

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXIII. ÉVFOLYAM



1. Supplementum/2010

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

**A Semmelweis Egyetem
kötelező
szinten tartó
belgyógyászati tanfolyama**

2010. március 25–27.

Európa Kongresszusi Központ, Budapest

Program és előadás-összefoglalók

2010. március 27., szombat

9.00–10.30 **Onkológia – Üléelnök: Dr. Sréter Lília**

Hepatocelluláris carcinoma (HCC) multidiszciplináris kezelése (Dr. Sréter Lília)	124
A D-vitamin és a vastagbélrák (Dr. Horváth Henrik Csaba)	127
A malignus támasztószöveti daganatok korszerű kezelése (Dr. Pápai Zsuzsanna)	135
Az emlőrák kezelésének belgyógyászati vonatkozásai (Dr. Dank Magdolna)	146

10.30–11.00 Kávészünet

11.00–12.00 **Érbetegségek – Üléelnök: Dr. Karádi István**

Antilipaemiás kezelés atherosclerosisban (Dr. Karádi István)	149
Az erek betegségei (Dr. Járai Zoltán)	153
A magasvérnyomás-betegség (Dr. Nádházi Zoltán)	155

12.00–13.00 Kávészünet

13.00–15.00 **Szívbetegségek – Üléelnök: Dr. Merkely Béla**

Az akut coronaria szindróma kezelése – 2010 (Dr. Merkely Béla)	160
Katéterablációs technikák alkalmazása szívritmuszavarok kezelésében (Dr. Gellér László)	163
A szívelégtelenség modern gyógymódjai (Dr. Jánoskúti Livia)	169

15.00– **A kongresszus zárása: Dr. Szathmári Miklós**

AZ ANAEMIÁK KÓRISMÉJE ÉS KEZELÉSE

Dr. Varga Gergely

Semmelweis Egyetem AOK, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Anaemiás beteggel bármely belgyógyászati területen találkozhatunk, hiszen rendkívül gyakori jelenség, a népesség kb. 2,3%-át érinti. Két leggyakoribb formája a vashiány és a krónikus betegségekhez kapcsolódó vérszegénység (anemia of chronic disorders [ACD]), melyek együtt az anaemiák kétharmadáért felelnek.

Laboratóriumi vizsgálatok

A kivizsgálás első lépése általában a teljes vércépvizsgálat. Anaemiáról beszélünk nők esetén 120 g/l, férfiak esetén 130 g/l alatti hemoglobin-érték esetén (1. táblázat). A tünetek súlyossága nem függ össze szorosan a hemoglobin-értékkel.

A teljes vércép sok egyéb információt is szolgáltat abban a tekintetben, hogy merre kell az anaemia okát keresni. Amennyiben a beteg fehérvérsejtszáma és thrombocytaszáma normális, izolált anaemiáról beszélünk, ilyenkor az ok leggyakrabban vashiány, ACD, vitaminhiány, és ez általában tisztázható részletes hematológiai kivizsgálás nélkül is. Ha a thrombocyta- és fehérvérsejtképzés is eltér a normálistól, az komolyabb problémát, csontvelői betegséget sejtet. Például leukaemiában a fehérvérsejtszám általában magas, a másik két sejtvonal pedig szuppresszált, aplasticus anaemiában pedig súlyos pancytopenia jellemző.

A következő, gondolkodásunkat irányító szempont az MCV (mean cell volume, átlagos vörösvértest-térfogat). A 2. táblázat az anaemia leggyakoribb okait az MCV szerint csoportosítva tartalmazza, bár tudnunk kell, hogy vannak olyan kórállapotok, amelyek egyaránt megjelenhetnek normo- és macrocytaer anaemia formájában.

A reticulocytaszám alapján hipo- és hiperregeneratív anaemiákat különíthetünk el, az előbbire jó példa a vas- és a B₁₂-vitamin-hiány, az utóbbira a haemolysis.

1. táblázat. Az anaemia meghatározása a hemoglobinszint alapján, egyes populációkban nem és korcsoportok szerint¹

Kisgyermek (fél–5 éves)	110 g/l
Gyermek (5–12 éves)	115 g/l
Gyermek (12–15 éves)	120 g/l
Nő (>15 éves)	120 g/l
Terhes nő	110 g/l
Férfi (>15 éves)	130 g/l

Amennyiben az anaemia igazolódik, javasolt reticulocyta-, ferritin-, vesefunkció-, májfunkció-vizsgálat. Magas MCV esetén, B₁₂-vitamin- és folsavszint-meghatározás a következő lépés. Ezek a vizsgálatok lehetővé teszik az anaemiák alább tárgyalt leggyakoribb okainak az elkülönítését.

Vashiány

Az anaemia leggyakoribb oka a járóbeteg-szakrendeleseken – különösen fiatal nők, serdülők körében – egyértelműen a vashiány. Az egészséges felnőtt szervezet 3,5–4,5 g vasat tartalmaz, ami döntően a vörösvérsejtekben helyezkedik el, hemoglobin formájában. A csontvelőben és a májban raktározott vas normálisan nem haladja meg az 1 g-ot. A máj a vasraktárak telítettségétől függően egy hepcidin nevű hormont termel. Ez gátolja a bélhámsejtek felszínén lévő ferroportint, ami a keringésbe történő vastranszportért felel, így szabályozva a vasfelvételt, ami normálisan napi 1–4 mg – ennél több vas felszívása nem lehetséges. Egyensúlyi állapotban egy felnőtt napi 1 mg vasat veszít a leváló hám- és bélhámsejtek által, de ennél lényegesen nagyobb az a mennyiség, amit a menstruáció alatt, illetve a terhesség és szoptatás időszakában a nők elveszítenek. Terhességben ezért preventív vaspótlás szükséges.

2. táblázat. Az anaemia okai

Microcytaer anaemia	Vashiány Thalassaemiák Egyéb ritka öröklött anaemiák
Normocytaer anaemia	Akut vérzés Krónikus betegséghez kapcsolódó anaemia (ACD) Krónikus veseelégtelenség Csontvelő-elégtelenség Terhesség Hypothyreosis (gyakran macrocytaer) Haemolysis (gyakran macrocytaer)
Macrocytaer anaemia	Alkoholiszmus Májbetegség B ₁₂ -vitamin- és foláthiány Myelodysplasiák (sokszor normocytaer) Bizonyos gyógyszerek: pl. azathioprin, hydroxycarbamid

Anaemia, alacsony MCV és jellegzetes vasháztartási paraméterek esetén további laboratóriumi vizsgálat nem szükséges, a következő lépés az ok tisztázása. A helyzet azonban nem mindig ilyen egyszerű. Gyakori, hogy betegünk egyéb krónikus gyulladós betegsége (pl. rheumatoid arthritis, diabeteses láb) miatt a ferritinszint, ami pozitív akut fázis fehérje, megemelkedik, ilyenkor nehéz eldönteni, hogy csak ACD-ről van szó, vagy ezt vashiány is súlyosbítja. Ebben a helyzetben nagy segítség a szolubilis transzferrinreceptor vizsgálat, amit ma már egyre több laboratórium végez. Fontos hangsúlyozni, hogy ez adja egyben a vizsgálat indikációját is: ezen a körön kívül végezve elveszíti szenzitivitását és specificitását, tehát szűrővizsgálatként nem javasolt.

A kivizsgálás további lépéseit a 3. táblázatban foglaltuk össze. A kórelőzményben hangsúlyt kapnak a gyomor-bélrendszeri vagy egyéb vérvesztésre, tumorra utaló kérdések (fogyás, székletrend-változás), a fizikális vizsgálat szintén sokszor tisztázhatja a vérvesztés okát, mint például hereditær teleangiectasia (Osler-kór) esetében.

A vashiány az esetek döntő többségében optimálisan kezelhető napi két-három alkalommal orálisan adott 200 mg vas-szulfáttal. A vafelszívódás szempontjából az étkezés előtt egy órával való bevétel az ideális, noha ez többször vezet gyomor-bélrendszeri panaszokhoz. Ilyenkor az étkezéskor való bevétel, illetve az adag csökkentése jelenthet megoldást. Intravénás vaspótlás ritkán indokolt, így pl. valóban intoleráns betegnél, felszívódási zavar esetén, vagy Crohn-betegségben, ahol az orális vaspótlás esetleg a betegség fellángolásához vezethet.

Macrocytaer anaemiák

A macrocytaer anaemiák elkülönítő kórisméje összetettebb. Első lépésként javasolt a szérum B₁₂-vitamin- és folsavszintje, a reticulocytaszám és a májenzimér-

tékek (az LDH-t is beleértve) meghatározása, valamint pajzsmirigyfunkciós teszt.

B₁₂-vitamin-hiány

A B₁₂-vitamin-hiány okait a 4. táblázat foglalja össze. Az anamnézis sokszor már önmagában elég az eredet tisztázásához (pl. gyomorreszekció esetén), máskor utat mutathat (pl. fogyás, hasmenés, hasi panaszok Crohn-betegségre utalhatnak).

A B₁₂-vitamin-szint normálértékének alsó határát a laboratóriumok általában 100–200 pmol/l között adják meg, tudnunk kell azonban, hogy ez a tartomány ún. szürke zóna. Az ilyen érték önmagában nem feltétlenül jelent B₁₂-vitamin-hiányt, azonban ha a betegnek macrocytaer anaemiája van, feltétlenül érdemes kísérletet tenni B₁₂-vitamin-kezeléssel.

A B₁₂-vitamin-hiány sokszor vezet neurológiai tünetek kialakulásához, és ritkán előfordulhat, hogy ezek vannak az előtérben, nem pedig az anaemia. Klasszikus esetben funicularis myelosis alakul ki, a dorzális és laterális gerincvelői köteg érintésével, de előfordulhat szenzomotoros neuropathia, a kognitív funkciók meglapulása, dementia vagy delírium, máskor depresszió, pszichotikus állapot.

Szigorú vegetáriánus diéta esetén rendszeres B₁₂-vitamin-pótlás javasolt.

A B₁₂-vitamin-hiány leggyakoribb oka az anaemia perniciosa. Ilyenkor az MCV jellemzően rendkívül magas (>115 fl), ami ritka a más okból kialakult macrocytaer anaemiákban. Jellemző még az extrém magas LDH és a nagy reticulocytaszám. A diagnózist alátámasztja az antrumgastritis, ami az anaemia perniciosa betegek 36%-ában igazolható gasztroszkópiával. Az anti-intrinsic faktor és az anti-parietalis sejt antitestvizsgálatok, bár nem specifikusak, a megfelelő klinikai kép mellett vizsgálva elégséges támpontot adnak a diagnózis felállításához.

Amennyiben megtörtént a vérvétel B₁₂-vitamin- és folsavszint-vizsgálatra, típusos klinikai kép esetén a kezelés azonnal megkezdhető. A dózissal kapcsolatban többféle ajánlás létezik, egy héten át naponta,

3. táblázat. A vashiány kivizsgálása (a Brit Gasztroenterológiai Társaság 2005-ös ajánlása)²

Fogamzóképes korú nők	A menstruációs vérvesztés a valószínű ok, coeliakia-szűrő vérvizsgálat javasolt Coeliakia-teszt	Ha pozitív, gasztroenterológiai kivizsgálás
	Családi anamnézis	Ha elsőfokú rokonnál gyomor-bélrendszeri tumor fordult elő 50 éves kor alatt, gasztrointesztinális kivizsgálás
Férfiak és idősebb nők	Mindenképpen gasztroenterológiai kivizsgálás szükséges	

4. táblázat. A B₁₂-vitamin-hiány okai

Étrendi	Extrém szigorú vegetáriánus diéta
Elégtelen felszívódás	Anaemia perniciosa
Intrinsic faktor hiánya miatt	Gyomorreszekció utáni állapot
	Örökletes hiány (extrém ritka)
Normális intrinsic faktor produkció mellett	Crohn-betegség
	Terminális ileum reszekciója
	Stagnáló bélkacs szindróma
	Helminthiasis
	Achlorhydria
	Pancreas-elégtelenség

majd egy hónapig hetente, azt követően pedig háromhavonta adott 1000 µg B₁₂-vitamin im. biztosan megfelelő adagolás lesz. Hangsúlyozni kell a betegek számára, hogy ez a kezelés életre szóló.

Ha étrendi okot feltételezünk, vagy ha az ok rendezhető (pl. helminthiasis), megkísérélhető az orális pótlásra való áttérés, de fontos az időszakos vérkép-kontroll.

A B₁₂-vitamin-pótlás megkezdését követően típusos esetben a beteg már másnap jobban érzi magát, a 3.–7. naptól kezdve pedig fokozatosan megindul a vérkép javulása, amit típusosan reticulocytaszám-emelkedés (reticulocytakrisis) kísér. A neurológiai tünetek sajnos nem minden esetben visszafordíthatók.

Itt kell hangsúlyozni, hogy az autoimmun gastritis fokozott gasztrointesztinális tumorkockázatot jelent, amin a B₁₂-vitamin-pótlás nem változtat (gyomorrák 0,6%/év, pancreasrák 0,3%/év). Ezért a betegek rendszeres gasztroszkópos szűrése feltétlenül indokolt.³

Egyéb okok

A folsavhiány hátterében leggyakrabban az elégtelen bevitel áll (idős, nem megfelelően táplálkozó emberek, alkoholisták), de esetenként gyulladásos bélbetegség (pl. Crohn-betegség, coeliakia) is elégtelen felszívódáshoz vezethet. A kezelés orális folsavpótlás (napi 6 mg). Fontos, hogy sohasem szabad folsavpótlást alkalmazni a B₁₂-vitamin-hiány biztos kizárása előtt. Terhességben profilaktikus folsavpótlás indokolt.

Az alkohol számos úton vezethet macrocytosishoz, ami általában mérsékelt. Az absztinencia gyors javuláshoz vezet, amennyiben a hiányanaemia kizárható, más speciális kezelés nem szükséges.

Mérsékelt anaemia gyakori hypothyreosisban, a kezelés ilyenkor természetesen tiroxin-szubsztitúció.

Normocytar anaemiák

Ebbe a színes csoportba számos kórkép tartozik, melyek közül a leggyakoribb a krónikus betegséghez kapcsolódó anaemia (ACD). A legtöbb malignus hematológiai betegség, ha anaemiával jár, szintén normocytar anaemiát okoz.

Haemolysis

A haemolysis a vörösvérsejtek keringésben való elpusztulása, melyet leggyakrabban autoimmunitás okoz, de számos krónikus, hereditar forma is létezik. Sokszor kezdődik akután, az anaemia nemritkán igen súlyos, progresszív, az életet fenyegető, ezért fontos a gyors diagnózis.

Haemolysisre utalhat az enyhe icterus és a sötét vizelet, nem ritka a láz, borzongás. Az immunhaemolysis sokszor infekciót kísér. A laboratóriumi lele-

tek közül az MCV normális vagy enyhén emelkedett, jellemző az enyhe indirekt hyperbilirubinaemia, a nagy LDH és a nagy abszolút reticulocytaszám. A pozitív Coombs-teszt és az alacsony haptoglobin-szint megerősítik a diagnózist, amit tovább pontosít a vérellátóban végzett irreguláris antitest vizsgálat.

A kezelést azonnal meg kell kezdeni. Az első vonalban általában kortikoszteroidot adunk (metilprednizolon 1-2 mg/kg *p. os*), de szteroid-refrakteritás, illetve szteroid-dependencia esetén az immunbetegségekben alkalmazott legtöbb gyógyszer bevethető (azathioprin, cyclosporin A, cyclophosphamid, nagy dózisú immunglobulin, újabban rituximab), illetve splenectomia alkalmazható.

Krónikus betegséghez kapcsolódó anaemia (ACD)

Az ACD az anaemia második leggyakoribb oka, jellegéből fakadóan elsősorban idős, polimorbid embereket érint. Az anaemia legtöbbször nem szimptomatikus, mert a klinikai képet az alapteregség dominálja, bár ritkábban lehet az anaemia a legfőbb tünet. Ez legtöbbször normocytar, de lehet kissé microcytar is, ilyenkor különösen nehéz lehet a vashiánytól való elkülönítés. Az ehhez szükséges vizsgálatokat lásd előbb.

Az alapteregség kezelésével – ha ez lehetséges – az anaemia általában javul.

Ha az anaemiát krónikus veseelégtelenség okozza, nefrológus szakorvos jogosult az erythropoietin-kezelés javallására. Egyes tumortípusoknál (emlő-, ovarium-, tüdőcarcinoma, valamint lymphomák és myeloma) a kemoterápia mellett kialakuló anaemia esetén az OEP szintén finanszírozza az erythropoietin-kezelést.

Myelodysplasia és egyéb csontvelői betegségek

A malignus hematológiai betegségek gyakorlatilag minden fajtája jelentkezhethet anaemia formájában. Csontvelői betegségekre utal, ha a vörösvérsejtképzés mellett a vérlemezke- és fehérvérsejtképzés is érintett, más szóval leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia vagy éppen leukocytosis, thrombocytosis áll fenn. Orrvérzés, petechiák, szájnálkahártya-fekélyek, nyirokcsomó-megnagyobbodás, láz, csontfájdalom, szintén figyelmeztető jelek. A diagnózist a perifériás kenet és a csontvelő vizsgálata, lymphadenomegalia esetén nyirokcsomó-biopszia, myeloma gyanúja esetén a paraprotein sűrűsübről, illetve vizeletből való kimutatása biztosíthatja.

Ezeknek a betegeknek a kezelését általában hematológus irányítja, azonban sokszor előfordul, hogy a betegséggel, illetve a kezeléssel összefüggő okok (pl. anaemia vagy infekció) miatt a beteg kórházi elhelyezése válik szükségessé, amire a hematológiai osztályok szűk kapacitása miatt csak a területi illetékesség szerinti belgyógyászati osztályon van mód.

A myelodysplasia incidenciája 4-5/100000, de a 70–80 éves korosztályban ennél lényegesen gyakoribb (25/100000). Jellemzője az ineffektív erythropoiesis, azaz hogy a rendkívül sejtűs csontvelő ellenére a sejtek érése nem tökéletes, és ezek a sejtek elpusztulnak, mielőtt eljutnának a perifériás vérig. Sok beteg csak anaemiás, de jellemző, hogy a két másik sejtvonal is érintett. A betegek a cytopeniák szövődményeibe (vérzés, infekció, transfúziós vastúlterhelés), vagy a betegség progressziójával kialakuló leukaemiába halnak bele, a túlélés pár hónaptól 5–6 évig is terjedhet. A diagnóziskor a cytopeniák száma, a csontvelői blastok mennyisége és a kariotípus-eltérések alapján becsülhető a várható túlélés és a leukaemiába való progresszió valószínűsége.

A terápia alapja a megfelelő szupportáció, ami a krónikusan anaemiás betegeknél rendszeres transzfúziót jelent. Különösen a jobb prognózisú esetekben nagy a jelentősége annak, hogy a transzfúzió okozta vastúlterhelést megelőzzük kelátképzők rendszeres adásával, mert enélkül sok beteg nem az MDS progressziója miatt, hanem a vastúlterhelés miatti szív- és májelégtelenségbe hal bele. Sajnos a betegek nagy része számára jelenleg hazánkban csak a deferoxamin érhető el, ami több óráig tartó vénás vagy szubkután injekció formájában adható jelentős kényelmetlenséget okozva a betegeknél. Korszerűbb szer az orális

deferazirox, azonban ennek OEP finanszírozta indikációs területe szűk.

A korábbi évek terápiás nihilizmusát az utóbbi évtizedben számos új gyógyszer megjelenése váltotta fel, azonban jellemző, hogy ezek csak a betegek egy részénél hatékonyak, és jelenleg a legtöbb országban csak klinikai vizsgálatok keretein belül érhetőek el. Ilyenek a rekombináns humán erythropoetin, a granulocytakoloniasztimuláló faktor (G-CSF), a DNS-metiltranszferáz- és a hiszton-dezacetiláz-gátlók, a thalidomid és a lenalidomid. Nagy kockázatú, jó biológiai állapotú betegnél a hemopoetikus őssejt transzplantáció jelenthet esélyt a gyógyulásra.⁴

Irodalom

1. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia. (<http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/index.html>).
2. **Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB:** Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology, 2005. (www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/iron_def.pdf).
3. **Borch K:** Increased incidence of pancreatic neoplasia in pernicious anemia. *World J Surg* 1988; **12**: 866-870.
4. **Gadó K:** Myelodysplasia-szindrómák – új terápiás lehetőségek. *LAM* 2007; **17**: 843-851.

AKUT ÉS KRÓNIKUS MYELOID LEUKAEMIÁK

Dr. Demeter Judit

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A myeloproliferatív betegségek őssejteredetű klonális megbetegedések, ezen belül a heveny és a krónikus myeloproliferatív megbetegedések megkülönböztetésének alapja a csontvelői blastok aránya (morfológiai és immunfenotípus-vizsgálat révén). Heveny myeloid leukaemiában (AML) a csontvelői blastok aránya 20% vagy afeletti, míg a krónikus myeloproliferatív megbetegedésekben 20% alatti.

A krónikus myeloproliferatív megbetegedéseken belül myelodysplasia szindrómában (MDS) a különböző cytopeniák háttérében morfológiailag jelentős a dysmyelopoiesis (dysgranulopoiesis, dyserythropoiesis és megakaryocytadysplasia morfológiai jeleivel a csontvelőben), míg az ún. klasszikus myeloproliferatív megbetegedésekben (polycythaemia vera, esszenciális thrombocythemia, krónikus myeloid leukaemia és krónikus idopathiás myelofibrosis) a perifériás vérben (és a csontvelőben) egy vagy több myeloid sejtfeleség expanziója észlelhető.

A fejlődés fő iránya általában a myeloid megbetegedések minél pontosabb genetikai definíciója. A myeloproliferatív betegségek 2001-es WHO-felosztásához képest a 2008. évi felosztás (1. táblázat) a krónikus myeloproliferatív betegségek fogalom helyett a myeloproliferatív neoplasia elnevezést használja, és előkészít egy új, az egyes entitások molekuláris patogenezisén alapuló felosztást.³ A csontvelő-aspirátum és crista-biopsziás minta (citomorfológia és hisztológia, immunhisztokémia, metafázis-citogenetika, fluoreszcens *in situ* hibridizáció [FISH] és molekuláris biológia), valamint a klinikum összehangolt értékelése a klinikus hematológusokból és a hematopatológiai centrum tagjaiból álló team feladata.

Kezelési szempontok heveny myeloid leukaemiában

A beteg életkora döntő szerepet játszik, ettől is függ, hogy elviseli-e a beteg az indukciós kezelést, törekedhetünk-e komplett remisszióra. Fiatal, 60 év alatti, sok centrumban 70 év alatti vagy akár 80 év alatti betegeknek kombinált kemoterápiát adunk általában egységesen 7+3 séma szerint (7 napig folyamatos citozin-arabinozid infúzió és ezen belül 3 napig antraciklin-infúziós kezelés). Ha a kialakuló csontvelői aplasiát követően a normális haemopoiesis regenerálódik, vagy egy újabb indukciós kezelés, illetve 3 vagy 4 ciklus posztremissziós kezelés következik (nagy adag citozin arabinozid infúziós adásával). Átütő, új kezelési lehetőség csak a heveny myeloid leukaemia pro-

myelocytás típusában van (M3: a csupa transz-reténsav [ATRA] a kóros sejtek differenciációját segíti elő, de ezt is kemoterápiával kell kombinálni). Létezik a CD33 myeloid antigén ellen irányuló monoklonális antitest, a gemtuzumab-ozogamicin, de ennek helyét a kezelésben még vizsgálják. Idős (60 feletti, 70 feletti? 75 feletti?), heveny myeloid leukaemiás betegek esetében a kezelési döntés egyénre szabott, figyelembe kell venni az életkor mellett a beteg általános állapotát, kísérő betegségeit, a kedvezőtlen citogenetikai tényezők meglétét vagy hiányát. Jó általános állapotú, idős betegeknek, különösen ún. kedvező citogenetikai lelet esetén még akár 75 éves kor felett is kuratív kemoterápiát ajánlható a fenti standard protokollal. Ezzel szemben idős betegeknek súlyos komorbiditások, kedvezőtlen citogenetika (multiplex citogenetikai eltérések) és indolens zajlású folyamat esetén elsősorban palliatív kemoterápiát és szupportív kezelést javasolható. Az európai LeukemiaNet (hálózat) szakértőinek az akut leukaemiás betegek ellátásával kapcsolatos irányelvei a diagnosztikával és kezeléssel kapcsolatban is egyértelműen fogalmaznak, ez elő-

1. táblázat. A myeloid neoplasiák WHO-felosztásának sémája

1. Akut leukaemia
2. Myelodysplasia szindróma (MDS)
3. Myeloproliferatív neoplasiák
 - Krónikus myeloid leukaemia
 - Polycythaemia vera
 - Esszenciális thrombocythaemia
 - Primer myelofibrosis
 - Krónikus neutrophil leukaemia
 - Krónikus eosinophil leukaemia
 - Hypereosinophilia szindróma
 - Mastocytabetegségek
 - Nem besorolható myeloproliferatív neoplasiák
4. Myelodysplasia/myeloproliferatív neoplasia (MDS/MPN)
 - Krónikus myelomonocytás leukaemia
 - Juvenilis myelomonocytás leukaemia
 - Atípusos CML
 - Nem besorolható MDS/MPN
5. Eosinophiliával és PDGFRA, PDGFRB és FGFR1 eltérésekkel járó myeloid neoplasmák
 - Myeloid neoplasmák társuló PDGFRA átrendeződéssel
 - Myeloid neoplasmák társuló PDGFRB átrendeződéssel
 - Myeloid neoplasmák társuló FGFR1 átrendeződéssel

segítheti, hogy a betegség diagnosztikája és kezelése egységesebbé váljon, illetve hogy az egyes országok kezelési eredményeit összevethessük.²

A myelodysplasia szindróma gyakorisága az életkor előrehaladtával nő

Amennyiben a perifériás vérben észlelt cytopeniák (anaemia, granulopenia, thrombocytopenia) háttérében myelodysplasia szindróma áll, ennek kezelése sajnos ma még csak tüneti. A választott vérkészítménnyel történő vvt-szupportáció általános belgyógyászati feladat, aktív hematológiai kezelésre ezekben a betegekben még nincs lehetőség. Minden transfúziófüggő MDS-betegben igen jelentős vastúlterhelés alakul ki, ennek kezelésre a dezferioxamin (Desferal) elhúzódnak, sok óráig tartó iv. infúzióban való adása indokolt. Új lehetőség a deferasirox (Ex-Jade) orális vaskeláló szer, amely egyelőre csak szűk indikációs körben érhető el. Ez az első olyan orális szer, amely a jelentősen fokozott vasraktárak csökkentésére képes.

A molekuláris genetica jelentősége a myeloproliferatív daganatok (2008-as WHO-felosztás szerinti) diagnosztikájában

A krónikus myeloproliferatív daganatok krónikus lefolyású, őssejteredetű klonális megbetegedések. A kialakuló betegségek fenotípusa viszont különböző, aminek az az oka, hogy a klonális proliferáció háttérében egymástól eltérő specifikus génátrendeződések, ill. mutációk állnak. A csontvelőben egy vagy több sejtvonal (vvt-képzés, fvs-képzés és/vagy vérlemezkéképzés) proliferációja jellemző. Az ebbe a csoportba tartozó kórképek sokszor évekig tartó lefolyást követően az esetek egy részében heveny (általában myeloid) leukaemiába vagy mielofibrózisba alakulhatnak át. Az ún. klasszikus myeloproliferatív neoplasmák a krónikus myeloid leukaemia (Philadelphia-kromoszóma, t(9;22) (q34;q11), BCR/ABL pozitív) és az ún. Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasiák: a polycythaemia vera (PV), az esszenciális thrombocythaemia (ET) és a krónikus, idiopathiás myelofibrosis (CIMF). E kórképek közös jellemzője a leukocytosis, a thrombocytosis és a hepatosplenomegalia, elkülönítésükben a csontvelő szövettani vizsgálatának (crista-biopszia) és az egyes kórképekre jellemző citogenetikai és molekuláris eltérések (pl. a JAK2 V617 F mutáció megléte vagy hiánya) döntő. A JAK2V617F mutációt 2005-ben írták le először, ez az eltérés a polycythaemia verában szenvedő betegek 95–98%-ában kimutatható és patogenetikai jelentőségű. A diagnosztikus (és gyakorlati) jelentősége abban áll, hogy a fenti három krónikus myeloproliferatív betegség diagnosztikájában rendelkezésünkre áll egy olyan egyszerű, perifériás vérből (egy cső vérképes, EDTA-val alvadást gátolt vérből) elvégezhető vizsgálat, amelynek pozitív prediktív értéke egy-

értelmű. Ha a JAK-2 mutáció pozitív, biztosak lehetünk benne, hogy a betegnek krónikus myeloproliferatív betegsége (PV, ET vagy CIMF) van. A vizsgálat egyetlen PCR-reakció, amely pl. a Semmelweis Egyetem I. Patológiai Intézetében rutinszerűen történik.

Krónikus myeloid leukaemia

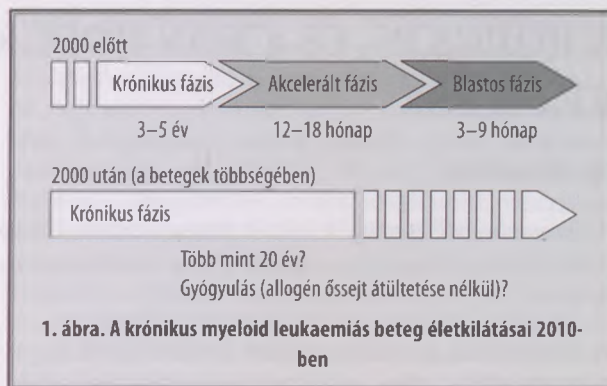
(Philadelphia-kromoszóma, t(9;22) (q34;q11), BCR/ABL pozitív)

A krónikus myeloid leukaemia (CML) általában splenomegaliával, laboratóriumilag leukocytosissal, gyakran basophiliával jelentkezik. Diagnózisának sine qua non-ja a Philadelphia-kromoszóma t(9;22) (q34; q11), BCR/ABL pozitívítás, tehát a 9-es és 22-es kromoszóma közti transzlokáció következtében kialakuló fúziós gén, a BCR/ABL (a breakpoint cluster régió és az ABL protoonkogén fúziójából). A BCR/ABL fúziós gén terméke kóros tirozinkináz aktivitással rendelkezik. A csontvelőben jelentősen fokozott a granulopoesis, a BCR/ABL fúziós gén mennyiségi meghatározása akár egy napon belül diagnózishoz vezet, a metafázis citogenetika eredménye pedig 3 napon belül rendelkezésre áll. A csontvelőbiopszia hisztológiai leletére kb. 10 napot kell várunk. A betegség krónikus fázisból akcelerált vagy blastos fázisba való átalakulásakor további citogenetikai és molekuláris eltérések alakulnak ki.

A diagnosztika és a kezelési lehetőségek CML-ben szinte párhuzamosan fejlődtek. A korábbi citoredukciós kezelésekhöz képest az 1980-as évek közepétől alkalmazott alfa-interferon már a betegek várható túlélésének szignifikáns növekedését, a hematológiai válasz mellett különböző arányú citogenetikai választ (a Philadelphia+ oszlások arányának csökkenését, ritkán eltűnését) eredményezte. 1999 óta ismert, hogy a tirozinkináz-gátló kezelés (imatinib) eredményes CML-ben. A tirozinkináz-gátló a BCR/ABL tirozinkinázát gátolva hatásosan megszünteti a CML-es sejtek proliferációját és erősíti azok apoptózisát. Azóta az imatinib mezilát (Glivec) az egész világon a CML első vonalbeli gyógyszere lett. Ma az imatinib mezilát a CML mindhárom fázisában elsőként választandó szer, amely nemcsak hematológiai és citogenetikai, hanem molekuláris biológiai remisziót is eredményez, sőt a kezelés eredményessége és a várható túlélés attól függ, hogy milyen mély a molekuláris válasz, hány loggal sikerült csökkenteni a kóros fúziós transzkriptnek, a fúziós gén termékének a szintjét (ideális esetben 4 loggal vagy még ez alá). A gyógyszert jelenlegi tudásunk szerint megszakítás nélkül, a beteg élete végéig kell szednie, de a várható túlélés olyan mértékben (évtizedekkel) megnőtt, hogy az még csak jósolható. A gyógyszerrel szemben különböző molekuláris mechanizmusokkal rezisztencia is kialakulhat (kb az esetek 30%-ában): ilyenkor a második generációs tirozinkináz-gátlókkal (dasatinib, ill. nilotinib) való kezelés javasolt. Az európai Leu-

kemiaNet szakértői 2009-ben újraértékelték az imatinibbel, ill. a második generációs tirozinkináz-gátlókkal, a dasatinibbel és a nilotinibbel nyert kezelési tapasztalatokat és új diagnosztikai és kezelési ajánlásokat fogalmaztak meg.¹ Amennyiben az imatinibbel szemben rezisztens vagy intoleráns CML-es betegben a dasatinibre, ill. a nilotinibre adott válasz az új definíciók szerint ismét a terápiás kudarc kategóriájába esne, úgy – transzplantációs kockázattól függően – allogén hemopoetikus őssejt-transzplantáció javasolt. Továbbra is az allogén őssejtátültetés az egyetlen kuratív kezelési lehetőség CML-ben, amely azonban a tirozinkináz-gátló kezelés kiemelkedően eredményes voltának felfedezése óta az Európai Perifériás vér és Csontvelő Transzplantációs Csoport adatai (EBMT.org) szerint jelentősen visszaszorult. Jelenleg hazánkban több, mint 900 CML-es beteg részesül tirozinkináz-gátló kezelésben, a megjavult életkilátások miatt a betegség prevalenciája lényegesen megnőtt (1. ábra).

A fenti betegségek kezelése, gondozása hematológiai centrumok feladata, de a Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív betegségek (PV, ET, CIMF) felismerését a belgyógyászok körében elősegíti, ha a klinikai tüneteken túl a hasi echográfián a lép méretének (esetleg akár diszkrét) megnagyobbbodását keresik, illetve ha egy tervezett csontvelő-biopszia előtt JAK-2 mutáció analízist kérnek. A csontvelő-biopszia hisztológiai vizsgálatának egyértelműen hematopatológiai centrumban kell történnie.)



Irodalom

1. **Baccarani M, Cortes J, Pane Fet al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27: 6041-6051.**
2. **Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults; recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115: 453-474.**
3. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW: WHO classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Lyon 2008.**

A HODGKIN- ÉS A NON-HODGKIN-LYMPHOMÁK KORSZERŰ KEZELÉSE

Dr. Sréter Lídia

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A lymphomák a nyirokrendszer rosszindulatú daganatos megbetegedései. Általánosan az jellemző rájuk, hogy lokalizált-korai vagy disszeminált-előrehaladott formában jelentkezhetnek, gyakran típusos panaszokkal, melyeket B-tünetnek nevezünk (láz, fogyás, éjszakai izzadás). Két nagy csoportba osztjuk a lymphomákat: Hodgkin-kór és non-Hodgkin-kór csoportjába. A diagnózis szövettani vizsgálaton nyugszik. A Hodgkin-kór hazai incidenciája 2-3/100000 lakos/év. Általában 1,4–1,5:1 arányú férfi túlsúly észlelhető, halmozottan fordul elő a 20–30 év, illetve az 50–60 év között. Hazánkban – és ez megfelel a nemzetközi adatoknak is – a betegek 80–85%-ának gyógyulása várható. A non-Hodgkin-lymphoma megnevezés igen heterogén betegségecsoportot jelöl, incidenciája 3–4/100000 lakos/év. Alapvetően két csoportra oszthatjuk a NHL-kat, az indolens (korábbi elnevezés: alacsony malignitású) és az agresszív (korábban nagy malignitású) non-Hodgkin-lymphomákra. Az indolens non-Hodgkin-lymphomák csoportjára (CLL, myeloma multiplex stb.) a teljes gyógyulás a jelenleg alkalmazott kezelési lehetőségekkel általában nem lehetséges. Az agresszív NHL-k jellemzője a gyors progresszió és a kezelés nélkül rövid idő alatt bekövetkező halálos kimenetel. Többségük citosztatik-

kum- és sugárérzékeny. Megfelelő kezeléssel a betegek 60–70%-a komplett remisszióba (CR) kerül, és a betegek 40–50% meggyógyul (1. táblázat).

A Hodgkin-kór unilokuláris betegségként indul, majd lassú, főként lymphogén terjedéssel progrediál a környező nyirokcsomó régiókra. Jellemző a celluláris immunitás defektusa. A non-Hodgkin lymphomákat rendszerint előrehaladott stádiumban, kiterjedt szisztémás betegségként diagnosztizáljuk. Az esetek döntő többségében a diagnózis felállításakor már érintett a csontvelő is. A csontvelő érintettsége csontvelő-elégtelenséghez vezet, cytopeniák kialakulása jellemző. A normális lymphoid sejtpopuláció hiánya miatt gyakoriak a súlyos fertőzések. A kóros immunglobulin termeléssel és fokozott osteoclast aktivitással járó myeloma multiplexben vesekárosodás és jellemző csontléziók is kialakulnak. Kezeletlen esetben a nem-lymphoid szervek érintettsége a hematogén terjedés során törvényszerűen kialakul.

A lymphomák lehetséges prezentációs tünetei: nyirokcsomó-megnagyobbodás és/vagy lépmegegyesítőnagyobbodás, B-tünetek megjelenése (testsúlycsökkenés, láz, kóros izzadás) vagy extralymphatikus megjelenés esetén a lokalizációnak megfelelő lokális tünet. Kután lymphomákban bőrelváltozás, myelomában patológias csonttörés, veseelégtelenség kialakulása, fokozott fertőzéshajlam vagy akcidentálisan észlelt vérképletérés hívhatja fel a figyelmet a betegségre.

A diagnózis mind Hodgkin-kórban, mind pedig NHL-ban a nyirokcsomó szövettani vizsgálatán alapszik. A nyirokcsomó citológiai vizsgálata nem elégséges a végleges diagnózis kimondásához. A korszerű hematopatológiai vizsgálat részeként citogenetikai, molekuláris biológiai és immunhisztológiai vizsgálatok történnek. A szövettani diagnózis felállítása mellett/után történik a betegség stádium-megállapítása: vérkép, süllyedés, vérkémiai vizsgálatok, teljes test CT vizsgálat, csontszcintigráfia, crista-biopszia, a csontvelő-aspirátum mikroszkópos, immunfenotípus (áramlási citometria) és molekuláris biológiai vizsgálata.

Kezelés

A Hodgkin-kór kezelésére polikemoterápia, sugárterápia és e kettő kombinált alkalmazása áll rendelkezésünkre. A kezelési módot a betegség stádiuma és a prognosztikai tényezők (tumortömeg mérete és az

1. táblázat. A Hodgkin- és a non-Hodgkin-kór néhány jellemzőjének összehasonlítása

	Hodgkin	non-Hodgkin
Előfordulás	2–3/100000	3–4/100000
Ide tartozó betegségek	Homogén csoport	Heterogén csoport
Lokalizáció	Unilokuláris	Multilokuláris
Tünetek	B-tünetek	B-tünetek
Csontvelői részvétel	Igen ritka	Nagyon gyakori
Vérkép	Granulocytosis, lymphopenia, eosinophilia, thrombocytosis	Lymphocytosis, thrombopenia
Immuneltérés	Celluláris immundeficiencia	Humorális immuneltérések
Prognózis	80–85% gyógyulás	Indolens: inkurabilis agresszív: 70% gyógyulás

ún. prognosztikai tényezők – véresejtsüllyedés, B-tünetek jelenléte, életkor, LDH, anaemia, nem stb.) – szabják meg. Újabban a Hodgkin-lymphomát kezelő orvosnak azt is szem előtt kell tartania, hogy a betegek hosszú távú szövődmény nélkül gyógyuljanak. Ezt rizikóadaptált kezelési stratégiával lehet elérni, ami nemcsak a kezelés előtti vizsgálatokon és prognosztikai tényezőkön alapszik, hanem a kezelés korai stádiumában végzett ismételt (interim) PET-vizsgálat (restaging) eredményén is.

- IA/IIA stádium kedvező prognózissal: 2–4 ciklus ABVD+/- érintett mezős sugárkezelés;
- IA, IIA kedvezőtlen prognózissal, I/B, II/B: polikemoterápia 2–6 ciklus, majd érintett mezős radioterápia;
- IIIA: polikemoterápia érintett mezős sugárkezeléssel;
- IIIA: polikemoterápia;
- IIIB/IV stádium: polikemoterápia.

Elsődleges kemoterápiás kezelésként az ABVD kombináció javasolt. Az ABVD kombináció: doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin. A kardiotoxicitás csökkentésére a doxorubicin azonos dózisu epirubicinnel helyettesíthető. Az antraciklint tartalmazó kemoterápia kerülése esetén (idős kor vagy megelőző szívbetegség esetén vagy ha az alopeciát nem vállalja a beteg) a választandó kemoterápiás kombináció a COPP kezelés: cyclophosphamid, vincristin vagy vinblastin, procarbazin, prednisolon vagy (metilprednisolon). A 90-es évek végétől a prognosztikai tényezők jobb ismeretében és a sugárkezelés késői szövődményeinek nagyszámú észlelése alapján egyre inkább a sugárkezelés minimalizására törekszünk. A nem nagy tumortömegű (non-bulky), korai stádiumú Hodgkin-kór csak kemoterápiás, illetve kombinált kezelése közötti választás a legvitatottabb kérdés a Hodgkin-kór kezelésében. A kemoterápiás kezelés hívei szerint a csak kemoterápiás kezelés alkalmazása hosszú távú túlélési előnyt jelent. Nagy tömegű tumor esetén a kombinált kezelés a választandó megoldás. 2–6 ciklus kemoterápia (ABVD) után kap a beteg csökkentett dózisu, érintett mezős besugárzást. A Hodgkin-kóros beteg irradiációja során a sugárminőséget a testtájnak, illetve az ellátandó céltérfogatnak megfelelően kell megválasztani. További elvárás, hogy lehetőleg lineáris gyorsítóval történjen a kezelés. A radioterápiát azért kell a kemoterápiás program végére időzíteni, hogy kisebb legyen a céltérfogat és hogy biztosítsuk a kemoterápia utáni összejtgyűjtés lehetőségét.¹ A kemoterápiás kezelése előtt a férfiak spermium krioprezervációja javasolt. Csak radioterápia után a kemoterápia ugyanolyan jó eredménnyel alkalmazható, mint az elsődleges kezelésnél. A kemoterápia utáni egy éven túli relapszus esetén a reindukció megpróbálható az elsődlegesen alkalmazott kemoterápiával vagy újabb, nem keresztrezisztens kemoterápiával. Amennyiben a beteg kemoszenzitív és a klinikai feltételek megfelelők, a betegnél nagy

dózisu polikemoterápia után autológ hemopoetikus összejt-transzplantációt kell végezni. Az összejt-transzplantáció előkészítő kemoterápiája a DHAP (cisplatin, Cytarabin, dexamethason) kombináció. Rezisztens Hodgkin-kór esetén adható egyéb kombinált kemoterápiás protokollok: BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon), CEP (CCNU, etoposid, chlorambucil, prednisolon), a mini-BEAM (BCNU, etoposid, cytarabin, melphalan) és a VIM (etoposid, ifosfamid, mitoxantron.² A kezelés során korai és késői mellékhatások jelentkezhetnek. Korai mellékhatások: hányás, hányinger, csontvelőszuppresszió, alopecia, nefrotoxicitás, neuropathia, tüdőfibrózis, bőrpigmentáció. Késői mellékhatások lehetnek a sterilitás, az alkiláló típusú citosztatikumok használata után kialakuló második hematológiai megbetegedések (NHL, MDS, AML), a besugárzási mezőnek megfelelően évek-évtizedek múlva kialakuló szolid tumorok, hypothyreosis, valvulopathia, pulmonális fibrózis, korai coronariasclerosis.

A Hodgkin-kóros betegek kezelésének ideje az alkalmazandó kezelési formától függ, 1 hónaptól (csak besugárzás) akár 9–10 hónapig (kombinált kezelés) terjedhet. Két ciklus után kezelés közbeni állapotfelmérés (PET/CT) indokolt a kezelés hatásosságának ellenőrzésére. Minden befejezett kezelési ciklus után újabb stádiumfelmérés szükséges, melynek során minden olyan vizsgálatot meg kell ismételni, amely a betegség felismerésekor a betegségre jellemző eltéréseket mutatott. Reziduális nyiroksomó észlelése esetén rebiopszia vagy PET-vizsgálat elvégzése javasolt. Ennek alapján dönthető el, hogy további kezelés szükséges-e vagy a beteg komplett remiszióba került. A kezelés után komplett remiszióba került betegeket a relapszus veszélye miatt a kezelés befejezése utáni első évben 1-2 havonta, a 2.-3. évben három havonta, majd ezt követő években életük végéig 6–12 havonta indokolt ellenőrizni. Az ellenőrzés célja egyrészt a Hodgkin-kór relapszusának észlelése, másrészt a kezelés esetleges késői mellékhatásainak mielőbbi diagnosztizálása.

A non-Hodgkin-lymphoma kezelése

1. Az indolens NHL-k kezelése

Krónikus lymphoid leukaemia (CLL)

A CLL lassan progrediáló betegség. A CLL-es betegek két nagy csoportra oszthatók: kis kockázatú és nagy kockázatú csoportra. A kis kockázatú csoportban nem feltétlenül indokolt a kezelés (30000 alatti perifériás lymphocytaszám, „csak” göcs csontvelő-érintettség, hiányzó aktivitási jelek). Ha a betegség aktivitást mutat (gyorsan emelkedő lymphocytaszám, kifejezett organomegalia, cytopénia csontvelő-elégtelenség miatt, B-tünetek), vagy ha a beteg a nagy

kockázatú csoportba tartozik, akkor meg kell kezdeni a kezelést. A leggyakrabban alkalmazott elsődleges kezelés a fludarabin-monoterápia vagy a fludarabin-cyclophosphamid kombináció. Új lehetőség a Bendamustin-monoterápia és 17p-betegeknél a CD52-ellenes antitest (MabCampath) adása. Különböző kemoterápiás kombinációk, pl. FCM (fludarabin-cyclophosphamid-MabThera), CVP (cyclophosphamid, vincristin, prednizolon), CHOP (cyclophosphamid, hydroxyrubidomycin, oncovin, prednizolon). A testvérdonoros őssejt-transzplantáció az 50 év alatti betegek 10–15%-ban jön csak szóba, egyébként ez lehet az egyetlen kuratív megoldás (40–60% CR). Idősebbeknél reménykeltő az autológ transzplantáció, vagy újabban a non-myeloablatív őssejt-transzplantáció. A másodlagos kezelés chlorambucil-monoterápia vagy a fludarabint tartalmazó kombinációk alkalmazása (cyclophosphamiddal, antraciklinnel, mitoxantronnal stb.). Monoklonális ellenanyag kezelés is megkísérélhető alemtuzumabbal, mely mind a T-, mind a B lymphoid sejtek ellen hatékony. Fludarabinra is rezisztens CLL-ben 30%-ban remissziót hozhat létre.

Myeloma multiplex (MM)

Az aktív, progresszív myeloma multiplex kezelésére korábban a melphalan-prednizolon kombinációt alkalmaztuk. A myeloma kezelésében egyrészt a nagy dóziszú kemoterápia után alkalmazott autológ őssejt-transzplantáció, másrészt új gyógyszerek (thalidomid, bortezomib, lenalomid) bevezetése változtatja meg a myeloma eddigi kezelési stratégiáját. A diagnózis felállítása után eldöntendő, hogy a betegnél tervezünk-e autológ őssejt-transzplantációt.

Az őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknel igyekszünk mielőbb remissziót elérni, és utána elvégezzük a perifériás őssejt-transzplantációt. A remisszió elérésére a leggyakrabban a VAD kombináció (vincristin, adriablastin, dexamethason), a CyDex (cyclophosphamid, dexamethason, PAD (bortezomid, doxorubicin, dexamethason) PDex (bortezomid és dexamethason) kombinációkat alkalmazunk. Egyéb kombinációk: VBMCP (vincristin, BCNU, melphalan, cyclophosphamid, prednizolon), VMCP (vincristin, melphalan, cyclophosphamid, prednizolon), ABCM (adriablastin, BCNU, cyclophosphamid, melphalan), DCEP (dexamethason, cyclophosphamid, etoposid, ciszplatin).

Az elmúlt 2 év alatt evidenssé vált, hogy az autológ őssejt-transzplantációra nem alkalmas betegeknel az eddigi standard MP kezelés helyett a VMP (velcade, melphalan, prednizolon) vagy a MPT (melphalan, prednizolon, thalidomid) alkalmazása ajánlott. Ilyen kezelés esetén a medián remisszió időtartama megkétszereződik (13 hónap versus 24 hónap).

Az őssejt-átültetés allogén (45–50 éves kor alatt) vagy autológ (65–70 éves kor alatt) lehet. Az allogén

átültetés kuratív szándékú, az elérhető CR 30%-os. Az autológ transzplantáció jelentősen meghosszabbítja a betegek túlélését (50%-uk él a transzplantáció után 5 évvel) és javítja életminőségüket. Lokális csontszövedmények vagy gerincvelői kompresszió kezelésére helyi sugárkezelést alkalmazunk. Kiegészítő terápia myelómában a biszfoszfonát-, az erythropoetin- és az interferonkezelés – ezek mindegyike jelentősen javíthatja a betegek életminőségét.

Hajas sejtes leukaemia (HSL)

A HSL prognózisa az utóbbi években lényegesen javult. A purinnukleozid analógok (cladribin vagy pentostatin) ajánlottak elsővonalbeli kezelésként. A purinanalóg kezelés előnye, hogy az esetek döntő többségében egyetlen kezelési ciklus elegendő a gyógyulás eléréséhez, 94%-ban remisszió várható, a CR kialakulásának aránya 82–85%. Recidiva esetén immunokemoterápia végzendő pentostatinnal vagy cladribinnal és rituximabbal. Alkalmazása 88%-ban teljes remissziót eredményez. A lép műtéti eltávolítása napjainkban csak a szisztémás kezelés ellenjavallata esetén jön szóba. Splenectomiát követően a PR aránya 40–60%, a csontvelőben nem jön létre patológiai remisszió.³

Kután lymphomák

A mycosis fungoides kezdő terápiája lokális besugárzásból, illetve felszíni kemoterápiából vagy fotokemoterápiából áll (psolaren és ultraibolya fény együttes alkalmazása – PUVA). A kezelés hatékony módszerei ezenkívül az interferon-alfa, gyors elektronokkal történő felületi besugárzás, totális teljestest-elektronbesugárzás, lokális BCNU vagy mechlorethamin alkalmazás. III. és IV. stádiumban a belső szervek lymphoproliferatív érintettsége esetén kombinált kemoterápia válhat szükségessé. A Sézary-szindróma eseteinek 50%-ában deoxycoformicin adása remissziót eredményez.

Az agresszív lymphomák kezelése

A lokalizált agresszív lymphomák kezelésére általában elegendő 3 CHOP ciklus és utána lokális (érintett mezős) irradiáció. A sugárkezelésnek egymagában csak az I. patológiai stádiumban van létjogosultsága, mind nodális, mind extranodális NHL esetén. Az irradiációt általában műtéti úton teljesen eltávolított extranodális lymphomák adjuváns kezelésére használjuk. Idős betegekben ilyen esetben 4 CHOP ciklust is adhatunk irradiáció nélkül.

A kiterjedt agresszív lymphomák kezelésére – ide sorolható a lokalizált lymphoma nagy rizikóval vagy nagy tömegű tumorról is – 60 év felett CHOP vagy CHOP és MabThera kombináció szükséges.³ A MabThera (rituxan, humanizált egér eredetű monok-

lonális antitest) a lymphoid sejtek felületén található CD20 ellen irányuló antitest, melynek előnye, hogy nyugvó sejtekre is hat. A 60 év alatti betegek kezelése már sokrétűbb: CHOP vagy CHOP+Mabthera, fiatal betegeknél az ún. második és harmadik generációs citosztatikus kombinációk használhatók: például proMACE-MOPP (prednisolon, methotrexat, leukovorin, doxorubicin, cyclophosphamid, etoposid, oncovin, procarbazin), MACOP-B (methotrexat, leukovorin, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, prednisolon, bleomycin) stb. Nagy rizikójú, rossz prognózisú esetekben az első komplett remisszióban autológ őssejt-átültetés végzendő (pl. köpenysejtes lymphomában vagy mediastinalis nagy-B sejtes lymphomában). Burkitt-lymphomában nagy dózisu cyclophosphamidot tartalmazó kombinációt használunk. A lymphoblastos lymphomát az akut lymphoid leukaemia protokoll szerint kezeljük. Komplet remisszióban, ha az egyedi rizikóbecslés alapján nincs szükség őssejt-átültetésre, akkor rendszeres és szisztematikus kontrollvizsgálat javasolt, fenntartó keze-

lésre nincs szükség. Relapszus esetén 60 év alatt autológ őssejt-transzplantáció a választandó terápia, ha a betegség kemoszenzitív. Amennyiben őssejt-átültetés nem lehetséges, akkor az ún. mentő (salvage) kombinációk jönnek szóba. Ha a beteg előzőleg nem kapott monoklonális ellenanyag kezelést, akkor az is megkísérrelhető. Rezisztencia és nem kemoszenzitív relapszus esetén a sikeres őssejt-kezelés esélye igen kicsi.

Az extranodális lymphomák kezelése a lokalizációtól függ. Általában sebészeti beavatkozást követő irradiációs és kemoterápiás kezelés szükséges.

Irodalom

1. **Illés Á:** Szemléletváltás a Hodgkin-lymphoma (HL) diagnosztikájában és kezelésében, Haematologia Transzfuziológia 2007; **40(Suppl.):** 74-78.
2. **Schneider T:** Újdonságok a lymphomák (immun)terápiájában, Haematologia Transzfuziológia 2007; **40(Suppl.)** 69-73.
3. **Dührsen U (ed):** Lymphome, in Hämatologie-Onkologie update. Lukon, 2009; 3-116.

A CSONTVELŐÁTÜLTETÉS 2010.

Dr. Masszi Tamás

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

A vérképző őssejtekkel történt transzplantáció a 70-es évektől vált a klinikai gyakorlat részévé, és az eltelt közel négy évtized alatt manapság már számos indikációban rutin beavatkozásnak számít. Az utóbbi évek mégis sok újdonságot hoztak a technikai kivitelezés, és a megfelelő betegek kiválasztásának tekintetében. A következőkben néhány, az átültetés kivitelezésére vonatkozó általános szabály ismertetése után a dolgozat vezérfonalat nyújt a belgyógyász szakorvos számára, mely esetekben kell gondolnia az őssejtátültetésre betege optimális ellátása érdekében.

Őssejtátültetésről akkor beszélünk, ha egy betegnek megfelelő előkészítést követően úgy adunk vérképző őssejteket, hogy ezek megtapadnak, és új hemopoézist hoznak létre. Allogén átültetés esetén ilyenkor kimerizmus jön létre, hiszen az egyik egyed szervezetében egy másik egyedből érkezett (kiméra) sejtcsoport él tovább.

Az őssejtforrás lehet csontvelő, a gyűjtés ilyenkor műtéti úton történik. Növekedési faktorok (pl. G-CSF), illetve kemoterápia adására az őssejtek száma a perifériás vérben jelentősen megemelkedik (mobilizálás). Sejtszeparátorral a vérből az őssejtek összegyűjthetők, és fagyaszta tárolhatók. Az újszülött köldökzsinórvérében található őssejtmennyiség kis testsúlyú felnőtt transzplantációjára elegendő lehet. Autológ átültetést szinte kizárólag perifériás őssejtet használunk, mert a megtapadás gyorsabb. Allogén transzplantációkor mérlegelendő a perifériás őssejt graft nagyobb T-sejt-tartalma miatt gyakrabban kialakuló krónikus graft versus host betegség kockázata, és az ezzel együtt járó graft versus tumor hatás relapszust csökkentő hatása. Az őssejtek megszámlálására a CD34 sejtfelzíní antigén áramlásos citométerrel (FACS) történő mérése terjedt el. A transzplantációs gyakorlatban az egészséges donor minden CD34+ sejtje őssejtnek tekinthető. Autológ átültetéskor CD34+ daganatsejtek csontvelői infiltrációja zavart kelthet! A recipiens testtömegére számolva kilogrammonként kb. 5 millió „őssejt” (CD34+ sejt) beadása szükséges. Az őssejtgraft tumormentesítése (vagy T-sejt-tartalmának csökkentése) céljából számos őssejt-tisztítási eljárást ismerünk, ezek közül legelterjedtebb a monoklonális antitestekhez kapcsolt vasszemcsék segítségével alkalmazott immuno-magnetikus szelekció.

Kondicionálásnak nevezzük a transzplantáció előkészítéseként adott nagy dóziszú kemoterápiát és teljestest-besugárzást, ami két célt szolgál:

1. a daganatos sejtek elpusztítása (ha vannak ilyenek);
2. a recipiens immunrendszerének megbénítása, hogy a donor sejtek megtapadhassanak, és ne lökődjenek ki.

Eredetileg a rosszindulatú betegségek esetében alkalmazott átültetéskor a kondicionálás nagyon erőteljes (szupraletális) kezelést jelent, amely véglegesen kiirtja a csontvelőt, és őssejt-transzplantáció nélkül nem élne túl a beteg. Ebben az esetben az a cél, hogy minél nagyobb legyen a daganatpusztító hatás. Ha komorbiditások vagy az előrehaladott életkor miatt a beteg állapota nem teszi lehetővé a rendkívül toxikus kondicionálást, újabb felfogás szerint enyhébb előkészítő kezelést, úgynevezett non-myeloablatív kondicionálást választhatunk. Ennek a feladata elsősorban az immunszuppresszió biztosítása a megtapadás érdekében. Ilyenkor a tumor elpusztítását a donor immunsejtjeitől várjuk.

A supraletális kondicionáló kezelést 3-4 hétig tartó aplázia követi, ennyi ideig tart, amíg a kapott őssejtekből kifejlődik az új hemopoézis. Eközben a betegek vörösvérsejt- és vérlemezképotlásra szorulnak és steril kórterembe kerülnek a súlyos immunszuprimált állapot miatt. Azt tekintjük megtapadásnak, amikor a az abszolút neutrophilszám legalább 3 napon keresztül 500/ μ l-nél nagyobb. Ez egyben azt is jelenti, hogy – amennyiben egyéb komplikáció nincs – a beteg fertőzésekkel szembeni fogékonysága jelentősen mérséklődik, és a steril izoláció megszüntethető. Fontos, hogy még hónapokig, olykor évekig tarthat a lymphocita szubpopulációk normalizálódása. Emiatt a transzplantált beteg fertőzésekkel szembeni védelmére különös gondot kell fordítani: profilaktikus antimikrobás szerekkel, étrendjének, életmódjának megfelelő megválasztásával. Az átültetést követő 100. napig javasolt elkerülni a friss zöldség, gyümölcs fogyasztását és főtt, frissen készült étellel kell táplálkozni. Autológ átültetést követően a betegek általában 6 hónapig, allogén transzplantáció után pedig legalább másfél évig amoxicillin + acyclovir + Sumetrolim (vagy Fansidar) profilaxist kapnak.

Komplikációk

Szinte minden betegnek jelentős, többnyire az egész gyomor-bél rendszerre kiterjedő mucositis lesz, a bélfal megsérül, s a bélcsatornában élő kórokozók

bejuthatnak a véráramba és súlyos *infekciókat* okozhatnak. A bakteriális fertőzéseken kívül gyakoriak az invazív gombás fertőzések, és a herpesvírus család, valamint egyes protozoonok (toxoplasma, *Pneumocystis carinii*) által okozott fertőzések. A különféle komplikációk között kiemelt jelentőséggel bír gyakorisága, nagy mortalitása és elméleti jelentősége miatt az allogén átültetéseket követően fellépő *graft versus host betegség* (GVHD).

A donor T-sejtjei (melyek a graftban az őssejtekkel együtt kerülnek a recipiensbe) idegennek ismerik fel a recipiens szöveteket, és ezért megtámadják azokat. Ez még akkor is előfordulhat (kb. 40%-os gyakorisággal), ha a donor és a recipiens HLA-identikus testvérek. Ha a donor és a recipiens nem rokonok (HLA-azonos önkéntes idegen donor), a GVHD még gyakoribb és még súlyosabb. Két fő formát különböztetünk meg: a heveny GVHD az átültetést követő első 100 napon belül jelentkezik, és hasmenéssel, sárgasággal, a májenzimek emelkedésével és bőrjelenségekkel járhat. A bőrjelenségek gyakran a tenyéren és a talpon kezdődnek, illetve a fülek mögött bőrpír, de az egész testre kiterjedhetnek, és súlyos, bullosus dermatolysis formáját ölthetik (Lyell-szindróma). A heveny GVHD-t I-IV. stádiumba soroljuk; az I.-II. stádium általában jól kezelhető, a III.-IV. stádium az életet veszélyeztető, gyakran kezelhetetlen, rettegett szövődmény. A *krónikus* forma általában a transzplantációt követő 100 nap eltelte után jelentkezik. Legtöbbször bőrjelenségekkel jár: hyper- és hypocoloratio, valamint sclerodermához hasonlatos elváltozások lépnek fel. A nyálkahártyák lichenoid elváltozása és a conjunctiva sicca szindrómája is jellemző. Emellett elhúzódó súlyos immunhiányt okoz, s infekciók fenyegetik a beteg életét. A GVHD megelőzésére és kezelésére egyaránt immunszuppresszív szerek használatosak, esetleg a graft megtisztítása a T-sejtektől.

Graft versus tumor hatás

Allogén átültetést követően a graft T-sejtjei nemcsak a recipiens egészséges szöveteivel szemben lépnek fel (GVHD), hanem a szervezetben a kondicionáló kezelést is túlélő daganatos sejteket is megtámadják. Ezt a daganatellenes alloimmun-reakciót graft versus tumor (GVT) hatásnak hívjuk. Az egyes malignitások esetében a GVT erőssége különböző: pl. CML-ben, CLL-ben, kissejtes lymphomákban igen erőteljes, míg nagy sejtes lymphomákban, akut leukaemiákban gyengébb. A kimerizmus kialakulásával a donorral szembeni immuntolerancia kapcsán lehetőség nyílik arra, hogy a donorból bármikor újabb vérésejteket juttassunk a recipiensbe, s ezzel is erősítsük vagy felélesszük a GVT hatást. Ezt az igen hatékony immunterápiás eljárást donorlymphocyta-infúziós (DLI) terápiának nevezzük. Ez az alloimmun terápia hatás lényegesen megkülönbözteti az allo-

gén átültetést az autológ transzplantációtól, ahol a kezelés ereje a kondicionálással járó tumorölő hatásban kimerül.

Hány éves korig végezhetünk átültetést?

A beteg életkora az átültetés kimenetelét illetően az egyik legfontosabb meghatározó tényező, és a gyermekek transzplantációs eredményei ezért jobbak, mint a felnőtteké. Természetesen más tényezők is erősen befolyásolják az átültetés kimenetelét, s az átültetés indikációjának felállításakor ezeket együttesen kell figyelembe venni. Általánosan elmondható, hogy autológ transzplantációt általában 65 éves korig, allogén transzplantációt testvér donor esetében 60, idegen donorral, pedig 50 éves korig lehet végezni. Ha ezeket az életkor határokat átlépjük, a transzplantációs halálozás kockázata jelentősen megnő. Kivéve, ha nem a klasszikus szupraetális kondicionáló adjuk, hanem non-myeloablatív előkészítést alkalmazunk – ilyenkor akár 75 éves beteget is transzplantálhatunk. Ez esetben viszont az átültetést követő relapszus veszélye fokozott.

Transzplantációs javallatok betegségcsoportok szerint

A betegségek kezelésekor nem mindegy, hogy autológ vagy allogén átültetést végzünk, az egyikben ez, a másikban az vezet sikeresebb eredményhez. A legtöbb helyzetre igaz, hogy ha valakinek egypetéjű ikertestvére van, az a legmegfelelőbb donor. A nem rokon donoros transzplantáció javallatának felállítása különösen gondos mérlegelést igényel a beavatkozás nagy mortalitási és morbiditási kockázata miatt, és csak fiatal (50 év alatti) betegek olyan betegségeiben jöhet szóba, ahol a várható élettartam a transzplantáció nélkül rövid, és más gyógyítási lehetőség nem kínálkozik.

