötődéshez szükséges. Hiába növekszik az ACE2 expressziója például ARB-k hatására, ez nem jár feltétlenül a TMPRSS2 mennyiségének a növekedésével, amely így végül limitálhatja a vírusinfekció mértékét. Nem véletlen, hogy a TMPRSS2-antagonista *camostat mesylat*, melyet bizonyos daganatokban, illetve hepatitisben már törzskönyveztek, ígéretes terápiás lehetőségnek tűnik a SARS-CoV-2 sejtekbe történő bejutásának blokkolására (22). Érdekes, hogy a membránhoz kötött ACE2-ből egy metalloproteináz, az ADAM17 (disintegrin and metalloprotease 17) lehasítja az ACE2 ektodoménjét, ezáltal az szolubilis formává válik. ARB-k hatására nő a tüdőben az ACE2-expresszió, de ezzel együtt a szolubilis forma mennyisége is, amely sajátos módon „csapdába ejtheti” a keringő SARS-CoV-2-t, így akadályozva azoknak célsejtekbe jutását. Egerekben már bebizonyosodott, hogy a rekombináns ACE2 adása kedvező hatású *respiratory syncytial virus* fertőzésben. Hogy beválik-e emberben is a teória, azt egy nyílt, randomizált, kontrollált pilot vizsgálat tudja majd bizonyítani humán rekombináns ACE2 alkalmazásával Covid-19-betegekben – az eredmények 2020 áprilisát követően várhatóak (23) (2. ábra).

A legfőbb kérdés: Adhatók-e változatlanul az ACE-gátlók, illetve az ARB-k a Covid-gyanús vagy fertőzött betegeknek?

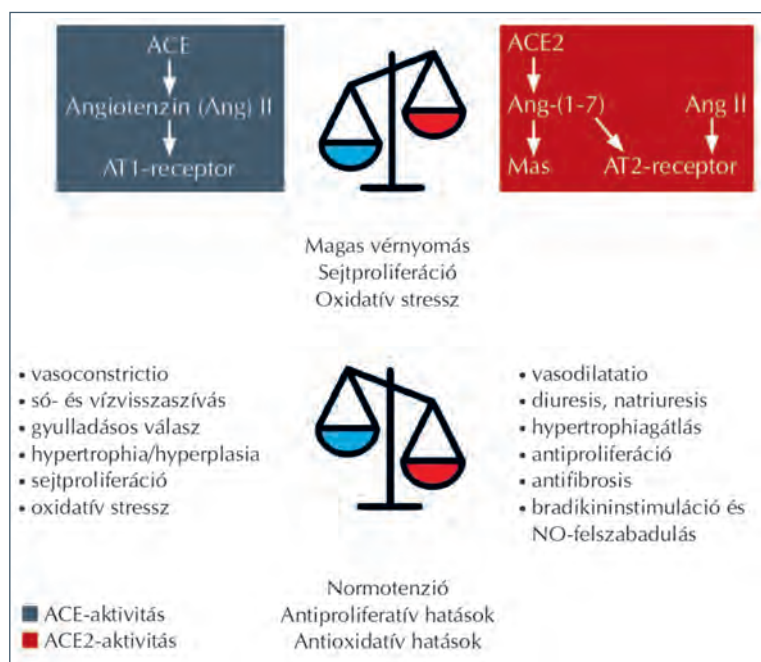


2. ábra. Az ACE2 szerepe a RAAS szabályozásában (A) és a SARS-CoV-2 fertőzésben (B)

Danser J, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 2020;75:00-00. - közlemény alapján

Az ellentmondások döntő többsége abból származik, hogy az ACE-gátlók (ACEi-k) és az ARB-k az ACE2 gén expresszióját fokozzák, innen ered az a feltételezés, hogy a RAAS-gátlók fokozhatják az egyén fogékonyságát a Covid-19-fertőzésre (fontos megjegyezni, hogy a klinikumban használt ACEi-k nem gátolják az ACE2-t). Elsősorban állatkísérletes adatok igazolták, hogy az ARB-k hatására emelkedik az ACE2 szintje a szívben, az agyban és a vesében, ugyanakkor csak korlátozottan vannak adatok a szérum- és a pulmonális ACE2-szintről. Még kevésbé ismert, hogy mi az ACE2 expressziójának jelentősége a Covid-19 patomechanizmusában, valamint a mortalitásában.

Még ha növelik is az ACE-gátlók és ARB-k az ACE2 szintjét, ez nem jelenti szükségszerűen azt, hogy ez növeli a vírus fertőzőképességét, sőt arra is vannak adatok, hogy a fokozott ACE2-szint akár előnyös is lehet. Az ARB-k hatására megemelkedik az angiotenzin II (AngII) mennyisége, és arra is létezik teória, miszerint a megnövekedett AngII az ACE2 szerkezetében olyan változásokat eredményez, amely nem kedvez a Covid-19 kötődésének és a tüdősejtekbe történő bejutásának. Ráadásul az ACE2 hatására AngII-ből képződő Ang(1-7) citoprotektív környezetet teremt a tüdőn belül, ellensúlyozva a vasoconstrictiót és a fibroticus folyamatokat, ezáltal létrehozva a koronavírus-fertőzés során az



3. ábra. Az ACE- és az ACE2-aktivitás egyensúlya alapvetően befolyásolja a cardiovascularis rendszert

Masaru Iwai, Masatsugu Horiuchi. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-mas receptor axis. *Hypertens* 2009;32(7):533-6. - közlemény alapján

ACE2-höz köthető legfőbb védőmechanizmusokat.

Az ACE2-enzim ugyanis többféle hatással rendelkezik: egyrészt az angiotenzin I-ből angiotenzin (1-9) -et, míg angiotenzin II-ből angiotenzin (1-7) -et hasít, ez utóbbi a MAS-receptorhoz [MAS: G-coupled protein receptor of angiotenzin (1-7)] kötődve értágító, illetve döntően gyulladásgátló hatást fejt ki, ezáltal a RAAS kedvezőtlen hatásainak fő ellenregulátora. Az ACE2-szint emelkedésének további előnyei: vérnyomáscsökkenés, myocardium-fibrosis gátlása, balkamra-hypertrophia gátlása, antiarrhyth-

miás hatás, atherosclerosis elleni védelem, Na- és vízretenció gátlása (2). Az ACE-ACE2 egyensúly megbomlása, a RAAS túlműködése kedvezőtlen, míg az egyensúlynak az ACE2 irányába történő eltolódása kedvező hatásokat eredményez (24) (3. ábra).

Állatkísérletben a losartan és rekombináns humán ACE2 egérben védőhatást fejtett ki ARDS-ben (2). Ezek alapján még az is felmerült, hogy az ARB-knek terápiás haszna is lehet a Covid-19 okozta vírusos pneumonia súlyosságának mérséklésében (25). A koronavírus „spike”-proteinjének az ACE2-höz történő kötődése az ACE2-enzim alulszabályozásához vezet, mely egyrészt excesszív angiotenzin II-képződést, másrészt csökkenő ACE2-szintet, ezáltal a vasodilatator hatású angiotenzin 1-7 kisebb mértékű konverzióját eredményezi. Ez, valamint a lokális RAAS aktiválódása vezet végül a tüdőszövet károsodásához, többek között az angiotenzin II okozta fokozott pulmonalis vascularis permeabilitás révén. Az ARB hatására kialakuló fokozott ACE2-expresszió – látszólag paradox módon – protektív hatású lehet az akut tüdőkárosodással szemben, mint ahogy egy experimentális egérmodellben ezt sikerült igazolni (26, 27). A SARS-CoV-2-vírusfertőzés és a RAAS működésének összefüggéseit az 1. táblázat részletezi (28).

Annak ellenére, hogy számos bizonytalanság övezi a kérdést, vajon az ACE2-enzim farmakológiai szabályozása befolyásolja-e a SARS-CoV-2-fertőzés kockázatát, egyértelműen kockázatos lenne az amúgy stabil állapotú, nagy cardiovascularis rizikóval rendelkező, ACE-gátlóra vagy ARB-re jól beállított betegektől megvonni ezt a terápiát. A szívelégtelenségben szenvedő, vagy korábbi infarktuson átesett, illetve diabeteses vagy vesebetegekben a RAAS-gátlók bizonyítottan javítják az életkilátásokat, ugyanakkor az ő

1. táblázat. A legfőbb üzenetek a Covid-19-fertőzés és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer összefüggéseivel kapcsolatban

• Az ACE2-enzim, amely fiziológiásan ellensúlyozza a RAAS aktivációját, a SARS-CoV-2 funkcionális receptora az alveolaris sejtek felszínén.
• Egyes preklinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a RAAS gátlása fokozhatja az ACE2 expresszióját, ez alapján felmerülhet, hogy mennyire vannak biztonságban az ilyen szereket szedő Covid-19-betegek. Ugyanakkor az ACE2 protektív szerepével kapcsolatban is vannak feltevések.
• Egyelőre nincs elegendő humán adat erre vonatkozóan, mivel ilyen jellegű klinikai vizsgálatokat nem folytattak.
• Bizonyos RAAS-modulátorokkal, például rekombináns humán ACE2-vel vagy az ARB losartannal folyamatban vannak klinikai tanulmányok Covid-19-ben.
• A RAAS-inhibitorok hirtelen elhagyása a nagy kockázatú betegeknél (szívelégtelenség, korábbi infarktus, vesebetegség vagy diabetes) komoly szövődeményekkel járhat és veszélyeztetheti ezeket a betegeket.
• Ameddig megfelelő bizonyítékok nem állnak rendelkezésre, lehetőleg folytatni kell ezeket a gyógyszereket a Covid-19-betegekben is.

2. táblázat. A Covid-19-fertőzött betegek klinikai jellemzői Shi és munkatársai közleménye alapján

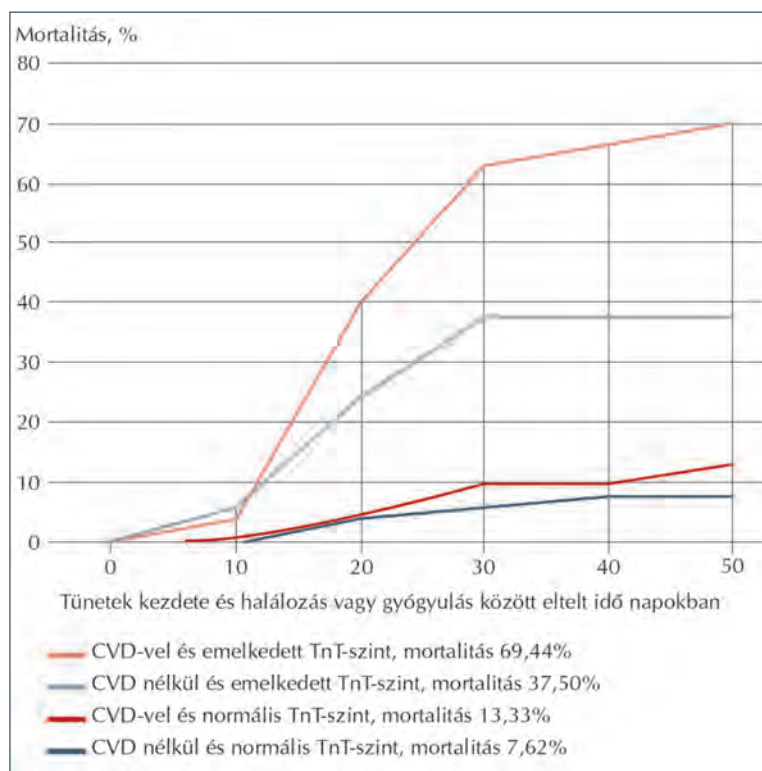
Jellemző	Összes beteg (n=416)	Betegek (%)	
		Szívkárosodással (n=82)	Szívkárosodás nélkül (n=334)
Életkor, medián	64	74	60
Nő	211 (50,7)	38 (46,3)	173 (51,8)
<i>Krónikus betegségek</i>			
Magas vérnyomás	127 (30,5)	49 (59,8)	78 (23,4)
Diabetes	60 (14,4)	20 (24,4)	40 (12,0)
Coronariabetegség	44 (10,6)	24 (29,3)	20 (6,0)
Krónikus szívelégtelenség	17 (4,1)	12 (14,6)	5 (1,5)
Krónikus veseelégtelenség	14 (3,4)	5 (6,1)	9 (2,7)
<i>Laborparaméterek, felvételi medián</i>			
Leukocyt G/l	5,8	9,4	5,5
Lymphocyt G/l	0,9	0,6	1
CRP, mg/l	45	102	37
Prokalcitonin, ng/ml	0,07	0,27	0,06
CK-MB, ng/ml	1	3,2	0,9
Myoglobin, mikrog/l	47	128	39
hs-TnI, mikrog /l	<0,006	0,19	<0,006
NT-proBNP, pg/ml	219	1689	139
<i>Mellkasröntgen és -CT alapján</i>			
Pneumonia			
Egyoldali	105 (25,2)	7 (8,5)	98 (29,3)
Kétoldali	311 (74,8)	75 (91,5)	236 (70,7)
Diffúz foltok és tejüvegszerű homály	68 (16,3)	53 (64,6)	15 (4,5)

esetükben a legnagyobb a kockázata a Covid-19-fertőzés kedvezőtlen kimenetelének. Vesebetegektől megvonva az ARB-t, vagy ACE-gátlót, 39%-kal növekedhet 2 év alatt a halálozásuk. Emiatt jelenlegi tudásunk alapján semmiképpen nem tanácsos elvenni ezektől a nagy kockázatú betegektől a RAAS-gátló szereket (28). Hypertóniás beteget átállítani más hatástani csoportba tartozó szerre, például Ca-antagonistára szintén nem szerencsés, hiszen a gyógyszer váltás átmenetileg a vérnyomás megemelkedését, így első sorban a stroke, de az egyéb vascularis katasztrófák kockázatát növelheti. A gyógyszer váltás hátrányai közé tartozik, hogy a betegnek ezekben a vészhelyzetes időkben 1. orvoshoz, illetve gyógyszerárba kell mennie, 2. szükség lehet vérvételre, melyek növelik az infekció kockázatát, továbbá a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek átállítása gyakori dózisváltoztatást, a mellékhatások kiküszöbölésére tett erőfeszítést igényel, mely tovább terheli az egészségügyi ellátót ezekben a nehéz hetekben-hónapokban.

A betegség lefolyás jellegzetességei szívkárosodással, illetve anélkül

Kínai szerzők összehasonlították a Covid-19 várható lefolyását annak függvényében, hogy a betegnek van-e valamilyen cardiovascularis betegsége vagy sem, illetve hogy a betegség során fellép-e szívmegkötődés (kóros troponin-szintek, új keletű echokardiográfiás/EKG eltérés). Az eddigi, relatíve kis betegpopulációkat vizsgáló tanulmányokban a szívmegkötődés prevalenciája 7,2% és 27,8% között mozgott (29–31). A szívmegkötődést szenvedett betegek 30%-a rendelkezett előzőleg ismert CVD-vel, míg 60%-uk hypertóniás volt (31).

Számos, szívmegkötődésben szenvedő beteg életkilátásait prognosztizáló faktort sikerült feltárni: életkor, több komorbiditás, magasabb fehérvérsejtszám, CRP (C-reaktív protein), prokalcitonin, CK-MB (kreatinkináz MB), hs-TnI, hs-TnT (nagy szenzitivitású tro-



4. ábra. Mortalitás cardiovascularis érintettség szerint

ponin I és T), BNP (agyi natriureticus peptid), GOT (glutamát-oxalacetát aminotranszferáz), ASAT (aszpartát-aminotranszferáz) és kreatinin, a képalkotó vizsgálatok során leírt tejűvegyszerű homály, magasabb noninvazív lélegeztetési igény, magasabb invazív gépi lélegeztetési igény (2. táblázat). Ezekben a betegekben a szövődmények is gyakoribbak: ARDS, akut vesekárosodás, hypoproteinaemia és hemosztatikus zavarok (31). Ezen páciensek gyakrabban szorultak szteroidterápiára és körükben gyakrabban észleltek malignus arrhythmiát is (29). A CVD-vel rendelkező betegekben jóval gyakoribb volt az emelkedett troponinszint, mint a CVD-vel nem rendelkezőkben (54,5% vs. 13,2%) (29).

A mortalitás jóval magasabb volt a szívizomkárosodást szenvedett betegekben (51,2% vs. 4,5%) (31). Érdekes módon, mortalitás tekintetében a már meglévő CVD csak 1,8-szeres, ezzel szemben a Covid-19 során megjelenő szívizomkárosodás közel ötszörös kockázatnövekedést jelentett (29). A TnT- és a BNP-, illetve a hs-CRP-szintek között erős korreláció mutatható ki. A Covid-19 későbbi szakaszában meghaltak körében a TnT-, a BNP-, illetve a hs-CRP-szintek folyamatos emelkedést mutattak, míg a túlélők körében ilyen trend nem mutatkozott (29). A megbetegedés és a halálozás között eltelt idő mediánja 23 nap (29). A halállal végződő

esetekben a fentiekén kívül a mioglobin-, ferritin- és IL-6- (interleukin-6-) szintek is szignifikánsan magasabbak voltak (12).

A troponinszint-emelkedés a Covid-19-ben szenvedő betegek mortalitásának igen jó prediktora, így szintjét minél korábban érdemes meghatározni, és akiknél emelkedett troponinszint mérhető, azokat agresszívebb terápiában kell részesíteni (12) (4. ábra).

Egyéb, megfontolásra érdemes megállapítások, hosszú távú cardiovascularis hatások

A kardiológusok aktív részesei a Covid-betegek ellátásának mind a CVD-s populáció nagy kockázata, mind az infekció direkt cardiovascularis hatásai miatt, így sajnos könnyen válhatnak a kórokozó vektoraivá, vagy maguk is megbetegedhetnek. Másrészt a Covid-betegek ellátása óriási terhet, forrás-, eszköz-, védőfelszerelés-igényt és munkaerő-leterheltséget jelent az ellátórendszerek számára, melynek következménye, egyfajta járulékos vesztesége lesz az is, hogy a nem Covid-19-ben szenvedő kardiológiai betegek ellátása szuboptimálissá válnak (10). Extrém ellátókapacitás-csökkenés, leterheltség, betegszállítási kapacitás hiányában például ismét felmerülhet akár a fibrinolyticus terápia szükségessége STEMI esetén coronariaintervenciós lehetőséggel nem rendelkező kórházakban (10).

A hosszú távú cardiovascularis hatások tekintetében elegendő adattal egyelőre még nem rendelkezünk. Kérdéses, hogy a vírus a szívizomzatra kifejtett direkt és indirekt károsító hatásai mennyire reverzibilisek, a Covid-19-infekció gyógyulását követően milyen szinten tér vissza a szívizomzat infekció előtti funkcionális állapota. A kérdés megválaszolásához az szükséges, hogy a Covid-19-infekción átesett, gyógyultnak minősített, de az infekció során cardiovascularis érintettséget is mutató betegeket szorosan kövessük a későbbiekben. Ugyanakkor figyelembe kell vennünk azt is, hogy az aktuális járványügyi vészhelyzetben a személyes kapcsolatok minimalizálása a cél, mely kiemelt jelentőségű az idős, nagy kockázatú, polimorbid betegek esetén. A fent leírtak miatt jelenleg a nem feltétlenül indokolt, halasztható orvos-beteg találkozások, rutin kontrollvizsgálatok átütemezése javasolt. Ebben jelenleg nagy segítségére lehet az orvostársadalomnak az utóbbi években óriási fejlődésen átmenő telemedicina, telekonzultáció, a különböző okos eszközök alkalmazása (32).

Irodalom

- Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020.
- Yang C, Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic – COVID-19 and cardiovascular diseases. *JAMA Cardiol March* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0934>
- Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Texas Hear Inst J* 2007;34(1):11-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17420787>. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(04\)91972-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(04)91972-9)
- Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet (London, England)* 2013;381(9865):496-505. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61266-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61266-5)
- Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J March* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol March* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol. March* 2020.
- Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin Med J (Engl) February* 2020.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med February* 2020.
- Driggin E, Madhavan M V, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol March* 2020;27204. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2(22):3257-91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol March* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06028-z>
- HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re-using RAAS antagonists in COVID-19. https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAAC-CAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp
- Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)80782-1](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)80782-1)
- EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res* 2009;32(7):533-6. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.74>
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020;92(4):424-32.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 CELL Entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell March* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J March* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
- Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron. March* 2020;1-9. <https://doi.org/10.1159/000507305>
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11(8):875-9. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What is the evidence? *JAMA March* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ V, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med March* 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmsr2005760>
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol March* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA February* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol March* 2020.
- Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for patients with cardiovascular disease and cancer. *JACC Cardio Oncology March* 2020;80.

Az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat

HARGITTAY CSENGE, GONDA XÉNIA, MÁRKUS BERNADETT, VÖRÖS KRISZTIÁN, TABÁK Gy. ÁDÁM, KALABAY LÁSZLÓ, RIHMER ZOLTÁN, TORZSA PÉTER

INTERRELATIONS BETWEEN ANTIDEPRESSANTS AND DIABETES

A cukorbetegség és a depresszió gyakran komorbid krónikus betegségek. Önmagukban is nagy betegségterhet jelentenek, azonban együttes előfordulásuk tovább növeli a cukorbetegség szövődményeinek számát, a morbiditást és a mortalitást. A két betegség közti kapcsolat kétirányú, amelynek hátterében már ismert és még csak feltételezett mechanizmusok állnak. A szerzők összefoglaló közleményének célja az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat bemutatása, illetve a gyógyszerek szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásának elemzése. Az antidepresszívum-kezelés egyrészt javíthatja a betegek hangulatát, kognitív funkcióit és adherenciáját, amely pozitív hatással lehet a glükózháztartásra, másrészt a gyógyszerek metabolikus mellékhatásai ronthatják is a szénhidrát-anyagcserét. A metabolikus mellékhatások szempontjából a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók a legelőnyösebbek, a triciklikus antidepresszívumok és a monoaminoxidáz-gátlók szoros kontroll mellett alkalmazhatók. A szerotonin- és noradrenalin-visszavétel-gátlók a noradrenerg aktiválási úton keresztül ronthatják a glycaemiás kontrollt. Az újabb típusú antidepresszívumok hatása pedig pozitív vagy semleges. A depresszió szűrésével és időben elkezdett kezelésével csökkenthető a két betegség komorbiditásából származó komplikációk. A cukorbeteg depressziójának kezelése során pedig fontos az antidepresszívumok metabolikus mellékhatásainak a figyelembevétele, és a szénhidrátháztartás szorosabb ellenőrzése.

Diabetes and depression are frequent comorbidities. They are a heavy burden by themselves, however, as comorbidities increase additionally the number of diabetes-related complications, morbidity, and mortality. In the background of interrelations, there are both well-known and hypothetical mechanisms. The aim of the present review is to outline these interrelations between antidepressants and diabetes and to discuss the effect of medications on carbohydrate metabolism respectively. Antidepressant treatment on the one hand may improve mood, cognitive function and medication adherence leading to an improved glucose metabolism, on the other hand through their metabolic side effects, they may worsen carbohydrate metabolism. Concerning metabolic side effects, selective serotonin reuptake inhibitors are the safest, while tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors should be administered under close monitoring. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors may deteriorate glycaemic control via increased noradrenergic activation. Novel antidepressants, however, have a neutral or positive impact on glycaemic measures. Screening for and temporally adjusted treatment of depression may decrease the risk of comorbidities generated complications. While caring for diabetic patients with depression, one should consider metabolic side effects of antidepressants and close monitoring of carbohydrate metabolism.

2-es típusú diabetes mellitus, depresszió, antidepresszívum-kezelés

type 2 diabetes mellitus, depression, treatment with antidepressants

dr. HARGITTAY Csenge (levelező szerző/correspondent), dr. MÁRKUS Bernadett, dr. VÖRÖS Krisztián, dr. KALABAY László, dr. TORZSA Péter: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine; H-1428 Budapest, Pf. 2. E-mail: hargittay.csenge@med.semmelweis-univ.hu
dr. GONDA Xénia, dr. RIHMER Zoltán: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Budapest és Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet/National Institute of Psychiatry and Addictions, Budapest
dr. TABÁK Gy. Ádám: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Oncology, Budapest

Érkezett: 2020. február 19. Elfogadva: 2020. március 30.

<https://doi.org/10.33616/lam.30.016>

RÖVIDÍTÉSEK

BDI: Beck depression inventory (Beck-féle depresszió-kérdőív)	IDF: International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabetes Szövetség)
CES-D: Centre for Epidemiologic Studies-Depression scale (Epidemiológiai kutatási központ – depresszióskála)	ICD10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10, BNO-10)
CI: confidence interval (megbízhatósági tartomány)	MAO: monoamine oxidase inhibitor (monoamin-oxidáz-gátló)
D.E.S.I.R.: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (Az inzulinrezisztencia-szindrómáról szóló epidemiológiai vizsgálat adatai)	MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview (Mini nemzetközi neuropszichiátriai interjú)
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve)	NDRI: norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (noradrenalin- és dopaminvisszavétel-gátló)
EMA: European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség)	NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (Nemzeti Egészség és Táplálkozási Állapotfelmérés)
FDA: Food and Drug Administration (amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hatóság)	OGTT: oral glucose tolerance test (orális glükóztolerancia-teszt)
GDS-30: Geriatric Depression Scale (Geriátriai depresszióskála)	OR: odds ratio (esélyhányados)
HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton-depresszióskála)	PHQ-9: Patient Health Questionnaire („Betegek Egészségi Állapota” kérdőív)
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Kórházi szorongás- és depresszióskála)	RR: relative risk (relatív rizikó)
HbA _{1c} : hemoglobin A _{1c}	SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor (szelektív szerotoninvisszavétel-gátló)
HOMA-B: Homeostasis Model Assessment – Beta cell function (a β -sejt-működés jellemzésére használt matematikai modell)	TCA: tricyclic antidepressant (triciklusos antidepresszívum)
HOMA-S: Homeostasis Model Assessment – insulin sensitivity (az inzulinhatás jellemzésére alkalmazott matematikai modell)	TeCA: tetracyclic antidepressant (tetraciklikus antidepresszívum)
	WHO: World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)
	WHS: World Health Survey (Világ Egészség Felmérés)

A cukorbetegség egyre több embert érint a világon, és gyakran már csak a szövődmények kialakulásakor fedezik fel. Gyakorisága és szövődményei révén óriási betegségterhet jelent. A Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation, IDF) legfrissebb becslése szerint a világon jelenleg 463 millió diabeteses beteg él, számuk folyamatosan emelkedik, 2045-re előreláthatóan 700 millióra növekszik. Szintén az IDF legfrissebb becslése szerint hazánkban a cukorbetegség prevalenciája a 20–79 év közötti korosztályban 9,3% volt 2019-ben (1). Hazai adatok alapján a prevalencia 2016-ban a teljes lakosságra vonatkoztatva 7,27% volt (férfiak: 6,93%, nők: 7,59%). Az életkor előrehaladtával nőtt az előfordulási gyakoriság, a 65–84 év közötti korosztályban 20–25% volt, a 75–79 év közöttiekénél volt a legmagasabb, 25% (2).

A cukorbetegséghez hasonlóan a depresszió is gyakori megbetegedés. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) becslése szerint 322 millió embert érint a világon és a munkaképesség-csökkenés vezető oka (3). Nemzetközi adatokhoz hasonlóan, reprezentatív

mintán történt hazai felmérések szerint, az orvosi értelemben vett és nemzetközi standard DSM-5/BNO-10 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve-5/Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10) kritériumoknak megfelelő (unipoláris) major depresszió élettartam 1 éves és 1 hónapos prevalenciája a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6% volt; nőknél pedig kétszer gyakoribb (4). Az alapelátásban 2006-ban történt felmérés eredményei szerint a DSM-IV-ben szereplő depressziós körképek pontprevalenciája 18,5%, a major depressziós epizódé 7,3% volt (5).

Az Egészségügyi Világszervezet által végzett Világ Egészség Felmérés, a World Health Survey (WHS) eredményei alapján a depresszió okozza a legnagyobb egészségkárosodást, megelőzve más krónikus betegségeket (például asthma, arthritis, diabetes). Amennyiben a depresszióhoz más krónikus betegség is társul, akkor nagyobb az egészségkárosodás mértéke ahhoz képest, amikor a depresszió vagy a krónikus betegség önmagában, vagy több krónikus betegség együtt

van jelen. *Moussavi* és munkatársainak vizsgálata szerint depresszió esetén volt a legalacsonyabb, 72,9 pont az átlagos egészségpontszám (health score), míg angina esetén 79,6, arthritis esetén 79,3, diabetes esetén pedig 78,9 pont. Depresszióhoz társuló egyéb társbetegségek esetén tovább csökkent a betegek egészségpontszáma. A legalacsonyabb, 58,5 pont a cukorbetegség és depresszió együttes előfordulásakor volt. Ez az alacsony pontszám közel azonos volt azoknak a betegeknek a pontszámával, akiknek a depresszió mellett kettő vagy több társbetegsége volt jelen (56,1 pont) (6).

A depresszió és a diabetes szoros kapcsolatára a hazai szerzők már több mint 35 éve felhívták a figyelmet (7). A depresszió gyakran fordul elő cukorbetegség körében, ezzel kapcsolatban számos tanulmány született (8–12). Egy 2019-ben megjelent, 248 vizsgálatot feldolgozó (83 020 812 résztvevő) szisztematikus összefoglaló és metaanalízis eredményei alapján a világon a depresszió előfordulási gyakorisága 2-es típusú cukorbetegség körében 28% volt. Európában és Afrikában alacsonyabb, 24% és 27%, Ausztráliában és Ázsiában pedig magasabb, 29 és 32% volt az előfordulási gyakoriság. Amerikában a prevalencia szintén 28% volt (13).

A cukorbetegség körében előforduló depresszió prevalenciájával kapcsolatos becsléseket számos tényező befolyásolja: a vizsgálatba bevont betegek életkora, a nemek aránya, a vizsgálat jellege (keresztmetszeti, hosszmetzeti), a cukorbetegség fennállásának ideje, a diabetes és a depresszió diagnosztizálásának módja, illetve kritériumai, valamint a cukorbetegséggel együtt előforduló komorbid betegségek és a diabetes szövődményeinek jelenléte. Az 1. táblázatban Európa néhány országában a 2-es típusú cukorbetegség körében végzett tanulmányok demográfiai adatai és a körükben előforduló depresszió prevalenciája látható. Fontos annak megemlítése, hogy az orvosi értelemben vett depresszió előfordulásának detektálása csak az ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10) vagy MINI módszerrel (Mini International Neuropsychiatric Interview, Mini Nemzetközi Neuropszichiátriai Interjú) végzett vizsgálatokban történt, a többi tanulmány a depressziós tünetek kérdőívvel történő felméréséről szól, de ismert, hogy az így kapott eredmények a definitív, depressziós betegségben szenvedőknél nagyobb gyakoriságot mutatnak.

A cukorbetegség és a depresszió komorbiditása jól ismert (7–13). A cukorbetegségnek és depresszív állapotoknak önmagukban és következ-

ményeikkel együttvéve is nagy a népegészségügyi jelentőségük. Együttes előfordulásuk esetén még tovább nő a morbiditás és a mortalitás. A depresszió súlyossága negatívan hat a diabeteses betegek kezelésben való együttműködésére, a javasolt diéta betartására, a szükséges fizikai aktivitásra és mentális státuszra, növekszik az egészségre káros magatartásformák száma, és magasabb az ellátás költsége (27).

Kétirányú kapcsolatáról van szó. A cukorbetegség növeli a depresszió kialakulásának kockázatát és fordítva, a depresszió növeli a cukorbetegség kialakulásának az esélyét. A két betegség közti kapcsolat hátterében már ismert és még csak feltételezett mechanizmusok állnak. Ezek közé tartoznak a közös patogenetikai/etiológiai tényezők, mint például a közösen öröklött hajlam, a környezeti, társadalmi-gazdasági és életmódi tényezők, a stresszrendszer aktiválódása, az immunrendszer működési zavara, a gyulladásoz paraméterek emelkedett szintje és az inzulinszerű növekedési faktor-I eltérései, illetve a depresszió és a diabetes direkt oki kapcsolatban állhat a másik betegséggel (28). További befolyásoló tényező lehet, amely növeli a cukorbetegség kialakulásának kockázatát, az antidepresszív kezelés és a sokszor ezzel kapcsolatos elhízás is (29). Jelen közleményünkben az antidepresszívumok szénhidrátháztartásra gyakorolt hatását és az antidepresszívumkezelés és a cukorbetegség közti kapcsolatot mutatjuk be.

A különböző antidepresszívumok metabolikus hatásai

Az antidepresszívumok a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak az Egyesült Királyságban és Amerikában (30, 31). Az Egyesült Királyságban 2015-höz képest 6%-kal több antidepresszívumot írtak fel 2016-ban, összesen 64,7 millió receptírást regisztráltak (30).

Az antidepresszív kezelés hatására javulhat a betegek depresszív hangulata, a diéta követése és a gyógyszereszedési adherencia is, melyek jobb szénhidrát-anyagcseréhez vezetnek. Az antidepresszívumok egy része azonban nem anyagcsere-semleges. Különböző metabolikus mellékhatásokon keresztül a gyógyszerek ronthatják a szénhidrátháztartást, amely odafigyelést igényel a kezelőorvos részéről.

A cukorbeteg depressziójának kezelése során fontos az antidepresszívumok metabolikus mellékhatásainak a figyelembevétele.

1. táblázat. Demográfiai adatok és a depresszió prevalenciája 2-es típusú cukorbetegség között Európában néhány országban

Vizsgálat	Vizsgálat típusa	Betegszám	Depresszió diagnózisa	Átlagéletkor, nemek aránya	Depresszió prevalenciája
Degmecic D, et al., 2014 (Horvátország) (14)	Keresztmetszeti	108, ebből 66 DMT2	HAM-D	61,11 (44–78) év; 42% nő	78,7%
Foran E, et al. 2015 (Írország) (15)	Keresztmetszeti	283	HADS	68 (50–98) év; 42% nő	22%
Gorska-Ciebiada M, et al., 2014 (Lengyelország) (16)	Keresztmetszeti	276	GDS-30	73,6 ± 4,8 év; 54% nő	29,7%
Indelicato L, et al., 2017 (Olaszország) (17)	Keresztmetszeti	172	BDI-II	64,0 (58,0–69,0) év; 40% nő	18,6%
Jacob L, et al., 2016 (Németország) (18)	Hosszmetszeti (2004–2013)	90,412	ICD10	65,5 ± 11,7 év; 49,8% nő	5,9% – 1 évvel; 17,7% – 5 évvel; 30,3% – 10 évvel a diabetes diagnózisa után
Majdan M, et al., 2012 (Szlovákia) (19)	Keresztmetszeti	1043	PHQ-9	65 (57–62) év; 60% nő	53%
Mikaliūkštienė A, et al., 2014 (Litvánia) (20)	Keresztmetszeti	1022	HADS	59,3 év; 63,6% nő	28,5%
Mocan AŞ, et al., 2016 (Románia) (21)	Keresztmetszeti	354	BDI-II	61,14 ± 8,5 év; 58,5% nő	16,9%
Nefs G, et al., 2019 (Hollandia és Ausztrália) (22)	Keresztmetszeti	3808	PHQ-9	60 ± 10 év; 49% nő	11%
Nowakowska M, et al., 2019. (Egyesült Királyság) (23)	Hosszmetszeti (2007–2017)	102,394	Elektronikus, egészségügyi adatok az alapellátás adatbázisából	62,1 ± 13,1 év; 43,7% nő	Gazdagabb területeken: 14,9% Szegényebb területeken: 14,1%
Pouwer F, et al., 2010 (Hollandia) (24)	Keresztmetszeti	722 T1DM és T2DM	CES-D	T2DM: 61 ± 12 év	T2DM: 35% férfiakban, 38% nőkben
Salinero-Fort MA, et al., 2018 (Spanyolország) (25)	Hosszmetszeti (2007–2011)	2955	MINI	70,2 ± 10,6 év; 48,1% nő	20%
Sotiropoulos A, et al., 2008 (Görögország) (26)	Keresztmetszeti	320	BDI	férfi: 62,8 ± 6,8 év nő: 63,6 ± 7,6 év; 58,1% nő	33,4%

Az alapellátásban leggyakrabban alkalmazott antidepresszívumok a szelektív szerotoninviszszavétel-gátlók (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI: fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram), amelyek előnyösebb mellékhatásprofilal rendelkeznek, mint a triciklusos és tetraciklikus antidepresszívumok (tricyclic and tetracyclic antidepressant, TCA, TeCA). Nincs antikolinerg, antihisztaminerg és antiadrenerg hatásuk. Az SSRI-szerek a többi antidepresszívum-készítményhez képest kevésbé okoznak súlygyarapodást, kivéve a paroxetin (32). A diabetes és a depresszió egyaránt negatívan befolyásolhatja a szexuális funkciót. Az SSRI-készítmények egyik gyakori mellékhatása a szexuális diszfunkció, ezért ez a lehetséges mellékhatás a készítmény szedésekor diabeteses betegekben fokozottabban jelentkezhet.

A sertralin testsúlyra, derékkörfogatra és a glykaemiás kontrollra kifejtett hatását vizsgálták

egy kis létszámú ($n = 33$), prospektív tanulmányban, depressziós, 2-es típusú cukorbetegség körében. 12 hét elteltével a kontrollvizsgálaton szignifikáns csökkenést tapasztaltak a testsúlyban (-2 kg; $p < 0,001$), a testtömegindexben ($30,41$ kg/m²-ről $29,6$ kg/m²-re; $p < 0,001$) és a derékkörfogatban (-7 cm; $p < 0,001$) a kiindulási értékhez képest. Az éhomi, postprandialis és a hemoglobin A_{1c}- (HbA_{1c}-) értékben tapasztalt csökkenés ugyanakkor nem bizonyult szignifikánsnak (33).