Allogén transzplantáció

1. *Súlyos aplasztikus anaemia* esetében ha a betegnek testvére van azonnal transzplantációra kell gondolni, az átültetés rendkívül sürgős: a legjobbak az eredmények, ha a transzplantáció egy hónapon belül megtörténik. Emiatt az aplasztikus anaemiás beteg a várólistán mindenkit megelőzve az élre kerül, ha 40 évesnél fiatalabb. 40 év felett az immunszuppresszív kezelés eredményei jobbak.
2. *Heveny leukaemiák* első komplett remissziójában HLA-identikus testvér donor esetén a transzplantáció standard terápiának tekinthető. Kivételt csak a jó prognózisú kromoszóma eltéréssel járó esetek jelentenek.
3. *Krónikus myeloid leukaemiában* ma még mindig az allogén átültetés tekinthető az egyetlen

- bizonyítottan végleges gyógyulást eredményező beavatkozásnak, de az imatinib (Glivec) megjelenése óta jóval óvatosabbnak kell lennünk a javallat felállításakor. Előrehaladott betegség esetén különösen a fiatal beteg a transzplantációval jobban jár. Idősebb életkorban egyre óvatosabban kel dönteni, mert a transzplantációs beavatkozás halálozási kockázata növekszik, és betegünk számára kedvezőbb lehet, ha egy gyógyszer (akár hosszú évekig tartó) szedése mellett panaszmentesen él úgy, hogy nem gyógyul meg.
4. *Myelodysplasia* blastos formáiban ugyan a betegek nem több mint 40%-át gyógyítja meg az allogén transzplantáció, de más kezelés még ennél is rosszabb eredményt nyújt.
 5. *Myeloma multiplexben* rendkívül nagy a beavatkozás mortalitási kockázata (egyéves követést tekintve csaknem 50%!), azonban néhány beteg teljesen meggyógyulhat. Nagyon óvatosan kell tehát a betegeket megválasztani, főleg a ritkán előforduló fiatal, 45 év alatti betegek jönnek szóba.
 6. *Krónikus lymphoid leukaemia* esetében a myelomához nagyon hasonló a helyzet. Csakis fiatal betegek agresszív betegségénél jön szóba az allogén átültetés, ezek között viszont ismerünk olyanokat, akik teljesen meggyógyultak. A manapság használatos csökkentett intenzitású kondicionálással idősebb életkorban is ígéretesek az eredmények.
 7. Myelofibrosisban szenvedő betegekben újabban egyre több sikeres átültetés történik nem-myeloablatív kondicionálással. Ezek a betegek teljesen meggyógyulhatnak, fontos azonban, hogy ne nagyon előrehaladott stádiumban történjék a transzplantáció.

Autológ transzplantáció

1. *Nem-Hodgkin-lympoma* (kifejezett és közepes malignitású) kemoszenzitív relapszusábn indokolt az autotranszplantáció. Kemorezisztens betegség a transzplantációtól sem gyógyul meg. Egyes nagyon rossz prognózisú entitások esetében (pl. köpenysejtes lymphoma, perifériás T-sejtes lymphomák) nem szabad a relapszust megvárni, hanem már az első remisszióban kell elvégezni az átültetést. Mérsékelt malignitású lymphomákban az első relapszust követően jön szóba az átültetés.
2. *Hodgkin-kór* első relapszusában ma autológ átültetés javasolt. Fiatal betegek esetében akkor is javasolható (nem úgy, mint NHL-ben!), ha a beteg kemorezisztencia következtében nem kerül komplett remisszióba, mert a transzplantáció a rezisztenciát áttörheti.

3. *Myeloma multiplex* esetén az autológ átültetés a beteget ugyan nem gyógyítja meg, de a medián túlélést megnyújtja (négy évről hat évre) és a betegek életminősége is javul. A transzplantációs mortalitás ebben az indikációban különösen csekély (2% körül) ezért valamennyi szóba jöhető beteg számára (akár 70 éves korig!) javasolt a diagnózishoz képest egy éven belüli autotranszplantáció. Ügyelni kell arra, hogy az összejtgyűjtésig a beteg lehetőleg ne kapjon melphalant, mert annak összejttoxicitása a transzplantációt meghiúsíthatja.
4. *Heveny leukaemiák* kezelésekor elsősorban myeloid betegségek nagy kockázatú eseteinek első remissziójában jön szóba autológ transzplantáció, ha lehet, inkább allogén átültetést érdemes választani.
5. *Szolid tumorok* közül felnőtt korban egyedül a germinális tumorok kemoszenzitív relapszusa számít standard indikációnak, a többi daganat esetében az átültetés haszna nem egyértelmű.
6. *Egyes autoimmun kórképekben* (sclerosis multiplex, SLE, Crohn-betegség, ITP, rheumatoid arthritis) válogatott esetekben az autológ transzplantáció javulást okozhat a kondicionálás jelentős immunszuppresszív hatásának következtében.

Az összejt-transzplantáció helyzete hazánkban

Európában 2007-ben közel 26 ezer összejtátültetés történt, az esetek kétharmada autológ, egyharmada allogén transzplantáció. 10 millió lakosra számítva az átlagos transzplantációs szám 300–400 között mozog.

Hazánkban 2009-ben öt felnőtt beteget transzplantáló centrum működik (kettő Budapesten, egy Pécsen, egy Debrecenben, egy Szegeden), előreláthatólag 330 átültetést fizet ki az OEP. Valamennyi átültetésről jelentést küldünk az európai központnak (EBMT), ez kötelező. A hazai transzplantációs túlélési adatok kitűnőek. Noha az elmúlt években jelentősen növekedett, a jelenleg finanszírozott esetszám még mindig elmarad az igényektől, emiatt a betegek várólistára kerülnek. Átlagosan 2–4 hónapot vár egy beteg a transzplantációra.

Irodalom

1. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cvazzana-Calvo M et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 439-449.
2. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (eds): *The EBMT Handbook – Haemopoietic Stem Cell Transplantation*. Forum Service Editore, 2008.

A CUKORBETEGSÉG EPIDEMIOLÓGIÁJA

Dr. Tabák Gy. Ádám

Semmelweis Egyetem AOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest, Magyarország és University College London Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszék, London, Egyesült Királyság

A cukorbetegség az egyik leggyakrabban előforduló nem fertőző megbetegedés. A betegség pontosabb megértéséhez jelentősen hozzájárult a rizikófaktorok vizsgálata, míg a betegség leíró epidemiológiája, a prevalencia, az incidencia alakulása igen fontos a népegészségügyi tervezés és megelőzés szempontjából. Hasonlóan fontos lehet a cukorbetegséggel összefüggő morbiditási és mortalitási adatok ismerete is, hiszen a szövődmények megelőzése és kezelése igen jelentős egészségügyi kiadásokkal jár.

1-es típusú diabetes

A cukorbetegség korszerű felosztása során a betegeket etiológiai csoportokba sorolják. Az 1-es típusú cukorbetegség leggyakrabban (kb. 90%-ban) autoimmun betegség, a frissen felfedezett betegek legnagyobb részében kimutathatók szigetsejt elleni (ICA), inzulin ellenes (IAA) vagy glutaminsav-dekarboxiláz elleni (GADA) autoantitestek. A betegek kb. 10%-ában az autoimmunitás nem igazolható ezen antitestekkel, azonban a klinikai lefolyás alapján az ún. idiopathiás 1-es típusú diabetes diagnózisa felállítható.

Mivel az autoantitestek vizsgálata széles körben nem terjedt el, a populációs szintű epidemiológiai vizsgálatokban azon betegek esetén beszélünk 1-es típusú diabetes mellitusról, akiknél a betegség 35 éves kor előtt alakult ki, és 1 éven belül inzulinkezelésre szorulnak.

Az 1-es típusú diabetes prevalenciája átlagosan 4-5 ezrelék, a kor előrehaladtával nem meglepő módon növekszik. Összességében kb. minden tizedik cukorbeteg esetén igazolható 1-es típusú diabetes, azonban relatív előfordulása az életkor függvényében igen változó: 0–14 éves korban az összes cukorbeteg több mint 90%-a, 25–29 év között kb. 60%-a, középkorúak között pedig az esetek legnagyobb része már a 2-es típusú csoportba tartozik. Bár incidenciája idősebb korban lényegesen alacsonyabb, mint gyerekkorban az 1-es típusú cukorbetegség bármely életkorban elkezdődhet.

A gyermekkorban diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegség incidenciája (azaz az adott évben diagnosztizált új esetek száma) az utóbbi évtizedekben fokozatosan növekszik, hazánkban az 1970-es évek végétől az ezredfordulóig kb. 3-szorosra emelkedett (4/100000/évről 12/100000/évre). Nyilvánvaló, hogy ilyen gyors változások hátterében genetikai okok aligha lehetsé-

gesek, inkább a környezet változásai lehetnek ezért felelősek. Amennyiben sikerül a cukorbetegség rizikófaktorait feltárni, e faktorok historikus alakulása megmagyarázhatja az észlelt incidencia-növekedést.

Bár az 1-es típusú diabetes családi halmozódást mutat, öröklődését a klasszikus mendeli szabályokkal nem lehet leírni. Ha egyetétjű ikrek egyikének 1-es típusú diabeteese alakul ki, akkor a másik ikerben 50%-os eséllyel alakul ki a betegség, míg a kockázat kétetétjű ikrek esetén csak 10%. A betegség kockázata összefügg a humán leukocyaantigén (HLA) típusokkal: a DR3 és DR4 típusok fokozzák, a DR2 csökkenti a rizikót.

Az 1-es típusú diabetes kockázata jelentős országok közötti különbségeket mutat. Ökológiai vizsgálatokban szoros pozitív összefüggés mutatható ki az egyes országok tejfogyasztása és az 1-es típusú diabetes incidenciája között. A 35 év feletti anyák magzatában az 1-es típusú diabetes kockázata kb. 1,5-szerese a 20 éves anyák magzatában észlelhetőhöz képest. Hasonló módon a nagyobb születési súlyú magzatok is fokozottan veszélyeztetettek. Több, genetikai markerek alapján magas kockázatú gyereket követő vizsgálat eredménye is arra utal, hogy a gluténtartalmú táplálék idő előtti (3 hónapos kor előtt) bevezetése a csecsemők táplálásába az 1-es típusú diabetes kockázatát négyszeresre növeli. A D-vitamin-pótlás és az 1-es típusú diabetes összefüggését már ökológiai vizsgálatok is felvetették, hiszen mind Európában, mind az Észak-Amerikában egyértelmű észak-déli gradiens figyelhető meg a betegség előfordulásában: a legnagyobb európai előfordulást Finnországban észlelték. Követésező vizsgálatokban a D-vitamin-pótlás 1-es típusú diabetes elleni védőfaktorának bizonyult, napi 2000 NE feletti bevitel az első életévben több mint 80%-kal csökkenti a kockázatot. Újabb felvetik a túlzott higiénia (a megfelelő immuntolerancia kialakulásának elmaradása) kóroki szerepét is az 1-es típusú diabetes kialakulásában. Ezt a feltevést is támogatják epidemiológiai megfigyelések: magas incidenciájú országokban az enterovírus antitestek sokkal ritkábban mutathatók ki a háttérpopulációban mint alacsony incidenciájú országokban.

Az utóbbi évtizedek változásai közül mind a higiénés körülmények javulása, mind a gyermekvállalás kitolódása, a népesség járványszerű elhízása és a születési súlyok következményes növekedése szerepet játszhat a gyermekkori 1-es típusú diabetes incidenciájának járványszerű növekedésében.

Az inzulin felfedezése az 1-es típusú cukorbeteg életkilátásait jelentősen javította, a mortalitás legfontosabb meghatározója ma már nem a cukorbetegség, hanem annak makro- és mikrovaszkuláris szövődményei. Öröndetes tény, hogy az utóbbi 50 évben az egyes típusú cukorbeteg mortalitása folyamatosan csökkent, bár várható élettartamuk ma is kb. 10 évvel elmarad a nem cukorbetegétől.

2-es típusú diabetes

A 2-es típusú cukorbetegségben autoimmun szigetsejt-destrukció nem fordul elő. A betegség legfontosabb etiopatogenetikai tényezői az inzulinszekréció zavara és az inzulinrezisztencia. A betegség spektruma gyakorlatilag az extrém inzulinrezisztencia – relatív inzulinhiány és a dominánsan inzulinszekréciós zavar – mérsékelt inzulinrezisztencia tartományban található. Ennek megfelelően nem teljesen homogén betegségről van szó. A 2-es típusú cukorbetegséget már évtizedekkel megelőzően kimutatható az inzulinrezisztencia, ill. az ezt kompenzáló hyperinsulinaemia. A betegség diagnózisát megközelítő 1-2 évben ez a kompenzatorikus inzulinszekréció elégtelenné válik, kimutatható a béta-sejt-diszfunkció, és a diagnóziskor az inzulinszekréció lényegesen kisebb, mint a kontrollpopulációban.

A 2-es típusú diabetes előfordulása az elmúlt évtizedekben járványszerűen növekedett világszerte. Magyarországon az 1980-as évek elején cukorterheléssel végzett szűrés során az előfordulás még csak 3,5% volt, míg 2002-ben az ismert diabetes előfordulása is 6,5% volt. A 2-es típusú diabetes prevalenciája az életkor előrehaladtával növekszik, maximumát a 65–74 éves korosztályban éri el.

A diabetes-járvány okait vizsgáló számtalan közlemény hasonló rizikófaktorokat igazolt. A diabetes kockázata az életkor előrehaladtával növekszik. A pozitív diabeteses családi anamnézis a betegség kockázatát megháromszorozza. A befolyásolható rizikófaktorok közül pedig legfontosabbak a fizikai inaktivitás, az étrend és az obesitas (akár BMI, akár az abdominális elhízást mérő derékkörfogot formájában mérve). A 2-es típusú cukorbetegség kockázata kifejezetten nagyobb hypertóniás betegek között, a cukorbetegek több mint 2/3-a hypertóniás.

Mivel a cukorbetegek közel fele nem tud betegségről, a cukorbetegség előre jelzése könnyen vizsgálható klinikai paraméterek segítségével igen fontos lehet. A leginkább elfogadott FinRisk kérdőív a kor, a BMI, a derékkörfogot, az antihipertenzív gyógyszerelés, a fizikai inaktivitás, a korábbi szénhidrátanyagcsere-zavar (pl. terhességi diabetes) és a diétás szokások alapján 10 éves rizikóértéket becsül.

Az 55–64 éves korban felfedezett 2-es típusú cukorbetegség a várható élettartamot kb. 8-10 évvel rövidíti meg, a leggyakoribb halálokok az ischaemiás szívbetegség, illetve az egyéb kardiovaszkuláris meg-

betegedések. A cukorbeteg daganatos mortalitása is emelkedett a nem cukorbeteg népességhez képest.

Összefoglalás

Mind az 1-es, mind a 2-es típusú cukorbetegség incidenciája járványszerűen növekedett az elmúlt évtizedekben. Míg ennek oka nem pontosan tisztázott az 1-es típusú diabetes esetén, addig 2-es típusú diabetesben az összefüggés egyértelműnek látszik az életmódi változásokkal: a fizikai aktivitás jelentős csökkenésével és az elhízás előfordulásának folyamatos növekedésével. A betegek életét a diabetes átlagosan 5–10 évvel rövidíti meg, életkilátásaikat elsősorban a diabetes hosszú távú szövődményei határozzák meg. A diabetes-járvány megállításában jelentős szerepe lehet a rizikófaktorok megismerésének, az életmódi változtatásnak, ill. a cukorbetegség szempontjából nagy kockázatú személyek kiszűrésének.

Javasolt irodalom

1. IDF Diabetes Atlas. 4th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2009.
2. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; **33**(Suppl 1): S62-S69.
3. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; **33**(Suppl 1): S11-S61.
4. **Alberti KG, Zimmet PZ:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; **15:** 539-553.
5. **Daneman D:** Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; **367:** 847-858.
6. **Gerő L, Hidvégi T, Jermendy G, Kempler P, Winkler G:** A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbeteg kezelés és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelve, 2009. *Diabetologia Hungarica* 2009; **17:** 6-67.
7. **Kerényi Z:** A diabetes mellitus epidemiológiája. In: Halmos T, Jermendy G, editors. *Diabetes mellitus - Elmélet és klinikum.* 3 ed. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt., 2002; 55-72.
8. **Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G:** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; **373:** 2027-2033.
9. **Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW:** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; **365:** 1333-1346.
10. **Szeles G, Voko Z, Jenei T, Kardos L, Bajtaj A, Hamburger I et al.:** Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program kidolgozása, elindítása, és működtetése Magyarországon. A magas vérnyomás, cukorbetegség és májzsugor prevalenciája. *Orv Hetil* 2003; **144:** 1521-1529.
11. **Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR:** Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; **373:** 2215-2221.

12. **Vamos EP, Kopp MS, Keszei A, Novak M, Mucsi I:** Prevalence of diabetes in a large, nationally representative population sample in Hungary. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **81**: e5-e8.
13. **Warram JH, Krolewsky AS:** Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ (editors): *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; **341-354**.

14. **Zimmet P, Shaw J:** Diabetes – A Worldwide Problem. In: Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; **525-530**.

A cukorbetegség kezelésének célja rövid távon a betegség akut tüneteinek és akut szövödményeinek megszüntetése, a beteg közérzetének javítása; hosszú távon pedig az egészséges egyének vércukorszintjét leginkább megközelítő szénhidrátanyagcsere-állapot, a normoglykaemia elérése és fenntartása. A normoglykaemia-közeli anyagcserehelyzet ugyanis bizonyítottan alkalmas a cukorbetegség késői szövödményeinek kivédésére, késleltetésére, és egyes már

létrejött komplikációk további romlásának megakadályozására, esetleges visszafejlesztésére.

Az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) megfelelő kezelése csak napjában többször adott inzulinval lehetséges. A 2-es típusú diabetesben (T2DM) a betegség korai szakaszában az inzulinkezelés az egyik választható kezelési lehetőség, a betegség tartam növekedésével az inzulinterápia bevezetésének esélye jelentősen megnő.

Az 1. táblázat mutatja a szénhidrát-anyagcsere kezelési célértékeit a Magyar Diabetes Társaság 2009-es szakmai ajánlása alapján. A 2. és a 3. táblázatban a nemzetközi ajánlásokat tüntettem fel.

Az 1-es típusú diabetes mellitus inzulinkezelése

A fenti cél érdekében a T1DM kezelésére – egészen kivételes helyzetektől eltekintve – a napjában többször adott inzulinkezelést használjuk.

Ennek formái a következők:

- intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT), amelyről akkor beszélünk, ha a jól edukált beteg az előírt alaprendszeren (napi többszöri szubkután inzulinadás) az élethelyzeteinek megfelelően változtat,
- intenzív inzulinkezelés inzulinpumpával, az élethelyzeteknek megfelelő inzulinkezelés ebben az esetben is csak megfelelően edukált beteg esetében képzelhető el,
- napjában többször adott inzulinval történő kezelés, amikor a beteg az előírt alaprendszeren lényegében nem változtat.

E terápiás rendszerekkel követni próbáljuk az inzulinérzékenység napi ritmusát: inzulinrezisztens napszak a késő hajnali/reggeli és a késő délutáni periódus; inzulinérzékeny szakasz a hajnali 3 óra körüli és a 11–15 óra közötti időszak. Továbbá alkalmazkodunk az étkezés, a mozgás, a menstruációs ciklus és az időjárási frontok okozta vércukorváltozásokhoz. Az inzulinérzékenység diurnális változásából adódik néhány „alapszabály”, amely szinte minden kezelési rendszer esetén figyelembe veendő. Általában reggel szükséges a legnagyobb inzulin dózis; az ebéd tartalmazhatja a legtöbb szénhidrátot a legkisebb inzulinmennyiség mellett; az uzsonna csak gyorsan felszívódó szénhidrátról álljon, a vacsora legkésőbb 18 órakor legyen (inzulinadás 16.45–18.00 óra között), az ennél későbbi időpontban lévő vacsora esetén a fenti zárójelben szereplő időszakban akkor is kell az esetek döntő többségében inzulint adni, ha a beteg nem eszik.

1. táblázat. Glikémiás kezelési célértékek cukorbetegségben a Magyar Diabetes Társaság ajánlása alapján, 2009.

Paraméter	Célérték
HbA _{1c}	T1DM <6,5% T2DM <7,0%
Éhomi vércukorszint	<5,5 mmol/l (stix)
	<6,0 mmol/l (vénás vér, labor)
Posztprandiális vércukorszint	<7,5 mmol/l (stix, vénás vér)
Lefekvés vércukor	6,0–7,5 mmol/l (inzulin mellett)

2. táblázat. Glikémiás kezelési célok T1DM-ben, a European Diabetes Policy Group ajánlása alapján, 1998.

Paraméter	Megfelelő	Nem megfelelő
HbA _{1c}	6,2–7,5%	>7,5%
Vércukor-önellenőrzés		
Éhomi vércukorszint	5,1–6,5 mmol/l	>6,5 mmol/l
Posztprandiális csúcs vércukorszint	7,6–9,0 mmol/l	>9,0 mmol/l
Lefekvés előtti vércukorszint	6,0–7,5 mmol/l	>7,5 mmol/l

3. táblázat. Glikémiás kezelési célok T2DM-ben, a Európai (EASD) és az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) közös ajánlása alapján, 2009.

Paraméter	Célérték
HbA _{1c}	<7,0%
Vércukor-önellenőrzés	
• Éhomi és étkezés előtti vércukorszint	3,89–7,22 mmol/l
• Posztprandiális vércukorszint az étkezés után 90-120 perccel (mmol/l)	<10,0 mmol/l

Inzulinkezelés napjában ötször adott gyors hatású humán reguláris inzulinnal

Ezt a kezelési rendszert „anyagcsere-kisiklás” esetén (ketoacidózis rendezése során a sikeres intravenás inzulinterápiát követően; újonnan felfedezett, ketoacidózis nélküli diabetes esetén; egyéb akut betegség ideje alatt; tartósan rossz szénhidrátanyagcsere-állapot rendezésének kezdeti szakaszában) alkalmazzuk (4. táblázat). A terápia célja a glukotoxicitás és a következményes akut inzulinrezisztencia minél gyorsabb megszüntetése. Ugyancsak használhatjuk ezt a kezelést az intenzív inzulinterápia egyik lehetséges formájaként a prekonpcionális időszakban vagy várandós állapotban.

A fenti rendszer alkalmazása közben folyamatosan ellenőrizzük a beteg étkezési idejét és a megszabott étrend betartását (ez maga betegeducációt jelent). Az indokolt inzulin dózis-változtatásokat csak ezek ismeretében lehet eldönteni! A glukotoxicitás gyors megszüntetéséhez bizonyos „túlinzulinozás” szükséges. A kezelési folyamat következetes végrehajtása 3–5 nap alatt a vércukorszint jelentős csökkenését okozza, egész nap 10 mmol/l alatti értékeket eredményezve. Ez az állapot jó kiindulás az ICT, az inzulinpumpával történő kezelés vagy esetleg a napjában többször adott inzulinadás bevezetésére/visszaállítására.

NPH-típusú bázisinzulin (Insulatard HMge, Humulin N, Insuman Basal) adására történő átállításkor a 22 és a 3 órákor adott gyors hatású inzulin dózisa összegénél 2 E-gel többet kell adni az NPH-típusú

inzulinból 22 órákor, elhagyva a 22.15 órákor korábban elfogyasztott étkezést! Az NPH-típusú inzulin hosszabb hatástartama miatt a reggel 6 órákor (6.30, de legkésőbb 7.00) adott gyors hatású inzulin adagját az „ötszöri” rendszerrel beállított dózishoz képest 2 E-gel csökkentjük.

Ha este adott bázisinzulinként hosszú hatású inzulinanalógot alkalmazunk, akkor detemir (Levemir) esetén a fent leírt sémát követhetjük, glargint (Lantus) adva ennél valamivel nagyobb dózissal van szükség.

Ha a rendszerbe nappali bázisinzulin adását (ez általában NPH-típusú inzulin vagy detemir) is be szeretnénk építeni, ezt ekkor tehetjük meg.

Ne feledkezzünk meg arról, hogy a betegek legtöbbször ekkor még mindig „túlinzulinozott”, és az inzulin dózist még minden időpontban 2-3 naponként tervezetten csökkenteni kell!

Az intenzív inzulinkezelés lehetséges rendszerei

Humán reguláris inzulin adása különböző bázisinzulinokkal, az „aranystandard”

A gyors hatású humán reguláris inzulin (Actrapid HMge, Humulin R, Insuman Rapid) mellé napi egyszer vagy kétszer adható NPH-típusú inzulin (Insulatard HMge, Humulin N, Insuman Basal) bázisinzulinként (3 gyors + 1 bázis vagy 3 gyors + 2 bázisos rendszer). Az egy bázisos rendszerben az este, lefekvésnél (21.30–22.00) adott NPH-típusú biztosítja az éjszakai

4. táblázat. A szénhidrát-anyagcsere stabilizálása napjában 5x adott gyors hatású humán reguláris (Actrapid HMge, Humulin R, Insuman Rapid) inzulinnal

Inzulin									
• Idő (óra)	6.00		12.00		17.15		22.00		3.00
• Dózis (E)	16 (20)–24 (28)		(8) 10–12		(16) 20–24		6–10		3–5
Étkezés									
• Idő (óra)	6.30	9.00	12.15	14.45	17.30	20.00	22.15		
• Szénhidrát-mennyiség (g)	30	20	50	20	40	20	20		

5. táblázat. Intenzív konzervatív inzulinterápia humán inzulinnal (napi egyszeri, ill. kétszeri NPH-bázis esetén)

Inzulin								
• Idő (óra)	6.00 (6.30)		12.00		16.45–17.45		22.00	
• Dózis (E)								
– Gyors hatású	(8) 10–14		(6) 8–12		(8) 8–14			
– NPH-típusú	(8–12)						8–16	
Étkezés								
• Idő (óra)	6.30 (7.00)	9.00 (9.30)	12.15	14.45	17.00–18.00	19.30–20.30		
• Szénhidrát-mennyiség (g)	25–35	15–20	45–55	15–20	35–40	15–20		

Az inzulinadagoknál zárójelben lévő számok a kétszeri bázisinzulin esetében javasolt dózisok

bázis szükségletet, míg a nappali bázisinzulint a főétkezések (reggeli, ebéd, vacsora) előtt beadott gyors hatású inzulin szolgáltatja (5. táblázat). Ez a terápia még ma is a T1DM kezelésének „arany standardja”. Mindkét kezelési rendszerben az NPH-típusú inzulin helyett alkalmazhatunk a fent jelzett módon detemirt.

A napi kétszeri bázis adásánál reggel (8–12 E) és lefekvéskor (8–16 E) egyaránt adunk bázisinzulint (NPH vagy detemir) a főétkezésekhez adott gyors hatású humán reguláris inzulin mellé. Ezt a rendszert főként a kisebb posztprandialis vércukor-emelkedéssel válaszoló betegek esetében alkalmazhatjuk. Ilyenkor az étkezések előtt adott humán reguláris inzulin adagja csökkentendő (reggel 6–10 E, délben 4–6 E, vacsora előtt 8–12 E). Kétszeri adás esetén az esti detemir a fix időpontban lévő vacsora előtt (legkésőbb 18 óra) is adható.

A háromszori humán reguláris inzulin mellé adhatunk naponta egyszer glargin inzulinanalógot is. A glargin ilyenkor lefekvéskor vagy vacsora előtt adható. Előbbi esetben a főétkezések előtt adott humán reguláris inzulinok aránya nem változik, míg a vacsora előtt adott glargin esetében délben valószínűleg több (a délutáni vércukor-emelkedés miatt), vacsorához pedig kevesebb humán reguláris inzulin adására van szükség.

Inzulinanalógot tartalmazó intenzív rendszerek

Az ultragyors hatású inzulinanalógok (Apidra, Humalog, NovoRapid) alkalmazása az intenzív kezelési rendszerben csak megfelelő bázisinzulinterápiával képzelhető el. Ez utóbbi lehet napszakonként alkalmazott (napi 2–4-szer adott) NPH-típusú inzulin vagy napi kétszeri (ritkán, főleg a remissziós szakban napi egyszeri) detemir vagy napi egyszeri glargin. E kezelési formában valóban szétválik az étkezéshez adott és a bázisinzulin szerepe (bázis/bolus rendszer).

Az ultragyors hatású inzulinanalóg mellett egy étkezéshez egy inzulinadás társul. Ez valóban szabadabb életvezetést enged meg, de az anyagcseré-állapot csak akkor lesz megfelelő, ha a jól felkészült „diabetes-csapat” (diabetológus orvos, diabetológiai szakasszisztens, dietetikus, esetleg gyógytornász és pszichológus) alapos tudást ad át a betegnek, aki ezzel élni tud. E kezelési rendszerben elengedhetetlen az étkezések szénhidrát tartalmának ismerete mellett (ez humán reguláris inzulin esetén is szükséges) a táplálék glikémiás indexének tudása is. Ultragyors hatású analóg mellett ugyanis, ha nem jól becsüljük meg az étkezés vércukoremelő hatását, váratlan hyper- vagy hypoglykaemia jelentkezhet, ami kedvezőtlenül befolyásolhatja a vércukorszint egész napos alakulását. Ideális esetben az étkezés után 1–1,5 órával a vércukorszint 0,5–1,0 (1,5) mmol/l-rel magasabb, mint az étkezés előtti érték. Gyakori vércukorméréssel, az étkezések, később a mozgásfajták, ill. egyéb élethelyzetek „bemérésével” szerezhető meg a rendszer jó eredményel történő alkalmazásához szükséges tudás.

Az ultragyors hatású inzulinanalóg mellé a fent jelzett három, különböző bázisinzulint tartalmazó terápiai rendszer alkalmazható.

Az NPH-típusú inzulint általában naponta háromszor fix időpontban kell beadni: 6.00–6.30, 12.30 és 21.00 óra. A tervezett mozgások előtt a megfelelő napszakban ható NPH-inzulin adagot csökkenteni kell. Amennyiben a mozgás az ultragyors hatású inzulinanalóg hatástartamának első 2 órájára esik, úgy ennek az inzulinnak a dózisa csökkentendő.

Ha detemirt használunk bázisinzulinként, akkor ez – a remissziós szakasz kivételével – napi kétszeri adást jelent: 6.00–6.30 és 21.00 óra vagy 6.00–6.30 és vacsora előtt 17.30–18.00 óra.

Ha glargin alkalmazunk bázisinzulinként, akkor ez általában napi egyszeri adást (vacsora körül 17.30–18.00 óra vagy lefekvés körül 21.00 óra) jelent. E terápia mellett a mozgáshoz történő inzulin dózis változtatás kissé nehezkesebb: vagy az étkezés körül van mozgás és akkor az ultragyors inzulinanalóg dózisan változtathatunk; vagy a mozgás előtt/alatt preventív szénhidrátbevitellel védekezünk a hypoglykaemia ellen; vagy rendszeres mozgást iktatunk be késő délután, a vacsora előtti időszakban, mely periódus az emelkedő inzulinrezisztencia miatt amúgy hyperglykaemiára hajlamosít.

Az inzulinanalógok legnagyobb előnye a humán inzulinnal szemben a kisebb hypoglykaemia-gyakoriság!

Inzulinpumpával történő kezelés

Az intenzív inzulinkezelési rendszer egyik lehetséges módja az inzulinpumpa alkalmazása. E kezelés során az inzulinpumpa (kisméretű, „felhasználó barát” készülék) az orvos és a beteg által korábban beállított programnak megfelelően, a bőr alá szűrt kanülön keresztül folyamatosan (szubkután) adagolja az inzulint (bázisinzulin). Az étkezéshez adott, úgynevezett bolus inzulinadagokat a beteg szintén a szerkezet segítségével, gombnyomással könnyen adja. A legtöbb esetben a pumpában ultragyors hatású inzulinanalóg van. E kezelés legnagyobb előnye, hogy a bázisinzulin adagolását a betegre szabottan, finoman be lehet állítani, hiszen a nap 24 órájában óránként programozható (változtatható) a beadandó inzulin mennyisége. Számos klinikai vizsgálatban az inzulinpumpa-kezelést jobbnak találták, mint a napjában többszöri inzulinadagolást alkalmazó rendszereket. Főként azoknál a betegeknél célszerű a pumpakezelés, akiknek kicsi az inzulinigénye, vagy gyakran van hypoglykaemiás epizódjuk, vagy igen kifejezett a hajnali vércukorszint-emelkedésük.

Az 1-es típusú cukorbeteg inzulinterápiája egyéb betegsége miatt történő kórházi kezelés során

Intenzív terápiára szoruló, kritikus állapotú betegeknél a cél-vércukorérték 6,1 mmol/l körül van, és töre-

kedni kell arra, hogy a vércukorszint legalábbis kisebb legyen, mint 7,8 mmol/l. Ezek a betegek intravénás inzulinkezelésre szorulnak, e terápia alatt előbb óránkénti, majd az állapot stabilizálódása után kétóránkénti vércukormérés szükséges. Több tanulmány is bizonyította – elsősorban sebészeti jellegű intenzív osztályokon – a fenti terápia morbiditás- és mortalitás-csökkentő hatását „vegyes” (nem diabéteses és diabéteses) betegekben.

Általános belgyógyászati jellegű osztályon – bár hasonló szintű evidencia nem áll rendelkezésünkre, de epidemiológiai és élettani adatok alapján – arra kell törekedni, hogy az éhomi vércukorszint kisebb legyen, mint 7,0 mmol/l és a bármikor mért vércukorszint kisebb legyen, mint 10,0–11,1 mmol/l. Az étkezni tudó betegeknél az étkezések előtt (ez „éhomi” vércukornak számít!) és a lefekvéskor javasolt a vércukorszint-mérés, az enni nem tudóknál 4-6 óránként.

Vércukor-önellenőrzés és étrend

Az intenzív inzulinkezelés elengedhetetlen része a rendszeres vércukor-önellenőrzés. Ez stabilan felépített („jól beállított”) rendszer esetén is legalább napi háromszori mérést jelent (nemzetközi javaslat). Saját gyakorlatomban legalább napi 4-szeri (minden inzulinadás előtt) vércukormérést javaslok, és legalább minden második napon egy, az egyik főétkezés után egy-másfél órával történő mérést. Mindig mérjen a beteg a lefekvés előtt, és ha bármi „furcsát” érez! A lefekvés előtti mérést vagy egybeesik a 21–22 óra között beadandó bázisinzulin előtti méréssel, vagy külön mérést jelent, ha a bázisinzulint a páciens a vacsora előtt adja be, illetve inzulinpumpával történő kezelésnél. (Intenzív inzulinkezelés esetén az OEP által jelenleg támogatással felírható tesztcsík mennyiség napi ötszöri mérést enged meg, harmincnapos hónapot számolva.) A fenténél több vércukormérésre van szükség nem megfelelő anyagcsere-állapot, gyakori hypoglykaemia vagy megváltozott élethelyzet esetén. Ma már vizsgálatok bizonyítják, hogy minél gyakoribb a vércukor-önellenőrzés, annál alacsonyabb a HbA_{1c}-szint. Soha sem az egyedüli vércukormérések eredményét vizsgáljuk, hanem mindig tendenciákat, a vércukorpárok egymáshoz viszonyított változását, legalább 2-3 napon át. Ebből állapítjuk meg a következő napokban adandó inzulin dózisokat. Ugyanakkor az aktuálisan mért vércukorérték lehetőségét ad az adott pillanatban is inzulin dózis módosítására, ± szénhidrátbevitelre. De ne feledjük el, hogy az inzulinadás előtt mért, aktuálisan emelkedett vagy csökkent vércukorértéket nem a még be sem adott inzulin hozta létre! Így elkerülhetjük a túlzott korrekciókat!

Újabb lehetőség a szénhidrátanyagcsere-állapot ellenőrzésére az intersticiális folyadék cukorszintjének folyamatos mérése (continuous glucose monitoring system, CGMS). Ez a módszer bár reménykeltő, ma még nem a standard kezelése része.

Megfelelő étrend nélkül nincs jó anyagcsere-állapot! Az 1-es típusú diabéteses egyénnek javasolt étrend lényegében nem különbözik az egészséges étkezéstől (!), csak megfelelő időben kell az adott mennyiségű szénhidrátot elfogyasztani. A napi energiabevitel kb. fele rostban gazdag szénhidrát tartalmú étel legyen! Egy norvég felmérés szerint az 1-es típusú cukorbeteg norvég iskolások egészségesebben étkeznek, mint nem cukorbeteg kortársaik! Ugyanakkor ezen cukorbeteg gyermekek zsírfogyasztása még mindig meghaladja a javasolt szintet. T1DM-ben a napi zsírfogyasztás legyen kevesebb, mint az össz-energiabevitel 30%-a (telített zsírokból kevesebb, mint 10%).

Az 1-es típusú cukorbeteg gondozása az erre megfelelően felkészült diabetológiai szakambulancián javasolt!

A 2-es típusú diabétes mellitus inzulinkezelése

Az inzulinpumpával történő kezelés kivételével a fenti kezelési rendszerek mindegyike alkalmazható a 2-es típusú diabétes kezelésére.

Idősebb, fix életvitelű beteg esetén használhatjuk a hagyományos, napi kétszer adott, előkevert (premix) inzulinval történő terápiát. Ilyenkor a reggeli inzulint legkésőbb reggel 6–7 óra között, a vacsora előtti inzulint 17.00–17.30 óra között javasoljuk. Humán premix (Humulin M3, Insuman Comb) adása esetén napi ötszöri étkezés (az uzsonna kimarad), analóg premix (Humalog Mix 25-50, NovoMix30) napi háromszori étkezés mellett. Mindkét rendszerben az étkezések ideje és szénhidrát tartalma előre meghatározott.

A 2-es típusú cukorbetegség korai szakában a napi egyszeri inzulinadás (bázisinzulin) orális antidiabetikum-terápiával kombinálható. Ilyenkor a bázisinzulint – mely lehet humán NPH-inzulin, glargin vagy detemir – általában este, vacsora-lefekvés környékén javasoljuk, mindig ugyanabban az időpontban beadva. Az utolsó étkezés időpontja ne legyen később, mint 18 óra!

2-es típusú cukorbetegségben – hacsak nincs ellenjavallata – inzulinterápia mellett is tartsuk meg a metforminkezelést, az inzulinrezisztencia csökkentése céljából.

Irodalom

1. **Winkler G, Baranyi É:** Gyakorlati diabetológia. In: Tamás Gy (szerk): Inzulinkezelés 1-es típusú diabétesben. Melánia, 2008.
2. **Fövényi J:** Vércukor-önellenőrzés 1-es típusú diabétesben. Diabetologia Hungarica 2007; **15(Suppl. 2.):** 11-13.
3. **American Diabetes Association:** Clinical Practice Recommendations 2008. Diab Care 2008; **31(Suppl.1.).**
4. **Hosszúfalusi N:** A cukorbetegség akut és krónikus szövödményei. Magy Belorv Arch 2007; **60:** 238-244.
5. **Winkler G, Baranyi É:** Gyakorlati diabetológia. In: Hosszúfalusi N: Diabéteszes krízisállapotok. Melánia, 2008.

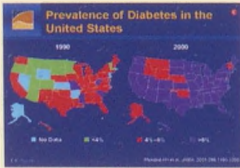
ORÁLIS ANTIDIABETIKUS KEZELÉS

Dr. Somogyi Anikó

Semmelweis Egyetem, Budapest

Statisztika

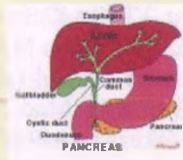
- A cukorbetegség gyakorisága az életkorral nő, párhuzamosan az elhízottak számának növekedésével.
- Napjainkban a cukorbetegek száma a gyermekek között és egyes kisebbségekben is rohamosan emelkedik.



Az orvosoknak a diabetes elleni harcban két feladatuk van:

- ha lehet, megelőzni a betegség kialakulását az egészséges életmódra neveléssel, és
- eredményesen kezelni a már kialakult betegséget.

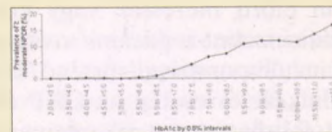
Normoglykaemia



„Normoglykaemia” az a vércukorszint, amelyik mellett alacsony a valószínűsége a cukorbetegség vagy a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának, tekintettel arra, hogy nincs elég adatunk a normális vércukorszint meghatározására.

World Health Organization

International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes



Diabetes Care July 2009 vol. 32 no. 7 1327-1334

Figure 2
Prevalence of retinopathy by 0.5% intervals and severity of retinopathy in participants aged 20-79 years. NPDR, nonproliferative diabetic retinopathy. Adapted with permission from (5. Colaguri, personal communication).

Recommendation of the International Expert Committee

Diabetes Care July 2009 vol. 32 no. 7 1327-1334

For the diagnosis of diabetes.

Recommendation of the International Expert Committee

- Diabetes should be diagnosed when A1C is $\geq 6.5\%$. Diagnosis should be confirmed with a repeat A1C test. Confirmation is not required in symptomatic subjects with plasma glucose levels > 200 mg/dl (> 11.1 mmol/l).

- If A1C testing is not possible, previously recommended diagnostic methods (e.g., FPG or 2HPG, with confirmation) are acceptable.

A kezelés célja

Tehát,

a cukorbetegség kezelésének célja nem (kizárólag) a vércukor- és a HbA_{1c} -szint csökkentése,

hanem

- a cukorbetegséggel kapcsolatba hozható szövődmények és
- a betegek korai halálozásának megelőzése, a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése.

Régebben: rizikófaktorok értékéhez igazított terápia

Ma: globális kockázathoz igazított célértékek

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)

The Lancet., Pages 481 - 489, 6 February 2010
doi:10.1016/S0140-6736(09)61969-3

Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study

Craig J Currie és mtsai

2-es típusú diabetes 50 év felett 1989-2008-ig

- 27 965 beteg orális terápiában részesült
- 20 005 beteg inzulint is kapott

A legalacsonyabb sziv eredetű és bármilyen okból bekövetkezett halálozás mindkét csoportban (2035-2834 beteg) a 7,5%-os HbA_{1c} értéknél volt. Az eredmények egy U alakú görbe mentén elhelyezkedő halálozási mintát mutattak. Meg kell határozni a minimum HbA_{1c}-t is?

Miért fontos a jobb anyagcserekontroll

A UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) adatai szerint a jobb anyagcserekontroll csökkenti a szövődmények előfordulási valószínűségét.

A HbA_{1c} minden 1%-nyi csökkenése a diabetesszel összefüggő

- halálozást 21%-kal,
- a szívinfarctust 14%-kal,
- a mikrovaszkuláris komplikációkat 37%-kal és
- a perifériás érbetegséget 43%-kal csökkenti

A T2DM gyógyszeres kezelésének célja:

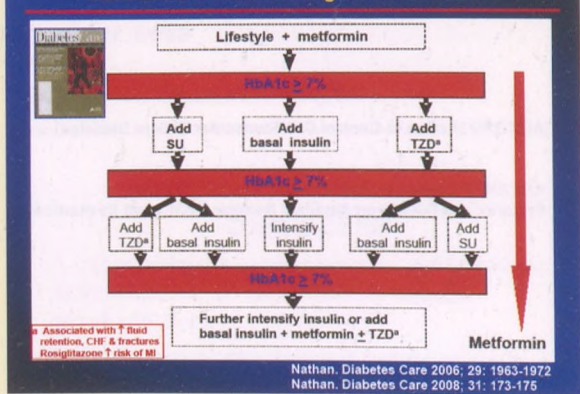
- A vércukorszint minél jobban megközelítse a „normális értéket”, ugyanakkor
- ne kelljen jelentős hypoglykaemiától,
- a gyógyszerek mellékhatásától tartani.

**ADA-EASD
(Amerikai Diabetes Társaság – Európai Diabetes Társaság)
közös, kezelési algoritmus
2008. október 22-én látott napvilágot**

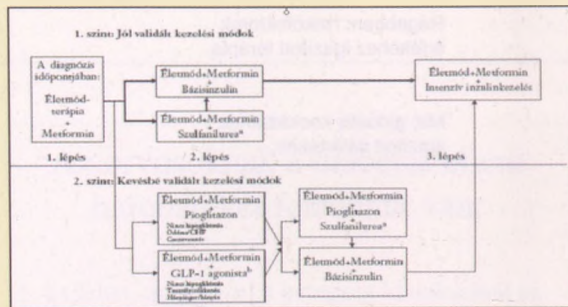
A szerzők leszögezik, hogy

bármely szakmai irányelv csak evidenciákon nyugodhat, de ennek hangsúlyozása sohasem jelentheti az orvosi tapasztalat jelentőségének háttérbe szorítását

ADA-EASD Consensus Algorithm for T2DM



American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes :
 Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes:
 a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy:
 a consensus statement of the American Diabetes Association and
 the European Association for the Study of Diabetes.



A 2009 januári kezelési algoritmus alapjai

Kellően megerősített kezelési módok

első lépcső: életmód-terápia, metformin;

második lépcső:

inzulin, szulfanilurea;

Kevésbé megerősített kezelési módok a második lépcsőnél:

TZD-k, GLP-1-agonisták

Egyéb lehetséges kezelési formák

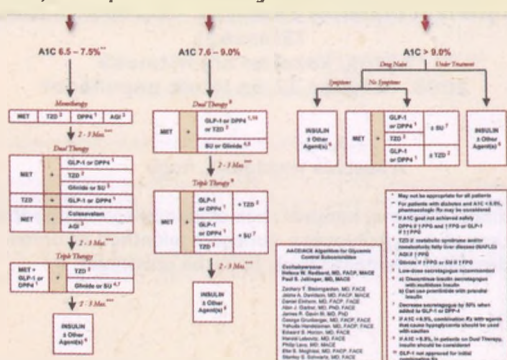
alfa-glukozidáz-gátlók, glinidek, pramlintid, DPP-4-gátlók

- a kettős orális kombináció validált formáit ajánlják
 metformin + szulfanilurea, ill.
 metformin + bázis inzulin

-hármas orális kombinációt lehetségesnek tartják, de a
 kettős kombináció után inkább az inzulinterápia felé való
 elmozdulás mellett állnak kl.

- megengedhetőnek tartják kevésbé validált formák
 választását is (metformin + pioglitazon, ill. metformin +
 GLP-1-agonista).

Glycemic Control Algorithm, AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Consensus Panel



AACE/ACE ún. „Diabetes Algoritmus”

a cukorbetegség kezelésében a HbA_{1c} -értéke alapján határozza meg a
 gyógykezelést:
 különválasztva a 6,5-7,5%, a 7,5-9,0% és a >9% HbA_{1c} -értékeknél
 ajánlott kezelési módokat.

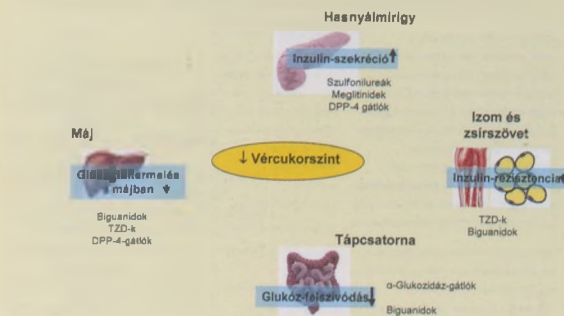
Ez az első olyan algoritmus, mely 10 gyógyszerosztályt foglal
 magában:

- a biguanidokat,
- a DPP-4 gátlókat,
- az inkretin-mimetikumokat,
- a thiazolidindionokat,
- az α -glukozidáz-gátlókat,
- a szulfanilureákat,
- a meglitinideket,
- az epesavkötő gyantákat,
- az aminalanolokokat és
- az inzulinkezelést

Szakmai elvárásaink az ideális orális antidiabetikumtól

- nem okoznak hypoglykaemiát, hatásuk vércukorszint-függő.
- ideális az a készítmény, amelyik a magas vércukorszintet csökkenti, ám ha a vércukor a normális határon belül van, akkor nem változtatja (biztonságot jelent, hiszen a hypoglykaemia kardiovaszkuláris betegségben szenvedőkön hirtelen halált – ritmuszavar, szívizom ischaemia – okozhat).
- a kardiovaszkuláris kockázati tényezőket (hypertonia, lipidek, húgysav, testsúly stb.) nem változtatják vagy javítják (és ezzel elősegítik a betegek kardiovaszkuláris rizikójának csökkenését).

A jelenleg használatban levő orális antidiabetikumok hatásmechanizmusa



DPP-4-inhibitorok: pioglitazon

Buse JB et al.: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008: 1229–1289
DeFronzo RA. Ann Intern Med. 1999;131:281–302. Insulin
SE. JAMA. 2002;287:360–372. Porto D et al. Clin Invest Med. 1986;18:247–264

20 Diabetologia (2009) 52:17–30

Table 1 Summary of glucose-lowering interventions

Intervention	Expected decrease in HbA _{1c} (%) with monotherapy	Advantages	Disadvantages
Tier 1: well-validated core			
Step 1: initial therapy			
Lifestyle to decrease weight and increase activity	1.0–2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year
Metformin	1.0–2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency
Step 2: additional therapy			
Insulin	1.5–3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycaemia, analogues are expensive
Sulfonylurea	1.0–2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycaemia (especially with glibenclamide or chlorpropamide)
Tier 2: less well-validated			
Thiazolidinedione	0.5–1.4%	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, CHF, weight gain, bone fractures, expensive, potential increase in MI (rosiglitazone)
GLP-1 agonist	0.5–1.0	Weight loss	Two injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
Other therapy			
α-Glucosidase inhibitor	0.5–0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
Glinide	0.5–1.5 ^a	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycaemia, expensive
Pramlintide	0.5–1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
DPP-4 inhibitor	0.5–0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive

^aRepaglinide more effective in lowering HbA_{1c} than nateglinide

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

GLP-1 agonist: exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide

α-Glucosidase inhibitor: acarbose, miglitol

Thiazolidinedione: rosiglitazone, pioglitazone

Biguanidok



Hatás: - a máj glukózkibocsátásának csökkentése

- a vázizomzat és a zsírszövet glukózfelhasználásának fokozása

- a bélből való cukorfelszívódás mérséklése

Csökken mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszint.

-1998 - UKPDS - a metformin csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek rizikóját.

- mérsékelt súlycsökkenés

- emelkedő dózis

Metformin adása ellenjavallt

▪ veselégtelenségben (ha a szérumkreatinin férfiban > 130, nőben > 110 μmol/l, vagy a mért, ill. számított GFR < 60 ml/min),

▪ kifejezett májkárosodásban,

▪ hipoxiával járó állapotokban,

▪ interkurrens megbetegedések esetén,

▪ általános érzéstelenítést igénylő műtétek perloperatív szakában,

▪ szívizom-infarctus akut szakában,

▪ terhesség és szoptatás

A HbA_{1c} értéket monoterápiában adva mintegy 1–2,5%-kal csökkenti

Metformin hatóanyagtartalmú, 2010. februárban forgalomban levő (önállóan és kombinációban) készítmények Magyarországon

Gyógyszer-készítmény neve	Forgalmazója	Hatósanyag
AVANDAMET 2 mg/500 mg filmtableta	SmithKline Beecham	rosiglitazone, metformin
AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmtableta	SmithKline Beecham	rosiglitazone, metformin
AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmtableta	SmithKline Beecham	rosiglitazone, metformin
COMPETACT 15 mg/850 mg filmtableta	Takeda Global Research and Development Centre (Europe)	pioglitazone, metformin
EUCREAS 50 mg/850 mg filmtableta	Novartis Europharm	vildagliptin, metformin
EUCREAS 50 mg/1000 mg filmtableta	Novartis Europharm	vildagliptin, metformin
JANUMET 50 mg/1000 mg filmtableta	Merck Sharp & Dohme	sitagliptin, metformin
MEFORAL 500 mg filmtableta	Laboratori Guidotti	metformin
MEFORAL 850 mg filmtableta	Laboratori Guidotti	metformin
MEFORAL 1000 mg filmtableta	Laboratori Guidotti	metformin

Gyógyszer-készítmény neve	Forgalmazója	Hatóanyag
MFGUCON 850 mg filmtableta	Sandoz Hungaria	metformin
MERCKFORMIN 500 mg filmtableta	Merck Merck Serono Ország	metformin
MERCKFORMIN 850 mg filmtableta	Merck Merck Serono Ország	metformin
MERCKFORMIN 1000 mg filmtableta	Merck Sandoz Merck Serono Ország	metformin
MERCKFORMIN XR 500 mg retard tabletta	Merck Sandoz Merck Serono Ország	metformin
MERCKFORMIN XR 750 mg retard tabletta	Merck Sandoz Merck Serono Ország	metformin
METFOGANMA 850 filmtableta	Worwag Pharma	metformin
METFOGANMA 1000 mg filmtableta	Worwag Pharma	metformin
METFORMIN 1a Pharma 850 mg filmtableta	1a Pharma	metformin
METFORMIN BIUFESIN 850 mg filmtableta	Biofish Pharmaceuticals	metformin
METFORMIN BIUFESIN 1000 mg filmtableta	Biofish Pharmaceuticals	metformin
METFORMIN MYLAN 850 mg filmtableta	Generics UK	metformin
METFORMIN MYLAN 1000 mg filmtableta	Generics UK	metformin
STADAMEL 1000 mg filmtableta	STADA Arzneimittel	metformin
VELMILIA 50 mg/1000 mg filmtableta	Merck Sharp & Dohme	metformin

Inzulinszekréciót fokozó szerek

Szulfanilurea-típusú szerek (pl. glipizid, glimepirid) és a *nem szulfanilurea-típusú* (pl. nateglinid) a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek felszínén a káliumszatomnak zárása révén fejtik ki hatásukat.

hypoglykaemia

testsúly-növekedés

Hatástartam-különbségek

200 µmol/l fölötti szérumkreatinin-szint és/vagy a mért vagy számított GFR < 60 ml/min értéke esetén a gliquidon adása sem javasolható.

A HbA_{1c} értéket monoterápiában adva mintegy 1,5%-kal csökkentik.



Inkretinmimetikumok és inkretinhatást fokozó szerek.

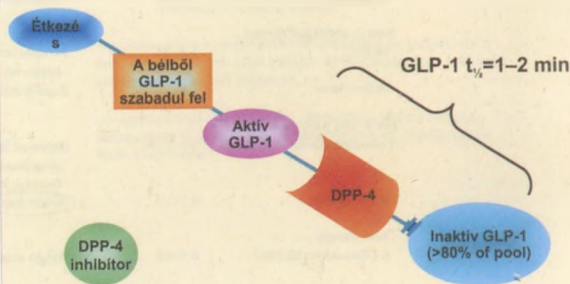
A humorális inkretinhatásért két hormonszerű peptid, a

- glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1) és a
- glukóz-dependens inzulinotrop peptid (GIP) felelős.

Az elfogyasztott étel szénhidrát komponensének hatására szabadulnak fel.



Inkretinmimetikumok és inkretinhatást fokozó szerek.



DPP-4-inhibitorok: peptidáz-4, GLP-1-hormon-szerű peptid-1
Adapted from Rohlfing P et al. Diabetes 2002; 51 (Suppl 1): A26 Abstract 160-OR
Adapted from Deacon CF et al. Diabetes 1995; 44: 1120-1121.

Inkretinmimetikumok és inkretinhatást fokozó szerek.

1. Inkretinhatás fokozók, DPP-4 gátlók (gliptinek)

Sita- és vildagliptin

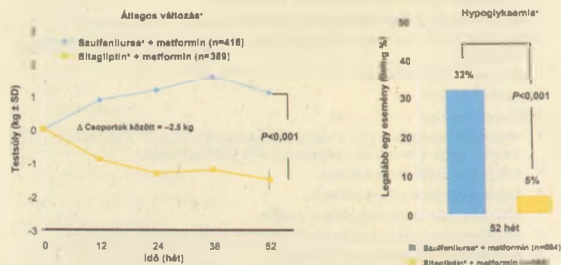
Nem okoznak hypoglykaemiát, testsúly-semlegesek

HbA_{1c} -értéket csökkentő hatás (monoterápiában)

0,5–0,8%

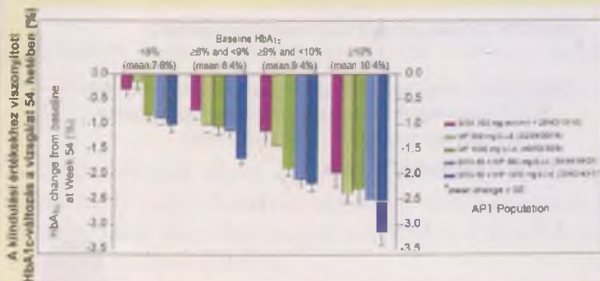
Hatásuk: vércukorszint-függő

A sitagliptin-metformin kombináció mellett a súlyvesztés és a hypoglykaemia



*Gliptid (max 20 mg/nap); [†]Sitagliptin 100 mg/nap metforminnal (≥1500 mg/nap); 52 hét testsúlyváltozás: -2,6 kg (gliptid); +1,1 kg; sitagliptin: -1,6 kg, P<0,001
Nauck és mtsai. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194-205

HbA1c-változás a kiindulási értékek függvényében



Goldstein BJ et al: *Diabetes Care* 30: 1979–1987, 2007

Dipeptidil-peptidáz-4-inhibítort tartalmazó készítmények

- GALVUS 50 mg tabletta vildagliptin
- JANUVIA 100 mg filmtabletta sitagliptin
- XELEVIA 100 mg filmtabletta sitagliptin
- EUCREAS 50 mg/850 mg filmtabletta vildagliptin, metformin
- EUCREAS 50 mg/1000 mg filmtabletta vildagliptin, metformin
- JANUMET 50 mg/1000 mg filmtabletta sitagliptin, metformin
- VELMETIA 50 mg/1000 mg filmtabletta sitagliptin, metformin

Inkretinmimetikumok és inkretinhatást fokozó szerek

2. Inkretinmimetikumok

A. GLP-1-agonisták (exenatid)

- Fokozza a glukóz-dependens inzulinválasztást
- Glukóz-dependens módon csökkenti a posztprandliális glukagonszekréciót,
- Lassítja a gyomorürülést, elősegítve ezzel a teltségérzés kialakulását és a
- Csökkenti táplálékfelvételt.

parenterálisan adagolható

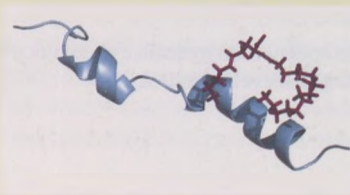
HbA_{1c}-értéket csökkentő hatás (monoterápiában alkalmazva) 0,5–1,0%-ra tehető



arizonai óriásnyíl

2. GLP-1 analógok - liraglutid

Szubkután adagolható, napi 1×
csökken a testsúly, kicsi a hypoglykaemia veszélye



Tiazolidindionok

Inzulin-szenzitíváló gyógyszerek (rosiglitazon és pioglitazon)
Monoterápiában adva 0,5-1,4%-kal csökkentik a HbA_{1c}-szintet.

Ellenjavallt:

- súlyos vese-, illetve májműködési zavarban,
- NYHA I-IV. stádiumú keringési elégtelenség.

Magyarországon a tiazolidindionok nem adhatók együtt inzulinnal.

Hatásmechanizmus:

- stimulálják a peroxiszóma proliferátor aktivátor receptor- γ -t (PPAR- γ),
- növelik az exogén és endogén inzulin iránti érzékenységet az izom és a zsírszövetben, valamint a májban.

Mindkét vegyület növeli a testsúlyt, perifériás vizretenciót okoz (oedema alakulhat ki), és mindkét vegyületnél leírták a kongesztív szívelégtelenség kialakulását.

Alfa-glukozidáz-gátlók



A vékonybélsejtek kefeszegélyén gátolják az összetett szénhidrátok lebontását végző alfa-glukozidáz enzimet, így lassítják az abszorpciót.

A HbA_{1c}-értéket monoterápiában adva mintegy 0,5-0,8%-kal csökkenti.

Gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat okoz.

Az előforduló hypoglykaemia megszüntetésére glukózt kell használni.



Amilin-analógok

Pramlintid - a humán amilin szintetikus analógja

Hatása:

- > csökkenti a plazmaglukagon-szintet,
- > késlelteti a gyomorürülést
- > csökkenti az étvágyat

Csökkenti a posztprandiális hyperglykaemiát és súlycsökkenést okoz.

Főleg 1-es típusú és 2-es típusú cukorbetegeknek étkezés előtt

Injekció

Az inzulin adagja 50%-kal csökkentendő a kezelés elkezdésekor.

A HbA_{1c}-értéket monoterápiában adva mintegy 0,5–1,0%-kal csökkenti.

Hazánkban nincs forgalomban.

Gyomor-bélrendszeri mellékhatásai vannak. Ára egyelőre magas.

Új hatásmechanizmusú, klinikai bevezetés előtt álló, reményt keltő gyógyszerek a T2DM kezelésében

Szelektív nátrium-glukóz kotranszporter gátlók –

dapagliflozin, vagy a sergliflozin – igen specifikus, szelektív SGLT2-inhibitorok, dózisfüggő mértékben glukozuriát indukálnak, így csökkentik a vércukorszintet.

Kevésbé hipoglikemizáló hatás.



Bromokriptin

dopaminreceptor-agonista



Epesav-kötő gyanták

Az epesav-kötő gyanták csökkentik a vércukorszintet. Pl. kolestevelám hidroklorid

Összefoglalva

A betegek kezelése során javasolt elérni és fenntartani a 7%-os HbA_{1c}-t.

Kezdőterápia: életmód-módosítás és metformin.

Módosítás: relatíve gyorsan, ha nem elég hatékony a kezelés, azaz a terápiás célt nem közelítettük meg.

> A vércukorszint kezelésére kidolgozott algoritmusokban nagy, jól tervezett klinikai vizsgálatokból származó elemek szerepelnek.

> a kezelésére jelenleg használatos gyógyszerek egy részénél még nem készültek el azok a magas evidenciaszintű vizsgálatok, melyek alapján megfelelő ajánlást lehetne megfogalmazni egyes gyógyszerek hatékony és veszélytelen alkalmazásáról.

A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK KEZELÉSÉNEK KIHÍVÁSAI

Dr. Nagy Erzsébet

Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórháza, Kardiometabolikus Centrum, Diabetológia

A cukorbetegség olyan endokrin betegségnek tekinthető, mely nagy kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással jár, s így joggal sorolható a kardiovaszkuláris kórképek közé is.

Prevalenciája világszerte emelkedő tendenciát mutat, s 2025-re már kb. 300 millió beteggel kell számolni, akiknek 90%-a 2-es típusú cukorbeteg lesz. Az IGT-s betegek számáról nincsenek pontos adatok, de az biztosan állítható, hogy többen vannak, mint a manifest 2-es típusú cukorbeteg. Ebből viszont feltételezhető, hogy a glukóz-anyagcsere zavara miatt vaszkulárisan veszélyeztetett emberek száma lényegesen nagyobb, mint a WHO által prognosztizált 300 millió, s jelentős népegészségügyi teher világszerte. Már napjainkban is jelentős terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre, s ismerve az epidemiológiai adatokat, az évek folyamán folyamatos további növekedés várható. Ennek ismeretében a megfelelő megelőzés és gondozás prioritást kellene hogy élvezzen a népegészségügyi programon belül.

A cukorbetegség közvetlen költségeiről tavaly megjelent egy közlemény, mely szerint hazánkban az ismert mintegy 500 000 cukorbeteg egészségügyi ellátására fordított társadalombiztosítási összkiadás 2008-ban 152 milliárd forint volt, ami a bruttó hazai össztermék 0,65%-a. A társadalombiztosítás által finanszírozott közvetlen egészségügyi kiadás az Egészségbiztosítási Alap természetbeni ellátásokra fordított kiadásainak 13%-át tette ki, az egy cukorbetegre fordított átlagos kiadás 136,7 ezer és 715,3 ezer forint között volt, mely az életkortól, az alkalmazott terápiától és a szövődmények meglététől függött. A kiadások zömét a gyógyszerköltség és az aktív fekvőbeteg-ellátás tette ki. A tényleges költségek azonban még ennél is magasabbak, mivel a felmérés nem vette figyelembe sem a betegszállítás költségeit, sem a háziorvosi ellátás költségét a fejkvótaalapú finanszírozás miatt. További bizonytalanságot jelent, hogy a jelenleg használt BNO-kódok nem minden esetben alkalmazhatók pontosan.

A cukorbetegség a kardiovaszkuláris mortalitás független kockázati tényezője, a stroke háromszor, a koszorúér-eredetű halálozás 3–5-ször, az alsó végtagi amputáció 15-ször (!) gyakoribb, mint nem a diabeteses egyéneknél. Az érszövődmények kialakulásának kockázata nemcsak manifest diabetesben, hanem már a csökkent glukóztolerancia – IGT – stádiumában is szignifikánsan nő, így már ezeket a betegeket is magas veszélyeztetettségűnek kell tekinteni.