Egy korábbi vizsgálatban Lustman és munkatársai szignifikáns csökkenést figyeltek meg az átlag-HbA_{1c}-értékben ($-0,4\% \pm 1,4\%$; $p = 0,002$) 16 héttel a sertralinkezelés megkezdése után (34).

A fluoxetin csökkenti a hyperglykaemiát, normalizálja a glükózháztartást, és növeli az inzulinérzékenységet (35). Egy metaanalízis a fluoxetin metabolikus hatásait vizsgálta 2-es típusú cukorbetegségben. Eredményeik alapján a 6–12 hóna-

pos fluoxetinkezelés testsúlycsökkenést okoz $[-4,27 \text{ kg}$, 95% CI (confidence interval, megbízhatósági tartomány): $2,58-5,97$; $p < 0,001$], javítja az éhomi vércukor- ($-1,41 \text{ mmol/l}$; 95% CI: $0,19-2,64$; $p = 0,02$), illetve a trigliceridértéket ($-0,54 \text{ mmol/l}$; 95% CI: $0,35-0,73$; $p < 0,001$) a placebocsoporthoz képest. A HbA_{1c} -értékben mért 0,78%-os (95% CI: $0,23-1,78$) csökkenés nem volt szignifikáns ($p = 0,13$) (36).

A triciklusos és tetraciklikus antidepresszívumok (TCA, TeCA) (imipramin, amitriptylin, clomipramin, dibenzepin, maprotilin, mianserin) nem szelektív szerotonin- és/vagy noradrenalin-visszavételt gátlók. Antihisztaminerg hatásuk következményeként testsúlynövekedést okoznak (37). Antikolinerg mellékhatásaik a hyperglykaemia tüneteit utánozhatják (szájszárazság, látászavar), antiadrenerg hatásuk miatt pedig gyakori az ortosztatikus hypotonia. A hasnyálmirigy β -sejtjein található muszkarin M3-receptorok blokkolásán keresztül gátolják az inzulinszekréciót, ezáltal növelik a vércukorszintet (38). Ezen mellékhatásaik miatt csak szoros kontroll mellett alkalmazhatók cukorbetegknél.

A monoaminoxidáz-gátlók (monoamine oxidase inhibitor, MAO nialamid, phenelzin, tranylcypromin, moclobemid, selegilin), főleg az irreverzibilis MAO-k (a moclobemid kivételével az összes) esetében növekedhet a testsúly, ami a cukorbetegség szempontjából hátrányos hatás és emellett hypoglykaemiát is okozhatnak (35, 39).

A triciklusos antidepresszívumoknál tapasztalt kedvezőtlen mellékhatások nem jelentkeznek a kettős hatású antidepresszívumok (venlafaxin, duloxetin) esetében, amelyek gátolják a szerotonin és a noradrenalin visszavételét. Alkalmazásuk biztonságos, de cukorbetegség szempontjából a noradrenerg aktiválási úton keresztül ronthatják a glykaemiás kontrollt (40). A duloxetin jól alkalmazható a neuropathiás fájdalom kezelésében (41). Egy tanulmányban, mely három randomizált klinikai vizsgálat adatait dolgozta fel, a metabolikus paraméterekben bekövetkező változásokat követték duloxetinkezelésben részesülő, bilaterális diabeteses perifériás neuropathiában szenvedő 1-es és 2-es típusú cukorbetegknél ($n = 1024$). Mérsékelt emelkedés volt észlelhető az éhomi vércukorértékben a rövid (12 hét) és a hosszú távú (további 52 hét) duloxetinkezelés alkalmazása mellett ($0,50$ és $0,67 \text{ mmol/l}$, $p = 0,002$). A HbA_{1c} -értékben mérsékelt emelkedést tapasztaltak a hosszú távú kezelés során a duloxetinnel kezelt és a kontrollcsoportban is, de ez a változás statisztikailag nagyobb volt a duloxetint szedő csoportban ($0,52\%$ vs. $0,19\%$; $p < 0,001$) (42).

Az újabb antidepresszívumok közé tartozó, szintén kettős hatású mirtazapin testsúlygyarapodást okozhat (43). Egy 2014-ben megjelent vizsgálat alapján a mirtazapin szignifikánsan növelte a testtömegindexet a gyógyszerrel kezelt cukorbetegknél ($1,0 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$) a kontrollcsoporthoz képest ($0,3 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$). Más paraméterek, mint a HbA_{1c} , a vércukor- és a lipidértékek nem rosszabbodtak az alkalmazott hat hónapos kezelés alatt, tehát a rövid távú mirtazapinnal történő kezelés biztonságosnak bizonyult a stabil állapotú cukorbetegknél (44).

A noradrenalin- és dopaminvisszavételt gátló (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, NDRI) bupropion jól tolerálható, nem befolyásolja a szexuális funkciót, és nem okoz testsúlynövekedést, inkább testsúlycsökkenéshez vezet (43). Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hatóság (FDA, Food and Drug Administration) és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA, European Medicines Agency) jóváhagyásával fogyasztószerként is alkalmazzák a naltrexonnal fix kombinációban (45, 46). Egy 2011-ben, bupropionkezelésben részesült major depressziós cukorbetegek körében végzett vizsgálatban szignifikáns javulást írtak le a betegek hangulatában, a glykaemiás kontrollban és a szexuális funkcióban (47). Lustman és munkatársai nyílt vizsgálatban ($n = 93$) arra keresték a választ, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő major depressziós betegek bupropionnal történő rövidebb, 10 hetes, illetve hosszabb, 24 hetes kezelése javítja-e a HbA_{1c} -értéket, és a változások kapcsolatban állnak-e a hangulat változásában, a cukorbeteg öngondoskodásában, vagy az antropometriai adatokban bekövetkező változásokkal. Eredményeik alapján a HbA_{1c} -szint szignifikánsan csökkent ($-0,5 \pm 1,0\%$; $p < 0,001$) a 10 hetes kezelés során. Ezen belül szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető azoknál, akik remisszióba kerültek ($-0,6 \pm 1,1\%$; $p < 0,001$), ugyanakkor az eltérés nem volt szignifikáns ($-0,1 \pm 0,7\%$; $p = 0,7$) azoknál, akik nem kerültek remisszióba. A HbA_{1c} alacsonyabban maradt a kiinduló értékhez képest a tünetmentes fenntartó időszak alatt ($-0,7 \pm 1,3\%$; $p < 0,001$). A hangulatban és testösszetételben történt változás összefüggésben állt a glykaemiás kontroll rövid távú javulásával. A fenntartó kezelés során észlelt HbA_{1c} -érték javulása pedig a hangulat javulásával állt összefüggésben, és független volt a testsúlytól és az öngondoskodástól. Tehát a

A cukorbetegség növeli a depresszió kialakulásának kockázatát és fordítva, a depresszió növeli a cukorbetegség kialakulásának az esélyét.

Az irodalmi adatok alapján összefüggés van az antidepresszívumok használata és a diabetes kialakulása között.

depresszió javulásának kedvező hatása volt a glykaemiás kontrollra, függetlenül a testsúlytól (48).

A fenti vizsgálatok alapján elmondhatjuk, hogy a cukorbetegség depressziójának kezelésében alkalmazott antidepresszívumok közül a kedvezőbb mellékhatásprofil miatt a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók előnyösebbnek tűnnek a triciklusos antidepresszívumokkal szemben. A triciklusos antidepresszívumok korlátozottan használhatók cukorbetegéknél vércukorszintet növelő hatásuk miatt, alkalmazásukkor a vércukorszint szorosabb kontrollja szükséges. A monoaminoxidáz-gátlók szintén korlátozottan alkalmazhatóak a

testsúlynövekedés és a hypoglykaemia veszélye miatt. A kettős hatású készítményeknél figyelembe kell venni, hogy a noradrenerg aktiválási úton keresztül ronthatják a szénhidrátháztartást. Az újabb típusú antidepresszívumoknak (mirtazapin, bupropion) pedig semleges vagy pozitív hatásuk van a glykaemiás kontrollra, különösen a rövid távú kezelések esetében.

Az antidepresszívumok hatása a diabetes kialakulására és a szénhidrát-anyagcserére

Az antidepresszívumok cukorbetegség kialakulásában játszott szerepével kapcsolatban számos vizsgálat született eltérő eredményekkel, és a háttérben álló okok még nem teljesen tisztázottak. Egyes vizsgálatok úgy vélik, hogy nincs összefüggés az antidepresszívumok és a cukorbetegség kialakulása között, más tanulmányok szerint az antidepresszívumok növelik a cukorbetegség kialakulásának kockázatát, de van olyan vizsgálat is, amely arra a következtetésre jutott, hogy az antidepresszívumok használata depressziós, 2-es típusú cukorbetegség körében javítja a szénhidrát-anyagcserét. Az ellentmondásos eredmények oka elsősorban az lehet, hogy – mint az alábbiakban részletesen kifejtjük – a különböző biokémiai hatásmechanizmusú készítmények eltérő módon befolyásolhatják a szénhidrát-anyagcserét.

A Nemzeti Egészség és Táplálkozási Állapotfelmérés (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) adatait feldolgozó keresztmetszeti vizsgálat nem talált összefüggést az antidepresszívum-használat és az emelkedett éhomi vércukor-, HbA_{1c} - és 2 órás OGTT-

(oral glucose tolerance test, orális glükóztolerancia-teszt) szintek vagy a csökkent inzulinérzékenység között nem cukorbetegség körében (49). Hasonló eredményeket kaptak Kammer és munkatársai szintén a NHANES adatait feldolgozva. A legtöbb antidepresszívumnál nem találtak szignifikáns összefüggést az emelkedett HbA_{1c} -értékkel, kivéve a selegilin esetében. Azoknak a nem cukorbetegeknek, akik selegilint szedtek, magasabb volt a HbA_{1c} -értékük az antidepresszívumot nem szedőkhöz képest (50).

Egy másik vizsgálatukban különböző etnikumú, alacsony jövedelmű diabeteses ($n = 462$) és nem diabeteses ($n = 1983$) betegek körében vizsgálták az antidepresszívumok szedése és a HbA_{1c} -szint közti kapcsolatot. Szignifikáns összefüggést találtak az egyszerre több különböző típusú antidepresszívumot szedők alcsoportja és az emelkedett HbA_{1c} -érték között cukorbetegség körében (hatásnagyság: 0,12; $p = 0,04$). Nem találtak összefüggést az antidepresszívum-szedés és a HbA_{1c} -szint között a nem cukorbeteg csoportban. Továbbá nem találtak kapcsolatot a HbA_{1c} -érték és az antidepresszívum-szedés között azon cukorbetegség körében, akik egyféle antidepresszívumot szedtek (51).

Egyes vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy az antidepresszívumok szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatása függhet a gyógyszer típusától. Deuschle és munkatársai összefoglaló közleményükben arra a megállapításra jutottak, hogy a depresszióban szenvedő nem cukorbetegség szénhidrátháztartása javult SSRI-kezelés hatására, a TCA-t szedő cukorbetegé pedig romlott, illetve az SSRI szedése a nem cukorbetegség körében csökkentette a diabetes kialakulásának rizikóját (52). Yoon és munkatársai metaanalízisükben arra a következtetésre jutottak, hogy az antidepresszívumok használata szignifikánsan növeli a cukorbetegség előfordulási gyakoriságát (RR (relative risk, relatív rizikó): 1,49; 95% CI: 1,29–1,71). Alcsoport-analízis alapján a cukorbetegség kialakulásának rizikója nőtt mind az SSRI-t (RR: 1,35; 95% CI: 1,15–1,58) használók, mind a TCA-t (RR: 1,57; 95% CI: 1,26–1,96) szedők körében (53). Egy nemrég megjelent szisztematikus összefoglaló és metaanalízisben is hasonló eredményeket kaptak. Összefüggést találtak az antidepresszívumok használata és az újonnan felismert cukorbetegség között (RR: 1,27 95% CI: 1,19–1,35; $p < 0,001$) (54).

Fontos megemlíteni, hogy az antidepresszívumok és a diabetes közti kapcsolat vizsgálatát nehezíti, hogy további tényezők is szerepet játszhatnak ebben a folyamatban. Befolyásoló tényező a depresszió súlyossága, az antidepresszívum-kezelés hossza, és a gyógyszer dózisa.

Ezek önmagukban is a 2-es típusú diabetes kialakulásának fokozott kockázatával járnak. *Ander-son* és munkatársai tanulmányukban arra a következtetésre jutottak, hogy azon depressziós betegek körében, akik több mint 2 évig szedtek antidepresszívumot közepes vagy magas napi dózisban, a cukorbetegség kialakulásának kockázata közel kétszer nagyobb volt a gyógyszerrel nem szedő depressziós betegekhez képest (incidenciaarány-szám-hányados = 1,84; 95% CI: 1,35–2,52). Ez az összefüggés mind a triciklikus antidepresszívumot, mind a SSRI-t szedőknél megfigyelhető volt (55). *Kivimäki* és munkatársai populációs alapú vizsgálatának eredményei alapján az antidepresszívumok (SSRI, TCA) kumulatív dózisa pozitív összefüggést mutatott a későbbi cukorbetegség kockázatával és a test-súlygyarapodás mértékével (56).

Egy további longitudinális (18 év) vizsgálatuk eredményei alapján az orvos által diagnosztizált cukorbetegség előfordulása gyakoribb volt az antidepresszívumot szedők között a nem szedőkhöz képest [OR (odds ratio, esély-hányados): 3,10; 95% CI: 1,66–5,78]. Nem találtak összefüggést az antidepresszívum-használat és a nem diagnosztizált diabetes, a magasabb éhomi, illetve OGTT során mért 2 órás értékek között. Ez a vizsgálat felhívja a figyelmet arra, hogy az antidepresszívum felírása miatti gyakoribb orvos-beteg találkozások következtében hamarabb és könnyebben fény derülhet a cukorbetegségre (szűrési torzítás) (57). Eredményeit megerősítette egy 9 évig tartó hosszmetzeti tanulmány (n = 4700), amely egy francia inzulinrezisztencia-szindrómáról szóló epidemiológiai vizsgálat, a D.E.S.I.R. (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) adatait dolgozta fel, és az inzulinérzékenységet is vizsgálta nem cukorbeteg körében. Nem találtak szignifikáns összefüggést az antidepresszívum-használat és az éhomi vércukorszint, a HbA_{1c}-érték, a HOMA-B és HOMA-S index értékének változása között (58).

Brieler és munkatársai retrospektív kohorsz tanulmányukban (n = 1399) arra a következtetésre jutottak, hogy az antidepresszívumok használata (a gyógyszerfelírást vizsgálva) depressziós,

2-es típusú cukorbeteg körében javítja a szénhidrát-anyagcserét. Azoknak a betegeknek, akik antidepresszívumot szedtek, kétszer nagyobb volt az esélyük arra, hogy elérjék a glykaemiás kontrollt azokhoz viszonyítva, akik nem kaptak antidepresszívumot (OR: 1,95; 95% CI: 1,02–3,71). Vizsgálatuk felveti, hogy a szénhidrátház-tartásban fellépő javulás hátterében egyrészt az antidepresszívum-kezelés hatása, másrészt a betegek hangulatában bekövetkező javulás állhat, illetve mindkettő (59).

A szakirodalmat áttekintve láthatjuk, hogy nagyon összetettek és időnként eltérőek a vizsgálati eredmények. Ezek legfontosabb okai a depresszió diagnózisának metodikai, illetve az antidepresszívumok hatásmechanizmusának biokémiai heterogenitásban rejlenek. Az antidepresszívumok szénhidrátház-tartásra gyakorolt hatását számos tényező befolyásolhatja, amelyek tisztázásához további vizsgálatokra van szükség.

Következtetések

A depresszió előfordulása diabeteses betegek között gyakori. Sok beteg esetében nem ismerik fel és nem kezdődik meg időben a kezelés, ami ronthatja a cukorbeteg terápiaival való együttműködését, szénhidrátház-tartását, nőhet a betegek morbiditása és mortalitása. Mindezt fontos a cukorbeteg szűrése depresszió irányába, illetve a depresszió diagnózisa esetén a kezelés mielőbbi megkezdése, amelynek hatására javulhat a betegek adherenciája és szénhidrátház-tartása, ami alapvető a cukorbetegség szövődményeinek megelőzése szempontjából. Irodalmi adatok alapján van összefüggés az antidepresszívumok használata és a diabetes kialakulása között és a gyógyszerek nem egyformán befolyásolják a diabetesben szenvedők anyagcsere-állapotát. A cukorbeteg depressziójának kezelése során elsősorban olyan készítményeket válasszunk, amelyek előnyösek a szénhidrátház-tartásra. Az anyagcserére negatívan ható antidepresszívumok használata esetén javasolt a cukorbeteg gyakoribb ellenőrzése, a diéta szorosabb kontrollja, hogy időben felismerhető legyen a lehetséges metabolikus mellékhatások megjelenése.

Irodalom

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Ninth edition 2019. Available from: <http://www.diabetes-atlas.org> (Letöltés ideje: 2020.01.11.)
2. Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Wittmann I, Kempler P. Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbe-
- tegek epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban - központi regiszter adatbázisának elemzése. *Diabet Hung* 2019;27:205-11. <https://doi.org/10.24121/dh.2019.15>
3. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. Available

- from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/ (Letöltés ideje: 2019.12.10.)
4. Szádóczky E, Papp Zs, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary: Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998;50:153-62. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00056-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00056-1)
 5. Rihmer Z, Gonda X, Eöry A, Kalabay L, Torzsa P. A depresszió szűrése az alapellátásban Magyarországon és ennek jelentősége az öngyilkosság megelőzésében. *Psychiatr Hung* 2012;27:224-32. Available from: <https://lib.semmelweis.hu/sepul/pdf/2012/a547> (Letöltés ideje: 2019.12.10.)
 6. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370:851-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61415-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9)
 7. Rihmer Z, Arató M. Depression and diabetes mellitus. A study of the relationship between serum cortisol and blood sugar levels in patients with endogenous depression. *Neuropsychobiology* 1982;8:315-8. <https://doi.org/10.1159/000117918>
 8. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-78. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>
 9. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006;23:1165-73. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x>
 10. Meurs M, Roest AM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, de Jonge P, Rosmalen JG. Association of depressive and anxiety disorders with diagnosed versus undiagnosed diabetes: An epidemiological study of 90,686 participants. *Psychosom Med* 2016;78:233-41. <https://dx.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000255>
 11. Kivimäki M, Takák AG, Lawlor DB, Batty GD, Singh-Manoux A, Jokela M, et al. Antidepressant use before and after the diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal modeling study. *Diabetes Care* 2010;33:1471-6. <https://doi.org/10.2337/dc09-2359>
 12. Rotella F, Mannucci E. Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:98-104. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.022>
 13. Khaledi M, Haghighatdoost F, Feizi A, Aminorroaya A. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies. *Acta Diabetol* 2019;56:631-50. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01295-9>
 14. Degmečić D, Bacun T, Kovac V, Mioc J, Horvat J, Vcev A. Depression, anxiety and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus – a study of adult patients with type 2 diabetes mellitus in Osijek, Croatia. *Coll Antropol* 2014;38:711-6. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/82a2/96eddeac3d0e1d281d48e2afa3ea0aeef60d.pdf> (Letöltés ideje: 2019.12.10.)
 15. Foran E, Hannigan A, Glynn L. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Irish primary care and the impact of depression on the control of diabetes. *Ir J Med Sci* 2015;184:319-22. <https://doi.org/10.1007/s11845-014-1110-7>
 16. Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, Loba J. Mild cognitive impairment and depressive symptoms in elderly patients with diabetes: Prevalence, risk factors, and comorbidity. *J Diabetes Res* 2014;2014:179648. <https://doi.org/10.1155/2014/179648>
 17. Indelicato L, Dauriz M, Santi L, Bonora F, Negri C, Cacciatore V, et al. Psychological distress, self-efficacy and glycaemic control in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:300-6. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.01.006>
 18. Jacob L, Kostev K. Prevalence of depression in type 2 diabetes patients in German primary care practices. *J Diabetes Complications* 2016;30:432-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.013>
 19. Majdan M, Krajcovicova L, Pekarcikova J, Chereches R, O'Mullane M. Predictors of depression symptoms in patients with diabetes in Slovakia. *Int J Psychiatry Med* 2012;44:351-66. <https://doi.org/10.2190/PM.44.4.e>
 20. Mikaliūkaitienė A, Žagminas K, Juozulynas A, Narkauskaitė L, Silyga J, Jankauskienė K, et al. Prevalence and determinants of anxiety and depression symptoms in patients with type 2 diabetes in Lithuania. *Med Sci Monit* 2014; 20:182-90. <https://doi.org/10.12659/MSM.890019>
 21. Mocan AS, Iancu SS, Băban AS. Association of cognitive-emotional regulation strategies to depressive symptoms in type 2 diabetes patients. *Rom J Intern Med* 2018;56:34-40. <https://doi.org/10.1515/rjim-2017-0037>
 22. Nefs G, Hendrieckx C, Reddy P, Browne JL, Bot M, Dixon J, et al. Comorbid elevated symptoms of anxiety and depression in adults with type 1 or type 2 diabetes: Results from the International Diabetes MILES Study. *J Diabetes Complications* 2019;33:523-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.013>
 23. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med* 2019;17:145. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1373-y>
 24. Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, Bazelmans E, Beekman AJ, Heine RJ, et al. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med* 2010;27:217-24. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02903.x>
 25. Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, San Andrés-Rebollo FJ, Cárdenas-Valladolid J, Abánades-Herranz JC, Carrillo de Santa Pau E, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain (the DIADEMA Study): results from the MADIABETES cohort. *BMJ Open* 2018;8:e020768. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020768>
 26. Sotiropoulos A, Papazafropoulou A, Apostolou O, Kokolaki A, Gikas A, Pappas S. Prevalence of depressive symptoms among non insulin treated Greek type 2 diabetic subjects. *BMC Res Notes* 2008;1:101. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-1-101>
 27. Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimäki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:236-45. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70139-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70139-6)
 28. Hargittay Cs, Márkus B, Vörös K, Tabák GyÁ. A diabetes és a depresszió együttes előfordulása, lehetséges kettirányú kapcsolata és szűrésük jelentősége. *Orv Hetil* 2019;160: 807-14. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31400>
 29. Rihmer Z, Purebl Gy, Faludi G, Halmy L. Az elhízás és depresszió kapcsolatai. *Neuro-Psychopharmacol Hung* 2008;10:183-9. Available from: https://epa.niif.hu/02400/02454/00031/pdf/EPA02454_neurohun_2008_183-189.pdf (Letöltés ideje: 2020.02.04.)
 30. Prescribing and Medicines Team, NHS (National Health Service) Digital. Prescriptions Dispensed in the Community England 2006 to 2016. Available from: <https://files.digital.nhs.uk/publication/s/o/pres-disp-com-eng-2006-16-rep.pdf> (Letöltés ideje: 2020.01.11.)
 31. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use Among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011-2014. National Center for Health Statistics Data Brief 2017; No. 283. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/data-briefs/db283.pdf> (Letöltés ideje: 2020.01.11.)
 32. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
 33. Rachdi C, Damak R, Fekih Romdhane F, Ouertani H, Cheour M. Impact of sertraline on weight, waist circumference and glycemic control: A prospective clinical trial on depressive diabetic type 2 patients. *Prim Care Diabetes* 2019;13:57-62. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.09.003>
 34. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:521-9. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.521>
35. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:157-68. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.1.157>
 36. Ye Z, Chen L, Yang Z, Li Q, Huang Y, He M, et al. Metabolic effects of fluoxetine in adults with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS ONE* 2011;6:e21551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021551>
 37. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61:37-41. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2000/v61s11/v61s1106.aspx> (Letöltés ideje: 2020.01.10.)
 38. Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. *Endocr Rev* 2001;22:565-604. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.5.0440>
 39. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:128-36. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1995-41518-001> (Letöltés ideje: 2020.01.10.)
 40. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 2013;36:3337-45. <https://doi.org/10.2337/dc13-0560>
 41. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-18. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.029>
 42. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007;30:21-6. <https://doi.org/10.2337/dc06-0947>
 43. Hasnain M, Vieweg WV, Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgrad Med* 2012;124:154-67. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2577>
 44. Song HR, Woo YS, Wang HR, Shim IH, Jun TY, Bahk WM. Does mirtazapine interfere with naturalistic diabetes treatment? *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:588-94. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000183>
 45. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults. *P T* 2016;41: 164-72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771085/#b7-ptj4103164> (Letöltés ideje: 2020.02.29.)
 46. European Medicines Agency. Mysimba. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mysimba> (Letöltés ideje: 2020.02.29.)
 47. Sayuk GS, Gott BM, Nix BD, Lustman PJ. Improvement in sexual functioning in patients with type 2 diabetes and depression treated with bupropion. *Diabetes Care* 2011;34:332-4. <https://doi.org/10.2337/dc10-1714>
 48. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007;30:459-66. <https://doi.org/10.2337/dc06-1769>
 49. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;227:467-77. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-2972-5>
 50. Kammer JR, Hosler AS, Leckman-Westin E, DiRienzo AG. Use of antidepressant medications not associated with A_{1c} among individuals with diabetes in NHANES sample. *Prim Care Diabetes* 2016;10:360-8. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.03.004>
 51. Kammer JR, Hosler AS, Leckman-Westin E, DiRienzo G, Osborn CY. The association between antidepressant use and glycemic control in the Southern Community Cohort Study (SCCS). *J Diabetes Complications* 2016;30:242-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.017>
 52. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:60-5. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835a4206>
 53. Yoon JM, Cho EG, Lee HK, Park SM. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: A meta-analysis. *Korean J Fam Med* 2013;34:228-40. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2013.34.4.228>
 54. Salvi V, Grua I, Cerveri G, Mencacci C, Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users - A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12:e0182088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182088>
 55. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08071065>
 56. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2010;33:2611-6. <https://doi.org/10.2337/dc10-1187>
 57. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, Ebmeier KP, Vahtera J, Virtanen M, et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? *Biol Psychiatry* 2011;70:978-84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.008>
 58. Azevedo Da Silva M, Dugravot A, Balkau B, Roussel R, Fumeron F, Elbaz A. Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycated haemoglobin, b-cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort. *Int J Epidemiol* 2015;44:1927-40. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv153>
 59. Brieler JA, Lustman PJ, Scherrer JF, Salas J, Schneider FD. Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Fam Pract* 2016;33:30-6. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmv100.r>



LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990

az orvostudomány szolgálatában

Traumatikus életesemények és evészavarok kapcsolata – terápiás lehetőségek

KOVÁCS-TÓTH BEÁTA, TÚRY FERENC

THE RELATIONSHIP OF TRAUMATIC EXPERIENCES AND EATING DISORDERS – THERAPEUTICAL OPTIONS

Az evészavarok (főleg a bulimia nervosa és a falászavar) etiológiájában fontos szerepet játszanak a traumatikus előzmények (szexuális, fizikai, érzelmi abúzus, elhanyagolás). A traumatizáció súlyos következményekkel jár, melyeket a megrázkódtatás egyes paraméterei, valamint egyéb rizikó- és protektív tényezők, továbbá a traumát átélt személy rezilienciája is befolyásol. A következmények számos pszichés és szomatikus megbetegedéshez vezethetnek, valamint az életút során bármikor bekövetkező reviktimizációt is okozhatnak.

A traumatikus előzményekre vonatkozó adatok feltárása lényeges az evészavarok esetében is. Amennyiben az evészavar hátterében traumás események explorálhatók, akkor a terápia során az evészavarok tekintetében a specifikus terápiás elemek mellett a traumaterápiákra vonatkozó általános irányelvek a követendők. A biztonságot jelentő terápiás kapcsolat alapvető. A terápiás lehetőségek széles körűek, a pszichodinamikus megközelítések mellett a kognitív viselkedésterápiára épülő újabb módszerek is ajánlottak, mint a dialektikus viselkedésterápia, vagy az integratív kognitív-analitikus terápia. A hipnoterápia alkalmazása is hasznos lehet.

In the etiology of eating disorders (especially bulimia nervosa and binge eating) traumatic experiences (sexual, physical, emotional abuse, neglect) play an important role. Traumatization can have a serious impact, which is influenced by the parameters of the traumatization, risk and protective factors, and the resiliency of the traumatized patient. The consequences may lead to the development of specific psychiatric and somatic disorders, and may cause lifetime revictimization. The exploration of data related to the traumatization is essential in eating disorders as well. If traumatic experiences can be detected in the background of eating disorders, the targeted therapy of eating disorders while applying its specific elements should also follow the guidelines of the general trauma-therapy. Providing safety in therapeutic relationship is fundamental.

The therapeutic options are extensive. Along with psychodynamically oriented therapies, the newer methods based on cognitive-behavioral therapy (e.g., dialectic behavior therapy, integrative cognitive analytic therapy) are also proposed. Hypnototherapy can also be useful.

**traumatizáció, evészavarok,
bulimia nervosa, falászavar,
pszichoterápia**

**traumatization, eating disorders,
bulimia nervosa, binge eating disorder,
psychotherapy**

KOVÁCS-TÓTH Beáta: Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Magatartástudományi Intézet/University of Debrecen, Institute of Behavioural Sciences; Debrecen.

dr. TÚRY Ferenc (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet/Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences; H-1085 Budapest, Üllői út 26.
E-mail: turyferenc@gmail.com

Érkezett: 2019. július 15.

Elfogadva: 2019. augusztus 6.

<https://doi.org/10.33616/lam.30.017>

A traumatikus eseményeket csoportosíthatjuk aszerint, hogy hány embert, illetve csoportot (egyéni vagy kollektív traumatizáció) érintenek. Megkülönböztetünk imperzsonális (nem ember általi) és interperszónális (ember által elkövetett) traumákat. Interperszo-

nális kollektív traumák többek között a háborúk vagy népirtások, míg imperszónális, akár több embert érintő traumatikus események például a természeti katasztrófák. Interperszónális, ember által okozott egyéni traumatikus élmény a családon belüli erőszak, az idegen által az utcán elkö-

vetett erőszakos cselekedet, vagy a kortársközösségekben előforduló bullying (terrorizálás, megfélemlítés). A felsorolt traumatípusok következményeiket tekintve eltérőek. Az egyéni interpersonális traumákat sokkal nehezebb feldolgozni.

A traumatizációt csoportosíthatjuk időbeli jellemzői alapján is. Az 1-es típusú traumatizáció egyszeri, váratlan, hirtelen bekövetkező, körülírt eseményt jelent, ilyen például egy autóbaleset vagy egy utcai rablás. Ezzel szemben a 2-es típusú traumatizáció hosszan tartó és ismétlődő eseményeket jelent, melynek során nem elég túlélni és feldolgozni a traumát, mert az áldozat tudja, hogy mindez újra be fog következni (1). Komplex traumatizáció során a gyermekkel szembeni rossz bánásmód különböző típusai egy időben vagy egymást követően fordulnak elő, amelynek következményei igen súlyosak lehetnek a fejlődésre (2, 3).

Szexuális, fizikai, pszichológiai abúzus és elhanyagolás

A WHO meghatározása alapján gyermekbántalmazás alatt olyan viselkedésformákat értünk, melyek valós vagy lehetséges veszélyt jelentenek a gyermek egészségére, fejlődésére, túlélésére, vagy emberi méltóságára. Ennek alapján a gyermekbántalmazásnak négy típusát különböztetjük meg: fizikai bántalmazás, szexuális bántalmazás, érzelmi bántalmazás, valamint az elhanyagolás (4). Ezeket a bántalmazásformákat jellemzően olyan személy

követi el, aki felelős a gyermek iránt, illetve akiben a gyermek megbízik. A gyermek soha nem tehető felelőssé a bántalmazásért (1).

Fontos megemlíteni egy ötödik traumatípust is, amikor a gyermek szemtanúja valaki más bántalmazásának.

A látvány félelemmel és a tehetetlenség érzésével töltheti el a gyermeket, s ezáltal traumatizáló hatású lehet (1).

Bántalmazásformák előfordulási gyakorisága a gyermek- és felnőttépeesség körében

A WHO adatai szerint Európában a gyermekek 23%-a szenved el fizikai bántalmazást, 9,6%-uk szexuális bántalmazást, érzelmi bántalmazást pedig a gyermekek 29%-a. A fizikai elhanyagolás prevalenciája világszerte 16,3%, míg az érzelmi elhanyagolás gyermekek között 18,4% (5). Az

USA-ban és az Egyesült Királyságban a családon belüli bántalmazás látványának az előfordulását 10-20%-ra becsülik (1, 6).

Az elmúlt évtizedben fokozott érdeklődés figyelhető meg a traumatikus események megjelenésének és hatásának témakörével kapcsolatban a fiatalok körében. Becsült érték szerint az USA-ban a fiatalok 26%-a volt szemtanúja traumatikus eseménynek, vagy már tapasztalt ilyet 4 éves kora előtt (7).

A felnőttek körében végzett reprezentatív kérdőíves vizsgálat során az USA-ban a népességben a szexuális abúzus gyakoriságát férfiak között 14,2%-osnak, nők között 32,3%-osnak találták, míg a fizikai abúzus férfiak között 22,2%, nők között 19,5% volt (8). Németországi reprezentatív mintában felnőttek között a legalább mérsékelt érzelmi elhanyagolás a résztvevők több mint 10%-át érintette, a legalább mérsékelt testi elhanyagolás gyakorisága pedig 20%-nál több volt (9). Hazai adatok szerint a nők 8%-a átélt gyermekkori szexuális zaklatást (10).

Az utóbbi évtizedekben a gyermekkori bántalmazásformák meghatározására egyre komplexebb és kiterjedtebb fogalmakat használnak. Az ártalmas gyermekkori élményekkel kapcsolatos (adverse childhood experience, ACE) nemzetközi kutatásokban az addig vizsgált bántalmazási formák (érzelmi, fizikai, szexuális bántalmazás, érzelmi és fizikai elhanyagolás) felmérésén túl, a diszfunkcionális családi körülményeket is vizsgálják mint a gyermek életére negatívan ható ártalomtípusokat. Diszfunkcionális családi körülmények lehetnek: a különélés/válás, az anya elleni erőszak, a szerhasználó családtag, a mentálisan beteg vagy öngyilkosságot megkísérelt családtag, a börtönbüntetést töltött családtag. Az ártalmas gyermekkori élményekkel kapcsolatos nemzetközi reprezentatív felmérések a gyermekbántalmazás különböző formáinak általános prevalenciáját 14–35% közé teszik. Egy magyarországi, nagyobb elemszámú (n = 1200), felnőttek körében végzett felmérés szerint a felnőttek mintegy 25%-a számolt be ACE-ről, 5%-uk négy vagy több ACE-t élt át. A gyermekbántalmazás leggyakoribb formája az érzelmi (5%) és a fizikai bántalmazás (5%) volt. A leggyakoribb gyermekkori diszfunkcionális élmény a szülők válása (13%), illetve a családon belüli szerhasználat (11%) volt (11).

Az eltérő adatok értelmezésekor meg kell említeni a kutatómódszertani különbségeket. Az adatokban mutatkozó eltérések egy része abból fakad, hogy a traumatizáció felmérésére különböző mérőeszközöket használnak. A hazai ACE-vizsgálat során például országos reprezentatív mintát értékelték szűrő kérdőívekkel, az adatfelvétel kérdezőbiztosok voltak.

Az evészavarok, főleg a bulimia nervosa és a falászavar etiológiájában fontos szerepet játszanak a traumatikus előzmények.

A komplex traumatizáció szerepe a különböző kórképekben

A traumák számos gyermek- és felnőttkori szomatikus és mentális betegség hátterében szerepet játszhatnak. A DSM-5 betegségeosztályozási rendszere (12) a traumával és a stresszrel összefüggő zavarok körében tárgyalja a reaktív kötődési zavart, a gátolatlan társas kapcsolati zavart, a poszttraumás stressz zavart (PTSD), az akut stressz zavart és az alkalmazkodási zavarokat. Fontos tudni azonban, hogy ezek a zavarok nem fedik le a komplex traumatizáció következményeként előforduló pszichés és szomatikus problémák széles körét. Számos egyéb pszichiátriai kórkép megjelenhet a különböző traumatizációt elszenvedetteknél, így például szorongásos, affektív, kötődési zavarok, addiktív viselkedésformák, disszociatív és szomatoform zavarok, szexuális, evés- és viselkedési zavarok. Emellett különféle szomatikus és pszichoszomatikus zavarok is felléphetnek (2, 3).

Egyre több bizonyíték van arra, hogy a súlyos és komplex gyermekkori traumatizáció szerepet játszik a borderline személyiségzavar (BPD) etiológiájában (13, 14). Egy magyarországi felmérésben az ártalmas gyermekkori élmények a BPD-s betegek körében gyakrabban fordultak elő, mint a depressziós és egészséges kontrollcsoportban. A BPD-s betegek súlyos szexuális bántalmazásról számoltak be, több fizikai és érzelmi visszaélést tapasztaltak (15). A BPD említése a jelen összefoglalás keretei között azért látszik indokoltnak, mert az evészavarok egyik jelentős altípusa, a multiimpulzív altípus (lásd alább) ezzel a személyiségzavarral társul.

A traumatizáció egyik lehetséges következménye: az evészavar

Az evészavarok példáján keresztül mutatjuk be, hogy a traumák milyen mechanizmusok közvetítésével járulhatnak hozzá a különböző szomatikus és mentális zavarok kialakulásához.

A létfenntartást szolgáló evés a mai kultúrában, a fogyasztói társadalom nyomása alatt könnyen válhat pszichológiai tényezők miatt zavarttá, ezért az evészavarok a civilizációs betegségek között is számontarthatók. Ennek hátterében az az antropológiai tény áll, hogy az evés és az étel sok érzelmi jelentéssel telített. A testalaknak, a test megjelenítésének is fontos kulturális háttere van – gondoljunk csak a karcsúságideál dominanciájára (16).

A leggyakoribb evészavar az elhízás. Mivel ennek hátterében komplex tényezők állnak, sok

a szomatikus vonatkozás (endokrinológiai, anyagcsere-elváltozások stb.), ezúttal a ma már klasszikusnak számító anorexia nervosára (AN) és a bulimia nervosára (BN) koncentrálunk. Ezek altípusai között meg kell említeni a borderline személyiségzavaron alapuló, többféle impulzuskontroll-zavarral (kleptománia, alkohol-, drogabúzus, önsebzés, öngyilkossági kísérletek, szexuális gátlástalanság) jellemezhető multiimpulzív AN-t és BN-t. Erre az alcsoportra különösen jellemző a traumatizáció (17). Ennek szerepét kiemelték a BN-hez közeli, új kórképnek számító falászavarban is (binge eating disorder, BED; 18).

Az evészavarok patomechanizmusára vonatkozóan a multidimenzionális megközelítést ajánlják, ami a biopszichoszociális betegségmodellel alapul. Eszerint a szomatikus, pszichológiai és társadalmi-kulturális tényezők egyaránt szerepet játszanak az evészavarok kialakulásában.

A traumatizáció szerepe evészavarokban

A traumák szerepe számos pszichiátriai betegségben nyilvánvaló, s ez az evés zavaraira is érvényes. Az evészavarban szenvedő felnőttek között végzett vizsgálatokat értékelő metaanalízis alapján az derült ki, hogy a gyermekkori érzelmi elhanyagolás gyakorisága 53,3% volt, a fizikai elhanyagolás pedig 45,4% (19). A kezelésben részt vevő serdülők egyharmada életében már átélt egy vagy több traumát, például zaklatást, halálesetet vagy veszteséget, szexuális bántalmazást (20). A bántalmazást elszenvedettek körében nagyobb a pszichiátriai zavarok komorbiditása és az öngyilkossági veszélyeztetettség. A gyermekkori bántalmazásnak kitett evészavaros betegeknél korábban kezdődött az evészavar, a zavar súlyosabb formájától szenvednek, és gyakoribb a túlevés és purgálás, mint azoknál az evészavarosoknál, akik nem számoltak be gyermekkori bántalmazásról (21).

Az AN és a BN mellett a felnőttkori elhízás és a BED hátterében is fontos tényező lehet a traumatizáció. Elhízott személyek között a gyermekkori érzelmi és szexuális bántalmazás, valamint az elhanyagolás gyakoribbnak bizonyult egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva (18). Ha falásrohamok is jelen voltak a tüneti képben, az érzelmi bántalmazás és az elhanyagolás gyakorisága nagyobb volt.

A gyermekbántalmazásnak négy típusát különböztetjük meg: fizikai, szexuális, érzelmi bántalmazás, valamint elhanyagolás.

Traumatiszációt elszenvedett evészavaros betegek esetében a terápia első részében tünetorientált munka folyik, majd a háttértényezők feltárása.

A traumatizáció általában aspecifikus kockázati tényezőként jelenik meg az evészavarral rendelkező beteg kórelőzményében, így cirkuláris oksági szerepe lehet egy komplex patomechanizmus részeként. Ha viszont evéssel kapcsolatos területen tapasztalt a beteg traumát, akkor az összefüggés természetesen szoros is lehet (például az étkezésekhez társuló szülői agresszió, kényszerítés, büntetés; vagy orális szexuális aktivitásra kényszerítés következtében jelentkező bulimiás hányások).

A kontroll kérdése az evészavarokban központi jelentőségű, ezért a szülői kontroll mértéke, a kontroll gyakorlásával összefüggő bántalmazások fontos szerepet játszhatnak a tünetek jelentkezésében. Egy vizsgálat során az derült ki, hogy a kontrollcsoporttal összevetve, az evészavaros csoportban nagyobb a traumatizáció aránya, és a szülői kontrollt is intenzívebbnek élték meg a betegek. Az észlelt szülői gondoskodás mértéke alacsonyabb volt. Mindezek interperszonális bizonytalansághoz vezethetnek, ami fontos kockázati tényező (22). Egy másik vizsgálatban a traumatizáció és az evészavarok között az érzelmszabályozási zavar és a disszociáció mediáló szerepe volt lényeges. A gyermekori érzelmi bántalmazás nehézségeket okoz azáltal, hogy tartós negatív hatást gyakorol az egyén azon képességére, hogy hatékonyan tudja szabályozni az érzelmeit. A gyermek érzelmi állapotaira való nem megfelelő gondozói reakció ahhoz vezet, hogy a gyermek a saját érzelmi állapotait nem tanulja meg azonosítani, vagy hibásan ismeri fel azokat, s ez idővel negatívan befolyásolhatja az egyén érzelmszabályozási és toleranciaképességét. Az evészavar elősegítheti az elkerülést, a figyelemelterelést vagy az érzelmek tompítását azok számára, akiknek az érzelmi bántalmazás következtében gyermekkorukban nem volt lehetőségük ezt megtanulni (23).

A mediáló mechanizmusok között a disszociáció lényeges lehet. Ennek pszichoform és szomatofom típusa különíthető el. Az evészavarban szenvedők körében mindkét típusú disszociáció aránya magasabb volt, mint egészséges kontrollszemélyek között (24). Ez különösen a bulimiás tünetekkel rendelkezők között volt jelentős. A disszociatív tünetként felfogható „belső hangok” jelentkezése is általában traumatikus előzményen alapul (25).

A disszociáció a komplex traumatizáció egyik leggyakoribb kísérőjelensége. A trauma eredetű

zavaroknál a legújabb traumamodellek a disszociációt tekintik a legfontosabb patomechanizmusnak (26, 27). A személyiség elsődleges, másodlagos és harmadlagos strukturális disszociációját különböztetik meg, ahol az elsődleges strukturális disszociáció azt jelenti, hogy a személyiség traumatizáció esetén egy, a mindennapi életvezetésért felelős, látszólag normális személyiségre (apparently normal personality, ANP) és egy traumaemléket hordozó érzelmi személyiségrészre (emotional personality, EP) tagolódik. Ez történik PTSD-ben. Másodlagos strukturális disszociáció esetén egy ANP és több traumatizációval összefüggő EP található, míg a harmadlagos strukturális disszociációban több ANP és több EP jelenik meg.

A disszociáció jelentősége az evészavarokban a fenti, a traumatizáció kapcsán általánosnak tekinthető megfontolásokon túl leginkább az, hogy több evészavartünet disszociatív jellegű lehet, például a bulimiás hányások sokszor „transzállapotban” zajlanak, vagy az AN-ben szenvedő betegeknek a testükhöz való viszonya is disszociációt mutathat. Néha disszociatív identitászavar (régőbbi nevén multiplex személyiségzavar) is fellelhető az evészavarok hátterében.

A traumaterápia általános elvei

Ha a különböző pszichopatológiai jelenségek mögött traumatizáció áll, akkor ennek terápiás következményei is vannak: lényeges lesz a traumaterápiák elemeinek alkalmazása. Függetlenül a következményes kórképektől, a traumák feldolgozásának vannak általános irányelvei. Általánosságban elmondható, hogy traumatikus előzmények esetében azok a pszichoterápiák, amelyek nem célzottan a traumatikus emlékek feltárására és feldolgozására irányulnak, nem ajánlottak (28).

Evészavarok esetében ajánlott a terápiás megközelítés

A terápia indításakor a kapcsolat megalapozása igen lényeges, a további munka ennek függvénye lehet. Traumatizációt elszenvedett evészavaros betegek esetében általános elv, hogy a terápia alapvetően két részre osztható. Az első részben tünetorientált munka folyik (például AN-ben a szomatikus rehabilitáció, az evéssel kapcsolatos szokások rendezése, a testsúlynövelés elindítása). Ezt követően kerülhet sor a háttértényezők feltárására, ha már tünetredukció történt, és a

beteg kellően stabil a feljövő traumatikus élmények elviseléséhez. A gyakorlatban ez a két rész sokszor nem válik szét élesen, azaz a tünetekre koncentráció kezdeti feladatai mellett a pszichológiai hátteret is érintjük például egy-egy próbaértelmezéssel – azaz a két stratégia párhuzamosan haladhat.

Fázisorientált terápia

Traumatizált evészavaros betegekkel való terápiás munka során a traumatizációt elszenvedett betegekkel hatékonyan működő fázisorientált terápia követhető, mely három szakaszra bontható. Az *első szakaszban* alapvető a terápiás kötődés elmélyítése, a stabilizálás, az erősítés, a tünetredukció, a problémákra, tünetekre vonatkozó edukálás, valamint az érzelmszabályozási mechanizmusok fejlesztése (29–31). Ebben a szakaszban addig nem facilitáljuk a traumatikus élményekkel való munkát, amíg a beteg kellően nem stabil az ezzel járó érzelmi terheléshez. A stabilizációt elősegítő feladatokat ismételni kell, valamint a megnyugtatóra és az önszabályozásra kell fókuszálni. Ilyen, stabilizációt elősegítő technikákat ír le *Linehan* (32) magyarul is megjelent könyvében, melyeket különösen a BN-ben és a BED-ben szenvedő betegeknél ajánlott használni. Ide tartoznak az étkezési szabályok, a családtagok viselkedése, a testsúlyellenőrzés, vagy a testi aktivitás, sportolás, munkavégzés szabályozása.

A terápia *második szakaszában* a traumatikus emlékek feltárása és feldolgozása történik. A traumafeldolgozás során olyan terápiás technikákat kell alkalmazni, amelyek alkalmasak arra, hogy kifejezzék a traumás élményeket. Erre csak akkor kerülhet sor, ha a beteg kellően stabil a feljövő sokszor nehéz, elárasztó, traumatikus emlékek elviseléséhez. Szem előtt kell tartani, hogy a traumatikus gyermekkori előzmények miatt számtalan tünet lehet jelen és a feltárást mindig a beteg teherbírásához kell illeszteni (29–31). Evészavaros betegeknél ebben a szakaszban is fontos, hogy tünetrosszabbodás esetén lassítani kell a folyamatot, tekintettel arra, hogy szomatikusan veszélyeztető állapot is kialakulhat.

A traumafeldolgozás *harmadik szakasza* az integráció. Az integráció szakaszában az látható, hogy a beteg megtanul együtt élni mind a pozitív, mind a negatív érzésekkel, gondolatokkal, kívánságokkal. A fekete-fehér gondolkodást, ami korábban jellemezte a traumát elszenvedetteket, felváltja az integrált és árnyalt gondolkodás (29, 31).

Kognitív viselkedésterápiás módszerek

A kognitív viselkedésterápiás módszerek között speciális jelentősége van a *dialektikus viselkedésterápiának*, amely a képességek fejlesztését célozza, csökkenti a maladaptív viselkedésformákat és életvezetési tanácsokat is nyújt. Ez leginkább BN-ben és BED-ben ajánlott, mert e betegek között a traumatizáció fontos szerepet játszik a tünetek kialakulásában. A módszer különösen a borderline személyiségzavarral rendelkező betegek számára lehet hatékony, ezt kontrollált vizsgálatok is alátámasztják (33). A fenti két evészavartípus mellett krónikus AN-ben is igazolták a hatékonyságát (34).

Az *integratív kognitív analitikus terápia* a kognitív viselkedésterápiás és a pszichodinamikus megközelítést integrálja. Az érzelmekkel való munka, az érzelmi állapot és a tünetek közötti kapcsolat elemzése központi szerepet tölt be. A tüneti viselkedés javításán túl fejleszti az érzelmszabályozást (35).

Szintén hasznos lehet a PTSD-vel szövődött evészavarok kezelésében a *kognitív feldolgozási terápia* (cognitive processing therapy, CPT), amelynek hatékonyságát ma már bizonyítékok is alátámasztják (28, 36).

Hipnoterápia

A *hipnoterápia* a traumák feldolgozásában a módszer elterjedésének kezdeti korszaka óta alkalmas eszköz lehet. A legkülönbözőbb pszichiátriai zavarokban hatékony lehet a hipnózis – az evészavarok között leginkább BN-ben, mert a bulimiás betegek hipnotikus fogékonysága jóval magasabb, mint az anorexiásoké, vagy az átlagnépességé (37). Fontos adat, hogy az evészavarok (általában traumatizált) multiimpulzív alcsoportjában a hipnotikus fogékonyság még magasabb (38).

A traumatizáció, a disszociáció mechanizmusa és a hipnoterápia hatékonysága között komplex kapcsolat van. A disszociatív kapacitás összefügg a hipnotikus fogékonysággal, ami szintén disszociáción alapul a hipnózis neodisszociációs hipotézise értelmében. A disszociáció különösen BN-re jellemző, mert a falásrohamok során je-

A traumafeldolgozás során a terápiában lényeges olyan speciális technikák alkalmazása, amelyek segítik a traumás élmények explorációját és feldolgozását.

lentkező transzállapot, tudatbeszűkülés ilyen mechanizmust takar.

A hipnoterápia kétirányú lehet. A tünetorientált módszerek főleg kognitív viselkedésterápiás technikákat jelentenek. A belátásorientált módszerek a klinikailag releváns élményeket igyekeznek megközelíteni: ilyenek a különböző imaginatív, hipnoanalitikus módszerek, a hipnotikus álom, az érzelmi híd technikája, a korregresszió. Az imaginatív módszerek között külön helyet foglal el a catathym imaginatív pszichoterápia, amely szimbolikus jelentésű képzeletbeli képek megjelenítését és feldolgozását jelenti.

A traumafeldolgozás egyéb módszerei között említést érdemelnek a szimbolikus tartalmakkal dolgozó módszerek, például a művészetterápia. A traumatikus élmények verbális feldolgozása sokszor nehéz, s a nonverbális technikák megkönnyíthetik a terápia folyamatát. Új és hatékony módszer az eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) (39). Meg kell említeni még az interperszonális pszichoterápiát (IPT), amely az evészavarok terápiájában bizonyítottan hatékony, és a beteg számára fontos interperszonális kapcsolatok állnak a fókuszában, s ennyiben rokonítható a családterápiával (40).

Megbeszélés

Irodalmi áttekintésünk célja az volt, hogy felhívjuk a szakemberek figyelmét a traumatizáció lehetséges szerepére az evészavarok etiológiájában. Természetesen nem lineáris okságot kell feltételeznünk, hanem a biopszichoszociális betegségmodellnek megfelelően több tényezőnek lehet jelentősége a cirkuláris okságnak megfelelően. A traumatizáció jelenthet például kockázatot a betegségfolyamatban, vagy kiváltó (trigger) hatást is. Ezért a traumatizáció szerepét a komplex betegségképe ágyazottan, az egyéb tényezőkkel való kölcsönhatásban célszerű értelmezni.

Irodalom

1. Kuritárné Szabó I. A gyermekkori családon belüli traumatizáció következményei. In: Kuritárné Szabó I, Tisljár-Szabó E (eds.). *Úgy szerettem volna, ha nem bántottak volna. A családon belüli gyermekkori traumatizáció: elmélet és terápia.* Budapest: Oriold és Társai Kiadó; 2015. p. 13-52. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30745>
2. Cook A, Blaustein M, Spinazzola J, van der Kolk B. Complex trauma in children and adolescents: White paper. Allston, MA. *National Child Traumatic Stress Network, Complex Trauma (NCTSN) Task force*; 2003. <https://doi.org/10.1037/e404122005-001>
3. Cook A, Blaustein M, Spinazzola J, van der Kolk B. Komplex traumatizáció gyermek és serdülőkorban. In: Kuritárné Szabó I, Molnár J, Nagy A (eds.). *Trauma-eredetű disszociáció. Elmélet és terápia.* Budapest: Oriold és Társai Kiadó; 2018. p. 31-78. <https://doi.org/10.1556/0016.2016.71.4.8>
4. Butchart A, Phinney A, Mian M, Furriss T. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. Geneva: WHO; 2006.
5. Sethi D, Bellis M, Hughes K, Gilbert R, Mitis F, Galea G. European report on preventing child maltreatment. Geneva: World Health Organization; 2013. <http://www.who.int/publications/maltreatment>

Az evészavaros betegek gondozása során kiemelt jelentősége van a diagnosztikus munkának, amelyben hangsúlyt kell fektetni a traumatikus előzmények megfelelő explorálására. Ehhez a klinikai interjú mellett a pszichodiagnosztikai eljárások, valamint a traumatikus eseményekre vonatkozó szűrő kérdőívek alkalmazása ajánlott (ezek áttekintésére a jelen összefoglalásban nincs mód). Amennyiben az evészavar hátterében traumatikus előzmények explorálhatóak, akkor a kezelés megtervezésekor az evészavar tekintetében a specifikus terápiás elemek mellett a traumaterápiákra vonatkozó általános irányelvek lehetnek mérvadóak.

A traumatizáció lehetséges szerepének felmerülésekor a terápia tervezésekor figyelembe kell venni azokat az általános elveket, amelyeket a kórképektől függetlenül alkalmazni célszerű. Az első szempontok között a terápiás kapcsolat kiépítése és teherbírásának erősítése kiemelt jelentőségű lehet. Az is lényeges, hogy a terápia során kerülni kell a traumák újbóli átélése folytán bekövetkező retraumatizációt, éppen ezért a traumafeldolgozást csak akkor ajánlott elkezdeni, ha a beteg kellően stabil, egyéb esetekben az emlékek megjelenésekor csillapító intervenciókat alkalmazunk.

Amennyiben az evészavar hátterében traumatikus életesemények is fellelhetők, akkor a két-fázisú modell használata ajánlott, mely szerint az elsődleges cél az evési szokások és a testsúly helyreállítása a szomatikus veszélyek miatt, valamint a terápiás kapcsolat megalapozása. Ezt követően kerülhet sor a háttértényezők feltárására és kezelésére. A kezelésben több pszichoterápiás módszer is hatékonynak bizonyult. A leginkább ajánlott a különböző módszerek integrálása. A fázisorientált terápia alapvetőnek tekintendő minden traumatizált beteg esetében. A traumafeldolgozás során a terápiában lényeges olyan speciális technikák alkalmazása, amelyek segítik a traumás élmények explorációját és feldolgozását.

- euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/217018/European-Report-on-Preventing-Child-Maltreatment.pdf. Letöltés ideje: 2019. 7.13.
https://doi.org/10.1163/2210-7975_hrd-9841-3042
6. Gilbert R, Kemp A, Thoburn J, Sidebotham P, Radford L, Glaser D, et al. Child Maltreatment 2: Recognising and responding to child maltreatment. *Lancet* 2009;373:167-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61707-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61707-9)
 7. Briggs-Gowan MJ, Ford JD, Fraleigh L, McCarthy K, Carter AS. Prevalence of exposure to potentially traumatic events in a healthy birth cohort of very young children in the northeastern United States. *J Traumatic Stress* 2010;23:725-33. <https://doi.org/10.1002/jts.20593>
 8. Briere J, Elliott DM. Prevalence and psychological sequelae of self-reported childhood physical and sexual abuse in a general population sample of men and women. *Child Abuse Negl* 2003;27:1205-22. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2003.09.008>
 9. Witt A, Brown R, Plener PL, Brähler E, Fegert JM. Child maltreatment in Germany: prevalence rates in the general population. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2017;11:47. <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0185-0>
 10. Tóth O. Erőszak a családban. Budapest: TÁRKI; 1999.
 11. Ujhelyi Nagy A, Kuritárné Szabó I, Hann E, Kósa K. Measuring the prevalence of adverse childhood experiences by survey research methods. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:1048. <https://doi.org/10.3390/ijerph16061048>
 12. American Psychiatric Association (APA). DSM-5. Arlington VA: APA; 2013. Magyar változat: DSM-5 referencia kézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz. Budapest: Oriold és társai; 2013.
 13. Bandelow B, Krause J, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Psychiatry Res* 2005;134:169-79. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.07.008>
 14. Kuritárné Szabó I. Borderline személyiségzavar. Tünettan, etiológia, terápia. Budapest: Medicina Kiadó; 2008.
 15. Merza K, Papp G, Kuritárné Szabó I. The role of childhood traumatization in the development of borderline personality disorder in Hungary. *Eur J Psychiatr* 2015;29:105-18. <https://doi.org/10.4321/s0213-61632015000200002>
 16. Forgács A. Az évés lélektana. Harmadik kiadás. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2018. <https://doi.org/10.1556/9789634541752>
 17. Lacey JH, Evans C. The impulsivist: a multi-impulsive personality disorder. *Br J Addict* 1986;81:641-9. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1986.tb00382.x>
 18. Amianto F, Spalatro A, Rainis M, Andriulli C, Lavagnini L, Abbate-Daga G, et al. Childhood emotional abuse and neglect in obese patients with and without binge eating disorder: Personality and psychopathology correlates in adulthood. *Psychiatry Res* 2018;269:692-9. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.089>
 19. Pignatelli AM, Wampers M, Lorieo C, Biondi M, Vanderlinden J. Childhood neglect in eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Dissociation* 2017;18:100-15. <https://doi.org/10.1080/15299732.2016.1198951>
 20. Hicks White AA, Pratt KJ, Cottrill C. The relationship between trauma and weight status among adolescents in eating disorder treatment. *Appetite* 2018;129:62-9. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.06.034>
 21. Molendijk ML, Hoek HW, Brewerton TD, Elzinga BM. Childhood maltreatment and eating disorder pathology: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Psychol Med* 2017;19:1-15. <https://doi.org/10.1017/s0033291716003561>
 22. Monteleone AM, Ruzzi V, Patriciello G, Pellegrino F, Cascino G, Castellini G, et al. Parental bonding, childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: an investigation of their interactions. *Eat Weight Disord* 2019. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00649-0>
 23. Moulton S, Newman E, Power K, Swanson V, Day K. Childhood trauma and eating psychopathology: a mediating role for dissociation and emotion dysregulation? *Child Abuse Negl* 2015;39:167-74. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.07.003>
 24. Palmisano GL, Innamorati M, Susca G, Traetta D, Sarracino D, Vanderlinden J. Childhood traumatic experiences and dissociative phenomena in eating disorders: level and association with the severity of binge eating symptoms. *J Trauma Dissociation* 2017;19:88-107. <https://doi.org/10.1080/15299732.2017.1304490>
 25. Pugh M, Waller G, Esposito M. Childhood trauma, dissociation, and the internal eating disorder 'voice'. *Child Abuse Negl* 2018;86:197-205. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.10.005>
 26. Van der Hart O, Nijenhuis ERS, Steele K, Brown D. Trauma-related dissociation: conceptual clarity lost and found. *Austr New Zeal J Psychiatry* 2004;38:906-14. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2004.01480.x>
 27. Van der Hart O, Nijenhuis ERS, Steele K, Brown D. Traumával összefüggő disszociáció: a konceptuális világosság elveszett és megtaláltatott. In: Kuritárné Szabó I, Molnár J, Nagy A (eds.). Trauma-eredetű disszociáció. Elmélet és terápia. Budapest: Oriold és Társai Kiadó; 2018. p. 79-100. <https://doi.org/10.1556/0406.19.2018.019>
 28. National Institute for Health and Care Excellence: Post-traumatic stress disorder. Evidence reviews for psychological, psychosocial and other non-pharmacological interventions for the treatment of PTSD in adults. *NICE guideline* 116, 2018.
 29. Van der Hart O, Nijenhuis ERS, Steele K. The haunted self: structural dissociation and the treatment of chronic traumatization. New York: Norton WW & Company; 2006. <https://doi.org/10.1080/15299730802226118>
 30. Herman JL. Trauma és gyógyulás. Budapest: Háttér Kiadó – Kávé Kiadó – NANE Egyesület; 2003.
 31. Kuritárné Szabó I. A családon belüli gyermekkori traumatizációt elszenvedett felnőtt betegek pszichoterápiája. In: Kuritárné Szabó I, Tisljár-Szabó E (eds.). Úgy szerettem volna, ha nem bántottak volna. A családon belüli gyermekkori traumatizáció: elmélet és terápia. Budapest: Oriold és Társai Kiadó; 2015. p. 391-416. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30745>
 32. Linehan MM. A borderline személyiségzavar kognitív viselkedésterápiája. Munkafüzet. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2011.
 33. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM, Brown MZ, Gallop RJ, Heard HL, et al. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs. therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:757-66. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.757>
 34. Lynch TR, Gray KL, Hempel RJ, Titley M, Chen EZ, O'Mahen HA. Radically open dialectical behavior therapy for adult anorexia nervosa: feasibility and outcomes from an inpatient program. *BMC Psychiatry* 2013;13:293. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-13-293>
 35. Wonderlich SA, Peterson CB, Smith TL, Klein MH, Mitchell JE, Crow SJ. Integrative cognitive-affective therapy for bulimia nervosa: a treatment manual. New York: Guilford; 2015.
 36. Parks EH. Psychotherapeutic treatment of co-occurring eating disorders and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Ann* 2018;48:473-6. <https://doi.org/10.3928/00485713-20180913-01>
 37. Türy F, Kohls E. Hypnotherapy and eating disorders. In: Heap M (ed.). Hypnotherapy: a handbook. Second edition. Maidenhead: Open University Press; 2012. p. 200-20.
 38. Vanderlinden J, Vandereycken W. Trauma, dissociation, and impulse dyscontrol in eating disorders. *Bristol: Brunner/Mazel*; 1997. <https://doi.org/10.1002/erv.416>
 39. Zaccagnino M, Civillotti C, Cussino M, Callera C, Fernandez I. EMDR in anorexia nervosa: from a theoretical framework to the treatment guidelines. In: Jauregui-Lobera I. Eating disorders - a paradigm of the biopsychosocial model of illness. *Intech Open* 2017. p. 193-213. <https://doi.org/10.5772/65695>
 40. Karam AM, Fitzsimmons-Craft EE, Tanofsky-Kraff M, Wilfley DE. Interpersonal psychotherapy and the treatment of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2019;42:205-18. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.01.003>

ORVOSLÁS ÉS TÁRSADALOM

A háziorvoslásról – a gondolat szabadságával

BALÁZS PÉTER

ABOUT GENERAL PRACTITIONERS
IN HUNGARY – WITHOUT POLITICAL
ROADBLOCKS

A háziorvoslásról egy rövid történelmi áttekintés inkább fokozza, mintsem csökkenti a tisztánlátást, és segíti a helyes értékítéletet, valamint a megfelelő következtetések levonását. Világosabban láthatjuk a háziorvosi rendszer stratégiai lehetőségeit, aktuális hazai problémáit, a trendvonalak által kijelölt kényszerpályákat, és a rendelkezésünkre álló szabad mozgásteret. Jelen tanulmány szerint a humánerőforrás-helyzet és a szakmai viszonyok is kedvezőtlenek, a praxisok jövedelmei pedig részben a gazdaság szűkezőnájából származnak. Jóllehet a trendek semmivel nem biztatnak, a mozgástér pedig szűk, innovatív megoldásokkal mégis kilépethetünk az évszázados merev keretből. Teljesen újragondolva a rendszert az eredeti célok megtartásával, sőt kibővítésével, akár rövid távon is sikeresek lehetünk a háziorvosi ellátás valóban érdemi átszervezésében.

A brief introduction about the primary care's evolution is rather improving the clear sight since it supports our right judgement and helps to draw right consequences. Thus, we are able to realise more precisely our strategic aims, actual domestic problems, and the forced pathways indicated by the prevailing trends and the action radius of our reform endeavours. The present study shows hidden risks encoded in human resources, specialists' services and shed light into the grey zone of remuneration. Indeed, the trends are alarming, the spaces are narrow for actions nevertheless we can escape our century old legacy by innovative solutions. While rethinking totally the whole system nevertheless maintaining all immanent principles we can just in the short run revitalise our ailing primary health care.

**háziorvosi rendszer,
aktuális nehézségek,
innovatív megoldások**

**family doctors' difficulties,
serious malfunctions,
innovative solutions**

dr. BALÁZS Péter (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Institute of Public Health; H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
E-mail: balazs.peter@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2019. október 3.

Elfogadva: 2020. január 23.

<https://doi.org/10.33616/lam.30.018>

Orvosok és betegek körében sem szorul bővebb magyarázatra, hogy gondok vannak a háziorvosi rendszerrel. Ezek részben konjunkturális természetűek, de a rendszer legmélyebb rétegéből is származhatnak. Hatályos egészségügyi törvényünk (1997. évi CLIV. tv.) keretei között a 2015. évi CXXIII. tv. szabályozza a közfeladatként teljesítendő alapellátást. Ennek az 1. § 1. bekezdés szerint hármas követelménye, hogy „a beteg a lakóhelyén, illetve annak közelében hosszú távú, személyes kapcsolaton alapuló, folyamatos egészségügyi ellátásban részesüljön nemétől, korától és betegsége természetétől függetlenül” (1). A rendszer a házior-

voslás mellett a fogorvosi alapellátást, a védőnői és iskola-egészségügyi, illetve az ügyeleti ellátást is magába foglalja. A jelen tanulmány a továbbiakban csak a legmélyebb gyökerekkel rendelkező háziorvoslást tárgyalja.

Mit üzen a történelem?

Mária Terézia (1740–1780) 1752. október 26-án hatályba lépett uralkodói rendeletét (2) a vármegei tisztiorvosi rendszer kezdeteként szokás értelmezni. Ez csak részben igaz, ugyanis elvileg a mindenki számára térben és időben hozzáfér-

hető, tartós és közfinanszírozott egészségügyi alapellátás gondolata is először ebben a rendeletben jelent meg. Területi alapon (akkor a „körzet” a vármegye volt), a magánpraxis díjait megfizetni nem képes betegek is ellátásban részesülhettek. Követelmény volt, hogy „az orvos lakása a vármegye központjában legyen, a hozzá forduló adófizető népességnek ingyenesen írja fel a recepteket, és ha patika nem volna, azt szakszerűen működtesse, az orvosságokat elérhető áron árassza”. Orvosok hiányában az alapellátást, ugyancsak ingyenesen, céhes sebész-mesterek is végezheték.

A 19. század második felére már minden orvos *med. univ. (medicus universalis)* címmel rendelkezett, vagyis egyaránt jártos volt a belszervi és a sebészi betegségekből. Sőt, 1872-től a Magyar Királyi Egyetem meg-

szüntette a sebész-mesteri oklevelek kiadását. Korabeli statisztikai adatok szerint 1876-ban 3000 orvos, és a régi rendszerből még 2547 sebész-mester működött az országban (3). A Kiegyezés (1867) után a törvényhozási „nagyüzemben” jelentős késéssel, az 1876. évi XIV. törvényekben (tc.) került sor az egészségügyi közfeladatok rendezésére. A rendelkezésre álló humán erőforrást figyelembe véve, a XIV. tc. az alapellátásban területi normatívát vezetett be, amely szerint a 6000 lélekszám feletti települések kötelesek voltak „orvost tartani” (142. §). Létrehozta a körorvosi (nem körzeti orvosi) rendszert is, amelyben a „6000 lakossal bíró községek szomszéd apróbb községekkel orvos tartása tekintetében” egyesülhettek, továbbá a községi orvossal még nem ellátott helységek „6000-től 10 000 lélekszámgig, orvos tartása tekintetében egy közegészségi körbe” csoportosíthatók (4). Ha mindennek ellenére letelepült orvos mégsem volt a területen, a feladatokat a helyhatóság „szakközege”, vagyis a járási tisztiorvos volt köteles ellátni.

A létszámalapú kötelező normatíva teljesítése – a törvényhozás legjobb szándékai ellenére – jelentős nehézségekbe ütközött. Egy államigazgatási jelentés szerint két évvel később a kötelezően létesítendő orvosi állások 43,2%-a volt betöltetlen, de 17 év után is több mint 1/4 része (26,2%) még mindig üres volt (3). Ennek kapcsán ismerős szöveget olvashatunk a Belügyminisztérium 1897. május 10-én kelt 40.531 számú rendeletében (5), amely „a kör- (községi) orvosi állásokra vonatkozó pályázati hirdetményekben a remélhető mellékjövedelmek fölemlítése” tárgyában intézkedett. Megállapította, hogy „a községi és körorvosi állások, a pályázati hirdetések ismél-

telt közzététele dacára is, helyenként – a rendszeresített fizetések csekély voltánál fogva – alig tölthetők be”. Ellenben az orvos „a fizetésen és a látogatási díjakon kívül még esetleg... jövedelmet remélhet a működése területén levő egyesületek, vállalatok, gyárak stb. részéről” is. Továbbá biztos jövedelmi forrásként hivatalosan itt merült fel először, hogy „a legtöbb kör (község) területén betegsegélyező pénztári tagok is laknak, s ezeknek gyógykezeléséért helyenként az illetékes betegsegélyező pénztár a megválasztott orvosnak meghatározott jövedelmet biztosíthat”. Mindezeket a helyhatóságok kötelesek voltak befoglalni az álláshirdetéseikbe.

A történeti visszatekintés zárásaként az 1908. évi XXXVIII. tc. a népesség száma szerinti normatívát 5000 főre csökkentette, és a részletek szerint mintha mai rendszerünk gondjairól szólt volna (6). Természetesen „az 5000-nél kevesebb lakossal bíró községeket” körorvost alkalmazó orvosi körbe lehetett összevonni (5. §). A mai „hosszú távú, személyes kapcsolat” előképeként a „városi, a községi orvosok és a körorvosok pályázat alapján élethossziglan alkalmaztatnak” (6. §). A beteg lakóhelyén, illetve annak közelében való ellátás biztosítékaként az orvos kötelezően a kinevezése szerinti településen lakott, a körorvos pedig „az orvosi kör székhelyén” (8. §). Olyan településeken „ahol megfelelő lakás egyáltalán nem kapható”, a jogszabály a településeket az orvosnak „megfelelő lakás előállítására” kötelezte (17. §). Elvárható jövedelem szerzése érdekében az orvos a fizetése ellenében végzett tevékenységeken kívül „magángyakorlatot a községen (körön) kívül is folytathat és hivatali területén fekvő uradalmi, ipartelepi, vasúti és betegsegélyező pénztári orvosi állást viselhet (23. §). Továbbá „oly esetekben, midőn a mellékjövedelem hiánya miatt még a teljes helyi pótlékkal bővített fizetés mellett sincs az orvos megélhetése biztosítva”, az orvos tartásáért felelős helyhatóság „rendkívüli évi segélyt” állapíthatott meg. Továbbá „azok az orvosi állások, a melyeket a belügyminiszter nem nyilvánított szükségessé, amennyiben e törvény életbeléptekor véglegesen be vannak töltve, eredeti szervezetükben, illetőleg eddigi javadalmasukkal fenntartandók addig, amíg az illető orvos állásában megmarad” (4. §). Következésképpen a különböző okokból szükségtelen üres orvosi állásokat azonnal megszüntethették.

Mai gondjaink a háziorvoslásban

Történelmi tények igazolják, hogy a betöltetlen háziorvosi állások tehertétele nem új keletű vagy átmeneti jelenség. Természetesen a szocialista

Magyarországon minden
tizedik háziorvosnak
külföldi diplomája van.

egészségügy (1950–1989) első évtizedeiben ezt a problémát is megoldották. (Az 1960-as években jelen tanulmány szerzője is eldönthette az egyetemi felvételéről határozó bizottsági meghallgatás előtt, hogy aláír-e olyan nyilatkozatot, miszerint diplomájának átvétele után 2 évig az államigazgatás kényszerű munkahelyet jelölhet ki a számára).

Súlyozva a háziiorvosi rendszerrel kapcsolatos jelenlegi gondjainkat, célkitűzésként három fő kérdéskört kell alaposabban megvizsgálnunk:

1. Humán erőforrás tekintetében olyan hosszú idősoros jelenségeket kell keresni, amelyek ok-okozati összefüggésben állhatnak a betöltött háziiorvosi helyek területi megoszlásával. Továbbá kritikusán kell szemlélni a hosszú távú orvos-beteg kapcsolatban az „élethossziglani” háziiorvosi intézmény funkcionális célszerűségét.

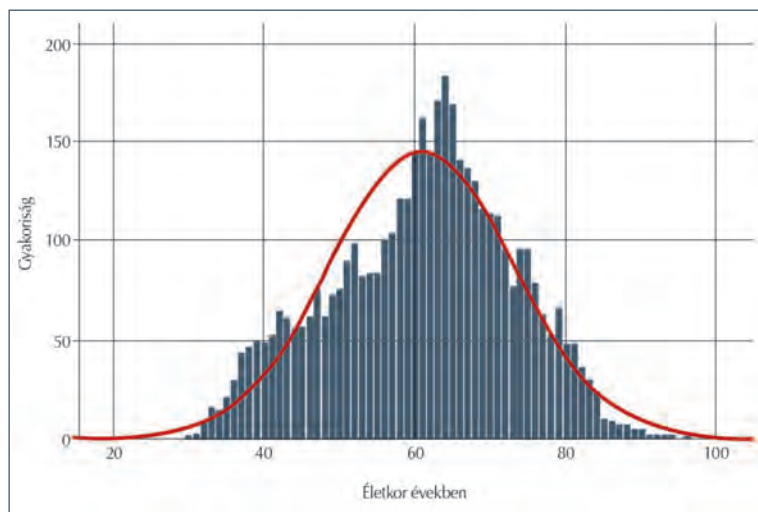
2. A Népjóléti Minisztérium 1991-ben megjelent „Cselekvési program egészségügyi rendszerünk megújítására” című nyilatkozata szerint „az új rendszerben elsődleges szerepe van az alapellátásnak” (7). Miután a fekvőbeteg-ellátás a rendszer másik elsődleges eleme, a kettő közötti erőterben helyét kereső járóbeteg-szakellátás helyét újra kell gondolni.