Az atherosclerotikus elváltozások azonban már a manifest diabetes kialakulása előtt is megvannak. A 2-es típusú cukorbeteg átlagosan 10–15 évvel rövidebb ideig élnek, mint a nem diabeteses kortársaik. A korai halál 75–80%-áért valamilyen makrovaszkuláris szövődmény a felelős, a vezető halálok a szívinfartus. A cukorbeteg vaszkuláris katasztrófáinak nemcsak a gyakorisága nagyobb, hanem a kimenetele is szignifikánsan súlyosabb, mint a nem diabeteseseké! Patológiai tanulmányok adatai alapján a coronari sclerosis prevalenciája cukorbetegekben 45–70%, nem-cukorbetegekben 8–30%. A cukorbetegségre jellemző kardiovaszkuláris morbiditási adatokért az ún. coronaria-eredetű rizikófaktorok halmozott előfordulása a felelős. 2TDM-ben a hyperinsulinaemia, az azzal összefüggő hyperlipidaemia, hypertensio, centrális típusú elhízás, a metabolikus X-szindróma, és az ezek következményeként kialakuló macroangiopathia igazoltan jelen van már hosszú évekkel a szénhidrát-anyagcsere kimutatható zavara előtt, sőt ami még fontosabb, az akcelerált atheromatosis nemcsak kifejlődik a cukorbetegség manifestálódása előtt, hanem komplex anyagcserezavar figyelhető meg, amely gyakran macroangiopathiás szövődmény képében – cerebrovaszkuláris történés, szívinfartus – jelenik meg.

Hogyan gondozzuk a 2-es típusú cukorbetegünket?

A cukorbeteg kezelés a megfelelő, egyénre szabott glykaemiás kontroll biztosítása mellett a társult kockázati tényezők célértékre történő kezelését kell hogy jelentse. Nem korlátozódhat csupán a panaszmentesség és a megfelelő életminőség biztosítására, hanem a kis- és nagyér-szövődmények megelőzése, a keringési kockázat mérséklése, a már kialakult – és még reverzibilis – károsodások visszafordítása, a súlyosabb szövődmények további progressziójának megállítás vagy legalább lassítása a cél.

A klinikai gyakorlatban a globális kardiovaszkuláris kockázatbecslés és a holisztikus szemléletű terápia széles körű elterjedése figyelhető meg. A napjainkban meghonosodó glukometabolikus kockázat megnevezés a metabolikus szindrómánál szélesebb körben értelmezi a kardiovaszkuláris kockázati tényezők együttes előfordulását. A hypertonia, dyslipidaemia, hyperinsulinaemia, hyperglykaemia károsító hatása egyaránt az endothelen összpontosul, s a hatások additív természetéből adódóan a károsodás már kisebb egyen-

kénti eltérések mellett érvényesül. A glykaemiás kontroll vonatkozásában a glukometabolikus paraméterek (éhomi és posztprandiális [pp.] vércukorszint, valamint a legelterjedtebben használt hosszú távú anyagcsere-mutató, a HbA_{1c}-érték) mindegyikét célértéken tartó kezelés alkalmazása kívánatos. Vizsgálatok bizonyították, hogy az éhomi hyperglykaemiával ellentétben a vércukorszint progresszív és független kockázati tényezőt jelentenek a kardiovaszkuláris mortalitás vonatkozásában is. Az akcelerált atherosclerosis és a fokozott kardiovaszkuláris halálozás növekedéséért a posztprandiális vércukorszint kóros mértékű emelkedése a felelős. Az optimális glukózkontroll eléréséhez az éhomi és a posztprandiális hyperglykaemiát csökkentő kezelési módok egyaránt szükségesek, s a HbA_{1c} szintjétől függetlenül az éhomi és a posztprandiális hyperglykaemia kezelését egyszerűen kell elkezdni.

Feladatok a napi gondozás során

Hazánkban 2001-ben fogadták el a Népegészségügyi Programot, melynek fontos része (lenne) a populációs szintű rizikófaktor-intervenció. A korszerű prevenció lényege, hogy nem a klinikai betegségekre kell koncentrálni, hanem azokat a szubklinikus állapotokat kell befolyásolni, amelyekből a manifeszt klinikai betegség kialakul. A 2-es típusú diabetes megelőzésével a szív- és érrendszeri szövődmények megelőzését is várunk. A diabetes kezelésének hosszú távú célja a betegek tartós jó közérzetének biztosítása mellett a késői diabeteses szövődmények kialakulásának a megakadályozása, késleltetése, ami a (közel)normoglykaemiás vércukor-beállítással érhető el. A gyógyszeres kezelés négy legfontosabb eleme a megfelelő anyagcserehelyzet biztosítása, a hipertonia kezelése, a lipideltérések korrigálása és a thrombocytáaggregáció-gátló terápia. A CH-anyagcsere vizsgálata és eltéréseinek elemzése a kardiovaszkuláris veszélyeztetettség megítélése szempontjából kiemelkedő fontosságú. Napjainkban az ún. célérték-orientált kezelési elveket követve a nem-farmakológiai és farmakológiai kezelés során a legnagyobb terápiás haszon mellett a legkisebb mellékhatással rendelkező, legjobban tolerálható terápiára kell törekedni. A kezelés során a rendelkezésünkre álló készítmények palettája az utóbbi években jelentősen bővült, a szakmai irányelvekben, kezelési stratégiákban változások figyelhetők meg.

Kérdések, melyek megválaszolásra várnak:

- Mindenkinél ugyanolyan célértékek vannak?
- Mit kell figyelembe venni az egyénre szabott kezelés megtervezésénél?
- Mennyi az ideális HbA_{1c}-érték?
- Mikor kell mérni a posztprandiális értéket – 60 vagy 90 percnél?
- Mennyi a „jó” érték?
- Mindenkit abszolút normoglykaemiára kell állítani? – A hypoglykaemia egyik veszélye a reak-

tív szimpatikotonia, mely a következményes tachycardia és vérnyomás-emelkedés folytán elősegítheti a makrovaszkuláris katasztrófák – szívizom-infarctus, stroke – bekövetkeztét.

- Mikortól kell gondozni a betegeket?
- Ki gondozza a betegeket?
- Mikor? Kit? Hogyan kell szűrni?
- Jók, vagy változtatni kell a diagnosztikus értékeken?
- Mikor kell változtatni a kezelésen?
- Milyen az ideális kezelés?
- Milyen gyakorisággal kell ellenőrizni betegeinket?
- Milyen az ideális team-munka?

Jelen és jövő

A betegeknek az lenne a legjobb, ha betegségük legelején, a felfedezéskor szakrendelésen-szakambulancián vennék gondozásba őket. Sajnos ma Magyarországon az alapellátás, tárgyi és személyi feltételek hiányában, a legjobb szándék mellett sem alkalmas a megfelelő diétás-életmód oktatásra és annak ellenőrzésére. Tapasztalat, hogy többéves cukorbetegség-tartam, többszöri gyógyszerelváltás után a szakrendelésre kerülő betegek jelentős része sosem részesült dietetikus általi diétás-oktatásban, sosem kaptak életmódi tanácsokat. Enélkül azonban a legmodernebb hatóanyaggal sem lehet tartós eredményt elérni. Amennyiben rövid időn belül a járóbeteg-szakrendelői ellátás finanszírozását nem változtatják meg, a mennyiségi-minőségi munka óhatatlanul a mennyiség irányába fog eltolódni a minőség rovására. A szakrendelések megfelelő bővítésével lehetőség nyílna arra, hogy minden cukorbeteg betegségének legelején bekerüljön a gondozásba, s egyénre szabott terv alapján – 3 havonta, félévente, évente – kontrollon megjelenjen. A modern cukorbeteg-gondozás ma már nem jelenti „csupán” a vércukorszint ideális beállítását. A kardiovaszkuláris kockázat időben való felismerése és a hatékony gondozás érdekében elengedhetetlen a kardiális állapot felmérése is évente legalább egy alkalommal: EKG, a lipidstátus pontos meghatározása, a perifériás erek állapotának ellenőrzése, illetve rendszeres vérnyomás-ellenőrzés, szükség szerint ABPM vizsgálattal kiegészítve.

A kardiovaszkuláris prevenció gyakorlata a háromszintű integrált modell ismeretében komplex, holisztikus szemléletű terápia, magában kell foglalnia a kísérő betegségek kezelését is. A háromszintű piramis legalsó szintje az életmódbeli változások – táplálkozás, testtömeg, genetikai hajlam, pszichoszociális tényezők – összességét jelenti. A középső a kuratív szint, mely a rizikófaktorok – RR, vérzsírok, vércukor – célértékre való gyógyszeres beállítását jelenti. A nagy kockázat miatt a prevenció szintű ellátásnál a gyógyszereket a beteg aktuális paramétereitől függetlenül és fix céldózisban kell adni. El kell(ene) jutnunk

oda, hogy a legalsó szintről a legmagasabb – preventív – szintű ellátást biztosítsuk betegeinknek.

E probléma fontosságát felismerve és elismerve hazánkban is elkezdődött a kardiometabolikus centrumok megalakulása, amelyek részben felvállalják a betegek komplex gondozását. Cél lenne, hogy a háziorvos-belgyógyász-diabetológus-hipertoniológus-lipidológus-kardiológus-dietetikus-nurse-edu-

kátor-gyógytornász szükség esetén kiegészülve érsebész-angiológus-bőrgyógyász-érsebész-podológus szakemberrel együttesen állítson fel egyénre szabott terápiás tervet. Egyelőre még gyerekcipőben járnak ezek a centrumok, de reméljük, hogy felnőnek a feladathoz, s hamarosan egységes – magas – színvonalú ellátást lehet biztosítani minden betegnek, függetlenül attól, hogy hazánk mely részében lakik.

AZ ANTIBIOTIKUMKEZELÉS AKTUALITÁSAI

Dr. Ludwig Endre

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Semmelweis Egyetem, Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

Az antimikrobás terápia a gyógyszerterápián belül ma az egyetlen oki terápia, ami annak tudható be, hogy az antimikrobás szerek farmakodinámiás hatása nem a humán sejtek, hanem a mikrobák ellen irányul. Ez a tény azonban azt is jelenti, hogy az antimikrobás gyógyszerek alkalmazása interferenciát jelent az élővilággal, és kiváltotta a XX. század legjelentősebb biológiai evolúcióját, a bakteriális rezisztencia kialakulását. A bakteriális rezisztencia nem más, mint a baktériumok adaptációja a megváltozott környezethez. Ezek az adaptációs mechanizmusok rendkívül hatékonyak, és a baktériumok óriási száma és gyors szaporodása következtében igen sikeresek is.

A modern medicina kialakulása és fejlődése következtében paradox módon egyre nagyobb az infekcióra fokozottan hajlamos népesség aránya (idősek, csökkent immunitásúak, vese- és májbetegségeket, malignus betegség miatt kezelték) a teljes népességben. Az egyre több infekció egyre több antibiotikumkezelést igényel, aminek következtében egyre nagyobb a bakteriális rezisztencia, és az általuk kiváltott infekciók kezelésére egyre kevesebb hatékony antibiotikum áll rendelkezésre. Ezt az ördögi kört eddig nem sikerült megszakítani. Jelenleg az alapvető konfliktust az jelenti, hogy egyre több a rezisztens kórokozó, ugyanakkor egyre kevesebb az antibiotikum. Ez részben annak tudható be, hogy a gyógyszerfejlesztés összességében belül az antibiotikumfejlesztés az elmúlt 15 évben jelentősen visszahátrékkedett. Egy nemrég közzétett felmérés szerint a jelenleg a gyógyszeriparban fejlesztés alatt álló több mint 500 molekula közül mindössze 5 antibakteriális hatású készítmény van.

Nemzetközi szinten jól észlelhetően realizálódott a veszély,¹ és számos különböző, de egy irányba ható trend tapasztalható a veszélyhelyzet elhárítására: a mikrobiológiai gyorsdiagnosztika fejlesztése, az infektológiai szaktudás integrálása a mindennapi orvosi gyakorlatba, infekciókontroll és az antibiotikumfelhasználás racionalizálására törekvések együttesen, valamint az antibiotikumfejlesztés felgyorsítása, illetve a törzskönyvezés és forgalmazás modernizálása.

Sajnálatos, hogy hazánkban sem hatósági, sem klinikai szinten nem realizálódott a veszélyhelyzet. Az elmúlt évtizedek történései kifejezetten elmaradtak, vagy ellentétes irányban hatottak, mint a nemzetközi trendeknek: a mikrobiológiai diagnosztika elérhetősége csökkent, amit elsősorban a klinikusi igénytelenség tett lehetővé, általános a klinikusi érdektelenség

az infektológiai szaktudás integrálásában, a kórházi struktúra és személyzet hiánya kedvez a nozokomiális infekciók kialakulásának, és az általánossá vált szemlélet elutasítja a drágább, de egyébként szakmailag adekvát antimikrobás terápia alkalmazását.

Az antibiotikumok fejlesztésének történetében eléggé jól megkülönböztethető három fázis: az első az 1940-es évektől a 80-as évekig terjed, ami alatt a rezisztencia még nem volt annyira előtérben álló probléma, a fejlesztés az újabb és egyre szélesebb spektrumú antibiotikumok forgalomba hozatalát célozta. A 80-as évek végén úgy tűnt, hogy elegendő antibiotikum áll rendelkezésre a Gram-negatívokkal szemben, és a megjelenő multirezisztens Gram-pozitívok elleni fejlesztés került előtérbe. Ezt követően az antibiotikumfejlesztés zsugorodó össz volumenében belül a Gram-pozitívok ellen ható antibiotikumfejlesztés dominált. A helyzetet jól jellemzi, hogy az utolsó új antibiotikumcsoport a 90-es évek közepén került forgalomba, és az ezredforduló óta a Gram-negatívokkal szemben mindössze egy újnak tekinthető tetraciklinderivátum, a tigecklin került piacra.

A jelenlegi helyzet értékelése kapcsán megállapítható, hogy bár helyi szinteken a rezisztens törzsek terjedése és aránya megállítható és csökkenhető, de globálisan az antibiotikumrezisztencia mértéke emelkedik, és csak arra törekedhetünk, hogy a jelenleg elérhető antibiotikumok ésszerű alkalmazásával és hatékony infekciókontrollal lassítsuk ezt a folyamatot addig, amíg újabb antibiotikumok kerülnek forgalomba.

A viszonylag fejlett egészségüggyel rendelkező országokban a methicillin-rezisztens staphylococcusok, és a multirezisztens Gram-negatívok jelentik a leggyakoribb komoly problémát. Természetesen a *Mycobacterium tuberculosis* vagy a maláriát okozó plazmódiumok rezisztenciája sem elhanyagolható gond. Miután itthon az előbbi két multirezisztens kórokozó okozza a legtöbb problémát, ezekkel foglalkozunk részletesebben.

MRSA (methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*)

A *Staphylococcus aureus* a penicillin felfedezése után néhány éven belül rezisztenssé vált a penicillinszárma-zékokkal szemben. Ez a rezisztencia béta-laktamáz-termelésen alapul, és a gyógyszerfejlesztés a béta-laktamázzal szemben stabil penicillinszárma-zékokkal (methicillin, oxacillin, flucoxacillin), majd később a béta-laktamáz-gátlókkal kombinált penicil-

linszárma-zékokkal, illetve a kefalosporinok kifejlesztésével oldotta meg ezt a problémát. A methicillinre is, tehát a kifejezetten staphylococcus-ellenes penicillinekkal szemben is rezisztens staphylococcusok a 70-es években kezdtek el terjedni az invazív medicina kialakulásával. A methicillinre rezisztens törzsek terjedése a 80-as évek elejétől észlelhető, országokként különböző mértékben. Az elmúlt 5 évben Magyarországon is jelentősen emelkedett az MRSA gyakorisága, jelenleg az intenzív osztályokon izolált *S. aureus* törzsek mintegy 25%-a methicillin-rezisztens.

A staphylococcusok methicillin-rezisztenciája a baktérium sejtfalában lévő penicillinkötő hely megváltozásán alapul, és rezisztenciát okoz az összes béta-laktám antibiotikummal szemben. Az MRSA számos, teljesen más szerkezetű antibiotikumra (aminoglikozidok, fluorokinolonok) is rezisztens lehet. Jellegzetes nozokomiális kórokozó, mely a fertőzött vagy kolonizált betegekkel, az egészségügyi személyzet kezével, tárgyakkal terjed, ennek megfelelően izolálással, a higiénés rendszabályok szigorú betartásával lehet gyakoriságát csökkenteni. Az előbb ismertetett, és mára HA-MRSA (hospital-acquired MRSA) rövidítéssel jelzett klasszikus MRSA mellett az utóbbi 5 évben terjed a CA-MRSA (community-acquired MRSA) is, melyre más epidemiológia és rezisztenciatalajdonások vonatkoznak. Ez Magyarországon még ritka.

Az MRSA okozta infekciók letalitása nagyobb, mint az MSSA (methicillin-érzékeny *S. aureus*) által kiváltott fertőzéseké, amit nem az MRSA nagyobb patogenitása, hanem a mikrobiológiai diagnózis és az ezen alapuló terápia késése, a beteg sokszor súlyos alapbetegségei, és az igazán hatékony antibiotikumterápia hiánya okoz.

A szisztémás MRSA-infekciók standard kezelését évtizedek óta a glikopeptidok, elsősorban a vancomycin jelenti, a teicoplanin alkalmazása kevésbé terjedt el. A glikopeptidok a staphylococcusokkal szemben baktericid hatásúak, de a baktériumölő hatásuk gyengébb, mint a béta-laktámoké az MSSA ellen. A vancomycin hátránya potenciális nephro-, ototoxicitása, a teicoplanin jóval kevésbé nephrotoxikus. A teicoplanin javallt károsodott vesefunkciójú betegekben, illetve más potenciálisan nephrotoxikus gyógyszer együttes adása esetén. A vancomycin rutin adagolása jó vesefunkciójú beteg esetében 2×1 g, a hazai gyakorlatban a szérumszint ellenőrzésére csak kevés intézményben történik meg. A teicoplanin szokásos dózisa az első napi 2×400 mg után napi 400 mg, de feltehetően ennél nagyobb dózisosokra van szükség, illetve esetében is felmerül – a hatékonyság biztosítása céljából – a szérumszint ellenőrzésének igénye (minimumkoncentráció 10–15 mg, endocarditisben 15–20 mg/l)

Az MRSA-infekciók vancomycinterápiájával kapcsolatosan általánosságban két fontos szempontot kell megemlíteni.

MSSA ellen a staphylococcus-ellenes béta-laktám antibiotikumok (elsősorban oxacillin, flucloxa-

cillin, cefazolin), hatékonyabbak, mint a vancomycin: MSSA bacteriaemiában, endocarditisben a vancomycinnel elért klinikai eredmények lényegesen rosszabbak a béta-laktámokénál. Ezért vancomycin alkalmazása methicillin-érzékeny staphylococcus ellen nem javasolt.

A megfelelő terápia késése MRSA okozta súlyos infekciókban ugyanúgy rontja a beteg túlélésének esélyeit, mint Gram-negatívok okozta súlyos sepsisben vagy septikus shockban.

A fentiek aláhúzzák a korai mikrobiológiai diagnózis meghatározó fontosságát: az MRSA-ellenes kezelést minél előbb el kell kezdeni, ugyanakkor MSSA-infekcióban a beteg kezelési esélyei jobbak béta-laktám alkalmazása esetén.

Az MRSA glikopeptid-terápiájával kapcsolatban újabb problémák merültek fel. Egyrészt az újabb vizsgálatok szerint az 1,5 mg/l feletti vancomycin MIC értéknél a vancomycin-kezelés eredményessége jelentősen csökken, másrészt különböző megfigyelések szerint az MRSA vancomycin-érzékenysége csökkenő tendenciát mutat (emelkedő MIC-értékek). Ezek alapján az MRSA kezelésével kapcsolatban terápia megközelítés változóban van: az MRSA = 2×1 g vancomycinkezelés a továbbiak nem tartható. Ez vonatkozik a teicoplaninra is.

Mai álláspont szerint:²

- szisztémás, bacteriaemiával járó infekcióban a laboratóriumtól elvárható az MRSA MIC-értékének meghatározása;
- a vancomycin-terápia során az antibiotikumszintet monitorozni kell, és az adagolást úgy irányítani, hogy a vancomycin minimum (a következő esedékes dózis előtt mért) koncentrációja 15–20 mg/l között legyen;
- amennyiben az MRSA vancomycin MIC értéke 1,5 mg/l vagy nagyobb, más antibiotikumok alkalmazása jön szóba. A Magyarországon elérhető MRSA ellen hatékony antibiotikumok a számos külföldön már forgalomban lévő, illetve regisztrálás alatt álló molekulák közül (fusidinsav, daptomycin, telavancin, ceftobiprol) a tige-ciklin, illetve az egyedi import alapján beszerezhető linezolid.

ESBL-termelő baktériumok által okozott infekciók kezelése

Az ESBL (széles spektrumú béta-laktamáz enzim) kifejezés a béta-laktamáz enzimek egyik legjelentősebb csoportját jelöli, több mint 300 ismert típusa van. Plazmidokkal terjed, elsősorban a *Klebsiella pneumoniae* és az *Escherichia coli* törzsek termelik, de számos más törzs is, mint az *Enterobacter speciesek*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* is lehet ESBL-termelő. Miután elsősorban a bélbaktériumok csoportjába tartozó baktériumok képesek ESBL-termelésre, érthető, hogy a béltraktust kolo-

nizálják, elsősorban a székleettel, illetve szennyezett kézzel, tárgyakkal, eszközökkel, élelmiszerekkel terjednek, gyakran okoznak nozokomiális járványokat, de sporadikusan is előfordulnak. Megjelenésük kiszámíthatatlan, a beteg anamnézisében nem mindig szerepel olyan ismert rizikófaktor, mint előzetes kórházi kezelés vagy kefalosporin alkalmazása. A hazai adatok alapján az ESBL-termelő törzsek az összes izolátum 5–10%-át teszi ki.

Az ESBL jelentősége a következő:

- a carbapenemek (ertapenem, imipenem, meropenem) kivételével az összes béta-laktám antibiotikummal szemben klinikai rezisztencia áll fenn,
- ellentmondás van az *in vitro* érzékenység és az *in vivo* hatékonyság között (a laboratóriumban észlelt antibiotikumhatásosság nem váltható át klinikai hatékonysággá),
- az ESBL-termelő törzsek gyakran mutatnak társrezisztenciát más antibiotikummal (pl. fluorokinolonokkal, aminoglikozidokkal) szemben.

A klinikai tapasztalatok alapján bizonyított vagy feltételezhető ESBL-termelő baktériumok okozta szisztémás infekciókban csak a carbapenem-származékok alkalmazása elfogadható.³ Alternatív antibiotikumként szolgálhat intraabdominális és bőr-, lágyrészfekciókban a tigecciklin. Húgyúti infekciókban *in vitro* érzékenység esetén alkalmazhatók a fluorokinolonok, nitrofurantoin, amoxicillin/klavulánsav.

Az ESBL-termelő Gram-negatívok megjelenése rendkívül beszűkíti a súlyos infekciók kezelésének lehetőségét, és nyilván a carbapenemek túlhasználatához vezet. Ezért legalább annyira fontos az infekciók megelőzése (higiéné, izolálás, racionális antibiotikumalkalmazás), mint a betegek adekvát kezelése.

Multirezisztens *E. coli*

Az *Escherichia coli* az egyik leggyakoribb humán patogén, jellemzően húgyúti, intraabdominális vagy enterális kórokozó, de gyakran okoz szisztémás infekciókat is. Az ismert etiológiájú sepsisek 40–50%-át *E. coli* okozza. Mint antibiotikummal könnyen kezelhető patogént tartjuk számon, és ez így is volt évtizedeken keresztül, de az elmúlt 10 évben az *E. coli* antibiotikumrezisztenciája is egyre több problémát okoz, jelenleg még főleg az ambuláns betegellátásban (1. táblázat).

Jól ismert, hogy az *E. coli* törzsek mintegy 25%-a rezisztens trimetoprim/sulfamethoxazolra, és ez változatlan maradt az antibiotikum jelentősen csökkenő

alkalmazása ellenére. Ugyanez vonatkozik a tetraciklinre. Az újabb problémát az *E. coli* emelkedő amoxicillin/klavulánsav, illetve fluorokinolon-rezisztenciája okozza.

Az amoxicillin/klavulánsav kombinációban lévő klavulánsav mint béta-laktamáz-gátló korábban igen hatékonynak bizonyult az *E. coli* törzsek által termelt béta-laktamázok ellen. Az elmúlt 5–7 évben azonban olyan béta-laktamáz-termelő törzsek terjedtek el Magyarországon, amelyekkel szemben a klavulánsav, illetve a többi béta-laktamáz-gátló, így a sulbactam is hatástalan. A statisztikai adatok szerint a rezisztens törzsek aránya már 15–20%-ra tehető. Ugyanilyen gond az *E. coli* fluorokinolonrezisztenciájának jelentős növekedése. Míg 1990-ben gyakorlatilag nem volt fluorokinolonrezisztens *E. coli*, ma már a rezisztencia, többé-kevésbé a fluorokinolon alkalmazás növekedésével párhuzamosan, 15%-fölé emelkedett. Ha elfogadjuk azt az alaptételt, hogy súlyos infekciókban olyan antibiotikumot kell adni, ami legalább 90%-os valószínűséggel hatékony lesz, akkor arra a következtetésre kell jutnunk, hogy urosepsisben, sebészi peritonitisben, köves cholecystitisben a fluorokinolonok és a béta-laktamáz stabil aminopenicillin kombinációk empirikus adása nem jön szóba, gyakorlatilag csak a 2. és 3. generációs kefalosporinok és a carbapenemek maradnak. Viszont az is jól ismert, hogy a kefalosporinok nagymértékű alkalmazása elősegíti az ESBL-termelő törzsek terjedését, és szelektálja az enterococcusokat.

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia egyre nagyobb mértékű, és különösen új antibiotikumok hiányában a magyar orvostársadalomnak is előbb-utóbb rá kell döbbsennie, hogy az antibiotikumok megszokáson alapuló alkalmazása nem járható út a továbbiakban – igen nagy veszteség nélkül.

Irodalom

1. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher F et al: The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Disease Society of America. Clin Inf Dis 2008; 46: 155-164.
2. Garau J, Bouza E, Castells J, Gudiol F, Harbath S: Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Clinical Microbiology and Infection 2009; 15: 125-136.
3. Paterson JM, Ko Wen-Chien, Gottberg A, Mahapatra S, Casellas JL, Goossens H, et al: Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Inf Dis 2003; 39: 31-37.

1. táblázat. Az *E. coli* törzsek rezisztenciája (%) Magyarországon 2007-ben az Országos Epidemiológiai Központ adatai alapján (www.oek.hu)

	Ampicillin	Amox/klav	Ceftriaxon	Ciprofloxacín	Tetraciklin	Sumetrolim
Összesített	46	13	3	15	32	22
Hemokultúra	53	16	7	25	36	30

AKUT VESEELÉGTELENSÉG KÓRFORMÁI

Dr. Tislér András

Semmelweis Egyetem AOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Definíció

- A vese működésének gyors, szignifikáns csökkenése (GFR ↓ >50% napokon belül)
- ami járhat a vizeletürítés csökkenésével vagy megszűnésével (oligo-anuriás)
- vagy normális, esetleg megnövekedett vizeletmennyiséggel (non-oliguriás).

Az akut veseelégtelenség (AVE) felosztása – 1. ábra

Prerenális (funkcionális) akut veseelégtelenség

- Hemodinamikai eredetű GFR-csökkenés (intraglomeruláris nyomás csökkenése) parenchyma-károsodás nélkül
- A veseelégtelenség megszűnik a hemodinamikai ok megszüntetésével
- Amennyiben hosszú ideig fennáll, akkor ischaemiás károsodást és akut tubuláris nekrozist okozhat
- Extracelluláris folyadékvesztés
 - vérzés
 - hasmenés, hányás, égési sérülés
 - excessív diuresis
- Csökkent effektív keringő volumen + oedema
 - szívelégtelenség, nephrosis
- Csökkent effektív keringő volumen + vazodilatáció
 - sepsis, anaphylaxia
- Intrarenális vazokonstrikció
 - hepatorenális szindróma
 - cyclosporin A, amphotericin B, hyperkalcemia
- ACE-gátlók, NSAI
- Oliguria
- Csökkent vizelet-Na-koncentráció (<10 mmol/l)
- FENa <1%
- Koncentrált vizelet (ozmolaritása a széruménál nagyobb)
- Vizeletfajsúly általában >1,020
- A BUN növekedése nagyobb, mint a kreatininé
- Negatív vizeletüledék (gyakori a hialincylinder)

Renális akut veseelégtelenség

- Akut tubuláris nekrozis – 85%
 - ischaemiás
 - toxikus (exogén és endogén)

- Akut tubulointerstitialis nephritis – 5–6%
 - gyógyszerek, sarcoidosis, SLE
 - infekciós (akut pyelonephritis, CMV, EBV)
- Glomeruláris – 5%
 - akut glomerulonephritis
 - vasculitis (ANCA pozitív)
 - microangiopathia: HUS, terhességi toxikózis
- Vaszkuláris – 2–3%
 - Koleszterol-embolizáció
 - a. renalis elzáródás, v. renalis thrombosis

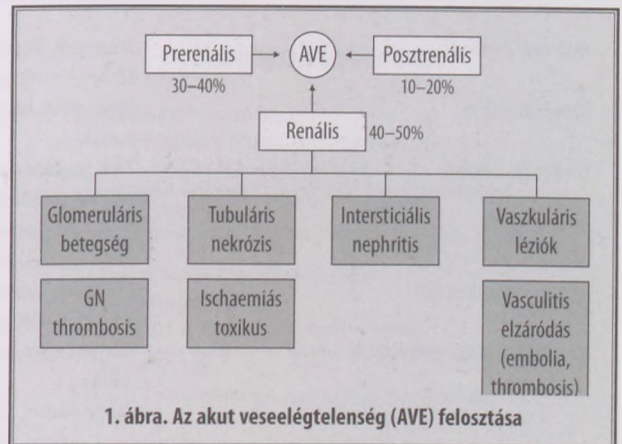
Akut tubuláris nekrozist okozó toxinok

- Endogén
 - sepsis
 - haem-pigment: haemolysis, rhabdomyolysis
 - húgysav
 - „tumorlízis”
- Exogén
 - kontrasztanyag
 - aminoglikozidok, vancomycin, cephalosporinok, szulfonamidok
 - organikus oldószerek: etilén-glikol, szén-tetraklorid,
 - nehézfémek: ólom, higany
 - cisplatin, amphotericin B, lithium, cyclosporin A, tacrolimus,
 - heroin, amfetamin

Kontrasztanyag okozta nephropathia

Rizikótényezők

- Krónikus veseelégtelenség



1. ábra. Az akut veseelégtelenség (AVE) felosztása

- Diabetese nephropathia
- Szívelégtelenség
- Volumen-depléció
- Atherosclerosis
- Hyperuricaemia
- Proteinuria

Megelőzés

- Hidrálás:
 - Salsol: 500–1000 ml, pre-poszt
 - 150 mmol/l NaHCO₃
- Nem-ionos, mérs. ozm. kontrasztanyag
 - iohexol: 600–800 mosm/kg
- Nem-ionos, izo-oszmotikus kontrasztanyag
 - iodixanol: 290 mosm/kg
- Minimális kontrasztanyag-mennyiség
- Acetil-cisztein: 2×600–1200 mg po. előző nap-tól
- MR, MR-angio

Akut tubuláris nekrozis – 2. ábra

- Nem alacsony vizelet-Na-koncentráció (>20 mmol/l)
- FENa >2–3%
- Ozmolaritás vizelet ≈ szérum
- Vizeletfajsúly általában ≈ 1,010
- Vizeletüledék: ún. ATN cylinder




2. ábra. Akut tubuláris nekrozis

Legfontosabb kezdeti kérdések – 1. táblázat

Kezelés

Csökkent effektív plazmavolumen + extracelluláris folyadékterhelés (kardiorenális szindróma)

- Nátrium- és vízbevitel megszorítása
- Optimalizált diuretikus kezelés
 - 180–240 mg furosemid /nap
 - furosemid folyamatos perfúzió 8–12 mg/óra
 - teljes nefronblokádnak (FSD / thiazid / spironolakton)
 - hyponatraemia esetén furosemid + 10%-os NaCl
 - vazopresszin-antagonista

Kezelés – ATN

- Volumenterhelés esetén próbálható furosemid
 - de nem javítja a GFR-t és nem gyógyítja a tubuláris nekrozist!
- Dialízis akut veseelégtelenségben
 - refrakter hypervolaemia
 - refrakter hyperkalaemia
 - refrakter acidosis
 - uraemiás tünetek
 - pericarditis
 - mérgezések (etilén-glikol, metanol)

Javasolt irodalom:

1. **Abuelo JG:** Normotensive ischemic acute renal failure. *New Engl J Med* 2007; **357**: 797.
2. **Hilton R:** Acute renal failure. *BMJ* 2006; **333**: 786.
3. **Lamire N, Van Biesen W, Vanholder R:** Acute renal failure. *Lancet* 2005; **365**: 417.
4. <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/AcuteKidneyInjury.aspx>

1. táblázat. Legfontosabb kezdeti kérdések

Akut vagy krónikus?

Obstrukció kizárva?

Euvolémiás a beteg?

Felmerül más, mint ATN?

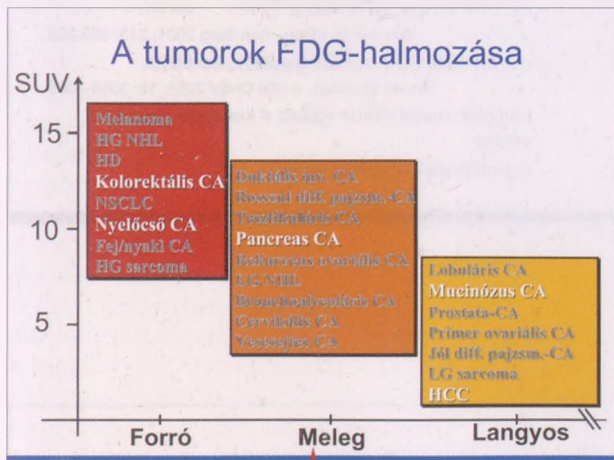
Nagyér-elzáródás, -embolizáció?

- Anamnézis, üledék, korábbi kreatinin,
- Kis heges vesék, (nem diabetesben)
- Hólyagtompulat, anuria,
- Hasi UH
- RR/P, juguláris véna, orthostasis, napi ürítés
- Aránytalan BUN-emelkedés
- Vizelet-Na-koncentráció (kivéve diuretikum)
- Próba folyadékkal
- Szisztémás jelek, immunvizsgálatok?
- Vizeletvizsgálat (proteinuria, haematuria, sejtcsillagok)
- Kiterjedt atherosclerosis, vaszkuláris intervenció
- Anuria
- Derékfájdalom, haematuria

A PET-CT DIAGNOSZTIKUS ÉRTÉKE

Dr. Lengyel Zsolt

PET Pozitron Diagnosztika Központ



Kolorektális rák

- Huebner és mtsai. J Nucl Med 2000; 41: 1177-89
 - FDG-PET, recidivakimutatás, metaanalízis
 - Szenszitivitás (Se): 97% (95–99%)
 - Specifititás (Sp): 76% (65–88%)
 - 29%-ban változtatott a kezeléseken (25–34%)
- Burger és mtsai. Radiology 2002; 225(suppl P): 242.
 - PET/CT vs. PET pontosabb stádiummeghatározás
 - 10% vs. 31% téves eredmény
- Flamen és mtsai. Eur J Cancer 2001; 37: 862-869.
 - Magas CEA, normális v. nem egyértelmű hagyományos képalkotás
 - Szenszitivitás és pozitív prediktív érték: 79% és 89 % (beteg), 75% és 79% (lézió)
 - 28%-ban változtatott a betegek sorsán

Kolorektális rák

- PET vs. PET/CT
 - pontosság: 79% vs. 86%
Cohade és mtsai., J Nucl Med 2003; 44: 1797-1803.
 - Se, Sp, Acc: 82, 65, 74% vs. 98, 96, 93%
Even-Sapir mtsai., Radiology 2004; 232: 815-822.
 - peritoneális áttétek
PET/CT, PET és CT: 78%, 57%, 42% Se
Even-Sapir és mtsai. Radiology 2004; 232: 815-822.
 - PET/CT vs. CT: 66% vs. 22% Se
Turlakow és mtsai., J Nucl Med 2003; 44: 1407-1412.

Kolorektális rák

- Primer daganat
 - Se ~100%: nagy daganatok esetén
 - Sp ~43%: gyulladás, élettani bélaktivitás
- Pre-malignus adenomák
- Incidentális, fokális FDG-dúsítások ~3%
 - 19% daganat, 42% rák megelőző állapot
 - gyulladás 17%, benignus lézió 8%, téves+13%
 - 28%-ban változtatott a beteg sorsán
 - Kamel és mtsai., J Nucl Med 2004; 45: 1804-10.

Kolorektális rák

- van Kouwen és mtsai. J Clin Oncol 2005; 23: 3713-3717.
 - primer tumorok differenciálása
 - méret és dysplasia foka – érzékenység
 - legalább 1 cm: 72%
 - low-grade: 33%
 - high-grade: 76%
 - carcinoma: 89%
 - Téves pozitívitás: IBD, fiziológiás mucosa-, lymphoid- és simaizom-FDG-felvétel, diverticulitisz
- preoperatív staging szerepe a PET-nek nincs

Kolorektális rák

- Terápia-hatékonyság
 - kis esetszám, biztató eredmények
 - FDG-felvétel mértékének változása?
 - abszolút értékek? (SUV) némileg ellentmondó eredmények
 - a komplett metabolikus válasz ≠ komplett patológiai válasz
 - kemoirradiáció utáni gyulladás
- Téves eredmények
 - mucinózus daganatok; kicsiny léziók; mikrometasztázisok; kevés, de életképes tumorsejt kezelés után
- PET/CT: staging és restaging pontosság 11% ↑

Nyelőcsőrák

- Áttétek detektálása, restaging, recidíva kimutatása
- T- és lokoregionális N-staging: EUS és CT
- Távoli áttét – metaanalízis
 - PET Se 71% (CT 52%), Sp 93% (91%)
van Vliet és mtsai., Br J Cancer 2008; 98: 547-557.
 - reszekábilisnak tűnő esetek akár 20%-ában
- PET T-stádium és FDG-felvétel közti összefüggés nem tisztázott
- Stagingre talán a PET/(CT) és a EUS-CT kombináció lehet a legoptimálisabb
- Terápiás következmény akár 38%-ban

Nyelőcsőrák

- Tumor FDG-felvételének mértéke – prognózis? (SUV 7)
- Terápia monitorizálása
 - <10% viabilis tumorsejt, cut-off 52% SUV ↓
Brucher és mtsai., Ann Surg 2001; 233: 300-309.
 - PET PPV 72%, NPV 100%
cut-off 45% SUV ↓, PET Se 89%, Sp 86%
Weber és mtsai., J Clin Oncol 2001; 19: 3058-3065.
 - komplett metabolikus válasz ≠ komplett patológiai válasz
 - cut-off érték? abszolút érték?

Nyelőcsőrák

- Műtét utáni betegkövetés

Table 2. Comparison of Sensitivity, Specificity, and Accuracy of FDG-PET and CT for the Detection of Recurrence in Esophageal Cancer

Site of recurrence	PET				CT			
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	NPV (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	NPV (%)
All*	100	85.3	90.7	100	65	91.2	81.5	81.5
Locoregional**	93.3	97.4	96.2	97.4	60	100	88.9	86.7
Distant*	100	89.4	92.5	100	66.6	92.1	84.9	87.5
Liver	75	100	98.1	98	50	96	92.5	96
Lung	57	97.9	92.5	93.8	71.4	95.7	92.5	95.7
Bone	100	100	100	100	33.3	100	92.5	92.3
Distant lymph node	88.9	95.5	94.4	97.7	55.5	100	92.5	91.8

NPV negative predictive value
* $p < 0.002$; ** $p < 0.05$
*Patient-by-patient analysis

Teyton és mtsai. J Gastrointest Surg 2009; 13: 451-8

Gyomorrák

- mintegy 20–40% nem FDG-avid
 - GLUT-1-expresszió ↓
 - mucinózus, peccsétgyűrű-sejtes
 - enterális vs. nem enterális típus: Se 83% vs 41%,
Stahl és mtsai. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 288-295.
 - jól v. közepesen differenciált vs. rosszul differenciált (diffúz növekedés)

Table 1. Proportion of FDG avid tumors in gastric cancer

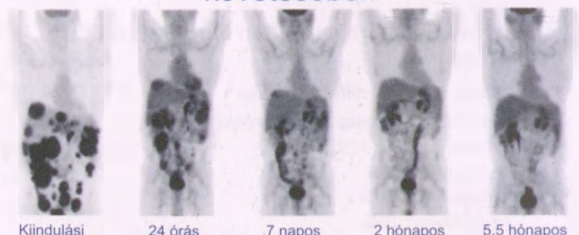
Study	N	No. evaluable	%
Ott 2000 ¹²	71	49	69
Shah 2000 ¹³	41	31	76
Syah 2000 ¹⁴	82	52	63
Wang 2000 ¹⁵	29	25	86
Rim 2000 ¹⁶	73	70	96
Chen 2000 ¹⁷	68	64	94
Yun 2000 ¹⁸	81	71	88
Jan 2000 ¹⁹	30	25	83
Michals 2004 ²⁰	85	64	75
Stahl 2003 ²¹	42	24	60
Ott 2003 ²²	44	35	80

Ott és mtsai.
Gastrointest Cancer Res
2008; 2: 287-94

Gyomorrák

- N-stádiummeghatározás
 - N1-N2: 34% (vs. CT N1 50%), N3: 50%
Yun és mtsai., J Nucl Med 2005; 46: 1582-1588.
- Recidíva kimutatása: túlélés PET+ vs. PET-
- A kezelés hatékonyságának megítélése
 - Se 77%, Sp 86%
 - A túlélés jó előre jelzője

FDG-PET az imatinib-kezelés követésében



Van den Abbeele, A.D., for the GIST Collaborative PET Study Group (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA, OSU, Portland, Oregon, Helsinki University Central Hospital, Turku University Central Hospital, Finland, Novartis Oncology). F18-FDG-PET provides early evidence of biological response to ST1571 patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST).
Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 362a

CT vs. PET vs. PET/CT GIST-ben

- A terápiás válasz leérése

	PET	PET/CT	CT
• 1 hónap	85%	95%	44%
• 3 hónap	100%	100%	—

Antoch és mtsai., *J Nucl Med* 2004; 45: 357-365.

Intrahepatikus léziók differenciálása

- Bohm és mtsai., *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 266-272.
 - PET, UH, CT: 82%, 63%, 71% Se
 - PET és MRI Se (82%), Sp (96%) hasonló értékek
 - primer daganat extrahepatikus áttéte
PET vs. MRI: Se 63 vs. 40%, Sp 60 vs. 50%

HCC - FDG

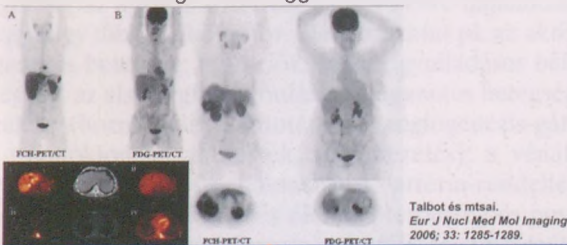
- a glukóz-6-foszfataz aktivitástól függő FDG-felvétel, ill. a dúsítás mértéke és a grádus között korreláció
- érzékenység: 50–75%
- ismert, közepesen vagy alacsonyan differenciált HCC-k eseteiben alkalmazható stádiummeghatározásra, a kezelés hatékonyságának leérése, ill. a recidiva kimutatására
- Wudel LJ. és mtsai., *Am Surg* 2003; 69: 117-124.
 - 91 HCC-s beteg, FDG-PET érzékenység: 64%
 - A PET 28%-ban változtatta meg a kezelési stratégiát

HCC - ¹¹C-acetát

- lipidszintézis
- biokémiai utak, melyek a fokozott felvételhez vezethetnek
 - Szent-györgyi–Krebs-ciklusban való részvétel (acetyl-CoA)
 - Acetyl-CoA előállítás szabadszirsav-képzéshez
 - hemszintézisben glicinnel való egyesítés
 - koleszterolszintézis citrátan keresztül
- Ho és mtsai., *J Nucl Med* 2003; 44: 213-221.
 - 23 HCC-s beteg, ¹⁸F-FDG és ¹¹C-acetát PET
 - érzékenység: acetát – 87%, FDG – 47%, mindkét tracer – 100%
 - grádussal fordítottan arányos acetát-felvétel

HCC - ¹¹C-kolin, ¹⁸F-fluorokolin

- Foszfatidilkolin-szintézis
- Proton MRS – HCC-ben magas kolinszint
- Differenciáltsági foktól függő halmozás



Cholangiocarcinoma (FDG-PET)

- jó szenzitivitás és specificitás
- a perifériás daganatok FDG-felvétele intenzív
- a noduláris típusra érzékenyebb (vs. infiltratív)
- intrahepatikus daganatok
- lokoregionális áttétek detektálási hatékonysága kb. 10 – 20%
 - a daganat extrahepatikusan növekvő részének és a perihiláris nyirokcsomók nehezebb elkülönítése
- távoli áttétek kimutatása kiváló
- primer szklerotizáló cholangitisben CC megjelenését képes kimutatni
- 15–30%-ban változtatja meg a kezelési stratégiát

Anderson és mtsai., *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90-97
Fritscher-Ravens és mtsai., *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1277-1285
Kelding és mtsai., *Hepatology* 1998; 28: 700-706
Petrowsky és mtsai., *J Hepatol* 2006; 45: 43-50

Epehólyagrák

- incidentális felfedezés
- intenzív FDG-akkumuláció
- kiújulás kimutatása
- Anderson és mtsai. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90-97.
 - 14 beteg
 - érzékenység: elsődleges tumor – 78%
extrahepatikus áttét – 50%

Áttétek a májban

- gyomor, vastagbél, nyelöcső, tüdő, emlő
- Kinkel és mtsai., *Radiology* 2004; 224: 748-756.
 - Gyomor-bélrendszeri malignus daganatok májjátéteinek nem-invazív módszerekkel (UH, CT, MRI, FDG-PET) történő kimutatása – metaanalízis
 - specificitás minden módszernél ~85%
 - szenzitivitás: FDG-PET – 90%, MRI – 76%, CT – 72%, UH – 55%
- PET/CT jobb érzékenység, de csak FDG-avid áttétek esetén

Hasnyálmirigyrák

- Benignus – malignus elkülönítése
 - gyulladás, magas vércukor, GEP tumorok
 - FDG PET: Se 85%, Sp 84%
 - Euglykaemia esetén Se 98%, Sp változatlan
Zimny és mtsai., *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1997; 24: 678-682.
 - FDG-PET vs. CT
 - Se 92% vs. 85%, Sp 65% vs. 61%
 - vércukorszint hatása Se-re és Sp-ra
 - normális: 86% és 78%; emelkedett 42% és 86%

Hasnyálmirigyrák

- Gyulladás hatásának kiküszöbölése
 - két időpontos leképezés, kinetikai analízis
- PET vs CT vs PET & CT fúzió
 - Se 84,1% vs 76% vs 89,1%
 - LN áttétek Se: 26%, 26%, 32%
Lemke és mtsai. *J Nucl Med* 2004;45:1279-86
- Staging
 - glükóz szint, méret (1 cm), intrahepatikus cholestasis
 - májjátétek > 1cm: Se 97%, Sp 95%
- Terápia monitorizálás
 - FDG-felvétel hiánya - szignifikánsan hosszabb PFS és OS

GEP tumorok

Practice guidelines for GEP tumours: EANM Oncology Committee.
Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic workup

Diagnosis of primary tumour	Biological characterisation and pathology	Staging		
		Imaging	Follow-up of treated patients (clinically free of disease) and surveillance imaging	Restaging
Patient history Clinical evolution Conventional radiological imaging (X-ray, US, CT) Laboratory tests (hormones, tumour markers)	Histology Functional syndrome Neuroendocrine hormones, tumour markers ¹¹¹ In-pentetreotide scintigraphy or PET with neuroendocrine precursors 5-HTP, DOPA or FDG-PET in tumours without SST receptor expression or PET with neuroendocrine precursors 5-HTP, DOPA	Conventional radiological imaging (X-ray, US, CT, MRI) ¹¹¹ In-pentetreotide scintigraphy or PET with neuroendocrine precursors 5-HTP, DOPA or FDG-PET in tumours without SST receptor expression	Clinical evaluation Laboratory tests (neuroendocrine hormones, tumour markers) Conventional radiological imaging (X-ray, US, CT) ¹¹¹ In-pentetreotide scintigraphy or PET with neuroendocrine precursors 5-HTP, DOPA or FDG-PET in tumours without SST receptor expression	Conventional radiological imaging (X-ray, US, CT, MRI) ¹¹¹ In-pentetreotide scintigraphy or PET with neuroendocrine precursors 5-HTP, DOPA or FDG-PET in tumours without SST receptor expression

Bombardieri et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48: 150-163

BELGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIAI ÉS HEMATOONKOLÓGIAI BETEGSÉGEK VÉNÁS TROMBÓZISPROFILAXISA

Dr. Losonczy Hajna

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika

A vénás tromboembólia (VTE) világszerte az egyik legnagyobb népegészségügyi teher. Észak-Amerikában és Európában az éves incidencia: mély vénás trombózis (MVT): 160/100000, tüneteket okozó nem halálos pulmonális embolia (PE): 20/100000, boncolással igazolt PE: 50/100000. A betegség hosszú távú hatásai: recidíva; poszttrombotikus szindróma (az esetek egyharmadában) krónikus vénás elégtelenséggel); pulmonális hypertonia (4–5%-ban). A VTE a leggyakoribb, megelőzhető morbiditást és mortalitást okozó betegség. Számos esetben klinikai tünetek nélkül zajlik, ezért a diagnózis felállítása nehéz, és a betegség első tünete sokszor a hirtelen halál. A boncolással megállapított pulmonális embólia csak kevesebb mint 50%-ban került élőben diagnózisra. Posztmortem tanulmányok szerint a PE a kórházi halálozás 10%-át teszi ki, és ezek mindössze negyede történik műtétek után. Belgyógyászati betegeknel a boncolásnál megállapított PE esetén mindössze 26%-ban merült fel ez a diagnózis, 74%-ban nem gondoltak rá. A klinikai tüneteket okozó VTE 50–70%-a, a halálos PE-k 70–80%-a kórházban fekvő belgyógyászati betegeken alakul ki. A sebészeti beavatkozások VTE profilaxisa világszerte elfogadott és elterjedt, a betegek 59%-a (házánkban 87%-a) esetében. Ezzel ellentétben a belgyógyászati betegeknél nemzetközileg csak 48%-a (házánkban viszont csak 28%-a) kapja meg a megfelelő VTE-profilaxist. Ezért a figyelmet most a belgyógyászati betegségekben is 10–26%-ban előforduló VTE megelőzésére kell koncentrálni. Meg kell határozni azokat a betegcsoportokat, amelyek veszélyeztetettek és ezeket hatékony profilaxisban kell részesíteni, amelyre manapság már rendelkezésre állnak megfelelő farmakológiai és mechanikai módszerek.

VTE-kockázat szempontjából legfontosabb belgyógyászati betegségek a következők: az akut belgyógyászati betegség miatti hospitalizáció, a szívelégtelenség (NYHA III-IV), az obstruktív tüdőbetegség akut felángolása, az ágyhoz kötöttség és a VTE-re hajlamosító egy vagy több rizikófaktor jelenléte, mint pl. az aktív daganatos betegség; infekciók; sepsis; gyulladáshosztályos bélbetegség; az alsó végtag bénulása; a daganatos betegség kezelése (hormonális, kemoterápia, angiogenezis-gátlók, monoklonális antitestek, sugárkezelés); a vénák kompressziója (tumor, haematoma, artéria-rendellenesség); előzetes VTE; idős életkor; terhesség és post partum időszak; ösztrogéntartalmú orális fogamzásgát-

lás vagy hormonpótló kezelés; szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok; erythropoesist stimuláló készítmények; nephrosis szindróma; obesitas; centrális vénakövelődés; öröklött vagy szerzett thrombophilia.³

Belgyógyászati betegek tromboprofilaxisa

A profilaxis formáit az alapbetegséggel, a társbetegségekkel és a beavatkozásokkal összefüggő VTE, ill. a ritkán előforduló artériás trombózis kockázat kell hogy meghatározza.

Minden olyan akut belgyógyászati betegnek tromboprofilaxis ajánlott, aki

1. pangásos szívelégtelenség vagy
2. súlyos légzési elégtelenség miatt került kórházi felvételre, vagy
3. ágyhoz kötött és egy vagy több rizikótényező van jelen az alábbiak közül:
 - a.) aktív daganatos betegség, vagy ennek kemoterápiás kezelése
 - b.) előzetes VTE,
 - c.) sepsis,
 - d.) akut ideggyógyászati betegség,
 - e.) gyulladáshosztályos bélbetegség.

Bizonyos tumoros megbetegedések különösen nagy VTE-kockázattal járnak. Ezt először *Trousseau* írta le 1865-ben, megállapítva, hogy a viscerális tumort gyakran kíséri migráló thrombophlebitis. Aktív tumorban a VTE előfordulása 20%, ez 6-szoros rizikófaktorozást jelent, míg a recidíva 3-szor gyakoribb, mint a nem-tumoros betegeknél. Minden 7. hospitalizált tumoros beteg PE-ban hal meg. 1990 óta a tumorhoz csatlakozó VTE aránya folyamatosan nő. A VTE a kemoterápiával kezelt járóbetegnek második leggyakoribb halál oka.

Az idiopathiás VTE esetén háromszor gyakoribb a malignus betegség. A betegek 6%-ában már a VTE diagnosztikájakor jelen van a tumor, további 10%-ában egy éven belül alakul ki. A VTE a rövidebb túlélés független jelzője.

A tumoros betegségekben a VTE kockázatának fokozódása négy fő okra vezethető vissza. Lehet a

1. beteggel kapcsolatos
2. malignus alapbetegséggel összefüggő,
3. kezelés által okozott mellékhatás,
4. tumoros folyamat okozta biomarker-felszabadulás következménye.

Onkológiai betegek trombózisprofilaxisa kórházi és ambuláns kemoterápiás + biológiai kezelésekhez

Ezek a betegek a belgyógyászatban belül is a legkevésbé részesülnek profilaxisban, pedig a kemoterápiát kísérő VTE előfordulása itt a leggyakoribb. A 2008-as ACCP (American College of Chest Physicians) irányelv szerint még mindig csak „az ágyhoz kötött vagy akut belgyógyászati betegségű tumoros betegekben ajánlott a nagy kockázatnak megfelelő profilaxis (1A szintű ajánlás). Kemoterápiához vagy hormonkezeléshez nem ajánlott rutin trombózisprofilaxis (1C szintű ajánlás)”.²

A probléma fontosságát felismerve Khorana 2008-ban, majd 2009-ben is társszerzőségben közölt egy modellt,¹ a kemoterápiával kezelt tumoros betegek VTE-profilaxisára. A tumorokat a VTE-kockázat súlyossága szerint osztályozza, objektív alapot teremtve a nagy rizikójú csoportban a profilaxis bevezetésére és elterjesztésére (1. táblázat). Három kockázati kategória különböztethető meg: kis (pontérték: 0); közepes (pontérték: 1-2); nagy (pontérték ≥ 3). A VTE százalékos előfordulása kis pontértéknél 0,3; közepesenél 2; nagyánál 6,7%.

Azon betegeket, akiknek kockázati pontértéke ≥ 3 , tekintet nélkül arra, hogy kórházi körülmények között vagy járóbetegként kezeltek, a kemoterápia idejére gyógyszeres VTE-profilaxisban kell részesíteni.

A hematológiai malignomákban az utóbbi években végzett epidemiológiai vizsgálatokból kiderült, hogy a VTE legalább olyan gyakori hematológiai malignitásokban mint a nagy trombóziskészséggel járó szolid tumorokban, a klinikailag inkább előtérben álló vérzékenység ellenére. A relatív rizikófokozódás 28-szoros, az incidencia 3,87–5,79%. A malignus hematológiai betegségben szenvedők hármasként trombóziskockázattal rendelkeznek:

1. az alapbetegség, melyet komplikál a három sejtvonal emelkedett, ill. csökkent számbeli és funk-

cionális eltérése és egymásra gyakorolt kölcsönhatása,

2. a kezelés következtében kiszabaduló szöveti faktorok és citokinek okozta alvadásaktiváció, ill.
3. egyéb tényezők (pl. a paraproteinek vagy a nagy sejtszám által előidézett viszkozitásnövekedés, a megnagyobodott nyirokcsomó okozta vénakompresszió, a vénás kanülök beültetése stb.) miatt.

Malignus lymphomák közül a diffúz nagy B-sejtes lymphomában a VTE-incidencia 6,6–12,8%. Ezek 37%-a a diagnózisakor, 77–92%-a azonban az első 3 kemoterápiás kezelés alatt alakul ki, a nagy rizikójú csoportban (IPI >2). A kombinált kemoterápia a VTE 6,5-szörös rizikófokozódását okozza. Myeloma multiplexben (MM) a VTE incidenciája 10%. A thalidomid és dexamethason kombinált kezelésnél a VTE 26%-ra emelkedik, ha doxorubicint is adnak hozzá, 26–30%. MM-ben egyidejűleg a vérzékenység kockázata is jelentős (15–60%). Akut leukaemiákban a vérzékenység mellett 5,2% a VTE kialakulása, de pl. akut promyelocytás leukaemiában gyakori a diffúz intravaszkuláris koaguláció (DIC), ennek profilaxisa a betegek túlélését befolyásoló tényező. Paroxizmalis nokturnális haemoglobinuriában vénás trombózisok, krónikus myeloproliferatív betegségekben mind vénás, mind artériás thrombusképződés várható. Eddig azonban a VTE incidenciájáról evidenciákon alapuló vizsgálati eredmények csak myeloma multiplexben állnak rendelkezésre.

Hematológiai betegek trombózisprofilaxisa a hemosztázisban való jártasságot igényel, mert a trombóziskészség mellett a betegek thrombocytaeredetű (pl. ha a thrombocyta száma <50 G/l, a profilaxist fel kell függeszteni), vagy plazmafaktor okozta vérzékenységben, ill. DIC-ben is szenvedhetnek, ezért egyéni megítélést igényelnek. Néhány kiemelt kórkép esetén a következő javaslat adható: malignus lymphomában a kombinált kemoterápiához, ill. MM-ben az angiogenezis-gátlókhöz adott kemoterápia esetén a nagy kockázatú betegeknek a kezelés egyes ciklusai alatt LMWH-profilaxis javasolt. Emelkedett thrombocytaszámmal járó myeloproliferatív betegségekben (450–650 G/l) thrombocytáaggregáció-gátló kezelés javasolt, az ennél magasabb thrombocytaszám esetén a hatást aggregometriával kell ellenőrizni. Ha a thrombocytaszám >1000 G/l, már rendszerint spontán vérzékenység lép fel és a kezelést fel kell függeszteni. Akut myeloid leukaemiában (AML) a kezelés megkezdésekor a DIC kialakulását kell monitorozni és a megfelelő profilaxist, ill. szubsztitúciós kezelést azonnal el kell kezdeni.

A profilaxis formái

Gyógyszeres megelőzés: LMWH nagy kockázatnak megfelelő dózisban, mind a súlyos belgyógyászati (1A szintű ajánlás), mind a tumoros betegek kemoterápi-

1. táblázat. Daganatos betegek kemoterápiájához kapcsolódó VTE-előrejelzési modellje (Khorana)

Betegjellemzők	VTE kockázati pontérték
A tumor típusa	
• Halmazottan nagy kockázat (gyomor, pancreas, agy, vese)	2
• Nagy kockázat (tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, hólyag, here)	1
A kezelés előtti thrombocytaszám (≥ 350 G/l)	1
Hemoglobin <100 g/l vagy ESA használata	1
Emelkedett fehérvérsejtszám (≥ 11 G/l)	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	1

ESA: erythropoesist stimáló szer (agent); BMI: testtömegindex

ája alatt, ill. a hematológiai betegekben a fenti elvek szerint entitásonként különböző stratégiával alkalmazva. Ahol LMWH nem adható, ott a nem frakcionált heparint is lehet javasolni, szubkután formában, napi 2-3 alkalommal (1A szintű ajánlás). Az orális antikoagulánsok (kumarinok) belgyógyászati indikációban elsősorban hosszú távú, másodlagos megelőzésre ajánlottak ambuláns körülmények között, és nem kórházi primer profilaxisra, a következő hátrányaik miatt: esetenként terápiás INR mellett is előforduló trombózis vagy vérzés; a lassabban kifejlődő és megszűnő hatás; a daganatos betegekben gyakoribb gyomor-bélrendszeri tünetek (pl. hányás, hasmenés) miatt változó gyógyszer felszívódás, gyakoribb a gyógyszerekkel és ételekkel való kölcsönhatás; nehezebb a hatás felfüggesztése; szoros laboratóriumi kontroll (INR) szükségessége. Az új, célzott, szintetikus, parenterális, FXa-gátló pentaszacharid (fondaparinux) belgyógyászati indikációban is (1A ajánlás), az orális, célzott FXa- és IIa-gátlók pedig egyelőre ortopédiai indikációban kerültek regisztrációra. Széleskörű elterjedésük elsősorban árak miatt is még várat magára.

Mechanikai megelőzés javasolt akkor, amikor a farmakológiai megelőzés ellenjavallt, vagy annak kiegészítéseként is, a nagy VTE-rizikóval járó betegcsoportokban (kompressziós harisnya, intermittáló pneumatikus láb kompresszió, talp-pumpa). A klinikai vizsgálatok metaanalízise azt igazolja, hogy a prevenció szignifikánsan csökkenti a VTE előfordulását,

anélkül, hogy a vérzékenységet fokozná. Az artériás trombózisok elsődleges és másodlagos profilaxisára a thrombocytafunkció-gátló kezelések ajánlottak. A gyógyszeres megelőzést a kórházban fekvő betegeken kívül az ambuláns ellátásra is ki kell terjeszteni, és a kockázat fennállásának egész tartama alatt folytatni kell.

A közepes és nagy VTE-kockázatú belgyógyászati és a nagy kockázatú onkológiai és hematológiai beteget, ha nincs vérzés vagy annak kifejezett veszélye, a kockázat mértékének megfelelő antitrombotikus profilaxisban kell részesíteni (a Magyar Trombózis és Haemostasis Társaság felújított irányelvei szerint⁴).

Irodalom

1. **Connolly GC, Khorana AA:** Best Practice & Research Clinical Haematology 2009; **22:** 35-47.
2. **Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al.:** Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008; **133:** 381-453
3. **Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al.:** A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999; **341:** 793-800.
4. A thromboembolia kockázatának csökkentése és kezelése. Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve 2010. Hivatalos Értesítő, a Magyar Közlöny melléklete, 2010. január 6. 108-177.

A KULLANCSENCEPHALITIS EPIDEMIOLÓGIÁJA EURÓPÁBAN – MEGÉRI-E OLTANI? MIKOR OLTSUNK, MIVEL OLTSUNK?

Dr. Lakos András

Kullancsbetegségek Ambulanciája, Budapest
www.kullancs.hu
alakos@kullancs.hu

Epidemiológia

Magyarország, Horvátország és Ausztria kivételével egész Európában erőteljesen növekszik a betegség gyakorisága. Ausztriában évi 400-ról 100 alá csökkent az esetszám, míg pl. Lengyelországban 6-szorosára, Németországban és Lettországon 10-szeresére, Észtországban 40-szeresére emelkedett a kullancsencephalitis incidenciája (www.euro.who.int/document/e82481.pdf). A fertőzés északi, keleti és nyugati irányban is terjed. A legújabb térinformatikai vizsgálatok szerint a betegség további terjedése várható a következő években.

Hazánkban a 90-es évek közepéig évente átlagosan 300 esetet jelentettek, azóta az éves átlag 50 körül van. A kedvező epidemiológiai adatok mögött elméletileg három lehetőség áll.

1. Elképzelhető, hogy a diagnózis sok esetben tisztázatlan marad, és emiatt nem kerül felismerésre az esetek többsége, miközben a valódi esetszám változatlanul magas. Ennek a feltételezésnek ellene szól, hogy a súlyos betegek és a halálozás aránya nem növekedett (<http://oek.hu/oekfile.pl?fid=2276>), ugyanis amennyiben a bejelentés és a vizsgálatok elmulasztása lenne a csökkenés fő oka, akkor a súlyos esetek aránya látszólag megnövekedne. Ez járványügyi alapszabály. Magyarázata az, hogy a súlyos esetekben nagyobb valószínűséggel történnek meg a szükséges vizsgálatok, és ez okozza az arányok eltolódását.
2. Nem kizárt, hogy a klímaváltozás következtében a kullancsencephalitis észak felé terjed, és ezzel párhuzamosan a délebbi országokban, így nálunk is visszaszorul. Ennek ellene szól, hogy a fertőzés újabban megjelent Törökországban is, és az is, hogy az azonos kullancs által terjesztett Lyme-betegség száma úgy tűnik, inkább emelkedik, de semmiképpen sem csökken.
3. Az osztrák példa a vakcináció sikerére utal. Lehet-e a védőoltások javára írni a hazai esetszám-csökkenést, amikor becsléseink szerint nálunk a népességnek csak kb. 15%-a van beoltva? Véleményem szerint igen. Amennyiben a veszélyeztetetteket oltották – és ez roppant való-

színű –, akkor ez az átoltottsági arány már megmagyarázza a kedvező járványügyi helyzetet.