3. Végül, a háziiorvoslás kiegészítő jövedelmi forrásait is kritikus vizsgálat alá kell vonni. Tekintettel az úgynevezett praxisjogtörvényre (8), az átláthatóság érdekében közös érdekünk, hogy a tévesen háziiorvosi „hálapénz”-nek nevezett bevétel is nyíltan színre lépjen a vagyoni értékű praxisjog forgalmi értékének meghatározásában.

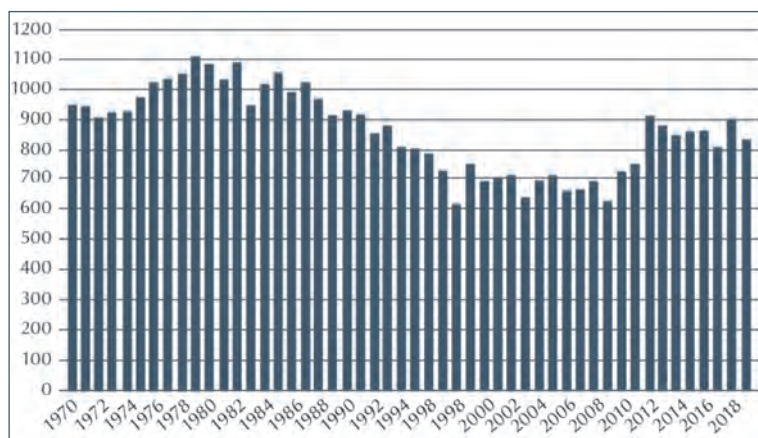
Anyag és módszer

A fenti kérdésekre részben a történeti iratanyag vizsgálatával, részben célszerűen megválasztott statisztikai adatok elsődleges és másodlagos elemzésével lehet válaszolni.

A háziiorvoslás működési nyilvántartásának anonim keresztmetszeti adatai a Magyar Orvosi Kamara engedélyével a 2019. október 25-i állapot szerint állnak rendelkezésre. A válogatásnál a vezető szempontot a beosztásként megnevezett aktív háziiorvosi tevékenység (felnőtt és vegyes praxis) képezte. A felsőoktatást érintő idősoros képzési számokat, pontosabban az egyetemi általános orvostudományi karok női/férfi diploma kiadási adatait az Emberi Erőforrások Minisztériumának egészségügyért felelős szakállamtitkársága adta át az Állami Egészségügyi Ellátó Központ (ÁEEK) által vezetett alapnyilvántartásból. A statisztikai elemzések az IBM-SPSS v.25. program használatával történtek.



1. ábra. Működő háziiorvosok ($n = 4406$) életévekben számított kor-megoszlása (minimum 30, maximum 96, $SD \pm 12,139$) a MOK-adatbázis 2019. október 25-i állapota szerint



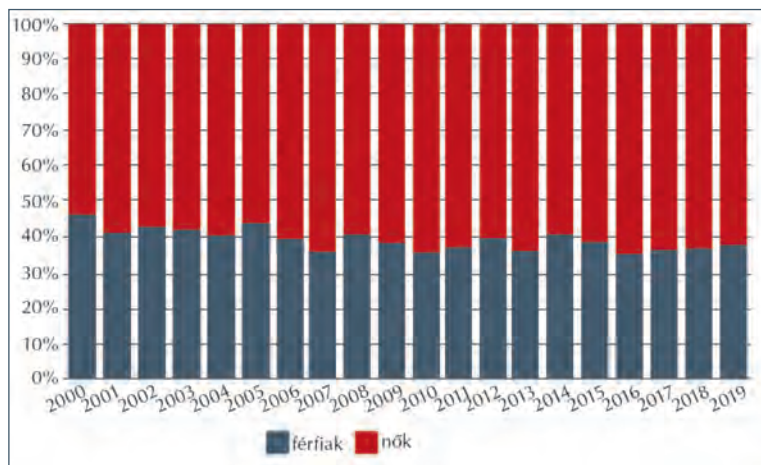
2. ábra. Magyarországon, magyar nyelvű képzésben kiadott ÁOK-diplomák száma (1970–2019)

Eredmények

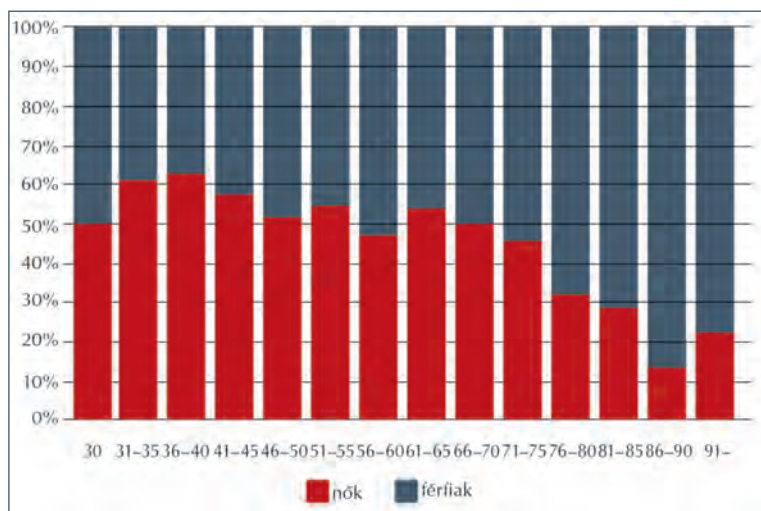
Humán erőforrás-helyzet

Hisztogrammal ábrázolva (1. ábra) a működő háziiorvosok életkori megoszlását ($n = 4406$), a normáloszlású haranggörbéhez képest enyhe jobbra tolódás látható (átlag = 60,89 év, medián = 62,0 év, modus = 64,0 év). Nemi többlet van 44 éves korig, 45–60 éves kor között viszont a görbe alatt „üres terület” jelenik meg.

A 2. ábra a Magyarország egyetemeinek négy általános orvostudományi karán (ÁOK) kiadott diplomák számát mutatja 1970-től 2019-ig. Hullámhegy volt 1970–1991 között, minden évben 900 feletti kiadási számmal, 1979-ben 1105-ös csúcserővel. Ezután 1992-től ($n = 853$) hullámvölgy következett, 1998-as mélyponttal ($n = 623$), majd 900-as érték 2012-ben jelentkezett



3. ábra. Magyarországon, magyar nyelvű képzésben 2000–2019 között kiadott ÁOK-diplomák nemek szerinti megoszlása, az ÁEEK-adatbázis 2019. október 25-i állapota szerint. (Megjegyzés: A bordó oszlop azt az évet jelzi, amelyben először emelkedett 60% fölé a nők aránya)



4. ábra. Háziorvos nők és férfiak ($n = 4388$) megoszlása öt éves korcsoportokban 100%-ra halmozott értékekkel, a MOK-adatbázis 2019. október 25-i állapota szerint

újra, és ezt követően a számok a 800–900-as sávban állandósultak.

Nők és férfiak megoszlásában a 2000–2019 között végzett ÁOK-diplomások között (3. ábra), a 100%-ra halmozott oszlopdiagram szerint a 2000-ben kimutatott közel fele-fele arány (nő/férfi = 53,95/46,04%) férfiakra nézve először 2006-ban esett 40% alá (39,06%), és tartósan alatta is maradt. Sőt, a 20 éves trendet vizsgálva, a 2016-os női csúcsertéssel (nő/férfi = 65,13/34,87%) csaknem átfordult a 2/3–1/3 arányba.

Az öt éves korcsoportokban a működő háziorvosok nő/férfi aránya (4. ábra) idősebb kor felé haladva csökkenést jelez a nők részéről. Ugyanakkor a 31–35 és 36–40 év közötti korcsoportban jelentős többségben vannak (60,9, illetve 62,7%), de még az idősebbek között 70 éves

korig is jó megközelítéssel fele-fele arányban dolgoznak. Jelenleg a 71 éves kor feletti háziorvosok a teljes működő állomány több mint 1/5 részét (22,08%) adják, de ebben a korcsoportban a nők csak 37,77%-ot képviselnek.

Területi megoszlásban (19 megye + főváros) az 5. ábra csökkenő arányban mutatja a nők jelenlétét a működő háziorvosi praxisokban. Budapesten, Baranya és Csongrád megyében 60% feletti többséget adnak. Kissé 50% felett vannak Hajdú-Bihar, Tolna, Győr-Moson-Sopron (GyMS) megyében. Ezt 10 megyében egy 40–50% közötti sáv követi, azonban Komárom-Esztergom, Veszprém, és Békés megye a 40%-ot sem éri el, sőt Békésben ($n = 144$) minden 10 orvos között csak három nőt találunk.

Az 1. táblázat a működő háziorvosok között a külföldi diplomásokat foglalja össze ($n = 422$). Ez a csoport a teljes háziorvosi létszám ($n = 4406$) 9,57%-át adja, vagyis Magyarországon minden 10. háziorvosnak külföldi diplomája van. Túlnyomó többségük Marosvásárhelyen végezte az egyetemet ($n = 245$, 58,05%), illetve ugyancsak Romániában, Kolozsvárott ($n = 34$) vagy Temesváron ($n = 12$). A szomszédos országok közül még Ukrajna emelkedik ki, Ungvár ($n = 64$) révén. Az egyéb csoportot 15 egyetemi város képviseli (a többi között Újvidék, Pozsony, Szarajevó, Ivano-Frankovszk, Harkov, Sztavropol, Bogomolec, Rosztov stb.). A Szovjetunió idejéből Leningrád neve azért van külön sorban, mert orvosi egyetemén a rendszerváltás előtt a magyarországi hallgatók a magyar állam által szervezett keretek között tanulhattak. A jelenlegi életkori megoszlás szerint 56 évnél idősebb a teljes létszám 81,1%-a. Sőt, a 422 orvos csaknem 1/3-át ($n = 133$, 31,3%) egyedül a 61–65 éves korcsoport adja. Másik 1/3 részben ($n = 136$, 32,15%) pedig a 66–90 éves korcsoportba tartoznak. Jelenleg tehát a 422 háziorvos 2/3 része 66 évnél idősebb. Itt kell megjegyezni, hogy Magyarországon 1988–1991 között, tehát négy év alatt 1204, külföldön diplomát szerzett orvos honosítása történt meg, akik elsősorban Romániából és Ukrajnából érkeztek (9).

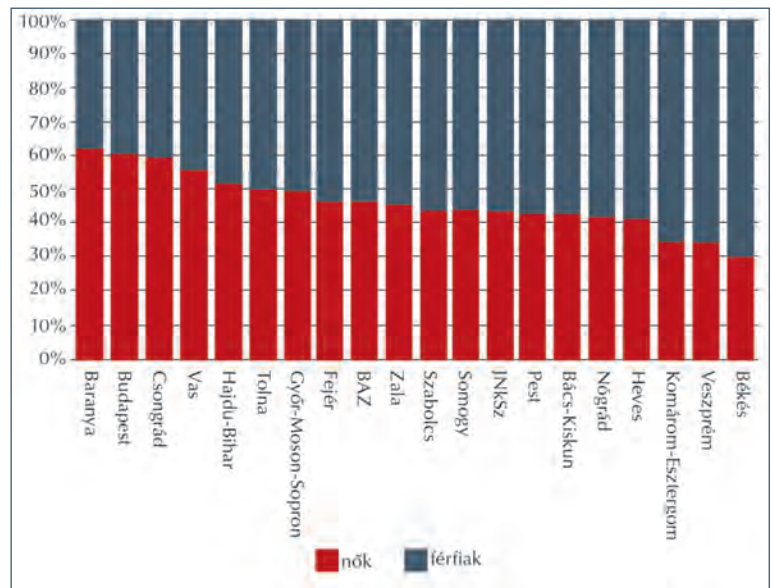
Kartogram formában a 6. ábra a külföldi diplomás orvosok területi elhelyezkedését mutatja abszolút értékben a csekély elemszámok miatt. Budapest és Pest megye együtt ($n = 87$) a teljes létszám 1/5 részét (20,56%) adja. Harminc feletti létszám az ország keleti felében fordul elő. Borsod-Abaúj-Zemplén ($n = 46$), illetve Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében ($n = 34$) az ott működő orvosok 13,77%-át, illetve 17,53%-át adják. Nyugati oldalon 20 feletti létszámmal ($n = 25$) egyedül Veszprém megye képvisel 16,34%-os aránnyal. Hajdú-Bihar megye viszont kis elemszámával ($n = 15$) tűnik ki a keleti mezőben.

Háziorvoslás és járóbeteg-szakellátás

Fekvőbeteg- (kórházi) háttérrel nem rendelkező, önálló járóbeteg-szakrendelőket 1917 után a szovjet egészségügyben hoztak létre (10). Kétségtelen, hogy a korábbi cári Oroszország hatalmas ellátatlan területein a szakorvosi ellátást (sebészet, belgyógyászat, szülészet-nőgyógyászat, a társuló laboratóriummal és korabeli képalkotó diagnosztikával) így lehetett költséghatékonyan a lakónépesség közelébe telepíteni.

Európa II. világháború (1939–1945) utáni szovjet övezetében, különösen Németország szovjet megszállási zónájában (1949-től a Német Demokratikus Köztársaságban – NDK) az egészségügyi ellátó hálózat lényegesen fejlettebb volt, mint a Szovjetunióban. Számos kisebb városban is működtek kórházak járóbeteg-szakrendeléssel (kórházi ambulanciák). Másfelől az orvosi magánrendelők a *med. univ.* ellátáson túl szakellátást is nyújthattak. Ezt a helyzetet egy 1955-ös történelmi visszatekintés így jellemezte: „a járóbeteg-ellátás néhány évvel ezelőtt csaknem kizárólag az egyszemélyes magánpraxisok kezében volt. Jóllehet a betegpénztárak és más szervezetek ismételten kísérleteztek járóbeteg-szakrendelések létesítésével, ez heves ellenállásba ütközött a korabeli orvosi érdekvédelmi szervezetek részéről, és mindig az ilyen szakrendelések megszüntetésével végződött” (11). A folytatásból kiderül, hogy az orvosok nem akartak állami alkalmazottá válni, ami jövedelmük jelentős csökkenését eredményezte volna. Az NDK azonban végül „megoldotta” a nehézségeket, és a szovjet mintát változatlanul másolva, Brandenburgban már 1948-ban megnyitották az első, kórházi háttér nélküli szakorvosi rendelőintézetet (két általános orvos, egy fogorvos, egy gyermekorvos, egy nőgyógyász). Típusterveket is készítettek a további rendelők ingatlan- és gépműszer állományának létesítéséhez.

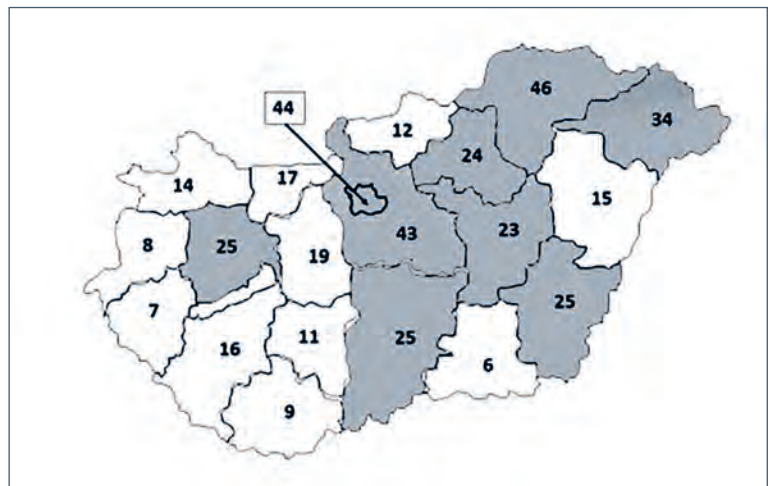
Magyarországon is volt 1945 előtt a kórházak és klinikák telephelyein ambuláns szakrendelés, sőt egyes betegbiztosítók is létesítettek ilyen intézményeket, ha ennek szükségét látták. Ilyenek voltak a népnyelv szerinti „OTI-rendelők”, mivel ezeket az 1950-ben felszámolt Országos Társadalombiztosító Intézet (OTI) finanszírozta. A II. világháború után Magyarországon is rendre épültek a kórházi háttér nélküli (önálló) szakrendelők, amelyeket az OTI név nyomán a közbeszédben a mai napig is SZTK-rendelőnek, vagy röviden csak SZTK-nak neveznek. Időközben ugyanis az OTI-t 1950-ben átszervezték Szakszervezeti Társadalombiztosítási Központtá (SZTK). Olyan városokban, ahol kórház is volt, attól esetleg jelentős



5. ábra. Háziorvos nők és férfiak megoszlása területi (megyék + főváros) bontásban, 100%-ra halmozott értékekkel ($n = 4384$), a MOK-adatbázis 2019. október 25-i állapota szerint

1. táblázat. Külföldön szerzett diplomával működő háziorvosok nemek szerinti megoszlásában ($n = 422$), a MOK-adatbázis 2019. október 25-i állapota szerint

Diploma kiadója	Férfi (%)	Nő (%)	Összesen
Marosvásárhely	135 (55,1)	110 (44,9)	245
Ungvár	33 (51,6)	31 (48,4)	64
Kolozsvár	17 (50,0)	17 (50,0)	34
Temesvár	7 (58,3)	5 (41,7)	12
Leningrád	14 (82,4)	3 (17,6)	17
Egyéb	27 (54,0)	23 (46,0)	50
Összesen	233 (55,2)	189 (44,8)	422



6. ábra. Külföldi diplomával működő hazai háziorvosok ($n = 423$) területi (megyék + főváros) elhelyezkedése, a MOK-adatbázis 2019. október 25-i állapota szerint. (Megjegyzés: A szürke mezők azokat a megyéket jelzik, amelyekben 20-nál több a külföldi diplomás háziorvosok száma)

földrajzi távolságban is létesítettek önálló szakrendelőket.

Gyermeorvosi (valójában szakorvosi) körzeteket létesített az Egészségügyi Minisztérium 20/1970. (Eü. K. 10.) utasítása (12) a városokban, illetve a kórházzal vagy rendelőintézettel rendelkező nagyközségekben 0–14 éves korú gyermekek számára. Újabb mérőföldkő volt 1975-ben az a szakminiszteri utasítás (13), amelynek az orvosi köznyelv az „integrációs rendelet” nevet adta. Ennek 8. § 3. bek. c) pontja nyíltan jelezte: „megfelelő intézkedésekkel el kell érni, hogy az intézmények szükség esetében (például hosszan tartó betegség, továbbképzés tartamára) a szervezeti egységükbe nem tartozó intézménynek, szolgálatnak orvosok, középfokú szak-képzettségű egészségügyi

dolgozók kirendelésével (helyettesítéssel) – az egészségügyi ellátás folyamatossága érdekében – segítséget nyújtsanak”. A kórházi szakorvosok átminősítéssel kórház-rendelőintézeti szakorvosok lettek, és a munkaidő egy részét kötelesek voltak a szakrendelőkben teljesíteni. Az önálló szakorvosi rendelőintézeteket, amennyiben a fenntartó szervnek kórháza is volt, azokkal „szervezeti egységbe” kellett vonni. Budapesten egészen sajátosan alakult a helyzet, ugyanis azokban a peremkerületekben, ahol kórház nem működött, a rendelőintézeteket valamelyik belső kerületi kórházhoz „integrálták”, és innen az ellátást akár egyórási tömegközlekedési távolságból kellett biztosítani. A járóbeteg-szakellátásban három terület különült el egymástól: a kórházi szakambulancia, a szakgondozó intézetek és a szakrendelések.

A legújabb jelenség, amely a járóbeteg-szakorvoslást érinti, a háziorvosi csoportpraxis mint olyan „együttműködési forma, amely keretében a háziorvosi, házi gyermekorvosi alapellátási feladatok mellett jogszabályban meghatározottak szerint a járóbeteg-szakellátás körébe tartozó egyes ellátások is nyújthatók” (1). Ez a szervezet „egy mikrotérség populációjának emelt szintű alapellátását” biztosítja. Ugyanakkor „a csoportpraxisba integrált szakember (például gyermekgyógyász, szülész-nőgyógyász) nem nyújtja szakmájának a járóbeteg-ellátásban nyújtható teljes spektrumát, csupán a rutin-ellátásokat, a gondozást, a szűréseket végzi” (14). Ráadásul egy rövid tanulmány szerint a csoportpraxis „nem mini-SZTK” (15), ami egyértelműen úgymond helyreterjeszi az új szervezeti formát.

Amíg az úgynevezett integrációs rendelet a járó- és fekvőbeteg-ellátásban is csak a közalkalmazottakról szólt, addig az 1989-es rendszerváltozás után ezen a területen is új lehetőségek nyíltak. Magánorvosként, de saját infrastruktúra hiányában, a szakorvos egyfelől a szaktudását értékesíthette, másfelől magántulajdonú szakrendelőt is nyithatott. Bővebb magyarázat nélkül, az első változat a szabadfoglalkozású, a második a vállalkozói jogállás. Ezt a rendszert egyértelműen először a (2002-ben hatályon kívül helyezett) 2001. évi CVII. tv. „az egészségügyi közszolgáltatások nyújtásáról, valamint az orvosi tevékenység végzésének formáiról” címen rendezte (16). Mai körülményeink között bármely szakorvos, ha nem kíván köz- vagy magánalkalmazottként dolgozni, saját tulajdonú rendelőt nyithat, vagy szabadfoglalkozású orvosként a szaktudását értékesítheti olyan szolgáltatóval szerződve, aki munkavégzéséhez a teljes infrastrukturális hátteret biztosítja.

Jövedelmek a háziorvoslásban

A közfinanszírozott háziorvosi praxisok bevételeiből a vállalkozó háziorvos (egyéni vállalkozó, vagy gazdasági társaság tulajdonostársa) a praxis folyó költségeit fedezi, a tőkeköltségek a fenntartó önkormányzatot terhelik. Határterületként mérlegelhető a felújítások állagmegőrző és/vagy értéknövelő minősítése, ennek részletezése azonban nem képezi a jelen tanulmány tárgyát.

Az ezredfordulón hozott úgynevezett praxisjogtörvény szerint „a praxisjog olyan, személyhez kapcsolódó vagyoni értékű jog, amely jogszabályban meghatározott feltételek fennállása esetén elidegeníthető és folytatható” (8). Háziorvosváltás esetén a nevezett törvény előtt is gyakorlat volt a praxisok adásvétele, de nem a nyilvános térben. A „szóbeszéd” szintjén erről azt tudhattuk, hogy „információink szerint már ma is jó pénzért kelnek el elit háziorvosi praxisok, de csak akkor, ha az önkormányzat nem vétőzza meg a leköszönő doktor választását” (17).

Napjainkban nyilvánosan hirdetik a praxisjog eladási szándékát, de a „vételár” csak a teljes ingyenesség esetén van feltüntetve (18). Ha nem ingyenes a praxisjog, tájékoztatásként a közfinanszírozás összegét meghatározó adatok (jellemzően a praxis létszáma) jelennek meg. A valós árakról ismét csak a „szóbeszéd” áll rendelkezésünkre: „az egyik nyugat-magyarországi településen fél éve hirdeti a praxist egy nyugdíjas korú háziorvos. A reális ár a praxisért nagyjából 10 millió forint lenne, de erről már rég lemondott” (19).

A települési önkormányzatok jogköre a körzetek összevonása vagy újak létesítése.

Megbeszélés

Mozgásterünk a humánerőforrás területén

Magyarországon jelenleg (2019. október 25.) 4406 háziorvos működteti a felnőtt és vegyes körzeteket. Ez nem jelent egyben körzetszámot, ugyanis azok országos összege az ellátásra kötelezett települési önkormányzatok egyedi határozatainak függvénye. Egy-egy körzet több települést is magába foglalhat, és ilyen esetben a körzet székhelyéről az érintett települési önkormányzatok kötnek megállapodást (1). Ez az 1876. évi XIV. tc.-ben meghatározott „orvosi kör” modern változata. Miután a hatályos jogszabályban nincs népességszám szerinti normatíva, a felnőtt- és vegyes praxisok számát érdemben a közfinanszírozás kívánatos keretszámai (1200–1500 fő) befolyásolják. A felső határ túllépésével szemben az ellenérdekeltséget pénzügyi degresszió szabályozza (20). Végül, a települési önkormányzatok kizárólagos jogköre a körzetek összevonása vagy újak létesítése, vagy több kisebb település esetén a körzethez újabb települések társulása. Ennek ismeretében kellő óvatossággal kell értékelni az „üres” (orvossal be nem töltött) háziorvosi praxisok mindenkori számát, és hiba volna általában orvos- vagy ellátási hiányként értelmezni.

Ha az 1. ábra hisztogramjához illesztett görbe szimmetrikusan „balra tolódna”, az a működő háziorvosok átlagéletkorának csökkenését jelentené. Ugyanakkor az ábrát szemlélve arra kell gondolnunk, hogy a háziorvosi munkahely a 19. századtól kezdve a mai napig „élethossziglani” természetű. Másfelől a vállalkozó háziorvos nem „nyugdíjazható”, vagyis saját maga dönti el, hogy milyen idős korban hagy fel a szakma gyakorlásával. Amennyiben 70–80 éves korban még jó egészségnak örvend és ragaszkodik a szakmájához, nem kell feltétlenül arra gondolni, hogy a helyzetét súlyos tehertételként érezné. Más kérdés, hogy Északkelet-Magyarország valamilyik zsákfalujában a mai viszonyaink között mennyire vonzó perspektíva egy fiatal orvos számára, hogy 50 éven át ott dolgozzon. Helyette a háziorvoslásban is nagyobb területi mobilitást kellene biztosítani a fiatalabb korosztályok számára, ha élni akarnak ezzel a lehetőséggel.

Az 1. ábra illesztett görbéje alatt 45–60 éves kor között az „üres terület”-et úgy is értelmezhetjük, hogy az 1983–1998 között végzett orvosok között különösen népszerűtlen volt a háziorvoslás. Ezzel ellentétben, a hisztogram többlete a 45 évnél fiatalabb korcsoportokban a népszerűségnek köszönhető. Elvileg az ilyen motivációs magyarázatokat sem lehet kizárni, de

a 2. ábrát figyelembe véve, elsősorban arra kell gondolni, hogy a háttérben az 1980-as évek közepétől az orvosutánpótlás átmeneti drasztikus csökkenése állhat. Jelentősen kevesebb orvosból a háziorvoslást is kevesebbek választották.

Tekintettel a női/férfi arányok változására, a 3–5. ábrákat összevontan kell értékelni. A nők orvosi pályára lépését 1895-ben a vallás- és közoktatásügyi miniszter 65.719. számú rendelete tette lehetővé (5). Fokozódó érdeklődésüket az orvoslás iránt az 1800-as évek végétől több forrásból is nyomon követhetjük (3, 21). A 3. ábra azt jelzi, hogy ÁOK-diplomákra nézve hosszú távon 60/40%-os női/férfi aránnyal kell számolni. Másfelől a 4. ábra szerint az idősebb háziorvosok között jelentősen kisebb a nők aránya. Ez részben azzal magyarázható, hogy ezekben a korcsoportokban eredetileg is férfi többség volt, azonban azt sem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy a nők a férfiakhoz képest esetleg kevésbé tekintik „élethossziglani”-nak a hivatásukat. Erre is tekintettel kell lenni a stratégiai tervezésben, ugyanis a következő évtizedekben női többség lesz a háziorvoslásban.

Az 5. ábra egyértelműen jelzi, hogy a nők Budapestet és az orvostképző megyéket jelentős előnyben részesítik. Másfelől a területi ellátás jövőjét tekintve figyelmeztető jelként kell értékelni, hogy arányuk Komárom-Esztergom, Veszprém és Békés megyében a 40%-ot sem éri el, sőt Békésben ($n = 144$) a legkedvezőtlenebb, ahol minden 10. orvos között csak három nőt találunk. Különös tekintettel a nők általános számarányának növekedésére, ezeken a területeken már a közeljövőben súlyos gondok jelentkezhetnek. Ebből a szempontból is megfontolandó a praxisok váltása az „élethossziglani” szemlélet helyett.

Az 1. táblázat orvosainak életkori adatai arra utalnak, hogy az 1988–1991 közötti bevándorlási hullámmal érkeztek (9). Az ekkor beáramlott 1204 fős létszám több mint az 1979-es csúc évben kiállított hazai diplomák száma ($n = 1105$), tehát úgy is értelmezhetjük, mintha 1988–1991 között a hazai képzésben egy „láthatatlan egyetem” belépésével egy teljes többlet évfolyamot nyertünk volna. Az 1. táblázat azt is egyértelművé teszi, hogy minden 10. háziorvos még ma is honosított diplomával rendelkezik, és az „egyéb” kategóriába tartozókat is magyar nemzetiségűnek kell valószínűsíteni az egyetemi székhelyek alapján. Miután a nagy bevándorlási hullám egyszeri esemény volt, ilyen utánpótlásra nem számíthatunk. A helyzetet tovább súlyosbítja, hogy a 6. ábra szerint ezek az orvo-

A vállalkozó háziorvos maga dönti el, hogy milyen idős korban hagy fel a szakma gyakorlásával.

sok viszonylag nagyobb számban a két északkeleti megyében találhatóak, ahol idősebb életkoruk miatt már rövid távon is a létszámhelyzet súlyosbodását okozhatják. Ugyanakkor a Dunántúlon Veszprém megyét sem lehet figyelmen kívül hagyni, ugyanis a háziorvosok 16,34%-a itt is a bevándoroltak közül kerül ki.

A háziorvoslás és a járóbeteg-szakellátás rendszerének újragondolása

Célszerű volna végre kimondani, hogy a szovjet típusú járóbeteg-rendelőintézet szervezeti és szakmailag is elavult. Ráadásul az úgynevezett kórházi szakambulanciák a területi szakrendelőkben az értékesebb tevékenységeket már évtizedek óta kimenekítették.

Az utóbbi száz év orvostudományi és technológiai fejlődése minden szakorvosi területen jelentős változásokat eredményezett. Megszűnt a merev határ a kizárólag fekvőbeteg-ellátásban, vagy a járóbeteg-ellátásban is végezhető elektív diagnosztikus és terápiás szolgáltatások között. Természetesen a sürgősségi ellátás triázsrendszerében és időben ma is igényli a járó- és fekvőbeteg-ellátás szoros kapcsolatát.

Kétségtelenül vannak olyan szolgáltatások (például még a bőrgyógyászatban is), amelyek ma is csak fekvőbeteg-intézetben nyújthatók. Másfelől az orvosi gép-műszer-technika fejlődése és a beruházási költségek csökkenése is lehetővé tette, hogy a háziorvosi rendelők mintájára a szakorvosok is teljes értékű magánrendelőket nyissanak. Ezt számos nőgyógyászati magánrendelés igazolja. A többségükben elavult „SZTK-rendelők” épített ingatlanállományának és orvosi gépműszer-parkjának görcsös védelmezése helyett szemünk előtt bontakoznak ki az alternatív megoldások. Ambuláns területen vállalkozó szakorvosok közfinanszírozási szerződéssel magánrendelőket nyithatnának olyan településeken, ahol elegendő a lakosság száma a kapacitások kihasználására.

Ez a modell elvileg (köztulajdonban és közfinanszírozással) 1970-től már a szocialista egészségügyben is megjelent a gyermekorvosi körzetek szervezésével. Általánosságban fogalmazva, a rendszer lehetővé tette,

hogy a gyermekgyógyász szakorvos a kórháztól leválasztható (ambuláns) területen háziorvosként dolgozhasson. Ezt az 1991-es Cselekvési Program mint a kétpólusú ellátás előfutárát méltatta mondván, hogy „az elmúlt időszakban ennek a

rendszernek a csírái legjobban talán a gyermekgyógyászati ellátásban jelentkeztek”. Továbbá „a gyermekkörzetek számának növelése és eredményes működése lényegesen csökkentette a szakellátás, a kórházi gyermekgyógyászat terheit és segítette a megbetegedések megelőzését” (7). Ebben a mondatban csaknem 30 év múltán a gyermekgyógyászatot bármely más szakmával is helyettesíthetjük.

Egyébként az alapellátási rendelőkben – mérhetetlenül tékozló módon – szakorvosok is dolgozhatnak háziorvosként egy szakminiszteri rendelet értelmében (22). „Az önkormányzat által igazolt területi ellátási érdekből, az önkormányzattal megkötött feladatellátási szerződés megkötését követően háziorvostan szakorvosi szakképesítés nélkül is elláthat területi ellátási kötelezettséggel háziorvosi feladatokat az a szakorvos, aki a következő szakképesítések valamelyikével rendelkezik.” Itt 34 szakorvosi képesítés jegyzéke következik az aneszteziológia és intenzív terápiától az urológiáig. Önmagában is érdekes kérdés, hogy például egy kardiológus szakorvos a háziorvosi rendelőben hogyan képes „nem kardiológus” lenni. Természetesen nem képes, de „hatékony” ellenmotivációként a közfinanszírozás ezt semmiképpen nem honorálja.

Ezen a ponton túl minden csak egészségpolitikai akarat kérdése. Alapjában véve az is természetes lehetne, hogy például egy 15-20 ezres lélekszámú településen mindenkinek volna egy urológus, egy szemész, egy bőrgyógyász stb. „háziiorvosa”, aki a saját rendelőjében dolgozna. Nem „csökkentett” üzemmódban és csoportpraxissal szerződve, hanem az ambulánsan végezhető diagnosztikus és terápiás ellátás teljes spektrumában, saját orvosi gépműszerparkjának segítségével. Ilyen rendelők nyitására ma sincs jogi akadálya, és megfelelő magánkereslet mellett jól működnek például a nőgyógyászatban vagy más szakterületeken. Egyáltalán nem megoldhatatlan kérdés, hogy ez a magánorvoslás tőke- és folyó költségek tekintetében hogyan illeszkedhetne a közfinanszírozás rendszerébe.

Legális „paraszolvencia” a háziorvoslásban

A vagyoni értékű praxisjog törvénybe iktatása nyíltta tette az eseti értékek megjelenését. Miután a praxisjogot értékesítő háziorvosok nem elemző közgazdászok, egyszerű gyakorlati szabályok szerint gondolkodnak a piaci ákról. Ismerik az éves átlagjövedelmüket és az árat ennek szorzata vagy hányada szerint számítják. Aki úgy adja el a praxisát, hogy még éveken át tovább dolgozhatna, az valójában lemond egy

A járóbeteg-szakellátásban a kórházi szakambulancia, a szakgondozó intézetek és a szakrendelések területe különült el egymástól.

biztos jövőbeli jövedelemről. Ezt 1998-ban a praxisjog bevezetése előtt virágnyelven úgy fogalmazták meg, hogy ha a visszavonuló háziorvos „az évtizedek alatt kiépített praxist egy fiatal kollégának adhatná el, tisztos összeghez juthatna öreg napjaira”. Ez akkor 4 és 20 millió forintot jelentett (17). Miután nem ismerjük a jelenlegi valós adásvételi összegeket, ezekről a nyilvános hirdetések virágnyelve egyet-mást mégis elárul. Jelentősebb lehet a vételár, ha a praxis úgymond kertvárosban, kifejezetten konszolidált jó környéken van. Másfelől az összeg inkább a nullához közelíthet, ha jelképes áron sürgősen eladó az ország egy közismerten kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzetű térségében.

Általában, az orvosi hálapénz kézenfekvő magyarázat volna az értékesebb és kevésbé értékes praxisokra, azonban a háziorvosi gyakorlatban a tipikus eseti hálapénzt (például szülésért, műtétért) nem lehet számításba venni. A megoldás máshol keresendő. Hatályos jogszabályunk szerint az egészségügyi alapellátás körébe tartozik „szükség esetén... a beteg otthonában történő ellátása” (1). A „szükség” elbírálása, következőképpen a közfinanszírozási fedezetéről hozott döntés a háziorvos kezében van. Szükség nélkül a beteg otthonában végzett ellátáshoz „kiszállás” kell, amely kényelmi (komfort) szolgáltatás, így magánalapon elszámolható. Valójában az ebből származó rendszeres bevételek adják a praxisjog piaci árai közötti különbséget.

A háziorvosok területi ellátási kötelezettséget átvállaló, majd közfinanszírozási szerződése semmilyen kizárásos feltételt nem tartalmaz arra nézve, hogy gazdasági magánszereplőként további szakmai szolgáltatásokat nyújtsanak. Másfelől a közfinanszírozás csak jogosultságot és nem kényszert jelent a beteg részére, tehát semmi akadálya annak, hogy magánszolgáltatást kérjenek a vállalkozó háziorvostól. Ilyen a fentiekben említett komfortszolgáltatás. Elméleti és valójában érdektelen kérdés, hogy a háziorvos csak a „kiszállási díjat” számítja fel, vagy a szakmai szolgáltatást is. Következésképpen az ilyen bevétel nem „hálapénz”, hanem teljesen jogszerű üzleti tranzakció. Jogellenessé (adócsalás) akkor válik, ha a háziorvos az üzleti könyvelésében és

az adóbevallásában nem (vagy csak részben) tünteti fel ezeket a bevételeket.

Összegzés

Célszerű az összegzést egy 2015-ből származó hosszabb helyzetismertetéssel kezdeni: „a háziorvos-hiány már a rendszerváltás első évei óta fennálló problémája a hazai egészségügynek. Annak ellenére, hogy a gond megoldására, az éppen aktuális kormányoknak egy emberöltőnyi, negyed százados időtáv állt a rendelkezésére, lényegében szinte semmi, legalábbis hosszú távon is tartható pozitív változás nem történt, sőt, a helyzet évről évre romlott” (23).

Humán erőforrás-gazdálkodás szempontjából több tekintetben kész helyzet (sőt, kész jövő) előtt állunk. A képzésben nem várható (műviileg még kevésbé változtatható) a nők és a férfiak arányának változása, és külföldről érkező magyar anyanyelvű orvosok sem fogják a kritikus helyzetű megyék háziorvosi helyeit betölteni. Megtehetjük viszont, hogy oldjuk a háziorvosi telephely „élethossziglani” konnotációját, és a járóbeteg-szakellátás új lehetőségeivel is átjárást teremtünk a háziorvosi és az új rendszerű szakorvosi praxisok között.

Végül, elvileg nincs semmi gond a praxisjoggal és annak gyakorlatával sem, azonban ez a terület első lépésként a hálapénzes rendszer felszámolásában is biztos sikerágazat lehetne. Ráadásul valós képet nyerhetnénk az ország egyes területeinek „háziorvos-megtartó” képességéről, ami a célzott állami támogatások elosztásában is objektív alapot teremthetne.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerző köszönettel tartozik a Magyar Orvosi Kamarának a háziorvoslás működési nyilvántartásából az anonim keresztmetszeti adatok rendelkezésre bocsátásáért, és az Emberi Erőforrások Minisztériumán belül az egészségügy szakállamtitkárságának az Állami Egészségügyi Ellátó Központ által vezetett alapnyilvántartásból átadott adatokért az egyetemi általános orvostudományi karok női/férfi orvosi diploma kiadási számairól.

Irodalom

1. Magyar Országgyűlés: 2015. évi CXIII. törvény az egészségügyi alapellátásról. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1500123.tv> (Letöltés ideje: 2019. október 15.)
2. Linzbauer XF. Constitutio physiorum et chirurgorum comitatensium (Orvosi és sebészemsteri állások létesítése a vármegyékben). In: Codex Saniterio-medicinalis Hungariae. - Buda, 1852-61, II. kötet, 279-281. o.
3. Kapronczay K. A magyar orvostársadalom. In: A magyarországi közegészségügy szakterületeinek történetéből, 1876-1944. Budapest: Magyar Tudománytörténeti Intézet; 2010. p. 1-7.
4. Magyar Országgyűlés: 1876. évi XIV. tc. a közegészségügy rendezéséről. Corpus Juris Hungarici, magyarországi törvények 1000-1949. CD-ROM változat. Budapest: KJK-Kerszöv; 2000.

5. Belügyminisztérium, 40.531 számú rendelet, 1897. május 10. Magyarországi Rendeletek Tára, 1867-1945. https://library.hungaricana.hu/hu/collection/ogyk_rendeletek_tara/ (Letöltés ideje: 2019. október 16.)
6. Magyar Országgyűlés: 1908. évi XXXVIII. törvénycikk, a közegészségügy rendezéséről szóló 1876:XIV. tc. II. rész I. fejezetének (Közegészségügyi szolgálat a községeknél) módosításáról. Corpus Juris Hungarici, magyarországi törvények 1000-1949. CD-ROM változat. Budapest: KJK-Kerszöv; 2000.
7. Népjóléti Minisztérium. Cselekvési program egészségügyi rendszerünk megújítására. Lege Artis Medicinae melléklete, megjelent 1991. augusztus 28.
8. Magyar Országgyűlés, 2000. évi II. tv. az önálló orvosi tevékenységről. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=A0000002.TV> (Letöltés ideje: 2019. október 22.)
9. Balázs P. Orvosi létszámok és a nemzetközi orvos migráció aktuális hatása Magyarországon. *Orvosi Hetilap* 2012; 153(7):250-6. <https://doi.org/10.1556/oh.2012.29309>
10. Die Organisation des Gesundheitswesens in der Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken. In: Schlag nach, Gesundheit. Leipzig (DDR): VEB Bibliographisches Institut; 1955. p. 443-56.
11. Ambulante Krankheitsvorbeugung und Krankenversorgung. In: Schlag nach, Gesundheit. Leipzig (DDR): VEB Bibliographisches Institut; 1955. p. 487-90.
12. Egészségügyi Minisztérium: 20/1970. (Eü.K.10.) utasítás a körzeti gyermekorvosok, a csoportvezető gyermekgyógyász főorvosok és a járási gyermekorvosok szervezeti és működési szabályzatának kiadásáról. Melléklet az utasításhoz. Hatályos egészségügyi jogszabályok gyűjteménye 1974-1989. Budapest: Pallas Lap- és Könyvkiadó Vállalat; 1989. I. köt. p. 490-2.
13. Egészségügyi Minisztérium: 19/1975. (Eü. k. 12.) utasítás a gyógyító-megelőző intézményrendszer szervezetének és működésének továbbfejlesztéséről. Hatályos egészségügyi jogszabályok gyűjteménye 1974-1989. Budapest: Pallas Lap- és Könyvkiadó Vállalat; 1989. I. köt. p. 682-5.
14. Állami Egészségügyi Ellátó Központ: Egészségügyi fogalomtár. Csoportpraxis. <https://fogalomtar.aek.hu/index.php/Csoportpraxis> Megtekintve 2019. október 27.
15. Kincses Gy. Mi is az a csoportpraxis? 2017. január. <http://www.kincsesgyula.hu/dokumentumok/csoportpraxis.pdf> (Letöltés dátuma: 2019. október 27.)
16. Magyar Országgyűlés: 2001. évi CVII. tv. az egészségügyi közszolgáltatások nyújtásáról, valamint az orvosi tevékenység végzésének formáiról. <https://mkogy.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0100107.TV> (Letöltés dátuma: 2019. október 28.)
17. Kovács E. Napirenden a rendelőprivatizáció. *Magyar Egészségpiac* 1998;1(5):170-1.
18. Állami Egészségügyi Ellátó Központ, Alapellátási Osztály: Kószegen felnőtt háziorvosi praxisjog ingyenesen átvethető. <https://oali.aek.hu/index.php/component/admanager/9-onkormanyzat-hirdet/50-koszege-felnott-haziorvosi-pr?Itemid=131> (Letöltés dátuma: 2019. október 24.)
19. Veres D. Kritikus a helyzet 331 településen: a magyarok egészsége a tét. Pénzcentrum, 2018. július 16. hétfő, 05.32. <https://www.penzcentrum.hu/karrier/kritikus-a-helyzet-331-telepulesen-a-magyarok-egeszsege-a-tet.1068270.html> (Letöltés dátuma: 2019. október 24.)
20. Kormányrendelet: 43/1999. (III. 3.) az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99900043.kor> (Letöltés dátuma: 2019. október 23.)
21. Pálmai D. Vélemények és gondolatok a nők egyetemi képzéséről a 19. és 20. század fordulóján. *Per Aspera ad Astra* 2015;2(2):25-39. <https://doi.org/10.15170/paaa.2015.02.02.02>
22. Egészségügyi Minisztérium: 4/2000. (II. 25.) EüM rendelet a háziorvosi, házi gyermekorvosi és fogorvosi tevékenységről. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a00000004.eum> (Letöltés dátuma: 2019. október 24.)
23. Lóránth I. A praxis stratégiai tényező. Interjú dr. Bélteczki Jánossal a Magyar Orvosok Szövetségének elnökével. *Magyar Orvos* 2015;3:28-9.

A MENTALIZÁCIÓ alapú terápia kézikönyve

Új könyv!

Anthony W. Bateman, M.A. FRCPsych
Peter Fonagy, Ph.D., FBA, FMedSci, FAcSS

A MENTALIZÁCIÓ ALAPÚ TERÁPIA KÉZIKÖNYVE

szerkesztők: Anthony W. Bateman, M.A. FRCPsych
Peter Fonagy, Ph.D., FBA, FMedSci, FAcSS



600 oldal

ISBN 978-615-5981-15-9

www.orioldbooks.com

Könyvek kedvezménnyel

A mentalizáció tanulmányozása egészen rendkívüli jelentőséggel bír a mentális egészség területén. Bateman és Fonagy munkássága hatalmas előrelépést hozott e koncepció fejlődésében, és lám, ismét lenyűgöző munkát végeztek klasszikussá vált kézikönyvük átírásával, amely e műben élénk táru. A pszichiátria, pszichoterápia és mentális egészségügy szakemberei számára mindenkor relevanciát képviselő klinikai és kutatási eredményeket felsorakoztatva járulnak hozzá gyakorlatukhoz. Ez a könyv egy „kötelező olvasmány” értékű és feltétlenül ajánlott műnek számít.

Glen O. Gabbard, M.D., a Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice szerzője



Digitális eszközökkel támogatott terápiatervezés folyamata a precíziós onkológiában

PETÁK ISTVÁN, VÁLYI-NAGY ISTVÁN

DIGITALLY-ASSISTED TREATMENT PLANNING IN PRECISION ONCOLOGY

A molekuláris információ alapú személyre szabott precíziós orvoslás új mérföldkőhöz érkezett az onkológiában. Mostani tudásunk szerint hozzávetőleg 600 gén 6 millió mutációja hozható összefüggésbe a daganatok kialakulásával, és minden beteg esetében átlagosan egyszerre 3-4 ilyen „driver” gén mutációja van jelen. A molekuláris diagnosztika fejlődése ma már lehetővé teszi, hogy a rutinellátás részeként megismerjük a betegek daganatának részletes molekuláris profilját. Ennek klinikai relevanciája az, hogy ma már 125 célzott gyógyszer van forgalomban és további több száz hatóanyag érhető el klinikai vizsgálatokban. Ez azt eredményezi, hogy sokszor már első vonalban több törzskönyvezett terápiás lehetőség közül kell kiválasztani a beteg számára a legmegfelelőbbet a molekuláris információ alapján. Ehhez ma már egyre inkább komplex informatikai eszközökre, orvosi szoftverekre van szükség. Genetikusok, molekuláris biológusok, molekuláris patológusok és molekuláris farmakológusok már most napi szinten használnak bioinformatikai és interpretációs szoftvereket. De ma már klinikusok számára is online elérhetők a mesterséges intelligencia által támogatott digitális eszközök a terápia megtervezésére. A telemedicina eszközei, a videokonferencia megteremtette a feltételét annak, hogy online multidiszciplináris szakértői egyeztetések, „virtual molecular tumor board”-ok jöjjenek létre, amelyek segítségével minden orvos és beteg hozzáférhet a precíziós onkológia korszerű lehetőségeihez.

The progress of molecular information based on personalized precision medicine has reached a new milestone. Actually, about 6 million mutations of 600 genes may be related to the development of cancer, and on average, 3-4 of these “driver” mutations are present in each patient. Due to the progress in molecular diagnostics, we can now routinely identify the molecular profile of tumors in clinical settings. By clinical translation, there are actually available more than 125 targeted pharmaceuticals and hundreds of such therapies are under clinical trial. As a result, we have many first-line and licenced treatment options to be elected by molecular information as the optimal one for every patient. There is an increasing need for complex informatics solutions by medical software. Geneticists, molecular biologists, molecular pathologists, molecular pharmacologists are already using bioinformatics and interpretation software on their daily work. Today, online digital tools of artificial intelligence are also available for physicians for assisted treatment planning. Telemedicine, videoconferencing provide solutions for interdisciplinary virtual molecular tumor boards, which democratizes the access to precision oncology for all doctors and patients.

**precíziós onkológia,
személyre szabott orvoslás,
digitális orvosi eszközök,
mesterséges intelligencia**

**precision oncology,
personalized medicine,
digital health,
artificial intelligence**

dr. PETÁK István (levelező szerző/correspondent): Oncompass Medicine Hungary Kft., Budapest, Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest/Oncompass Medicine Hungary Ltd., Budapest; Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest; Department of Biopharmaceutical Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago. H-1024 Budapest, Retek u. 34.
E-mail: istvan.petak.dr@gmail.com

dr. VÁLYI-NAGY István: Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest/South Pest Central Hospital – National Institute for Hematology and Infectious Diseases, Budapest

Érkezett: 2020. április 17. Elfogadva: 2020. május 4.

<https://doi.org/10.33616/lam.30.019>

Napjainkban a személyre szabott orvoslás, és ezen belül különösen a genetikai elváltozások molekuláris diagnosztikai vizsgálatain alapuló precíziós orvoslás gyakorlatában az orvosi informatika és a digitális orvosi eszközök robbanásszerű fejlődése figyelhető meg. Ezt a folyamatot most tovább gyorsítja a COVID-19-pandémia, ami egyfajta digitális egészségügyi forradalmat indított el. A 2003-ban befejezett Humán Genom Projekttel kezdődött el a genomika aranykora. A kétszer 3 milliárd nukleotidból álló genom, az egyes emberek közötti több millió genetikai eltérés és az emberi daganatokban a betegség kialakulása során keletkező több millió lehetséges új (szomatikus) mutáció ismeretének, klinikai hasznosításának logikus feltétele az orvosi informatika fejlődése és a digitális orvosi eszközök megjelenése. A rákkutatás esetében a genomikai kutatások 2020-ra elértek oda, hogy a daganatok 95%-ában azonosítható az az átlagosan 3-4 onkogénből, illetve tumorszuppresszor génből álló egyedi kombináció, amely az adott beteg daganatának kialakulásáért felelős (1).

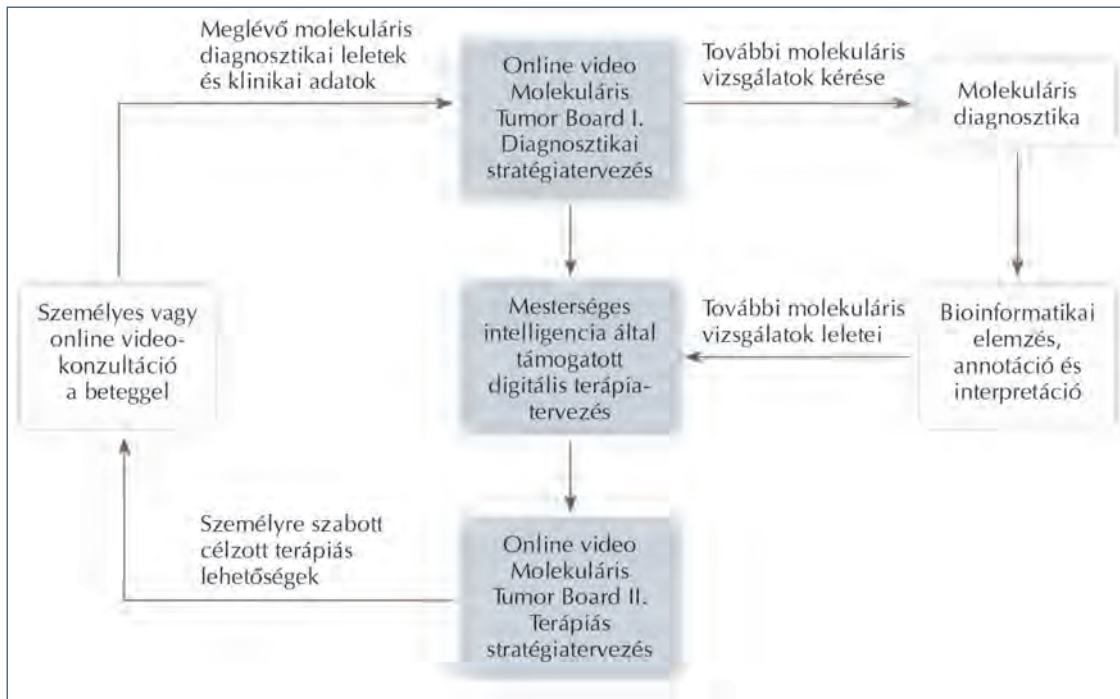
A mesterséges intelligencia áttörést hozott a molekuláris információon alapuló személyre szabott kezelések megtervezésében.

A több száz gén molekuláris diagnosztikai vizsgálata egyre inkább a rutin onkológiai betegellátás része. A vizsgálati eredmények felhasználása azonban ma már informatikai eszközöket igényel, hiszen egy célpontgénre több törzskönyvezett célzott gyógyszer is elérhető lehet, amelyek közül a több száz lehetséges genetikai eltérés alapján kell a megfelelőt kiválasztani, illetve egy betegben több olyan „driver” genetikai elváltozás is jelen lehet egyszerre, amely ellen elérhető célzott kezelés. Ilyenkor is egyedileg kell mérlegelni, mely elváltozásokra ható gyógyszert, vagy gyógyszer-kombinációt érdemes első vagy másodvonásban választani. A molekuláris elváltozások klinikai értelmezéséhez számos online adatbázist hoztak létre, amelyek segítségével a bioinformatikai és interpretációs szoftverek felgyorsítják a molekuláris genetikai és patológiai leletek elkészítését. A terápiás terv felállításához pedig megjelentek mesterséges intelligenciával támogatott molekuláris célpontkereső és digitális terápia-tervező szoftverek is.

A molekuláris információon alapuló precíziós onkológiai ellátás feltétele a molekuláris biológussal, molekuláris farmakológussal és genetikussal kibővített szakértői team, az úgynevezett „molecular tumor board”, hazai szóhasználatban

„molekuláris onkoteam”. Természetesen ilyen szakértői teamek nem érhetők el minden onkológiai centrumban, még az Egyesült Államokban sem. További problémát jelent a kritikus számú – egyenként ritka genetikai variációjú – esettel kapcsolatos rutin megszerzése is. A megoldást itt is az informatika segítheti online videokonzultáció, a telemedicina segítségével, amikor a szükséges szaktudással rendelkező szakemberek online egészítik ki a helyi onkoteam tudását és tapasztalatát, ezáltal „virtuális” molekuláris onkoteamek jöhetnek létre („virtual molecular tumor board”, VMTB). Ez demokratizálhatja a precíziós onkológiai ellátáshoz való hozzáférést minden daganatos beteg számára. A havonta törzskönyvezésre kerülő új daganatellenes célzott hatóanyagok, a naponta megjelenő új tudományos evidenciák és a ritka mutációkkal rendelkező betegekkel szerzett klinikai tapasztalatok azonnali online – „real-time” – megosztása a precíziós személyre szabott orvoslás fejlődésének elengedhetetlen feltételei.

Szerencsére a precíziós onkológiához szükséges informatikai eszközök és digitális orvosi eszközök mind elérhetők online. Ezeknek a gyakorlati alkalmazása most a Covid-19-járvánnyal kapcsolatban kialakult „digitális egészségügyi forradalom” során felgyorsulhat. Egyre több onkológiai centrumban vezetik be az online onkoteamot, egyrészt mert a kollégák egy része nem tud eljutni fizikailag az onkoteamülésekre, másrészt a 65 év feletti kollégákat felmentették a betegellátásból, ugyanakkor ezeknek az idősebb kollégáknak a tudására, tapasztalatára nagy szükség van. Az online onkoteamek megjelenésével könnyebbé vált több távolabbi, akár külföldi kolléga bevonása is a team munkájába, hiszen az online térben nem releváns, hogy valaki egy vagy több ezer kilométerre van tőlünk. Ez például lehetővé teszi ritka daganattípusok kezelésére specializálódott kollégák bevonását és megkönnyíti a virtuális molekuláris onkoteamekhez történő csatlakozást és az online digitális orvosi eszközök alkalmazását is. A Covid-19-járvánnyal kapcsolatos az a tapasztalat is, hogy a betegek nagyon gyorsan megkedvelték az online videokonzultációkat, amelyen keresztül egy orvossal vagy akár egy egész teammel konzultálhatnak a lakásuk biztonságából. A telemedicina térnyerése várhatóan a járvány után is megmarad nyilvánvaló előnyei miatt. A precíziós onkológiai ellátás nemzetközileg elfogadott eljárásrendet követ, amelyet az online digitális döntéstámogató eszközök felgyorsítanak, standardizálnak és teljesen új orvosi módszerek bevezetését teszik lehetővé, mint amilyen a digitális terápia-tervezés („digital therapeutics”).



1. ábra. Digitális eszközökkel támogatott terápiatervezés folyamata a precíziós onkológiában

A következőkben az online digitális döntéstámogatással támogatott precíziós onkológiai eljárás folyamatát és a digitális terápiatervezés elvét ismertetjük (1. ábra).

Adatdigitalizáció

A precíziós onkológiai eljáráshoz szükséges paraméterek: a daganat szövettani típusa, lokalizációja, stádiuma, a beteg ECOG-státusza, a korábban alkalmazott terápiák, azok hatékonysága, a következő terápiás döntésig rendelkezésre álló idő, a rendelkezésre álló szövettani minták forrása, típusa (biopszia, citológia), a mintavétel ideje, korábbi molekuláris diagnosztikai vizsgálatok típusa és eredménye és a családi anamnézis.

Ezeket az információkat az online döntéstámogató rendszerben „parametrizálva”, „digitalizálva” kell rögzíteni. Ez azt jelenti, hogy ezek a klinikai változók egységes nevezéktannal állnak rendelkezésre a döntéstámogató rendszer adatbázisaiban, ahonnan legördülő menüből és automatikus szókeresés segítségével kiválaszthatók. A gyakorlatban a klinikai adatokat a kezelőorvos vagy a pdf-ben feltöltött leletek alapján egy erre kijelölt, a rendszert ismerő szakértő viszi fel a rendszerbe. Elviekben lehetőség, de még csak ritkán működik, hogy ha már a beteg adatai parametrikusan vannak jelen egy elektronikus egészségügyi nyilvántartó rendszerben, akkor onnan ezeket szinonima-adatbázisok

segítségével, az úgynevezett „API”-n (application program interface) keresztül a rendszerek automatikusan átveszik egymás között. Az elektronikus betegnyilvántartó rendszerek közötti kommunikáció nagyon fontos célja sok szakmai szervezetnek és jogalkotónak. Az USA-ban például törvény írja elő a rendszerek közötti átjárhatóság biztosítását. Ez azt jelenti, hogy egy gyártó sem akadályozhatja meg, hogy a szoftveréhez automatikus „API” kapcsolattal egy másik szoftver kapcsolódhasson. De jelenleg a kommunikációhoz szükséges „fordítóprogramokat” minden egyes kapcsolathoz külön-külön kell kifejleszteni, mivel nem egységes a paraméterek megnevezése. Bár a betegségeknek vannak nemzetközi osztályozásai, de már az egyes diagnosztikai paraméterek, a beteg állapotát leíró fogalmak, és a beavatkozások osztályozása sem eléggé egységes. Az automatikus információmegosztásnak további akadálya, hogy a legtöbb elektronikus betegnyilvántartó rendszer sok szöveges információt tartalmaz digitális parametrizálás helyett. Erre lehet megoldás a mesterséges intelligencia szövegfelismerő funkciója (natural language processing, NLP), de ezek még általában nem elég megbízhatóak klinikai használatra emberi ellenőrzés nélkül. Ehhez is segítség lenne az egységes nyelvezet kialakítása. Az ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2019-es éves konferenciájának fő javaslata volt az mCODE (Minimal Common Oncology Data Elements) (<https://mcodeinitiative.org/>) beve-

zetése a mesterséges intelligencia alapú tapasztalategosztás és tanulás számára.

Virtuális molekuláris onkoteam I

Molekuláris diagnosztikatervezés

A bevitt adatok alapján a szakértő munkatárs összefoglalja a klinikai helyzetet és előkészíti az esetet a virtuális molekuláris onkoteamre (virtual molecular tumor board, VMTB). A VMTB-n videokonferencia formájában jelen van a beteg kezelőorvosa vagy konzulens orvosa, illetve a konferencia végén lehetőség szerint a beteg is.

A precíziós onkológiai eljárás során egy döntési ciklus során a VMTB általában kétszer tárgyal minden esetet. Az első molekuláris onkoteamnek (VMTB I) az a célja, döntés születne arról, hogy a meglévő diagnosztikai vizsgálatok eredménye alapján történjen meg a mesterséges intelligencia (MI) által támogatott molekuláris célpontkeresés és digitális terápiatervezés, vagy történjenek molekuláris diagnosztikai vizsgálatok, azok milyen mintából történjenek, illetve szükség van-e új mintavételre. A VMTB II feladata (lásd később) a vizsgálatok eredménye alapján a terápiás döntéstámogatás.

A VMTB-n a daganatbiológiában járatos molekuláris biológus rendelkezik azzal a tudással, hogy az adott daganattípusban milyen szomatikus mutációk milyen gyakorisággal fordulnak elő. A genetikai szakértő véleményezi, hogy az adott daganattípusban, életkorban, családi anamnézissel milyen veleszületett genetikai variációkkal kell számolnunk. Amennyiben ilyen felmerül, akkor érdemes olyan panelt vizsgálni, amely ezeket is lefedi. A molekuláris farmakológus vagy a molekuláris farmakológiában járatos

molekuláris biológus jelzi a lehetséges molekuláris elváltozások terápiás jelentőségét az adott daganattípusban. A molekuláris diagnosztikai vizsgálatokban járatos molekuláris biológus és/vagy molekuláris patológus tudja ismertetni azokat a diagnosztikai módszereket, génpaneleket, amelyek a vizsgálandó géneket a leg-

nagyobb hatékonysággal lefedik, ismertetve ezek szenzitivitását és specificitását, a rendelkezésre álló minták vizsgálatra történő alkalmasságát és a különböző vizsgálatok időigényét. Sokszor kell kompromisszumot kötni a vizsgálat részletessége és érzékenysége kérdésében. Az átfogó, sok

száz gén több száz exonjában lévő összes lehetséges genetikai eltérést detektáló, sokgénese, új generációs szekvenálóval végzett molekuláris profilvizsgálatok adják a legtöbb információt. Ezek úgynevezett molekuláris csalikkal („bait”) horgásszák ki azokat a DNS-darabkákat, amelyeket célzottan vizsgálunk. Ezek a vizsgálatok nagyon specifikusak és sokszor a génkópiaszám-változásokról is információt adnak.

A daganatokban lévő és terápiás szempontból fontos genetikai eltérések szomatikusak, azaz a daganatban keletkeznek. Ezek a mutációk tehát nincsenek jelen a kötőszöveti normáls sejtekben és klonálisak is lehetnek. A daganatsejteknek is csak egy részében vannak jelen. Ezért a molekuláris diagnosztikai vizsgálatok érzékenysége nagymértékben függ attól, hogy a mintában lévő DNS hány daganatsejtből származik (mennyire reprezentatív), és azt milyen „mélységben”, „lefedettségekben” szekvenáljuk. Vagyis azokból hány darabot olvassunk le az ugyanarra a génszakaszra eső darabokból. Ezért a minta mérete gyakran kevés egy ilyen vizsgálathoz. A kis minták esetében megoldást jelenthetnek az úgynevezett „hot spot” vizsgálatok, amelyek egyes gyakori mutációkra „koncentrálnak”, általában PCR-amplifikációs technikákat használnak, illetve a real-time PCR (és „digital-droplet” RT-PCR) alapú egygénese vizsgálatok, amelyek kevés elváltozást vizsgálnak, de extrém érzékenységgel.

Nagyon időszerű kérdés a keringő daganateredetű (circulating tumor cells, CTC; illetve circulating tumor DNA, „ctDNS”) perifériás vérből történő vizsgálat, azaz „liquidbiopszia”. Ennek számos előnye lehet, hiszen nem kell kitenni a beteget kockázatos, megterhelő biopsziának, és a szervezetben lévő összes daganatsejttel kapcsolatban kaphatunk információt. Azonban ennek a módszernek is vannak limitációi, hiszen a szenzitivitás nagymértékben függ a keringésbe kerülő ctDNS mennyiségétől. Folyamatosan gyűlnek a tapasztalatok arról, hogy a szövettani típus, szervi lokalizáció, daganatméret, áttétek száma hogyan befolyásolja a liquidbiopszia megbízhatóságát. Ennek ismeretében kell dönteni arról, hogy az adott esetben érdemes-e inkább új biopsziát venni, vagy megfelelő lehetőség a perifériás vér vizsgálata. A másik rendkívül fontos kérdés a mintavétel időzítése. A terápiás kezelések rendkívül gyorsan csökkentik a daganateredetű ctDNS mennyiségét és növelik a normáls sejteredetű DNS mennyiségét (circulating free DNA, cfDNS), ezért feltétlenül úgy kell szervezni a mintavételt, hogy az megelőzze a terápia megkezdését. Amennyiben ez nem lehetséges, akkor a következő terápiás ciklus előtt kell levenni a mintát.

A digitális molekuláris célpontelemző rendszerek összegyűjtik és rendszerezik a terápiás stratégiához szükséges információt.

Gyakori kérdés az is, hogy egy korábban a primer daganatban végzett vizsgálat eredményeit fel lehet-e használni egy új metasztázis kezelésének az eldöntésére. A daganatok klonalitása, és heterogenitása miatt a primer daganat és az áttétek molekulárisan eltérhetnek, ezért az aktuális, életet leginkább veszélyeztető, progrediáló daganatból vett biopszia vizsgálata indokolt. Azonban egy közelmúltban megjelent tanulmány rávilágított arra, hogy a főbb „founder” driver eltérések, amelyek a legfontosabb célpontot jelentik, minden daganatban megtalálhatók. Ezt támasztja alá az a klinikai tapasztalat is, hogy a legtöbb igazolt célpontra adott célzott kezelés a multiplex metasztázisok esetében is hatásos (2). A klinikai helyzet függvényében helyes lehet az a döntés is, hogy a korábban – például sebészileg – eltávolított primer daganat vizsgálata alapján történik a kezelés tervezése.

A klinikai anamnézis dönti el azt a kérdést is, hogy a korábban már alkalmazott terápiák indokoltá teszik-e az új mintavételt? Például abban az esetben, ha a daganat kezdetben reagált egy korábbi célzott kezelésre és most újra progrediál, akkor fontos lehet az új minta vizsgálata a másodlagos rezisztenciamutatók kimutatására.

A kezelőorvos és a klinikai onkológus szakértő közösen állapítja meg, hogy mennyire sürgősek a vizsgálatok. Mikor, milyen klinikai döntést kell meghozni és ehhez milyen prognosztikai és prediktív információkra van szükség. Például egy tüdő-adenocarcinomában szenvedő beteg esetében az elsővonalas terápia megválasztásához napokon belül szükség van pár gén vizsgálatának eredményére. Ha ezek negatívak, és a beteg kemoterápiát kap, akkor a következő képalkotó kontrollvizsgálat lesz az a klinikai határidő, ameddig a lehető legtöbb gén vizsgálatát el kell végezni annak érdekében, hogy progresszió esetén rendelkezésre álljon egy molekuláris információn alapuló terápiás stratégia.

Ezért a dinamikus döntéstámogatás során a molekuláris diagnosztikai vizsgálatok eredményei folyamatosan megjelennek az online döntéstámogató rendszerben annak érdekében, hogy a már rendelkezésre álló vizsgálati eredmények alapján azonnal elkezdődhessen a terápia, amennyiben a vizsgálat eredménye vagy a klinikai helyzet ezt szükségessé teszi.

Az első VMTB-n tehát eldől, hogy a már meglévő molekuláris diagnosztikai vizsgálatok alapján történjen meg a terápiatervezés, vagy további vizsgálatok szükségesek. Előfordul, hogy a betegnél már történt több száz gén vizsgálata, de mégis indokoltak lehetnek (tipikusan MSI, mikroszatellita-vizsgálat, vagy szelektív immunhisztokémiai vizsgálatok) a kiegészítő vizsgálatok.

De amennyiben időközben célzott terápiára alakult ki rezisztencia, akkor teljesen új vizsgálatra is szükség lehet, vagy ha nem, akkor ennek ismeretében kell a korábbi mintából végzett vizsgálatot interpretálni.

Molekuláris diagnosztika, bioinformatikai elemzés, annotáció és funkcionális interpretáció

A molekuláris diagnosztikai vizsgálatok természetesen nem történhetnek online. Ezzel szemben a diagnosztikai vizsgálatok kiértékelése egyre gyakrabban online „software-as-a-service, SAAS” eset licenc formájában elérhető bioinformatikai szoftverekkel történik, és sokszor igénybe veszi a digitális patológia és a telemedicina eszköztárát is. Az új generációs szekvenálás során több százezer DNS-szakasz leolvasása történik, aminek a kiértékelése szoftverek nélkül elképzelhetetlen. Ezek speciális matematikai algoritmusokat használnak arra, hogy megtalálják az emberi genomban azt a részt, ahova minden DNS-darabka illeszkedik (ez a „mapping”), és azt is ezek veszik észre, ha a referenciagenomszekvenciához képest eltérés van a vizsgált mintában egy adott helyen („variant calling”). A diagnosztikai vizsgálat szenzitivitása és a specificitás nagymértékben függ a bioinformatikai szoftver algoritmusától és az elemzést végző szakember jártasságától. A kiértékelés során különböző minőségi és funkcionális szűrők segítségével az elemzés során kiszűrjük a szekvenálási hibákat. Ennek a feladatnak a súlyát akkor érzékeljük, ha belegondolunk, hogy egy nagyobb NGS panel 100–300 ezer bázispárt vizsgál, ami 99%-os analitikai pontosság esetén 1000–3000 fals mutációt is eredményezhet. Ezért a molekuláris diagnosztikai munka egyre nagyobb része valójában bioinformatikai munka. A releváns genetikai variánsok kiszűréséhez az elemző biológus, bioinformatikus, illetve az általa használt szoftver online elérhető genomikai adatbázisokat használ. Ennek a munkának az eredménye az úgynevezett VCF (variant call format) fájl. Ez tartalmazza a genetikai eltérések listáját, azok pontos pozícióját a genomban, és sokszor azt is, hogy az eltérés ismert variáns-e. Ezt nevezzük annotációnak, és így jön létre az annotált variáns lista.

Ma már a diagnózis felállítása után minden olyan daganatos beteg esetében indokolt a precíziós onkológiai eljárás alkalmazása, akinél potenciálisan szükség lehet szisztémás gyógyszeres kezelésre.

Egy célpontra több gyógyszer is törzskönyvezett, és a terápiás döntést a célpont konkrét mutációja alapján kell meghozni.

További elvárás, hogy a genetikai és a molekuláris patológiai lelet funkcionális interpretációt tartalmazzon. A genetikai variánsok esetében nemzetközi adatbázisok állnak rendelkezésre, ahol ellenőrizhető, hogy az adott variáns pato-

gén-e vagy sem. A genetikai variánsok besorolásának a rendszerében egyes mutációk esetében már kellő bizonyíték áll rendelkezésre ahhoz, hogy betegség kialakulásában vagy rizikójával az összefüggést bizonyítottan tekintjük. Ezeket nevezzük patogén („patogenic”) genetikai variációknak. Amennyiben a bizonyítékok még nem egyértelműek, akkor

valószínűleg patogén („likely benign”) genetikai variációknak nevezzük. Amennyiben a bizonyítékok arra utalnak, hogy nincs a betegségek kialakulásával kapcsolatban a genetikai variáció, akkor jóindulatúnak („benign”) vagy valószínűleg jóindulatúnak („likely-benign”) nevezzük az elváltozást. Azokat a genetikai variációkat, amelyeknek funkcionális relevanciája ismeretlen, ismeretlen jelentőségű variációnak nevezzük (variant of unknown significance, VUS). A genetikai variációk kategóriákba rendezése segíti a mindennapi döntéseket, de veszélyeket is rejt, hiszen ez egy dinamikusan változó rendszer, ahol egy variáció átkerülhet egyik kategóriából a másikba. Illetve a besorolás sokszor nem egyértelmű és sokkal graduálisabb, mint amit ezek a kategóriák megengednek. Ezért a jelenlegi osztályozási rendszert is nagy valószínűséggel le fogják váltani dinamikus informatikai döntéstámogató rendszerek által generált algebrai pontrendszerek.

A prognosztikai és prediktív jelentőségű szomatikus mutációk esetében szintén az a kérdés, hogy az adott gén, illetve annak szerzett genetikai eltérése „driver” vagy „passenger”-e. A „driver” gének lehetnek onkogének és tumorszuppresszor gének egyaránt. Az új, egységes definíció szerint minden olyan genetikai eltérést „driver”-nek tekintünk, ami növekedési előnyt biztosít a daganatsejtnek (3). A „passenger” mutációk ezzel szemben nem okoznak jelentős funkcionális eltérést a daganatsejtekben. Számos „driver” mutációnak fontos prediktív jelentősége van a célzott gyógyszerek hatásmechanizmusában (4, 5). Ezért a molekuláris patológiai lelet általában tartalmazza azt az információt, hogy az adott eltérés érzékenyít vagy rezisztenciát okoz egy gyógyszer családra. Ez akkor egyértelmű, ha az adott konkrét eltérés szerepel az adott gyógyszer

törzskönyvi leírásában. Amennyiben az adott genetikai eltérés konkrétan nem szerepel egyetlen gyógyszer törzskönyvében sem, akkor PubMeden és előre kigyűjtött online elérhető adatbázisokban kell a biológusnak tudományos evidenciákat gyűjteni az interpretáció számára. Bizonyítékokat kell keresni arra, hogy az adott mutáció, illetve genetikai eltérés „driver” vagy „passenger”, majd arra, hogy az adott elváltozás prediktív kapcsolatban van-e egy célzott gyógyszer hatásosságával vagy hatástalanságával. Az evidenciák szintjét a precíziós onkológiában az „evidence-based medicine”-től eltérő módon osztályozzák, súlyozzák. Több nemzetközi ajánlás létezik az evidenciaszortírozásra, de Európában az ESMO (European Society of Medical Oncology) osztályozása, az ESCAT (ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets) a legfontosabb (6). Ennek lényege, hogy ha egy molekuláris célpont és egy gyógyszeres kezelés közötti kapcsolat az adott daganattípusban általánosan elfogadott, például szerepel a gyógyszer törzskönyvezési dokumentációjában, akkor azt „Tier I” kategóriába sorolják. Amennyiben az adott daganattípusban klinikai evidencia bizonyítja a kapcsolatot, akkor „Tier II”-be sorolják, ha más daganattípusban, de ugyanarra a molekuláris célpontra vonatkozik az evidencia, akkor az „Tier III”, és ha preklinikai az evidencia, akkor az „Tier IV”. További evidenciaszortály vonatkozik a kombinációs terápiákra („Tier V”) és az evidenciaszortályra („Tier X”). A sokgénés vizsgálatok funkcionális interpretációja során ezért részletes „molekuláris riport” készül, amely felsorolja a molekuláris elváltozásokat és azok funkcionális interpretációját. Ennek elkészítéséhez elérhetőek olyan szoftverek, amelyek előre elkészített funkcionális adatbázisokból automatikusan létrehoznak egy „molekuláris riportot”.