Érdeemes-e oltani?

Az utóbbi években több utánvizsgálat tanúsága szerint a „gyógyultan” távozó betegek közel fele nem képes a korábbi munkáját elvégezni. Többségük esetében a szellemi és fizikai leépülés nem feltűnő, mégis a korábbi beosztásuknál csak lényegesen alacsonyabb színvonalú munkakörben lesznek foglalkoztathatók.

Kerekítve korábban 300, most 50 eset fordul elő. Így évente 250 fertőzést előzünk meg, és tegyük fel, hogy ezt a védőoltásoknak köszönhetjük. A 250 fertőzéstől évente 125 rokkantságot előzünk meg.

- A védőoltásokkal „megspórolt” esetek száma: $300 - 50 = 250$.
- 250-nek az 50%-a = 125 rokkant/év.
- A rokkantaknak havi 50 eFt juttatás = 600 eFt/év.
- 30 éven át: 18 MFt/rokkant.
- Évente keletkező, 125 rokkantra számított, a nemzetgazdasági kiesés „össz költsége” (elmaradt adóbevételek nélkül, csak a támogatás): 2250 MFt.
- Évente oltásokra fordított összeg (200e oltás \times 3eFt) = 600 MFt. (Az olcsóbb Encepurra, a beadás költségeivel együtt számított összeg, kerekítve.)
- A „költség”-oldalon eddig nem tüntettük fel:
 - A diagnosztikumokra fordított összeget (10 MFt),
 - Az érintett családok közvetlen kiadásait (10 MFt),
 - A kórházi kezelés költségeit (250 beteg \times 10 nap \times 50 eFt/nap = 125 MFt),
 - Az érintett családok gazdasági hátrányait (125 rokkant \times 100 eFt/hó \times 12 hó \times 30 év = 4500 MFt),
 - Az érintett családok „erkölcsi” hátrányait (? MFt).

A kullancsencephalitis betegek ellátásából keletkező gazdasági veszteség (2250+4645 MFt) – oltásra fordított költség (600 MFt) = 6895–600 = 6295 MFt.

Vagyis, ha ingyen adnák a vakcinát, akkor is évente 6 milliárd Ft-ot spórolna a társadalom.

Kiket oltunk?

A fenti számsorból egyértelmű, hogy mindenkit érdemes oltani, aki kullancsral találkozhat. Az Alföldön gyakorlatilag nincs kullancsencephalitis, de a lakosság mobilis része gyakorta nyaral Nyugat-Magyarországon vagy a hegyvidékeken, ez esetben tehát indokolt őket is oltani.

Mikor oltunk?

Az oltási sorozatot célszerű lenne a szezon kezdete előtt megkezdeni, de a gyakorlatban a páciensek akkor kérik az oltásukat, amikor ők vagy ismerőseik már megbetegedtek a sokkal gyakoribb Lyme-betegségben, vagy a környezetükben valakit már kullancscsípés ért. Ilyenkor, tehát a szezon alatt, nem célszerű a pácienseket lebeszélni az oltásról, noha a 80-as 90-es évek fordulóján, valószínűleg az akkor rendelkezésre álló oltóanyag gyengébb minősége miatt sokszor előfordult, hogy a megkezdett oltási sorozat után kapott valaki kullancsencephalitist. Ilyenkor az alulimmunizáltság kevés volt ahhoz, hogy megakadályozza a fertőzést, de a vírus központi idegrendszeri inváziója után kialakuló hevesebb immunválasz súlyos agyödémát okozva életveszélyes állapothoz vezetett. Bár a súlyos kezdeti tünetek többnyire kedvező kimenetellel zárultak, az a szabály, hogyha az első adag oltás után kullancscsípés éri a páciens, és már legalább egy hét eltelt az első oltás óta, a 2. adagot haladéktalanul be kell adni, így az már megakadályozza a vad vírus esetleges megtapadását. A mai oltásokkal annak a kockázata, hogy valaki súlyosabb lefolyású betegséget szenvedjen el amiatt, hogy a vakcinációt a szezonban kezdték el $<1/10^6$. Más szóval, minden tizedik évben fordulhat elő egyetlen ilyen eset. Az egyetlen általam ismert betegnek a diagnózisa, akit Encepur oltás ellenére kialakult kullancsencephalitisszel bejelentettek, sőt publikáltak, a szerológiai leletek téves értelmezésén alapult. Valójában Lyme-betegség okozta a kullancscsípés után kialakult meningitist és facialis paresist, amit az intrathecalis Borrelia antitestszintézis kimutatásával egyértelműen igazolni tudtunk.

Mikor ne oltunk?

A kullancscsípés után 1 hónapon belül nem tanácsos megkezdeni az oltási sorozatot. Azért, mert egy fertőző betegség inkubációs idejében halasztható védőoltást nem szabad beadni. A jelenleg forgalomban lévő oltóanyagok aktív védőoltások, posztexpozíciós profilaxisra alkalmatlanok. A korábban erre a célra forgalmazott FSME-bulin nem volt kellően hatékony, és veszélytelen sem. Már sok éve kivonták emiatt a forgalomból. A kullancscsípés után megkezdett oltási

sorozat nem védi ki az esetleges fertőzést, differenciáldiagnosztikai bonyodalmakat azonban okozhat. Tekintve, hogy kullancs által terjesztett tetanuszt még ez idáig nem közöltek, kullancscsípés után tetanusz elleni oltásnak sincs értelme, annak ellenére, hogy a betegtájékoztatóban erre vonatkozó utalás található. A tetanusz elleni oltás után gyakorta kialakuló lázreakciónak azonban komoly – differenciáldiagnosztikai – veszélye van.

Mivel oltunk?

Kétféle kullancsencephalitis elleni védőoltás van Magyarországon törzskönyveztve. Az FSME-Immun Inject és az Encepur. Korábban többször előfordult, hogy egyik vagy másik oltás eltűnt a patikák-ból. A kereslet hirtelen növekedése alatt a Baxter az FSME-Immun-Inject árárt jelentősen megemelte (és azóta is magasan tartja), ezért OEP-támogatásban sem részesül. Ezek miatt felmerült a kérdés, hogy az egyik készítménnyel megkezdett oltási sorozatot szabad-e a másikkal folytatni. Számos tudományos vizsgálat igazolja, több nemzetközi és hazai ajánlás is támogatja a felcserélhetőséget. Adott esetben (pl. ellátási probléma esetén) az OGYI sem ellenzi az egyik gyártmánnyal megkezdett oltási sorozat másikkal történő folytatását, de mivel a gyártók nem kezdeményezték az alkalmazási előirat módosítását, úgy foglal állást, hogy az oltási sorozatot az azonos készítménnyel kell folytatni. Jelen esetben tehát az OGYI állásfoglalás nem teljesen harmonizál a tudományos ismeretekkel. Ez érthető is, hiszen az OGYI nem kötelezhető olyan állásfoglalás vagy határozat kiadására, amelynek alapján megállapítaná az FSME és az Encepur kicserélhetőségét. A kicserélhetőség regisztrálásának egyetlen módja, ha a rendelkezésre álló adatok alapján, az illetékes gyártók a megfelelő dokumentációk benyújtásával ezt kérvényezik. Jelenleg ez még várat magára.

Szélesebb értelemben minden olyan kezelést biológiai kezelésnek nevezünk, mely az immunrendszer működésének befolyásolásával a fertőző vagy egyéb betegség leküzdésére készíti a szervezetet. Az immunrendszer működését befolyásoló készítményeket biológiai választ módosító (biological response modifier – BRM) szereknek is nevezzük. E kifejezés szinonimáiként alkalmazhatjuk az immunterápiás, bioterápiás, biológiai kezelésre alkalmas szerek kifejezéseket is. A fentiek mellett még tágabb értelmezésben idesorolhatók a sejt- vagy génterápiás eljárások is.

Szűkebb értelemben biológiai kezelésnek nevezük a monoklonális antitestekkel, növekedési faktorokkal és vakcinákkal történő kezelést. A definícióból adódóan a legkorábban biológiai kezelést a védőoltások bevezetésekor alkalmazták, mintegy 200 évvel ezelőtt. *Edward Jenner* fedezte fel, hogy a himlős tehenek sebeiből nyert váladék megvéd a himlő ellen. Az első daganat-vakcinációt mintegy száz évvel ezelőtt *William Coley* New York-i sebész vezette be, amikor észlelte, hogy egyes daganatos betegségek klinikai javulást mutatnak, ha a beteg bizonyos bakteriális fertőzésekkel átesett. Élő baktériumokat és toxinokat injektálva a betegekbe a daganatos betegségek javulását érte el. A módszer *Coley-toxin* néven vált ismertté, és alkalmazták évtizedeken át.

A növekedési faktorok alkalmazása a humán gyógyászatban szintén régóta elismert kezelési lehetőség. Cadaver eredetű növekedési hormon kezelést az 1950-es évek végétől alkalmaznak emberekben, 1985-től pedig rekombináns technikával előállított növekedési hormonnal kezelik a hormonhiányos betegeket.

A hajas sejtes leukaemia kezelésébe az 1980-as években bevezették az interferont, ami a kezelési eredményeket jelentősen javította. Később az interferonkezelést sikerrel alkalmazták a krónikus myeloid leukaemia, az AIDS-hez köthető Kaposi-sarcoma és a szeméremtáji szemölcsök kezelésében is.

A biológiai kezelés fejlődésének gyakorlati vonzatai azonban kétségtelenül az utóbbi évtizedekhez fűződnek. A belgyógyászati szubdiszciplínák közül a gasztroenterológiában hoztak gyökeres változást a biológiai készítmények. Az új gyógyszerek célpontja elsőként a Crohn-betegség (Crohn's disease – CD) volt. A cA2 nevű tumornekrózis faktor-alfa (TNF) elleni antitestet 1993-tól vizsgálták. Azóta a gyógyszer infliximab (IFX) – Remicade® – néven vált ismertté. Manapság az infliximab mellett újabb és újabb TNF-antagonisták, illetve egyéb hatáspontú biológiai

szerek jelennek meg a CD és a colitis ulcerosa (ulcerative colitis – UC) kezelésére.

Biológiai szerek a gasztroenterológiában

Számos, a közelmúltban, nagyszámú betegen végzett tanulmány eredményei igazolják, hogy a biológiai kezelés bevezetése előtti időszakban alkalmazott, úgynevezett hagyományos kezelési módszerek hatékonysága nem közelíti meg a kívánatos szintet. Fokozottan igaz ez az állítás a fenntartó kezelésre.

*Cosnes és mtsai*¹ több mint 2000 Crohn-beteg 25 éves kórlefolásának adatait dolgozták fel. A vizsgált időintervallumban a biológiai kezelési lehetőségek még nem álltak rendelkezésre. Azt tapasztalták, hogy 20 éves betegségfolyás során kezdetben a könnyebben kezelhető gyulladásoos forma a kezelés ellenére 70%-ban sipolyokkal szövődött penetráló formájúvá, 18%-ban pedig műtetre vagy invazív endoszkópos beavatkozásra szoruló, szűkülettel szövődött formájúvá alakul. Ismert adat, hogy a kezelt CD-betegek csaknem háromnegyede legalább egy alkalommal életében műtéten esik át, és az operált betegek kb. felének újabb műtetre vagy műtétekre kell számítaniuk.² A hosszú távú betegségfolyás tekintetében a kezelés első évében elért remisszióknak igen nagy jelentősége van a CD további lefolása szempontjából. Az első évben remisszióba kerülő betegek esetében ritkábban kell számítanunk a betegség fellángolására. A hagyományos kezeléssel remissziót elérő betegeknél várhatóak újabb fellángolások – az évek múlásával egyre gyakrabban. A CD természetes lefolása nem ismert, hiszen az orvosi etikai normák sohasem engedték meg, hogy az ilyen betegek állapotát kezelés nélkül kövessük. Emiatt az egyes gyógyszerek hatékonyságát csak egy másik szerhez mérhetjük, és nem tudhatjuk, hogy a természetes lefolást vajon tényleg befolyásolják-e.

Colitis ulcerosa klinikai lefolását is számos tényező befolyásolja. Ilyen a betegség kiterjedése – mely az évek során csak mintegy 30%-ban változik. A társuló primer szklerotizáló cholangitis (PSC) kialakulása a betegség lefolását enyhítheti, de a vastagbélrák kialakulási gyakoriságát növeli. Skandináv betegcsoport adatainak elemzésekor azt észlelték, hogy az utóbbi tíz évben diagnosztizált betegségek későbbi életkorban kezdődnek, gyakrabban fordul elő közöttük a csak a végbelet érintő proctitis, enyhébbek a tünetek is. Ennek ellenére nem csökkent a műtetre

szoruló betegek száma,³ ami ilyenkor a teljes vastagbél eltávolítását jelenti.

Folyamatos kezelési nehézséget jelentett IBD esetén az emésztőrendszeren kívüli tünetek és a colectomián átesett betegek pouchitisének kezelése is. A korábban alkalmazott gyógyszerek ezekben az esetekben alig voltak hatékonyak.

Az említett nehézségek és a kezelés hatékonyságával szemben támasztott egyre nagyobb elvárás teremtett igényt új, hatékonyabb kezelési modalitások kifejlesztésére. Az új gyógyszerek fejlesztéséhez kellő alapot szolgáltatott a molekuláris biológiai ismeretek és a biotechnológia rohamos fejlődése. A következőkben néhány, a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez szükséges kórtani alapismeret kerül ismertetésre.

A gyulladáshoz vezető bélbetegségek kórtanával kapcsolatos biztos állítás, hogy részben genetikailag meghatározott egyénekben, valamilyen környezeti tényező hatására kialakuló, a gyulladáshoz vezető folyamatokat elősegítő és gátló mediátorok egyensúlyának megbomlásával járó szervspecifikus immunbetegségről van szó. Bár számos genetikai hajlamosító tényező ismert, és sok környezeti tényezőről feltételezzük a részleges kóroki szerepet, jelenleg nem tudunk olyan mutációt vagy ágenszt megnevezni, mely egyértelműen és kizárólagosan a betegség kialakulásához vezet. Az említett mutációkat és polimorfizmusokat, illetve az epidemiológiai kutatások által feltárt környezeti tényezőket az irodalom részletezi. A jelenleg alkalmazott biológiai kezelési lehetőségek főleg a gyulladást elősegítő vagy gátló mediátorok egyensúlyába avatkoznak be, ezért a kórtan e részével foglalkozunk részletesebben.

A kórtani folyamat csaknem minden lépéséhez köthető egy-egy biológiai szer. Legtöbb tapasztalatunk a már évek óta klinikai alkalmazásban lévő infliximabban van, mely a gyulladáshoz vezető folyamat egyik fő mediátorát, a TNF- α -t próbálja semlegesíteni. Az anti-TNF- α csoportba tartozik még a teljesen humán adalimimumab, a pegilált formájú CDP870 és a csak rheumatooid arthritisben hatékony etanercept. Néhány más anti-TNF molekulanak egyelőre nem találták meg a helyét a lehetséges terápiás arzenálban.

Az immunrendszer működésének fontos lépése a sejtek differenciálódása bizonyos ingerek hatására. Az IBD kórtanában is nagy jelentősége van a naiv T-sejtek Th1 vagy Th2 szubpopulációba sorolódásának. A CD-vel szorosan összefüggő Th1 populáció elszaporodását hivatottak gátolni az úgynevezett Th1-polarizáció-inhibitorok. Ebbe a csoportba tar-

toznak az IL-2, IFN- γ , IL-12 és IL-18 hatását gátló antitestek.

A megfelelő T-sejt szubpopuláció aktivitása speciális biológiai módszerekkel befolyásolható. Ilyen módszer pl. bizonyos, a T-sejt-funkcióhoz elengedhetetlen differenciálódási clusterok (CD4, CD3) gátlása, vagy bizonyos kostimulatorikus faktorok RNS-e átíródásának megakadályozása.

A már az adott szubpopulációba tartozó aktív T-sejtek gátlása újabb lehetséges terápiás pont az IBD kezelésében. Az antiinflammatorikus citokinek hatásának erősítésére elvileg alkalmas biológikumok az anti-IL-10- és anti-IL-11 antitestek. Bár teoretikusan ezek a szerek jó gyógyszerre válhatnak, a gyakorlati eredmények még váratnak magukra.

Az aktív T-sejteknek a betegség kialakulásához el kell jutniuk a bélfalba, amit eltérő hatékonysággal akadályoznak az adhéziós molekula elleni szerek. Ezek közül a natalizumab kevésbé, a vedolizumab jobban szelektív a gyomor-bél rendszeri homing tekintetében.

A felsorolt csoportok hatékonyságát újabb módszerekkel próbálják erősíteni. Ilyen géntechnológiai eljárás az, amikor a kívánt hatás helyén nem megfelelő koncentrációt elérő biológikumot vírus- vagy plazmid-vektor segítségével juttatják a megfelelő anatómiai helyre. A rekombináns fehérjeelőállítás további érdekes példái a növekedési faktorok alkalmazása IBD-ben.

Láthatjuk tehát, hogy a kórtani ismeretek növekedése és a gyógyszeripar fejlődése robbanásszerű változást hozott az IBD kezelésének elvi és gyakorlati lehetőségeiben egyaránt. Valószínűleg a közeljövőben nem számíthatunk olyan szerre, mellyel a betegség gyógyítható lesz, de az egyes szerek kombinálása, a biológikum célzott kiválasztása tovább javíthatja a terápiás eredményeket.

Irodalom

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al.: Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; **8**: 244-250.
2. Bernell O, Lapidus A, Hellers G: Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000; **231**: 38-45.
3. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al.: Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 481-489.

Nootropil®

az eredeti piracetam



- Pszichoorganikus szindróma tüneti kezelése (memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány)
- Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése, a vasomotoros és a pszichés eredetű kivételével
- Corticalis myoclonus

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL. Hatóanyag: 800 mg ill. 1200 mg piracetam filmtablettként, 2400 mg piracetam tasakonként, 333,3 mg piracetam (125 ml 33%-os) 1 ml oldatban, 3 g piracetam (15 ml) ampullánként, 12,0 g piracetam (60 ml) iv. infúzió üvegenként. **TERÁPIÁS JAVALLATOK:** Epileptológiai: Pszichoorganikus szindróma tüneti kezelése (memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány). Cerebrovasculáris történések, maradványtünetek kezelése, különös tekintettel az aphasia, Corticalis myoclonus, Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése, a vasomotoros és a pszichés eredetű kivételével. Sériósleges vasococclusiv krízis profilaxisa és remisszióban való alkalmazás. Gyermekknél: Dyslexia, gyermek kezelésére (egyéb módszerekkel kombinálva). Sériósleges vasococclusiv krízis profilaxisa és remisszióban való alkalmazás. **ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS:** Az ajánlott napi adag általában 2-4-8 g, két vagy három részre osztva. (Az egyes javaslatokhoz megfelelő szóródosz adagok és a részletes alkalmazási előírásban.) Vesefelételemségben a napi dózist minden betegnél egyenlően kell megfigyelni, a vesefunkció függvényében. **ELLENJAVALLATOK:** Túlzettékonyság piracetamra vagy egyéb piracetan-származékokra, valamint a készítmények bármely segédanyagára. Haemorrhagikus stroke. Vesefelételemség súlyosabbá. **KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉSEK ÉS AZ**

ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS ÖVINTÉZKEDÉSEK: Adriátos az óvatosság véralvadási zavarban vagy súlyos vértében szenvedő betegeknek! Corticalis myoclonus kezelésének hirtelen megszakítása visszacsúszást, illetve elvonási görcsrohamokkal válhat ki. **GYÓGYSZERÜLCSÓNHATÁSOK ÉS EGYÉB INTERAKCIÓK:** papzsimingyormonok, acanokortumrol **TERHESÉG ÉS SZOPTATÁS:** Terhes nőknél nem adható, különösen indokolt esetekben elkerülni. A szoptató időszakban nem ajánlott, illetve a kezdetes időtartama alatt a szoptatást abba kell hagyni. **A KÉSZÍTMÉNY HATÁSAI A GÉPJÁRMŰVEZETÉSHEZ ÉS GÉPEK ÜZEMELTETÉSÉHEZ SZÜKSÉGES KÉPESÉGEKRE:** Nem zárható ki a szernek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre gyakorolt esetleges hatása, ami a kezelőorvosnak adott esetben mérlegelnie kell. **NEMIVANATOS HATÁSOK, MELLÉRHATÁSOK:** Kémia vegyületek során: hyperkinesia, tesszőnyóvadász, idegesség, áluszavarosság, depresszió, gyengeség, Postmarketing tapasztalatok: émelygés, hányás, hasmenés, hány- és gyomorégés, álmatlanság, szorongás, zavartság, hallucináció, angioedéma, dermatitis, pruritus, urticaria, anafilaktoid reakció, hiperkalcaemia, ataxia, egyensúlyzavar, epilepsza súlyosbodása, fejfájás, aritmia, székrekedés, szédülés. **TULAJDAGOLÁS:** Kezelése tüneti jellegű. **FELHASZNÁLHATÓSÁGI IDŐTARTAM:** injekció, infúzió, oldat: 5 év (oldat felbontás után 6 hét), filmtableta 4

év, granulátum, 3 év. **KÜLÖNLEGES TÁRROLÁSI ELŐÍRÁSOK:** injekció, infúzió, oldat: legfeljebb 25°C-on tartandó; filmtableta, granulátum: különleges tárolást nem igényel. **CSEMAGOLÁS:** 800 mg filmtableta: 90 db; 150 db; 1200 mg filmtableta: 60 db; 100 db; 2400 mg granulátum: 28 tasak; 33% oldat: 125 ml; 3 g injekció: 20 x 15 ml; 12 g infúzió: 60 ml. **MEGJEGYZÉS:** * (egy kereset). **Dosztályozás:** filmtableta, granulátum, oldat, infúzió II. csoport. **Közfelhasználás engedélyezéshez kötelező gyűjtési (G) kódok:** II/2 csoport. **Kortársított érvényes országos rendelvényhez kötelező gyűjtési (I) kód:** A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGSZULTÁJA: UCB Magyarország Kft. 1023 Budapest, Árpád fejedelem útja 26-28. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA:** OGYI-T-1752/02-03 (800 mg filmtableta); OGYI-T-1753/02-03 (1200 mg filmtableta); OGYI-T-7381/01 (granulátum); OGYI-T-1751/01 (oldat); OGYI-T-1749/02 (injekció); OGYI-T-1750/01 (infúzió). **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS OGYI ENGEDÉLY DÁTUMA:** 2007. március 28. (szám: 02/7-223/1/07). **Nem támogatott készítmény.** Az ártásért felelős társaság: társaság honlapján a www.ucb.hu weboldalon. BHK kód: 6980, F0670, H8190, R4240, R4700. **További információkért/hívható tájékoztatásért kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást: www.ucb.hu; www.ucb.hu. Lezárás dátum: 2010. január 8. Eng. Szám: 2010-Nootropil-01.**



UCB Magyarország Kft.
1023 Bp., Árpád fejedelem útja 26-28.
Tel.: 391-0060, Fax: 275-2998

A ZAVART TUDATÁLLAPOT BELGYÓGYÁSZATI OKAI

Dr. Gál János

Semmelweis Egyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

*Az elme betegségei sokkal
pusztítóbbak, mint a test betegségei.*

Cicero

Az előadás témái

- Az eszmélet definíciója, eszméletzavarok felosztása
- A zavartság/delirium
 - meghatározása
 - okai
 - kórisméje
 - ellátása
- Összefoglalás

Eszmélet

- Önmagunk és környezetünk reflektív, szervezett, időrendezett tudata (James 1980)
- Az ébredés, a figyelem, a memória, a tudatosság és az érzelem az eszmélet neuropszichológiai összetevői

Eszmélet

- Feltétele: **mindkét** agyfélteke és ARAS interakciója
- A működő cortex mennyiségének függvénye
- Az eszméletzavar okai:
 - az agytörzs direkt vagy indirekt károsodása
 - a cortex károsodása
 - metabolikus probléma: az energiaellátás és a neuroningerlékenység változása

A tudatzavarok osztályozása

- Hypnoid zavar
 - alvásra emlékeztető állapot
- Nem hypnoid zavar
 - a beteg látszólag éber, a környezetében lejátszódó eseményeket követi, de kapcsolatba nem lehet vonni, vagy a környezettel való kapcsolata nem megfelelő

A tudatzavarok osztályozása

- Hypnoid zavar
 - somnolentia, szopor, kóma
- Nem hypnoid zavar
 - zavartság, agitáltság, delirium
- Egyéb kóma-szerű állapotok
 - locked-in, perzisztáló vegetatív állapot, akinetikus mutizmus, katatónia

A tudatzavar gyakori

- A 2005 NCEPOD (National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death) beszámolója alapján az ITO-ra felvett betegek >50%-ánál a GCS<9
- Delirium az ITO-betegeknél 20–80%-ában fordul elő

A zavart, deliráló beteg

- Zavartság: idő, tér, személy tekintetében zavart orientáció, amelyet időszakosan tudatzavar kísér.
- **Delirium:** akut, organikus cerebrális szindróma, melyben az eszmélet, tudat és viselkedés fluktuálása figyelhető meg.
- Delirium szinonimái: ICU pszichózis/szindróma, akut zavart állapot, encephalopathia, akut cerebrális elégtelenség

Delirium a pszichomotoros zavar alapján

- Hiperaktív (1,6%)
 - agitáció, nyugtalanság, érzelmi labilitás
 - jobb prognózis
- Hipoaktív (43,5%)
 - visszahúzódság, apátia
 - rosszabb prognózis
- Vegyes (54,1%)

Pelerson JF et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. J Am Geriatr Soc 2006;54:479-484

O'Keefe ST et al. Clinical significance of delirium subtypes in older people. Age ageing 1999;28:115-119

Delirium

- Független prediktora
 - a kórházi és ITO-tartózkodásnak
 - a 6 hónapos mortalitásnak
- Stresszválasz: p, RR, VO₂, kalorikus igény
- Szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó aktiváció (citokin)
- Szerveletelenség (MODS)
- Hosszú távú neuropszichológiai problémák (1–3 év)
- A kórházi sérülések 6 vezető okának egyike

„A gyógyulni akarás a gyógyulás része”
Seneca

Delirium patofiziológiája

- Neurotranszmitter-egyensúly felborulása
- Gyulladás
- Oxidatív metabolizmus sérülése
- Aromás aminosavak túlsúlya

Delirium patofiziológiája

- Neurotranszmitter-egyensúly felborulása
 - DA növeli, Ach csökkenti a neuronális ingerlékenységet
 - Delirium: DA-túlsúly vagy Ach-hiány
 - Egyéb transzmitterek: GABA, szerotonin, endorfinok, glutamát

Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10:330-334

Delirium patofiziológiája

- Gyulladás
 - Citokinek (TNF- α , IL-1 stb.): trombinképzés, endothel-, mikrovaszkuláris sérülés
 - Állatmodellben a gyulladásos mediátorok a vér-agy gáton átmennek, az érpermeabilitást fokozzák, EEG-változás
 - CBF csökken: mikrovaszkuláris thrombus, vazokonstrikció, neurotranszmisszió változása

Marshall JC et al. Inflammation, coagulopathy and the pathogenesis of MODS. Crit Care Med 2001;29:S99-106

Delirium patofiziológiája

- Oxidatív metabolizmus sérülése
 - az EEG diffúz lassulása
 - az agyi metabolizmus lassulása
 - a MODS része

Delirium patofiziológiája

- Plazma aminosav-prekursorok változása
 - aromás aminosavak túlsúlya
 - az aminosavak agyba történő belépését a large neutral amino acid transporter type 1 (LAT1) receptor szabályozza
 - az aromás aminosavak az elágazó szénláncúakat leszorítják a receptorról
 - triptofán, fenilalanin fokozott felvétele a dopamin- és norepinefrinszint emelkedéséhez vezet

Wurtman RJ et al. Precursor control of neurotransmitter synthesis. Pharmacol Rev 1980;32:315-335

Delirium okai

- Hajlamosító tényezők
- Kritikus betegségek
- Iatrogén tényezők

Girard TD et al. Delirium in the intensive care unit. Critical Care 2008;12:S3

Deliriumra hajlamosító tényezők

- Életkor (idősebb)
- Abúzus (alkoholizmus)
- APOE4 polimorfizmus (Alzheimer-kórra hajlamosít)
- Kognitív zavar
- Depresszió
- Hypertonia
- Dohányzás
- Látás/hallás csökkenés

Girard TD et al. Delirium in the intensive care unit. Critical Care 2008;12:S3

Deliriumot okozó betegségek

- Infections
- Deficiencies
- Endocrinopathies
- Withdrawal
- Acute vascular
- Toxins and drugs
- Trauma
- Heavy metals
- Central nervous pathology
- Hypoxia

Girard TD et al. Delirium in the intensive care unit. Critical Care 2008;12:S3

Deliriumot okozó betegségek

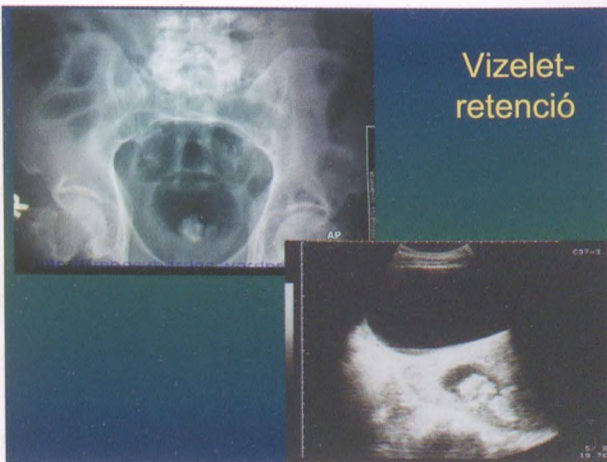
- Szöveti oxigenizáció zavara:
 - légzési elégtelenség
 - perfúziós zavar, hypotonia, dehidráció!
 - anaemia
 - sepsis
- Endokrin (Addison-kór, myxoedemás kóma, thyreotoxicosis)
- Hypo/hyperglykaemia
- Elektroliteltérés (hypo/hyper-Na, hyper-Ca)
- Hyperthermia
- Fájdalom, vizeletretenció
- Akut pancreatitis
- Máj-, veseelégtelenség
- Toxinok (alkohol, glikolok, triciklikus antidepresszánsok)
- D-laktát-acidózis

Girard TD et al. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care* 2008;12:S3

D-laktát-acidózis

- Rövid bél szindróma esetén
- Gram-pozitív anaerobok, *Lactobacillus* túlszaporodása
- Colonba jutó nagyobb glukóz/keményítő terhelés
- A felszívódó D-laktátot az L-laktát-dehidrogenáz nem bontja piruváttá, időszakos acidózis alakulhat ki

Uchida H et al. D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J Pediatr Surg* 2004; 39:634



Vizelet-retenció

Deliriumot okozó iatrogén tényezők

- ICU szindróma
- Környezeti faktorok:
 - fény- és zajártalom
 - kommunikáció hiánya
- Alvásmegvonás
- Immobilizáció (katéterek, draineik, rögzítés)
- Gyógyszerek (opioidok, benzodiazepinek)
 - gyógyszermegvonás/interakció

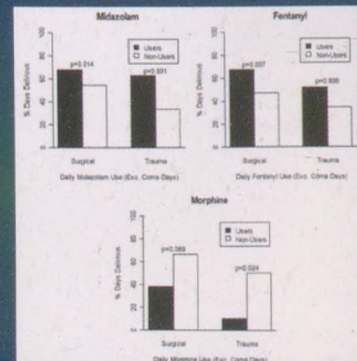
Weinhouse GL. Bench-to-bedside review. delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. *Crit Care* 2009;13(8):234
 Ely EW et al. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ-dysfunction. *Semin Resp Crit Care Med* 2001;22:115-126

Alvásmegvonás

- Az átlagos ITO-beteg napi 2 órát alszik
- Az alvás < 6% REM fázis
- Sérül a fehérjeszintézis, a celluláris/humorális immunitás, energiaháztartás
- Az alvászavarért döntően a metabolikus kisiklás, a lélegeztetés, a nyugtató/altató használat felel (kevésbé a zaj és az ápolás)

Weinhouse GL et al. Bench-to-bedside review. Delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. *Crit Care* 2009;13:234

Benzodiazepinek, opioidok hatása



Pandharipande P et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008 Jul;65(1):34-41

Deliráló beteg diagnózisa

- 2002 SCCM szedációs guideline
 - ITO-beteget szedáció és delirium irányában monitorozni
- Validált agitációs/szedációs skálák használata
 - Intensive Care Delirium Screening Checklist
 - Confusion Assessment Method for ICU (CAM-ICU)

El: EW et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for intensive care unit (CAM-ICU). JAMA 2001;286:2703-10

Jacobi J et al. Crit Care Med 2002; 30:1:119-141

Step #1: Sedation Assessment (RASS)

Hangingerre nem, de fizikai ingerre szemet nyit

Step #2: Delirium Assessment (CAM-ICU)

Feature #1: Acute onset of mental status changes or a fluctuating course

AND

Feature #2: Inattention

AND

Feature #3: Disorganized thinking

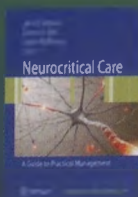
OR Feature #4: Altered level of consciousness

= DELIRIUM

Pandharipande P et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients J Trauma. 2008 Jul;65(1):34-41

A deliráló beteg ellátása

- Gyors felmérés
- A gyorsan visszafordítható okok korrekciója
 - Hólyagretenció, fájdalom, hypoxia, hypotonia
- Egyéb kiváltó ok diagnózisa
- Kiváltó ok ellátása
- Nem farmakológiai kezelés egyaránt fontos



Gyors felmérés, a gyorsan visszafordítható okok korrekciója

- A: légút
- B: szín, légzésminta, Sat, hallgatóság, mellkasi rög.
- C: P, RR, CRT, szívhangok, EKG
- D:
 - GCS
 - pupilla
 - göctünet, meningismus
 - CT
- E: anamnézis, szag, bőr (kiütés, szín, tünyom), külsérellem, has, T, vércukor, laborok, toxikológia, katéter?

E:exposure



A gyorsan visszafordítható okok korrekciója, az agy védelme a további sérüléstől

- A, B: intubálás, normocapnia
- C: vénabiztosítás, perfúzió fenntartása (volumen/vazoaktív terápia)
- D: görcs, ICP-kontroll (mannit)
- E: hypoglykaemia, hyper/hypothermia, elektrolit/sav-bázis háztartás rendezése, antibiotikum, antidotum, B₁

Nem gyógyszeres terápia

- Kognitív stimuláló aktivitás
- Mobilizálás
- Környezeti ártalmak csökkentése
- Szemüveg, hallókészülék
- Alvás-ébrenlét ciklus szabályozása
- Fizikális korlátozás ultimum refugiumként

*„A türelmetlen beteg kegyetlenné teszi az orvost”
Publius Sereus*

Gyógyszeres terápia

- A szedatívum akár ronthat is
- Minimális dózis és időtartam
- Egyik sem bizonyítottan jobb a többinél
- Több készítmény hatástalansága esetén azok kihagyása, újra felmérés
- Nikotintapasz

Gyógyszeres terápia

- Neuroleptikumok DA antagonisták, QT (haloperidol)
- Atípusos antipszichotikum (DA, Ach, szerotonin, NA)
- Tetraciklikus antidepresszáns (mianserin)
- Benzodiazepin (GABA, antikonvulzív, alkoholmegv.)
- $\alpha 2$ agonista szimpatolitikum (min. légzésdepresszív)
- Propofol
- Remifentanil
- Nikotin
- Karbamazepin
- Hormonok: melatonin, kortizol

Összefoglalás

- Delirium az ITO-betegek akár 80%-át érinti
- A delirium a morbiditás/mortalitás független előjelzője
- Kiváltó okai: hajlamosító tényező, kritikus betegség és iatrogenia egyaránt lehet
- Ellátásában a megelőzés, a nem gyógyszeres terápia ugyanolyan lényeges, mint a gyógyszeres kezelés



„Nem csak testünket kell istápolnunk, hanem elménket és lelkünket még sokkal inkább, mert az ész fénye is, mint a lámpás, ha olajat belé nem csepegtetünk, kialszik öregkorban.”

Marcus Tullius Cicero

LAPAROSZKÓPOS ROBOTSEBÉSZET 2010

Dr. Langer Róbert

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A laparoszkópia viharos gyorsaságú elterjedése a sebészet történetében csak a narkózis felfedezéséhez hasonlítható. A pesti egyetem professzora, *Balassa János* lóháton érkezett januárban a La Manche csatornához, hogy az októberben Bostonban először nyilvánosan sikeresen alkalmazott szert, az étert megszerezhesse és februárban Pesten már éternarkózisban operálhasson. Ugyanígy terjedt az 1990-es évek elején a laparoszkópos cholecystectomy is országhatárokon keresztül, és gyakorlatilag elsöpörte a hagyományos cholecystectomiát mint primeren választandó műtétet. Mire prospektív, randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatra sor kerülhetett volna, már nem lehetett kivitelezni a vizsgálatot. Az úgynevezett minimál invazív technika robbanásszerűen hódított.

A narkózis felfedezése után, 1882-ben *Carl Langenbuch* végzi az első nyitott cholecystectomiát, és megfogalmazza, hogy nem csak a köveket, hanem azoknak képződési helyét, az epehólyagot is el kell távolítani. 1902-ben Drezdában *Georg Kelling* végzett kutyákon laparoszkópiát, majd az első emberen végzett, dokumentált laparoszkópiát *Hans Christian Jacobaeus* 1910-ben diagnosztikus céllal hajtotta végre. Ekkor a legnagyobb probléma a fényforrás, hiszen ún. hideg fény még nem állt rendelkezésre. A magyar *Veress János* szintén letette névjegyét az általa kifejlesztett tű révén, amivel ma is a pneumoperitoneumot létrehozuk. A technika további fejlődése tette aztán lehetővé több mint 100 évvel az első nyitott cholecystectomy után, hogy az első laparoszkópos epehólyag-eltávolításra sor kerülhessen: *Erich Mühe* 1985-ben végezte az első sikeres laparoszkópos cholecystectomiát, újmagyar nevén LC-t. 1986-ban a Német Sebész Társaság nagygyűlésén ismertette a technikát, és ebben az évben már 94 esetet operáltak különösebb visszhang nélkül. *Philippe Mouret* 1987-ben végzett műtétje szerepel azonban számos irodalmi hivatkozásban azóta is, ugyanis ő Párizsban *Dubois*-nak mutatta be technikáját és ezt követően Európában *Dubois*, *Perissat*, *Cuschieri*, *Nathanson* és az Egyesült Államokban *McKernan*, *Saye*, *Reddick* és *Olsen* finomították a részleteken, hogy aztán páratlan gyorsasággal indulhasson diadalútjára az új technika. Az 1988-as néhány laparoszkópos cholecystectomy 1993-ra már félmillióra növekedett az Egyesült Államokban. Hazánkban *Ihász és mtsai* tekintették át az első közel 14000 eset tanulságait. Noha endoszkópos technika korábban is ismert volt a gasztroenterológiában, az urológiában, sőt laparoszkópia a nőgyógyá-

zatban is, de az LC elterjedése forradalmasította a minimál invazív eljárásokat világszerte. Ezt követően szinte minden hasi sebészeti műtétnél alkalmaztak már laparoszkópiát, és elterjedt a thoracoscopia, az arthroscopia továbbá az intravazális-intraluminális alkalmazások, adott esetben ezek hagyományos műtéti technikákkal történő kombinációja is.

A hagyományos nyitott sebészeti eljárásokkal szemben számos előnye van a laparoszkópiának, illetve a neminvazív eljárásoknak. A konvencionális technika esetén a nagy feltárás nagy műtéti traumát jelent, a posztoperatív fájdalom nagyrészt a seb nagyságától függ. Káros a hosszú ideig nyitott testüreg a párolgás, száradás miatt, ugyanígy nő az intraoperatív fertőzés lehetősége is. A posztoperatív összenövések a korai szakban ileust okozhatnak, vagy később egy esetleges reoperációkor jelenthetnek gondot. A nagy sebnél a fertőzésveszély és a posztoperatív sérv kialakulása is reális rizikótényező. Mindezek a laparoszkópia esetén jóval kisebb kockázattal jelennek meg.

Viszont a laparoszkópia sem mentes a hátrányoktól, hiszen eleve korlátozott a kézügyesség a mozgáskorlátok és a merev eszközök által. A sebész keze távol van a műtéti területtől, hiányzik a taktilis inger, nem érez ellenállást, és a tremor is felerősödik a hosszú eszközök miatt. Az új, kétdimenziós kép értékelésének elsajátítása hosszú tanulási időt vesz igénybe, ergonómiaiilag is hátrányos a laparoszkópos műtét a kényszertartások miatt. Igen költségigényes maga a beavatkozás, melyet csak részben kompenzál a rövidebb kórházi tartózkodási idő és rövidebb rehabilitáció, amit legtöbbször képtelenség beszámítani az összköltségbe. Új szövődményspektrum jelent meg, hiszen a hasfalban, a trokárok bevezetési helyén kialakult vérzések, sérvek és fertőzések, esetleg biliáris vagy enterokután fistulák, illetve maguk a trokárok által okozott sérülések, az eszközök okozta hősrülések vagy mechanikai sérülések és a beavatkozás közben letört műszerdarabkák, klippek, tűk, epekövek, szövetdarabok, vérömlenyek a hasüregben mind potenciális újabb szövődményforrások, esetleg konverziót tesznek szükségessé. A pneumoperitoneum létrehozása az intra- és perioperatív időszak új szemléletét tette szükségessé a kardiopulmonális szövődmények, a veseelégtelenség, a hypothermia, de a vénás thrombosis vagy a nagyobb véna sérülésekor okozható légembólia és a szubkután emphysema vonatkozásában is.

Mindezen hátrányok azonban úgy tűnik messze felülmúlják az előnyöket, és ezért terjedhetett

el a minimál invazív technika az elmúlt másfél évtizedben. Mára kikristályosodott, hogy epeműtéknél, mellékveseműtéknél, rekeszsérv- és antirefluxműtéknél ez az elsődlegesen választandó megoldás. Inguinális sérv és appendectomia szintén széles körben elterjedt indikációt képviselnek. Bizonyos gyomor-bél műtétek, májműtétek, pancreasműtétek, nephrectomia és a splenectomia bizonyos esetekben, valamint az elhízás elleni műtétek szintén kitűnő indikációt képezhetnek. Lehetséges választás pl. Tenckhoff-katéter beültetése is laparoscóppal. Nem ilyen egyértelmű azonban továbbra sem az indikáció a nyak minimál invazív beavatkozásainál, a nagy májműtéteknél és az onkológiai indikáció esetén. A diagnosztikus laparoscópia, valamint a hibrid megoldások, mint a „hand-assisted” műtétek minden bizonnyal nagyobb biztonságot adnak egy potenciálisan veszélyesebb beavatkozásnak. Ma a paternalisztikus gyógyászat elmúltával sokszor a beteg kényszeríti ki a laparoscópos megoldást a vélt kozmetikai előny érdekében és nemcsak a sebész döntése, hogy hagyományos vagy laparoscópos műtétet választ. Azonban etikai kérdés, hogy azért, mert a technikai fejlődés lehetővé teszi egy beavatkozás elvégzését, akkor feltétlen azon a módon kell-e elvégezni, vagy a bevált hagyományos és biztonságos eljárással. Etikai kérdésekre sosincs egyértelmű válasz, nyilván megfelelő garanciákkal és biztonsági intézkedésekkel el lehet végezni bármely beavatkozást, de a beteget fel kell világosítani a veszélyekről és a konverzió lehetőségéről.

A technikai fejlődés azonban nem állt meg a laparoscópiánál, mert a XIX. század elejére elérhetővé vált egy még szofisztikáltabb technika, a robotok segítségével végezhető műtéti beavatkozás. Ez egy merőben új lehetőség, amikor a műtőasztal mellett nem áll sebész, hanem egy székben ülve, komputer által vezérelt karokkal végez távműtétet.

Karel Capek cseh író, a robot szó megalkotója és az ismert sci-fi író, Isaac Asimov alkotta meg a robottörvényeket: a robot az embernek engedelmeskedik, inaktíválódik, ha ártana, embert nem bánthat és legfőbb elve a humanitás. A gyógyítást segítő eszközök sorában a fenti elvekkel egyezően az első ilyen készülék a Puma 560, mely később PROBOT™ néven vált ismertté és 3D ultrahangos feje révén megkönnyítette a transzuretrális prostataresekciót 1988-tól. Ezt követte a ROBODOC™, mellyel cementmentes csípőízületi pótlásokat végeztek. 1994-ben került sor az első hasi műtétekre is ebben a kategóriában: az AESOP™ (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning) akusztikus parancsok alapján dolgozott. 1998-ban mutatták be a ZEUS™ rendszert, mely valódi mikrosebészeti beavatkozásokat tett lehetővé, pl. coronaria bypass műtétet. A vezető piaci robot mára a da Vinci™ rendszer lett, melyet 1998 óta alkalmaznak. Mind a da Vinci™, mind a ZEUS™ úgynevezett „master-slave” robot, vagyis három robotkar

működik a komputervezérelt, videoasszisztált konzoltól fizikailag távol. A ZEUS™ használatához 3D szemüveg szükséges, a da Vinci™ ezt kettős fényforrással és speciális chipekkel ellátott kamerával oldja meg. A mozgásszabadságot a szimulációs karok a kart, könyököt és csuklót utanzó 7 szabadságfokban imitálják és révükön a tremor is kiküszöbölhető. A sebész egy ergonómiailag kényelmes helyzetben, monitorfelületen dolgozik, ami hosszabb beavatkozásokhoz is ideális körülményeket jelent. Továbbra sem megoldott azonban a taktilis inger hiánya. Ezek a szofisztikált rendszerek sem képesek pótolni a közvetlen tapintás élményét, de nyilván ez a kihívás is csak idő kérdése, hogy megoldódjon.

Az elmúlt évek egyik legszenzációsabb műtétje az a 2001 szeptemberében ZEUS™ rendszerrel történő beavatkozás volt, melynek során Jacques Marescaux francia sebész New Yorkból nagy sebességű kapcsolatot (ATM) segítségével cholecystectomiát végzett egy Strasbourgban műtőasztalon fekvő betegnél. A megelőző állatkísérletek igazolták, hogy a beavatkozás biztonsággal elvégezhető a 14000 km-es távolság ellenére is. Azóta számos alkalmazási területe akadt a robotasszisztált sebészeti beavatkozásoknak, és igazolást nyert, hogy biztonságosan alkalmazható a sebészet széles indikációs körében.

A robotasszisztált sebészetnek természetesen szintén megvannak a hátrányai, elsősorban a jelenleg igen nagy költségek, melyek egyértelműen korlátozzák elterjedését. De nem elhanyagolható szempont a műtétek időtartama sem, mert bár maga a beavatkozás a rutin megszerzését követően nyilvánvalóan nem fog sokban különbözni a nyitott műtéttől, de a speciális műtéti előkészítés igen időigényes lehet. Igaz, hogy a sebésznek elvileg be sem kell mosakodnia, de a betegnél mégis kell legyen egy team a robotkarok bevezetésére és konverzió esetén a hagyományos műtéti befejezésre. A készülékhez kapcsolódó speciális számítógépes technika és egyéb eszközök a laparoscópiához hasonlóan messze túlmutatnak a rutin eljárásokhoz szükséges felszereléseken és speciális felkészültséget igényelnek. Ezért sem várható gyors térhódítás a közeljövőben.

Újabb innováció a hegmentes sebészet, melynek során pl. a gyomron, illetve hüvelyen keresztül végeznek beavatkozásokat, mint pl. appendectomiát vagy cholecystectomiát.

A laparoscópia és a robotsebészet jelentősége azonban az innovatív kutatásban és az ezt tükröző irodalmi hivatkozásokon lemérhető: több mint 60000 cikk foglalkozik laparoscópos sebészettel, csak az összefoglaló közlemények száma közel 8000. De már a robotsebészet medline-os címszavát is közel 2000 közlemény jegyzi 2009 szeptemberében. A modern sebészeti szakorvosképzésben is messzemenően figyelembe kell venni a fent említett változásokat ahhoz, hogy korszerű és biztonságos ellátást tudjunk a kor színvonalán biztosítani.

A SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI – 2010

Dr. Fekete Béla

Semmelweis Egyetem ÁOK, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A leggyakrabban előforduló – kiemelten belgyógyászati vonatkozású – szisztémás autoimmun kórképek kezelésével kapcsolatos alábbi összeállítás szervesen kapcsolódik az e betegségek diagnosztikájával foglalkozó előadáshoz. Az ajánlott terápiás eljárások elsősorban a Harrison's Principles of Internal Medicine 17. kiadásának (2008) és a 2006-ban megjelent Klinikai Immunológia (Sz. Czirják László) megfelelő fejezetein alapulnak, de figyelembe vettem néhány megalapozott terápiás közlemény adatait is. A tárgyalta betegségekre vonatkozó, hazai gyakorlatban is ajánlható biológiai, illetve kísérletes gyógymódokat az adott kórképeknél megtalálja az olvasó.

1. Szisztémás lupus erythematosus (SLE) kezelése

1.1. Leggyakrabban használt gyógyszerek, dózisok

1.1.1. Glukokortikoidok (GC) (prednizolon, metilprednizolon – MP): 0,5–2 mg/tskg/nap kezdő dózis, ill. 0.1–0,3 mg/tskg/nap fenntartó dózis; súlyos esetekben 1000 mg/nap iv. MP (állapottól függően, napokig).

1.1.2. Cyclophosphamid (CY): 500–1000 mg/m²/hó 6 hónapig, majd negyedévente, összesen, 18 hónapig.

1.1.3. Azathioprin (AZ): 2–3 mg/tskg/nap.

1.1.4. NSAID, szalicilátok (maximális dózisok).

1.1.5. Hydroxychloroquin, chloroquin (Delagil).

1.1.5. Dehidroepiandrosteron (Prasteron): 100–200 mg/nap (GC-függő osteoporosisban, de csökkenti az IL-10-szintet is).

1.1.6. Mycophenolat Mofetil (MMF): lupus nephritisben 1,5–3 mg/tskg/nap (hatásos, de Magyarországon erre nincs törzskönyvezve).

1.2. Lupus nephritis proliferatív (WHO III, IV, V) formáinak kezelése

1.2.1. Glukokortikoidok (GC) – kombinálva CY-al

I. 0,5–2 mg/tskg/nap 4–6 hétig, vagy

- II. 1000 mg/nap 3×, majd 0,5–2 mg/tskg/nap 4–6 hétig; dóziscsökkentés az aktivitás függvényében; fenntartódag: 5–10 mg/nap vagy 10–20 mg/másnaponta (hónapokig, évekig); relapszus esetén átmeneti dózisemelések,
III. GC-kezelést befolyásoló tényezők figyelembevétele (!)

1.2.2. Cyclophosphamid (CY) a fenti GC-kezeléssel kombinálva

- I. 500–1000 mg/m²/ CY iv. havonta, 6 hónapig, majd negyedévenként 18 hónap eléréséig
II. a GC+CY indukciós kezelést követően, opcióként (CY helyett), AZ (2–3 mg/tskg/nap) 2 évig;
III. Cyclosporin-A (2,5–5 mg/tskg/nap): GC-rezisztens cytopenia esetén ajánlott.
IV. Mycophenolat mofetil (plusz GC): 1,5–3g/nap kb. 1 évig (hatásos, de hazánkban erre nincs törzskönyvezve).
V. Methotrexat (MTX): nephritisben nem vált be (SLE-s arthritisben javasolt).

1.3. Antifoszfolipid szindróma – APS

- I. Tromboembóliás epizód esetén: heparin, LMWH (utóbbi előnyösebb), majd meghatározatlan ideig kumarin származékok (INR: 3,0!);
II. katasztrofális APS (CAPS) esetén: infekciókontroll, antikoagulánsok, plasmaferézis, IVIG kezelés;
III. NB: az antifoszfolipid antitestek (aPL) – és lupus antikoaguláns (LA) szintjei nem függenek szorosan össze a trombózis kockázatával;
IV. off-label: rituximab (kb. 90%-ban hatékony).

1.4. Mikrovaszkuláris trombotikus krízis

Haemolysis + thrombocytopenia + mikrovaszkuláris trombózis (vese, agy és más szövetek)

- I. Plazmacsere vagy
II. plazmaferézis,
III. GC és/vagy citosztatikumok nem hatásosak.

1.5. Lupus dermatitis

- I. UV-fény elleni védelem (napvédők: legalább 15 SPF, de optimális a 30+);
- II. helyi 'bőrkímélő' GC: arca közepes, egyéb területeken nagyobb dózisok;
- III. retinoidok;
- IV. szisztémás GC (kiterjedt, viszketű, bullózus, ulceráló formák);
- V. (hydroxy)chloroquine, MTX, AZ, dapson, thalidomid, helyi tacrolimus.

1.6. SLE és terhesség

(Normális fertilitás, 2-3-szoros vetélési ráta, amely összefügg a betegség aktivitásával és az aPL és a nephritis jelenlétével.)

- I. mérsékelt betegségaktivitás esetén: minimálisan szükséges GC-dózisok;
- II. relapszus esetén: „agresszív” GC-kezelés, szülés előrehozása, ill. abortus (a relapszus rizikóját a vese, szív és agy érintettsége fokozzák);
- III. anti-Ro esetén: főtalis kardiális monitorozás;
- IV. aPL jelenléte esetén: LMWH + kis dózisú aspirin.

1.7. Preventív kezelések SLE-ben

- I. influenza- és pneumococcus-vakcináció,
- II. osteoporosis prevenció,
- III. hypertonia, arteriosclerosis, obesitas, hyperglykaemia és dyslipidaemia kontrollja,
- IV. teljes remisszióban nem szükséges fenntartó GC-kezelést adni.

1.8. Újabb kezelési lehetőségek főként refrakter esetekben (részben experimentális)

- Anticitokin kezelések (anti-TNF α , anti-IL-6, anti-IL-10, anti-IL-1 Mab);
- anti-CD20, anti-CD22 B-sejt-antigének gátlása, a sejtek depletálása;
- T-sejt-receptor és a macrophag/dendriticus sejt közötti interakció gátlása (Edratide);
- CD28-B7 kapcsolat gátlása (CTLA4-Ig);
- B-lymphocyt-stimulátor és a B-sejt maturációs antigén, valamint a proliferációt indukáló ligand közötti kapcsolatok gátlása (anti-BLYS TAC1-Ig);
- LJP394 (Abatimus, csökkenti az anti-dsDNS-szintet: a nephritis fellángolását gátolhatja);
- kostimulátor gátlás (Abatacept, anti-CD40 ligand),
- mitokondriális mTOR-gátlás (Rapamycin)
- autológ HSCT (főként non-myeloablative cyclophosphamid és ATG kondicionál előkezelés után): kb. 65%-ban előnyös klinikai hatások; mortalitás 5–12%.

2. Sjögren-szindróma kezelése

2.1. Száraz szem

- I. Helyi stimuláció (ciklikus adenosin-monofoszfát, cyclosporin-A);
- II. szisztémás stimuláció (3×5 mg pilocarpin, 3×x30 mg cevimeline);
- III. nedvesítés (műkönny, elektrolitok);
- IV. ductus nasolacrimalis elzárása, lágy kontaktlencse, cornea-transzplantáció;
- V. elkerülendő: dohányfüst, száraz, szeles levegő, antikolinerg szerek, diuretikumok.

2.2. Száraz száj

- I. Szájhygiéne minden étkezés után, fluoridos fogápolás;
- II. nedvesítés: gyakori vízivás, öblögetés;
- III. helyi stimuláció: cukormentes rágógumi, pasztilla;
- IV. orális candidiasis: helyi nystatin, clotrimazol.

2.3. Parotisduzzanat

- I. Lokálisan nedves meleg alkalmazása;
- II. antibiotikumok, analgetikumok;
- III. állandósult, kemény duzzanat esetén lymphoma kizárása.

2.4. Extraglanduláris manifesztációk

- I. Arthritis: (hydroxy)chloroquine (200–400mg/nap) vagy methotrexat (MTXÖ (7,5–25 mg/hét) plusz GC (<10 mg/nap);
- II. Raynaud-jelenség: kezelés, mint szisztémás sclerosisban;
- III. renális tubuláris acidózis: bikarbonát adása;
- IV. vasculitis: standard kezelések;
- V. lymphoma: standard kezelések;
- VI. off-label kezelések: rituximab (anti-CD20 monoklonális antitest): kedvező klinikai hatások (kb. 90%-ban), csökkenő RF-szint, kevés mellékhatás; HSCT: társuló neurovasculitisben hatásos volt.

3. Szisztémás sclerosis (SSc) kezelése

3.1. Leggyakrabban használt gyógyszerek

- I. D-penicillamin: ajánlható (125 mg/másnaponta; nagyobb dózis nem előnyös);
- II. cyclophosphamid (CY): tüdő- és bőrmánifesztációkban hatásos lehet;
- III. kondicionál immunszuppresszió (teljestest-irradiáció, cyclophosphamid és anti-thymocyt globulin) után autológ HSCT transzplantáció (CD34+ szelektált sejtek): 64%-os 5 éves prog-

resszió-mentes állapot (javuló WHO funkcionális státus), illetve 23%-os mortalitás (2. fázisú tanulmány, 34 beteg). További tanulmányok folyamatban (nonablatív kondicionálás, jobb betegválogatás, csökkenő – 4% alatti – terápiafüggő halálozás, hasonló hatásosság);

- IV. glukokortikoidok indikációi: korai bőrtünetek oedemás fázisa és/vagy ízületi és ingyulladás (<10 mg/nap); myositis, pericarditis: 20–30 mg/nap (gyorsan csökkentendő, MTX/AZ hozzáadása szóba jön); NB. 15 mg/nap fölötti tartósabb adagolás veszélye: sclerodermás renális krízis;
- V. fototerápiás: havonta 2 alkalommal 12 hónapig: a bőr-score szignifikáns javulása (még kevés tapasztalat);
- VI. számos próbálkozás (chlorambucil, azathioprin (AZ), cyclosporin, MTX, 5-FU, colchicin, INF α , INF γ , relaxin, minocyclin, thalidomid, etanercept, thrombocytá-ellenes terápia) eddig eredménytelen maradt.

3.2. Raynaud-szindróma

- I. Elkerülendő: hideg, huzat, légkondicionálás, amfetamin, ergotamin, béta-blokkolók;
- II. előnyös: tartós nifedipin, nitroglicerinn-paszta, sildenafil, losartan, ketanserin, szerotonin re-uptake gátlók, iloprost, alprostadil, endothelin-1-receptor-antagonisták, pentoxifillin, ganglion-blokád, cervikális és/vagy digitális szimpatetektomia, arteria ulnaris revaszkularizáció;
- III. bőrápolás: hidrofil krém, olajos fürdő, torna, masszázs, ujjvédő, fekélyek kezelése, calcinosis (warfarin)

3.3. *Reflux oesophagitis, dysphagia, malabsorptio: antibiotikum (kéthetente rotálva), iv. hiperalimentáció)*

3.4. *Intesztinális pszeudoobstrukció: octreotid.*

3.5. *Arthritis: NSAID, GC, fizioterápia.*

3.6. *Alveolitis: CY, GC (korai esetek), N-acetylcystein;*

3.7. *Tüdőinfekciók: antibiotikum, Pneumococcus-, influenza-vakcinálás.*

3.8. *Pulmonális hypertonia: oxigén, antikoaguláció, Ca-csatorna-blokkoló, prostacyclin (epoprostenol), transzplantáció, endothelin-1-receptor-blokkoló (Bosentan).*

3.9. *Renális hipertenzív krízis: propranolol, clonidin, minoxidil, ACE-gátlók, dialízis; a transzplantáció legtöbbszor nem opció!*

4. Polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) kezelése

- I. GC: 0,5–3 mg/tskg/nap 1 hónapig, majd csökkentés (–5 mg másnaponta);
- II. AZ: 2–3 mg/tskg/nap vagy MTX: 7,5–25 mg/hét (mérsékelten súlyos esetekben);
- III. CY: 2–3 mg/kg/nap (súlyos esetekben, pulmonális érintettségben);
- IV. Cyclosporin-A: 5 mg/tskg/nap, majd 2,5–3,5 mg/tskg/nap;
- V. IVIG: juvenilis DM, refrakter esetek;
- VI. Refrakter esetekben: rituximab, mycophenolate mofetil, tacrolimus, HSCT (különösen anti-Jo1 pozitív tüdő manifesztáció esetén);
- VII. Fizioterápia, gyógytorna: passzív átmozgatás, ínak melegítése, ülés és állás; 'újratanulása', orthosis (Achilles-ín), nyakrögzítő, légzési fizioterápia, izometriás gyakorlatok, korai aktív torna, izotóniás torna.

5. Kevert kötőszöveti betegség kezelése

Mint a szindrómát képező betegségek kezelése.

6. Szisztémás vasculitisek kezelése

6.1. Wegener-granulomatosis (WG)

6.1.1. Indukciós kezelés (kb. 3–4 hónap)

- I. GC: 0,5–2 mg/tskg/nap, max. 80 mg/nap; súlyos esetben 250–1000 mg MP iv. napokig;
- II. CY: 2 mg/tskg/nap po., vagy 500–1000 mg/m² iv. havonta;
- III. MTX és AZ: közel azonos remissziós ráta 6 hónapra, de később több relapszus (nephritisben jobb a CY);
- IV. Mycophenolate mofetil (MMF): 2–3 g/nap (hatásos, de hazánkban erre nincs törzskönyvezve);
- V. Alemtuzumab (CAMPATH-1H), infliximab, rituximab: hatásosnak ígérkező kísérleti kezelése;
- VI. Autológ HSCT (jó eredmények, de kevés eset).

6.1.2. Fenntartó kezelés formái

- I. a beteg a remisszió elérése után még minimum 1 évig kap CY-t (1,5–2,0 mg/tskg/nap po),
- II. 3-4 hónapos CY-al végzett indukciós kezelés után AZ-ra lehet (0,5–3 mg/tskg/nap) átváltani, és legalább 1-2 évig adni. A 3. hónapban történt váltás ugyanolyan eredményt ad, mintha a betegek a megfigyelési időszakban (18 hónapig) CY-t szedtek volna;
- III. előzetes eredmények alapján valószínűleg ugyanilyen jó lesz a MMF-ra való váltás is. Jelen-

legi indikációja: AZ-kezelés alatt bekövetkező relapszus;

- IV. hólyagtoxicitás (és hólyagrák) megelőzésére: iv. CY esetén: 2-mercaptoethansulfonat (MESNA) + hiperhidráció.

6.2. Óriás sejttes arteritis: GC 40–60 mg/nap, 1 hónap után csökkentés, majd kezelés a minimális szükséges dózissal kb. 2 évig.

6.3. Polyarteritis nodosa: mint Wegener-granulomatosis (WG).

6.4. Mikroszkopikus polyangiitis: mint WG.

6.5. Churg–Strauss-szindróma: GC, súlyosabb esetekben: mint WG.

6.6. Takayasu-arteritis: GC 40–60 mg/nap, esetleg MTX-al kombinálva, angioplastica.

6.7. Henoch–Schönlein-purpura: GC 1 mg/tskg/nap; glomerulonephritisben plazmacsere +CY.

6.8. Idiopathiás kután vasculitisek (a kezelések általában nem kielégítőek): antigénstimulus megszüntetése, szisztémás vasculitis kezelése, GC (1 mg/tskg/nap), MTX, AZ, Dapson, NSAID, kolchicin (CY – súlyosabb mellékhatás-profilja miatt – általában nem ajánlott).

6.9. Esszenciális kevert cryoglobulinaemia: INF α + ribavirin (HCV+ esetekben), GC, plazmacsere; rituximab (87%-ban hatásos).

6.10. Behçet-szindróma: helyi GC, thalidomid (100 mg/nap), aszpirin (325 mg/nap), INF α , kolchicin, szisztémás GC, AZ, cyclosporin A, etanercept (96%-ban hatásos); HSCT (jó hatás, de kevés eset).

7. Polychondritis recidivans

- I. GC: 40–60 mg/nap (csökkentés után fenntartó dózis: 10–15mg/nap);
- II. intralezionális GC;
- III. Dapson;
- IV. refrakter esetekben: citotoxikus gyógyszerek, rituximab (86%-ban hatásos);
- V. szívbillentyűműtét, tracheostomia.