Mesterséges intelligencia által támogatott molekuláris célpontelemzés

Jelenleg 600 gén 6 millió mutációját hozza kapcsolatba daganatok kialakulásával a COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) adatbázis (7). Minél több adattal rendelkezünk, annál pontosabban tudjuk bioinformatikai módszerekkel azonosítani a „hotspot”-okban lévő „driver” onkogenikus mutációkat és a funkcióvesztő mutációkat tartalmazó „driver” tumorszuppresszor géneket. Folyamatosan jelennek meg a preklinikai és klinikai tudományos közlemények, amelyek rendre bizonyítják, vagy éppen

cáfolják az ezekre ható molekulárisan célzott gyógyszerek hatékonyságát. Egyes „driver” gének jelátviteli kapcsolatban vannak olyan más génekkel, melyek más, „indirekt” célpontokra ható gyógyszerek hatásosságát is befolyásolják. Egy beteg molekuláris profiljának az interpretációjakor valóban figyelembe kell venni a detektált mutációkkal kapcsolatos összes evidenciát, súlyozva azok evidenciaszintjével. Az elérhető evidenciák összességét figyelembe véve kell kialakítani a „driver” mutációk evidenciaalapú rangsorát, valamint az azokhoz tartozó molekuláris célpontok rangsorát, és azokra ható hatóanyagok rangsorát minden egyes betegben a benne előforduló egyedi molekuláris elváltozás kombinációja alapján. Az elemzést tovább bonyolítja, hogy egy „driver” gén több molekuláris célponttal, illetve célzott terápiával kapcsolatban állhat. Egy célzott terápia több célpontra is hathat, és egyszerre több „driver” génnel is kapcsolatban lehet több különböző evidencia révén egy adott betegben. Ahhoz tehát, hogy a precíziós onkológiai ellátás során minden beteg az adott pillanatban az elérhető legmagasabb evidenciaszintű kezelést kapja, az rendkívül munkaiányos elemző munkát igényel. Ennek megoldására jött létre az általunk kifejlesztett orvosi informatikai rendszer, a „RealTime Oncology Treatment Calculator”, amely az emberi tudást rendszerezve végzi el a molekuláris elváltozások és célpontok elemzését és rangsorolását. Ez az orvosi „tudásgép – knowledge engine” már jelenleg is több mint 100, forgalomban lévő célzott gyógyszert, több mint ezer, fejlesztés alatt álló hatóanyagot rangsorol 26 ezer súlyozott tudományos szakirodalomban publikált bizonyíték figyelembevételével, minden egyes beteg esetében 20 ezred másodperc alatt. A rendszer már az Európai Unióban regisztrált orvosi szoftver, amelyet már közel 10 000 beteg molekuláris profiljának az elemzésére használtunk a klinikai gyakorlatban. A rendszer az evidenciákat egy előre meghatározott algoritmus szerint súlyozza és kombinálja. Az így kalkulált súlyszám az „aggregált evidenciaszint”, azaz „aggregated evidence level, AEL”. Ez a súlyszám segít a molekuláris célpontok és terápiás lehetőségek relatív és abszolút evidenciaszintjének meghatározásában. A szoftverrel végzett elemzés során a molekuláris biológus vagy infobionikus ellenőrzi, hogy a beteg molekuláris diagnosztikai vizsgálataival detektált genetikai eltérésekkel kapcsolatban a rendszer adatbázisai frissek-e. Ha nem, akkor az újonnan publikált eredményeket hozzáadhatja a rendszer evidencia-adatbázisához, és újra futtathatja a kalkulációt, ezáltal a rendszer folyamatosan fejlődik. Mivel a

rendszer nem használ jelenleg öntanuló mechanizmusokat, ezért egyes definíciók szerint nem mesterséges intelligencia, más definíciók szerint, mint minden olyan szoftver, ami az ember kognitív funkcióját imitálja, mesterséges intelligencia (MI). Az öntanuló „machine learning” MI-rendszerek sok orvosi diagnosztikai alkalmazásban sikeresek, de a terápiás döntésekben még nem alkalmazhatók. Ennek matematikai oka van, mivel a terápiára adott választ befolyásoló változók – mutációk száma, kombinációja, valamint az egyéb biológiai és klinikai változók száma – olyan nagyok, hogy „magától” csak rendkívül nagy (több száz milliós) mintaszám alapján tudna összefüggésekre hibázás nélkül rájönni. A Realtime Oncology Treatment Calculator (R) esetében a komplexitás „érvelés” révén már „redukcióra” került, ezért már most készen áll az esetekből is tanulni és akár egy-egy paraméter közötti összefüggés jelentősége szempontjából öntanulóvá is válhat.

Virtuális molekuláris onkoteam II

Terápiás stratégiatervezés

A digitális molekuláris célpontelemző rendszerek tehát olyan döntéstámogató orvosi eszközök, amelyek összegyűjtik és rendszerezik a molekuláris információra alapozott, személyre szabott terápiás stratégiához szükséges információt. A klinikai terápiás stratégiatervezésnek azonban figyelembe kell vennie az adott indikációban jelenleg elérhető gyógyszerek törzskönyvi indikációját, protokollokat és ajánlásokat, a gyógyszerek finanszírozási protokollját, az elérhető más terápiás modalitásokat, az elérhető klinikai vizsgálatokat és a beteg egyéb klinikai paramétereit (ECOG, társbetegségek) és immunológiai állapotát is. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy ma már a diagnózis felállítása után minden olyan daganatos beteg esetében indokolt a precíziós onkológiai eljárás alkalmazása, akiknél potenciálisan szükség lehet szisztémás gyógyszeres kezelésre. Ennek oka az, hogy ma már a legtöbb daganattípusban van első vonalban adjuváns vagy neoadjuváns szettingben egy vagy több célzott vagy immunterápia és/vagy ezekkel végzett klinikai vizsgálat, illetve vannak molekuláris célpont alapján törzskönyvezett daganattí-

A molekuláris információ alapuló precíziós onkológiai eljárást nemcsak akkor kell alkalmazni, amikor a beteg számára már nincs törzskönyvezett terápiás lehetőség.

pus-független („agnosztikus”) terápiás lehetőségek is, amelyeket bármilyen daganat esetén alkalmazni lehet a célpont jelenlétében. Amennyiben a VMTB-ben rendelkezésre áll a mesterséges intelligencia alapú döntéstámogató rendszer (mint a RealTime Oncology Treatment Calculator), akkor az evidenciakalkuláció alapján az informatikai rendszer által rangsorolt terápiás lehetőségek közül a VMTB azt a terápiás lehetőséget választja ki, ami abban az indikációban törzskönyveztet és a legmagasabb az evidencia súlyszáma. Ez jelenthet több ugyanarra a célpontra törzskönyveztet célzott gyógyszer közötti döntést (például EGFR-gátlók, HER-2-gátlók, PARP-gátlók), egy betegben egyszerre több különböző célpontra törzskönyveztet terápia közötti döntést, törzskönyveztet célzott és immunterápia közötti döntést, célzott terápia és kemoterápia közötti döntést. Jelenleg 24 olyan molekuláris célpont van, amit kötelező vizsgálni 56-féle célzott gyógyszer alkalmazása esetén. Ez azt is jelenti, hogy egy célpontra több gyógyszer is törzskönyveztet és a terápiás döntést a célpont konkrét mutációja alapján kell meghozni (8). Például a mutáns EGFR (epidermal growth factor receptor) gátlására ötféle regisztrált kinázgátló van forgalomban, amelyek különböző érzékenységet mutatnak a több mint 135 lehetséges mutáció esetében.

A döntések speciális esete, amikor klinikai vizsgálatban lévő hatóanyag AEL-szintje és a törzskönyveztet terápiás lehetőségek AEL-szintje segít abban, hogy egy utazással járó klinikai vizsgálatban kapcsolatosan szülessen ajánlás. A másik speciális eset, amikor egy potenciális neoadjuváns kezelés esetében a várható rezisztencia miatt a műtéti beavatkozás korábbi elvégzését támogatja a VMTB. Tehát a molekuláris információon alapuló precíziós onkológiai eljárást

nemcsak akkor kell alkalmazni, amikor a beteg számára már nincs törzskönyveztet terápiás lehetőség. Amennyiben nem áll rendelkezésre törzskönyveztet terápiás lehetőség, akkor a lehetséges molekuláris célpont alapú, az adott daganattípusban off-label kezeléseik közül az informatikai döntéstámogató rendszer segítségével azt a célzott

kezelést vagy kezeléskombinációt kell kiválasztani, amelyet a legtöbb evidencia támogat.

A molekuláris információ használatának fontosságát bizonyítja az a metaanalízis, ami 32 149 beteg bevonásával végzett 540 klinikai vizsgálat

eredményét dolgozta fel (9). A molekuláris marker, mint bevonási kritérium, egyértelmű és független paramétere volt a szignifikánsan magasabb válaszadási aránynak (31% versus 10,5%; $p < 0,0001$), progressziómentes túlélésnek (5,9 hónap versus 2,7 hónap, $p < 0,0001$), és teljes túlélésnek is (13,7 hónap versus 8,9 hónap; $p = 0,0001$). Ezen belül nagyon fontos megfigyelés volt az is, hogy a genomikai biomarkerek esetében mind a három paraméter (RR, PFS, OS) szignifikánsan magasabb volt, mint a proteinalapú biomarkerek esetében.

Nagyon fontos azonban még egyszer hangsúlyoznunk, hogy a pusztán molekuláris információ alapú kezelési lehetőség jelenleg nem írja felül a randomizált vizsgálatok alapján törzskönyveztet „standard” kezeléseik használatát, amennyiben ilyen elérhető. Hanem csak az adott indikációban törzskönyveztet kezeléseik közötti választást segítheti. Az eddigi klinikai vizsgálatok nem találtak arra bizonyítékot, hogy a molekuláris célpont alapján választott célzott kezelés hatékonyabb lenne, mint a tetszőlegesen választott kemoterápia – például a SHIVA01 vizsgálat (10) és a MOSCATO01 (11) – olyan betegek esetében, akiknek már nem áll rendelkezésre törzskönyveztet kezelés. Azonban a SHIVA01 vizsgálat cross-over elemzése azt találta, hogy a kemoterápia után a célzott kezelésre váltó („cross-over”) betegek 37%-ának esetében a progressziómentes túlélés 30%-ban hosszabb volt, mint az előző vonalban kapott kezelés esetében (PFS2/PFS1 ráció nagyobb, mint 1,3) (12). Összességében azonban az első klinikai tapasztalatok ezekben a klinikai vizsgálatokban nagyon szerény klinikai hatást detektáltak. Ennek egyik legvalószínűbb oka, hogy a daganatokban átlagosan 3-4 driver eltérés van jelen és az eddigi klinikai vizsgálatokban ezek közül „random” választottak ki egyet-egyet egy bizonyos előre meghatározott kezeléshez, függetlenül attól, hogy milyen más driver mutációk vannak még jelen az adott beteg daganatában. Tehát az egyes driverek jelenléte alapján, és nem az egész profil alapján születtek a terápiás döntések. Ennek a megoldása egyrészt az lehet, ha kombinált kezelést alkalmazunk egyszerre több driver ellen az adott betegben. A különböző driverek ellen adott célzott kezeléseik kombinációja szinergisztikus in vitro (saját eredmények) (13) és in vivo is (iPREDICT vizsgálat) (14). A másik megoldás a mesterséges intelligenciával támogatott molekuláris célpontválasztás, például a RealTime Oncology Treatment Calculator használatával, amivel komplexen vizsgálható az adott mutációkombináció esetén egy adott célzott kezelés indokoltsága.

Egy hónap alatt is jelentősen bővíthet az informatikai adatbázis új evidenciákkal és gyógyszerekkel, klinikai vizsgálatokkal.

Terápia és utánkövetés

Nagyon fontos, hogy lehetőleg ne csak a soron következő terápia legyen kiválasztva, hanem arra is legyen előre terv, hogy annak hatástalansága esetében mi a következő választás. Az onkológiában egymást követő terápiás „vonalak”-ban gondolkozunk, amelyekben törzskönyvezett terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre, és ezek közül kell minden „vonalon” a beteg számára a molekuláris információ alapján a legmegfelelőbbet kiválasztani. Például, amennyiben a beteg daganatában levő molekuláris célpontok alapján csak későbbi vonalon elérhető a törzskönyvezetten célzott gyógyszer vagy klinikai vizsgálat, akkor a következő nem célzott kezeléssel végzett vonalat úgy kell megválasztani, hogy progresszió esetén azonnal el lehessen kezdeni a molekuláris célpont alapú terápiát, illetve klinikai vizsgálatot. Gyakori probléma, hogy mire a progresszió beigazolódik, a személyre szabott terápia elkezdéséig rendelkezésre álló idő alatt nem sikerül az összes szükséges vizsgálatot és elemzést elvégezni. Az off-label kezelések esetében pedig a sokszorosan előkezelt, sokszor rossz állapotú betegek akár pár hét alatt is aktív kezelésre alkalmatlan állapotba kerülhetnek. Az idővesztéséből eredő kockázat sokszor nagyobb, mint az a biológiai kockázat, hogy a nem célzott kezelések alatt kialakuló új mutációk a tervezett, célzott terápia hatástalanságát okozzák. Kivételt jelenthetnek ez alól egyes célzott kezelések, amelyek valóban olyan szelekciós nyomás alá helyezik a daganatot, ami új driver mutációk kialakulásához vezetnek.

A precíziós onkológia program másik fontos része a betegek utánkövetése. A precíziós onkológiai informatikai rendszerek képesek dinamikusan nyomon követni a terápiás válaszokat és progresszió esetén újra indulhat a digitális terápitervezés. Ilyenkor a VMTB újra tárgyalja az esetet, és véleményezi, hogy kell-e új diagnosztikai vizsgálat. Ha nem, akkor a digitális molekuláris célpontkereső programot újra le kell futtatni a korábbi diagnosztikai vizsgálati eredmények alapján, mert egy hónap alatt is jelentősen bővíthet az informatikai adatbázis új evidenciákkal és gyógyszerekkel, klinikai vizsgálatokkal. Ennek az új elemzésnek az alapján a VMTB II dönt az alkalmazandó terápiáról.

döntéstámogatásra használjuk őket, hanem klinikai vizsgálatokban elemezzük az általuk használt gyógyszerkiválasztási algoritmusok („AI-assisted treatment assignment algorithms”) által hozott döntések helyességét, azaz a gép által javasolt terápiák átlagos hatékonyságát, és hasonlítsuk ezt össze a jelenleg használt törzskönyvezett terápiás lehetőségek hatékonyságával, illetve a gép használata nélkül kiválasztott kezelések átlagos hatékonyságával. Konkrétan ilyenkor már nem a gép által „talált” és rangsorolt evidenciák alapján hozzuk a terápiás döntést, hanem egyszerűen a gép által kalkulált algebrai súlyszám alapján. Ilyenkor

már maga a súlyszámszámítás helyességére van evidencia. A klinikai validált döntéstámogató rendszerekkel végzett kezelés már nem digitálisan támogatott terápia, hanem „digitális terápia”, illetve „digital therapeutics, DTx”. A gép által használt algoritmus pedig a terápiás „formula”. Definíció szerint minden olyan klinikailag validált terápiás módszer, amit egy orvosi szoftver használatával végzünk, digitális terápiának nevezünk. Az FDA már megkezdte ezeknek a digitális terápiás szoftvereknek a vizsgálatát és várható ezek törzskönyvezése is. A digitális terápiák randomizált vizsgálatai pedig megmutatják majd, hogy mely módszer lesz a legalkalmasabb a személyre szabott terápia kiválasztására egy adott indikációban (15). Ez gyakorlatilag azt jelenti paradox módon, hogy a „személyre szabott terápia” megszűnik, és újra randomizált vizsgálatok alapján kialakított protokollok alapján fogjuk kezelni a betegeket, csak éppen ezek a protokollok nem gyógyszereket, hanem döntési módszereket fognak tartalmazni indikációnként. Bár *Mittra* és munkatársai (15) a tavaly megjelent kiváló összefoglalójukban 2039-re vizionálták a digitális terápiák megjelenését, az általunk kifejlesztett RealTime Oncology Treatment Calculator digitális terápiává történő fejlesztése és validációja már elkezdődött kollaborációban a Marie Curie Intézet (SHIVA01) kutatóival és az első eredmények a 2020-as ASCO-n kerülnek bemutatásra.

A molekuláris diagnosztikai módszerek ma már Magyarországon is egyre inkább elérhetőek.

A jövő lehetősége: digitális terápia

Mivel az orvosi „tudásgépek” standardizált, reprodukálható módon hozzák meg a terápiás javaslatukat, ez lehetőséget ad arra is, hogy ne csak

Finanszírozás

A célzott és immunterápiák esetében egyaránt óriási probléma ezeknek a gyógyszereknek a rendkívül magas ára. Az orvostársadalom az egész világon aggódva figyeli, hogy bár egyre

több betegnek lenne bizonyítottan hatékony terápiás lehetőség, de ennek finanszírozása egyre kevésbé megoldható. A célzott gyógyszerek havi terápiás költsége 0,5–4 millió forint, és ezeket progresszióig folyamatosan alkalmazni kell, tehát egy év progressziómentes túlélés esetében 6–48 millió forint. Az immunterápiák esetében egy beteg kezelése átlagosan szintén 30–40 millió forint. Ez tovább súlyosbítja a kombinált kezelések költsége. A finanszírozhatóságot tovább rontja, hogy nem minden beteg reagál az alkalmazott kezelésekre. Ilyen költségek mellett nyilvánvaló, hogy rendkívül fontos az olyan diagnosztikai és informatikai módszerek fejlesztése és alkalmazása, amelyek – akár csak pár százalékban is – javítják az adott terápiára jól reagáló betegek megtalálását, illetve az adott betegnek a leghatásosabb terápia kiválasztását. A szükséges molekuláris diagnosztikai módszerek szerencsére ma már Magyarországon is egyre inkább elérhetők az egyetemi klinikákon és országos intézetekben, hazai és külföldi magánszolgáltatóknál egyaránt.

A digitális terápiák finanszírozása érdekes kérdés lesz, hiszen egy beteg esetében egy szoftver lefuttatásának a költsége elenyésző, azonban a szoftver kifejlesztése, iparjogi védelme, klinikai validációja, és törzskönyvezése sok millió dollárba, euróba kerül. Ezért várhatóan a digitális terápiák finanszírozása a gyógyszerekhez hasonlóan nem „előállítási költség” alapú lesz (ami a legtöbb gyógyszernél szintén elenyésző), hanem értékalapú, azaz annak alapján számítják ki, hogy mennyi megnyert minőségi életévet és mennyi költséghatékonyság-nyereséget lehet a használa-

tukkal elérni. Várható az is, hogy már a gyógyszerek fejlesztéséhez is felhasználják majd a digitális terápiás módszereket, és ezáltal a jövőben gyorsabban és kisebb költségen kerülhetnek forgalomba a legújabb célzott terápiák.

Összefoglalás

Az orvosi informatika fejlődése új korszakot indított el az orvoslásban. A mesterséges intelligencia áttörést hozott a molekuláris információ alapuló személyre szabott kezelések megtervezésében, ami jelentősen javíthatja a rendkívül költséges célzott és immunterápiák költséghatékonyságát, és fenntarthatóvá teszi a terület fejlődését. A különböző online telemedicina-eszközök pedig széles körű hozzáférést biztosítanak a legmodernebb technológiákhoz minden orvos és beteg számára földrajzi helyzetétől függetlenül (16).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a munkatársaiknak, akik nap mint nap a gyakorlatban alkalmazzák és folyamatosan javítják, fejlesztik a precíziós onkológia folyamatát és az ahhoz szükséges eszközöket. A közlemény az NVKP_16 Nemzeti Versenyképességi és Kiválósági Program pályázati program NVKP_16-1-2016-0005 projektjének, valamint a Piacvezérelt Kutatás-Fejlesztési és Innovációs program 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00367 és 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00538 projektjeinek részeként, a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alap támogatásával, finanszírozásában valósult meg.

Irodalom

1. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020;578(7793):82-93. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6>
2. Reiter JG, Makohon-Moore AP, Gerold JM, Heyde A, Attiyeh MA, Kohutek ZA, et al. Minimal functional driver gene heterogeneity among untreated metastases. *Science* 2018; 361(6406):1033-7. PMID: 30190408; PMCID: PMC6329287. <https://doi.org/10.1126/science.aat7171>
3. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339(6127):1546-58. Review. PubMed PMID: 23539594; PubMed Central PMCID: PMC3749880. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
4. Zsákai L, Sipos A, Dobos J, Erős D, Szántai-Kis C, Bánhegyi P, et al. Targeted drug combination therapy design based on driver genes. *Oncotarget* 2019;10(51):5255-66. eCollection 2019 Sep 3. PubMed PMID: 31523388; PubMed Central PMCID: PMC6731102. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27112>
5. Peták I. Precíziós onkológia. *Klinikai Onkológia* 2018;5(3): 183-93.
6. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>
7. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, Beare DM, Bindal N, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D941-D947. PubMed PMID: 30371878; PubMed Central PMCID: PMC6323903. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
8. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med* 2020;12(1):8. Review. PubMed PMID: 31937368; PubMed Central PMCID: PMC6961404. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1>
9. Schwaederle M, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33:3817-25. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.5997>
10. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavaille C, Dubot C, Isambert N, et al; SHIVA investigators. Molecularly tar-

- geted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1324-34. PubMed PMID: 26342236. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00188-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00188-6)
11. Massard C, Michiels S, Féré C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov* 2017;7(6):586-95. Epub 2017 Apr 1. PubMed PMID: 28365644. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-1396>
 12. Belin L, Kamal M, Mauborgne C, Plancher C, Mulot F, Delord JP, et al. Randomized phase II trial comparing molecularly targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy in patients with refractory cancer: cross-over analysis from the SHIVA trial. *Ann Oncol* 2017;28(3):590-6. PubMed PMID: 27993804. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw666>
 13. Zsákai L, Sipos A, Dobos J, et al. Targeted drug combination therapy design based on driver genes. *Oncotarget* 2019;10(51):5255-66. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26985>
 14. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019;25(5):744-50.
 15. Mittra A, Moscow JA. Future approaches to precision oncology-based clinical trials. *Cancer J* 2019;25:300-4. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000383>
 16. Vályi-Nagy I, Peták I. Development and national rollout of electronic decision support systems using artificial intelligence in the field of onco-hematology. *Magy Onkol* 2019;63(4):275-80. Epub 2019 Oct 30. Hungarian. PubMed PMID: 31821382.



HÍR

Diabetes a 21. században

Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika és a Diabetológia és
Anyagcsere Alapítvány közös továbbképző tudományos rendezvénye

2020. október 2-3.
Budapest

- Dr. Czeglédi Edit:* Az elhízás pszichológiai aspektusai, statisztikai adatok
Dr. Bajnok Éva: Az elhízás – morbid obesitas és társbetegségek
Dr. Simonyi Gábor: Az elhízás kezelése: fogyókúra – diéta – gyógyszerek – édesítőszeres –
 sebészet
Dr. Rempert Ádám: Szervátültetés előkészítése cukorbetegekben
Dr. Szakály Péter: Szervátültetés speciális technikája cukorbetegekben
Dr. Wágner László: A szervátültetésen átesett cukorbeteg gondozása
Dr. Fülöp Péter: Omega-3 zsírsavak szerepe a hypertrigliceridaemia kezelésében
Dr. Hagymási Krisztina: Diagnosztikus és terápiás javaslatok NASH-ban
Dr. Gáborján Anita: Diabeteses halláskárosodás
Dr. Csiky Botond: Diabeteses nephropathia
Dr. Firmeisz Gábor: Gesztációs diabetes
Dr. Somfai Gábor: Diabetes – szemészet
Dr. Pusztai Péter: Korai inzulinkezelés 2-es típusú diabetesben
Dr. Nagy Géza: Orális antidiabetikum-kezelés „felépítése” 2-es típusú diabetesben
Dr. Hosszúfalusi Nóra: A HbA_{1c} vagy a szövődmények határozzák meg a cukorbetegség kezelést?
Dr. Schandl László: Orális antidiabetikumok 1-es típusú diabetesben
Dr. Bencze Ágnes: Gyakori szívbetegségek diabetesben
Dr. Liptai Csilla: Diagnosztika – cukorbeteg szívbetegségében
Prof. Dr. Geller László: Speciális problémák a cukorbeteg invazív kardiológiai kezelésekor
Dr. Sárman Beatrix: Egészséges diéták felnőttkorban (ADA, low-fat, vegetáriánus, DAS, mediterrán diéta)
Tajti Éva: A diétás rostok szerepe a diabetes kezelésében, léteznek-e cukorbetegségre kedvező hatású gyógynövények?
Dr. Ábel Tatjana: Speciális diétás tanácsok 1-es típusú diabetesben, kell-e szigorú diétát tartani 2-es típusú diabetesben?

Hozzászólás Szabadka Hajnalka „Allergiaellenes szerek és az ICAM-1-antitestek lehetséges alkalmazása a felső légúti infekciók kontrollálásában” című közleményéhez

Tisztelt Szerkesztőség!

ALAM 29. évfolyam 8–9. számában jelent meg „Allergiaellenes szerek és az ICAM-1-antitestek lehetséges alkalmazása a felső légúti infekciók kontrollálásában” című dolgozat Szabadka Hajnalka tollából (1). A közlemény alapvető fontosságú, nagy elterjedtségű, jelentős egészségügyi, klinikai jelentőségű problémára irányítja rá a figyelmet. A rhinovírusok és a *Haemophilus influenzae* okozta infekciók kialakulását és terápiás lehetőségeit feszegeti, ami alapvető feladat mindennapjainkban. Az ICAM-1 szerepét érinti a patológias folyamatok létrejöttében és az esetleges terápiás lehetőségek alkalmazhatóságában.

Az egyik fejezetcím „Az intracelluláris adhéziós molekula 1 jelentőségéről” szól, a szövegben azonban már helyesen találkozunk a fogalommal.

Az ICAM-1 mint intercelluláris szerkezet alapvető fontosságú az infekciók létrejöttében, lefolyásában is. Ez ugyanis egy nagy molekuláris tömegű glikoprotein-szerkezet, amely a sejtek intercelluláris érintkezését, „beszélgetését” teszi lehetővé (2–4).

Igen nagy, változatos molekuláris tömegű (74–114 kD) glikoprotein-szupermolekuláról van szó, ami az immunoglobulin- (Ig-) superfamília megkülönböztetett tagja. Az ICAM-2 és a kadherineket sorolhatók még ide. A molekula nagy mennyiségű szénhidrátot, oligoszacharid-láncot hordoz, ami a molekuláris tömeg meghatározását jelentősen befolyásolja. Glikoprotein-struktúra lévén a neutrális szénhidrát-molekulák mellett megtalálható benne a szílsav (Sia) is, ami a molekulán mindig végső pozíciót birtokol. Az oligoszacharid-lánc végén elhelyezkedő Sia a felismerésben és a kötődésben is főszereplő. Neuraminidáz hasítja le. Ez az ősi, kilencatomos molekula a természetben is nagyon elterjedt. Ismeretes mannózgazdag molekuláris formája is. A makromolekula 6 + 1 különböző szénhidráttartalmú struktúra. Ebből hat izoform transzmembrán elhelyezkedésű, egy típus szolúbilis. A transzmembrán-elhelyezkedés azt jelenti, hogy az Ig-domén-struktúrák extracellulárisan helyezkednek el, a rövid transzmembránszakasz egy rövid intracelluláris szakaszban végződik. Az oligosza-

charid-komponens nemcsak a molekuláris tömeget, hanem a funkciót is determinálja.

Az ICAM-1 többek között fehérvérsejtekben, endotheliumon, fibroblastokban, epitheliumsejtekben, microgliasejtekben termelődik. Kötődik, ezért a szignáltranszdukció lehetővé válik fehérvérsejt és endothelialis, fehérvérsejt és epithelialis, fehérvérsejt és fehérvérsejt között. Az ICAM-1 kapcsolatba lép többféle szubsztátummal, így például megemlítendő a fibrinogén, β_2 -integrinek, vörösvérsejtek, membránproteinek, ezrin-radixin-moezin komplexusok, rhinovírusok és a *Plasmodium falciparum*. Különös figyelmet érdemel a CD44, ami a hialuronan legfontosabb receptora. Ez a kötőszöveti mátrixszal való összeköttetést alakítja. A szervezetbe bejutott kórokozó támadásának elhárítását az orgánum azonnal beindítja a citokinek (IL-1, IFN- α , IFN- γ , TGF- β stb.) termelése révén. Ez az úgynevezett akut szervezeti, elhárító, nem specifikus válasz. Ez lehet adekvát, így a kórokozó elpusztul. Azonban lehet inadekvát, túlzott válasz is, ebből pedig betegség formálódik. Ugyanakkor beindul a specifikus immunológiai válasz, az immunoglobulin- (Ig-) termelés (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE). Jellemző, hogy ezek is mind glikoproteinek. Különböző mennyiségű oligoszacharidot tartalmaznak, Sia-val a terminális, láncvégi pozícióban (5, 6).

Az influenzavírust neuraminidáz- és hemagglutinin-szerkezetek teszik felismerhetővé. A Sia lehasítása az antigenitást nyitja fel. Ekkor indulhat el a szervezeti nem specifikus elhárító válasz, de beindul a specifikus szervezeti elhárító válasz is. A két fázis tehát együttes szereplők, és időbeliség tekintetében párhuzamosan zajlanak, egymást segítik, vagy nem segítik. A bonyolult adok-veszekben a neuraminidáz, a hemagglutinin és az ICAM-1 a főszereplők. A hemagglutinin hatásáról a nominális jelölés árulkodik. A neuraminidáz a sejt glikoprotein-bontása mellett a vírusterjedést is befolyásolja. Az influenzavírus az ICAM egyik típusában kötődést talál. Az ICAM-1 sokféle sejtben, míg az Ig-ok a B-lymphocytákban termelődnek. Az ICAM-1 finomszerkezet-módosulásai (például a nagy mannóztartalom) funkcionálisan különös sajátosságokat hordozhatnak. A vázolt történések leegyszerűsítettek. A rendkívül összetett folyamatokban az adhéziós molekulák mellett más struktúrák is szerepet kapnak az ICAM-1 és más adhezinek, Ig-ok mellett (7, 8). Itt sok még a feladat a finomszerkezeti és funkcionális vonatkozás teljes tisztázása és a klinikai értelmezések feltárása érdekében.

dr. Jakab Lajos

Semmelweis Egyetem,

III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Irodalom

1. Szabadka H. Allergiaellenes szerek és az ICAM-1-antitestek lehetséges alkalmazása a felső légúti infekciók kontrollálásában. *LAM* 2019;29:363-5.
<https://doi.org/10.33616/lam.29.037>
2. Buzás E, Falus A, Holub MCs, Rajnavölgyi É. Az immunológia alapjai. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2014.
3. Ramos TN, Bullard DC, Barnum SR. ICAM-1: isoforms and phenotypes. *J Immunol* 2014;192(10):4469-74.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400135>
4. Kotteas EA, Boulas P, Gkiozos I, et al. The intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in lung cancer: implications for disease progression and prognosis. *Anticancer Res* 2014;34(9):4665-72.
5. Jakab L. A szervezeti „acute phasis reactio”. *Orv Hetil* 1993;134:563-8.
6. Figenschau SL, Knutsen E, Urbarova I, et al. ICAM-1 expression is induced by proinflammatory cytokines and associated with TLS formation in aggressive breast cancer subtypes. *Sci Rep* 2018;8(1):11720.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-29604-2>
7. Whiteman SC, Spiteri MA. IFN- γ regulation of ICAM-1 receptors in bronchial epithelial cells: soluble ICAM-1 release inhibits human rhinovirus infection. *J Inflamm* 2008;5:8.
<https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-8>
8. Shukla SD, Mahmood MQ, Weston, S et al. The main rhinovirus respiratory tract adhesion site (ICAM-1) is upregulated in smokers and patients with chronic airflow limitation (CAL). *Respir Res* 2017;18(1):6.
<https://doi.org/10.1186/s12931-016-0483-8>



HÍR

Egri Kardiológiai Napok

2020. július 3-4.

Program

Prof. Dr. Járai Zoltán: Mérés és kombinálás: a vérnyomás-céltartományok elérését támogató új MHT ajánlás elemei
 Dr. Simon Attila: Az új kihívások új megoldásokat kívánnak: fix kombinációs lehetőségek a koleszterincsökkentésben
 Prof. Dr. Tomcsányi János: Újdonságok és változások a koronária-betegség terápiájában – ESC 2019 - CCS guideline
 Dr. Farkas Katalin: Új adatok a claudicatio intermittens gyógyszeres kezeléséről
 Dr. Szilágyi Attila: Az antikoagulálás kritikus pontjai
 Dr. Pusztai Péter: Az antidiabetikus kezelés betegre szabása - fókuszban az SGLT2-gátló az új ESC/EASD ajánlás tükrében
 Dr. Kiss Orsolya: Sportoló a kardiológiai rendelőben – alapvizsgálatok értékelése
 Prof. Dr. Merkely Béla: A (szív)beteg sportoló a klinikán
 Dr. Tiszkeker Ágnes: A sötét oldal - doppinghelyzet 2020-ban
 Dr. Barta Judit: A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése
 Dr. Sax Balázs: Hosszú távú mechanikus keringéstámogatás
 Prof. Dr. Sepp Róbert: Cardiomyopathiák
 Prof. Dr. Kiss Róbert: Nebivolol helye a szívelégtelenség kezelésében
 Dr. Nagy Viktor: Tapasztalatok olmesartannal és kombinációival
 Dr. Moretti Magdolna: Vészhelyzet esetére - amikor a kardiológus egyben pszichoterapeuta is
 Dr. Kőpájer Gabriella: Házi kedvencek és terápiás kutyák a kardiológiai prevencióban és rehabilitációban
 Dr. Benczúr Béla: Antikoaguláció polymorbid kórképben: diabetes pitvarfibrillációval
 Dr. Simonyi Gábor: Mennyire terápiahűek a betegek? NOAC perzisztencia és adherencia Magyarországon
 Prof. Dr. Nemes Attila: Magas reziduális kockázatú koszorúér-betegek kombinált antithromboticus kezelése
 Dr. Szilágyi Attila: A pacemaker működésének személyre szabása
 Prof. Dr. Tomcsányi János: EKG-Quiz
 Prof. Dr. Forster Tamás, Dr. Fülöp Tibor, Prof. Dr. Varga Albert: Echo Quiz
 Prof. Dr. Gellér László: Szupraventrikularis tachycardia guideline
 Dr. Szilágyi Attila: Tartós Holter-monitorozás szerepe a ritmuszavarok diagnosztikájában
 Dr. Barta Judit, Dr. Gyenes Anita: Szakubitril/valzartán – mindennapi tapasztalatok a legfrissebb vizsgálati eredmények fényében
 Dr. Reismann Péter: Pajzsmirigybetegségek kardiológiai vonatkozásai
 Prof. Dr. Szekanez Zoltán: Kardio-osteológia
 Dr. Szombati Andrea: Kardiogén májbetegség
 Dr. Nagy Gergely: Influenza-vakcináció és szívbetegség

Hozzászólás a „Nagyszámú laboratóriumi vérvizsgálati eredmény exploratív jellegű vizsgálata rangkorrelációval” című közleményhez

Egy nagymintás exploratív vizsgálat érvényessége a limitációi tükrében

Brys és munkatársai e lap hasábjain a 2019. 12. számban a 609–614. oldalon megjelent „Nagyszámú laboratóriumi vérvizsgálati eredmény exploratív jellegű vizsgálata rangkorrelációval” című közleményükben egy igen nagy méretű, laborvizsgálati eredményeket tartalmazó adatbázist elemeztek a korrelációs számítás eszközével (1). Vizsgálati módszerük számos félreértést és kisebb-nagyobb hibát tartalmaz, amely igen lényegesen korlátozza eredményeik érvényességét. A jelen hozzászólásban szeretnénk felhívni a figyelmet a legfontosabb problémákra: arra, hogy a vizsgálat teljesen különböző betegcsoportokat (sőt, potenciálisan még egészségeseket is) mos egybe, hogy a „big data” címke használata indokolatlan, hogy a kutatás az ismételt méréseket nem kezeli, hogy az erőelemzés teljesen zavaros és fölösleges is abban a formában, ahogy a cikkben megjelenik, hogy a szokásos nullhipotézis-szignifikanciateszt típusú eljárások alkalmazása tökéletesen értelmetlen ekkora mintanagyság mellett, hogy az eloszlásvizsgálatok használata indokolatlan, és végezetül, hogy a cikkben összekeveredik a változók normalitása kapcsolatuk linearitásával. Hozzászólásunk nem kérdőjelezi meg az „exploratív vizsgálatok” létjogosultságát, ám fel kívánjuk hívni a figyelmet arra, hogy a feltáró jelleg mit sem változtat az elméleti szigoron (sőt, csak még fontosabbá teszi azt). Fontos, hogy módszertanilag helyesen, a kutatás limitációit világossá téve mutassák be és értékeljék a kutatás tudományos eredményeit.