8. Rheumatoid arthritis és rokon kórképek (külön előadás tárgyát képezik).

A fenti vázlatos kezelési ajánlások részletesebben megtalálhatók a bevezetőben említett forrásmunkákban. Fontos hangsúlyozni, hogy a legtöbbször szélsőséges lefutású autoimmun kórképek csaknem minden esetben megkövetelik a terápiás eljárások individualizálását. Ez utóbbinak azon kell alapulnia, hogy a kezelés alatt folyamatosan figyelemmel követendő az alapbetegség alakulása, a komplikációk fellépése, a gyógyszer-interakciók és -mellékhatások, továbbá, állandóan mérlegelendő a terápiás haszon és kockázat viszonya.

A LEGGYAKORIBB ALLERGIÁS KÓRKÉPEK

Dr. Temesszentandrás György

Semmelweis Egyetem, ÁOK, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A Magyarországon mintegy hárommillió allergiás beteg sorsa jelenleg sem megnyugtató. A betegségsoport incidenciájának cáfolhatatlan növekedése a már most is elégtelen ellátási kapacitások sűrűs (máris elkésett), nagyarányú bővítését igényelné. Mind a családorvosi, mind a szakellátásban hiányzik azonban ehhez a személyi és tárgyi feltételek egy része. A rövid távon lehetséges változtatások az allergiás betegellátás koncepciójában könnyíthetnének mind a betegek, mind az egészségügy helyzetén, amíg az elkerülhetetlen szervezeti változások meg nem születnek.

Hány allergiás beteg van?

A kérdésre jelenleg sem Magyarország, sem Európa vagy az egész világ vonatkozásában nem adható biztos válasz. Ennek okai közé sorolhatók: az epidemiológiai vizsgáló módszerek változatossága és pontatlansága, emiatt az adatok megbízhatatlansága, összehasonlíthatatlansága és hiánya, a minták reprezentativitásának problémái vagy a betegségek kritériumainak különbségei egyes országokban. A krónikus betegségek között szokatlanul nagy arányú, tartós incidencianövekedés miatt az epidemiológiai adatok gyűjtése, feldolgozása és hasznosíthatósága folyamatosan elmarad a valóságos helyzettől. Végül több allergiás betegség (pl. a táplálékallergiák) kifejezetten korfüggő, ami tovább nehezíti a fenti kérdés megválaszolását.

Mindenesetre vannak közismert, elfogadott prevalencia-nagyságrendek: az asthma gyakoriságát a legtöbb vizsgáló a teljes lakosságszámra vonatkoztatva a 2–3%-tól a 7–15%-os tartományba helyezi, az allergiás rhinitisét általában 8–15% közé, az allergiás bőrbetegségeket (urticaria, ekcéma és atópiás dermatitis) együttesen 10–20% közé, a táplálékallergiák és intoleranciák előfordulását 2–4% közé.

A hazai adatok asthma bronchiale vonatkozásában 1997-ben 94000 nyilvántartott betegről szólnak, ami 18 szoros növekedés 1975-höz képest, és egy év alatt 15%-os növekedés az incidencia mutatóban. 1995-ben a nyilvántartott, gondozott betegek aránya a lakosság 0,7%-át tette ki, de ugyanebben az évben a gyermekkori asthmák arányát egy kérdőíves felmérés 1,9%-ra, egy iskolai korosztály vizsgálata Budapesten 6,3%-ra tette. Nyilvánvaló, hogy nálunk a gyakorisági és előfordulás-növekedési adatokat a nyilvántartási rendszerbe kerülés is alapvetően befolyásolja

pillanatnyilag. Hasonlóképpen, az 1995-ben a pulmonológiai intézetek által regisztrált allergiás rhinitises betegek 31 ezres száma sem hazánk kitüntetetten jó helyzetét tanúsítja ebben a betegség csoportban. Jelenleg mindenesetre egymillió feletti allergiás rhinitises beteggel számolhatunk.

Az elmúlt években sorra jelentek meg a nemzetközi állásfoglalások az asthma, a rhinitis, a táplálékallergiák és intoleranciák diagnózisának feltételeiről, terápiájáról, gondozásáról, majd a konszenzusok finomításáról; legújabbban érdekes kísérlet történt az alsó és felső légutak krónikus allergiás gyulladásának egységes szemléletbe foglalására is. Ezek mellett a „nemzeti” állásfoglalások elsősorban a helyi gyógyszerelési sajátosságokkal való kiegészítésre adnak lehetőséget. Az asthma súlyossági fokozatok szerinti beosztása például (intermittáló; enyhe-középsúlyos, illetve súlyos perzisztáló) óriási segítség, egyúttal bizonyos alátámasztott kényszer is minden gyakorló orvosnak, különösen a kategóriákhoz rendelt gyógyszerelési javaslatok révén.

Meglepő, hogy még a pulmonológus szakorvosok értelmezése sem korrelál sokszor a nemzetközi állásfoglalással – vagyis más kategóriát határoznak meg, mint utóvizsgálatok szerint ez az objektív paraméterekből következne. Sehhol Európában nem éri el még az 50%-ot sem a javaslatok gyakorlatba ültetése: az AIRE vizsgálatban részt vevő országok egy részében (Anglia, Spanyolország, Olaszország), amelyek semmiképp sem rossz minőségű egészségügyükről híresek, az asthmás betegek több mint 50%-ában sohasem történt légzésfunkciós vizsgálat, és az önkontroll legjobb eszközét, az egyéni csúcsáramlás-mérőt is csak a betegek negyede használja legalább egyszer hetente.

Mi várható a fentiek ismeretében a hazai allergiás betegek ellátásában, akiknek összlétszáma minden évben legalább 200 ezerrel növekszik? (Ha évente csak 100 ezer új allergiás rhinitises beteggel számolunk, akiknek mintegy a fele a parlagnyírpollen-szezon tetőzésekor, augusztusban jelentkezik először, ez országosan 2–3000 új beteget jelent munkanaponként a hónapban, amely egyúttal az egészségügyben dolgozók számára is a szabadság egyik lehetséges ideje.) Az új betegek mellett közel tízszer annyi visszatérő beteget is el kell(ene) látni a csúcsidőszakban naponta.

Bár az új megbetegedések végleges diagnózisának felállítása a 100–120 gyakorló allergológus továbbá fül-orr-gégész, pulmonológus, gyermekgyógyász, bőr-

gyógyász szakorvosok feladata, a jelenlegi kapacitás, infrastruktúra mellett a családorvosi (és gyermekorvosi) hálózat aktív részvétele nélkül ilyen mennyiségű beteg korrekt ellátása elképzelhetetlen. Ezért, véleményem szerint, amíg az ellátás iránti igények és a lehetőségek között a maihoz hasonló szakadék tátong, támogatandó, jelenleg is létező gyakorlat a körelőzmények és tünetek alapján ideiglenes diagnózis felállítása a háziorvos által, amelyhez a hatékony, elfogadott terápia azonnal hozzárendelhető (egyedül az asthma gynája teszi szükségessé a betegnek egyenesen pulmonológiai hálózatba irányítását).

Nélkülözhetetlen ugyan a konkrét tünetkiváltó allergén (vagy allergének) meghatározása a megfelelő, trigger-kerülő életviteli tanácsok megfogalmazásához, de ez általában egyszerű: légúti (de például nem táplálék-) allergiák esetében a betegek közel ¾ részénél néhány bőrpróba használata elégséges. Ezek: a leggyakoribb fapollenek keveréke, a fűkeverék, a gyomok közül legalább napjaink „sztár” pollenjének kivonata, a parlafű, a „beltéri” allergének közül legalább egy atkakeverék (esetleg a növekvő szerepű tárolási atkák, illetve a csótány allergénjeinek bevonása is), továbbá a macskaepítél és esetleg egy gombakeverék felhasználása. (A kutyahám és -szőr szerepe lényegesen kisebb). Az anamnézis adatainak ismerete és felhasználása (amit rendszerint az egy betegre jutó idő limitál) a bőrpróbák számát csökkentheti.

Amennyiben a posztgraduális háziorvos-képzésben az allergológia megfelelő súllyal szerepel, a szakirányú ellátás kapacitásának szűkösége enyhíthető vagy kivédhető, a végleges diagnózis felállítása a legnagyobb igénybevételt jelentő pollenszezonon kívülre halasztható.

Ez a kisebb mértékű évszaki ingadozást mutató bőrgyógyászati allergiákat kevésbé érinti; a rovarméreg-allergiák súlyosabb eseteinek átmeneti megoldása csak az adrenalintartalmú autoinjektorral való ellátás lehet (míg az egyedül hatékony immunterápia a rovarok életciklusának befejeztével megkezdhető), illetve a táplálkozás allergiák hosszadalmasabb diagnosztikája rendszerint szintén halasztható a késő tavaszi-nyári időszakon kívülre (kivéve az anaphylaxia-közeli tünetekkel járókat).

Ma az allergiás betegek nagyobb részét kitevő rhinitisesek tüneteik első jelentkezésekor kaphatnak korrekt diagnózist és terápiát a háziorvosi ellátásban, de nem kapják meg a megfelelő gyógyszerekre jutó társadalombiztosítási támogatást, amely szakorvosi felíráshoz vagy javaslatához kötött, mert szezonális tüneteik fennállása alatt esetleg be sem jutnak a szakorvosi ellátásba.

A terápia

A kezelés legfontosabb elemei az antihisztaminok és a lokális szteroidok. Hatékonyságuk elsődleges paramétere a beteg panaszainak csökkenése, életminősé-

gének gyors javulása – általában már 2-3 nap alatt. Adhatók lokálisan és szisztémásan; a bejuttatás útja nagy különbségeket takar a terápiás cél, illetve a nem kívánatos hatások vonatkozásában.

Az antihisztaminokhoz újabban számos olyan gyulladáscsökkentő hatás is köthető, amelyek nem magyarázhatók közvetlenül hisztamin-antagonizmussal, ezért terjedőben van „antiallergikum” elnevezésük is. Lokálisan egymagukban szem-, bőr- és legnagyobb mennyiségben allergiás felső légúti tünetekben rendelhetők. Hatásuk fokozható membránstabilizálókkal (kromolitikáttal) vagy átmenetileg dekongesztánsokkal való kombinációkban. Elsősorban enyhe vagy mérsékelt tünetek esetén; a szteroidokat általánosságban elutasítóknál vagy a szisztémás mellékhatásoktól féltő betegek kezelésében válnak be.

A per os szedett antihisztamin a rhinoconjunctivitis és a legtöbb allergiás bőrbetegség tartósan adható szere, amely a legtöbb szervtünetre jól hat (szemviszketés és könnyezés, orr-garat viszketés, orrfolyás és tüsszögés, bőrvizskenés), kivéve az orrdugulást, köhögést. Felső légúti tünetek nélküli asthmában azonban nem tartoznak a szokásos kombinációk elemei közé. A második generációs (Claritin, Semprex, Zyrtec elsősorban) antiallergikumok között a hatékonyság tekintetében nincsenek jelentős különbségek.

Itt szükséges felhívni a figyelmet az elmúlt évek megfigyeléseire, amelyek alapjaiban változtathatják meg terápiás koncepciókat allergiákban. Először az antihisztaminok esetében sikerült alátámasztani, de tulajdonképpen valamennyi hatékony allergia-terápiára érvényes, hogy korai (rövid ideje fennálló kórkép értelemben) adásuknak karakteres preventív jellege van: mind a krónikus gyulladás súlyosságát, mind a szervi manifesztációk körének bővülését, mind a késői szövetátépülést képesek eltérő feltételek között és erővel, megelőzni vagy mérsékelni (ETAC, Preventia, START stb. vizsgálatok). Már jelenleg is elfogadott, hogy a szezonális allergiás tünetek kezelésének megkezdése elkésztett a tünetek megjelenésekor, a beteg életminőségét megőrző terápiát mintegy két héttel a várható allergénkontaktus fellépte előtt indokolt megkezdni. Lehetséges azonban, hogy a tünetmentes beteg kezelését ennél hosszabb időszakokban is javasolni fogjuk – természetesen a klinikai vizsgálatok, költséghatékonysági elemzések adatainak ismeretében.

A szteroidokat ritka kivétellel (súlyos krónikus asthmás állapot vagy roham) a légutakban mindig lokálisan adjuk. Szemészeti alkalmazásuk átmeneti, és csak a legsúlyosabb allergiás tünetekre korlátozódik. Létezik azonban Európa-szerte egy bevett gyakorlat, a súlyosabb vagy rossz együttműködő készségű allergiás rhinitisisek retard szteroidinjekciós kezelése, amelyet az egységesebben elutasító szakmai álláspont sem tudott eltüntetni.

Már néhány pollenszezonban, évi néhány szteroidinjekció is kifejezetten emeli a késői mellékhatások (elsősorban osteoporosis, hypertonia) előfordulási

gyakoróságát. Mivel a gyorsan fellépő, eleinte tartós terápiás hatás és a késői mellékhatások között évek, akár évtizedek is eltelhetnek, ennek a gyakorlatnak a visszaszorítása jelenleg szinte reménytelen.

Asthmában a nemzetközi terminológia által pre-venterként megjelölt szteroidok mellett valameny-nyi súlyossági fokozatban kihasználjuk a béta-agonis-
ták gyorsan fellépő és rövid vagy akár 12 órán keresz-
tül is kimutatható hörgőtágító hatását, illetve sokféle
további kombinációt (kromoglikát, teofilinszármazé-
kok, anti-leukotriének) alkalmazhatunk, de a diagnózis
felállítása és a terápia alapjainak meghatározása min-
denképpen a pulmonológus/allergológus kompeten-
ciájába tartoznak.

Végül a teljesség kedvéért meg kell említeni a spe-
cifikus immunterápiát (új nevén antigénspecifikus
vakcinációt), amely régebben kizárólag injekciós for-
mában volt ismeretes. Magyarországon talán nem
használjuk ki eléggé a benne rejlő terápiás és pre-
venciós lehetőségeket. Ennek egyik oka kétségtel-
nül az, hogy az injekciós immunterápia javallata és
végrehajtása kizárólag a megfelelő technikai és szak-
mai felkészültségű szakellátásra tartozik, családorvo-
si alkalmazása megengedhetetlen. Ezzel szemben a
néhány éve terjedő, lokális (szublingvális vagy nazá-
lis) alkalmazás, amelynek hatékonysága megközelít-
heti a szisztémásét, és eddig csak enyhe mellékhatá-
sai ismertek, a családorvosi munkában is alkalmaz-
hatónak tűnik.

Az allergiák kiváltó és fenntartó tényezőinek rela-
tív súlyát jelenleg a következőképp látjuk: örökletes
tényezők < környezeti hatások (allergének elsősor-
ban) < életviteli („life style”) tényezők.

Mindmáig megfejtetlen, hogy az allergia miért lett
az elmúlt évtizedek legdinamikusabban növekvő
betegségcsoportja. Szerepet játszik ebben az öröklés,
a gazdasági-szociális és a külső környezet, a lakáskö-
rülmények, a családnagyság, a táplálkozás, a sérülé-
keny, sikerorientált, ezért sokszor frusztrálódó psziché,
az orvosi ellátás elérhetősége és még sok más tényező
is – de a pontos választ nem tudjuk: valószínűleg nincs
is egyetlen helyes válasz. Az allergiás betegségek több
szervrendszert is érinthetnek. Mindenekelőtt a felső
légutak vagy hétköznapi nyelven az orrjáratok és az
ormelléküregek allergiáit kell megemlíteni, amelyek
manapság a lakosság 15–25 százalékát is érinthetik –
különböző országokban eltérő arányban. Másodikként
a bőr különböző allergiás folyamatait kell megemlíteni,
a fémérzékenységeket, ekcémákat, az allergiás bőrbe-
tegségeket, valamint a gyakran felderíthetetlen hátte-
rű tartós csalánkiütéseket, amelyek együtt mintegy 20
százalékot tesznek ki, és amelyek valójában mind egy
tőről fakadnak. Harmadsorban a szem különféle aller-
giás folyamatai tartoznak ide, amelyeknek fele önma-
gában (másik fele orrtünetekhez kapcsolódva) jelent-
kezik, sokszor szerencsére csak enyhe tünetekkel, ezért
könnyű elfelejtkezni ezekről a betegekről az allergiások
számlálásakor.

Az asthmás tünetegyüttes, amelynek súlyosságá-
zert négy fokozata van és mindegyik kifejezetten élet-
minőség-rontó, az ismert adatok szerint a hazai fel-
nőtt lakosságnak csak 1,8 százalékát érinti. Külföldön
ez a szám nagyobb.

Számos embert érintenek a táplálék- és gyógyszer-
allergiák, amelyek közös vonása, hogy kiváltóik álta-
lában az emésztőrendszer közvetítésével, ott módo-
sulva, lebontva, felszívódva kerülnek kapcsolatba az
immunrendszerrel, és amelyek külön-külön is a lakos-
ság több mint 2 százalékát betegítik meg. Egyre inkább
tapasztaljuk az allergia „személyes globalizációját”, azt,
hogy többféle allergiás tünet fordul elő ugyanabban
a személyben. Ezek mögött az önmagukban is nyug-
talanító számok mögött egy még veszélyesebb ten-
dencia is megbújik: az előfordulási gyakoriság növe-
kedése. Míg korábban egy adott allergiafajta gyakori-
ságának megduplázódásához akár 20–25 év is kellett,
a mostani generáció életében ehhez esetleg 10–15 év
is elegendő lesz már. 130 év alatt messzire jutottunk:
ma az allergiák világszerte a lakosság negyedt-harma-
dát érintik úgy, hogy az utolsó huszonöt évben kétszer
megduplázódott a számuk, óriási életminőség-romlást
okozva. Ezen arányok kényszerítő erejének hatására
a közeljövőben az allergia mint egészségügyi kérdés
egyre fontosabb helyet vív ki magának.

Egyre több örökletes tényezőt ismerünk, de a kör-
nyezeti hatásokat ma sem ismerjük teljességükben,
különösen nem interakcióikat és egymáshoz viszonyí-
tott jelentőségüket. Az első, közel két évtizedes megfi-
gyelések egyszerű helyzetet mutattak: minél több aller-
gén (allergiát kiváltó anyag) és minél több légszennye-
zés van a környezetünkben, annál nagyobb az (ebben
az esetben a légúti) allergiák valószínűsége.

Úgy tartjuk, a lakosság harmada szenved allergi-
ás tünetektől. De ezen felül még legalább 10–20 szá-
zalékuk számára elkerülhetetlen az a folyamat, amely
az allergénnel történő első találkozással kezdődik, és
amelyet néhány további kontaktus után – akár 1-2 nap
vagy hét elteltével – a szenibizálódás, azaz az érzé-
kenység kialakulása követ. Az érzékennyé válással a
szervezet átlépi az immunológiai „ártatlanság”, határ-
vonalát. Attól fogva valahányszor találkozik az allergén
anyaggal, mindig képes lesz reagálni, mert az érzé-
kenység részeként kialakul az immunrendszer emlé-
kezete is. Ez a tulajdonság életfontosságú, mert így
emlékszünk egy fertőzésre, amelyen már átestünk, így
az adott kórokozóval szemben védetté válunk, akár
természetes úton fertőződünk, akár például védőol-
tást kaptunk. Az allergia ugyanerre a memóriára épül,
csak a végeredmény biológiailag haszontalan és túl-
vezérelt.

Szó sincsen azonban arról, hogy az allergiás ottho-
nába zárkozva megmenekülhet az allergiától. (Belte-
rekben egyébként is időnk 80–95 százalékát töltjük.)
1967 óta ismert az atkák allergiákiváltó szerepe. Önma-
gában az a tény, hogy évtizedekkel ezelőtt az addi-
gi olcsó energia világszerte óriási mértékben megdrá-

gult, a lakó- és munkahelyek hőszigetelésének javításához, valamint a szellőzés csökkentéséhez vezetett. Bár a melegebb, magasabb páratartalmú levegő önmagában nem okoz allergiát, a kárpitokban, a szőnyegpadlóban, a függönyökben, de elsősorban az ágyneműben élő háziporatkák számára ideális életkörülményeket biztosít. A háziporátka számának szaporodásával pedig emelkedik a beltéri levegőben az asthmát, krónikus náthát kiváltó fehérjék koncentrációja is.

Ezek az egyébként ártalmatlan, az izeltlábúak között a pókszabásúak (Arachnoidea) osztályába tartozó, kb. 0,1 mm hosszúságú állatok, amelyek főleg az ember és a háziállatok lehullott, elhalt hámtörmelékein csemegeznek, a legfontosabb beltéri allergénforrássá nőttek ki magukat.

Újabbban a svábbogarak is allergiaváltó tényezőnek számítanak, a macskaszőr és kutyaszőr ilyen szerepe is jól ismert. Míg azonban a kedvenc macskától vagy kutyától a súlyos allergiás szívfájdalommal, de esetleg megvállik, csak részlegesen és rövid távon hatékony lehetőségeink vannak az atkák elpusztítására vegyszeres takarítással, az ágynemű 62 fok feletti mosásával, a gyerekjátékok, plüssállatkák –20 fokra hűtésével vagy porszívózással.

Ugyancsak korlátozottak világszerte a lehetőségek a környezetszennyezés mérséklésére vagy pollentérképünk átrajzolására, beleértve a gyomnövényeket is. A pollenek mindenütt fontos szerepet játszanak a légúti, sőt újabbban az ételallergiák kiváltásában is, de hogy konkrétan melyik pollen, azt földrajzi-klimatikus, településszerkezeti, mezőgazdasági tényezők határozzák meg: Skandináviában a nyírpollen vezet (nálunk is szerepet játszik, de nem tartozik a legfontosabbak közé); Angliában a fűpollen (Magyarországon a gyomok után a második helyen következik), mediterrán területeken az olívapollen (nálunk jelentéktelen). Hasonló allergia-előfordulási gyakoriságot amúgy sem elsősorban hasonló földrajzi-klimatikus viszonyok között, hanem hasonló gazdasági-iparosodottsági szinten álló országokban találhatunk, ami a környezetszennyezettség és az egyéni életstílus döntő szerepét támasztja alá. Emellett szólnak azok a megfigyelések is, hogy ha egy kevésbé iparosodott régió fejlődésnek indul, az allergiák is növekedni fognak, mégpedig a szocio-ökonómiai státusszal összefüggő, eltérő mértékben. Ghánában már 1997-ben azt találták, hogy míg a városi szegények körében 5%-ban volt fokozott hörgőreaktivitás vagy asztma igazolható, ugyanott a gazdagabbak között 10%-ban; más ottani vizsgálatok szerint az 1993-ban mért 7%-os allergiás-arány 2003-ra 13%-ra nőtt.

A egyéni életvitel szerepe nehezen határozható meg, hiszen felettébb összetett kérdésről van szó – a temérdek elem közé tartoznak a lakásviszonyok (pl. hányan laknak egy szobában), a munkakörülmények (vannak kifejezetten allergiaveszélyes foglalkozások, ahol számos vegyi anyaggal kerül kapcsolatba a dolgozó, mint például a fodrászok vagy a festőműhelyekben dolgozók) és étkezési szokásaink is.

A túlsúly és a mozgáshiány ismert allergia-elősegítő tényező, de a konyhatechnikák szerepét kevesen ismerik (az USA-ban gyakori földimogyoró-allergia például ahhoz köthető, hogy pörköelve fogyasztják a mogyorót). Növeli a későbbi allergiarizikót az antibiotikumok indokolatlan fogyasztása, ami az allergiáktól is védő normális bélbaktérium-összetételt megváltoztatja, és nagy valószínűséggel a „tisztaságmániánk” is, amivel kiirtjuk környezetünkben azokat a baktériumokat, amelyek az ember immunrendszerének normális fejlődéséhez szükségesek. Az újszülött ugyanis hajlamos hoz, de még akkor sem allergiás ab ovo, ha allergiával sújtott családba születik. Valamennyi nagy allergiás körkép esetében világosan látszik azonban, hogy az allergiák kezdete jellemzően a gyermekkor, kamaszkor. Az érzékenység is allergia-elősegítő faktor, önmagában azonban még nem betegség: az iparosodott országok lakosságában mintegy 30% allergiáson kívül nagyjából 20% olyan egyént is találhatunk, akik bár nem betegek, mégis kimutatható bennük allergiás jellegű érzékenység ugyanazokkal az allergénekkal szemben, amelyek másokban betegséget váltanak ki. Emiatt a jelenség miatt nem szabad tünetmentes egészséges emberek pozitív allergi-leleteit túlértékelni, vagy pláne ilyenekre alapozva gyógyszeres, alternatív vagy más kezelést indítani. Két lehetőségünk van: az allergének távoltartása (gyomirtás), illetve az életstílusunkkal összefüggő allergia-elősegítő tényezők (mint a dohányzás vagy a túlsúly) kerülése. A növekedés világszerte érvényes számai azt mutatják, hogy kevés sikert értünk el ezeken a területeken.

Így két további lehetőség marad: az egyik a társadalom és különösen a veszélyeztetett családok, egyének és a betegek részletes, széleskörű, hatékony és folyamatos felvilágosítása, edukációja az allergiák természetéről, az elkerülés elveiben szép, de a gyakorlatban sokszor alig követhető elveiről; és a gyógyszeres terápia. A két gyógyszeres család, amire az allergia kezelése a legtöbb beteg esetében épül, az antihisztaminok és a helyileg (orrban vagy az alsó légutakban) alkalmazott szteroid- (mellékvesekéreg-hormon) készítmények. A legerősebb gyulladáscsökkentő hatással ez utóbbiak rendelkeznek, ám sokan húzódoznak alkalmazásuktól ismert mellékhatásaik miatt. Az aggodalmak jó része indokolt is volt régen, de az elmúlt évtizedek nemcsak a szteroidok alkalmazásának biztonságos feltételeit teremtették meg, de allergiákban egy új, helyi kezelési módot is. Ennek haszna nyilvánvaló a bőrön jelentkező tünetek esetén, de a maga idejében forradalmian új volt a légúti alkalmazás is orrspray-k, belélegezni való permetek, porok formájában. Ezek az anyagok nagyrészt a célszervbe (orrnyálkahártya, hörgők nyálkahártyája) jutnak nagy koncentrációban, és elenyésző a többi szervre gyakorolt hatásuk, tehát a mellékhatásaik is. A legfontosabb, hogy hatékony csökkentői az allergiás tüneteknek, hatékony gátlói a szervezetben zajló allergiás gyulladásnak, ezért amikor a betegség súlyosága miatt szükség van rájuk, bátran ajánlíhatók.

Ma a legtöbbünk számára a kiutat az allergiák terhei, életminőség- és teljesítőképesség-rontó hatásai alól a modern gyógyszerek jelentik, amelyek nemcsak a tüneteket enyhítik vagy akár szüntetik meg, de képesek a háttérben, a szövetekben, a vérben zajló allergiás gyulladás lefékezésére is. A korlátok között tartott allergiás gyulladás azt jelenti, hogy a betegség súlyossága csökken, tünetei enyhébbek; hogy például csak nagyobb pollenkoncentrációnál jelentkeznek, hogy nem terjednek át az első szerv után másokra is, hogy nem lesz a betegnek évről évre több túlérzékenysége és így több elkerülni valója. A pontos diagnózis és a hatékony kezelés érdekében természetesen el kell menni orvoshoz. A megelőzés részleges eredményessége, a társadalom hiányos ismeretei, környezetünk és életstílusunk gyors megváltoztatásának valószínűtlensége miatt a jó kérdés talán nem is az, hogy meddig leszünk még allergiások, mert aki már az, aligha kerül ki könnyen az allergiák csapdájából, hanem az, hogy mit tehetünk, hogy a gyermekeink között kevesebb allergiás legyen.

Két javaslat kristályosodott ki az elmúlt években attól függően, hogy allergiára hajlamos családba születik-e egy újszülött, vagy sem. A hajlamtól mentes családokban csak a passzív dohányzás megakadályozása és a szoptatás az, aminek a fontosságát valamennyi vizsgálat alátámasztja. Ezt allergiára hajlamos családok újszülöttjeiben a lakás allergénterhelésének csökkentésével kell kiegészíteni. Ha a csecsemő anyatejet kap legalább 4-6 hónapos koráig, elkerülve más idegen táplálékokat, ha a környékén senki sem dohányzik, ha nincs a közvetlen környezetében háziállat, akkor javítjuk esélyeit, hogy később se váljon allergiássá, ez azonban sokszor nem sikerül.

A kisgyermek, a csecsemő és az újszülött, sőt a magzat is teljesen védtelen a környezet dohányfüstjé-

nek hatásával szemben. A veszély pedig nagy, tekintve hogy Magyarországon a dohányzó nők aránya közel 40%, és sokan a szoptatás, a gyermekellátás idejére sem tudják elhagyni szenvedélyüket. Pedig a legcáfolhatatlanabban alátámasztott káros környezeti hatás a kisdetek szempontjából éppen a dohányzás. A szülők dohányzása akár 3-8-szoros kockázatot is jelent azokhoz a kisgyermekekhez viszonyítva, akiknek a szülei akár csak egy rövid, néhány hónapos időre, de gyermekük érdekét saját szokásaik elé tudják helyezni.

Nemrég egy külföldi kongresszuson folyamatosan mutatták a kongresszus ideje alatti új allergiás betegek számát, és hogy hány dollárt adtak ki az allergiások kezelésére. A példát követve nézzük meg, hogy az alatt az óra alatt, amíg Önök elolvasták az előadást, Magyarországon mi történt? Ha 150 ezer új szénanáthással számolunk évente, akkor az új szénanáthás betegek száma 17, két új asthmás beteg lett (17240 fő 2004-ben). Szerencsére nem halt meg asthmában senki (1423 fő, 2004-es adat), ehhez átlagosan még 5 óra kellene. A világon azonban óránként 21-22 beteg hal meg asthmában. Valamennyi allergiánk gyógyszeres kezelésére elköltöttünk ebben az órában is 2,4 millió forintot, csak ebben a percben, amíg ezt a hosszú mondatot elolvassák, 40000 forintot. Az optimista válasz az a fejezet címében feltett kérdésre, hogy fogantatásuktól felnőtt korukig kell a gyermekeink számára optimális, allergiakerülő körülményeket biztosítani. Ehhez jóval többet kellene világszerte kutatásra költeni, folyamatosan új, hasznos információkat kell közreadni, és felépíteni gyermekeinkben (és természetesen magunkban, személyes környezetünkben is) a környezet- és egészségtudatos gondolkodásmódot. Hogy ez milyen hosszú időt igényel, azt megbeszélni nehéz, de hogy rajtunk múlik, az cáfolhatatlan.

BELGYÓGYÁSZATI BETEGSÉGEK GENETIKAI VONATKOZÁSAI

Dr. Igaz Péter

Semmelweis Egyetem AOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A belgyógyászati betegségek patogenezisében, az ezekre vonatkozó hajlam meghatározásában és e betegségek kezelésében is szerepet játszanak genetikai tényezők.

A klinikai genetika belgyógyászati jelentősége sokirányú, többek között:

1. bizonyos betegségek diagnózisának felállításában, ill. kizárásában,
2. genetikai szűrővizsgálatok végzésének lehetővé tételével,
3. genetikai tanácsadásban,
4. adott mutáció esetén ismert geno-fenotípus korrelációk esetén a prognózis felállításában,
5. a kezelési alternatíva megválasztásában,
6. az újabb genomikai adatok révén a betegségekre vonatkozó hajlam vizsgálatában.

A genetikai szűrővizsgálatok révén azonosíthatók

1. a genetikai betegségben szenvedők,
2. azok, akikben a genetikailag meghatározott betegség megjelenésének kockázata jelen van,
3. felmérhető a genetikai betegségben szenvedő gyermek fogantatásának kockázata,
4. prénatális diagnózis lehetséges (e két utóbbi szempont elsősorban a szülészeti és gyermekgyógyászati genetika kérdéskörébe tartozik).

Néhány alapfogalom kifejtése szükséges

Mutáció: az örökítő anyag olyan irreverzibilis megváltozása, ami patogenetikai jelentőséggel bír és a népesség kevesebb, mint 1%-ában fordul elő. A mutációk leggyakoribb formái az öröklődés alapegységeit, a géneket érintik (génmutáció). Az egy nukleotidot érintő pontmutációk között megkülönböztetünk: missense mutációt (egy aminosav másikkra cserélődése), nonsense mutációt (kódoló aminosav helyett stop-kodon kialakulása, így a polipeptidlánc megrövidül), frameshift mutáció (a leolvasási keret eltolódása – értelmetlen aminosavláncot eredményez).

Fontosak továbbá a kromoszómákat érintő mutációk, így az aberrációk, strukturális kromoszóma eltérések, valamint a kromoszómák számbeli eltéréseit (aneuploidia, triszómia, monoszómia) jelentő genom-mutációk.

Polimorfizmus: olyan DNS-variáns, amely a népesség több mint 1%-ában előfordul (SNP: single nucleotide polymorphism).

Exon: a gén azon szakaszai, amelyek a fehérjékben megjelennek.

Mutációs hotspot: a génnek azon részei, ahol mutációk nagy gyakorisággal fordulnak elő – „mutációs tűzfészkek”

Penetrancia: Adott mutáció esetén milyen arányban alakul ki a jellegzetes klinikai fenotípus.

A klinikai genetika belgyógyászati jelentőségére áttérve elsőként a diagnózis felállításában, ill. kizárásában betöltött szerepével foglalkozunk. Több, felnőttkorban manifesztálódó, genetikai háttérű betegség ismert, melyek klinikai diagnózisa a jellegzetes fenotípus észlelése esetén általában már nem nehéz, ugyanakkor a klinikai genetikai vizsgálatok segítségével már akkor felállíthatjuk a diagnózist, amikor a betegség klinikai következményekre még nem vezetett. A mutációk, genetikai eltérések igazolása révén előre jelezhetjük a betegség megjelenését.

Néhány példa a genetikai diagnózis felállítására és a szűrővizsgálatok jelentőségére

A multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2) a medulláris pajzsmirigyrák, phaeochromocytoma és hyperparathyreosis különböző jellegű társulásával jellemzett ritkán előforduló (incidencia: 1:30000) autoszomális dominánsan öröklődő kórkép. A betegség kialakulásáért a RET protoonkogén aktivációs pontmutációi felelősek. A MEN2-ben előforduló, a sporadikusnál agresszívebb medulláris pajzsmirigyrák penetranciája kb. 100 %, vagyis a mutációpozitív esetekben a betegség szinte valamennyi érintettben megjelenik. RET mutáció észlelése esetén, a még nem beteg, de potenciálisan azzá váló egyéneknél profilaktikus thyreoidectomia végzendő a medulláris pajzsmirigyrák kialakulásának megakadályozására. A RET gén mutációi esetében szoros geno-fenotípus korrelációk ismertek, vagyis adott mutáció igazolása esetén megjósolható a várható klinikai fenotípus. A MEN2 genetikai háttérének tisztázása előtt, az érintett családok valamennyi tagját rendszeres, fáradságos és költségigényes klinikai szűrővizsgálatoknak (pl. kalcitoninstimulációs teszt, phaeochromocytoma irányú szűrővizsgálatok) kellett alávetni. Manapság a genetikai eredmény ismeretében, a mutációt nem hordozó egyének szűrése szükségtelen, a mutációpozitív egyéneknél a profilaktikus thyreoidectomia végzendő, phaeochromocytoma és hyperparathyreosis irányában mindazonáltal a klinikai szűrővizsgálatok továbbra is szükségesek. MEN2 esetében a molekuláris genetikai vizsgálat érzékenysége 95–100%.

A genetikai vizsgálat korlátaira az alábbi két példát mutatjuk be

Egyes, nyilvánvalóan genetikailag meghatározott, öröklődő betegségek esetében nem rendelkezünk hatékony genetikai vizsgálmódszerrel. Erre az esetre példa a neurofibromatosis I-es típusa, amely a leggyakoribb öröklődő daganat szindróma. E betegség kialakulásáért az NF-1 tumor szupresszor gén mutációi felelősek. E gén azonban az egyik legnagyobb ismert emberi gén, 300 kb. nagyságú, 60 exont (mRNS-ben megjelenő, fehérjére átíródó részt) tartalmaz. Mérete miatt genetikai vizsgálata nem megoldott, a neurofibromatosis I diagnózisa klinikai vizsgálaton alapul.

Bár a haemochromatosis az egyik leggyakoribb öröklődő betegség, rutinszerű genetikai szűrését mégsem javasolják. Ebben közrejátszik a betegség heterogén genetikai háttere (a leggyakrabban érintett HFE mellett a transferrinreceptor-2, ferroporin, hepcidin és hemojuvelin mutációi fordulnak elő), valamint az, hogy a betegségokozó mutációk penetranciája kicsi.

A pontmutációk mellett a klasszikus citogenetikai vizsgálatokban vizsgált kromoszómaaberrációk azonosítása is több betegség diagnózisának felállításában használatos. A Klinefelter-kórra jellemző 47XXY, a Turner-szindrómára jellemző 45X0, ill. számos más betegség hátterében kromoszómaeltérések mutathatók ki. Belgyógyászati szempontból különösen nagy jelentőségűek a mozaik formák, amikor a kromoszómaeltérések nem minden sejtből, csak a sejtek egy részében mutathatók ki. E mozaik formák általában a klasszikus megfelelőkhöz képest enyhébb klinikai fenotípussal járnak, ami miatt klinikai diagnózisuk nehéz, a diagnózis felállításához a genetikai vizsgálatok nagy segítséget nyújtanak. Bizonyos esetekben az adott kromoszómaeltérés észlelése terápiás következményre is vezet: a Turner-szindrómás betegek egy részében az Y-kromoszóma töredéke mutatható ki a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) technikával, ami gonádtumorok kialakulására hajlamosít és észlelése esetén profilaktikus gonádtávolítás lehet indokolt.

A genetikai eltérés ismeretében genetikai tanácsadás adható. Tágabb értelemben genetikai tanácsadásnak minősül a családtervezés mellett a genetikai teszt és szűrés előtt végzett tanácsadás is. A családtervezés céljából adott genetikai tanácsadás különösen nagy jelentőségű azon kórképek esetében, amelyek mai ismereteink szerint gyógyíthatatlanok. Ilyen pl. a neurológiai kórképek közé tartozó Huntington-chorea, ami felnőttkorban manifesztálódik, ezért a családtervezés szempontjából ismerete fontos.

A prognózis felállításában, illetve a kezelés megválasztásában azon genetikai betegségek a legfontosabbak, amelyeknél szoros geno-fenotípus összefüggések ismertek. Ezen esetekben (pl. MEN2) adott mutáció

észlelése esetén megjósolható a klinikai kép, ill. az optimális kezelés kiválasztható.

A belgyógyászati betegségek többségében nem egy vagy néhány, hanem nagyszámú gén eltérése játszik szerepet. Mind nagyobb jelentőségűnek tartjuk a genetikai polimorfizmusok (SNP) patogenetikai szerepét. A humán genomban kb. 200-300 bázisonként fordul elő egy SNP. E polimorfizmusok többsége nem közvetlenül okoz betegséget, hanem a betegségre hajlamosító tényezőként vehető számításba. Ezek közé tartoznak pl. az ischaemiás szívbetegségre hajlamosító angiotenzinkonvertáz, apolipoprotein E variánsai, a hipertónia patogenezisében szereplő angiotenzin, angiotenzin-II-receptor, a Crohn-betegségre hajlamosító NOD2/CARD15 polimorfizmusok stb.

A genomikai/bioinformatikai módszerek megjelenésével lehetővé vált egy adott sejt, ill. szövet teljes génexpressziós mintázatának vizsgálata (funkcionális genomika). A beteg szövetek egészségestől történő eltérése a diagnosztikában is használható, másrésről a génexpressziós mintázat a betegség lefolyása, illetve a kezelés hatására is megváltozik, ami a stádiumbeosztás, ill. a terápia hatékonyságának vizsgálatában nagy jelentőségű.

A DNS-microarray és chip-technikák nagyszámú gén egyidejű expressziójának vizsgálatát teszik lehetővé. Szinte valamennyi betegség esetén nagy perspektíva előtt állnak, különösen nagy remény fűződik onkológiai alkalmazásukhoz. A funkcionális genomikai vizsgálatok jól alkalmazhatók a jó- és rosszindulatúság kérdésének kérdésében, különösen azon daganattípusok esetén, ahol a hagyományos szövettani vizsgálatok nem elég érzékenyek a malignitás kérdésének eldöntésére (pl. mellékvesekéreg- és mellékvesevelő-daganatok). A génexpressziós mintázat a daganat lefolyása során változhat, a recidívára hajlamos és kevésbé hajlamos tumorok mintázata eltérő lehet. A microarray vizsgálatok révén a szövettani klasszifikációtól eltérő, annál sokkal finomabb osztályozásra is lehetőség adódhat, pl. emlődaganatok esetében. A kezelés hatására a génexpressziós mintázat változik, ennek révén a kezelés hatékonysága követhető, ill. a leghatékonyabb kezelési forma kiválasztható. Ennek különösen a hematológiai daganatokban lehet nagy kilátása, mivel itt a szövetminta vétele a szolid daganatokhoz képest egyszerűbb.

Az SNP-k és a funkcionális genomikai vizsgálatok alkalmazása az egyénre szabott kezelés kiválasztásának lehetőségét vetíti előre. A gyógykezelések mellékhatás-profiljai ugyanis egyénenként nagyban különböznek, és ezek meghatározásában a nukleotidpolimorfizmusok és a génexpressziós mintázatok közötti különbségek meghatározó szerepet játszanak. A gyógyszerek metabolizmusát a citokróm p450 gének különböző alléljai nagymértékben befolyásolhatják, pl. a CYP2C9*2 és CYP2C9*3 alléleket hordozó egyének kisebb warfarinadagot igényelnek. Az azathioprin metabolizmusában kulcsfontosságú thio-

purin S-metiltransferáz (TPMT) enzim TPMT*3A variánsát homozigótaként hordozó egyéneknél a gyógyszer szedésekor életveszélyes mieloszuppresszió alakulhat ki. Elképzelhető lehet a jövőben olyan egyénre szabott panelek alkalmazása, amelyek révén megjósolható, hogy az adott betegnél milyen mellékhatások várhatók, ill. ezek elkerülése céljából milyen alternatívák közül választhatunk.

Különösen a nagy átérésztőképességű és teljesítményű automata genetikai analizátorok elérhetőségével merül fel az adatbiztonság és titoktartás kérdésének fokozottabb figyelembevétele. Azzal, hogy a jövőben lehetőség adódhat egy vérmintából az egyén SNP-mintázatának megismerése révén annak meghatározására, hogy milyen betegségekre hajlamos, milyen életkilátásai lehetnek, ezen adatok titkosítása rendkívül nagy jelentőségű. A humángenetikai

törvénytervezet szerint az azonosítható személyhez kapcsolható genetikai adatokat nem szabad felfedni vagy elérhetővé tenni harmadik személyek, különösen munkaadók, biztosítási társaságok, oktatási intézmények és a család számára, kivéve a törvényben meghatározott eseteket, vagy ha az érintett személy beleegyezik az adatközlésbe.

Irodalom

- **Burke W:** Genetic testing in primary care. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; **5:** 1-14.
- **McCabe LL, McCabe ERB:** Genetic screening: carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; **5:** 57-69.
- **Shastri BK:** Genetic diversity and new therapeutic concepts. *J Hum Genet* 2005; **50:** 321-328.

PEPTIKUS FEKÉLYBETEGSÉG – 2010

Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Peptikus fekélybetegség (PUD) – Osztályozás

H. pylori-pozitív fekélyek

H. pylori-negatív fekélyek

- NSAID, ASA
- Zollinger–Ellison-szindróma
- M. Crohn
- Stressz-fekély
- Egyéb ritka okok
- Időskori fekélyek
- Idiopathiás

Fekélybetegség Jelentőség

- Kiszámíthatatlan lefolyás
- A fekélyek **40%-a vérzhet**
- A fekélyek **15%-a perforálhat**
- A szövődmények mortalitása jelentős (**10–15%**)

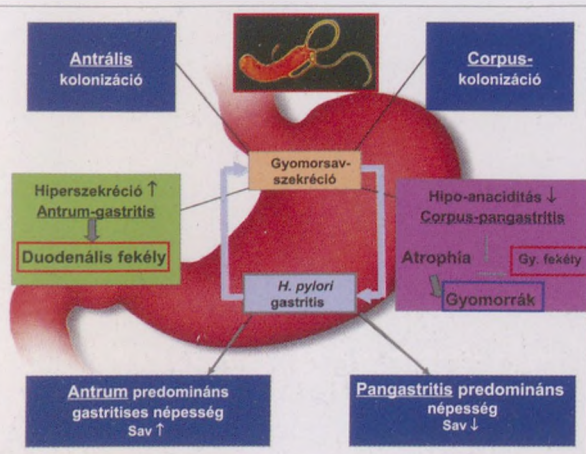
H. pylori

H. pylori-asszociált peptikus fekélybetegség



Robin Warren és Barry Marshall
Orvosi Nobel-díj (2005)

- *H. pylori* patogenetikai szerepe
 - Duodenalis fekély (DU): kb. 90%
 - Gyomorfekély (GU): kb. 70%



H. pylori kimutatása

Invazív módszer

- Gasztroszkópia
- Biopszia
- Gyors ureázteszt
- Tenyésztés

Nem-invazív módszer

- Szerológia
- UBT (kilégzés)
- Széklet

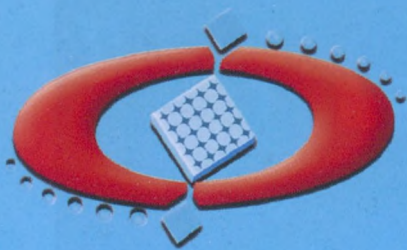
Az irritabilis bél szindróma jellemzői Római III Kritériumok¹

Visszatérő hasi fájdalom vagy diszkomfort érzés,
mely havonta legalább 3 nap során jelen van,
melyhez az alábbiak közül legalább
2 további tünet csatlakozik:

- A székürítés után a panaszok csökkennek.
- A székletszám változik.
- A széklet formája változik.

A tüneti értékelés további követelményei:

- A panaszok legalább 6 hónapja elkezdődtek, s az utolsó 3 hónapban egyértelműen jelen vannak.



Dicetel[®]

... és panaszja megoldódik

D
i
c
e
t
e
l[®]

Rövidített alkalmazási előírát

Dicetel 50 mg filmtabletta: 50 mg pinaverin-bromid filmtablettánként.

Terápiás javallatok: Funkcionális belbetegségekkel (pl. IBS) kapcsolatos fájdalom, tranzitavarok és dyscomforterzes tüneti kezelése; epéuti funkcionális rendellenességek okozta fájdalmak tüneti kezelése; irrigoscopiához való előkészítés. **Adagolás és alkalmazás:** Felnőttek részére: szokásos napi adag 3-4 szer 1 filmtabletta. Egyes esetekben ez az adag napi 6 filmtablettára emelhető irrigoscopiához való előkészítésnél az adag napi 4 filmtabletta a vizsgálatot megelőző három napon. A filmtablettákat egészben, szétrágás vagy szopogatás nélkül, étkezés közben kell bevenni egy pohár vízzel. Kerülni kell a gyógyszer bevitelét közvetlenül lefekvés vagy az éjszakai elalvás előtt. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. A készítményt általában nem szabad terhesség alatt alkalmazni. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések:** Laktóz-intoleranciában figyelembe kell venni, hogy a készítmény 18,15 mg laktózt is tartalmaz filmtablettánként. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** Nem ismeretesek. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Ritkán enyhe gastrointestinális zavarokat, egyes esetekben allergiás jellegű bőrtüneteket figyeltek meg. **Túladagolás:** 1,2 g-ig terjedő túladagolás tünetei diarrhoea és/vagy flatulencia voltak. **Specifikus antidotuma nincs, tüneti kezelést lehet alkalmazni.** **Megjegyzés:** (egy keresztl) Osztyályozás: II csoport Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (V) A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2007. március 7. Ár: Dicetel 50mg, 50x, term. ár: 1054 Ft, fogy. ár: 1446 Ft, tám: 362 Ft, tér. díj: 1084 Ft (Gyógyszerárzs. 2010.02.01) Az aktuális ár megtekinthető a www.ogp.hu honlapon

Fردالوم:

1. Irritable Bowel Syndrome.

In Rome III. The functional gastrointestinal disorders (pp. 490-509.)
D.A. Drossman, E. Corazzini, M. Delvaux, R. Spiller, N.J. Talley,
W.G. Thompson, W.E. Whitehead.
Degnon Associates, Inc., Melean, Virginia, 2006.

Folytatása következik.

Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!

1013 Budapest, Pauler u. 11. II. em.

Telefon: 309-5500

Fax: 309-5501

www.solvaypharma.hu

e-mail: info.pharmahungary@solvay.com



**SOLVAY
PHARMA Kft.**

a Passion for Progress

H. pylori-eradikáció javallatai Maastricht-3 (2005)

- Peptikus fekélybetegség (aktív vagy inaktív)
- Peptikus fekélybetegség szövődményes esetei
- MALT-lymphoma
- Atrophias gastritis
- Gyomor-carcinoma miatt reszekció után
- Gyomorrákos családtag esetén („Cancer-family” syndrome)
- Beteg kívánsága

Malfertheiner P. et al. Gut 2006;101634

H. pylori eradikációs kezelés

Hármas kombináció

2 × PPI (Omeprazol, Lanso, Eso, Panto, Rabeprazol)

+

2 × 500 mg Clarythromycin (C)

+

2 × 1000 mg Amoxicillin (A)

vagy

2-3 × 500 mg Metronidazol (M)

7-14 napig

Sikertelen első eradikáció

PPI-alapú hármas kezelés

Sikertelenség

Érzékenységi
vizsgálat

Célzott
eradikáció

Négyes kezelés

- PPI 2*
- Klion 3* 500 mg
- Tetracyclin 4*500 mg
- Bismuth 3*

Szokvenciális kezelés

- PPI 2*
- Amoxicillin 2* 1.0 g
5 napig
- PPI 2*
- Clarithro 2*500 mg
- Tinidazol 2*500 mg
5 napig

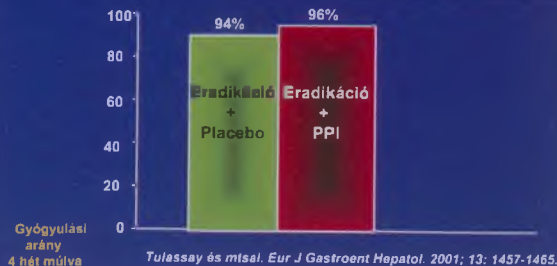
„Rescue” kezelés

- PPI 2*
- Amoxi 2*1.0 g
- Levoflox / 10 nap
vagy
- Rifabutín 300 mg
vagy
- Furazolidon 400 mg/
10 nap

Hagymási et al. Orv Hetil 2008; 149: 2029-2035.

H. pylori-eradikáció: A fekélybetegség gyógyulása

A baktérium eradikációja
elégés a fekélygyógyuláshoz



Fekélybetegség esetén mi várható a sikeres H.p.-eradikációtól?

- A fekély nem újul ki (meggyógyul a fekélybetegség)
- Csökken az újravérzés és a perforáció kockázata
- Csökken a dyspepsia aránya
- Csökken a későbbiekben a gyomorrák kockázata

Peptikus fekélybetegség (PUD)

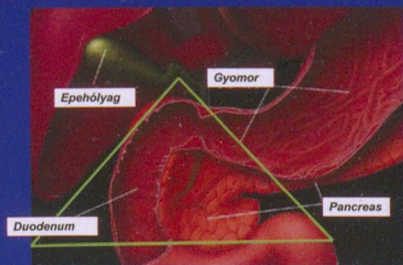
H. pylori-pozitív fekélyek

H. pylori-negatív fekélyek

- NSAID, ASA
- Zollinger-Ellison-szindróma
- M. Crohn
- Stresz-fekély
- Egyéb ritka okok
- Időskori fekélyek
- Idiopathiás

Gastrinoma lokalizációja (xxábra)

„Gastrinoma háromszög”



Gastrinoma

- **Diagnózis:**
 - Endoszkópia
 - Gasztrin-szint
 - Fokozott gyomorsav-szekréció (BAO, MAO↑)
 - Képkötő eljárások
- **Terápia:**
 - Teljes gastrectomiára ritkán kerül sor
 - Tartós, emelt dóziszú PPI
 - javult a prognózis

NSAID-asszociált gastropathia

- „Néma” (silent) eltérés
- Nem jelzi előre a fekélyes szövődeményeket

NSAID okozta gastropathia

- Dyspepsia: **30-50%**, 1,5-2-szeres kockázat
- PUD (GU/DU): **15-30%**, 3-5-szörös kockázat
- Súlyos szövődmény: **1,5%**, 4-szeres kockázat
- **10%-os** halálozás a szövődmények miatt: **500-700 beteg/év** (Magyarország)

NSAID

Alsó tápcsatornai mellékhatások (15-30%)

- Hasmenés
- Colitis
- Fekély, vérzés, perforáció, stenosis (x)
- Diverticulumok szövődményei



Nagy kockázatú betegek esélyaránya (odds ratio) fekélyes szövődmények kialakulására különböző rizikótényezők függvényében

- Korábbi szövődményes fekély: 13,5
- Többszörös NSAID/ASA: 9,0
- Nagy dózisu NSAID: 7,0
- Antikoaguláns kezelés: 6,4
- Korábbi szö. nélkül fekély: 6,1
- > 65 év feletti életkor: 5,6**
- SSRI: 3,6
- H. Pylori: 3,6
- Kortikoszteroidok: 2,2

Emésztőrendszeri vérzés kockázata Antikoagulálás és thrombocytaaggregáció-gátlás

n=2813 eset; n=7193 kontroll

Gyógyszer	RR *	95%CI
Warfarin	5.38	2.02-14.36
Aszpirin	4.0	3.2-4.9
Ticlopidin	3.1	1.8-5.1
Clopidogrel	2.3	0.9-6.0

* RR: a vérzés relatív kockázata

Ibáñez et al. APT 2006; 23: 235-242.

Megelőzés

- Gyógyszeres profilaxis (Gastroprotectio)
- Szelektív COX-2-gátló szerek (Coxibok)
- *H. pylori*-eradikáció
- CINOD

Gasztoprotekció, Cochrane-elemzés

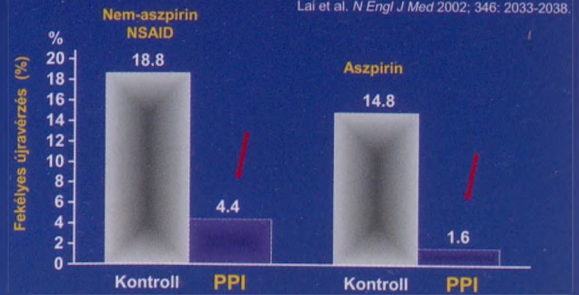
Gyógyszer	GU	DU	Szövődmények
Misoprostol*	Igazolt	Igazolt	Igazolt
H2RA /standard dózis/	Nem igazolt	Igazolt	Ismeretlen
PPI	Igazolt	Igazolt	Igazolt

* Misoprostol: gyakori a mellékhatás (22% diarrhoea)

Rostom et al. The Cochrane Database 2006. Issue 1.

Másodlagos prevenció Fekélyes újravérzés megelőzése

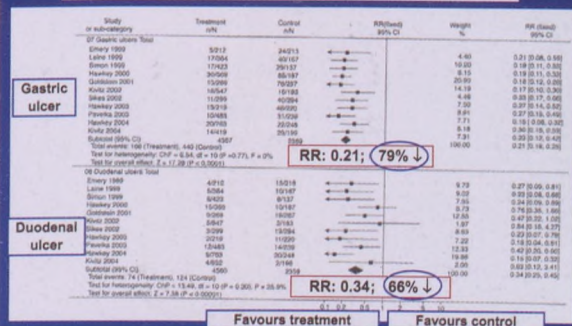
Chan et al. N Engl J Med 2001; 344: 967-992.
Lai et al. N Engl J Med 2002; 346: 2033-2038.



Coxibok

Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane Collaboration Systematic Review

ALAA RICHTER¹, KATHERINE MAJUM¹, CATHERINE DURÉ¹, EMILE JOUCOUR¹, MICHEL BOUCHER¹, JANET JOYCE¹, PETER TUGWELL² AND GEORGE W. WELLS³



Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 818-828.

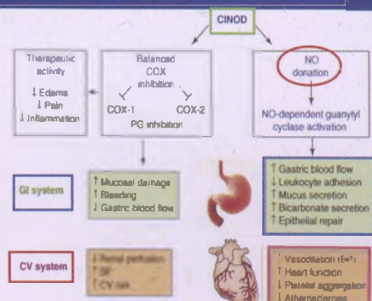
Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase

A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2

Agents	Relative Risk (95% CI)	No. of Studies
Rofecoxib	1.36 (1.18-1.58)	12 studies
Celecoxib	1.06 (0.92-1.22)	12 studies
Meloxicam	1.24 (1.06-1.45)	4 studies
Diclofenac	1.40 (1.19-1.65)	10 studies
Ibuprofen	1.09 (0.99-1.20)	17 studies
Piroxicam	1.16 (0.86-1.56)	5 studies
Indomethacin	1.36 (1.15-1.61)	7 studies
Naproxen	0.99 (0.89-1.09)	16 studies

Cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors for osteoarthritis

John L. Wallace¹, Serena Vignigni² and Manlio Bolla²
¹Department of Family Practice & Health Research & Ethics, McMaster University, Hamilton, Ontario, L8N 3Z5, Canada
²Pharmacological Research, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA



Trends in Pharmacological Sciences 2009; doi:10.1016.

NSAID-gastropathia

Megelőzés a GI és CV kockázatok függvényében



F. Chan. UEGW. London, 2009. nov. 21-25.

Marsh klasszifikáció

STÁDIUM	IEL/100EC	CRYPTA	BOHOLY
0 Preinfiltratív forma	< 40	Normális	Normális
1 Infiltratív forma			
2 Hyperplastikus forma	> 40	Hypertrophia	Enyhe atropia
3a			Jelentős atropia
3b Destructiv forma			Lapca nyálkahártya
3c			

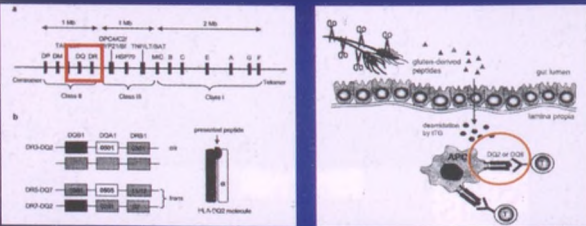
Stabil hisztológus kapcsolat!

Szövetteni differenciáldiagnosztika

Előzetes bobolykóróssal járó kórfeltételek:	Súlyos bobolykóróssal, de a kripták hyperplastikus:
<ul style="list-style-type: none"> Előzetes vagy szűz Glutén-érzékeny sprue Autoimmun enteropátiák Egység felhagyás utáni 	<ul style="list-style-type: none"> Előzetes <u>malnutritio</u> Megelőzhető anémia Irritáció vagy kemoterápiás hatás
<p>Változó mértékű bobolykóróssal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypogammaglobulinémia sprue Infekciós gastroenteritis Stasis-syndroma a bakteriális egyensúly megváltozásával Tüdősprue Zollinger-Ellison-syndroma Mastocytosis Nem specifikus duodenitis 	<p>Változó mértékű bobolykóróssal jellegzetes szöveti jelekkel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kollagen sprue Common variabilis immunodeficiencia (CVID); Whipple-kór Mycobacterium avium intracellulare inf. Eosinophil gastroenteritis Crohn-betegség Immunoproliferatív vékonybélbetegség (IPIBD) <u>Amoebiasis lymphocytosa</u> <u>Coccidiosis</u> <u>Whipple-kór</u> macroglobulinémia <u>S. paratyphosus</u> Ulcerozov jejunocolitis <u>A. baumannii</u>

És ha ezek is kizárhatók?

HLA-asszociáció DQ2 (DQ8)



Szövődmények

Csontdenzitás csökkenése

- osteoporosis, -penia
- GMD hatására a BMD az 1. évben javul legkifejezettebben
- z-score általában nem normalizálódik tökéletesen

Malignus tumorok

- EATCL (refrakter sprue, ulceratív jejunitis)
- adenocarcinoma
- fej-nyak tumorok

GMD mellett a kockázat nem fokozott!

Diétás tanácsok

Gluténmentes diéta:

- rizs
- kukorica
- burgonya
- szója
- sárgaborsóliszt
- húsok
- tejtermékek (CAVE: laktózintolerancia)
- zöldségek, gyümölcsök

TILOS!

- búza
- rozs
- árpa
- zab?
- többkomponensű élelmiszerek (konzervek, levesporok, feldagottak, sör)



Miért lehet problémás betegség a coeliakia?

Árnyékoldhatók:

- azonos életkorú gyermekek között
- azonos életkorú felnőttek között
- azonos életkorú családtagok között
- azonos életkorú barátok között
- azonos életkorú szomszédok között
- azonos életkorú iskolatársak között

Miért lehet problémás betegség a coeliakia?

Hereditás:

- azonos életkorú családtagok között
- azonos életkorú barátok között
- azonos életkorú szomszédok között
- azonos életkorú iskolatársak között

Miért lehet problémás betegség a coeliakia?

GMD:

- azonos életkorú családtagok között
- azonos életkorú barátok között
- azonos életkorú szomszédok között
- azonos életkorú iskolatársak között

Miért lehet problémás betegség a coeliakia?

CDM:

- azonos életkorú családtagok között
- azonos életkorú barátok között
- azonos életkorú szomszédok között
- azonos életkorú iskolatársak között

Miért lehet problémás betegség a coeliakia?

Genetikai tényezők:

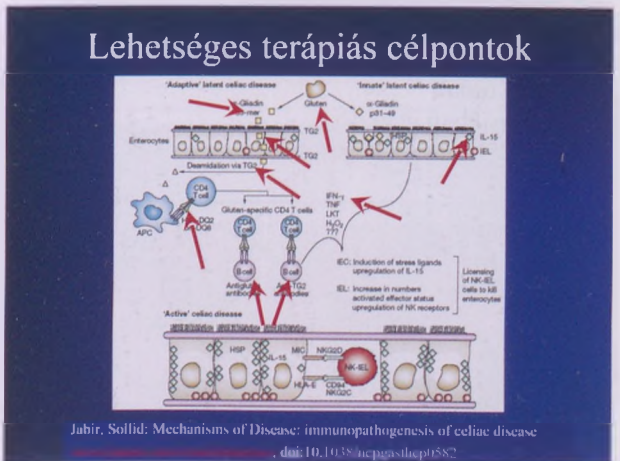
- azonos életkorú családtagok között
- azonos életkorú barátok között
- azonos életkorú szomszédok között
- azonos életkorú iskolatársak között

Kezelhető lesz-e a coeliakia gyógyszeresen?

Kezelendő lesz-e a coeliakia gyógyszeresen?

A kezelési lehetőségek 2 M-je

- **Modification of grains:**
a bevitt gabonaféleség megváltoztatása:
 1. még az elfogyasztása előtt
 2. már étkezés után, a vékonybélben
- **Modification of the immune response:**
az immunválasz befolyásolása, számos támadáspont valamelyikén, vagy több ponton is



ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

A regisztrált vizsgálatok tárgya

Coeliakia kezelése: 9 -AT1001: 4 -ALV003: 2 - <i>Necator americanus</i> : 1 -TMCD: 1	Coeliakia „egyéb”: 8 - tünettan - megelőzés - coeliakia kialakulásának kockázata
---	--

Fasano A, Troncone R, Brambilla D (eds): Frontiers in Celiac Disease. *Pediatric Adolescent Med Basel, Karger, 2008, vol 12, pp 188-197* www.preventcd.com

Strategies for Prevention of Celiac Disease

C.E. Hogen Esch^a · J.C. Kieft-de Jong^b · E.G.D. Hopman^b · F. Koning^c · M.L. Mearin^{a,d}

Departments of ^aPediatric Gastroenterology ^bDietetics and Nutrition and ^cImmunohaematology and Blood Bank, Leiden University Medical Center, Leiden, and ^dFree University Medical Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Gluténtolerancia kialakítása

4-7 hónapos csecsemők részére elérhető

Magyarországon: Heim Pál Kórház Coeliakia Centrum

COLON DIVERTICULOSIS

Dr. Mihály Emese

II.sz. Belgyógyászati Klinika

Diverticulosis története

- 1700. *Alexis Littre*: első leírás
- 1815. *Fleischman*: divertikel szó használata
- 1849. *Jean Cruveilhier*: herniáció leírása
- 1899. *Graser*: diverticulitis leírás
- 1899. *Mayo*: diverticulosis első sebészi kezelésének leírása
- 1914. *Case*: radiológiai jelek leírása

Epidemiológia

- Fejlett országok betegsége
- Bal oldali
 - nyugati kultúrában gyakori
- Jobb oldali
 - Ázsiában gyakori
 - Genetikai predispozíció

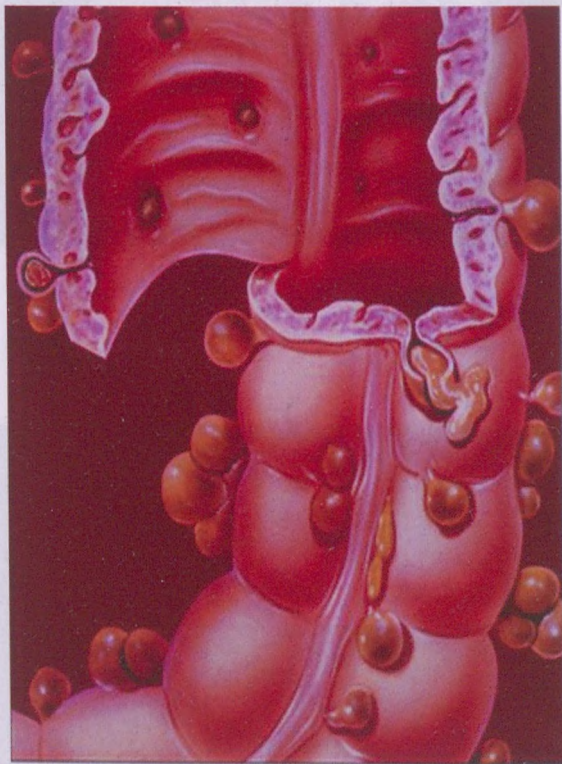


Figure 1. Diverticulitis. Inflammation of a diverticulum or multiple diverticula (diverticulosis) in the colon.

1. ábra

- Prevalencia:
 - iparosodás
 - gazdasági fejlődés
 - életkor(40% >60 év, 80% >80 év)
- Gyakoriság mindkét nemben közel azonos

Patofiziológia

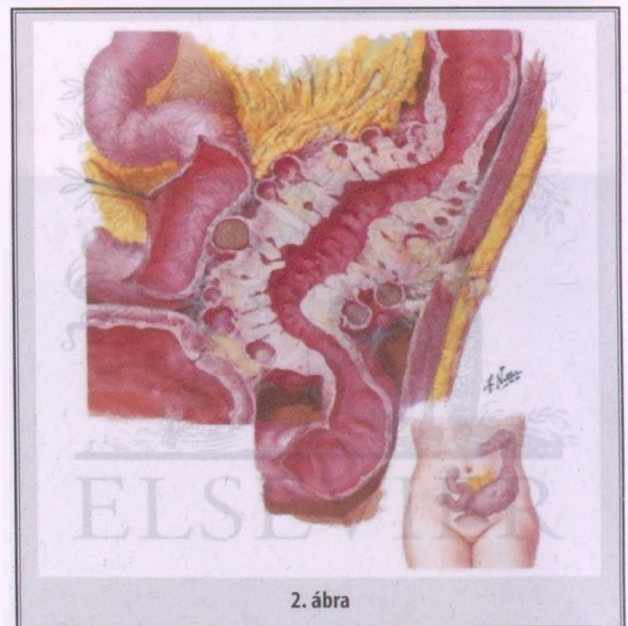
1. Vastagbélfal strukturális elváltozásai
2. Megváltozott bélmotilitás
3. Csökkent rostbevitel

Egyéb faktorok:

- Gyulladás
- NSAID
- Dohányzás
- Koffein és alkohol
- Fizikai aktivitás/obesitas
- Vastagbél mikroflórája

Vastagbélfal strukturális elváltozásai

- Mucosa és submucosa kiboltosulása a muscularis rétegen keresztül
- Vasa recta belépési területén
- Belső körkörös izomrétegben elasztin lerakódása
- Teniák megrövidülése
- Kollagén keresztkötés kialakulása



2. ábra

Megváltozott bélmotilitás

- Emelkedett intraluminalis nyomás
- Szegmentáció
- A colon descendens és a sigma hipermotilitása
- Kémiai mediátorok:
 - Stimuláló cholinerg beidegzés fokozott
 - Inhibitoros noradrenerg, noncholinerg beidegzés csökkent
 - Bélfal VIP-tartalom emelkedett
 - Diverticulitist követően a szerotonin (5-HT)-tartalom csökkent

Csökkenett rostbevitel

- Gyümölcsökben, zöldségekben található oldhatatlan rostok csökkent bevétele
- Széklet mennyisége csökken, lumen tartalom csökken, hosszabb tranzitidő
- Izomréteg kontrakciójából adódó erő a lumen tartalma helyett a vastagbél falára tevődik
- Megnövekedett intraluminalis nyomás

Fisher és mts: patkánykísérlet

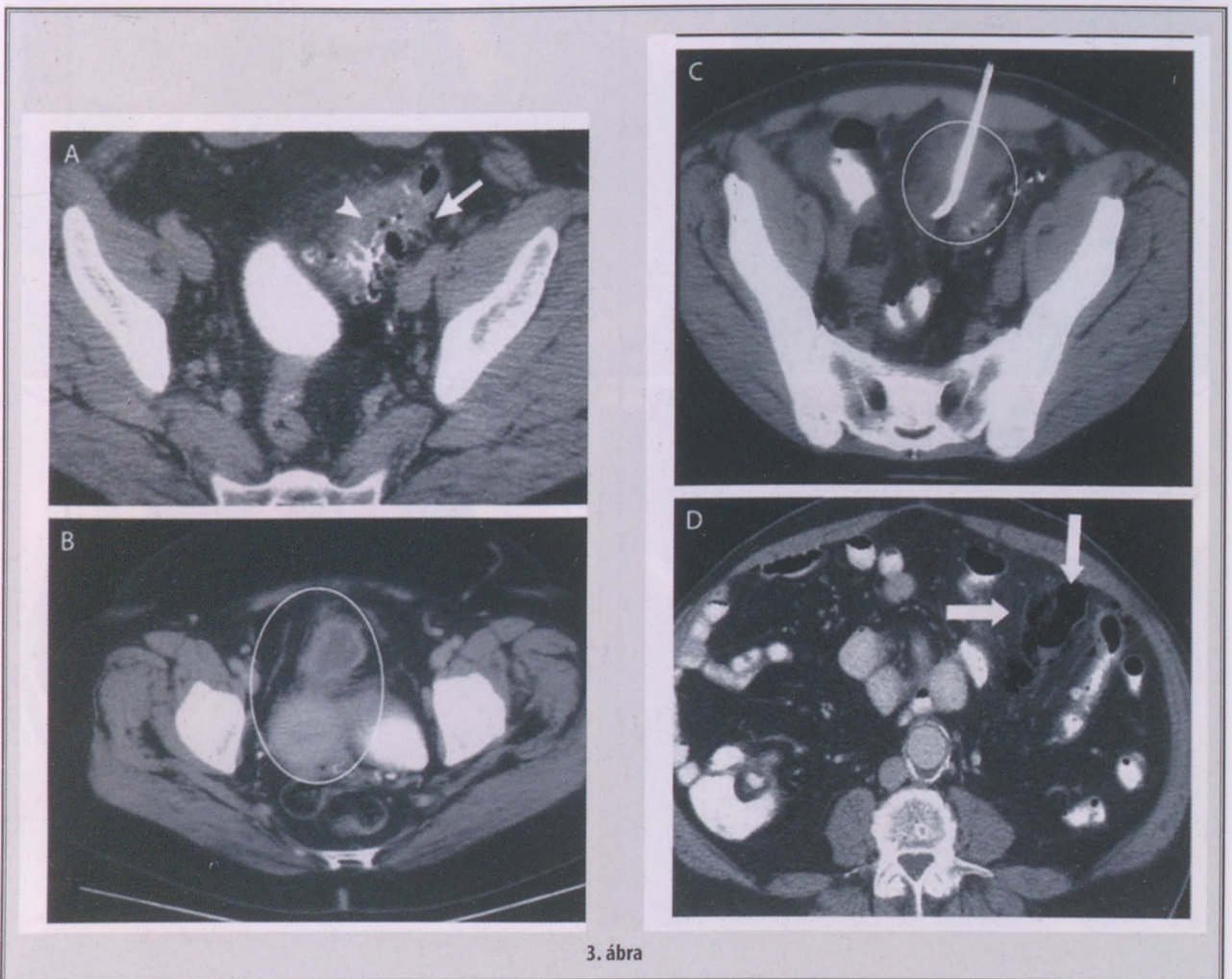
- Alacsony rosttartamú diéta esetén – 45%-ban alakul ki diverticulosis
- Magas rosttartalmú diéta esetén – 9%-ban alakul ki

Egyéb faktorok

- Gyulladás – patogenezisben is szerepet játszik
- NSAID – diverticulum és szövődmények kialakulásában egyaránt szerepet játszik
- Dohányzás – szövődmények elősegítése
- Csökkent fizikai aktivitás
- Obesitas – diverticulitis és vérzés gyakorisága
- Koffein és alkohol – nincs összefüggés
- Mikroflóra változása – barrierfunkció csökkenése, proinflammatorikus citokinek emelkedése

Vastagbél-mikroflóra szerepe

- Mikroflóra változása IBS, IBD és CRC kialakulásában



3. ábra

- Mikroflóra változása helyi nyálkahártya-gyulladást vált ki
- Vizsgálata a széklet tenyésztésével történik
- *Gucimonde és mts.* PCR-technikával vizsgálták IBD, CRC és diverticulitises betegek szövettani mintáit: *Bifidobacterium longum*-t és *animalist* mutattak ki diverticulitises betegekben
- *Brook és mts.:* aerob *E. coli* és anaerob *Bacillus fragilis* jelenlétét igazolták komplikált diverticulitises betegekben

Citokinek szerepe

- Pro- és anti-inflamatorikus citokinek közötti egyensúly megbomlása
- Pro-inflamatorikus citokinek: IL-1, TNF α
- Anti-inflamatorikus citokinek: IL-4, IL-10, IL-11
- Nitrogén-monoxid-szintáz indukciója révén nitrogén-monoxid keletkezik, mely peroxinitritté alakul – oxidáló hatása révén antimikrobás hatá-

sa van, azonban a fehérjék nitrálása révén a gyulladás fokozódásához vezet

- Csökkent glikoprotein-P-szint

Klinikai klasszifikáció

Divertikulumbetegség

Szimptomatikus nem komplikált

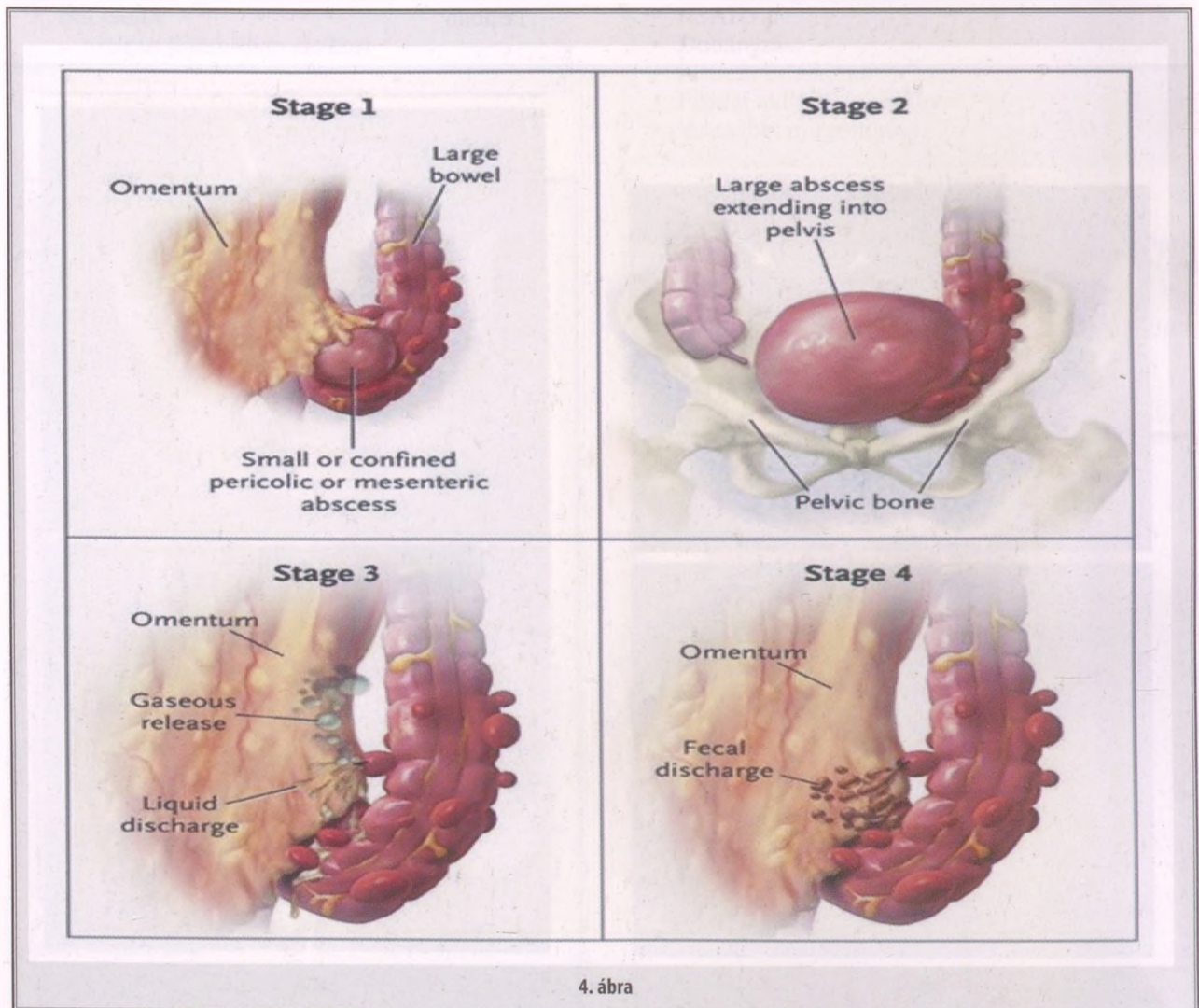
- Bal alhasi fájdalom
- Puffadás
- Széklethabitus változása
- Teltségérzés

Rekurrens szimptomatikus

- tünetek évi több alkalommal ismétlődnek

Szövődményes

- diverticulitis
- vérzés
- abscessus
- phlegmone
- perforáció
- purulens-faecalis peritonitis



- fistula
- strictura v. obstrukció
- vékonybél-ileus

Diverticulitis

- Divertikulumszájadék obstrukciója
- Táplálék-reziduum irritációja miatt fokozott nyákképződés
- Lokális baktérium-túlnövekedés → Gyulladás
- Hasi fájdalom, hányinger, hányás, székrekedés vagy hasmenés, láz, leukocytosis
- Dysuria és gyakori vizelési inger
- Diverticulosis talaján 25%-ban diverticulitis alakul ki
- A fenti csoport 15%-ában súlyos komplikáció: abscessus, fistula, perforáció alakul ki

Diagnózis

- Anamnézis

- Fizikális vizsgálat
- Labor: magas WE, CRP, leukocytosis
- Képalkotó: UH, CT – aranystandard

Hinchey-klassifikáció (4. ábra)

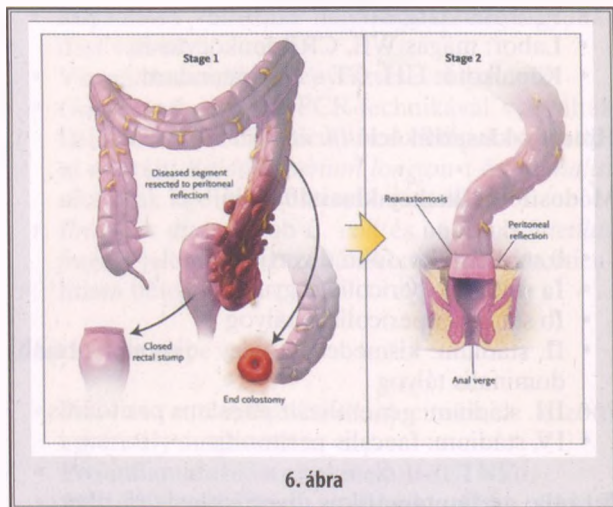
Módosított Hinchey-klassifikáció

- 0 stádium: kp. fokú diverticulitis
- Ia stádium: pericolicus gyulladás
- Ib stádium: pericolicus tályog
- II. stádium: kismedencei vagy disztalis intraabdominalis tályog
- III. stádium: generalizált purulens peritonitis
- IV. stádium: faecalis peritonitis

Terápia: aszimptomatikus diverticulosis (5. ábra)



5. ábra



6. ábra

Terápia: szimptomatikus, nem komplikált diverticulosis

- Diéta módosítása
- Megfelelő rostbevitel biztosítása
- Antibiotikum: rifaximin
- Rifaximin csökkenti a tüneteket, remisszió idejét meghosszabbítja

Terápia: acut diverticulitis

- Enyhe és közepesen súlyos, nem komplikált diverticulitis kezelése történhet járóbetegként
- Széles spektrumú antibiotikum 7–10 napig
- Tünetek javulása 2-3 napon belül
- Monoterápia: ampicillin-sulfbactam, ampicillin-klavulánsav, clindamycin, tazobactam, 3. generációs cefalosporinok, moxifloxacin

- Kombináció: ciprofloxacín-metronidazol, Hospitalizáció szükséges, ha a beteg:
- Idős
- Immunszuprimált
- Komorbiditás áll fenn
- Hidráció otthonában nem megoldott
- Orális antibiotikumot nem tolerálja
- Orális AB-terápiára nem reagál

Sebészeti terápia

Akut műtét – diffúz peritonitis esetén:

- Hartman-műtét
- Segmentalis colectomia-ileostoma
- Laparoscopus vagy CT-vezérelt abscessus-punctio

Elektív műtét:

- colon (sigma) reszekció

Kiegészítő terápia I.

- 5-ASA, mesalazin, olszalazin, balsalazid
- Gyulladáscsökkentő és immunmodulátor hatásuk van
- Csökkenti a tüneteket, javítja az életminőséget
- Remisszió fenntartásában is szerepe van
- Rifaximinnel kombinálva szinergista hatással rendelkeznek

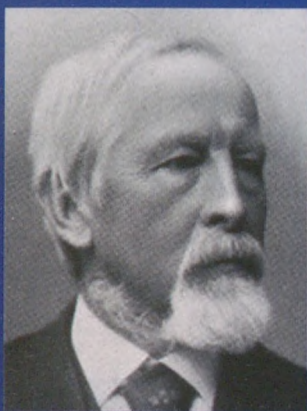
Kiegészítő terápia II.

- Probiotikumok – élő mikroorganizmusok
- *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*.
- Patogén baktériumok megtapadását gátolják
- Immunglobulin A termelés fokozásával
- Immunrendszer stimulálása

KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA 2010

Dr. Pák Gábor

Vaszary Kolos Kórház, Esztergom



**EKKOR ÉS ITT
KEZDŐDÖTT...**

KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA 2010

1. **TÖRTÉNET**
2. **Technikai kérdések**
3. **Indikációk**
4. **Vérzésdiagnosztika**
5. **Esetek**



**Az első fotográfia a
fibergastroszkópia prototípusával
(1957)**

TÖRTÉNET

- '80-as években két egymástól független munkacsoport
 - ▲ Gavriel I. Iddan
 - ▲ C. Paul Swain
- 1999-ben állatkísérletek befejezése
- 1999. decembere prototípus – Swain nyelte le először
- 2000. április – 4 beteg vizsgálata (Given Pill Cam)
- 2000. május – DDW San Diego bemutatás
- 2001. augusztus – FDA engedélyezése
- 2003-ban DDW – több mint 80 előadás
- Magyarországon 2002. ősze – dr. Rácz István, Győr
- 2003. – Orvosi Hetilap első közlemény

TÖRTÉNET

- 2004. – Pill Cam ESO kifejlesztése
- 2005. – ICCE kongresszus – Miami (Eisen G.)
- 2005. – Olympus kapszula megjelenése – realtime monitor
- 2005. – Given patency kapszula
- 2006. – Pill Cam SB II. kifejlesztése (Given) – látószög kiszélesedik 16^o-kal
- 2006. január – Pill Cam colonkapszula
- 2008. április – első colonkapszulás vizsgálat Magyarországon - ESZTERGOM


nature International weekly journal of science

PUBLICATIONS A-Z INDEX > BROWSE BY SUBJECT >

Brief Communications

Nature 405, 417 (25 May 2000) | doi:10.1038/35013140

Wireless capsule endoscopy



Christopher Paul Swain, MD

Gavriel Iddan¹, Gavriel Meron¹, Arkady Glukhovskiy¹ and Paul Swain²


KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA



2009. Több mint 1 millió vékonybél-kapszula felhasználás, mintegy 5000 endoszkópos centrumban.
A közlemények száma meghaladja az 1000-et.

KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA 2010

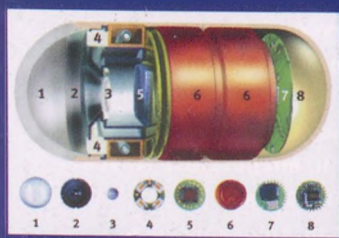
1. Történet
2. **TECHNIKAI KÉRDÉSEK**
3. Indikációk
4. Vérzésdiagnosztika
5. Esetek



A KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA ALAPJAI

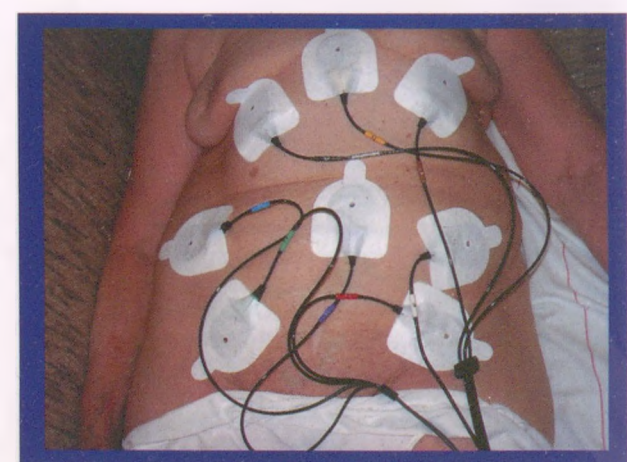
- a fénoxid-szilikon chip alapú kamera kifejlesztése (1993)
- fehér fényt emittáló fotodiódák megalkotása (white - light - emitting dioda = WLED)
- miniaturizált, magas frekvenciájú rádió transzmitter létrehozása (űrtechnika)

M2A® Capsule Components



1. optikai előtér
2. lencsetartó
3. lencse
4. hideg fénydióda
5. félvezető
6. elemek
7. rádió transzmitter
8. antenna

Méreték:
Magasság: 11 mm
Szélesség: 26 mm
Súly: 3,7 g








REAL TIME MONITOR



**Sensor Belt
jelátviteli
rendszer
(2009)**

	28 x 11 mm 11 g 2 kép/secundum 420-450 perc élettide szenzitivitás, specifitás 72-83%	2002
	28 x 11 mm 11 g 4 kép/secundum 30-45 perc élettide szenzitivitás, specifitás 97-99%	2004
	31 x 11 mm 14 g 4 kép/secundum 540-600 perc élettide (keszleteltett indulas) Szenzitivitás, specifitás 73-78%	2006

**PILLCAM® SB 2 INCREASES
TISSUE COVERAGE AREA**

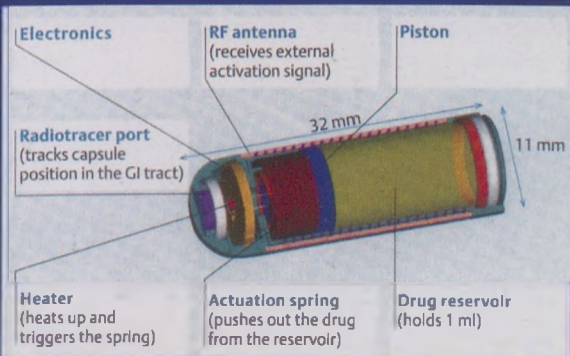


- PillCam SB
- PillCam SB2

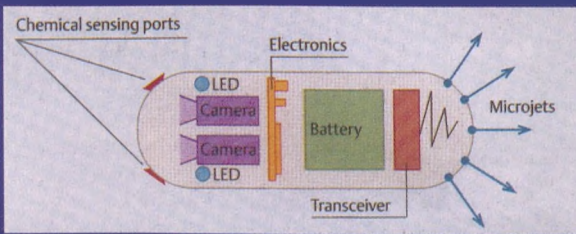
**JELENLLEG FORGALMAZOTT KAPSZULÁK
2010**



FEJLESZTÉSI IRÁNY



KÉMIAI ÉRZÉKELŐK ALKALMAZÁSA



FEJLESZTÉSI IRÁNY (KÍVÜLRŐL VALÓ MOZGATHATÓSÁG)

FÉMGYŰRŰ

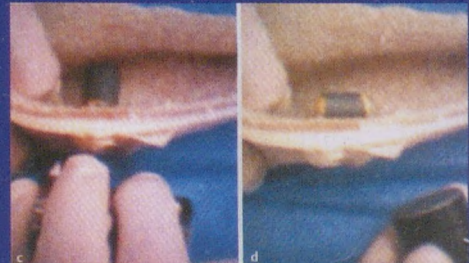


FEJLESZTÉSI IRÁNY (KÍVÜLRŐL VALÓ MOZGATHATÓSÁG)

MÁGNESLAP – FÉM GYŰRŰ

FEJLESZTÉSI IRÁNY (KÍVÜLRŐL VALÓ MOZGATHATÓSÁG)

FORDÍTHATÓSÁG



KAPSZULÁS ENDOSZKÓPOS RENDSZEREK

Kapszula	Gyártó	Nagyság (mm)	Hasznos idő	Frames /sec	Látószög
PillCam SB2	Given Imaging	11×26	8 h 42 min	2	156°
EndoCapsule	Olympus	11×26	8 h	2	140°
MiroCam	IntroMedic	10,8×24	11 h	3	150°
OMOM	OMOM	13×28,4	8 h	0,5-2	140°
Sayaka ?	RF Laboratory	9×23	8 h?	30	360°

KAPSZULÁS ENDOSZKÓPOS RENDSZEREK

Kapszula típus	Jelátvitel	Jelérzékelő	Gyári ár (euro)
PillCam SB2	Radio transmitter	8 sensor areas/ Sensor belt	500
EndoCapsule	Radio transmitter	8 sensor areas	500
MiroCam	Electric field propagation	8 ECG sensors	350–400
OMOM	Radio transmitter	14 sensors in jacket	200
Sayaka ?	Radio transmitter	Vest worn by the patients	90

KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA 2010

1. Történet
2. Technikai kérdések
3. **INDIKÁCIÓK**
4. Vérzésdiagnosztika
5. Esetek



A NYELŐCSŐ KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA INDIKÁCIÓI (ICCE AJÁNLÁS - 2009)

- GERB, Barrett megítélése, terápiára való válasz leérése
 - nyelvcső-varicositas szűrése
 - nyelvcsőmucosa-tumorok endoterápiája utáni eredményessége megítélése
 - nyelvcső daganatok radio kemoterápiára való nagyságbeli és kiterjedésbeli változásának megfigyelése
- (Igen magas szenzitivitás és specificitás (80-90%), de elterjedésére kevésbé lehet számítani.)

A VÉKONYBÉL KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA INDIKÁCIÓI (ICCE AJÁNLÁS - 2009)

- tradicionális endoszkópos vizsgálatokkal nem tisztázható, obscurus, gasztrointesztinális vérzés
- vékonybél Crohn-betegség – minden más képalkotónál szenzitívebb
- coeliakia
 - szeropozitív esetben, ha nincs duodenoszkópia vagy negatív a hisztológia
 - ha tartós diéta mellett alarmiróó klinikai tünetek jelentkeznek (súlycsökkenés, vérzés, láz etc.)
- NSAID okozta vékonybél nyálkahártya károsodás
- hereditár polyposis szindróma gyanújánál (familiáris adenomatous polyposis – FAP, Peutz-Jeghers-szindróma)
- gyermekkorban, 10 éves kor felett fenti körképekben, a korhatár csökkenthető a klinikum függvényében
- a fenti betegségek terápiára való reakcióinak megítélése

A VASTAGBÉL KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA INDIKÁCIÓI (ICCE AJÁNLÁS – 2009)



- Primer diagnosztika?
- Szűrés?
- Terápia leérés?
- Inklompett kolonoszkópia?

A CE DIAGNOSZTIKUS PONTOSSÁGA A PUSH ENTEROSZKÓPHOZ VISZONYÍTVÁ

Eset	Scop	Vékonybél kapszula	Szerző
32	21%	62%	Shivananda
57	56%	75%	Delvaux
29	28%	59%	Lo
21	40%	65%	Lewis
10	20%	80%	Demedts

CE SENZITIVITÁSA SZAKEMBERFÜGGŐ

Endoszkópos	Vérzés	Anyidodiplasia	Fekély	Totál
Senior	0,71	0,71	0,19	0,61
Junior	0,56	0,22	0,07	0,37

De Leusse A. et al.
Endoscopy 2005. 37. 617-625.



ELŐNYÖK

- Invazív;
- Teljes vékonybél vizualizálása;
- Fájdalmatlan;
- Ambulánsan is végezhető vizsgálat.

HÁTRÁNYOK

- Biopszia hiánya;
- Terápiás beavatkozások hiánya;
- Elakadás veszélye;
- Lokalizáció problémája.

M2A® PRÓBAKAPSZULA



- hasonló paraméterekkel rendelkezik, mint az SB videokapszula)
- 26 mm hosszú × 11 mm átmérő
- műanyag burok, üreges
- elakadás esetén 24 óra alatt felszívódik
- röntgenárnyékot ad

Bélszékület gyanúja esetén meg kell, hogy előzze a „valódi” kapszula lenyelését.

KAPSZULARETENCIÓ – ELAKADÁS

⇒ BARKIN	7%	7/98
⇒ PENNAZIO	5%	5/100
⇒ SEARS	5,8%	3/52
⇒ SAJÁT	<1%	1/69

KAPSZULARETENCIÓ: MILYEN GYAKRAN FORDUL ELŐ?



Feltételezett Crohn-betegség

1,4% (1/71)

ICCE, Miami, 2005.

Crohn-betegségben

5% (4/80)

Mow és Buchman, 2004

KAPSZULARETENCIÓ:

Patency kapszula



- A vékonybél követéses radiológiai vizsgálata nem alkalmas a kapszula retencióját okozó szűkületek megítélésére.
- Fontos a pontos anamnéziszfelvétel.
- CT/MR enterográfia/enteroclysis prediktív értékére vonatkozóan kapszularetenció szempontjából nincs összefoglaló értékelés.
- Patency kapszula elakadása esetén javasolható a beteg kizárása a vizsgálatból.

KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA 2010

1. Történet
2. Technikai kérdések
3. Indikációk
4. VÉRZÉSDIAGNOSZTIKA
5. Esetek



FŐ INDIKÁCIÓ:

VÉKONYBÉLVÉRZÉS EREDETÉNEK TISZTÁZÁSA



VÉKONYBÉLVÉRZÉS DIAGNOSZTIKÁJA I.

- Techniciummal jelzett vvt szcintigráfia:
 - 0,1 ml/min;
 - a vizsgálatok kevesebb mint fele diagnosztikus;
 - angiodysplasiák esetében kevésbé szenzitív.

Garofalo, et al. Arch Surg 1997; 132: 1044
Kan, et al. Acad Radiology 2003;10:497

- Szelektív mesentericus angiográfia:
 - 0,5-1 ml/min;
 - 3%-ban szövődmények;
 - aktív vérző ér helyének lokallzációja: 57-72 %;
 - előny: terápiás lehetőség;
 - szelektív CT és MR mesentericographia, provokált angiográfia.

Ryan, et al. J Vasc Interv Radiol. 2001;12:1273
Smith, et al. J Vasc Interv Radiol 2002;13:548
Tew, et al. J. Roentgenology 2004;182:427

VÉKONYBÉLVÉRZÉS DIAGNOSZTIKÁJA II.

- Push enteroszkópia
 - limitált hossz;
 - diagnosztikus érték: 20-30%
 - előny: terápiás lehetőség.
- Double balloon technika
 - kevés vizsgálat
 - előny: terápiás lehetőség

Askin, et al. Gastrointest Endosc 1996;43:580

May, et al. Endoscopy 2003;35:985

- Intraoperatív enteroszkópia
 - Diagnosztikus érték: 58 %
 - Hátrány: magas műtéti mortalitás (30 %)

Zaman, et al. Gastrointest Endosc 1989;50:506

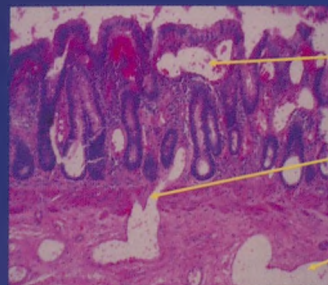
Tisztázatlan GI vérzés esetén 30-40%-ban vékonybél- angiodysplasia az ok.

- Enns R. et al. Can J Gastroenterol. 2004;18:555.: Betegszám: 226 31%
- Maieron A. et al. Endoscopy 2004;36:864.: Betegszám: 191 39.7%

ANGIODYSPLASIÁBÓL EREDŐ VÉRZÉSEK JELLEMZŐI

- a vérzések dominálón alacsony intenzitásúak;
- 15%-ban masszív GI vérzés;
- spontán megszűnés? (44%, 90%);
- mortalitást meghatározza a vérzés súlyossága, hemodinamikai instabilitás, kor és társbetegségek

Lewis BS. et al. J. Clin Gastroenterol. 1992;15:99

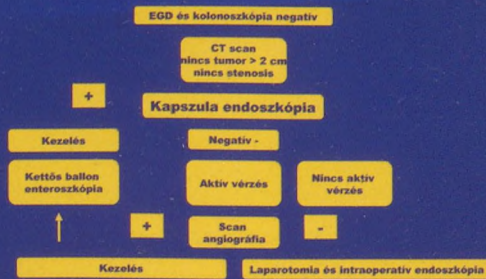


Tágult kapillárisok a mucosában

Muscularis mucosae egy venula áttörő

Tágult venulák a submucosában

TISZTÁZTALAN GI VÉRZÉS DIAGNOSZTIKUS ALGORITMUSA



Gay et al. Endoscopy 2004;36:847

CE ÉS CROHN-BETEGSÉG

The American Journal of Gastroenterology (2006) 101, 954-964; doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00506.x
A Meta-Analysis of the Yield of Capsule Endoscopy Compared to Other Diagnostic Modalities in Patients with Non-Strictureing Small Bowel Crohn's Disease

TRIESTER ET AL:

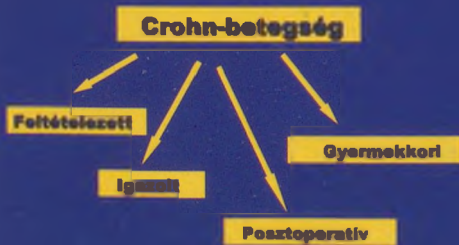
- 11 prospektív, összehasonlító vizsgálat;
- CE előnye igazolódott mind szenzitivitás, mind specificitás ill. PPÉ szempontjából.

Disease Management
Diagnosing Crohn's Disease: An Economic Analysis Comparing Wireless Capsule Endoscopy with Traditional Diagnostic Procedures
Published in Volume: 7 Issue 4: December 21, 2004

GOLDFARB ET AL:

CE első vonalbeli alkalmazása költséghatékonyság tekintetében is a legelőnyösebb.

CE ÉS CROHN-BETEGSÉG



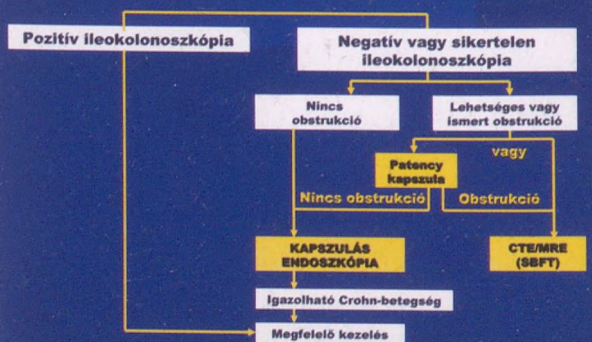
FELTÉTELEZETT CROHN-BETEGSÉG

- 1 tünet az „A” oszlopból és 1 tünet valamelyik másiktól

A	B	C	D
GI tünetek	Extraintesztinális tünetek	Laboratóriumi eltérések	Pozitív képalkotó vizsgálatok
Krónikus hasi fájdalom Krónikus hasmenés Súlyvesztés Növekedési zavar	Láz Ízületi gyulladás Pyoderma PSC/Cholangitis	Vashiányos vészegénység Emelkedett CRP Leukocytosis Pozitív szerológiai	Vékonybél diagnosztika CT scan

A gyanított betegcsoportban a szignifikancia nem egyértelmű.

FELTÉTELEZETT CROHN-BETEGSÉG



ICCE Konszenzus Konferencia
Párizs 2007.

ECCO-OMED KONSZENZUS Brüsszel, 2008. december

Feltételezett Crohn-betegség esetén:

- Az ileokolonoszkópiának, CT- és MR-enterográfiának meg kell előznie a CE-t.
- CE a mucozális léziók megítélése tekintetében jobb a SBFT, enteroclysis, CTE és MRE-nál.
- CE-vel olyan mucozális léziók is kimutathatók, amelyek más technikákkal nem.
- Csak a CE során látható endoszkópos eltérések alapján a diagnózis nem állítható fel.
- Negatív CE-leletnek igen magas NPÉ aktív Crohn-betegség szempontjából.
- Ballonasszisztált enteroszkópos (DBE) technikák alkalmazhatók CD-ben a hisztológiai mintavétel lehetősége miatt.
- DBE-vel kapcsolatban jelenleg nincs elegendő adat.

IGAZOLT CROHN-BETEGSÉG



Albert et al: Gut, 2005, 54, 1721-7.
 Voderholzer et al: Gut, 2005, 54, 369-73.
 Hara et al: Radiology, 2006, 238, 128-34.

- MRE és CTE-vel összehasonlító vizsgálatok: CE szignifikáns előnye a proximális kétharmad területén;
- a distális vékonybél esetén a két vizsgálat azonos.

ECCO-OMED KONSZENZUS Brüsszel, 2008. december

Igazolt Crohn-betegség esetén:

- Radiológiai képalkotók az elsődleges vizsgáló módszerek.
- CE a fenti módszerek nem meggyőző eredménye esetén javasolt, ill. ha terápiás konzekvencia van.
- CE a mukozális léziók megítélése tekintetében jobb az SBTf, enteroclysis, CTE és MRE-nál, de ennek a klinikai relevanciája még nem kellőképpen tisztázott.
- Terápia effektivitásának lemerésében döntő szerepe lehet a CE-nek.

ECCO-OMED KONSZENZUS Brüsszel, 2008. december

Igazolt Crohn-betegség esetén:

- DBE javasolt, ha konvencionális endoszkópos technikákkal nem lehet vizualizálni, ill. biopsziás mintát venni a vékonybélből, de CE a gyanút felveti.
- Strikturák gyanúja esetén DBE prioritást élvez a CE-vel szemben.
- DBE szükséges endoterápia igény esetén.
- Aktív Crohn-betegségben úgy tűnik, magasabb a CE szövödményrátája.

POSZTOPERATÍV CROHN-BETEGSÉG



- Beltran et al: 22 beteg CE és ileokolonoszkópia - neoterminális ileum vonatkozásában azonos;
- Bourrelle et al: Ileokolonoszkópia szenzitivitása 90%, CE szenzitivitása 62%;
- Mko vizsgálatban a betegek 2/3-ban a proximális vékonybélben a CE kiújulást igazolt.

Első választandó vizsgálat: ileokolonoszkópia CE, ha ileokolonoszkópia kontraindikált vagy sikertelen.

CE VIZSGÁLAT GYERMEKKORBAN

- 2003-ban az FDA ajánlása 10 éves korhoz köti a vizsgálat elvégzését
- 4-5%-ban akadt el a pyloruson endoszkópos segítség
- A pyloruson való kapszulaáthaladás testsúlyfüggő (>17 kg);
- Eddig 3 irodalmi eset ismert: Crohn-betegben vékonybélben retineálódott kapszuláról elektív sebészeti beavatkozás

CE VIZSGÁLAT GYERMEKKORBAN

- Guillhon et al: első, prospektív kontrollált vizsgálat – feltételezett Crohn-betegségben diagnosztikus érték 60%;

- 10 centrum megjelent vizsgálatainak összefoglalása:

311 beteg, átlagéletkor: 12,8 év

legkisebb 16 hónapos

92%-ban teljes vékonybélvizsgálat

67%-ban definitív diagnózis

Indikációk: feltételezett Crohn (145), OGIV, polyposis sy, krónikus hasi fájdalom, fehérjavesztő enteropathia, idiopathiás malabszorpció

Biztonságos eljárás, de kevés az adat.

GYERMEKORI VIZSGÁLAT SAJÁTOSSÁGAI

- Sok esetben nem végezhető komplett vizsgálat:
 - tranzitidő megnövekedése;
 - sztenózisok.
- Előrehaladott betegségben a szennyezettség jelentősen korlátozza a megítélést
előkészítés ?
- Differenciáldiagnosztikai problémák;
- Kapszularetenció kérdése.



DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI PROBLÉMÁK



VÁLTOZÁS A VÉKONYBÉLTUMOROK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

- radiogén módszerek tökéletesednek – kapszulás endoszkópia megjelenése
- Push-and-pull enteroszkópia – kettős ballon megjelenése
- 2004 – 900 kapszulaendoszkópia – 3,8%-a tumor
- 2005-2006 – csaknem 4000 multicentrikus vizsgálat eredőjeként a prevalencia 2,5-6,25% között volt
- a vékonybéltumorok prevalenciája magasabb, mint azt korábban gondoltuk

VÉKONYBÉLTUMOROK INCIDENCIÁJA

15-20/1 millió

- Reklassifikációs vizsgálatok
- Vékonybél stroma tumorai (SIST) összes GIST 35%-át alkotják
- Gyakori a centrális kifeléelyesedés, manifeszt vagy okkult vérzés

KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIÁVAL DIAGNOSZTIZÁLT VÉKONYBÉLTUMOROK GYAKORISÁGA

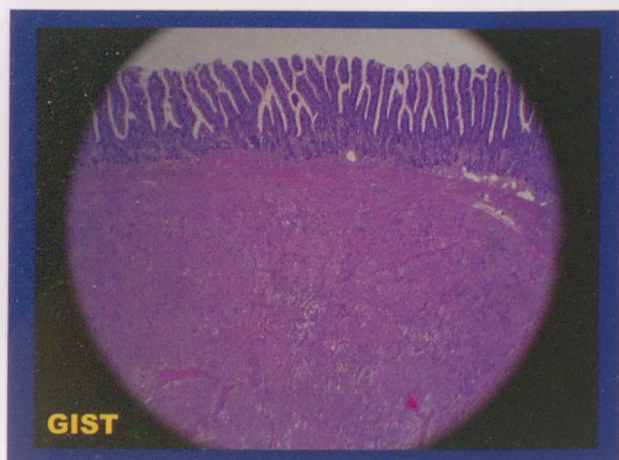
	Betegszám	Tumorszám	Malignus tumorok (%)	Obskúrusr vérzés (%)
Corbin, 2004	562	50 (8,9%)	53%	79%
Delvaux, 2006	391	48 (12,3%)	61%	70,8%
Bailey, 2006	416	26 (6,3%)	67%	81%
Urbain, 2006	433	11 (2,5%)	100%	

Gay G, Selby W. Tumors Panel. 5th. International Conference on Capsule Endoscopy in Florida (ICCE). June 9-10, 2006.

NEMZETKÖZI ADATOK

	Indikáció	N	Tumor	GIST
ECEG*	különböző	3031	74/ 2,4%	25
Rondotti	OGIV	291	32/ 11,7%	4
Tóth E.	OGIV	207	6/ 7,7%	2
Esztergom	különböző	178	13/ 7,3%	4
	OGIV	110	11/ 10%	4

*ECEG: European Capsule Endoscopy Group
5th International Conference on Capsule endoscopy in Paris 2006.

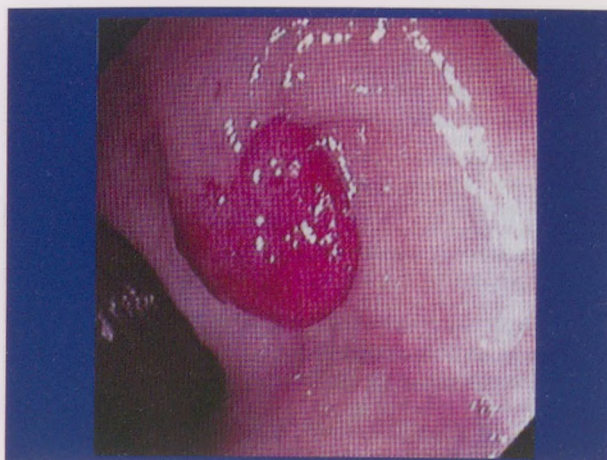


**COLORECTALIS CARCINOMA
ELŐFORDULÁSA ÉS MORTALITÁSA
AZ EU-BAN**

	FÉRFI		NŐ	
	Eset	Exit	Eset	Exit
Ausztria	2713	1325	2451	1325
Bulgária	1631	1114	1358	953
Cseh Köztársaság	4374	2559	3243	1938
Magyarország	3977	2543	3509	2346
Olaszország	20457	9061	17276	7909
EU ÖSSZESEN	150752	74750	134053	70326
VILÁG ÖSSZESEN	550465	278446	472687	250532

**A CRC IDEÁLIS DAGANATBIOLÓGIAI
SAJÁTÓSÁGOKKAL RENDELKEZIK**

1. 95%-ban polypokból (adenomákból) alakul ki
Az átlagos népesség 20-25%-ában igazolható adenoma, ezekből 5%-ában alakul ki CRC.
2. 5%-ban sporadikus CRC (75%)
Pozitív családi halmozódás – öröklött (15-20%)
Hereditér nem polyposis coloncarcinoma (HNPCCC) + vagy/és familiáris adenomatosus polyposis (FAP) (1%)
Gyulladásos bélbetegségekhez társuló CRC (1%)



PillCam COLON 2 kapszula 2010

- 11 x 31 mm
- 35 frame / sec. / 2 oldal
- 172° látómező
- 10 órás energiaszolgáltatás
- Új data recorder, polip- és vérzésérzékelő szoftver
- Szenzitivitás, specifititás 10% javulása ~ 90% / kolonoszkópia



COLON KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIA

- vadonatúj módszer
 - szenzitivitása, specifititása a kolonoszkópia 80%-a, **Colon 2. kapszulával 90%-ra javul**
 - nem megterhelő, ambulánsan végezhető
 - szövődménymentes
- csaknem egyenértékű a kolonoszkópiával (**Colon 2.**)
- időegység alatt több beteg vizsgálható
 - az esetek nagy részében a vékonybél distalis harmadáról is felvilágosítást nyújt
 - kolonoszkópia kontraindikációja esetén biztonsággal alkalmazható
 - szűrővizsgálati felhasználása prognosztizálható – vizsgálat szám függvényében a költségek is mérséklődnek
 - A diagnosztikus pontosságot az előkészítés döntően meghatározza

SCHOOF'S ÉS MTSAI. ÁLTAL HASZNÁLT ELŐKÉSZÍTÉSI PROTOKOLL (módosítva) (Gastroenterology 2007; 132; 2585-2586.)

Nap	Előírt idő	Schoofs és mtsai által használt protokoll		Előírt bevétel
		Idő	Tevékenység	
-1 vizsgálat előtti nap	Egész nap		Tiszta folyadék diéta reggeli és étkezések nélkül	
	18.00 – 21.00		Colopeg* (Macrogol) oldat (1 csésze 10-15 percnként)	3-4 liter
0 Vizsgálat napja A protokoll a kapszula távozásáig tart	05.45		A beteg megérkezése a vizsgálóhelyre	
	06.00		Colopeg* (Macrogol) oldat (1 csésze 10-15 percnként 1 órán keresztül)	1 liter
	07.45		20 mg Dompridon (Motilium*) egy pohár vízzel	
	08.00		PillCam* COLON kapszula lenyelése egy pohár vízzel	
	10.00		1. tisztítás: 45 ml foszforsóda száján át (Fleet Phospho-Soda*), majd víz Csak akkor, ha a kapszula ehagyta a gyomrot (ellenőrizze a RAPID RT-vel)	0,5 liter
	15.00		Választható könnyű uzsonna (alacsony rosttartalmú)	
	16.30		10 mg Bisacodyl (Dulcolax*) végbélkúp	



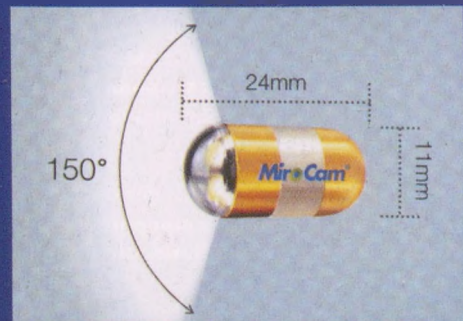
AZ ELSŐ KÉPEK PILLCAM COLON 2 KAPSZULÁVAL



KONSZENZUS (ICCE 2009)

1. A CE diagnosztikus szenzitivitása és specifititása azonos az enteroszkópiával.
2. Obscurus vérzés esetén elsődleges vizsgáló módszer a CE, míg obstrukciós tünetek fennállásakor endoszkópia ajánlott (single ballon, double ballon, spirál enteroszkóp).
3. Obstrukció esetén a kapszula retenciójának rizikóját az előzetesen elvégzett patency kapszula, ill. CT-enteroclysis csökkentheti.
4. A CE-t követően fontos diagnosztikus és terápiás döntések hozhatók egy score segítségével.
5. Posztoperatív állapotok megítélésére kevés a vizsgálat szám.
6. A PillCam Colon 2. kapszula új távlatokat nyit a colorectalis szűrések területén.
7. Gyermekkori alkalmazás kötöttségei elhanyagolhatók.

LEGKISEBB VÉKONYBÉLKAPSZULA 2010



LAKTÓZINTOLERANCIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Veres Gábor

Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinika

Bevezetés

- Vékonybél: epithelialis kefeszegélyében nem vagy nem elegendő mennyiségben termelődik a laktáz-florizin hidroláz (röviden: laktáz)
- Az elfogyasztott laktózt (beta-galaktozil-1,4-glükóz) ez az enzim hasítja galaktózra és glükózra, melyek felszívódnak a vékonybélből

Laktózintolerancia

- Amennyiben az enzimatis reakció elmarad, a bélben maradó tejcukrot a bélbaktériumok elbontják, és erjedési termékek jönnek létre
- Változatos klinikai tüneteket (hasfájás, haspuffadás, ozmotikus hasmenés, fejfájás) hozhatnak létre

Epidemiológia I.

- Földön gyakorisága kb. 70%
- Azokban az országokban, ahol NEM a szarvasmarhatartás és a tejfogyasztás dominál, a lakosság jelentős része laktózintoleráns
- Japánban, Távol-Keleten, eszkimóknál a kórkép közel 90%-os gyakorisággal van jelen

Epidemiológia II.

- Észak-Európában: 2%-os
- Földközi-tengeri országokban 25%-os prevalenciaértékekkel találkozunk
- Hazánk a kettő között van:
- 30–50 éves korosztály mintegy 15–20%-át érinti

Klinikai formák

- Primer, kongenitális (AR öröklődés)
- Szekunder
- Adult típus

Elsődleges, kongenitális forma

- Autoszomális recesszív
- Nagyon ritka
- Újszülöttben a laktóztartalmú étel (anyatej, tápszer) elfogyasztása után súlyos hasmenés, fogyás, exsiccatio alakul ki

Másodlagos laktózintolerancia

- Coeliakia
- Postenteritis szindróma
- Tejfehérje-intolerancia
- Immunhiányos állapotok
- Eosinophil gastroenteritis
- Sztteroid-antibiotikumterápia

4 éves kislány

- 2 hónapos kislány: tejallergia
- Szójatápszer
- 2 éves korától félévente tejterhelés → hasmenés
Nem kielégítő gyarapodás, újabb allergia?
Laktóz H₂-teszt → laktózintolerancia

Felnőttkori laktózintolerancia

2 betegségre mindig gondoljunk ezen kívül:

- Coeliakia
 - Gyakori: 1%
 - Könnyű kórismézni (TG-IgA, Biocard gyors-teszt)
 - Diétával kezelhető
- Ételallergia

Genetika I.

Forradalmi jelentőségű: *Enattah és mtsainak* 2002-ben publikált közleménye, amelyben az adult típusú laktózintoleranciát kapcsolatba hozták kétfajta polimorfizmussal (13910 T/C és 22018 A/G)

Genetika II.

- Primer laktázhiány: enzimfehérje károsodik
- Adult típus: regulációs protein
- LCT gén: 2q21 lokuszon egy nukleotidot érintő polimorfizmusok fordulnak elő, de érdekes módon nem magában a génben, hanem több mint 10 ezer bázispárral a gén 5' vége előtt egy másik génben:
- MCM6: minichromosome maintenance 6 intronjában.

Diagnosztika

Laktóz H_2 -kilégzési próba

- 1 g/kg (max. 50 g) laktóz: a kilégzés végén a hidrogénkoncentrációt mérjük kezdetben, majd 15, 30, 60, 90 és 120 perccel a tejcukor elfogyasztása után
- A kórosan magas érték: 20 ppm
- A „ppm” azt jelenti, hogy 1 millió részecskéből mennyi a kóros hidrogénmolekulák száma (parts per million)
- Ennek megfelelően a 20 ppm azt jelenti, hogy 1 millió részecskéből 20 a hidrogénmolekulák száma

Laktóz H_2 -teszt: HIBÁK

- Téves pozitív eredmény: a vizsgálat előtti dohányzás, rágógumizás és elégtelen szájhigiéna
- Téves negatív: vékonybélben megtelepedő metánt termelő baktériumok jelenléte, antibiotikum (dysbacteriosis)

Orális laktóztolerancia-teszt

- Tejcukor elfogyasztása után 60 és 120 perccel később a vércukorszintet mérjük
- Megfelelő enzimaktivitásnál a vércukor legalább 1 mmol/l-rel emelkedik a kiindulási érték fölé
- Ez a próba azonban egyrészt invazív, másrészt kevésbé szenzitív (75%) és specifikus (88%), mint a hidrogénkilégzési teszt (szenzitivitás: 95%, specificitás: 98%).

Terápia

- Laktózmentes étrend
- Lactase rágótabl. (enzimpótlás)
- Szekunder forma (pl. coeliakia) felismerése

Lactase rágótabletta

- 1 tablettát körülbelül 2 dl tej laktóztartalmának közömbösítésére szolgál
- Étkezést megelőzően kell elrágni
- Csak a 100 db-os kiszerezésre van támogatás (55%)
- 100 darabos támogatással **OLCSÓBB**, mint az 50 darabos

GASZTROENTEROLÓGIAI ENDOKRINOLÓGIA GEP-NET

Dr. Banai János

HM – Állami Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

A gasztrointesztinális rendszer hormonjai

Gasztrointesztinális hormonok, neuropeptidek

- 1901. Szekretin
- Jellemző:
 - molekuláris heterogenitás
 - peptidáz hatására kisebb fragmensek, de biológiailag aktívak
- Hatás:

	Anatómiai megoszlás:
- endokrin	- gasztrín – gyomor
- parakrin	- CCK – orális vékonybél
- neurokrin	- szekretin – o. vékonybél
- autokrin	- GIP – vékonybél
	- disztális vékonybél – egyéb

Diffúz neuroendokrin rendszer (DNES)

- APUD (amine precursor uptake and decarboxilation) – Pearse 1974. – már nem használjuk
- Legalább 40-féle sejt
- Neurális és endokrin jellegzetesség
- Lokalizáció:
 - Önálló szerv (hypophysis, mellékpajzsmirigy, mellékvese-velő)
 - Önálló egység egy szervben (Langerhans-szigetek)
 - Hámelemek között elazórt csoportok – jellegtelen morfológiájú sejtek
 - **Gasztrointesztinális hám**
 - Hörgők, prostata, emlő, gége, epeút, nyálmirigy, húgyhólyag
- Funkció:
 - Autokrin
 - Parakrin
 - Endokrin?

Orvosképzés, 2006. 225.

NE-sejtek jellemzői

Langley 2004.

- Neurotranszmitter, neuromodulátor, neuropeptid termelése
- Dens core neuroszekréciós granulumok jelenléte ← külső stimulus → hormonkiszabadulás exocitózissal
- Axonok és szinapszisok hiánya
- Neuroendokrin molekuláris markerek kimutathatósága

Neuroendokrin markerek

- Kromograninok (3 fő osztály) – klinikai gyakorlata **kromogranin-A szérumszintjének RIA-meghatározása**
- Szinaptofizin
- Neuronspecifikus enoláz – NSE
- Neurofilamentumok
- Neuroendokrin szekretoros protein
- Stb.

A GI hormonok csoportjai

- Gasztrín – CCK család
- Szekretin – glukagon – VIP család
- Pancreas polipeptid család
- Egyéb GI peptidek
 - szomatostatatin
 - motilin
 - GRP
 - neurotenzin

A GI hormonok lehetséges hatásai

- GI motilitás
- GI szekréció
- Hormonfelszabadulás
- Centrális hatások
- Sejtproliferáció

Gasztrin

- Formái:
 - G-17 – gyomor G-sejtjei
 - G-34 – duodenum
 - G-14, G-6, big-big gasztrin, pentgasztrin
 - Legkisebb aktív fragmens a tetrapetid
- Hatás:
 - Sósav-szekréció fokozása:
 - Gasztrinreceptor
 - ECL-sejtekből hisztamin release
 - A gyomor motoros aktivitásának fokozása
 - LES tónus emelése
 - Trofikus hatás (gyomor, pancreas, vékonybél, colon)

A gasztrin termelődése

- Stimulál:
 - Fiziológias inger az étkezés
 - Fehérje, kalcium
 - Gyomordisztenzió
 - Gasztrin releasing peptid
- Gátol:
 - Szomatosztatin
 - Vagus
 - Sósav (neg. feedback v.s. a SS-n keresztül)

Szekretin

- Egy molekuláris forma – 27 aminosav
- Plazmakoncentráció kicsi
- Termelődés: S-sejtek az orális vékonybélben
- Stimulál: sav a duodenumban
- Hatás: pancreas bikarbonát-szekréciójának fokozása

CCK

- Több molekuláris forma (22, 33, 39 aminosav), CCK oktapeptid a C-terminálison
- Termelődés
 - Vékonybél I-sejtek (aborális irányban csökken)
 - Központi és enterális idegek
- Receptorok
 - A – alimentáris (pancreas)
 - B – brain
 - Gasztrinreceptor
- Hatás: endokrin, neurokrin
- Stimuláció:
 - Zsír
 - Aromás aminosavak

A CCK biológiai hatásai

- GI motilitás:
 - Stimulál: epehólyag-kontrakció, antroduodenális motilitás, béltranszit
 - Gátol: colonmotilitás, Oddi-sphinc. tónus, LES tónus
- GI szekréció
 - Stimulálja a pancreas enzimszekrécióját
 - Gátolja a sósavszekréciót
- Hormontermelés: fokozza a SS-, GIP- és inzulinfelszabadulást
- Centrális hatás
 - Jóllakottságérzés
 - Szorongásos roham
 - Csökkenti az opiátanalgesiót

GIP

Glukózdependens insulinotrop peptid

- Egy molekuláris forma – 42 aminosav – aminosav-szekvencia hasonló: szekretin, glukagon, VIP
- Termelődés: duodenum és jejunum K-sejtjei
- Stimuláció:
 - Szénhidrát
 - Zsír
 - Fehérje
- Hatás:
 - Sósavszekréció gátlása
 - Inzulintermelés fokozása
 - Gyomor motoros aktivitásának csökkentése

Motilin

- Két molekuláris forma – 22 aminosav
- Termelődés:
 - Duodenum ⇒ colon
 - Agy
- Stimuláció: ivás, étkezés
- Hatás:
 - Gyomorürülés fokozása
 - Interdigestív motilitás szabályozása – MMC III-t vált ki
 - Vékonybél-tranzit fokozása
 - Gastro-colicus reflex
 - Epehólyag-, LES-kontrakció

Szomatosztatin – SS

- 14 és 28 aminosavas forma
- Termelődés:
 - GI traktus és pancreas D-sejtek
 - GI traktus idegelemei
 - Központi idegrendszer
- Szekréció:
 - Zsír, fehérje
 - CCK, gasztrin, GRP
- Receptor: 5-féle (SSR1 stb.)

A SS biológiai hatásai I.

- GI motilitás:
 - Gátolja a bélmotilitást
 - Gátolja az epehólyag-kontrakciót
 - Kontrahálja az Oddi-sphinctert
- GI szekréció gátlása:
 - Pancreas exokrin funkciója
 - Sósav
 - Epe
 - A bél folyadék- és elektrolit- elválasztása
- Sejtproliferáció gátlása:
 - Gasztrin, CCK, szekretin trofikus hatása
 - GEP tumorok sejtoszlása
 - Egyéb SS-receptorral rendelkező tumorok sejtoszlása

A SS biológiai hatásai II.

- A hormonfelszabadulás gátlása:
 - Gasztrin
 - CCK, szekretin
 - Inzulin
 - GIP
 - Glukagon, enteroglukagon
 - VIP
 - PP, motilin, neurotensin
 - GEP tumorok hormonjai
- Mezenterialis keringés:
 - Gátolja a mezenterialis blood flow-t
 - Csökkenti a portális nyomást

VIP – PHM

(vasoactív intestinaális polipeptid – peptid hisztidin methionin)

- 28 aminosav, több molekuláris forma – a preprohormonon belül a VIP és PHM strukturális és biológiai hasonlóságot mutat
- Termelődés:
 - GI mucosa, muszkuláris réteg, postgangli. idegek, endokrin sejtek
 - Agy
- Stimuláció:
 - Idegi hatásra. Étkezés nem okoz release-t
- Hatás:
 - A bél cAMP stimulálása ⇒ szekréció ⇒ hasmenés
 - Vazodilatátor ⇒ RR csökken
 - Pancreas bikarbonát-szekréciójának stimulálása
 - Simaizom-relaxáció
 - Sav- és pepszinszekréció gátlása (gasztrin, SS hatás)

Bélhormonok GI betegségekben

- Achlorhydria: gasztrin ↑
- Coeliakia: szekretin ↓
GIP ↓
5-HIAA ↑
- Pancreatitis chr.: inzulin ↓
glukagon ↓↑
PP ↓
stetorhh.+ ↓
stetorhh.- ↑
- Tumorok – NET – GEP-NET

GEP endokrin tumorok

- NET – neuroendokrin tumorok
APUDoma – amin precursor uptake and decarboxylation
- Többféle amlint, ill. peptidet termelhetnek
- Hormontermelés változhat
 - Insulinoma ⇒ glucagonoma
 - VIPoma ⇒ insulinoma
 - VIPoma ⇒ glucagonoma
- PP- termelés gyakori
 - VIPoma 77 %
 - Glucagonoma 50%

Neuroendokrin tumorok WHO-klasszifikáció 2004.