Bevezetés

Brys és munkatársai cikkükben (1) egy nagy méretű, laborvizsgálati eredményeket tartalmazó adatbázist elemeztek páronkénti korrelációk felhasználásával. Feltétlenül üdvözlönnünk kell a tényt, hogy az ilyen jellegű adatbázisok számítógépes feldolgozás számára elérhetővé válnak, és orvosbiológiai hasznosításuk is megjelenik a hazai irodalomban.

Azonban sajnálatos módon a hivatkozott cikk több szempontból is rossz példát mutat, mert

olyan módszertani félreértések, meg nem értések és kifejezett hibák találhatók benne, melyek az eredmények érvényességét nagyon erősen limitálják – ez azonban nem kellő hangsúllyal, illetve a legtöbb esetben egyáltalán nem derül ki a cikkből.

Mivel a jövőben várhatóan csak növekedni fog a hasonló adatbázissal rendelkező, azt feldolgozni tervező kutatók száma, úgy véljük, hogy a teljes magyar orvoskutatói közösség számára hasznos, ha egy hosszabb levélben foglaljuk össze a cikk kapcsán kiemelendő legfontosabb módszertani problémákat.

A felfedező kutatás célja

A szerzők ezt írják: „[a]z [...] exploratív orvosi adatelemzési kutatás célja az volt, hogy megvizsgáljuk; valós, értelmezhető eredményekhez vezet-e a változók közötti korrelációk vizsgálata e nagy nem véletlen mintán”, majd kicsit később ezt: „[a] PubMed-en a különböző, vonatkozó kulcsszavakkal (például: »blood test«, »statistical«, »exploratory data analysis«) kapott találatok között feltáró jellegű kutatást bemutató közleményt nem találtunk”. Talán nem véletlenül – gondolhatja az olvasó. Önmagában egy pusztán korrelációbecslés nem bír a felfedezés erejével akkor sem, ha statisztikai szempontból minden helyesen történik. Nem véletlen, hogy rákeresve ugyanezekre a kulcsszavakra, általában olyan cikkekre bukkanunk, amelyek biomarkereket kutatnak vagy mintázatok keresnek a különböző betegségek diagnosztizálására. A korreláció pontbecslése önmagában már csak azért sem túl érdekes, mert több – vélhetően élesen eltérő – alcsoportot mindenféle megkülönböztetés nélkül összeöntve számolják a szerzők. Ilyenek a betegek és az egészségesek, sőt, a betegekben belül az összes létező betegség is egy kalap alatt szerepel ebben a cikkben. Nagyon erősen kérdéses, hogy mire használható *bármilyen* eredmény, mely a kisujjtöröttectől a tüdőrákosokon és a pszichotikusokon át a vesekövesekig terjedő, és még néhány egészségest is tartalmazó halmaz *egészére* vonatkozik... Gondoljunk bele, a korreláció elvileg akár még ellentétes előjelű is lehet az egyes alcsoportokban (2), de ezt így soha nem fogjuk megtudni!

Fontos rögzíteni, hogy a „felfedező kutatással” önmagában semmiféle probléma nincsen, de másrésről azt is világosan látni kell, hogy ez nem fügefalevél, mellyel eltakarhatóak a problémák, a „felfedező kutatás” nem valamiféle varázscímke, amit ráragasztva egy módszertanilag bármilyen hibákkal bíró kutatásra, az hirtelen informatívvá válik. Félreértés ne essék: az nem gond, ha egy cikknek módszertani limitációi vannak (a világban

minden cikknek vannak!), a probléma az, ha ez nem kerül bevallásra, és emiatt nem világos, hogy a cikk eredményeinek mekkora a bizonyító ereje.

A minta véletlenségéről

A szerzők megállapítják, hogy „nem random adatok[ból]” dolgoztak, és láthatóan úgy érzik, hogy emiatt mentegedőzniük kell (pedig nem – de erről picit később). Csakhogy ebbe a mentegedőzésbe aztán mindenféle fogalmat belekevernek, a szociológiai minta reprezentativitásától kezdve a rétegezésen át a placebokontrollos vizsgálatokba való betegbesorolásig. Egyiknek sincs túl sok köze a jelen kérdéshez. Egy kirívó példa: „A minta nem volt véletlen jellegű (random), hiszen a mintába az egészséges és a beteg emberek bekerülési valószínűsége nem volt egyenlő” – eszerint, ha egészséges és beteg emberek egyforma valószínűséggel kerültek volna be, akkor – ebből a szempontból – random lett volna a minta? (Akkor azokkal a vizsgálatokkal, amelyekben *kizárólag* betegek vesznek részt, szükségképp valami gond van...?)

Végül is ez leginkább egy retrospektív kohorsz-vizsgálathoz hasonlít, és nem baj, hogy nem random, a baj a fogalomzavar. Az orvosbiológiai vizsgálatok mintája nem kell, hogy random legyen; ez még a klinikai kísérletekre is igaz: az ilyenek mintája általában *nagyon* nem random, de ez nem feltétlenül okoz problémát, ha relatív – és nem abszolút – mutatókat használunk.

Nem mind big, ami nagy

A szerzők mintája a szó szokásos statisztikai értelmében nagy, sőt rendkívül nagy – de másrészről *egyáltalán nem* „big data” (noha még a dolgozat kulcsszavai között is szerepeltették ezt). Kérdés persze rögtön, hogy e fogalomnak mi a definíciója, a talán legáltalánosabban használt megközelítés azt mondja, hogy az, ami „hagyományos” számítási eszközökkel már nem kezelhető. Rögtön látszik persze, hogy ez nem túl egzakt meghatározás (mi definiálja a „hagyományos” számítási kapacitást?), de egy dolgot rögzíthetünk: 2,3 millió megfigyelés 49 változóra, úgy, hogy egyszerű egyváltozós vizsgálatokat és kétváltozós korrelációkat kell számolnunk, *nem* big data. Ez hagyományos eszközökkel is feldolgozható, amit elég jól igazol, hogy a szerzők – feltesszük – teljesen hagyományos eszközökkel, szuperszámítógép és speciális programok, algoritmusok nélkül dolgozták fel...

Csak egy, a nagyságrendeket szemléltető példa gyanánt: hagyományos eszközökkel feldolgozható olyan adatbázis, melyben 10 millió megfigyelési egységre illesztünk egy olyan statisztikai modellt, amelynek 8 ezer (!) becsülendő paramétere van... (3).

Összefoglalva, vigyázni kell azzal (és ez mesze nem csak a szóban forgó cikkekre vonatkozó megjegyzés), hogy a big data ne váljon olyan kifejezéssé, amit teljesen hétköznapi eszközökkel feldolgozható méretű adatbázisokra is ráillesztünk, csak azért, mert ez egy jól hangzó hívószó mostanság és „trendivé” teszi a kutatásunkat az olvasó előtt.

Az ismételt mérések problémaköre

A szerzők ezt írják: „egy személy többször is a mintába kerülhetett (egy betegnél jellemzően több alkalommal végeznek vörvizsgálatot)”. Ha jól értjük, akkor a szerzők ezt nem tudták egyértelműen beazonosítani (más helyen ugyanis azt írják, hogy csak a következő három adat volt az adatbázisban: laborvizsgálat-azonosító, vizsgálatazonosító, a vizsgálati érték eredménye – úgy tűnik egyént azonosító változó, ami alapján ezt ki lehetett volna szűrni, nem volt). Ha viszont egyes betegek többször is bekerülhettek, ráadásul nem tudjuk, hogy hányszor, milyen gyakran, akkor a becsült korreláció torzított, mert keveredik benne az egyeden belüli korreláció az egyedek közöttivel! A kettő eltérése tetiszőleges lehet, még csak annyi sem biztos, hogy egyáltalán az előjelük megegyezik (4, 5).

Az erőelemzésnek nincs értelme abban a formában, ahogy a cikkben szerepel

Röviden megfogalmazva: egy statisztikai próba ereje annak a valószínűsége, hogy ha a nullhipotézise a valóságban nem áll fenn („van hatás”), akkor ezt a nullhipotézist a minta alapján ténylegesen el is utasítjuk („észre is vesszük a hatást”). Ez természetesen – több egyéb paraméter mellett – függ attól, hogy a hatásnak mekkora a nagysága: mindent változtatlanul tartva nagyobb hatásra nézve nagyobb lesz az erő, hiszen nagyobb hatást értelemszerűen könnyebb észrevenni. A klinikai kutatásokban gyakran látott erőelemzés lényege, hogy a fenti összefüggésre fordítva nézünk rá: *feltételezünk* egy hatást, majd kiszámoljuk, hogy *ha* tényleg akkora a hatás, akkor annak

adott erővel, azaz adott valószínűséggel (például 80%) történő kimutatásához hány beteg bevonására lenne szükség. (Mert, ha kevesebbet vonunk be, kisebb lesz az erő, ha többet, nagyobb.) És ez alapján indul a betegbevonás.

Pusztán ennyit elég tudni, hogy látszódnak, miért teljesen értelmetlen a szerzők eljárása: ebben a vizsgálatban szó nem volt arról, hogy előzetesen meg kell tervezni a bevonandó betegek számát: az jelen esetben *eleve adottság* volt! (2013-ban a BIK-laborban vizsgált betegek.) A kiszámolt 760-as szám akkor lenne érdekes, ha az lenne a helyzet, hogy a számításunk *alapján* hívunk be valamekkora számú beteget laborvizsgálatra; itt erről szó nincsen. Ha a betegeket nem a vizsgálat céljából kell, erőforrás ráfordításával, begyűjteni, akkor az egész erőelemzésnek nincsen semmi értelme: ez esetben egész egyszerűen használni kell mindenkit, aki elérhető, mindenféle számolás nélkül.

A 760-as szám tehát, bár nem hibás, teljesen felesleges jelen esetben (és tegyük hozzá, egyedül a 0,3-nek feltételezett elméleti korreláció esetén igaz). Ennek meghatározása után azonban végképp követhetlenné válik a szerzők gondolatmenete. Először is, a 760 pontos kiszámítása után közlik, hogy „[t]ekintettel a vizsgálat exploratív jellegére” (ez nem befolyásolja az erőt), „az adatok nagy mennyiségére” (valószínűleg arra gondolnak, hogy a megfigyeléses vizsgálatoknál alkalmazott egyes eljárásoknak van minimális adatigénye, de később nem alkalmaznak ilyen eljárást) és a „standard hiba (a mintavétel eloszlásának szórása) megfelelő csökkentése” (akkor az előbbi, 760-hoz vezető számítás paraméterei mégsem csökkentették „megfelelően” a standard hibát...? de ha így van, akkor miért olyan paraméterekkel számoltak?) „érdekében 10 000-es minimális mintaelemszámot határoztunk meg”. De miért? Hogyan jött ez a szám ki? Miért pont 10 000 és nem 10 001 vagy 9999? Másik oldalról, ha ezt a szerzők csak így meg tudták határozni, bármilyen módon is, akkor meg egyáltalán minek kellett a G-Power szoftver, a szépen felírt paraméterek, az ábra, meg a 760-as eredmény...?

Ekkora mintanagyság mellett a szokásos nullhipotézis-szignifikanciateszt típusú vizsgálatok tökéletesen értelmetlenek

A szerzők által használt nullhipotézisek „pont null” jellegűek, tehát azt kötik ki, hogy a para-

méter (Spearman-féle rangkorreláció) valódi értéke egyetlen konkrét szám (0). A „pont null” jellegű nullhipotézisek a valóságban szinte soha nem teljesülnek egzaktan egy orvosbiológiai helyzetben, tehát mindig cáfolhatóak, ha kellően nagy mintát gyűjtünk. Pontosan emiatt *teljesen felesleges* arról beszélni, hogy mennyi a p -érték, hiszen ekkora mintanagyságnál előre megmondható, hogy minden p szinte 0 lesz. Ami egyedül érdekes, az a hatásnagyság, jelen esetben a korreláció nagysága: a *klinikai* szignifikancia (relevancia) érdekes, hiszen a *statisztikai* szignifikancia praktikusán automatikusan teljesül.

Ha már mindenképp frekventista statisztikát használunk, akkor legalább annyit meg kell tenni ilyenkor, hogy p -érték helyett inkább konfidenciaintervallumokat közlünk (bár jelen esetben ennek se lett volna sok értelme, hiszen ekkora mintanagyságnál azok szélessége is közel nulla lenne).

A fentiek vonatkoznak az eloszlásvizsgálatokra, ráadásul azok ettől függetlenül is feleslegesek

A normalitás lényegében egy „pont null” típusú nullhipotézis (csak nem paraméteresen), ezért ugyanúgy vonatkoznak rá a fentiek: ekkora mintanagyság mellett teljesen felesleges letesztelni bármilyen orvosbiológiai változó normalitását, mert mindenféle tesztelés nélkül is megmondható, hogy szinte nulla lesz a p -érték. (Hogy időt spóroljunk a szerzőknek, előre megmondjuk, hogy ugyanezzel az eredménnyel fog járni a Johnson-, Pearson- és minden egyéb eloszláscsaládhoz való illesztés, melynek lehetőségét felfeltették.)

Tehát itt is kizárólag a normalitástól való eltérés *mértékének* van jelentősége; ebben egyébként nagyon jól beváltak a grafikus eljárások is (például QQ-ábra).

Megjegyzendő, hogy az eloszlás vizsgálata, ha csak nem maga az eloszlás a kutatás tárgya, a fentiektől teljesen függetlenül is felesleges. Ha ugyanis *más* vizsgálat igényel normalitást, akkor annak fennállását *úgysem* lehet *ugyanazon* mintán végrehajtott normalitásvizsgálattal megítélni. Ha *előre tudjuk*, hogy fennáll a normalitás, akkor válasszunk arra építő próbát, de ha nem, akkor ne használjunk ilyen próbát, és kész, történet vége, a normalitás (ugyanazon) mintából statisztikai teszteléssel történő eldöntésének nincs helye (6–8)!

Ne használjunk hisztogramot ekkora mintanagyság mellett

Ekkora mintanagyság mellett egy magfüggvényes sűrűségbecslő olyan pontosan le tudja tapogatni az eloszlás alakját, hogy annak várható szóródása a valódi sűrűségfüggvény körül valószínűleg a nyomdatechnikailag előállítható pont mérete alatt marad... Teljesen felesleges bármi mást használni, a magfüggvényes becslő a fenti értelemben tökéletes megoldás (ekkor mintanagyságnál).

Szinte fizikailag fájdalmas látni a 2. ábrát, ahol a szerzők ugyanezt hisztogrammal próbálták megoldani a KNIME szoftverrel (érdekes módon ezt még az ábrafeliratban is fontosnak tartották külön közölni, mintha valami specialitásról lenne szó, és az R, amivel egyébként számoltak, ne tudna hisztogramot rajzolni...), de még azt sem vették észre, hogy a program már gyakorlatilag képtelen volt kirajzolni a hisztogramot: az iszonyatos mintanagyság miatt olyan nagyszámú osztályt vett fel, hogy az oszlopok lényegében tűskékké mentek össze, és ezt láthatólag ábrázolni sem tudta jól, mert kis csíkok maradtak az „oszlopok” között.

A változók normalitása és a kapcsolatuk linearitása két külön dolog

A szerzők azt írják, hogy „[t]ekintettel arra, hogy a normalitás feltételei nem teljesültek, a Pearson-féle korrelációs együtthatókat nem számítottuk ki”. A Pearson-féle korrelációs együttható a változók közti lineáris kapcsolatot méri, a fenti mondat tehát azt sugallja, mintha a szerzők azt gondolnák, hogy ha két változó nem normális eloszlású, akkor köztük szükségképp nem lineáris az összefüggés. Ez teljesen nyilvánvalóan nem igaz, ellenpéldaként generáljanak a szerzők számokat egy *tetszőleges* eloszlásból, lehet bármilyen távol a normálistól, majd pedig szorozzák be őket kettővel, adjanak hozzájuk hármat. Az így kapott két változó akármilyen messze lehet a normalitástól, a kapcsolatuk mégis *tökéletesen* lineáris lesz.

Ettől függetlenül abban teljesen igazuk van a szerzőknek, hogy mielőtt *bármilyen* korrelációs metrikát kiszámolunk, érdemes előbb tisztázni a kapcsolat jellegét, csakhogy ezt ők sem teszik meg! Mert a Spearman-féle rangkorreláció *ugyanúgy* nem árul el erről semmit; érdemes lett volna a szóródási diagramokat megvizsgálni.

Konklúzió

Volt a szerzőknek egy nagy adatbázisa, és állításuk szerint feltáró elemzést végeztek, olyat, amely páratlannak bizonyult az általuk végzett PubMed-keresés alapján. (A fenti megjegyzések talán segítik az olvasót annak megértésében, hogy miért annyira páratlan ez az elemzés...) Sajnos a nagy adatbázis önmagában nem biztosítja, hogy orvosilag érvényes, hasznosítható eredményeket kapjunk, az „exploratív” jelző kitétele pedig nem oldja meg a jelzett problémákat. Reméljük azonban, hogy írásunk egyúttal a kutatók, érdeklődő orvosok szélesebb köre számára is támpontokat ad az ilyen és ehhez hasonló kutatások kritikus értékeléséhez.

Ferenci Tamás

klinikai biostatistikus, habilitált egyetemi docens,
Óbudai Egyetem, Élettani Szabályozások
Kutatóközpont, Budapest

Singer Júlia

biostatistikus, Chief Scientific Officer,
Accelsiors Kft., Budapest

Irodalom

1. Brys Z, Nagy E, Magyar G, Molnár DL, Kis JT. Nagyszámú laboratóriumi vérvizsgálati eredmény exploratív jellegű vizsgálata rangkorrelációval. *Lege Artis Med* 2019;29(12):609-14. <https://doi.org/10.33616/lam.29.057>
2. Goodwin L, Leech N. Understanding Correlation: Factors That Affect the Size of r. *J Exp Educ* 2006;74(3):251-66.
3. Wood SN, Li Z, Shaddick G, Augustin NH. Generalized additive models for gigadata: modeling the UK black smoke network daily data. *J Am Stat Assoc* 2017;112(519):1199-210. <https://doi.org/10.1080/01621459.2016.1195744>
4. Bland JM, Altman DG. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1 – correlation within subjects. *Br Med J* 1995;310:446. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6977.446>
5. Bland JM, Altman DG. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 2 – correlation between subjects. *Br Med J* 1995;310:633. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6980.633>
6. Rasch D, Kubinger KD, Moder K. The two-sample t test: pre-testing its assumptions does not pay off. *Stat Pap* 2011;52(1):219-31. <https://doi.org/10.1007/s00362-009-0224-x>
7. Rochon J, Kieser M. A closer look at the effect of preliminary goodness-of-fit testing for normality for the one-sample t-test. *Br J Math Stat Psychol* 2010;64:410-26. <https://doi.org/10.1348/2044-8317.002003>
8. Schoder V, Himmelmann A, Wilhelm KP. Preliminary testing for normality: some statistical aspects of a common concept. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:757-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02206.x>

Szerzői válasz az „Egy nagymintás exploratív vizsgálat érvényessége a limitációi tükrében” című olvasói levélre

Az exploratív adatelemző vizsgálatok helye az orvosi tudás előállításában

Az „Egy nagymintás exploratív vizsgálat érvényessége a limitációi tükrében” (1) című olvasói levélben a „Nagyszámú laboratóriumi vérvizsgálati eredmény exploratív jellegű vizsgálata rangkorrelációval” (2) című közlemény érvényességének hatáiról szerepelnek gondolatok.

Kontextus

Az orvosok számára evidens, hogy a D-dimerek emelkedett szintje jellemző a mélyvénás trombózisban és a tüdőembóliában szenvedő betegekben, azonban a teszt pozitivitása más betegségekben is előfordulhat, tehát a pozitív D-dimerteszt nem bizonyítja a fenti betegségek meglétét. Egyéb tényezőket (*kontextus*) is vizsgálni kell a helyes diagnózis felállításához. A nyelvész számára evidens, hogy hiba keletkezhet abból, ha a szavakat önálló entitásként kezelik, kiragadva azokat a környezetükből (3, 4). *Mark Twain* egy alkalommal azt a csípős megjegyzést tette, hogy az angol humort nehéz megérteni, ha az ember nincs felkészülve rá (5). Az írás az adatelemzés különböző hagyományainak kontextusában mutatja be a kritizált feltáró vizsgálatot.

Történeti perspektíva

Az adatok összegyűjtésének, elemzésének és az eredmények értelmezésének, interpretációjának módszereit érdemes történeti perspektívából nézni, mivel ezen a területen az elmúlt kétszáz év során egymással párhuzamosan és egymásra hatva több, tudománytörténeti szempontból is fontos fejlődési mozzanatot láthatunk (6). Az olvasó így bepillantást nyerhet az adatelemzések dinamikus tudománytörténeti folyamatába anélkül, hogy statikus, esetenként dogmatikusnak tűnő kinyilatkoztatások csapdájába esne.

Érvényesség (validitás)

Vizsgáljuk meg először az olvasói levél címében szereplő *érvényesség* jelentését és kontextusát.

Campbell óta a nemzetközi szakirodalomban elfogadott megközelítés, hogy a validitás arra vonatkozik, hogy vajon azt mérjük-e, amit mérni vélünk vagy mérni szeretnénk (7). Amennyiben a kutatás validitása nagy, akkor az eredmények összhangban vannak a fizikai, kémiai, biológiai vagy szociális világ valódi természetével, jellemző vonásaival és változékonyságával, továbbá a meglévő elméletekkel. Tekintettel arra, hogy az elméletek maguk is változhatnak, a validitás definíciója paradox módon magában hordozza a tudomány fejlődése előmozdításának a lehetőségét éppúgy, mint akadályozását.

A nagy validitás egyik indikátora a *megbízhatóság*, tehát az, hogy megismételt mérés esetén hasonló eredmények keletkeznek. Ha egy módszer nem megbízható, akkor feltehetőleg nem is valid. Az *oksági* kapcsolatok feltárásával kapcsolatos validitás két fontos aspektusa, oldala a *belső* és a *külső validitás*. A belső validitás a kísérletek tervezésével, míg a külső validitás az eredmények általánosíthatóságával van összefüggésben. *Campbell* és *Stanley* a *belső validitást* a következő kérdésre adandó válaszként definiálta: „A kísérletben alkalmazott *inger*, *stimulus* szignifikáns különbséget okozott-e a vizsgált szempont szerint?” A *külső validitást* a szerzők a következő kérdésre adandó válaszként definiálták: „A kísérletben kiváltott hatás milyen »populációra« (a hagyományos »frekventista« statisztikai gondolkodás alapfogalma a »populáció«, amely valós vagy elképzelt sokaság, amelyre a »mintából« következtetnek), kísérleti elrendezésre és változókra *általánosítható*?” A *Campbell*-cikk címében figyelemre méltó, hogy hangsúlyozottan *kísérletekről*, a később elkészült könyv címében pedig *kísérletekről és félig-kísérletekről* van szó (8). Később a validitás egyes kategóriáit átminősítették és a veszélyeket is átsorolták (9). *Shadish* és munkatársai hangsúlyozták, hogy az *érvényesség* a »populációról« levont következtetések igaz voltát jellemzi (9), másutt viszont a validitást fenyegető tényezőket nem az igazság, hanem a *hatásnagyság* becslésének pontosságával hozták kapcsolatba (10).

A *következtetések érvényessége* azzal kapcsolatos, hogy a kvalitatív vagy kvantitatív jellegű kutatásból vagy kísérletből levont következtetések mennyire *észszerűek*. A következtetések érvényessége azzal a kérdéssel kapcsolatos, hogy vajon „az adatok alapján van-e kapcsolat vagy nincs a vizsgált tényezők között.” A *statisztikai következtetések érvényessége* (SCV) értelemszerűen a számításokon alapuló összefüggések keresésére vonatkozik. Fontos észrevenni, hogy a validitás fogalmát és teljesülési feltételeit elsősorban az *oksági kapcsolatok* megragadását célzó kísérletekkel és félig-kísérletekkel kapcsolatban vizsgálták.

Az érvényességgel kapcsolatos kutatások vezettek ahhoz, hogy az egyes vizsgálati elrendezések között fontossági *hierarchiát* állapítsanak meg. Eszerint az *oksági kapcsolatok feltárásához* a legkevésbé alkalmasak a *megfigyeléses vizsgálatok* [különböző módszerekkel gyűjtött adatok, a *survey* típusú vizsgálatok (szociológiai felmérések), „hivatalos” adatok (11), internetes adatok stb.]. Ezeknél jobban alkalmasak az oksági kapcsolatok feltárására a *félíg-kísérletek* („csak utána”, „előtte-utána” vizsgálatok, „megszakított idősoros elrendezések” stb.), elsősorban a lélektan, a társadalomtudományok és az orvostudomány területén. Az oksági kapcsolatok feltárására leginkább a *valódi kísérletek* alkalmasak, azok is elsősorban a fizika, kémia és biológia területén, amelyek között számos kísérleti elrendezés (factorial, fractional factorial, split-plot design stb.) található. A klinikai vizsgálatokat is a félíg-kísérletek közé sorolják, amelyekkel a *véletlen besorolás* (random allocation) miatt egyfelől okságinak tűnő kapcsolatok igazolhatók, azonban a *minta-kiválasztás önkényes* jellege (site) miatt több vizsgálat együttes elemzésére lehet szükség az eredmények általánosíthatóságához (metaanalízis). Mindezt azért is érdemes felidézni, mivel az alább tárgyalandó *exploratív* adatelemzések célja nem az oksági kapcsolatok, hanem sokkal inkább az adatok megismerése, a *lehetséges* összefüggések kezdeti vizsgálata, ezek vizualizációja, esetleg orvosi hipotézisek generálása. Az *érvényesség* fogalma tehát elsősorban az *oksági* viszonyok feltárására irányuló *kísérletes és félíg-kísérleti vizsgálatok* ellenőrzésére szolgáló eszközrendszer, nem alkalmazható feltáró, exploratív vizsgálatokra.

Exploratív és konfirmatív kutatás

Történetileg a fenti folyamatokkal párhuzamosan, részben azokkal összefüggésben két, egymást kiegészítő megközelítés is kialakult. Az egyik a már említett *exploratív* (feltáró jellegű, megismerési célzatú), a másik a *konfirmatív* (megerősítő, oksági összefüggések bizonyítására törekvő) kutatás és a hozzájuk kapcsolódó statisztikai eljárások.

Az *exploratív* statisztikai elemzés fogalmát Tukey (12) vezette be úgy, hogy hangsúlyozta egyebek mellett az *adatok* vizuális megjelenítésének a fontosságát, újfajta, beszédes statisztikai ábrák elkészítését (13, 14), mindezt az *adatok* jobb megértése érdekében. Az exploratív jellegű kutatások elsődleges célja az adatok jobb megismerése, megértése, vizualizálása, a későbbi adatgyűjtések és adatfeldolgozások módjának meghatározásához támogatás nyújtása, a *lehetséges*

összefüggések előzetes felderítése, és esetleg hipotézisek generálása, amelyek általában a kutatás kezdeti szakaszában lehetnek hasznosak. Az exploratív kutatások eredményeképpen, elsődlegesen az orvosszakmai szempontok érvényesülésére tekintettel, az *orvosokkal szoros szakmai együttműködésben*, a *lehetséges* oksági összefüggésekről *előzetes* hipotézisek fogalmazhatók meg, amelyek később megalapozott konfirmatív kutatásban verifikálhatók vagy falszifikálhatóak.

A *konfirmatív* kutatások során általában célzott adatgyűjtések, félíg-kísérletek vagy kísérletek alapján a pontosan megfogalmazott elgondolások statisztikai hipotézisvizsgálatoknak vetik alá. A Neyman és Pearson által kidolgozott konfirmatív statisztikai hipotézisvizsgálatok elméletét (15) eleinte rendkívül hevesen támadták. A kezdeti óriási ellenállás után a nullhipotézisre alapozott szignifikanciavizsgálat elmélete (NHST) gyakorlatilag dogmává merevedett és az eljárás alkalmazása rutinszerűvé vált. A NHST és a p-érték kiszámítási módja körül azonban időközben számos problémát azonosítottak (16), amelyeket nagyrészt (17), de nem teljes mértékben sikerült megoldani. Részben ezzel összefüggésben manapság egyre népszerűbbek a *bayesi* statisztikai megoldások, amelyek a hagyományos frekventista megközelítéstől alapvetően különböző filozófiai alapon nyugszanak, a kapott eredmények azonban sokszor számszerűleg rendkívül hasonlóak lehetnek a hagyományos statisztikai módszerekkel kapott eredményekhez (18).

Adatbányászat és gépi tanulás

Az adatbányászat a konfirmatív statisztikai módszerektől eltérő szemléletet használ: az adatbányászok *hipotézisek megtalálásának módjaira* fókuszálnak és azokat tesztelik a hipotézisalkotásba nem bevont adatrészen (19). A hagyományos adatbányászathoz tartozó eszközök a klaszterezés, az osztályozás, a nem klasszikus idősoros elemzések stb. Matematikai és számítástudományi ismeretek felhasználásával rengeteg új és hasznos adatfeldolgozási technikát fejlesztettek ki, ezeket összefoglaló néven gépi tanulásnak nevezhetjük. Három nagy csoportját különböztethetjük meg: *felügyelt tanulás*, *nem felügyelt tanulás* és a *megerősítő tanulás*. A felügyelt tanulás egyik alcsoportja a mesterséges mély neuronhálózati modellek – amelyek egy részét egyebek mellett a prediktív modellezéseknél is rutinszerűen alkalmazzák, például SAS szoftver környezetben (20–22). A régi és új adatfeldolgozási, adatbányászati és gépi tanulási technikák bonyolult csalásfelderítési (23), kép-

feldolgozási, diagnosztikai, lingvisztikai (24) és számos egyéb problémák megoldására is hasznosnak bizonyultak (25, 26).

„Big data”

Időközben megjelentek a többféle értelemben vett nagyobb adatállományok is, amelyeket „big data” néven emlegetnek. Az eredeti közleményben idézőjelben szereplő „big data” általában az angolul három V betűvel jellemzett adatokat (Volume: méret, Velocity: sebesség, Variety: változatosság) jelenti (27, 28). A három V utalást tartalmaz, egyebek mellett a gyorsan nagy adattömegeket létrehozó *high throughput, next generation sequencing* (29–33) és más hasonló eljárásokkal keletkezett adatokra. A három V mellett újabb V-ket is javasoltak, ilyen például a V: veracity (igazságnak megfelelés). Mindazonáltal a „big data” kifejezés a mai napig nem pontosan definiált fogalom.

Statisztika, biostatisztika

A világot először számokká alakítjuk át. A számok nem beszélnek önmagukért. Mi beszélünk a számokról. Mi látjuk el a számokat jelentéssel (34), amelynek egyik eszköze a statisztika. Az egyik definíció szerint a biostatisztika olyan tudomány, amely lehetővé teszi a bemutatott tények alapján következtetések levonását a bennünket körülvevő világ jobb megértése, megismerése érdekében (35). McElreath szerint a statisztikai módszerek, eljárások a gólemekhez, robotszerű agyagszobrokhoz, kis robotokhoz hasonlíthatók (36). McElreath szerint a statisztika *nem* matematika. Sőt, szerinte a statisztika *nem* is tudomány. Szerinte a statisztika művelői leginkább a gépészmérnökökhöz hasonlíthatók, akik utasítások végrehajtására képes absztrakt gépeket, algoritmusokat terveznek, hoznak létre és működtetnek. Ebben a megközelítésben a statisztikai módszerek különböző, ember által konstruált és folyton változó eszközök gyűjteménye. Ismét mások szerint a statisztika az emberi megismerést (tudás-előállítást) és kommunikációt elősegítő eszközrendszer.

Adatelemzés, adattudomány

A történetileg alig néhány évtizedes múltra tehető *data science* lényeges eleme a tudás, jelen esetben az *orvosi tudás* és az *adatok* értelmezése és kommunikációja között a kapcsolat erősítése, és amelynek fő lépései az orvosokkal szoros együttműködésben az adatok importja, rendezé-

se, integrálása (*data integration*), transzformációja, megjelenítése, modellezése és kommunikációja. Nem statikus, hanem iteratív, körkörös visszacsatolásokra épülő elemzési folyamatról van szó.

Az adatelemzés, adattudomány és a matematikai statisztika összehasonlítása, szembeállítása kapcsán Hayashi a következőket írta: „...a matematikai statisztika művelői hajlamosak arra, hogy elszakadjanak a valóságtól. Ezzel szemben az adatelemzés módszereinek kialakításakor nem fordítottak túl sok figyelmet a matematikai statisztikára, mégis hasznos eszközöket hoztak létre bonyolult problémák megoldásához, amelyek a hagyományos értelemben *nem* mindig statisztikai következtetések, hanem gyakran leíró jellegűek” (37). A döntési fák, a véletlen erdő (random forest) és egyéb módszerek kidolgozásához köthető Breiman neve, aki a következőket írta: „Az adatok alapján a következtetések levonásához két kultúra létezik a statisztikai modellezésben. Az egyik szerint feltételezik, hogy az adatokat valamilyen ismert sztochasztikus, véletlen folyamat generálta. A másik kultúra képviselői algoritmikus modelleket használnak és az adatok keletkezési mechanizmusát ismeretlennek tekintik. A statisztikusok közössége többnyire az első kultúrához sorolja magát. Ez a fajta elköteleződés irreleváns elméletekhez, megkérdőjelezhető következtetésekhez vezetett és távol tartotta őket egy sor érdekes és fontos jelenleg meglévő probléma megoldásától” (38).

Következtetés

A validitás fogalmának ismeretében az olvasói levélben szereplő *érvényesség* alig alkalmazható olyan vizsgálatra, amely bevallottan és egyértelműen *exploratív, leíró, tapogatózó* jellegű volt, hiszen *nem kísérleti, nem félig-kísérleti* adatokkal foglalkozott, nem volt szó semmilyen kísérleti elrendezésről, a statisztikusok által használt értelemben nem szerepelt benne semmilyen „populáció”, nem szerepelt „minta”, az adatok keletkezési mechanizmusát ismeretlennek tekintettük, nem szerepelt benne semmilyen inger vagy stimulus. Kizárólag leírni, ábrázolni, megismerni kívánt adatok voltak, és a vizsgálat alapján a szerzők nem kívántak semmilyen oksági kapcsolatot bizonyítani, sőt, a kapott eredményeket nem kívánták általánosítani sem. A vizsgálat során nem történt semmilyen, a hagyományos *konfirmatív statisztikai értelemben* vett *hipotézisvizsgálat*, és a kapott p-értékek kiértékelése kizárólag *exploratív* jellegű volt. Az iparban széles körben elfogadott és alkalmazott „*exploratív p-érték-számítás*” azt jelenti, hogy a kapott p-értékek csupán előzetes, tájékozási célra használható iránymutatásnak tekinthetők, és ezekre p-érték-korrektúra (Bonferroni-

korrekció, Holm-eljárás stb.) elvégzése sem szükséges (a gyógyszeriparban gyakran *secondary endpoints*). Ugyanez vonatkozik a mindössze érzékeltetésképpen elvégzett erőelemzésre is. A *konfirmatív* statisztikai elemzésekhez szokott statisztikusok szemszögéből nézve az alkalmazott módszerek és a kapott eredmények szokatlannak tűnhetnek, azonban az *exploratív* adatelemzések és az orvosi tudás szemszögéből nézve a kapott tájékoztató jellegű eredmények ismeretében több lehetőség kínálkozik később a célzott vizsgálatok megtervezéséhez.

Konstruktív kritikák

Megemlíthető, hogy az eredeti kéziratra összesen négy anonim lektori vélemény érkezett, ezekből kettő biostatistikai jellegű kéréseket tartalmazott. Az anonim lektorok úgy találták, hogy exploratív adatelemzési szempontból elfogadható ez az előzetes vizsgálat.

A már megjelent közleményre konstruktív kritikák is érkeztek orvosoktól. Az egyik klinikus azt javasolta, hogy az érzékeltetésképpen leírt erőelemzés helyett szimulálhatóak változónként hasonló eloszlású véletlen adatok és az ott számított korrelációk felhasználhatóak összehasonlításra. A másik orvos pedig azt jelezte, hogy néhány helyen tévedésből minta és mintanagyság

szerepel a cikk szövegében – exploratív vizsgálat esetében mintáról és érvényességéről általában nem lehet beszélni, csak adatról és adatvizualizációról. Orvoskonferencián pedig felmerült, hogy a vérképadatokban az összefüggések exploratív feltárására használhatóak lennének a gépi tanulás egyes elemei (support vector machine, mesterséges neurális hálók stb.), illetve a vizualizációra pedig az *Epskamp* által leírt módszer.

Az oksági viszony megállapítására *nem* törekvő *feltáró* vizsgálat (1) igazán meglepő eredménye az, hogy az ismétlődés, az adathalmazba való bekerülés valószínűségeinek ismeretlensége és további (széles értelemben vett) „zajok” ellenére az alkalmazott nagyon egyszerű, robusztus távolságmérika (adatgeometriai szempontból egy sokdimenziós térben vektorok között bezárt szögek értékeinek számítása) az orvosi tudás egy részét megragadta, leírta. Ez akár azt is jelentheti, hogy a nem kutatási célból gyűjtött zajos vérképadatok jobban használhatóak, mint eddig gondoltuk.

dr. Molnár D. László,
a vizsgálat orvos-biostatistikus konzultánsa

Brys Zoltán,
a vizsgálat adatelemzési részének vezetője

Az irodalomjegyzék online, az *eLitMed.hu* orvostudományi portálon érhető el.