- Tiszta endokrin tumor
 - Jól differenciált neuroendokrin tumor
 - Benignus
 - Bizonytalan malignus potenciál
 - Jól differenciált neuroendokrin carcinoma
 - Rosszul differenciált neuroendokrin carcinoma
- Kevert endokrin-exokrin tumor
- Tumor-szerű léziók

Szempont: a daganat mérete, szövettani differenciáltsága, angioinvaszió, multiplicitás, környezeti terjedés, metasztázis, funkció

Leggyakoribb NET-k

- Carcinoid 55%
- Insulinoma 25%
- Gastrinoma 10%
- PPoma/nonfunkciós EPT 5–8%
- Glucagonoma 2 %
- VIPoma 2%
- Somatostinoma <1%

NET előfordulása

- Az összes humán malignus daganat 0,4%-a NET
- Kétharmada a GI traktusban keletkezik – GEP-NET
- A jól differenciált NET növekedése csekély, mégsem egyértelműen benignusak
- Az agresszív NET-k prognózisa kevésbé rossz, mint a hasonló stádiumú adenocarcinomáké
- Összefüggés van a NET és más daganatok (pl. GI adenoc., emlődaganat, lymphoma) megjelenése között. Ok: növekedési faktor, más bioaktív anyagok sejtproliferációt és differenciálódást indukáló hatása

NET incidenciája

- Ritka tumor – 1-2/100 000 lakos
 - Évi előfordulás 10–80/1 millió lakos
 - Boncolási anyag 0,3–1,5%
 - 1000-ból egy válik klinikailag manifesztté
- Területi eltérés van (adatgyűjtés pontossága?)
- Elsődleges tumor helye
 - GI traktus – 62% (appendix 27%, vékonybél 15%)
 - Tüdő – 23 %
- Kockázati tényező
 - Szerves oldószer
 - Némi családi halmozódás
- Más tumorok – társulhat
- Incidencia változása – enyhe növekedés
» Neuroendokrinology 2004. 80/Suppl. 1. 3-7

NET genetikája

- Molekuláris genetikában és patogenezisben nincs jelentősége
 - Onkogének: src, ras, myc, tos, jun
 - Tumorszuppresszor gének: p53, retinoblastoma susceptibility gene
- Jelentősége van a génelérésnek
 - MEN 1 gén (a menint kódolja, ami tumor-suppr. protein – 400-féle mutáció)
 - DPC/SMAD4
 - p16/14/15 (non-function pancreas tu. és gastrinoma – 92%)
 - 18q24 lokuszon levő potenciális tumor-suppr. gén

NET-proliferáció

- A növekedési faktor (GF) és receptorok overexpressiója számtalan klinikai variációhoz vezethet
- A proliferációban jelentősek
 - TGF- β (transforming GF)
 - IGF-1 (insulin-like GF)
 - Vascular endothelial GF
 - Platelet-derived GF
 - Fibroblast GF

Jól differenciált endokrin tumor

- A fő sejttípus alapján legalább 9-féle
 - Enterochromaffin-like sejtek – gyomor
 - Inzulintermelő sejtek – pancreas
 - Gasztrintermelő sejtek – antrum, felső vékonybél, pancreas
 - Enterochromaffin tumor – az egész bél (ileum, appendix, pancreas)
- Különböző sejteket tartalmazhatnak, de egy domináns
- Speciális hormonszindrómák (carcinoid, Zollinger–Ellison)
- Markerexpresszió (kromogranin A, NSE, PGP9.5)

NET-tel azonos klinikai szindrómát okozhat

- Tüdő kissejtes carcinómája
- Ovariumtumor
- Retroperitoneális sarcoma
- Pajzsmirigy medulláris carcinoma
- Thymustumor
- Hypophysistumor
- Mellékvesetumor

NET diagnózisa

- Klinikai tünetek
 - Állandó
 - Paroxizmális, pl. carcinoid, insulinoma
 - Spontán változó
 - Provokációra változó (pl. alkohol, sajt, kávé, éhezés)
- Alátámasztják-e biokémiai paraméterek?
- Alátámasztják-e provokációs tesztek?
- Morfológiai vizsgálattal kimutatható-e?
- Mi a primer elváltozás?
- NET (pl. carcinoid) mellett van-e másik tumor?

NET beteg típusok

1. Jellemző klinikum
2. Gyanús, de nem egyértelmű klinikum
3. Epizódyszerű tünetek
4. Véletlen diagnózis más tünet miatt vizsgált betegben
5. Véletlen műtéti diagnózis (carcinoid, non-funkciós pancreastumor)
6. NET miatt már operált beteg

A NET laboratóriumi diagnosztikája

- Általános laborjelek: ionok, vércukor stb.
- Nem specifikus marker:
 - Kromogranin-A
 - PP (EPT, carcinoid, gyulladások)
 - Kalcitonin (EPT, thyreoida C-sejtes tumor)
- Specifikus:
 - Aminok, peptidek mérése
 - Stabilitás:
 - Gasztrin, PP – relative stabil
 - VIP, SS – instabil

A NET képalkotó diagnosztikája

- UH
- Röntgen, CT
- Endoszkópia, EUS
- MRI
- SPECT
- PET
- Izotóp – octreoscan (60–70% SS-receptor)
- Szelektív angiográfia
 - Morfológiai ábrázolás
 - Célzott peptidmérés

Carcinoid – csak a szerotonint termelő daganatok

- Lokalizáció:
 - Appendix 40% (ritkán met.) – 10% app. ac.
 - Rectum, colon – általában benignus
 - Bronchus 12–14%
 - Ileum, gyomor, pancreas, epehólyag, ovarium, testis, pajzsmirigy
- Klinikai tünetek (10%) – csak ha nem a portális keringésben van
 - Flush, teleangiectasia, állandó bőrpír
 - Hasmenés, görcs, fogyás
 - Izzadás, könnyezés, oedema
 - Tachycardia, RR-csökkenés, jobbszívfél-elégtelenség

Carcinoid

- Laboratóriumi diagnosztika:
 - 5-HT $\uparrow\uparrow$
 - Chr-A $\uparrow\uparrow$
 - 5-HIAA $\uparrow\uparrow$ (>25 mg/nap)
 - néha magas – PP, gasztrin, glukagon, inzulin, ACTH, PTH
- Malignitás: 90%
- Kezelés:
 - Műtét
 - SS, citosztatikum
 - Szelektív embolizáció
- 5 éves túlélés: appendix 99%, tüdő 87%, rectum 83%, egyéb 50%

Gastrinoma

- Zollinger–Ellison – 1955.
- Tünetek:
 - Többszörös, visszatérő ulcus, gyakran szövődménnyel
 - hasmenés
- Lokalizáció: G-sejtek (antrum, duodenum, pancreas)
- Malignitás: 55%
- Laboratóriumi diagnózis:
 - Gasztrin $\uparrow\uparrow$ (200 pg/ml felett gyanús, 1000 pg/ml felett biztos) – magasabb még: achlorhydria, hypercalcaemia, krónikus veseelégtelenség
 - BAO $\uparrow\uparrow$ (15 mU/l felett)
 - Szekretinprovokációs teszt
- Kezelés: műtét, PPI, SS

Insulinoma

- Klinikai tünetek:
 - Gyengeség, fáradékonyság
 - Izzadás, remegés
 - Tachycardia
 - Fejfájás
- Lokalizáció: nehéz (40%-ban nincs SSR) – pancreas
- Malignitás: <10%
- Labor:
 - Glukóz: \downarrow
 - Inzulin, proinzulin: $\uparrow\uparrow$
 - Éhezési próba
- Kezelés: műtét

C VÍRUS HEPATITIS KEZELÉSÉT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

Dr. Werling Klára

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A hepatitis C vírus kezelését (HCV) befolyásolják a beteg adottságai, a szövettani károsodás mértéke, virológiai és biokémiai paraméterek és a víruskinetika.

Betegtényezők

Több vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a nők gyógyulási esélyei jobbakké krónikus C vírus hepatitis esetén, mint a férfiaké. A 2,3-as genotípusú betegek egyéves pegilált INF és ribavirin-kezelése esetén a különbség meghaladja a 15%-ot.

Az életkor szintén kedvezőtlenül befolyásolja a kezelés eredményét. Tíz évvel idősebb életkor közel 10%-kal csökkenti a becsült tartós terápiás választ.

Az elhízás kedvezőtlenül hat a gyógyulásra, nagyobb BMI (testtömegindex) rontja a kezelés hatékonyságát. Testsúlycsökkentés kedvezően befolyásolja a terápia eredményességét.

Elsősorban amerikai tanulmányok igazolták, hogy az afro-amerikaiak rosszabbul reagálnak a kombinált antivirális kezelésre, mint a fehérbőrűek. A két csoportban a tartós terápiás válasz közötti különbség meghaladhatja a 30%-ot (52 vs. 19%). Az afro-amerikaiak nagyobb testsúlyával, az 1-es genotípus gyakoriságával magyarázzák a különbséget.

A kezelésre adott reakciót nagy valószínűséggel genetikai tényezők határozzák meg. Az interferonstimuláló gének expressziójának fokozódását és a mononukleáris sejtekben proteinkináz-mRNS nagyobb mennyiségét összefüggésbe hozták a non-reszponder terápiás válasszal.

A haemochromatosis gén polimorfizmusa szintén befolyásolja a kezelés eredményét.

Szövettani tényezők

Kötőszöveti átépülés jelenléte rontja a kezelés hatékonyságát. Egy tanulmány szerint a non-reszpondereknél nagyobb a fibrózis score ($1,54 \pm 1,02$), mint a tartós terápiás választ adóknál ($1,25 \pm 0,97$), de a különbség nem volt szignifikáns. Az előrehaladott kötőszövet-átépülés (F3-4) gyakoribb a kezelésre nem reagálóknál (18 vs. 12,8%).

Krónikus C vírus hepatitis mellett a betegek 40–80%-ában fordul elő steatosis a májban.

A steatosis kialakulásában több tényező játszhat szerepet, így a diabetes mellitus fennállása, az elhízás, az étrend, az alkoholfogyasztás, a vasterhelés és

számos gyógyszer szedése. A HCV maga is okozhatja a májsejtek elzsírosodását, mely kedvezőtlenül hat a kezelés hatékonyságára. Saját vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a reszponderek 52%-ában nem volt steatosis a májban, míg a relapserek mindegyikében, a non-reszponderek 80%-ában volt valamilyen szintű steatosis.

Virológiai tényezők

Az 1-es genotípusú betegek reagálnak legrosszabbul a kezelésre, 40% körüli gyógyultak aránya egyéves kezelés mellett. A 2/3-as genotípusú betegeknél ez az arány 80% körüli.

Sajnos a magyar betegek 95%-nak 1-es genotípusa van.

Magas vírusszint mellett rosszabbak a gyógyulás kilátásai.

A polimeráz enzim pontatlan működése és a gyakori replikációk miatt vírusvariánsok fejlődnek ki, ami hatással van a kezelésre. Jelentős a genetikai variációk a non-reszponder betegeknél, ha a kezelés alatt csökken a variánsok száma, az kedvező hatású.

Biokémiai paraméterek

Magasabb alanin-aminotranszferáz- (150 ± 107 vs. 125 ± 84) és koleszterinszintje (175 ± 36 vs. 165 ± 39 mg/dl) van a kezelésre reagálóknak, mint a nem reagálóknak. A különbség a csoportok között nem szignifikáns.

A normális gamma-glutamiltranszferáz-értékű betegek 70%-a gyógyul egyéves kezelés mellett, míg az emelkedett enzimértékűeknél ez az arány csak 40%. Saját vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a GGT-érték szignifikánsan növekszik a májelzsírosodás mértékével.

Az elmúlt években a figyelem középpontjába került a HCV és az inzulinrezisztencia kapcsolata. Inzulinrezisztencia a májsejtek elzsírosodását okozza azáltal, hogy fokozza a lipogenezist és csökkenti a zsírsavak mitokondriális béta-oxidációját. A HCV is képes inzulinrezisztenciát okozni. A vírus core fehérje direkt módon (Jnk, mTOR, SOCS) gátolja az inzulin sejten belüli hatását, a TNF- α fokozása révén indirekt módon okoz inzulinrezisztenciát.

Az inzulinrezisztenciát a HOMA-IR segítségével fejezzük ki. Magas HOMA-IR mellett ($>2,5$) szignifikánsan rosszabb a kezelés hatékonysága.

A kezelés alatti prediktív tényezők

A kezelés hatékonyságát befolyásoló legfontosabb prediktív tényező, hogy a kezelés megkezdése után milyen gyorsan tűnik el a beteg véréből a vírus. Ezt nevezzük víruskinetikának. Az INF beadása után először gyors vírusszint-csökkenést figyelhetünk meg, ami a gyógyszer vírusreplikációt gátló hatásával függ össze. A második fázis lassabb vírusszint-csökkenést mutat, ami az immunrendszer fertőzött sejteket pusztító hatásával kapcsolatos. A kezelésre jól reagálóknál mindkét fázis gyors, s röviddel a kezelés megkezdése után eltűnik a beteg véréből a vírus. A kezelésre nem reagálóknál a gyors első fázis után lassú második fázis következik.

A mindennapi gyakorlatban a víruskinetika alapján kezeljük a betegeket. Akik a 4. hétre vírusmentesek (rapid vírusválasz), azoknál már 24 hetes kezelés is elég hatékony, gyógyulási esélyük több, mint 80%. A 12. hétre negatívvá váló betegek (komplett korai terápiás válasz) egyéves kezeléssel közel 70%-ban gyógyulnak. Akiknek a 12. hétre több, mint két logaritmussal csökken a vírusszintjük (részleges korai terápiás válasz), azok gyógyulási esélye egyéves kezeléssel nem éri el a 30%-ot. A lassan reagálók, akik csak a 24. hétre lesznek vírusmentesek, a hatékonyság növelése érdekében másfél éves kezelésben részesülnek.

Összefoglalva elmondható, hogy a terápiás választ befolyásoló tényezők figyelembevételével egyénre szabott kezelést végezhetünk, s így javíthatjuk a kezelés hatékonyságát.

MÁJÁTÜLTETÉS

Dr. Szalay Ferenc

Semmelweis Egyetem AOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A májátültetés sok akut vagy krónikus májelégtelenségben szenvedő beteg életét menti meg. A medicina számos ága, mint az immunológia, a sebészi technika, az általános farmakológia, az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása, az aneszteziológia és az intenzív ellátás fejlődése tette lehetővé, hogy az elmúlt évtizedek során rutin beavatkozássá vált. A magas költség és a fejlett infrastruktúra igénye miatt csak bizonyos színvonal feletti országokban végzik. A világon ma már évente több ezer májátültetésre kerül sor, az egyéves túlélési arány 80–90%, és öt év múltán is a betegek több mint 70%-a jó állapotban van. Magyarországon több mint 400 májátültetés történt, a sikerességi arány olyan, mint a fejlett országokban. Nagy gond, hogy a rendelkezésre álló cadaver donor májak száma korlátozott, és sok beteg hal meg mielőtt a transzplantációra sor kerülhetne. Ezért két új technikát fejlesztettek ki. Az osztott máj (split liver) transzplantáció során a jobb lebenyt az egyik, a bal lebenyt egy másik, többnyire gyermek vagy kisebb testsúlyú felnőtt beteg kapja. Az élő donoros májátültetést a máj nagy tartalékkapacitása és regenerációs képessége teszi lehetővé. A növekvő számú transzplantált beteg testi és lelki gondozása új kihívást jelent.

Javallat és ellenjavallat

A májültetés javallatát nemzetközileg elfogadott egységes elvek alapján állapítják meg. A megítélés fő szempontja, hogy a transzplantáció kockázata arányban van-e a betegség súlyosságával, tehát az átültetés a várható élettartamot és az életminőséget mennyire képes javítani. Krónikus májbetegségek esetén akkor indikált a műtét, ha a várható élettartam 1-2 évnél nem hosszabb, és nincsen ellenjavallat. A műtét időpontjának meghatározása (timing) nagyon fontos. A műtét előtt figyelembe kell venni a recipiens aktuális állapotát is. Nem ritkán interkurrens infekció vagy egyéb ok miatt halasztani kell az átültetést. Az akut májelégtelenség esetek általában elsőbbséget élveznek. A májtranszplantáció javallatait az 1. táblázat mutatja.

Javallat

Bár az indikáció elvei egységesek, és az utóbbi években nem változtak, a transzplantációra került betegek diagnózis szerinti megoszlása sokat változott. A C vírus által okozott májcirrhosis miatt végzett átülte-

tések száma és aránya növekszik, már meghaladja az 50%-ot. Korábban a HBV okozta májcirrhosist relatív ellenjavallatnak tartották, az új gyógyszerek elérhetőségének köszönhetően ma már nem. Sokáig vitatott volt az indikáció alkoholos májcirrhosisban, főleg a donorhiányt figyelembe vevő etikai megfontolások miatt, azonban a kedvező eredmények alapján az indikációk sorában előre került. Klasszikus indikációnak számít a primer biliáris cirrhosis, a primer szklerotizáló cholangitis, autoimmun hepatitis okozta cirrhosis, haemochromatosis, Wilson-kór és Budd–Chiari-szindróma. Az úgynevezett kriptogén cirrhosisban is indikált az átültetés, ha a betegben másképpen nem lehet segíteni. Mára kiderült, hogy ilyen esetek hátterében sokszor nem-alkoholos steatohepatitis áll.

A malignus májbetegségek miatt végzett transzplantációk tapasztalataiból kialakultak azok a szempontok, amelyek alapján májdaganat esetén indikált az átültetés. A hepatocelluláris carcinoma (HCC), ami a leggyakoribb primer májtumor, incidenciája a világon évente közel 1 millió, rossz prognózisú betegség, mert gyakran visszatér a reszekció, a kemoembo-

1. táblázat. A májátültetés indikációi gyermek- és felnőttkorban

Felnőtt	Gyermek
Vírus (HCV, HBV) hepatitis okozta cirrhosis	Biliáris atresia
Alkoholos cirrhosis (>féléves absztinencia)	Újszülöttkori hepatitis
Primer biliáris cirrhosis	Kongenitális májfibrosis
Primer szklerotizáló cholangitis	Alagille-szindróma ^a
Kriptogén cirrhosis (NASH)	Byler-betegség ^b
Vena hepatica thrombosis (Budd–Chiari-szindróma)	Crigler–Najjar-betegség I. típusa
Caroli-szindróma	Wilson-kór
Hepatocelluláris carcinoma (<5 cm)	Tyrosinaemia, glikogéntárolási betegség
Wilson-kór	Hereditér oxalosis, protoporphyria
Haemochromatosis	Familiáris hypercholesterinaemia
Akut májelégtelenség (vírus, toxikus, egyéb)	Akut májelégtelenség

^a Angiohepatikus dysplasia az eputak hiányával és veleszületett fejlődési rendellenességekkel, mint pulmonális stenosis

^b Génmutáció okozta intrahepatikus cholestasis, progresszív májelégtelenség

Nagy dózisú silymarin:

Hegrimarin®

kapszula

- védi a májat a toxikus károsodástól
- támogatja a májfunkciót
- segíti a túlterhelt májsejtek regenerációját



Máriatövis
(Silybum)

Vény nélkül kapható gyógyszer, keresse a patikákban! **Hatóanyag:** a máriatövis szárak kivonata. **Szokásos adagja:** napi 2x1 kapszula. **Szakmai információ:** Strathmann KG Képviselete, Telefon: (1) 320-2865, Fax: (1) 320-2867



STRATHMANN

lizáció és radiofrekvenciás abláció után. A transzplantáció kuratív megoldást jelenthet, azonban csak kis tumorok esetén. Az 5 éves túlélés elérheti a 80%-ot. Az átültetés csak akkor indokolt, ha a tumor szoliter, és átmérője nem nagyobb 5-cm-nél, vagy multiplex daganatok esetén nincs háromnál több tumor, és ezek egyike sem nagyobb 3 cm-nél. Primer endokrin tumorok (carcinoid, gastrinoma, insulinoma, VIPoma, glucagonoma stb.) májmetasztázisai is kezelhetők máj-átültetéssel. Akut májelégtelenség esetén többnyire nem az etiológia, hanem a beteg állapota határozza meg az indikációt.

Gyermekekben a biliáris atresia és a veleszületett anyagcsere-betegségek jelentik a fő indikációt. A főleg gyermek- és fiatal felnőtt korban, fulmináns májelégtelenség képében jelentkező Wilson-kór mortalitása transzplantáció nélkül 100%-os.

A májbetegség súlyosságának megítélése

A májtranszplantáció indikációjának felállításához és az időpont megválasztásához fontos szempont a máj rezerv kapacitásának megítélése. Az indikáció egyik kritériuma, hogy a betegség súlyossága a Child–Pugh-féle klasszifikáció szerint 7 pont, vagy annál nagyobb legyen. A kiszámításhoz a bilirubin-, az albumin-, a protrombinértéket, valamint az ascites és az encephalopathia meglétét, illetve súlyosságát veszik figyelembe. Használatos a Mayo klinika által kidolgozott módosított MELD (Model for Endstage Liver Disease) pontrendszer is, ami a szubjektív elemektől függetlenül, a szérum kreatinin-, bilirubin- és protrombin (INR)-értékeket veszi figyelembe. Egy matematikai képlet alapján számolható ki a súlyossági fok. Hasonló pontrendszert hoztak létre gyermekek számára (PELD), amely az életkort és a fejlődésbeli viszsamaradást is figyelembe veszi.

Ha a cirrhotikus beteg bilirubinszintje nagyobb, mint 2 mg/dl (40 mmol/l) és az albumin kisebb, mint 3,5 g/dl, a beteg előkészítését el kell kezdeni, akár egyéb klinikai tünetek hiányában is. A cirrhosis szövődményeinek jelentkezése, mint a terápiarezisztens ascites, a spontán bakteriális peritonitis, az encephalopathia, valamint a cirrhosis talaján kialakult kisméretű HCC ugyancsak javallatai a májátültetésnek. Akut májelégtelenség esetén, ha a protrombinszint kritikusan alacsony (INR > 6,5), az önmagában elegendő az indikációhoz.

Ellenjavallat

A transzplantáció abszolút kontraindikációja a sepsis, a HIV-fertőzés, az előrehaladott stádiumú kardiopulmonális betegség (kivéve a portális hipertensio és cirrhosis miatt kialakult pulmonális arteriovenosus shuntöket), az extrahepatikus malignus betegségek, illetve a májdaganatok közül a szomszédos szerv(ek)re terjedő cholangiocarcinoma, tokinvázio

esetén a hepatocelluláris carcinoma, valamint a haemangiosarcoma. A beteg együttműködésének hiánya, valamint a májátültetés technikai kivitelezését lehetetlenné tevő anatómiai anomália vagy kiterjedt vaszkuláris thrombosis ugyancsak abszolút kontraindikációt jelentenek. Az aktív alkohol- vagy drogfogyasztás kizáró tényező, azonban alkoholos cirrhosis esetén 6 hónapos, intravénáskábítószer-használóknál ennél hosszabb, ellenőrzött absztinencia után kerülhet a beteg a transzplantációs várólistára.

A relatív kontraindikációk közé tartozik a portális és mezenterialis véna trombózis, a súlyos pulmonális hipertensio (pulmonális artériás középnyomás ≥ 60 Hgmm). Az évek óta fennálló diabetes mellitus, az átültetésre várók 40%-ában előforduló veseelégtelenség, a kövérés és az idősebb életkor jelentősen csökkentik a túlélést. Ilyen esetekben egyedi megítélés szükséges.

A recipiens és a donor (máj) alkalmassága

A donor és a donációra kerülő máj

A májátültetések túlnyomó többsége cadaver donorból történik. A megfelelő donor 65 évesnél fiatalabb, nincs ismert malignus betegsége, a HIV- és HBsAg-teszt negatív, a májfunkciós értékek közel normálisak és a szérumnátrium kisebb, mint 170 mmol/l. A zsírmáj nem kizáró tényező, de a hepatocyták több mint 30%-át érintő steatosis rontja a graftfunkciót. Anti-HCV antitestre pozitív, ill. anti-HBc antitestre pozitív donor mája krónikus C hepatitis, ill. krónikus B hepatitis recipiens vagy kritikus állapotban lévő beteg számára beültethető.

A vesétől eltérően itt a „méretegyezés” is fontos szempont (a máj nagysága, a recipiens testmagassága, testsúlya, mellkaskörfogata). Az élő donoros májtranszplantáció bevezetése óta a vizsgálatoknak arra is ki kell terjedni, hogy milyen a donor kockázata, milyen az esélye a májreszekció után.

A recipiens

Az indikáció felállításával egyidejűleg fontos annak a megállapítása, hogy a beteg alkalmas-e a transzplantációra, kibírja-e a műtétet, hogy nincs-e olyan rejtett betegsége, ami megghiúsíthatja a műtét sikerét. Fontos a rejtett infekció felderítése, a bakteriális góccok szanálása, mert az átültetés utáni immunszuppresszió miatt ezek fellángolása súlyos következményekkel járhat. A szükséges vizsgálatok protokoll szerint, két fázisban történnek. Az első fázis vizsgálatát a kezelést végző, a transzplantációt javalló belgyógyászati intézmény végzi, míg a második fázis vizsgálatát (angio-CT, hasi Doppler-UH, szerológiai vizsgálatok, a tüdőfunkciós paraméterek meghatározása) a transzplantációt végző intézetben történnek. Ezek azt is célozzák, hogy az anatómiai viszonyokról, az erellá-

tásról, a fejlődési variációkról a sebész minél pontosabb képet kapjon még a műtét előtt.

A vizsgálatok sorába tartoznak többek között: a bakteriológiai tenyésztések (orr, garat, köpet, vizelet, széklet, hüvelyváladék, ascites), a virológiai, bakteriológiai, parazitológiai és gombaszerezológiai vizsgálatok, a HIV-szűrés, a máj- és vesefunkciót jelző biokémiai paraméterek, elektrolitok és autoantitestek vizsgálata. Kardiológiai (EKG, echokardiográfia), neurológiai, pszichiátriai/addiktológiai, fül-orr-gégészeti, fogászati, szemészeti, urológiai konzílium, az esetleges góccok szanálása. Hasi ultrahang, mellkas- és lumbális gerinc röntgen, CT-vizsgálatok (has, mellkas, koponya), aminek egyik célja a tumorkutatás. Gasztroszkópia az oesophagus varicositas stádiumának meghatározására, ill. az indikációtól függően ERCP, kolonoszkópia. A májbiopsziától nagyon kevés esetben (súlyos thrombocytopenia, nagyon kis protrombinérték) lehet eltekinteni.

A donor máj allokációja

Mivel a transzplantációra váró betegek száma mindenhol meghaladja a beültetésre alkalmas elérhető donor májakét, a recipiens kiválasztása az adott helyzetben igen nehéz. Számos szempontot kell figyelembe venni, hogy szakmai és etikai szempontból támadhatatlan legyen a döntés. Több olyan pontrendszert is kidolgoztak, amely a szervek igazságos elosztását szolgálja. Ilyen a nemzetközileg elfogadott és használt beosztás, az UNOS (United Network for Organ Sharing) rendszer, amelyik elsősorban a transzplantáció nélkül várható élettartamot veszi figyelembe (2. táblázat). UNOS 1 és 2A esetén a várható élettartam kevesebb, mint 7 nap.

2. táblázat. A donor máj odaitélésének sürgősségi sorrendje a recipiens állapota szerint. A nemzetközi szervezéstő hálózat (UNOS= United Network for Organ Sharing) ajánlása

UNOS 1	Fulmináns májelégtelenség, vagy primer graftműködési elégtelenség, vagy arteria hepatica trombózis az átültetett májban, vagy akut májelégtelenség Wilson-kórban
UNOS 2A	Intenzív osztályos ellátást igénylő krónikus májbeteg, és a Child–Pugh-score (CPs) ≥ 10 , és a májbetegség terápiarezisztens, életet veszélyeztető szövődményei
UNOS 2B	Folyamatos orvosi ellátást igénylő esetek, amikor CPs ≥ 10 , vagy folyamatos orvosi ellátást igénylő esetek, amikor CPs ≥ 7 , de < 10 , és a májbetegség terápiarezisztens, életet veszélyeztető szövődményei, vagy hepatocelluláris carcinoma
UNOS 3	Folyamatos orvosi ellátást igénylő esetek, amikor CPs ≥ 7 , de a 2B stádium egyéb kritériumait nem elégíti ki. Klinikailag stabil beteg
UNOS 7	Egyensúlyban lévő (inaktív) beteg

CPs: Child–Pugh-score = Child–Pugh-pontszám

Transzplantációs technikák

A sebészi technika sokat fejlődött az elmúlt években, aminek köszönhetően a műteti idő lerövidült, a műteti vérvesztés és a transzfúzióigény is csökkent. Az osztott máj (split liver) és az élő donor máj transzplantációja sebészileg megoldott. A sikeresség szempontjából a transzplantációs sebészek és centrumok tapasztalata igen sokat számít. Az eredmények a sok átültetést végző centrumokban jobbak.

A májátültetésnek alapvetően három fázisa van: a máj eltávolítása, az anhepatikus fázis és a graft revaszkularizációja. Az eltávolított, vérellátás nélküli donor máj megfelelő állapotban tartásához az aneszteziológusok és sebészek szoros együttműködése szükséges. A donor májat a kivétel után hideg oldatban, általában 8–16 órán át tárolják. Mivel a hosszú tárolási idő a graft funkcióképességét rontja, és ilyenkor a szövődmények száma nagyobb, cél, hogy az új máj minél hamarabb helyére kerüljön, és a hideg ischaemiás idő minél rövidebb legyen. A recipiens máj eltávolítása aprólékos preparálást és gondos vérzéscsillapítást igénylő, általában 1-2 óráig tartó fázis. Az ezt követő anhepatikus fázis (1,5–3 óra) alatt a szervezet homeosztázisának fenntartása ugyancsak jelentős szakmai kihívást jelent. E fázis végére a sebészek öt anastomosisot hoznak létre: vena cava superior, vena cava inferior, vena portae, arteria hepatica és ductus biliáris. A legvégső lépés az anastomosisok felengedése, a máj revaszkularizálása a következő sorrendben: v. cava sup. et inf., v. portae, arteria hepatica. A biliáris anastomosis általában choledocho-choledochus egyesítést jelent, amit egy belső stent felett végeznek.

Osztott máj- és élő donor májátültetés

Mivel gyermekek számára megfelelő méretű donor nehezen található, az időfaktor pedig általában sürgető, több esetben használnak felnőtt májból csökkentett méretű graftot. Az osztott máj („split liver”) technika során egy donor máj szegmentumait két felnőtt vagy egy gyermek és egy felnőtt között osztják meg. Ez utóbbi eljárás nagyobb felkészültséget igényel, viszonylag nagy a retranszplantációk száma (19%). Élő donor máj szegmentumok átültetése legtöbbször valamelyik szülőből vagy rokonból történik. Az ischaemiás időszak ilyen esetekben rövid, ami sok előnnyel jár, de a sebész részéről nagy jártasságot kíván az átültetendő májrészlet nagyságának megítélése mind a recipiens, mind a donor szempontjából. Napjainkban csaknem minden esetben a máj jobb lebenyének átültetését végzik. A máj kitűnő regenerációs képessége teszi lehetővé a transzplantációt, a graft a hetedik posztoperatív napra közel megduplázza a méretét. A túlélési mutatók megegyeznek a hagyományos májátültetésnél tapasztaltakkal, egy év után 86–88% a túlélés.

A transzplantált beteg gondozása

A májátültetés után fontos a rejeckió kivédése, a sebészi és nem sebészi szövődmények korai diagnóza és kezelése. A tartós immunszuppresszió miatt nagyobb az infekciók és később a malignus betegségek kockázata, ezért ilyen irányú monitorozás szükséges. A betegek életminőségének javítása érdekében fontos a testi és lelki gondozás.

A belgyógyász feladata májtranszplantációval kapcsolatban

Legfontosabb, hogy a belgyógyász a májbeteg észlelése során időben gondoljon a transzplantáció szükségességére és lehetőségére. A májátültetés indikációjának és a beteg alkalmasságának megítélése, a kérdésben járatos gasztroenterológus-hepatológus és a transzplantációs sebész együttes feladata. Munkája során ma már egyre több belgyógyász találkozik szervátültetésen, közöttük májtranszplantáción átesett beteggel. Az ilyen betegek ellátása, szükség esetén a megfelelő helyre történő irányítása felkészültséget igényel.

MELLÉKVESE-INCIDENTALOMÁK

Dr. Tóth Miklós

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A véletlenszerűen felfedezett mellékvese-daganat (gyakran használt elnevezéssel: mellékvese-incidentaloma) alatt olyan, 1 cm-nél nagyobb átmérőjű mellékvese-daganatot értünk, amelyet nem mellékvese-betegség gyanúja miatt kért képalkotó vizsgálat során fedezünk fel.

Több, nagy esetszámot felölelő boncolási statisztika alapján megállapítható, hogy az első három életév-tizedben elhunytak boncolásakor a mellékvese-daganat gyakorisága kevesebb mint 1%. A 4. életév-tizedtől a gyakoriság fokozatosan növekszik; a nagy boncolási tanulmányok alapján átlagosan 6,9%. A mellékvese-incidentaloma gyakorisága függ a vizsgált betegcsoport betegség szerinti összetételétől is: az incidentalomák gyakorisága nagyobb, ha hypertoniás, és még nagyobb, ha korábban rosszindulatú daganatos betegségben szenvedők körében történik a hasi képalkotó vizsgálat.

Klinikopatológiai háttér

A mellékvese-incidentalomák klinikai jelentősége három tényezővel írható le. Az első és talán legfontosabb, hogy a véletlenszerűen felfedezett mellékvese-daganatok egy jelentős része több-kevesebb hormonális aktivitással rendelkezik, aminek felismerése és igazolása esetén minden esetben mérlegelendő a műtéti megoldás szükségessége. A második tényező az, hogy a felismert daganat – korábban magát egészségesnek tudó egyének körében szerencsére csak nagyon ritkán – de malignus lehet. A mellékvesekéreg carcinomák incidenciája 0,5–2,0/millió/év, a malignus phaeochromocytomák gyakorisága ennél is kisebb. Amint azt az eddig elmondottak jelzik, a véletlenszerűen felfedezett mellékvese-daganatok klinikai jelentőségének megítélése komplex belgyógyászati feladat, aminek számos endokrinológiai, urológiai, gasztroenterológiai, onkológiai és radiológiai vetülete van. A mellékvese-incidentalomás betegek kivizsgálása során a következő kérdésekre keressük a választ:

1. Valóban daganatos, vagy csak tumort utánzó elváltozásról van szó?
2. Valóban mellékvese-eredetű-e a daganat?
3. Lehet-e a mellékvese-daganat ismert vagy eddig fel nem fedezett daganat metasztázisa?
4. Ha a mellékvese-incidentaloma elsődleges daganat, mellékvesekéreg- vagy -velőeredetű-e?
5. Van-e hormontermelése a daganatnak?

6. Jó- vagy rosszindulatú a daganat?

7. Valóban véletlenül fedeztük-e fel a mellékvese-daganatot?

A mellékvese-daganat preoperatív megítélésében a rosszindulatúság mérlegelésekor a hagyományos patológiai kritériumok (inhomogenitás – nekrozis, környezettel való össze-kapaszkodás, invazív növekedésmód, áttétképződés stb.) mellett jelentős szerepe van a daganat átmérőjének. 4 cm-nél kisebb daganatok esetében az adrenokortikális carcinoma valószínűsége 2%, 4–6 cm között 6%, 6 cm-nél nagyobb daganatok esetében pedig 25%.

A mellékvese-incidentaloma formájában jelentkező betegségek

A véletlenszerűen felfedezett mellékvese-daganatok leggyakrabban – mintegy 80%-ban – hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-daganatok. Az endokrinológiai kivizsgálás során gyakori probléma a csak enyhe hormontúltermelést okozó, klasszikus endokrinológiai tünetegyüttesre (Cushing-szindróma, phaeochromocytoma, Conn-szindróma) nem vezető esetek felismerése.

Az összes mellékvese-incidentaloma 5–10%-ában tudunk enyhe glukokortikoid-túltermelést, szubklinikai Cushing-szindrómát igazolni. Definíció szerint ezekben a betegekben a Cushing-szindróma klasszikus jelei hiányoznak, azonban gyakori az enyhe túlsúly, a hypertonia, a csökkent glukóztolerancia vagy akár a diabetes mellitus. Az endokrinológiai kivizsgálás során a hypophysis-mellékvese tengely részéről általában kettő vagy több rendellenességet tudunk igazolni (emelkedett 24 órás vizelet-kortizolürítés, a szérum- és/vagy nyál magasabb éjszakai kortizol-koncentrációja, alacsony vagy szupprimált a nyugalmi plazma-ACTH-szint, kis dózisu dexamethasonnal nem szupprimálható plazmakortizol).

Minden mellékvese-incidentalomás beteg esetében, aki hypertoniás is, vizsgálni kell a elsődleges hyperaldosteronismus (Conn-szindróma) fennállásának lehetőségét. Ma a elsődleges hyperaldosteronismus szűrésének legmegbízhatóbb módszere a plazma aldoszteronkoncentrációja és a plazma reninaktivitása arányának a meghatározása.

Az androgéntermelő mellékvese-daganatok az előzőeknél ritkábbak, felismerésükben döntő szereppel a klinikai tünetek megfelelő értékelése bír, amit az androgén hormonok (tesztoszteron, dehidroepiand-

roszteron és szulfátja, androszténdion) szérumszintjének meghatározása erősíthet meg. Az androgéntermelés legtöbbször a malignus mellékvesekéreg-daganatok sajátossága.

Több nagy vizsgálat egybehangzó adata szerint a műtetre kerülő mellékvese-incidentalomák mintegy 10%-a phaeochromocytoma. A phaeochromocytomák mintegy 10–20%-a egyáltalán nem okoz hypertóniát, más részük pedig olyan ritkán szekretálja a raktározott katekolaminokat, ami megnehezíti a laboratóriumi diagnózis idejekorán történő felállítását.

A véletlenszerűen felfedezett mellékvese-daganatok mintegy 5–15%-ában kétoldali mellékvese-daganatról van szó. Ilyen esetekben öröklődő kórképek (multiplex endokrin neoplázia 2-es típusa, von-Hippel-Lindau szindróma, neurofibromatosis 1-es típusa, stb.) talaján kialakult kétoldali phaeochromocytomára, kongenitális adrenális hiperláziára, metasztatikus daganatos betegségre is kell gondolni.

A mellékvesekéreg-carcinoma az esetek mintegy felében hormonálisan inaktív, ezeket a daganatokat korai, I-II. stádiumban általában mellékvese-incidentalomaként fedezzük fel. A mellékvesekéreg karcinomák 5 éves túlélése mindössze 16%, a korai stádiumban felismert daganatok 5 éves túlélése azonban ennél jóval magasabb (egy nagy összefoglaló szerint 42%).

A mellékveseciszták és a myelolipomák hormonültermelésre csak kivételesen ritkán vezetnek, az összes mellékvese-incidentaloma 5–15%-át képezik. Terápiás konzekvenciájuk csak akkor van, ha méretük miatt a környező szervek kompressziója miatt panaszt, fájdalmat okoznak.

A véletlenszerűen felfedezett mellékvese-daganatok kivizsgálása és kezelése

2002-ben a National Institute of Health (Bethesda, Washington D.C., USA) konszenzus értekezletet hívott össze. Ezen az értekezleten elfogadott konszenzusos állásfoglalás képezi mindmáig a mellékvese-incidentalomák kivizsgálásának és kezelésének általános irányvonalát, amit pontokba szedve ismer-tetünk.

1. Minden mellékvese-incidentalomás betegben el kell végezni a glukokortikoid-termelés vizsgálata céljából a kis dóziszú dexamethason-tesztet (1 mg-os ún. overnight teszt).
2. Minden mellékvese-incidentalomás betegben meg kell határozni a vizelettel ürülő vagy a plazma szabad metanefrin koncentrációt.
3. Amennyiben a beteg hypertóniás is, szérumkáliumszintet kell mérni, és meg kell határozni a plazma aldoszteronkoncentráció/plazma renin aktivitás hányadost.
4. A CT-vizsgálattal homogén és alacsony denzitású (<10 Hounsfield-egység) daganat valószínűleg benignus adenoma.

5. Minden olyan mellékvese-daganat esetében, amelyik klinikai tünetet okoz, mérlegelni kell a daganat sebészi eltávolítását.
6. Minden olyan beteget meg kell operálni, aki-nél a laboratóriumi vizsgálat phaeochromocytomatát jelez.
7. A szubklinikai hormonültermelést okozó mellékvese-daganatok műtéti és konzervatív kezelése közötti választás mind a mai napig vitatott terület, tényeken és hosszú távú betegkövetésen alapuló bizonyítékokkal sem pro, sem kontra mind a mai napig nem rendelkezünk.
8. Malignitás gyanúját keltő radiológiai vizsgálati eredmények esetén a mellékvese-daganat eltávolítása indokolt.
9. A műtét, illetve konzervatív kezelés közötti választás további szempontja a daganat mérete. A 4 cm-nél kisebb daganatok követése, a 6 cm-nél nagyobb daganatok esetén a daganat eltávolítása javasolt. 4–6 cm-es daganatméret esetén egyéni szempontok alapján mérlegelünk.

Betegkövetés

Amennyiben a mellékvese-incidentalomás beteg követését választjuk, képalkotó és endokrinológiai vizsgálatokkal történő követés javasolt. Hosszú távon a mellékvese-daganatok 5–20%-a (inkább az alsó érték a valószínűbb) mutat növekedést, 1–5% gyakorisággal azonban méretcsökkenés is bekövetkezhet. Növekedés vagy a hormonális aktivitás változása (növekedése) esetén adrenalectomia mérlegelendő. Amennyiben 4 év után sem észlelünk hormonültermelést és legalább 6 hónapos időközzel elvégzett két képalkotó vizsgálat nem jelez daganatnövekedést, a további betegkövetés – az NIH állásfoglalás szerint – nem feltétlenül indokolt.

Felhasznált irodalom

1. **Anonymus:** NIH-State-of-the-Science Conference Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). 2002, <http://consensus.nih.gov/>
2. **Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW:** Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 2008; **249**: 756-775.
3. **Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, Valdemarsson S, Wängberg B, Åhrén B:** Adrenal incidentaloma – follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; **154**: 419-423.
4. **Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS:** Management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma,“). *Ann Intern Med* 2003; **138**: 424-429.
5. **Mansmann G, Lau J:** The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; **25**: 309-340.

6. **Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A:** A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 637-644.
7. **Rácz K, Gláz E, Sólyom J:** A mellékvesekéreg betegségei. In: Leövey A (szerk.): *A klinikai endokrinológia és anyagcsere betegségek kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001.
8. **Singh PK, Buch HN:** Adrenal incidentaloma: evaluation and management. *J Clin Pathol* 2008; **61**: 1168-1173.
9. **Young WF Jr.:** Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; **356**: 601-610.

PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK

Dr. Szilvási István

Semmelweis Egyetem AOK, III. Belgyógyászati Klinika, Állami Egészségügyi Központ Nukleáris Medicina Osztály, Budapest

A pajzsmirigybetegségek gyakoriak. Legtöbbjük a nőkben gyakrabban fordul elő. Zömük jól kezelhető. Daganatai az endokrin rendszer leggyakoribb és – kevés kivétellel – legjobb indulatú daganatai. A hyperthyreosis klinikuma sokszínű, felismerése – az apátiás, ill. az időskori esetek kivételével – nem nehéz, sőt gyakrabban gondolunk rá. Ezzel szemben az elsődleges hypothyreosis lassan fejlődik ki, sokszor csak megkésve ismerjük fel.

A korszerű molekuláris és genetikai vizsgálatok leginkább a betegségek patomechanizmusának megismerését (pl. a citokinek szerepe thyreoiditisben, endokrin optalmopathiában, a TSH-receptor mutációja szoliter autonóm adenomában), genetikai hátterének felismerését (pl. a HLA-DR, CTLA-4 polimorfizmus Graves–Basedow-kórban, a RET, BRAF, RAS, p53 stb. mutációk a különböző malignus daganatokban) segítik, de olykor befolyásolja orvosi tevékenységünket is (pl. genetikai tanácsadás, a családtagok vizsgálatának szükségessége medulláris pajzsmirigyrák esetében talált RET mutáció esetén).

A korszerű diagnosztikai módszerek mindennaposá válása új problémákat is okoz. A ma használatos, érzékeny TSH-meghatározás csaknem „szűrőjellegűvé” válása miatt egyre gyakrabban találunk szubklinikus hyper-, ill. hypothyreosisal. Mit tegyünk ilyenkor? Kezeljük vagy ne? A nyaki erek szinte rutinszerű UH-vizsgálata folytán gyakori az incidentálisan talált pajzsmirigygöb. A korszerű UH-készülékekkel 3 mm-nél nagyobb göbök már kimutathatók (akár a lakosság 25%-ában is). Mi a teendő? Hasonló okból is szaporodik a pajzsmirigy – elsősorban papilláris – microcarcinomás betegek száma.

Idő (és terjedelem) hiányában csupán a pajzsmirigybetegségek néhány – bár kiragadott, de aktuális és gyakorlati szempontból –kérdéskörét tárgyaljuk.

A pajzsmirigyműködés vizsgálata

A szubklinikus funkciózavarok. A szokatlan lelet

A pajzsmirigy-funkció laboratóriumi vizsgálatokkal, a szérumban TSH-, FT3- és FT4-meghatározásával minden esetben megállapítható. Klinikailag egyértelmű hyper-, illetve hypothyreosisban a diagnózist igazolják és kiindulási alapot adnak a terápia követésére. A TSH-meghatározás önmagában – ritka esetektől elte-

kintve, lásd később – elegendő a hypo-, ill. a hyperthyreosis kizárására.

Az euthyreoid népesség TSH-szintjének normális tartománya az egyes beteg esetében nem feltétlenül tekinthető normálisnak. Nem tisztázott, hogy a 2,5 mIU/l feletti, de még a normális tartományba eső TSH-érték normálisnak tekinthető-e? Várandósokban, infertilitás esetén és göbös struma műtétje után a göb-recidíva gátlására ilyenkor levotiroxin-kezelés javasolt.

Ha a TSH kóros, a szabad hormonok (FT3 és/vagy FT4) szintjét is meg kell vizsgálni. 0,1–0,3 mIU/l közötti, szubnormális TSH-t kaphatunk euthyreosisal járó autonóm adenomás betegben, szubakut thyreoiditis kezdetén, a Graves–Basedow-betegség remisziós fázisában, a terhesség első trimeszterében, nagy dózisu kortikoszteroid dopamin adása után és súlyos, nem-pajzsmirigy eredetű betegségben (sick euthyroid szindróma, lásd később) is.

A 0,1 mIU/l alatti, szupprimált TSH-szint esetén ugyancsak a szabad pajzsmirigy-hormonok meghatározását végzünk. Hyperthyreosisban ezek értéke a normálisnál magasabb. A hyperthyreosis kezdeti szakaszában, ill. enyhébb formájában – gyakran a túlműködő göbök által okozott hyperthyreosisban – a hyperthyreosis néhány százalékában az FT4 még a normális tartomány felső részében van, csak a FT3 érték magas. Ezt a laboratóriumi helyzetet T-3 hyperthyreosisnak nevezzük.

Ha mind a FT3, mind a FT4 normális, és a TSH 2-3 hónap múlva is kórosan alacsony, és a betegnek nincs pajzsmirigy-túlműködésre utaló panasz vagy tünete, szubklinikus hyperthyreosisról beszélünk. Ilyenkor – a klinikai hyperthyreosishoz hasonlóan – a differenciáldiagnosztika céljából szükséges a szérumban anti-TPO- és TRAK-vizsgálata, a pajzsmirigy UH- és szcintigráfia vizsgálata. Nem egyértelmű, hogy panaszok és tünetek hiányában melyik beteget kell kezelni. A 60 év feletti, szívbetegségben szenvedő betegek (pitvarfibrilláció!), menopausában lévő nők (osteoporosis!) szubklinikus hyperthyreosisa egyértelműen kezelendő. Ha multiplex göbös struma okozza a TSH-szuppressziót, annak – definitív – kezelése is javasolt.

Emelkedett TSH-szint esetén ugyancsak meghatározzuk a pajzsmirigyhormon-szintet. Célszerűbb a FT4 vizsgálata, mert enyhe hypothyreosisban a metabolikusan jóval aktívabb FT3 szintje még normális lehet, csak az FT4 alacsony. Ha ismételt emelkedett

TSH-értéket kapunk és a FT4 a normális tartományban van, szubklinikus hypothyreosistról beszélünk. Ez a nők 6–8 (60 év felett 10) százalékában fordul elő. Ilyenkor – a klinikai hypothyreosishoz hasonlóan – meg kell határozni az anti-TPO szintjét és pajzsmirigy-UH-vizsgálatot kell végezni. Nem egyértelmű, hogy melyik beteget kell kezelni. Ha a TSH 10 mIU/l feletti terhesség, infertilitás, hypercholesterinaemia esetén, vagy göbrecidíva megelőzése céljából levotiroint kell adni. Javasolt a kezelés, ha az anamnézisben Graves–Basedow-kór, thyreoiditis, 131I-kezelés szerepel, ha a betegnek 1-es típusú cukorbetegsége van, ha a pajzsmirigy-antitestek pozitívak, és ha a beteg tartós lítium- vagy interferonterápiában részesül.

Szokatlan leletek

A TSH és a perifériás hormonok a normális – negatív feed-back alapon működő – hypothalamus-hypophysis-thyreoidea tengely esetén ellentétes irányban változnak. Ritkán azonban a szokásostól eltérő leleteket kapunk.

Centrális hyper- és hypothyreosis esetén (az esetek 1-2%-ában) a pajzsmirigy-működési zavar másodlagos, a TSH és a perifériás hormonok értéke azonos irányban változik. E ritka formák felismerése a gyakorlatban nem nehéz, mert a hypophysis egyéb hormonjainak zavara és a hypophysistumor tünetei, radiológiai jelei utalnak az etiológiára.

Magas perifériás hormonszint és normális vagy emelkedett TSH esetén a centrális hyperthyreosis mellett egy ugyancsak ritka, veleszületett, dominánsan öröklődő betegségre, az euthyreoid hyperthyroxinaemiát okozó pajzsmirigyhormon-rezisztenciára kell gondolni. Ennek oka a hypophysis T3 receptorának mutációja. Ritkán a tiroxinellenes antitestek miatt kapunk hasonló leleteket, normális pajzsmirigyműködés mellett. Ennél jóval gyakrabban kapunk aránytalanul magas szérumszám-FT4-értéket jól szubsztituált (normális TSH-jú) hypothyreotikus betegben, ha a vérvétel előtt bevette a levotiroxintablettát.

A súlyos akut vagy senyvesztő betegségben szenvedő betegekben (súlyos infekció, sepsis, nagy hasi műtét után, generalizált metasztázisok stb.) normális pajzsmirigyműködés ellenére gyakran találunk alacsony perifériás hormonszintet – elsősorban alacsony FT3-t (alacsony T3 szindróma) – normális FT4-gyel és normális vagy akár csökkent TSH-val. Ez az ún. sick euthyreoid szindróma. Bár nincs rá szükség, de a reverz T3 szintjének emelkedése bizonyíthatja, hogy a szervezet („önvédelemből”?) T4-ből nem T3-at, hanem – metabolikusan inaktív – rT3-at képez. A súlyos állapot elmúltával ez az eltérés elmúlik.

Néha a szokatlan leletet gyógyszerek okozzák. Normális pajzsmirigyműködés ellenére izolált TSH-szint-csökkenés fordul elő nagy adagú kortikoszteroid- és dopaminkezelés hatására. Izolált TSH-emelkedést kaphatunk amiodaron- és líti-

umkezelés mellett (bár ezek valódi hypothyreosist is okozhatnak). A T4 perifériás konverziójának gátlása miatt csökkent FT3/FT4 hányadost kaphatunk normális pajzsmirigyműködés esetén is glukokortikoidok, amiodaron-, propranolol-kezelés, ill. jódzott röntgen-kontrasztanyagok hatására. Ellentmondásos in vitro leletek esetén feltétlenül tájékozódunk kell arról, hogy milyen gyógyszereket szed a beteg.

Graviditás és pajzsmirigy

A pajzsmirigybetegek graviditása és a gravidák pajzsmirigy-funkciója speciális figyelmet érdemel.

A nem kezelt hyper-, ill. hypothyreosis gyakran infertilitással, a mégis bekövetkezett terhesség esetén magzati károsodással, vetéléssel járhat. Ezért a terhesség a hyperthyreosis gyógyulását követően, hypothyreosisban pedig csak megfelelően szubsztituált állapotban javasolt. (Radiojód-kezelést követően a teherbeesés egy évig ellenjavallt.)

A nem-gyógyult Graves–Basedow-kóros beteg gyógyszeradagjának (methimazol helyett propylthiouracilt szedjen) pontos „titrálása” céljából a TSH, FT3, FT4 rendszeres – 6 hetente történő – meghatározása javasolt. A harmadik trimeszterben – az immunológiai folyamatok „lanyhulása” miatt – gyakran kevesebb tiroesztatikumra van szükség. Szülés előtt a TRAK meghatározás indokolt, mert a thyreoidea-stimuláló antitestek átjutnak a placentán és az újszülöttnél 1-2 hónapig tartó hyperthyreosist okozhatnak. Ettől függetlenül is, az újszülött pajzsmirigyműködésének laboratóriumi vizsgálata szükséges. A hyperthyreosis szülés után olykor súlyosbodhat, remisszióban lévő betegekben kiújulhat. Elsősorban anti-TPO-pozitív egyébként euthyreoid nőknél a szülés után 3-4 hónappal silent (post partum) thyreoiditis jöhet létre. Akinél ez előfordul, ismételt szülés után nagyobb eséllyel várható. Átmeneti propylthiouracil- és béta-blokkoló kezelés mellett spontán hamar gyógyul. A kis adagú tiroesztatikum szoptatás alatt is adható. Minthogy a radiojód-kezelés terhességben (és szoptatás alatt is) tilos, fiatal nők tervezett radiojód-kezelése előtt a terhességi teszt elvégzése kötelező.

Hypothyreosisban ugyancsak 6 hetente ellenőrizendő a szérumszám-TSH. Ajánlatos a FT3-, FT4-szint meghatározása is, minthogy a TSH-szint változása lassúbb, mint a szabad hormonok szérumszintjének alakulása. A terhesség alatt általában nő a szubsztitúcióhoz szükséges levotiroxin adagja, amit a szülés után a terhesség előtti adagra kell csökkenteni (és egy hónap múlva ellenőrizni). A terhesek gyakran szednek vasat, C-vitamint, amelyek a levotiroxin felszívódását csökkenthetik.

A graviditás alatt bekövetkező – fiziológiás – hormonális és immunológiai változások: a terhesség első harmadában az FT4-szint kissé magasabb lehet, a TSH-szint alacsonyabb (a hCG TSH-szerű hatása miatt). Ilyenkor ismételt vizsgálat dönti el, hogy

átmeneti fiziológiás jelenségről, esetleg – ritkán – átmeneti, ún. gesztációs hyperthyreosistról van-e szó. A terhesség alatti fokozott tiroxinigénynek – normális jódeállottság esetén – a normális pajzsmirigy eleget tud tenni. A kellő jódbevitel az anyai és a magzati hypothyreosis valamint az anyai struma megelőzéséhez szükséges.

Minthogy a szubklinikus hypothyreosis – és ezzel összefüggésben az anti-TPO antitest pozitivitása – nőknél gyakori (7–15%) és a grávida szubklinikus hypothyreosisa bizonyítottan hátrányos a magzati agy fejlődésére (a magzat pajzsmirigye csak a 11. héten kezd működni), a tervezett terhesség előtt, ill. a terhesség elején a TSH meghatározása ajánlott (autoimmun betegség, 1-es típusú diabetes mellitus, anamnézisben pajzsmirigybetegség esetén pedig szükséges). Terhesek szubklinikus hypothyreosisa feltétlenül kezelendő. Annyi levotiroxin adandó, hogy a terhes TSH-ja a normális alsó tartományban (2,5 mIU/l alatt) legyen. Ugyanezt kell tenni in vitro fertilizáció előtt is. Meddőség esetén a TSH és az anti-TPO meghatározása ugyancsak szükséges.

Az amiodaron-probléma

Ez az antiarrhythmias gyógyszer szerkezetileg hasonló a tiroxinhoz és jelentős mennyiségű jódot tartalmaz. Adása gyakran (15–20%-ban) befolyásolja a pajzsmirigyfunkció laboratóriumi paramétereit és 10–15%-ban manifeszt pajzsmirigyfunkció-zavart, hypo- vagy hyperthyreosist okoz, elsősorban nőknél, jódehiányos vidéken. A terápia megkezdése előtt célszerű a TSH meghatározása. Terápia alatt 6 havonta TSH-meghatározás szükséges.

Az amiodaron gátolja a T4/T3 konverziót, ezért euthyreoid hyperthyroxinaemiát (alacsony FT3-mal), néha átmeneti hypothyreosist, TSH emelkedést okoz. 5–10%-ban tartós hypothyreosis, ennél nagyobb arányban szubklinikus hypothyreosis alakul ki, főleg anti-TPO-pozitivitás esetén. Ilyenkor az amiodaron-terápia folytatható, mert levotiroxinnal a hypothyreosis jól kezelhető.

Az esetetek 5–10%-ában hyperthyreosist okoz, jórészt a nagymennyiségű jódbevitel miatt („jódebesedő”), de olykor destruktív gyulladási folyamat révén. Kezelése nehéz. Az amiodaront el kell hagyni (de a zsírszövetben még hónapokig raktározódik). A tiroosztatikumok hatása elégtelen lehet, ilyenkor perchlorat, esetleg lítium adandó, kortikoszteroid és béta-blokkoló kezelés mellett. Eredménytelenség esetén thyreoidectomiára kényszerülhetünk.

A rhTSH jelentősége

A rhTSH alkalmazása a differenciált sejtes (papilláris és follikuláris) pajzsmirigy-carcinómák gondozásában-kezelésében jelent haladást. Ebben a betegségben a terápiás adagú ¹³¹I-gyel végzett radiojód-keze-

lés gyógyulást eredményezhet. A thyreoidectomia és az ablatív radiojód-kezelés után a beteg rendszeresen ellenőrizendő. Ha a szérumban tiroglobulinszintje és a ¹³¹I teljestest-szcintigráfia rákszövet (lokális recidíva vagy metasztázisok) jelenlétére utal, nagy adagú ¹³¹I-kezelésre van szükség. A gond az, hogy ezek a vizsgálatok az általában TSH-szuppressziót célzó levotiroxin-kezelés mellett nem használhatók, mert alkalmasuk előfeltétele, hogy a szérumban-TSH kifejezetten magas (30 mIU/l feletti) legyen. Ezt régebben a levotiroxin-kezelés megszüntetésével értük el, de emiatt a beteg hetekig kifejezetten hypothyreotikus lett. Ez jelentős életminőségromlást okoz, idős betegek nehezen viselik. A rhTSH – 2 vagy 3 egymás utáni napon beadott – injekciójával a beteg TSH szintje euthyreoid állapot mellett jelentősen megnő, így a betegben esetleg jelen lévő ráksejtekből kimutatható mennyiségű tiroglobulin áramlik ki, ill. a differenciált sejtes rákszövet kellő mennyiségű ¹³¹I-et vesz fel, azaz normális pajzsmirigyhormon-szintek mellett, a levotiroxin-kezelés felfüggesztése nélkül is a differenciált sejtes pajzsmirigy-rák kimutatható és ábrázolható. Terjed az a gyakorlat, hogy a kis kockázatú, a posztoperatív (ablatív) radiojód-szcintigráfiával negatív betegekben, ha semmi sem utal kiújulásra vagy metasztatizációra, a szérumban tiroglobulin nem mutatható ki, elegendő a műtét után egy évvel a rhTSH-stimuláció utáni tiroglobulin-meghatározása és nem szükséges ¹³¹I-szcintigráfia. Ha a tiroglobulinszint nem nő, elegendő annak – a szuppresszív levotiroxin-kezelés mellett – 6–12 havonta történő vizsgálata. Minden egyéb esetben ¹³¹I-kezelés szükséges.

A rhTSH fenti, diagnosztikai alkalmazása – drágasága ellenére – elterjedőben van. Valószínűleg használható lesz az ablatív radiojód-terápia elvégzése előtt adva is, serkentve a pajzsmirigy radiojód-felvételét. Multiplex göbös struma radiojód kezelésében is hasznos lehet. Az eddig vizsgálatok nem utalnak arra, hogy a rhTSH néhány napig tartó hatása a rákbetegség progresszióját idézné elő.

A PET és a pajzsmirigy

A radiojódot nem dúsító pajzsmirigy-rák FDG-PET vizsgálatát az OEP finanszírozza. Nem a pajzsmirigy-rák diagnosztikájára, hanem a posztoperatív stagingre, a kiújulás, ill. a távoli metasztázisok kimutatására való. A differenciált sejtes és radiojódot felvevő rák kimutatásában kevésbé érzékeny, álnegatív leletet kaphatunk, mert a differenciáltság és a glukóz-metabolizmus fordított arányban van. Minél kevésbé differenciált, annál fokozottabb – a malignitásra utaló – glukózfelhasználás. Ezért recidíva, metasztázisok gyanúja esetén elsőként radiojóddal végzett teljestest-szcintigráfiát kell végeznünk. Ha az negatív, de a klinikum, a szérumban tiroglobulin vagy a radiológiai vizsgálatok alapján a metasztázis klinikai gyanúja megalapozott, FDG-PET vizsgálatot végzendő.

Az onkológiai PET (a gyakorlatban a PET/CT) vizsgálatok széleskörű elterjedése miatt nő azon betegek száma, akikben a pajzsmirigyben incidentálisan kóros FDG-felvételt találnak. A normális pajzsmirigyszövet FDG-felvétele csekély. Diffúzan fokozott FDG-felvétel háttérében általában autoimmun thyreoiditis van. A fokális FDG-felvétel (az esetek mintegy 1-2%-ban fordul elő) intenzív metabolizmusú pajzs-

mirigyöböt jelez. A fokális aktivitásdúsulás mintegy 1/3-át malignus folyamat okozza. Ezért mind a diffúz, mind a fokális FDG-felvétel további vizsgálatokat (anti-TPO, ill. UH, szcintigráfia, FNA) indokol.

A medulláris pajzsmirigy-carcinoma és metasztázisainak vizsgálatára az FDG kevésbé alkalmas. (A ^{18}F -DOPA vagy a ^{68}Ga -oktreotid jó, de hazánkban nem elérhető.)

A KALCIUM-ANYAGCSERE ZAVARAI

Dr. Mészáros Szilvia

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Hyperparathyreosis

A primer hyperparathyreosis a diabetes mellitus és a hyperthyreosis után a harmadik leggyakoribb endokrin megbetegedés. Oka lehet az egyik mirigy adenómája (79–90%), hyperplasia (5–20%) vagy mellékpajzsmirigy carcinoma (1–8%).

Primer hyperparathyreosisban a normális szabályozástól független módon a kellenél több parathormon termelődik. Másodlagos hyperparathyreosis olyan esetekben alakul ki, amikor a szérum kalciumszintje csökken, és emiatt fokozódik a parathormon (PTH) elválasztása. Tercier hyperparathyreosisban a hosszan tartó szekunder hyperparathyreosis válik autonómmá.

Primer hyperparathyreosisban, a nagyobb koncentrációban jelen levő parathormon (PTH) hatására a csontépítés és a csontbontás is egyaránt felgyorsul, az utóbbi azonban nagyobb mértékben. A PTH fokozza a vese disztális tubulusaiban a kalcium visszaszívását, továbbá a vesékben zajló 1α -hidroxilációt serkentésével előmozdítja a D-vitamin-aktivációt. A kétszeresen hidroxilált kolekalciferol az eredeti D-vitaminnál nagyságrendekkel intenzívebben növeli a bélből történő kalciumfelszívást.

A legtöbb elsődleges hyperparathyreosisban szenvedő beteg tünetmentes, vagy csak aspecifikus tünetei vannak, mint gyengeség, fáradékonyság vagy mentális zavarok. A betegeknek lehet vese- (polyuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis) és csontérintettsége (csökkent ásványianyag-tartalom, kis traumára bekövetkező törések, Recklinghausen-betegség), de lehet pancreatitise, gyomorfekélye, ritmuszavara és hypertóniája. Másodlagos hyperparathyreosisban az alapbetegség tünetei dominálnak.

Elsődleges hyperparathyreosisban a laboratóriumi adatokban hypercalcaemiát, hypophosphataemiát láthatunk az szérum emelkedett PTH-szintje mellett. A vizelettel a kalciumürítés fokozott, a tubuláris foszfátreatszorpció csökken. Röntgennel subperiosteális eróziók, ciszták láthatók, miközben a csontok kortikális állománya elvékonyodik. Cisztózus képletek gyakran találhatók a csöves csontok epiphysisében, a kézközépcsontokban, az ujjpercekben, a koponya-csontokban és a medencében. Osteitis fibrosa cystica generalisata csak az esetek 1%-ban alakul ki.

A primer (és tercier) hyperparathyreosisban – lokalizációs vizsgálatokat követően – a műtét az egyetlen definitív megoldás. Fontos, hogy a műtétet mindig

a parathyreoida sebészetében jártas sebész végezze. Műtéti sikertelenség, ellenjavallat esetén a kalciumszint csökkentése érdekében próbálkozhatunk biszofosfonátokkal vagy a kalciumszenzor receptorra ható cinacalcetellel. Másodlagos hyperparathyreosisban az alapbetegség kezelése az elsődleges.

Hypoparathyreosis

A hypoparathyreosis a parathormon biológiai hatásának hiányában keletkezett állapot, amely létrejöhet a PTH elégtelen termelődése, vagy annak hatástalansága miatt. A kórképre a hypocalcaemia okozta klinikai tünetek jellemzők, amelyek az enyhe zsibbadástól a súlyos tetániás rohamokig változhatnak. A krónikus hypoparathyreosisra fogfejlődési zavarok, cataracta, száraz bőr, törékeny, gyér szőrzet, néha mentális retardáció a jellemző.

Az eltérés lehet tartós (mellékpajzsmirigy-eltávolítás, vaslerakódás, rézlerakódás Wilson-kórban, autoimmun betegség miatti destrukció stb.) vagy átmeneti (hypomagnesiaemia, parathyreoida-adenoma eltávolítása után). Okozhatja a mellékpajzsmirigy fejlődésének zavara, a mellékpajzsmirigy destrukciója, a mellékpajzsmirigy-működés szabályozásának zavara, illetve a parathormon-rezisztencia szindrómák is.