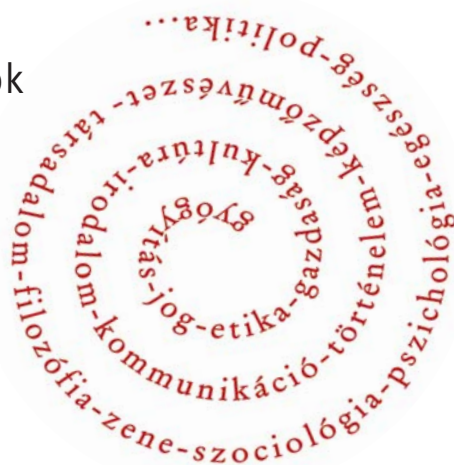


Tájékozódjon nálunk! Olvassa hiteles tájékoztatónkat a Covid-19-ről online az eLitMed.hu-n!

Aszklepion

2020 május

Orvoslás a
társtudományok
és művészetek
tükrében



A SARS-CoV-2 vírusok kötődnek az emberi sejt ACE2-receptoraihoz

*„A konzorcium tagjai hisznek a hazai ötlet megvalósíthatóságában,
a koncepció működőképességében.”*

(Fúziós fehérje lehet a SARS-CoV-2-vírusfertőzés megfékezője?
című interjúnk a 234. oldalon olvasható.)



Fúziós fehérje lehet a SARS-CoV-2-vírusfertőzés megfékezője?

2020. március közepén alakult meg az a négy intézmény kutatóiból és gyógyszerfejlesztőiből álló konzorcium, amely a koronavírus-fertőzést megfékező hatóanyag kifejlesztésére vállalkozott. Az együttműködés az Eötvös Loránd Tudományegyetem, a Pécsi Tudományegyetem, az ImmunoGenes Kft., valamint a Richter Gedeon Nyrt. közös vállalkozása, melyet az állam támogat. A konzorciumot az ELTE Természettudományi Kar Immunológiai Tanszéke vezeti, melynek élén Kacs Kovics Imre egyetemi tanár áll – tőle kérdeztünk a célokról.

– Milyen hatóanyag fejlesztésére kapott támogatást a konzorcium a Covid-19 megfékezéséhez?

– Egy, a SARS-CoV-2 vírus hatástalanítására alkalmas, fehérjetípusú gyógyszer kifejlesztésére, ami két részből álló fúziós fehérje. Ennek a fúziós fehérjének az egyik eleme a vírust a sejtekbe vezető ACE2-receptor szintetikus előállított részlete, a másik komponense egy antitest molekuláris eleme, az Fc-régió. Nem véletlenül kombináljuk éppen ezt a két elemet. Több olyan klinikai vizsgálat is zajlik, amelyben gyógyszerként vizsgálják a rekombináns ACE2-t – az eddigi elemzések alapján a molekula biztonságosan alkalmazható. A fúziós fehérje másik része, az antitest régió pedig évtizedek óta terápiás eszköz, nem okoz kóros reakciót. A kettő kombinációját azonban még nem vizsgálták emberi szervezetben. Fontos, hogy a fúziós fehérje rekombináns technológiával előállítható, ami garancia nagy mennyiségű gyártására.

– Miből gondolták, hogy a koronavírus ellen a fúziós fehérje hatékony lehet?

– E fúziós fehérje alapötletét egy február eleji közleményben olvastam [Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. F1000Research 2020;9:72]. A vegyület a kórokozónak ahhoz a részéhez (S fehérjéjéhez) kapcsolódik, amelyen keresztül az a sejtekbe hatol. A vírus tehát az emberi sejtek receptorai helyett a fúziós fehérjéhez kötődne. Az antitest részlet pedig abban segít, hogy a vérben vagy a sejtek közötti (extracelluláris) térben keringő fúziós fehérjék hosszú ideig megtalálják a semlegesítendő

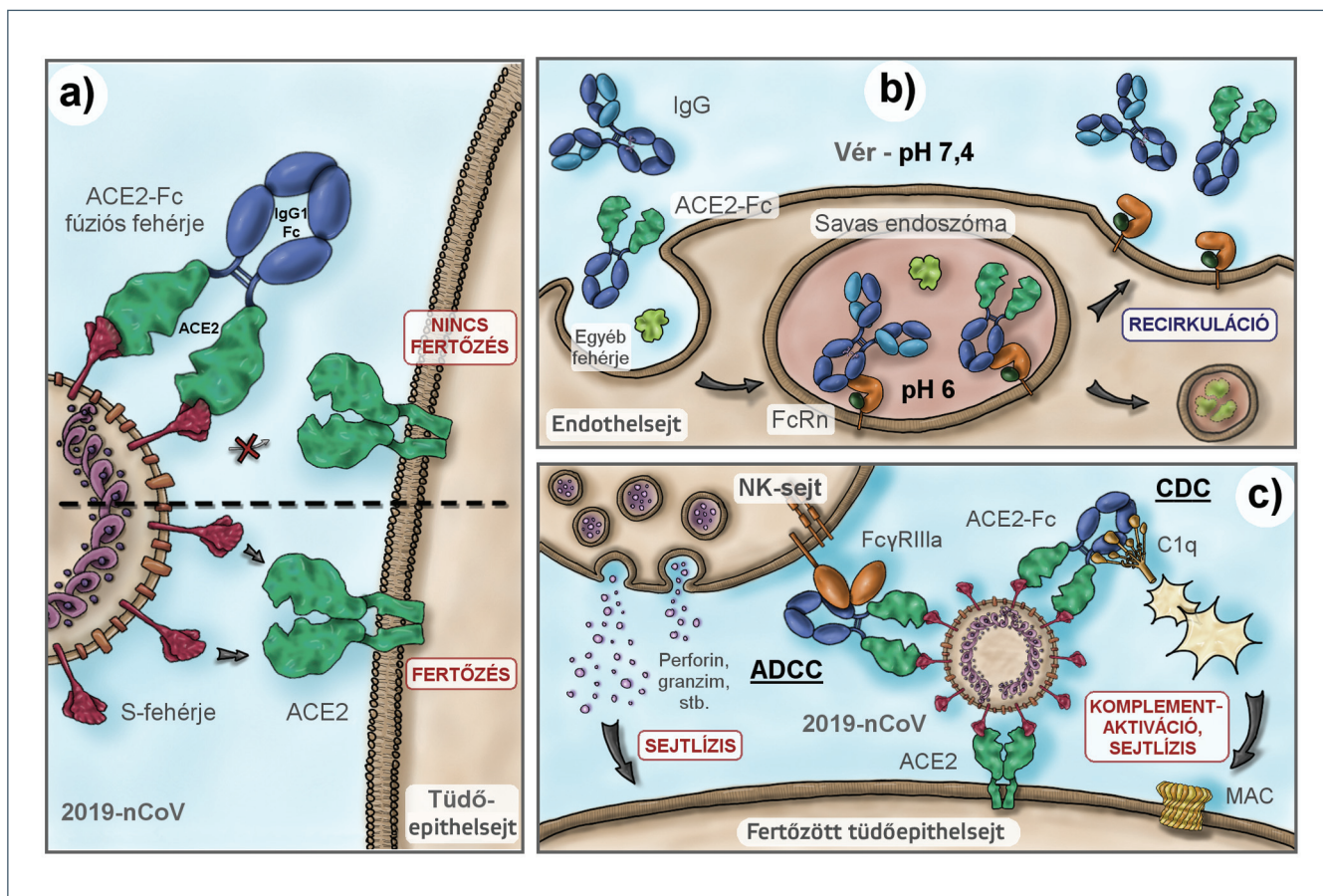


Kacs Kovics Imre

vírusokat. Miután a gyógyszerfehérje megköti a vírust, az immunrendszer makrofágsejtjei elvégzik a dolgukat: eltakarítják a szervezetből a fehérjékkel együtt a kórokozókat is. Ebben az esetben várhatóan nem kell attól tartani, hogy a kórokozónak kialakul a gyógyszerrezisztens változata. Másik alapvető hatása, hogy a vírus által megfertőzött sejteket is elpusztítja az általa beindított immunválasz révén. Így gyógyító és megelőző terápiaként is alkalmazható, még ha ez nem is védőoltás, mert a hatása legfeljebb három-négy hétig tartana (1. ábra).

– A konzorcium négy tagja mivel segíti a gyógyszerfejlesztést?

– Az ötletadó ELTE elméleti és gyakorlati immunológiai, virológiai és biotechnológiai tudásával támogatja a projektet. A koronavírus terjedéséről, hatásmechanizmusáról és a betegség lefolyásáról már most is nagyon sok információ áll rendelkezésre, míg az ACE2-Fc fúziós fehérjéről egyelőre kevés az ismeret. Az ELTE szakértői a meglévő és új információkat monitorozzák és értékelik a konzorcium gyakorlati szakemberei számára. Az ImmunoGenes nemzetközi színvonalon fejleszt génmódosított állatokat és antitesteket. A projekt kapcsán olyan génmódosított egereket és nyulakat állít majd elő, amelyek az emberi ACE2-receptort fejezik ki, és ezzel vizsgálható bennük a SARS-CoV-2-fertőzés, illetve a



1. ábra Az ACE2-Fc fúziós fehérje feltételezett hatásmechanizmusai a SARS-CoV-2 koronavírus által kiváltott COVID-19 megelőzése és kezelése kapcsán. a) Az ACE2-Fc fúziós fehérje ACE2 doménjei a koronavírus-tüskefehérjéhez kötődnek, és ezzel semlegesítik a vírust, azaz megakadályozzák, hogy a vírus a tüdő alveolaris epithelsejt felszínén kifejeződő angiotenzin-konvertáz-enzim-2- (ACE2-) receptorokhoz kapcsolódjon. b) A fúziós fehérje Fc-régiója a humán IgG1-antitestből származik, és ezért hatékonyan kapcsolódik a kapillaris endothelsejtekben kifejeződő FcRn-molekulához. Az FcRn – az IgG-molekulákhoz hasonlóan – megvédi a fúziós fehérjét a lebomlástól, mivel intakt állapotban visszajuttatja ezeket a molekulákat a keringésbe. Ennek köszönhetően a fúziós fehérje kiürülési ideje az IgG-hez hasonlóan lassú, felezési ideje körülbelül 20 napra tehető. c) A fúziós fehérje Fc-régiója további immunmechanizmusokkal csökkentheti a vírust termelő sejtek számát, és így segítheti a gyógyulást. A sejtfelszínhez kötődő vírushoz kapcsolódva, a fúziós fehérje aktiválhatja a komplementkaskádót, amelynek végső lépéseként a fertőzött sejt membránjában egy úgynevezett membránfúró komplex (MAC) alakul ki és ez ozmotikus lízist okozva pusztítja el a sejtet (komplementfüggő citotoxicitás, CDC). Kiválthatja a természetes ölő- (NK-) sejtek aktiválódását is, amelynek hatására sejtpusztító faktorok (perforin, granzim) szabadulnak fel (ellenanyagtól függő sejtsejtotoxicitás, ADCC). (Az ábrát készítette Marx Anita doktorandusz, ELTE Immunológiai Tanszék)

fertőzés megakadályozása a Richter által kifejlesztett és megtermelt ACE2-Fc fúziós fehérjével. Ezek az állatmodellek a gyógyszer törzskönyvezéséhez, illetve a preklinikai vizsgálatokhoz nélkülözhetetlenek. Ilyen génmódosított egeret már a SARS vizsgálatához is előállítottak és az egyesült államokbeli Jackson Laboratoriesnél elvileg megrendelhető, ugyanakkor a hatalmas igények miatt jelenleg előjegyzést vesznek fel, és gyakorlatilag kizárt, hogy ezekhez az állatokhoz a megfelelő időben hozzájuthatnánk.

Azért, hogy időben elkezdjük a munkát, az ImmuGenes maga állítja elő a kísérleti példányokat. A hazai egyetemek közül egyedül a Pécsi Tudományegyetem Szentágothai János Kutatóközpontja rendelkezik olyan 4-es biológiai biztonsági szintű virológiai kutatólaboratóriummal, amely képes a legmagasabb fertőzőképességű vírusokkal is dolgozni. A projektben ők tesztelik az elkészült anyag hatékonyságát in vitro szövettenyészetekben, és in vivo állatkísérletekben.

– *Mennyi idő múlva lehet ebből gyógyszer?*

– Úgy becsüljük, hogy maximális hatékonysággal dolgozva, nagyjából 18 hónap alatt juthatunk el a klinikai vizsgálatokig. Azaz, a jelenlegi válságot nem tudja kezelni a terápia, de mivel a vírus nagy valószínűség szerint velünk marad, a jövőben kialakuló újabb járványok esetén segíthet. Úgy szabadulhatnánk meg a vírustól, ha mindenki átesne a fertőzésen, és az immunrendszere élethosszig termelné az antitesteket ellene, vagy ha lenne védőoltás, amely ugyanerre lenne képes. Gyógyszerre viszont még akkor is szükség lenne, mert beoltani sem lehet mindenkit. Illetve olthatnánk az összes embert, de a védőoltások sajnos nem védenek meg mindenkit. Egy jó vakcina az emberek 85–90%-át teszi védetté. Bizonyos krónikus betegségben szenvedőket vagy olyan immun-suppresszáns gyógyszereket szedő embereket, akik például szervátültetésen estek át, nem lehet oltásokkal megvédeni, így mindig lenne a lakosságnak 10–15%-a, amelynek szüksége lenne a gyógyszerre. Mivel jelenleg a lakosság nem fertőződött még át, és nem lett immunis a betegséggel szemben, így félő, hogy amikor az emberek újra visszatérnek korábbi életükhöz, a járvány ismét erőre kap. A konzorcium által fejlesztendő gyógyszer tehát akkor is hasznos lesz, ha már van védőoltás. Amíg nincs védőoltás, addig a vélhetően megszülető hatóanyag minden megbetegedett számára életet menthet.

– *A korábban kirobbant SARS- és MERS-járványt is koronavírus okozta. Mi a különbség az évekkkel ezelőtti és a jelenlegi járvány között?*

– A SARS- és az azt követő MERS-járvány hamar lezárult. Mindkettő súlyosabb betegséget okozott, mindkettőnek nagyobb volt a halálozási rátája, mint az új vírusnak, ellenben szerencsénkre, sokkal kevesebb embert fertőztek meg, és csaknem teljes mértékben sikerült kiiktatni a fertőzést a hatékony karanténintézkedésekkel. A MERS ugyanakkor endémiásan folyamatosan jelen van tevék között, onnan át-át ugrik emberre és betegséget okoz. Egyéb humán koronavírusok folyamatosan és nagy arányban okoznak fertőzéseket, azonban túlnyomó többségben csupán enyhe, náthaszerű tünetekkel járnak. Az új koronavírus, eddigi terjedése alapján, az emberi népesség jelentős részét elérheti, így a SARS- és MERS-vírusoknál alacsonyabb halálozási rátája mellett is várhatóan nagyságrendekkel több ember életét oltja ki. A statisztikák azt mutatják, hogy az új koronavírus a SARS-vírusnál jobban alkalmazkodott a felső légúti terjedéshez, az átlagosan gyengébb tünetek pedig a fertőzöttek felismerését és elkülönítését nehezítik meg – mindkét

tényező a gyorsabb terjedésnek kedvez. A fertőzések többsége influenzaszerű tünetekkel, szövődmények nélkül zajlik le, de az influenzánál sokkal gyakrabban alakul ki miatta súlyos tüdőgyulladás, amely a betegek 5-6%-ánál életveszélyes, intenzív kórházi ellátást igénylő állapothoz vezet. A SARS-CoV-2 esetében az országok vezetői és tudósai azon dolgoznak, hogy az aktuális járványt megfékezzék.

– *Bármilyen új vírusellenes szer előállítása legalább olyan bonyolult, idő- és költségigényes folyamat, mint a gyógyszerfejlesztés. Egy-egy új termék megjelenése átlagosan tíz évet és egymilliárd dollárt emészt fel. Mire elég az államtól kapott 300 millió forintos támogatás?*

– A pályázat összeállításakor az volt a célunk, hogy bizonyos lépéssorig legyen forrásunk. Ez a pénz néhány hónapra elegendő, a konzorcium elindulására ad lehetőséget. Ebből előállíthatjuk például a tesztállatokat, a fúziós fehérjék első generációját, és valószínűleg a sejtes kísérleteket is meg lehet belőle valósítani. A projektet a legnagyobb szintű támogatás övezi, ha a kezdeti lépéseket siker koronázza, a kormány kész további támogatást nyújtani, hogy a hazai lakosság védelmét biztosítani tudjuk.

– *Hol tart a fúziós fehérje fejlesztése és mi történik a következő hetekben?*

– Bár tudjuk, hogy mit kell előállítani, ilyen szert még senki sem gyártott. Így egészen addig csak hipotézisről beszélhetünk, amíg a molekulát biztonságosan el nem kezdjük gyártani és tesztelni sejteken, később állatokon és végül klinikai vizsgálatokban. A vírus izolációja és szaporítása megtörtént, a következő lépés a funkciós fehérje előállítása, amelyet a Richter végez. A fehérjét kódoló szintetikus DNS-t megrendeltük, a húsvét előtti napokban megérkezett a számunkra alapvető anyag. A következő lépésben a szintetikus DNS-t a sejtekbe juttatva azt nézzük, termelődik-e a fehérje, és valóban képes-e a vírust semlegesíteni. Steril körülmények között tenyésztjük a célsejteket, majd a sejtszönyegre „ráöntjük” a vírust és a fúziós fehérje-„koktélt”. Ha működik az elképzelésünk, azaz hatékony a Richter kutatói által készített fúziós fehérje, akkor a sejtszönyegen nem, vagy csak igen kis lyukakat üt a vírus. Ha nem működik, akkor csupa lyuk lesz a tenyészet. Reményeink szerint az előbbi következik be. Ebben az esetben kiválasztjuk a legjobb eredményt adó, a fúziós fehérje termelésében leghatékonyabb sejteket, amiket nagy mennyiségben próbálunk előállítani. Ekkor jön a képbe az ImmunoGenes, amelyik már megrendelte a génmódosított állatok – egerek és

nyulak – előállításához szükséges konstrukciókat. A génmódosított állatokat előbb a fúziós fehérjével kezeljük, majd megfertőzzük őket a vírussal. Olyan vizsgálatot is végzünk, ahol előbb a vírussal fertőzzük meg az állatokat, és utána kezeljük őket a gyógyszermolekulával. Mindkét esetben azt reméljük, hogy kevésbé lesznek betegek, mint azok, amiket nem kezeltünk a fúziós fehérjével. Ez a hosszú és előre nem látható nehézségeket is hozható szakasz összfeltehetően be. Ha addig minden a tervek szerint alakul, akkor igényelhetünk újabb forrást a kutatómunka folytatásához.

– *Mi következik ezután?*

– A cél, hogy minél gyorsabban haladjunk, de az előttünk álló hónapokban sok nem várt tényező akadályozhatja munkánkat. Ha ezek elkerülnek és minden zökkenőmentesen, a tervek szerint halad, nagyjából másfél év múlva indulhatnak a klinikai vizsgálatok. A fehérje terápiás alkalmazhatósága a rákövetkező akár többéves klinikai vizsgálatokkal igazolható. Az pedig, hogy milyen gyorsan adja meg a hatóság az engedélyt a szer humán kipróbálására, nagyban függ majd az akkori járványügyi helyzettől. A gyógyszerkísérletekkel párhuzamosan rohamtempóban halad a vakcinák kidolgozása. Március végén az amerikai Kaiser Permanente Washington Egészségkutató Intézet jelentette be, hogy kísérleti vakcináját 45 egészséges felnőttnek adták be eltérő dózisban. Az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézetek (NIH) által támogatott projektnek köszönhetően 12–18 hónap múlva dobhatják piacra a védőoltást – feltéve, hogy valóban hatásos és biztonságos. Előbb-utóbb célba ér valaki, de legkorábban 2021-ben számíthatunk rá, még akkor is, ha rendkívüli a tempó. A lényeg nem az, ki kerül ki győztesen a versenyből, hanem az, hogy itthon mindenki, akinek erre szüksége van, hozzájusson az új koronavírus elleni gyógyszerhez és vakcinához.

– *Bővíthet-e a konzorcium, ha menet közben olyan szempontok merülnek fel, amelyekre nincs*

kapacitás a négy intézményben?

– Az elmúlt hetekben többen is érdeklődtek a munkánk iránt. A konzorcium vezetői szerint, ha valaki olyat tud, amit a résztvevők nem, s ez a tudás egyértelműen segíti az ACE2-Fc fúziós fehérje hatékonyabb fejlesztését, nyitottak vagyunk a bővülésre.

– *Előfordulhat, hogy a Richternél is nagyobb multinacionális gyógyszercégnek megtetszik a magyar fejlesztés, és szeretne beszállni? Beszállhat?*

– A konzorcium tagjai hisznek a hazai ötlet megvalósíthatóságában, a koncepció működőképességében. Nem máshonnan várunk kész terméket, hanem mi szeretnénk sajátjal előállni.

– *A most rendelkezésre álló információk alapján az esetleges gyógyszer olcsó tömegtermék lesz, vagy csak az egészségbiztosító támogatásával érhető majd el?*

– Az ilyen típusú hatóanyagok a világ legdrágább gyógyszerei közé tartoznak. Egy-egy kezelés költsége elérheti a millió forintos kiadást. Ez nem az a hatóanyag, amit az ember egyszerűen megvehet a gyógyszertárakban. Idősek és más nagy kockázatú csoportba tartozók mellett orvosok, nővérek kaphatják meg majd azért, hogy ne betegedjenek meg.

– *A világban már több koronavírus-mutációt azonosítottak. Mindegyikre hat majd a fejlesztés alatt álló gyógyszer?*

– Ha a vírus mutációjának eredményeként nem kapcsolódik a hatóanyagunkhoz, akkor az emberi sejtekhez sem tud kapcsolódni. Ha ugyanis a mutálódott vírus nem kötődik az ACE2-Fc fúziós fehérjéhez, akkor a sejtek ACE2-receptorához sem tud kapcsolódni és emiatt fertőzésre, illetve betegség kialakítására is képtelenné válik. Azt kívánom, hogy ilyen irányba mutálódjon, csak ilyen változatai legyenek, mert akkor nem tud fertőzni, véget ér a világjárvány.

Az interjút készítette:
Ötvös Zoltán

Az interjú készítésének időpontja:
2020. április 16.



A neuroatípusos neurológus esete

Mozgásban (Egy élet) címmel olvashatjuk Oliver Sacks, az orvosi esettanulmányok mesterének önéletírását. A Darwint, Luriját, Edelmant példaképének, utóbbiakat barátjának is tartó neurológus memoárjában bemutatja, hogyan lesz a jó orvos író.

„Amit igazán élvezek, azok a jó beszélgetések, az olvasás és az írás... Orvos, tanár és történetmesélő vagyok”, olvashatjuk a szerző 80 éves korában írt memoárjában.

A 2015-ben meghalt Oliver Sacks a nagyközönség – sőt az irodalomolvasók – által is szeretett esettanulmányaiból tucatnyi kötetre való jelent meg az elmúlt fél évszázad során, Magyarországon a legismertebbek *A férfi, aki kalapnak nézte a feleségét*, illetve az *Antropológus a Marson* történetei. Az *Ébredések* főhőseiről dokumentumfilm és színpadi dráma mellett hollywoodi sikerfilm is készült, amiben a több évtizedes bénultság után az L-dopa bevezetése után magához térő postencephalitis betege Robert De Niro, a doktort Robin Williams játszotta.

A londoni születésű, Oxfordban végzett Sacks a New York-i Albert Einstein College of Medicine neurológus- és a Columbia University neurológus/pszichiáter professzoraként ment nyugdíjba, és magánbetegei mellett idős koráig neurológiai konzulensként segítette a Bronxi Pszichiátriai Központ és a Little Sisters of the Poor idősgondozó-hálózat betegeit is. Gondolatai bármely más kortárs orvos szerző műveinél szélesebb platformon jelentek meg, hiszen a szaklapokon kívül nemcsak a BBC tudományos-ismeretterjesztő hetilapjában vagy a *New York Times*-ban és a *New York Review of Books*-ban publikált rendszeresen, de *A férfi, aki kalapnak nézte a feleségét* című esettanulmányában szereplő vizuális agnóziás beteg történetéből opera is készült (Michael Nyman zenéjével). A modern orvoslás neki köszönhetően sokkal jobban érti az agy – és a tudat – működését.

Dr. Guggolás

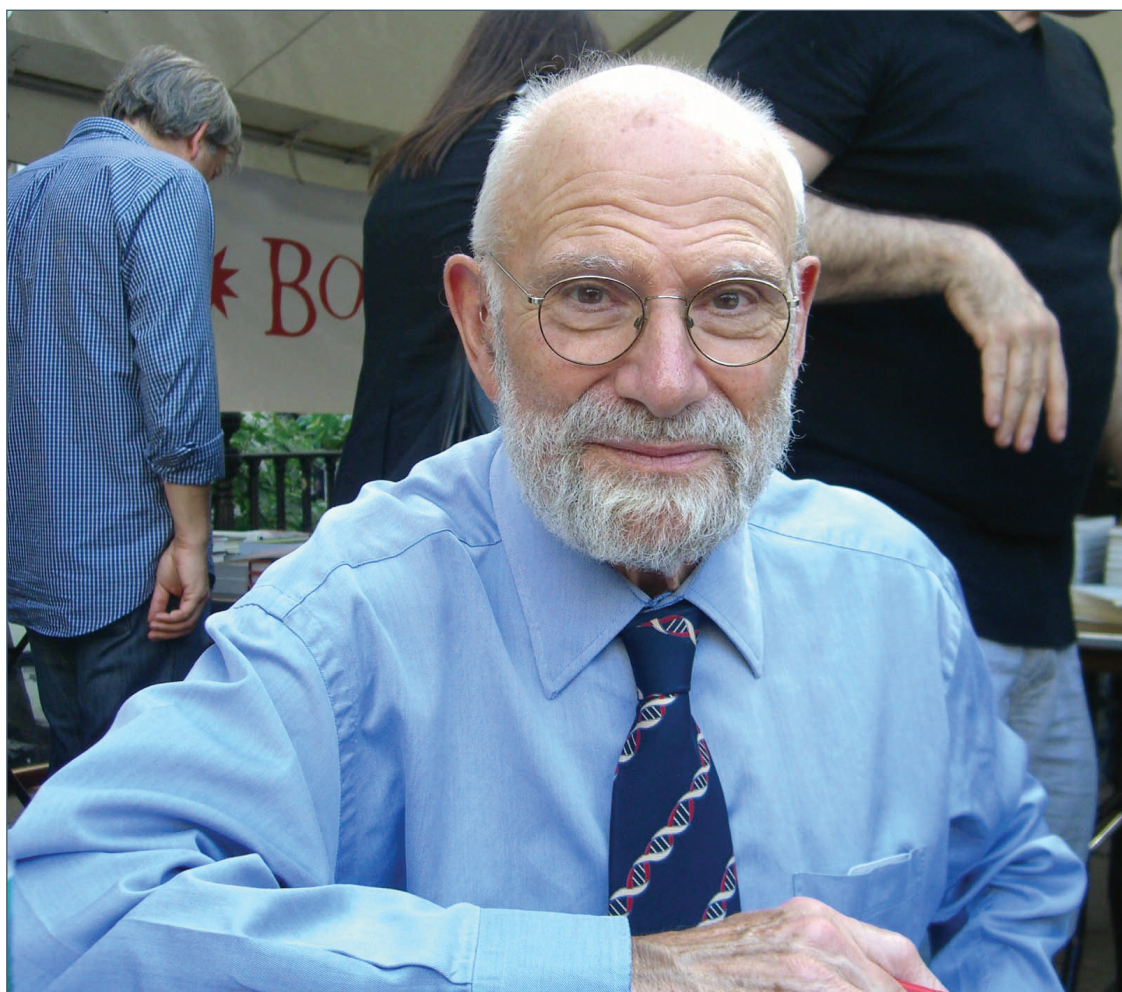
Gyerekkorától naplót írt, bár nem feltétlenül olvasta is őket („az írás maga elegendő, segít rendszerezni a gondolataimat és az érzéseimet”). Bár serdülőként legjobban a motorkerékpárokat szerette, már akkor megszállottan érdekelte a tudomány és az irodalom is. A

szülei által kedvelt 19. századi irodalmon (Dickens, Trollope, D. H. Lawrence) – és az orvos szülők szakirodalmi könyvtárán – nőtt fel. Memoárjának igazi főszereplői a könyvek: megírta, milyen könyvek inspirálták, milyen könyvek által ismerte meg barátait, melyik tudós melyik könyve volt a kedvence, és mások könyveiből vett történetekkel illusztrálta saját életét. Szerepelnek az önéletrajzban saját meg nem írt könyvei és az írás lélektanával kapcsolatos gondolatai is (kedvenc saját könyve: a színvakok szigetéről szóló *Sziget*).

A memoár címe egy gyerekkori barát, a neves költő, Thom Gunn versének címéből – *Mozgásban* – származik. Sacks egy időben megjelenés előtt elküldte az írásait Gunn-nak, aki kritikáiban igyekezett rámutatni azok erősségeire és gyengeségeire egyaránt („valósággal függtem a válaszaiktól”). A szellem mozgékonyaságán kívül Sacks másik különös ismertetőjegye valóban a bátor és időnként vakmerő fizikai mozgás volt: 25 évesen motorozott el New Yorkból San Franciscóba („a motorozás összefügg a propriocepcióval”), ahol a Muscle Beachen 272 kilogrammal a vállain, guggolva döntötte meg az ólomsúlyúak erőemelő rekordját (közben azonnal felismerte az Erbféle bénulást a kalapácsvető olimpikonnál), és még a hetvenes életeiben is rendszeresen körbeúszta lakóhelyét, a New York közepén lévő City Islandet (közben a vízben sárga hajamedúzákat kerülgetett – „az utolsó Sherlock Holmes-történetben egy ilyen mérge okozza a titokzatos halálesetet”).

Memoárhoz illően megismerjük a könyvből nagyra tartott pályatársait, többek között William Gowers viktoriánus neurológust, aki különleges rendellenességgel élő pácienseit – Sackshez hasonlóan – különleges lényeknek és életformáknak tekintette, Jerome Brunert, aki az 1950-es években a pszichológiában elindította a kognitív forradalmat (és önéletrajzi könyvet írt *A tudat keresése* címmel), Stephen Jay Gouldot (Sacks kedvenc könyve tőle: *Csodálatos élet*), Francis Cricket (aki „legitimálta a tudat idegtudományos keretek között zajló tanulmányozását”, és kiváló önéletrajzot is írt *Micsoda örült készítés* címmel) vagy a szintén Nobel-díjas Gerald Edelmant, aki az immunsejtek közötti szelekció felfedezése után a neurális darwinizmus elméletét dolgozta ki.

Viszont memoártól szokatlan módon közéletről egyáltalán nem olvashatunk a könyvben. Csak egyetlen politikussal találkozunk, aki egy időben Izrael miniszterelnök-helyettese volt, vele is csak azért, mert a kiváló történetmesélő unokatestvér egyben remek történelemkönyvek szerzője is.



Oliver Sacks (forrás: wikimedia)

Neuropatológusból neuroantropológus

Sacks írt már egy önéletrajzt: a *Wolfham nagybácsi*-ban gyermeki éveiről és gyermeki hobbijáról, a kémia történetéről mesélt. Az orvostörténet és a tudósok életrajza, személyisége azonban élete végéig izgatta. Kezdeként a UCLA orvosi felolvasóklubjában, ahol csak a legfrissebb neurológiai cikkekkel foglalkoztak – „mintha a neurológiának nem lett volna történelme!” –, azt javasolta, hogy a 19. századi neurológus-elődök írásait is vitassák meg, és hasonlítsák össze, miben látják másképp a betegeiket.

Igazi reneszánsz emberként otthonos volt a zeneirodalomban is, és szeretett koncert közben jegyzetelni (csakis széles fejű töltőtollal). Egy, az életét meghatározó kvadricepsz-szakadás után Mozart c-moll miséje és *Requiemje* szólt a fejében, miközben lassan, sérült lábbal kúszott lefelé a hegyről („...ez az incidens megajándékozott a sebezhetőség és halandóság érzésével... A fia-

talságom véget ért, középkorúvá értem.”). A felgyógyulás során a járás „kinetikus melódiájára” egy Mendelssohn-dallamot hallucinálva érzett rá. Lábsérüléséről aztán – mint más betegségeiről, így prosopagnosiájáról, azaz arcvakságáról is – esettanulmányt írt. A *Fél lábbal a földön* címmel megjelent könyv memoárjának is fontos szereplője lett, mert ennek megírása során küzdött a legnagyobb – kilenc évig is eltartó – alkotói válsággal („ha jól megy az írás, az semmihez nem fogható boldogság”). *Zenebolondok – Mesék a zenéről és az agyról* című könyvének esettanulmányaiból is megtudhatjuk, mennyire lenyűgözte a zene terápiai ereje (a szereplők típusosak és atípusosak: amnéziások, afáziások, depressziósok, demensek). „Lehetetlenség megérteni a neurológiai betegségek természetét és hatását anélkül, hogy a betegekkel egyesével is foglalkoznánk. Egy jó eset általánosságban az idegtudományok és az emberi természet bizonyos aspektusait is új megvilágításba helyezi”, írta Sacks ars poetica-

ként, de egy idő után már nem is neurológiai betegségekről, hanem a páciens életéről számolt be. Alexander Lurija, a neuropszichológia megalapítója volt a példa számára („mélyen hitte, hogy esettanulmányai ugyanolyan fontosak, mint nagy neuropszichológiai értekezései; arra törekedett, hogy a klasszikust a romantikussal, a tudományt pedig a történetmeséléssel ötvözze, én pedig a magamévá tettem ezt a törekvést. *Kis könyv a nagy emlékezetéről* című munkája megváltoztatta az életem”). Amikor Lurija elolvasta az *Ébredéseket*, lelkes levelet írt Sacksnek („mindig is biztos voltam benne, hogy a jól megírt orvosi esettanulmányok vezető szerepet játszhatnak az orvostudományban, különösképpen a neurológia és a pszichiátria területén”), és dicsérete olyan intellektuális magabiztossággal ajándékozta meg, amit korábban nem ismert. Intenzív levelezésbe kezdtek; egy évtizeddel később Sacks mentoráról írt nekrológia a *Timesban* jelent meg.

Családtagokról és pályatársakról, valamint saját betegségekről szóló történeteken kívül Sacks természetesen barátairól és betegeiről is mesél önéletrajzában. Találkozunk például edzőjével, Jim Hamiltonnal, aki különösen LSD hatása alatt szeretett sakkozni, mert úgy érezte, ilyenkor jobban és kiszámíthatatlanabban játszik, és akinek a Muscle Beachen kívüli baráti köre matematikusokból – köztük Erdős Pálból – állt; vagy Johnnal, aki egy betegtalálkozó után a következő szavakkal lépett oda a neurológushoz: „Nekem van a legösszetettebb Tourette-szindrómám a világon. Olyasmit taníthatok magának, amit senki más. Szeretné, ha a kutatási alanya lennék?” John állta a szavát, írja Sacks.

Bár a neurológus angolon kívül más nyelven nem beszélt, elkezdett jelelni tanulni (lenyűgözte Harlan Lane siketségről és a jelnyelv történetéről szóló könyve, az *Amikor a tudat hall*). Amikor a világ egyetlen, siketeknek alapított egyetemén, a washingtoni Gallaudet Egyetemen a hallássérültekről beszélt, még tolmácsra volt szüksége, így az egyik hallgató megkérdezte: „Jelnyelvsérültként gondol magára?”

Minden a helyére kerül

Nyolcvanadik születésnapján *Az időskor örömei (nem vics)* címmel jelent meg cikke, amiben életéért hálásan arról írt, hogy az öregkor a szabadidő és a szabadság ideje, amikor bármivel foglalkozhatunk, ami csak érdekli minket, és össze-

köthetjük egy egész élet gondolatait és érzéseit. Ekkoriban írta a *Mozgásbánt*, és ebben az időszakban önéletrajzában valóban többet megengedett magának, mint korábban. Már 2012-es *Hallucinációk* című könyvében beszámolt – a vizuális migrén, a láz, egyes sérülések és gyógyszerek, a szenzoros depriváció vagy a gyász következtében jelentkező érzékszálódások mellett – saját ifjúkori tapasztalatáról az antiparkinson-szer Artane-nal, de memoárjában azt is hangsúlyozta, hogy nemcsak neurológusként érdekelték, milyen hatással vannak az agyra a drogok („a pszichoaktív szereket magam is meg akartam tapasztalni, mert úgy gondoltam, ez segíthet megérteni, min mennek keresztül a pácienseim”). Öngyógyításra is használta némelyiket, mígnem egy amfetaminmámor közben hirtelen megvilágosodott, és lelki válságát onnantól kezdve inkább pszichoanalízissel gyógyította. Magánéletéről, homoszexualitásáról is ebben a memoárjában vall először a szerelmet 75 évesen megeléző Sacks, aki néhány ifjúkori szexuális élménytől eltekintve egy anyai átok és saját féltékenysége következtében mindaddig cölibátusban élt. Billy Hayes szépíróra *Az Anatómus* című könyvét elolvasva talált rá, neki ajánlotta a *Mozgásbánt*, és az ő karjaiban, otthonukban halt meg 82 évesen, rákban. De még előtte egyik kedvenc filozófusa, David Hume önéletrajzától kölcsönvett, *Saját életem* című írásában osztotta meg betegségéről és haldoklásáról szőtt gondolatait. Billy Hayes memoárja – *New York, Oliver Sacks és én* – 2017-ben jelent meg, ugyanabban az évben, mint Sacks *A tudatosság folyója* című, eszmékkel – az evolúcióval, a kreativitással, az idővel, a tapasztalattal, a tudattal – foglalkozó posztumusz könyve.

dr. Kazai Anita