A parathormon-rezisztencia szindrómák esetében a PTH hatásával szemben a célszervek válaszképessége csökken, vagy hiányzik a PTH-receptor. Pseudohypoparathyreosisban a hypoparathyreosisra jellemző klinikai kép alakul ki, amely társulhat csontfejlődési rendellenességekkel (Albrigh-féle hereditaer osteodystrophia). A laboratóriumi vizsgálat során a hypocalcaemia mellett fokozott PTH termelés jellemző. Pseudo-pseudohypoparathyreosis a pseudohypoparathyreosis speciális formája kóros laboratóriumi eltérések nélkül, de a pseudohypoparathyreosisra jellemző csontfejlődési rendellenességek jelen vannak. A csontfejlődési eltérés, a hypoparathyreosis klinikai tünetei és laboratóriumi képe mellett az osteitis fibrosa cystica típusos képe alakul ki pseudohypoparathyreosisban.

Hypoparathyreosis átmeneti formája általában kezelést nem igényel. Reverzibilis formákban magnézium adása szükséges. A műtét utáni hypoparathyreosis megelőzésére a mellékpajzsmirigy-autograft lehetséges megoldás. Ha ez nem történik meg, akkor hypoparathyreosisban és pseudohypoparathyreosisban élethosszig tartó D-vitamin-kezelés szükséges,

melyet nem megfelelő étrendi kalciumbevitel esetében kalcium adásával kell kiegészíteni. Cél annak a legalacsonyabb kalciumszintnek az elérése, melynél a hypocalcaemiás tünetek megszűnnek.

Osteomalacia

Az osteomalacia a D-vitamin csontrendszeri hatásának jelentős mértékű elégtelensége miatt kifejlődő generalizált, reverzibilis csontbetegség, amelyben a csont ásványi tömege csökken, a szerves állomány részaránya nő. A malaciás csont a statikus terheléstől deformálódik, de törékenysége is fokozódhat. A kórkép gyermekkori formája a rachitis. Alapja elsősorban a D-vitamin elégtelen fogyasztása, amit tovább ronthat az aktiválódás elmaradása a bőrben és a renális aktiválódás hiánya (időskor, vesebetegség). Ismertek speciális genetikus formák is, melyek előfordulása jóval ritkábbak. Magyarországon a 65 év feletti lakosság 50–70%-a D-vitamin-hiányos. A D-vitamin enyhébb hiánya osteomaláciát még nem okoz, viszont hozzájárul az osteoporosisos kórfolyamat romlásához. A D-vitamin-hiánynak jelentős csontrendszeren kívüli következményei is vannak: megnő egyes daganatok, autoimmun betegségek és szív- és érrendszeri betegségek gyakorisága és súlyossága.

Rachitisre az elmaradt növekedés, deformálódott csontok jellemzők (kártyaszív medence, ó-láb, caput quadratum). Az osteomalaciában a beteg gyengeségre, bizonytalan járásra és izomfájdalmakra panaszokodik. Súlyos formákban görcskészség jelentkezhet. Röntgenfelvételen a csöves csontok kortikálisának elvékonyodása és törést utánzó pseudofracturák (Looser-zónák) megjelenése látható. Amennyiben ezek szimmetrikusan vannak jelen, Milkman-szindrómának nevezzük. Osteomalaciában hypocalcaemia és hypophosphataemia alakul ki, a vizeletben csökken a kiválasztott kalcium és foszfát mennyisége. A 25-OH-kolecalciferol alacsony szintje mellett a parathormon szintje nő az alkalikus foszfatáz aktivitás-emelkedésének kíséretében.

Hazánkban a rachitis a ritka veleszületett formákon kívül alig fordul elő. Ennek magyarázata, hogy a csecsemők és a gyermekek megelőzés céljából napi 400–600 NE D-vitamint kapnak.

Az osteomalacia kezelése nagy D-vitamin-adagokat igényel. A kezdő adag általában 20–50000 NE, melyet csak rövid ideig lehet alkalmazni. Néhány nap után át kell térni a napi 1000–3000 NE adag alkalmazására. (A D-vitamin zsírban oldódik, raktározódik. Túladagolás esetén hypercalcaemiával és hyperphosphataemiával járó intoxikációt okozhat.) A kezelést végezhetjük hirdoxilált D-vitamin-származékokkal is, amennyiben krónikus vesebetegséget vagy elégtelen kolecalciferol hatást észlelünk. A D-vitamin adása mellett napi 1-2 g kalcium adása is javasolt megfelelő magnéziumellátottság mellett.

Osteoporosis

Az osteoporosis a csontváz generalizált, progresszív betegsége, amelyben a csonttömeg fogyása, a mikroarchitektúra károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységhöz vezet. A jelen ismereteink szerint a lakosság 7–10%-a szenved a betegségben, mely Magyarországon közel 900 000 főt érint.

Az osteoporosisokat alapvetően két csoportra oszthatjuk: korral járó vagy elsődleges, illetve a más betegségek, állapotok következtében kialakuló másodlagos osteoporosisok. A nők esetében a korai menopauzában az ösztrogénhiány következtében felszaporodnak a csontbontó citokinek a csontszövetben, aminek következtében fokozott csontreszorpció indul meg. A késői menopauzában az ösztrogénhiány csökkent bélből való kalciumfelszívódással és fokozott vesén keresztüli kalciumvesztéssel jár. A csökkenő kalciumkoncentráció a parathormon-elválasztást stimulálva szekunder hyperparathyreosishoz vezet, ezzel tovább fokozva a csontbontást. Az ösztrogénhiány csökkenti az osteoblast aktivitást, így a csontképzés is csökken.

Az osteoporosis kórisméje az anamnézis felvétele és a fizikális vizsgálatok mellett az oszteodenzitometria, labor- és röntgenvizsgálatok elvégzésén nyugszik. Az oszteodenzitometria alkalmas a csonttömeg nagy pontosságú mérésére, azonban nem alkalmas annak eldöntésére, hogy az esetleges csökkenést vagy növekedést mi okozza. A laboratóriumi vizsgálatok segítségével felmérhető a csontbontás és csontépítés foka, továbbá segítik felderíteni a fokozott csontvesztést okozó hormonális, gasztrointesztinális és hematológiai betegségeket. A röntgen segítséget nyújt a differenciáldiagnosztikában (fonatos csont Paget-kórban, Looser-zóna osteomalaciában), ugyanakkor nem alkalmas a csontmennyiség becsülésére.

Az osteoporosis kezelésére számos kezelési mód áll rendelkezésünkre. Fontos, hogy az összes gyógyszeres kezelés csak akkor hatékony, ha a beteg kalcium- és D-vitamin-ellátottsága megfelelő. A napi kalciumbevitel ideálisan 1000–1500 mg, D-vitaminből napi 400–1000 NE adandó. Amennyiben a vese-funkció beszűkült, vagy a beteg nem kellően reagál a kolecalciferolra, hidroxilált forma (1-alfa-hidroxi-, 1,25-dihidroxi-kolecalciferol) alkalmazása szükséges.

A biszfoszfonátok a legerélyesebb anti-reszorptív szerek, amelyekkel a vertebális és nem-vertebrális törési kockázat 25–70%-os csökkenése érhető el. Jelenleg heti, havi egyszeri tablettás és háromhavonkénti, évenkénti intravénás kezelés is rendelkezésünkre áll.

A stroncium ranelát részben gátolja a csontbontást, részben fokozza a csontképzést, 36–70%-kal csökkentve a csonttörések veszélyét. Olyan betegeknek ajánlható, akiknek a csontsűrűsége jelentősen csökkent, de a csontreszorpciója csak mérsékelten fokozott. A stronciumkezelés kimutatható életminőség-javulással jár.

Női hormon-pótlást jelenleg, az újabb adatok megismeréséig osteoporosis prevenciója vagy kezelése céljából másodvonalbeli terápiaként, csak a kockázat/haszon arány gondos mérlegelése után, kifejezett klimakteriális tünetek fennállása esetén, a lehető legkisebb dózisban ajánlják.

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátor raloxifen a vertebrális kompressziós kockázat 50%-os mérséklése mellett kb. 70%-kal csökkenti az emlőrák incidenciáját, így alkalmazása posztmenopauzás osteoporosisban javasolt, különösen az emlőráktól veszélyeztetett népességben.

A kalcitonin elsősorban olyan akut csigolyakompresszióban alkalmazható, ahol a gyors reszorpció-csökkenés mellett a fájdalomcsillapítás is cél, illetve azon betegeknek ajánlott, akiknek az előző gyógyszerek ellenjavallat vagy mellékhatás miatt nem adható.

Akiknek többféle gyógyszeres kezelés mellett is tovább csökken a csontsűrűsége és tovább törnek

a csontjai, a teriparatid javasolható, amely anabolikus hatásával jelentősen növeli a csonttömeget és 50–90%-kal mérsékli a törések kockázatát. A teriparatid első vonalbeli szerként tartós szteroidkezelésben részesülő, többszörösen tört, súlyos osteoporotikus betegek esetében mérlegelendő.

Anabolikus androgéneket ma már csak hypogonad férfiak esetében használunk az osteoporosis kezelésében. A thiazidok csontra kifejtett kedvező hatását igyekszünk kihasználni azáltal, hogy az osteoporotikus és hypertoniás betegek thiazidtartalmú antihipertenzív szert adunk.

A másodlagos osteoporosisok kezelésében mindig az alapbetegség kezelése az elsődleges.

A gyógyszeres kezelés mellett fontos az osteoporotikus betegek fizioterápiás kezelése, mert így a beteg mozgásképeségét javíthatjuk és fájdalmait csökkenthetjük.

HEPATOCELLULÁRIS CARCINOMA (HCC) MULTIDISZCIPLINÁRIS KEZELÉSE

Dr. Sréter Lídia

Semmelweis Egyetem, AOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A HCC előfordulása 3/100000 Európában és Észak Amerikában, 50/100000 Ázsiában és Afrikában – a 6. leggyakoribb daganat és a 3. leggyakoribb daganatos halálok. A nemek aránya 7:1=ffi:nő. A betegek életkora megegyezik az etiológiai szerepet játszó idült májbetegség jellegzetes életkori előfordulásával. Minél gyakoribb egy országban az idült hepatitis B, illetve hepatitis C, annál fiatalabb korban fordul elő a HCC.

A túlélés a betegség stádiumától függ: a barcelonai klasszifikáció A stádiumában 28 hónap, a B stádiumában 16 hónap, a C stádiumában 8 hónap, a D stádiumban pedig 1 hónap. A tünetmentes stádiumban diagnosztizált HCC-s betegek kezelés nélkül átlagosan 3 évig élnek.

Négy fontos etiológiai faktort ismerünk:

1. krónikus hepatitis B fertőzés,
2. krónikus hepatitis C fertőzés,
3. bármilyen etiológiájú májcirrhosis,
4. aflatoxin-expozíció.

A diabetes mellitus szintén növeli a HCC kialakulásának kockázatát.

Prezentációs tünetek:

1. jobb bordaív alatti fájdalom, testsúlycsökkenés, tapintható májdaganat – átlagosan 6 cm-es a HCC ilyen tünetek kialakulásakor,
2. a májműködés gyors dekompenzációja egy addig kompenzált cirrhosisban szenvedő betegben,
3. Tünetmentes májbetegség szűrése lehetővé teszi a 0,5 cm-es HCC felismerését.

A diagnózis felállítását a képalkotó vizsgálatok (ultrahang, CT), az alfa-főtoptotein szintjének meghatározása, a májfunkció vizsgálata és a szövettani vizsgálat elvégzése biztosítja. Amennyiben a HCC diagnózisakor derül ki, hogy a beteg idült májbetegségben szenved, a nem-tumoros máj szövettani vizsgálata is ajánlott. 20 mm-nél nagyobb terime esetén egy dinamikus képalkotó vizsgálat elvégzése is bizonyítja a diagnózist, ha az a HCC-re tipikus vaszkularizációt mutat.

Ha a daganaton kívüli májszövet egyébként egészséges, akkor választhatunk reszekciót vagy helyi ablációt, vagy egyéb lokoregionális eljárást. A reszekálhatóság és a helyi ablálhatóság fontos ismérve a tumor mérete, lokálizációja. Amennyiben a beteg életkilátásai kedvezőtlenek, főként, ha a daganatától függetlenül is azok – úgy agresszív kezelést nem választunk.

Cirrhosis talaján kialakult tumor esetén lehetőleg a májátültetés a választandó kezelési eljárás.

Alapvető szabálynak tekinthetjük, hogy először potenciálisan kuratív megoldást kell választanunk és annak kivitelezhetetlensége, vagy sikertelensége esetén folyamodunk palliatív ellátáshoz. A HCC-s betegek 80%-ánál nem áll rendelkezésünkre kuratív kezelési lehetőség.

Potenciálisan kuratív kezelési eljárások

- I. **Májreszekció:** idült májbetegség hiányában ez az ideális kezelés. A reszekció ellenjavallata: májcirrhosis, krónikus aktív hepatitis vagy multicentrikus tumor jelenléte.
- II. **Májtranszplantáció:** idült májbetegségben kialakult HCC esetén választandó kezelés. A májtranszplantáció ellenjavallatai: a máj nagy ereinek érintettsége, extrahepatikus tumormanizsfesztáció. A tumor mérete <5 cm vagy max. 3 góc esetén <3 cm.
- III. **Perkután kezelések:** etanol vagy ciszplatina és epinephrin infiltrációja, radiofrekvenciás abláció, mikrohullámú abláció/koaguláció, a mágneses rezonancia elvével vezérelt lézeres termoabláció, krioabláció, intraarteriális kemoterápia, kemoembolizáció, embolizáció, lokális radioabláció, angiográfiás szubssegmentektomia, vena portae polyvinil-alkohol részecskékkel történő embolizációja, háromdimenziós konformális radioterápia.

Víruspozitív esetekben, kompenzált cirrhosis és ≤ 3 carcinomás góc esetén sebészeti beavatkozás és a perkután terápiás eljárások mellett szisztémásan ható interferont is érdemes alkalmazni. Az ötéves túlélési eredmények jelentősen jobbak az interferonkezelést is kapó csoportban (68% versus 48%).

Palliatív kezelés

Szisztémás palliatív kezelés

Egyelőre egyetlen olyan szisztémás kezelést ismerünk, amely meghosszabbítja HCC-ben a túlélést, az orális multikináz-inhibitor sorafenib alkalmazása (2×400 mg/nap) előrehaladott, inoperábilis esetekben a teljes túlélés (OS) 44%-os meghosszabbodását, illetve

a tumorprogresszióig eltelt időtartam (TTP) 73%-os megnyújtását teszi lehetővé. A sorafenib (Nexavar) antiproliferatív és antiangiogén hatással rendelkezik. Raf kináz, VEGF- és PDGF-receptor-gátló hatása ismert. Alkalmazásával a tartósan nem progrediáló betegek aránya 43%. Hatása Child A stádiumú betegeknél kifejezettebb. Minden alcsoportban előnyös az adása: alkoholos és víruseredetű HCC-ben, extrahepatikus terjedés és érinvázio, valamint előző lokoregionális kezelés esetén is.

A korábban alkalmazott szerek között nincs olyan citosztatikus kezelési eljárás, amely a túlélést meghosszabbítaná. Doxorubicin-monoterápia 10–15%-os remissziót hozhat létre, azonban ennek tartama rövid. PIAF (ciszpaltin, adriamycin, 5-fluorouracil és sc. interferon) kezelés szintén rövid távon remissziót eredményezhet és ezért a HCC neoadjuváns kezelésére alkalmas: operábilissá teheti a daganatot. Csak kielégítő májműködés mellett alkalmazható.

Újabban az Egyesült Államokban jó eredménnyel alkalmazzák fluorouracil-infúzió és interferon- α kombinációját víruspozitív esetekben. A korábban alkalmazott tamoxifen- és octreotid-kezelés nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket.

Fibrolamellaris (kedvező prognózis!) típusú májrákban tűnik hatékonynak és cirrhotikus betegek is jól tolerálják a folyamatos fluorouracil-infúzió és szubkután adott rekombináns interferon- α 2b együttes alkalmazását.

Lokális palliatív kezelési eljárások

A transzarteriális kemoembolizáció azon nem reszekálható esetekben tekinthető biztonságosnak és hatékonynak, amikor a máj jó funkcionális tartalékkal rendelkezik.

Kemoterápiás szerként az 1. táblázatban feltüntetett citosztatikumok jönnek szóba, általában 3 szer kombinációját alkalmazzuk. Az embolizációra zselatint, illetve lipiodolt használnak. A kétfajta szer (citosztatikum és embolizáló anyag) együttes alkalmazása javítja a túlélést. Gátolja a tumor növekedését, s ezzel akár lényeges progresszió nélkül áthidalható a várakozás az esetleges májtranszplantációig.

A kemoembolizációt kiegészíthetjük lokális radioterápiával is (^{131}J -lipiodol). A háromdimenziós konformális radioterápia kifejlesztése a májrák sugárkezelésében is előrelépést hozhat.

1. táblázat. Transzarteriális kezelésnél alkalmazott gyógyszerek

Doxorubicin	25–75 mg/m ²	ia.	1. nap, 60. nap
Ciszpaltin	30 mg	ia.	1. nap, 60. nap
5-fluorouracil	500 mg	ia.	1. nap, 60. nap
Mitomycin-C	4 mg	ia.	1. nap, 60. nap

Késői stádiumban a reszekció elősegítésére lobaris hypertrophiát idézhetünk elő a vena portae poli(vinil-alkohol) részecskéket tartalmazó embolizációjával.

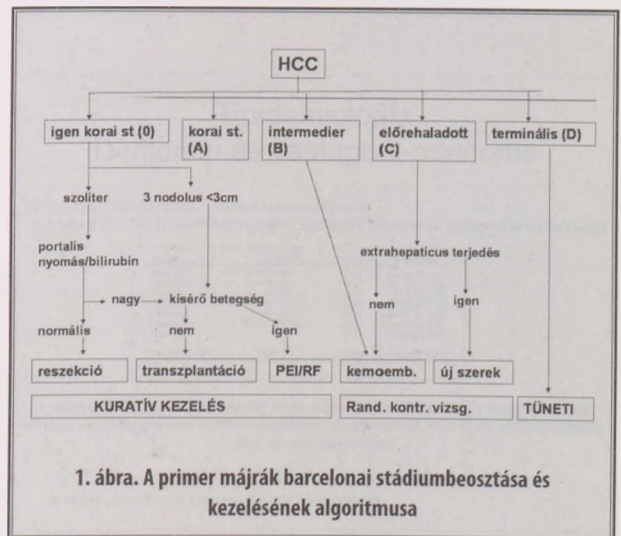
A májrákos betegek gondozása

A májátültetésnek nemcsak a kivitelezése, hanem a transzplantált betegek gondozása is speciális felkészültséget igényel, ezért azt az erre szakosodott centrumokban célszerű végezni. Sikeres műtét után is szükséges három évig háromhavonta, majd félévente rendszeresen ellenőrizni a betegeket, hiszen nemcsak a primer tumor, hanem a rekuráló betegség ellátásának eredményeit is meghatározhatja a felfedezéskor észlelt stádium. Az ellenőrzésbe a fizikális vizsgálaton kívül laboratóriumi (többek közt májfunkció, vérkép, α -fötöproteín), hasi ultrahang- és mellkasi röntgenvizsgálat, időszakosan mellkasi és hasi CT-vizsgálat értendő.

Májrákra nézve nagy kockázatú betegekben (hepatitis B- vagy C-vírust hordozó cirrhotikus betegek), akiknek általános állapota lehetővé tenné kuratív kezelést alkalmazását, döntő lehet a rendszeres szűrés. Ez hathavonta elvégzett ultrahangos vizsgálatból áll. Nemzetközi társaságok ajánlása szerint az α -fötöproteín szintjének meghatározása nem része a HCC surveillance-nak.

Megelőzés

Hepatitis védőoltás és életmód-változtatás, valamint a vírushepatitisek megfelelő kezelése jelentősen csökkenti a HCC kialakulásának gyakoriságát. A májrák miatti halálozások csökkentésére ez a leghatékonyabb eszközünk, annál is inkább, mivel az esetek 80%-ában nem rendelkezünk teljesen kielégítő terápiás módszerekkel.



1. ábra. A primer májrák barcelonai stádiumbeosztása és kezelésének algoritmus

Az aflatoxin hatásának posztexpozíciós közömbösítésére a chlorophyllin mutatkozik hatékonynak és biztonságosnak.

Vírushepatitis talaján kialakult HCC ablációja után az interferon-kezelést két okból is folytatni szükséges: egyrészt a recidíva, másrészt az újabb HCC-s gócek kialakulásának megelőzése céljából.

Új és igen fontos felismerés, hogy a hepatitis okozta májcirrhosisban napi 1 mg kolchicin (hétfőtől péntekig) folyamatos alkalmazása (eddig 3 éves adataink vannak) harmadára csökkenti a HCC kialakulásának gyakoriságát.

Irodalom

1. **Arrieta O, Rodriguez-Dias JL, Rosas-Camargo V, Morales-Espinosa D, de Leon SP et al:** Colchicin delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus related liver cirrhosis. *Cancer* 2006; **107**: 1852-1858.
2. **Llover JM, Bruix J:** Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008a; **48** (Suppl 1): S20-37.
3. **Strebel BM, Dufour JF:** Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for nonresectable disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; **8**(11): 1743-1749.

A D-VITAMIN ÉS A VASTAGBÉLÉRÁK

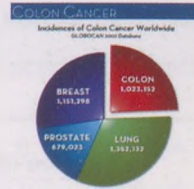
Dr. Horváth Henrik Csaba

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A D-vitamin és a vastagbélrák

- Epidemiológiai adatok
- A D-vitamin és hatásai
- A D-vitamin tumorelleses hatásainak felhasználási lehetőségei

Vastagbélrák a világban és Magyarországon



Parkin et al.: Global Cancer Statistics 2002. *Cancer J Clin* 2005; 50: 74-106.

	Férfi	Nő	Összes
Vastagbél	3129	2974	6103
Végbél	1670	1082	2752

Nemzeti Ráktörzsezer A kolorektális daganati incidenciája Mo.-on 2008

Magyarország

Incidencia Halálozás

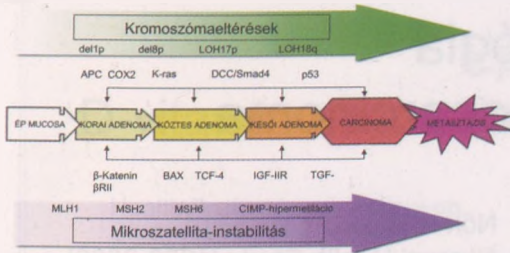
Férfiak 1. hely Férfiak 2. hely
Nők 3. hely Nők 2. hely

Évente kb. 5000 ember

Fertay et al.: *Annals of Oncology* 2007; 18: 581-592.

A vastagbélrák patogenezeise

1975. Muto: Adenoma-dysplasia-carcinoma szekvencia modell
1990. Fearon és Vogelstein: genetikai eltérések



Borceda K et al.: *Burg Oncol* 2009; 18(1): 31-40

A vastagbélrák patogenezeise

Környezeti tényezők

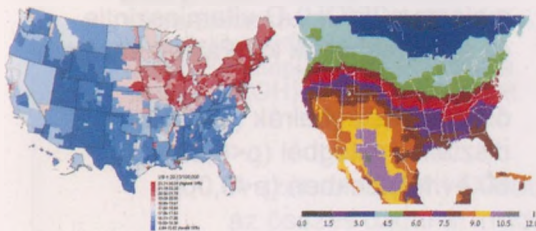
- Pro
- Elhízás
 - Dohányzás
 - Alkohol
 - Vörös húsok



- Kontra
- Tej (kalcium)
 - Növényi rostok
 - Folsav, szelén
 - NSAID, aszpirin, sztatinok, ösztrogén

World Cancer Research Fund Annual Report 2007

A kolorektális daganatok földrajzi eloszlása az USA-ban

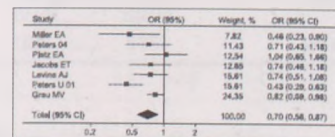


A kolorektális daganat előfordulási gyakorisága 1970–1994 között és az UVB sugárzás átlagos értéke egy nyári hónap alatt az Egyesült Államokban. A National Cancer Institute és a NASA térképe alapján.

Garland and Garland. *Int J Epidemiology* 1980; 9: 227-231

Epidemiológia D-vitamin és vastagbél-adenoma

2000–2007 között közzölt 7 vizsgálat metaanalízise
A szérum 25(OH)-D-vitaminszintje és a vastagbél-adenomák előfordulási gyakorisága



A szérum 25(OH)-D-vitaminszintje és az adenomák előfordulási gyakorisága között fordított összefüggés van: A felső negyedben az adenomák kockázata 30%-kal kisebb, mint az alsó negyedben

Wei M et al.: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11): 2958-2968

Epidemiológia

D-vitamin és adenocarcinoma

Férfiak

1985–1993 között eset-kontrollos vizsgálat
436 vastagbél-daganatos és egészséges
férfi (50–69 év)

A szérum 25(OH)-D-vitaminszintjének meghatározása

	Cases (n = 146)	Controls (n = 290)	
25-hydroxyvitamin D (ug/l)			
Geometric mean (CI) ^a	12.2 (11.2-13.2)	13.8 (13.1-14.5)	P value ^b < 0.01
Interquartile range	8.7-17.7	9.8-19.1	

Tangrea et al. *Cancer causes control* 1997; 8: 615-625.

Feskanich et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(9): 1502-1508.

Nők

Nurses' Health Study (1989-2000)
121700 fős eset-kontrollos vizsgálat

193 kolorektális daganatos
383 egészséges kontroll

Szignifikáns fordított összefüggés
a plazma 25(OH)-D-vitaminszintje
és a vastagbélrák kockázata között:

összes vastagbélrák (p=0,02)
disztális vastagbél (p<0,02)
60 év felettiekben (p<0,006)

Epidemiológia

D-vitamin és adenocarcinoma

Férfiak

1985–1993 között eset-kontrollos vizsgálat
436 vastagbél-daganatos és egészséges
férfi (50–69 év)

A szérum 25(OH)-D-vitaminszintjének meghatározása

	Cases (n = 146)	Controls (n = 290)	
25-hydroxyvitamin D (ug/l)			
Geometric mean (CI) ^a	12.2 (11.2-13.2)	13.8 (13.1-14.5)	P value ^b < 0.01
Interquartile range	8.7-17.7	9.8-19.1	

Tangrea et al. *Cancer causes control* 1997; 8: 615-625.

Feskanich et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(9): 1502-1508.

Nők

Nurses' Health Study (1989-2000)
121700 fős eset-kontrollos vizsgálat

193 kolorektális daganatos
383 egészséges kontroll

Szignifikáns fordított összefüggés
a plazma 25(OH)-D-vitaminszintje
és a vastagbélrák kockázata között:

összes vastagbélrák (p=0,02)
disztális vastagbél (p<0,02)
60 év felettiekben (p<0,006)

Epidemiológia

D-vitamin és a vastagbélrák mortalitása

- Nurses' Health Study (NHS) és a Health Professionals Follow-Up 304 fő
- Kolorektális daganat diagnózisa 1991 és 2002 között történt, végpont: halál

Variable	Plasma 25(OH)D																P _{trend} ^a
	Quartile 1				Quartile 2				Quartile 3				Quartile 4				
	No.	Events	HR	95% CI	No.	Events	HR	95% CI	No.	Events	HR	95% CI	No.	Events	HR	95% CI	
Overall mortality																	
Age- and season-adjusted ^b	76	34	Referent		76	35	1.01	0.63 to 1.62	76	30	0.81	0.49 to 1.34	76	24	0.68	0.34 to 0.98	.01
Multivariate ^c	78	34	Referent		76	35	0.81	0.49 to 1.35	78	30	0.81	0.48 to 1.37	76	24	0.62	0.29 to 0.94	.02
Colorectal cancer-specific mortality																	
Age- and season-adjusted ^b	76	24	Referent		76	24	0.98	0.58 to 1.75	76	27	1.10	0.63 to 1.92	76	21	0.76	0.43 to 1.45	.36
Multivariate ^c	76	24	Referent		76	24	0.78	0.41 to 1.42	76	27	1.04	0.58 to 1.89	76	21	0.81	0.31 to 1.19	.23

Magasabb 25(OH)-D-vitaminszint esetén

szignifikánsan kisebb ösztörtmortalitás

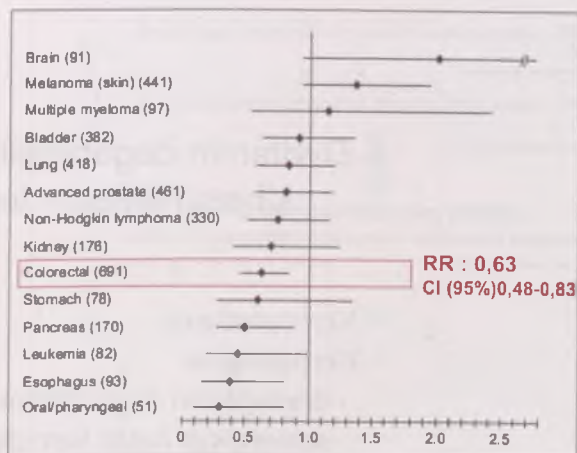
kisebb kolorektális daganattal összefüggő mortalitás

Ng et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2984-2991.

Epidemiológia

D-vitamin mint a daganatos betegség prediktora

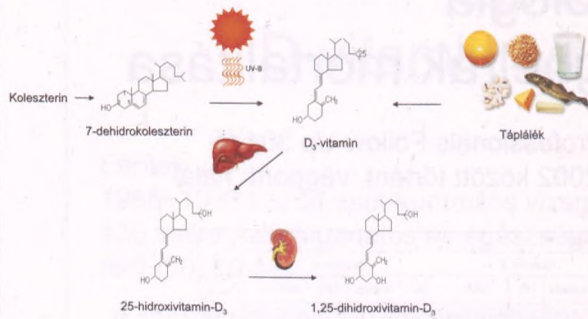
- Health Professionals Follow-up Study (1986-2000. január)
- 47800 férfi (40–75 év)
- 4286 malignomás megbetegedés
- 2025 malignoma miatti halálozás
- A szérum 25(OH)-D-vitaminszintjének meghatározása 1095 résztvevőnél történt, a többieknél a földrajzi hely, etnikai különbségek, bőrpigmentáció, étkezési szokások, D-vitamin-pótlás, BMI, fizikai aktivitás (UV-B expozíció) alapján megbecsülték a szérum 25(OH)-D-vitaminértékeket



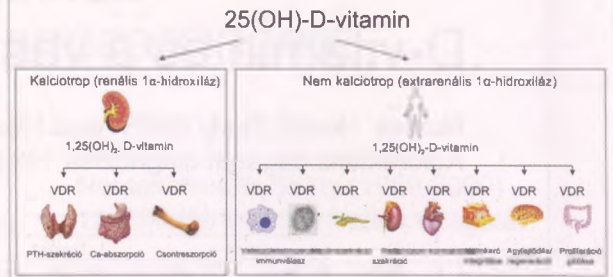
A szérum 25(OH)-D-vitaminszintjének 25 nmol/l-es emelkedése az összes daganat incidenciájának 17%-os, a mortalitás 29%-os a kolorektális daganat incidenciájának 37%-os csökkenésével jár!

Giovanucci et al. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-459.

A D-vitamin képződése

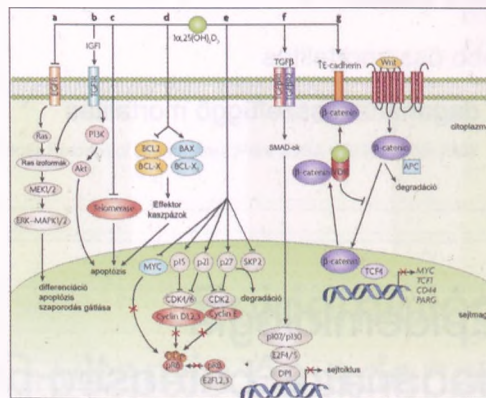


A D-vitamin hatásai



Maslof NM. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2008; 17: 408-415 alapján módosítva

A D-vitamin tumorgenezist gátló hatásának mechanizmusai



Deeb et al.: Nature Review Cancer 2007;7(9): 684-700.

Elősegíti a sejtek

- differenciálódását
- degradációját
- apoptózist

Gátolja

- a proliferációt
- az angiogenezist
- az áttétképződést

A D-vitamin daganatellenes hatásának kihasználása – lehetőségek

- Kemoprofilaxis
- Kemoterápia
 - önmagában daganatellenes hatás
 - szinergikus hatás kemoterápiás szerekkel
 - a D-vitamin hatások közvetítésében szerepet játszó mechanizmusok befolyásolása

Kemoprofilaxis: D-vitamin-pótlás

- Women's Health Initiative
- 36282 posztmenopauzális nő (50–79 éves)
- 7 éven keresztül

18176 nő napi 1000 mg kalciumot és 400 NE D-vitamint kapott

18106 nő placebót kapott

Összmortalitás (RR=0,93, 95%-os CI: 0,83–1,01, p=0,07)

Összes daganat okozta mortalitás (RR=0,89, 95%-os CI: 0,77–1,03, p=0,12)

Kolorektális daganat okozta mortalitás (RR=0,82, 95%-os CI: 0,52–1,29, p=0,39)

Baseline Serum 25-Hydroxyvitamin D	Main-Effect Odds Ratio (95% CI) [†]	Calcium + Vitamin D No. with Colorectal Cancer/ No. of Controls	Placebo No. with Colorectal Cancer/ No. of Controls	Intervention Odds Ratio (95% CI) [‡]
≥58.4 nmol/liter	1.00	33/48	27/45	1.15 (0.58–2.27)
42.4–58.3 nmol/liter	1.96 (1.18–3.24)	44/41	34/32	1.12 (0.59–2.12)
31.0–42.3 nmol/liter	1.95 (1.18–3.24)	35/32	45/41	0.99 (0.51–1.91)
<31.0 nmol/liter	2.53 (1.49–4.32)	46/39	42/28	0.75 (0.39–1.48)

Trend:
p=0,02

Waclawski-Wende et al.: *N Engl J Med* 2006; 354: 684-696.

Kemoprofilaxis A D-vitamin-pótlás kérdései


- Milyen hosszú ideig adjuk?
Kolorektális tumorgenezis: 10–20 éves latenciájához képest 7 éves követés történt
- Milyen dózisban?
Napi 400 NE D-vitamin a plazma 25(OH)D-vitaminszintjét csak kb. 4 ng/ml-rel növeli!

Kemoprofilaxis A D-vitamin-pótlás kérdései


CÉL: a szérumban legalább 30 ng/ml 25(OH)-D vitaminszint

Átlagos magyar étrend: napi 80–100 NE D-vitamint tartalmaz 

1 ng/ml-rel emeli a szérumszintet

Az április-szeptemberi időszakban 30 perces UV-B sugárzás 

10 ng/ml-rel emeli a szérumszintet

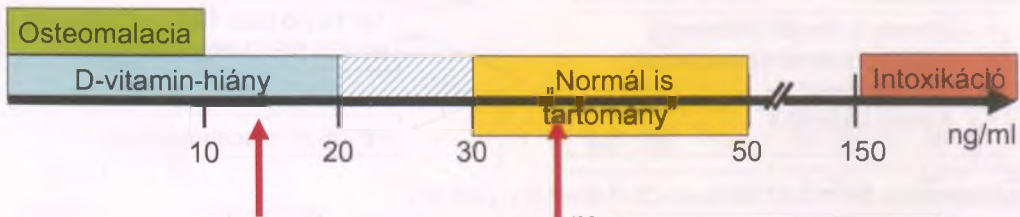
 D-vitamin-pótlásra van szükség

Legalább 2 hónapig adott 100 NE egység D-vitamin emeli a szérumszintet 1 ng/ml-rel

Zajkás et al.: *Orv Hetil* 2007, 148: 1593-1600

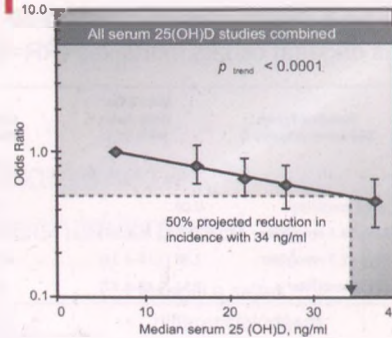
Bakó et al.: *Orv Hetil* 2007, 148: 319-325

Mekkora a CRC kemoprofilaxisa szempontjából optimális D-vitamin-szint?



Vizsgálat	Vizsgált személyek száma (n)	A szérumban D-vitamin szint normális értéke	A szérumban D-vitamin szint a normális érték alatt (a vizsgált személyek százalékában)
[13]	91 nő	> 30 nmol/l	25,3%
[33]	187	> 50 nmol/l	37%
[23]	318 nő	> 50 nmol/l	56,7%
[4]	19 férfi, 23 nő	> 30 nmol/l	33% férfi, 32% nő

Télen és kora tavasszal a D-vitamin-hiány akár 70% is lehet



[13] Ferencz et al.: *Ca és Csont* 2003; 6: 148–156.

[33] Lips et al.: *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212–1221.

[23] Bhattoa et al.: *Osteoporos Int* 2004; 15(6): 447–451.

[4] van der Wielen et al.: *Lancet* 1995; 346: 207–210.

Gorham et al.: *Am J Prev Med* 2007; 32(3): 210–216.

Kemoprofilaxis D-vitaminnal

Placebo-kontrollált, prospektív, randomizált vizsgálat

- 1179 posztmenopauzás nő 4 éves utánkövetése
- kalcium (napi 1500 mg) vs. kalcium (napi 1500 mg)+D vitamin (1000 NE)

	Baseline	12 mo	Change
25(OH) D vitaminszintek (nmol/L= 0,4 ng/ml)			
Placebo	72.1 ± 20.7	71.1 ± 19.8	-0.23 ± 14.7
Calcium only	71.6 ± 20.5	71.0 ± 20.3	-0.74 ± 13.0
Calcium plus D	71.8 ± 20.0	96.0 ± 21.4	23.9 ± 17.8

Ca+D-vitamin mellett a malignoma előfordulási gyakorisága:

RR 0,40 (CI: 0,20–0,82, $p=0,013$) a placebohoz képest

Ha az első évben kialakult rákokat nem vették figyelembe:

RR 0,22 (CI: 0,09 –0,60, $p<0,005$) a placebohoz képest

döntően az emlő- és vastagbélrákok incidenciacsökkenésének köszönhetően

Lappe et al.: *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–1591.

A D-vitamin pótlása a kolorektális daganatok prevenciójában

Vitamin D oral intake associated with 50% reduction in risk of colorectal cancer, according to observational studies, 1985–2005

Authors, year, references	Cancer site	Sex	Cases	Controls	Cohort	Person-years	Vitamin D intake associated with 50% reduction (IU/day)	p for trend
Gairland et al., 1985 [7]	Colorectal	Men	49	1905	1954	31597	480	0.05
Bosnick et al., 1993 [8]	Colon	Women	212	35004	35216	167447	1000	0.02
Kearney et al., 1996 [9]	Colon	Men	203	47732	47935	272681	770	0.02
Martinez et al., 1996 [10]	Colorectal	Women	501	88947	89448	1012280	800	0.04
Pritchard et al. 1996 [11]	Colorectal	Both	392	512	N/A	N/A	430	0.08
Marcus et al., 1998 [13]	Colorectal	Women	512	678	N/A	N/A	1000	0.05
Jarvinen et al., 2001 [14]	Colorectal	Both	72	9887	9959	195196	–	–
McCullough et al., 2003 [15]	Colorectal	Both	683	127,066	127,749	243464	600	0.02
Kaupman et al., 2000 ^a [16]	Colon	Both	1993	2410	N/A	N/A	–	–
Ferraroni et al., 1994 ^a [18]	Colorectal	Both	828	2024	N/A	N/A	–	–
La Vecchia et al., 1997 ^a [12]	Colorectal	Both	1953	4154	N/A	N/A	475	0.01
Terry et al., 2002 ^b [17]	Colorectal	Women	572	60891	61463	184389	–	–
Peters et al., 1992 ^b [19]	Colon	Men	746	746	N/A	N/A	c	c
Pietunen et al. 1999 ^b [20]	Colorectal	Men	185	26926	27111	216888	–	–
No. of subjects, median Vitamin D intake			8816	342261	333952	2323943	1000	0.0001

A napi 1000 NE D-vitamin
a kolorektális daganat kockázatát 50%-kal csökkenti

Gorham et al.: *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2005; 97: 179–194.

Ajánlás a D-vitamin pótlására



Canadian Cancer Society
Société canadienne du cancer

A Kanadai Rákellenes Társaság ajánlása (2007)

- A Kanadában élő felnőtteknek javasolt napi 1000 NE D-vitamin-pótlás az őszi és téli hónapokban
- A D-vitamin-hiány szempontjából fokozott kockázatú felnőtteknek egész évben javasolt napi 1000 NE D-vitamin-pótlás

Fokozott kockázatúak

Idős emberek (70 év felett)

A szabadban keveset tartózkodnak (pl. ápolási otthon)

Sötét bőrűek (feketék, ázsiaiak)

A bőrük nagy részét vallási vagy kulturális okból ruha fedi

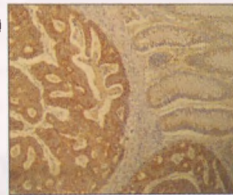
www.cancer.ca

D-vitamin a kemoterápiában I-es fázisú vizsgálatok

- Aktív D-vitamin orális/iv. adása
hypercalcaemiát/hypercalciuriát okozó hatás eliminálása:
 - intermittáló adás (Beer et al. 2001)
 - dexamethason (Trump et al. 2006)
 - D-vitamin-analógok (Gulliford et al. 1998, Kumagai et al. 2003)
- Szinergista hatás
Vastagbél: gefitinib (Fakih et al. 2007)
Prostata, emlő: cisplatin/carboplatin, paclitaxel/docetaxel, doxorubicin, irradiáció

D-vitamin a kemoterápiában – preklinikai vizsgálatok

- D-vitamin-analógot tartalmazó kombinációk
(tamoxifen, adriamycin, paclitaxel)
- D-vitaminreceptor-modulátorok
- D-vitamint lebontó enzim gátlása
(liarazol/ketokonazol, etopozid, vincristin, siRNA)



Összefoglalás

A kolorektális daganatok továbbra is jelentős népegészségügyi problémát jelentenek

A D-vitamin sejttanyagcserére kifejtett hatásai révén daganatellenes hatású

A D-vitamin daganatellenes hatása kihasználható a vastagbélrákok kemoprofilaxisában és a
kezelésében

A MALIGNUS TÁMASZTÓSZÖVETI DAGANATOK KORSZERŰ KEZELÉSE

Dr. Pápai Zsuzsanna

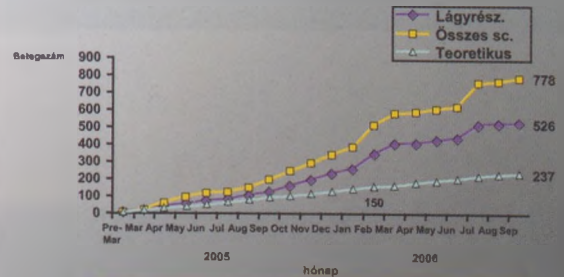
Állami Egészségügyi Központ, Budapest

Sarcomák előfordulása



Ritka daganatok: 1-1,5%
Sarcoma: 2-6/100000/év
Emlőtumor: 60/100000/év

Sarcomák kumulatív incidenciája Európában



5,7 milliós populáció

Epidemiológiai adatok

Az összes rosszindulatú betegség 1-1,5%-a

sc.	Osteosc.	Chondrosc.	Ewing-
Incidencia	1,5-2/egym.	1-2/egym.	3-4/egym.
Férfi:nő	2:1	1:1	1:1
Életkor	bimodális	40 év felett	15-30 év

Hajlamosító tényezők

Elsődleges

- familiáris (Li-Fraumeni)
- retinoblastoma (13q,14 mutáció)

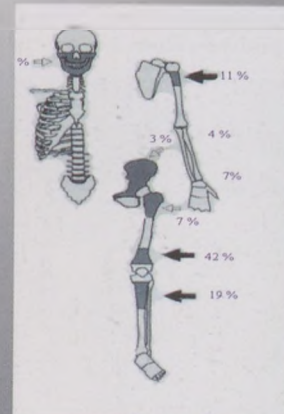
Másodlagos

- posztirradiációs
- Paget-kór
- fibrosus dysplasia
- csontinfarktus
- óriássejtes csonttumor

Szövetteni felosztás

- Intramedulláris
- Konvencionális (osteoblastos, chondroblastos, fibroblastos, malignus fibrosis histiocytoma-szerű, nagysejtes, kissejtes, epitheloidsejtes)
- Teleangiectasiás
- Differenciált sejt
- Másodlagos osteosarcoma (Paget-kór, posztirradiációs)
- Parossealis, periossealis
- Intracorticalis

Eihelyezkedés:



Tünetek

- Fájdalom
- Tapintható rezisztencia
- Bőrpír
- Patológiás fractura 1%
- Láz, testsúlycsökkenés

Metasztázis

- **Közvetlen terjedés**
(pericapsularis, direkt articularis)
- Leggyakrabban **hematogén** szórás
(tüdő)
- **Skip metastázis** rossz prognózis
- Regionális nyirokcsomókba

Diagnosztikus teendők

Anamnézis
Fizikális vizsgálat

- **Képközlő vizsgálatok:**
 - kétirányú csont-**rtg.-felvétel**
 - szummációs mellkasi röntgenfelvétel
 - mellkas-CT
 - csontscan (skip metastázis)
 - hasi UH
 - MRI
- **Laboratóriumi vizsgálatok:**

teljes vérkép, CN, kreatinin, AP, se-bilirubin, vércukor, Na, K, Ca, SGOT, SGPT, GGT, LDH, vér MTX-szintjének monitorozása

Biopszia

Osteosarcoma staging (Enneking leírása szerint)

G: szövettani típus	T: elhelyezkedés	M: metastasis
G1 low grade	T1 intracompartmentalis	M0: nincs
G2 high grade	T2 extracompartmentalis	M1: van
I. A: G1, T1, M0,	I. B: G1, T2, M0,	
II. A: G2, T1, M0,	II. B: G2, T2, M0,	
III. A: G1 v. G2, T1, M1	III. B: G1 v. G2, T2, M1	

Konvencionális osteosarcoma a femur distalis meta-epiphysisében (kétirányú szummációs rtg.)



Parostealis osteosarcoma a femur distalis metaphysisének területén, nagy mennyiségű, kiterjedt meszesedést mutató tumoros csontképzéssel



Az MR-felvételen az osteosarcoma vegyes jelintenzitású. A frontális síkban jól megítélhető az osteosarcoma lágyrész- és csonton belüli terjedése



Műtéti technika?

Amputáció



Rekonstrukciós műtét

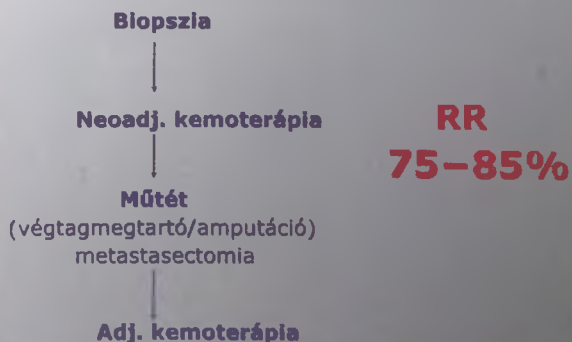


Az osteosarcoma kezelésének fejlődése

Kezeletlenül 100%-ban 1 éven belül halálhoz vezet.

	Δ kezelés típusai	Ötéves túlélés
• 1970-es évek	Csak sebészi	10–20%
• 1970-es évek vége	Sebészi+adjuváns kemoterápia	40–70%
• 1980-as évek	Neoadj. kemoterápia+sebészi+adj. kemoterápia	65–75%
• 1990-es évek	Multicentrikus munkacsoportok (Rosen, COSS), összehangolt protokollok rekonstrukciós sebészi eljárások diagnosztika, képalkotó eljárások fejlődése metastasectomia	75–85%

A jelenleg elfogadott kezelési terv



GYÓGYSZER-HATÉKONYSÁG OSTEOSARCOMA KEZELÉSÉBEN

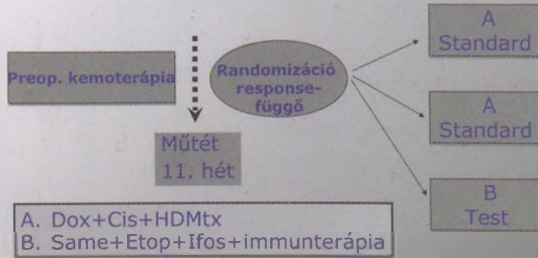
	Válaszadási arány (%)
	PR + CR
Cyclophosphamid	13%
Melphalan	14%
Dactinomycin	15%
Doxorubicin	30%
Cisplatinum	33%
Ifosfamid	35%
Etoposid	20%
Carboplatin	30%
Methotrexat (nagy dózisú)	45–50%

Prognosztikai faktorok osteosarcomában

- Tumorméret
- Széles/radikális sebészi kimetszés
- Lokalizáció
- Porcarány a tumoron belül
- Kemoterápia iránti érzékenység
- P-glikoprotein-, mdm²-expresszió
- Doxorubicin-kötődési próba

EURAMOS 1

EOI, COSS, SSG, SFOP, COG

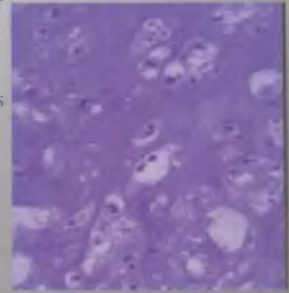


Euro-B.O.S.S. (European Bone Over 40. Sarcoma Study) multicentrikus prospective trial

Cisplatin, Doxorubicin, Ifosfamid/MTX

Chondrosarcoma

- 2. leggyakoribb primer csontdaganat
- Felnőttkori előfordulás
- Sebészi kezelés+sugár
- Dedifferenciált vagy mesenchymalis chondrosc. +kemoth.



Ewing-sarcoma/PNET

- Nagy malignitás
- Kis kerek sejtes
- PAS+, CD99+,
- Kromoszóma-transzlokáció (t22)
- Neuroectodermális?
- Mesenchymalis őssejt eredet?



Ewing-sarcoma kezelése

Sebészi 10%
Kemoradioterápia 60–70%



Nagy rizikójú csoportok
Kemoterápiára nem reagáló



Centrumok
újabb kezelési sémák

Ewing-sarcoma prognosztikai faktora

- Lokalizáció
- Tumorméret/tumorvolumen
- Nem (férfi/nő)
- Szérum LDH-szintje
- Kemoterápia iránti érzékenység

Ewing-sarcoma kezelése

EURO-E.W.I.N.G

(European Ewing tumour Working Initiative of National Groups)

Indukciós kemoterápia
VIDE (Vincristin/Ifoszfamid, Doxorubicin, Etoposid)

Sebészi

Randomizáció

Jól reagáló/kis daganat
sugárkezelés+VAI v. VAC
(vincristin, actinomycin D, ifoszfamid)
(vincristin, cyclophosphamid, actinomycin D)

Rozsul reagáló/nagy daganat
sugárkezelés+VAI v. Bu-Mel
busulphan, melphalan

tüdő/pleura áttét: VAI+tüdőbesugárzás v. Bu-Mel

őssejtseparálás/csontvél-transzplantáció

Lágyrész-sarcoma

Epidemiológia

Roszzindulatú daganatok

1,0%-a

Férfi : nő = 1 : 1

Életkortól független

Elhelyezkedés

• Retroperitoneum 20-25%

• Törzs 15-17%

• Felső végtag 13-16%

• Alsó végtag 43-47%

• Fej, nyak 7-8%

Szártípusi felosztás

• Rhabdomyosc. 20-25%

• Malignus fibrosus histiocytoma 15-20%

• Fibrosarcoma 15-19%

• Liposarcom 14-18%

• Synoviosarcoma 5-10%

• Leiomyosarcoma 5-6%

Primer tumor terjedési irányai

- Helyi kiújulás
- Metasztázis
 - direkt
 - hematogén (tüdő, máj, csont)
 - limfogén

Tünetek

- **Nincs jellemző klinikai tünet, 60-80%-ban tünetmentes**
- A kiindulási helytől függő kompressziós fájdalom
- Végtagduzzadás
- Az érintett régióban rezisztencia

Diagnózis

Anamnézis

Fizikális vizsgálat

Képalkotó vizsgálatok:

- szummációs mellkasi röntgenfelvétel
- mellkas-CT
- csontscan
- hasi UH
- MRI
- angiográfia

Laboratóriumi vizsgálatok

Aspirációs citológia/biopszia

Stádiumbeosztás és túlélés

Stádium	G	TNM	Túlélés 2 éves	Túlélés 5 éves
I A/B	G ₁	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	90%	30%
II A/B	G ₂	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	80%	70%
III A/B	G ₃₋₄	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	65%	45%
		T ₁₋₂ N ₁ M ₀		
IV	G ₂₋₄	T ₁₋₂ N ₀₋₁ M ₁	25%	10%

Prognózist meghatározó tényezők

- **Tumor differenciáltsági foka** (necrosis, mitotikus aktivitás, cellularitás, érinvázio, pleiomorfizmus)
- **Tumornagyság**
- **Tumorelhelyezkedés** (felszíni vagy mély)
- **Stádium**
- **Reszekciós vonal**
- **Citogenetika**

Gyógyszeres kezelés típusai

- **Neoadjuváns citosztatikus kezelés**
preoperatív, intraarteriális – regionális? (mono) szisztémás (mono)
- **Adjuváns citosztatikus kezelés**
intraarteriális – regionális? (mono) szisztémás (mono, kombinált csak trial)
- **Palliatív**
szisztémás (kombinált)
szisztémás (kombinált+hyperthermia?)

Adjuváns kemoterápia?

Metaanalízis

14 trial/1568 beteg	Hatékonyság (%)	
Loc. rec. (RFI)		0,016
Távoli met. (RFI)		0,0003
OS	10% (45 -> 55%)	0,0001
OS (OS)	4% (50 -> 54%)	0,12

Adjuváns kezelés javasolható:
Nagy malignitás (GII-III), tumorméret > 5–10 cm,
trial

GYÓGYSZERHATÉKONYSÁG lágyrész-sarcoma kezelésében

Monoterápia	Válaszadási arány(%) PR + CR	Gyógyszer-kombinációk	Válaszadási arány(%) PR + CR
Doxorubicin	25–30%	CYVADIC/CYVADAC	30% EORTC
Ifoszfamid	28–30%	ADM + DTIC	32% ECOG
Dacarbazin	15–17%	MAID	38% SWOG
Vepesid	13–15%	ADM + Ifoszfamid + GMCSF	40% EORTC
Cis-platin	23–25%	VIP	45% MLM
Nitrozoaurin	3–5%		
Docetaxol	16–17%		
Topotecan	11–14%		
Raltitrexid	8–10%		
Gemcitabin	10–15%		

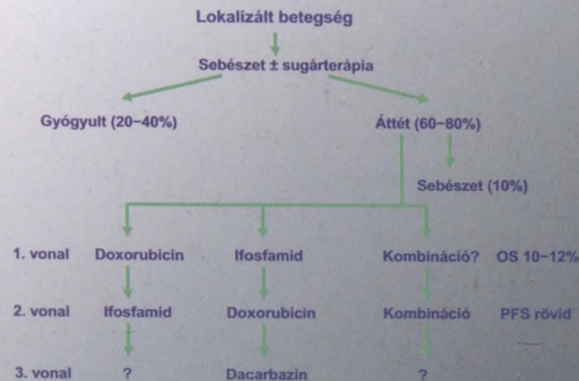
PR: partiális remisszió CR: komplett remisszió

EORTC European Organization of Research and Treatment of Cancer, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, SWOG South West Oncology Group, MLM Magyar Ligamentumterapeuták

Kezelési javaslat

Stádium IA (G1-2, T1ab, N0, M0)	radikális műtét + obszerváció
Stádium IB (G1-2, T2a, N0, M0)	műtét + obs./posztóp. besugárzás
Stádium IIA (G1-2, T2b, N0, M0)	műtét + posztóp. besugárzás
Stádium IIB (G3-4, T1ab-T2ab, N0, M0)	neoadj. szisztémás és/vagy ia. kemoterápia + műtét + posztóp. irrad. és/vagy adj. kemoterápia
Stádium III A/B (G3-4, T2b, N0, M0)	neoadj. kemoradioterápia + műtét + posztóp. kemoradioterápia
Stádium IVB (G2-4, T1ab-2ab, N0-1, M1)	kemoterápia + palliatív műtét/ metasztasectomia palliatív irrad.

Kezelési algoritmus



Diagnosztikus teendők a betegkövetés során

- Műtét után 5 évig 3 havonta,
majd félévente, évente
 - » anamnézis
 - » fizikális vizsgálat
 - » laboratóriumi vizsgálat
 - » Mellkas-rtg., mellkas-CT
 - » műtéti terület MR
 - » recidíva vagy metasztázis esetén a primer tu. kivizsgálás protokollj szerint

Klinikai adatok

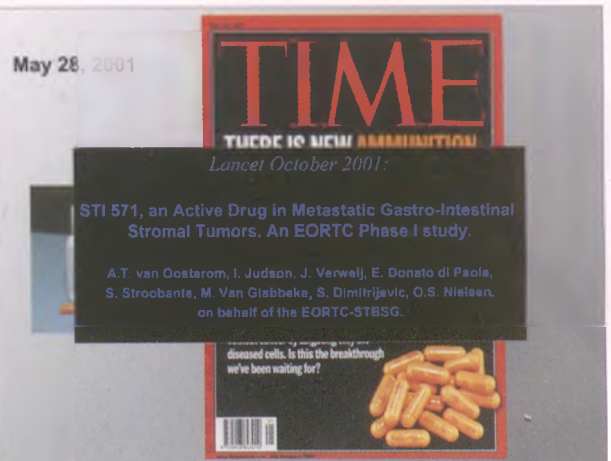
- Nő-férfi **arány azonos**
- Leggyakoribb **előfordulás** 40–70 év
- **Metasztázis:** leggyakoribb **máj, peritoneum,** hasüreg, tüdő, csont
- **Tünetek:** → gyakran tünetmentes
 - a daganat elhelyezkedésétől függőek:
 - hasi fájdalom, diszkomfortérzés,
 - GI vérzés, vérszegénység,
 - étvágytalanság,
 - súlyvesztés,
 - hányinger

Diagnózis

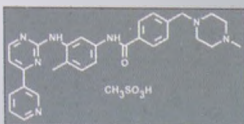
- Képzőanyagvizsgálatok: UH, CT, MRI, PET, endoszkópia;
- Biopszia, immunhisztokémiai vizsgálatok:
 - CD117 (c-kit)/PDGFR-meghatározás
 - pozitív CD34
 - negatív desmin, S-100 reakció
- Prognózis meghatározása:
 - tumorméret, mitotikus index

Terápiás lehetőségek a Glivec (imatinib) előtt

- **Elsődleges kezelés sebészi** 5 éves túlélés <50–65%
- **Inkomplett reszekció/metasztázis** 5 éves túlélés <35%
átlagos túlélés <1 év
- **Kemoterápiára minimális hatás** remissziós ráta <20%
- **Sugárkezeléssel szemben rezisztens:** remissziós ráta <5%



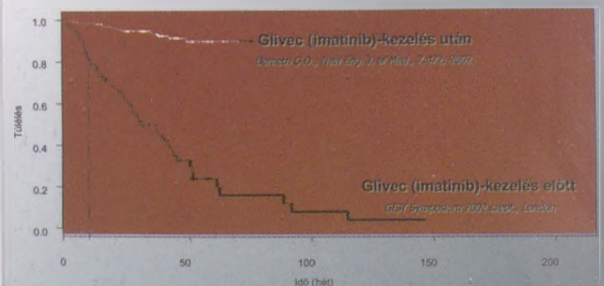
GIST – a Glivec (imatinib) hatékonysága



- 2-fenil-amino-pirimidin
- Tirozinkinázreceptor-gátló
- perorális alkalmazás (100 mg/400 mg)

- **Tumorregresszió: 30–10%**
- **Végezetlen progresszió: 60–80%**
- **Progresszió: 10–15%**
- **Klinikai tünetek regressziója 80–90%**
- **Progressziómentes túlélés (PFS)**
1 év: 70%, 2 év: 50%,
3 év: 30%
- **Átlagos túlélés: 1,5–3 év**

Túlélési mutató

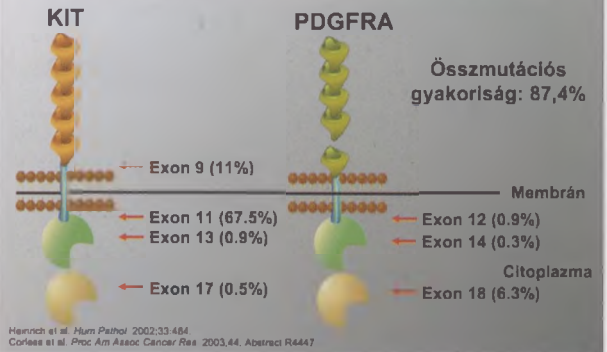


Mellékhatások

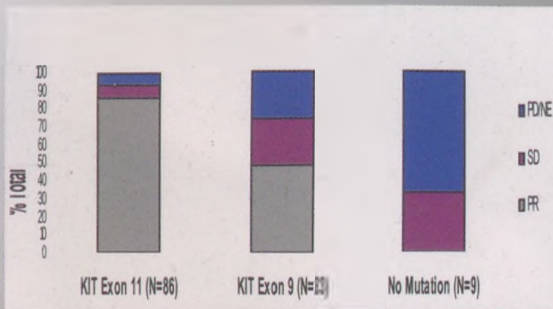
- Oedema 45%
- Börelváltozás (skin rash) 35%
- Hasmenés 15%
- Izomfájdalom 10%
- Fáradékonyság 18%
- Hasi fájdalom 20%
- Hányinger 8%
- Fejfájás 11%

enyhe vagy közepsúlyos (Grade I-II)

KIT és PDGFRA mutációk GIST-ben



Imatinib-kezelésre adott válaszreakció és a KIT mutáció közti kapcsolat



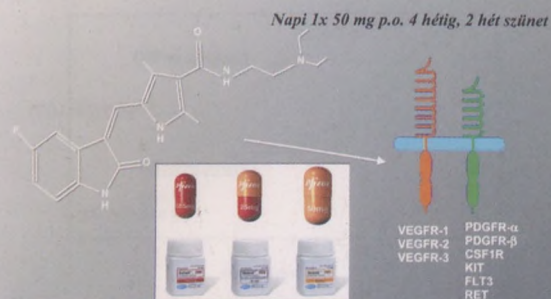
*mutációk gyakorisága = 87-90%

Terápia az exonanalízis ismeretében

A I-III. fázisú vizsgálatok igazolták, hogy a különböző genotípusú GIST-k a Glivec-kezelésre eltérően reagálnak

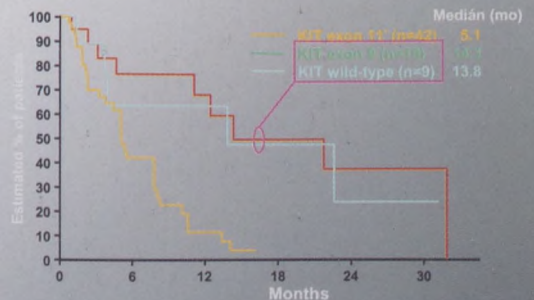
- KIT exon 11 mutáció
remissziós ráta nagyobb, a PFS, OS hosszabb
Glivec 400 mg/nap
- KIT exon 9 mutáció
Glivec 800 mg/nap vagy Sunitinib
- Glivec-rezisztencia, -intolerancia esetén Sunitinib
- WT KIT, PDGFR mutációk
a legmegfelelőbb kezelés???

A SUTENT: több célpontú tirozinkináz-gátló

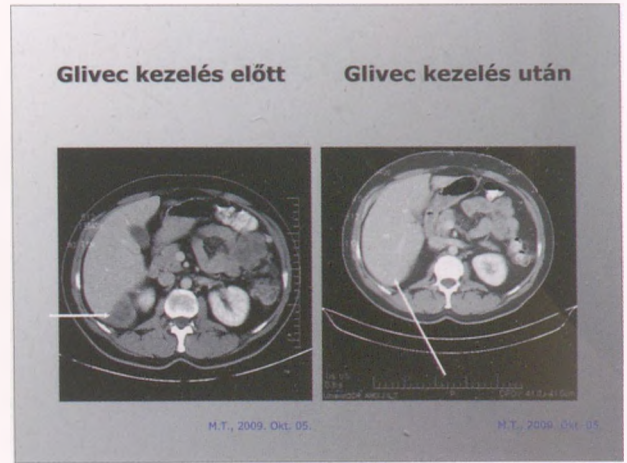
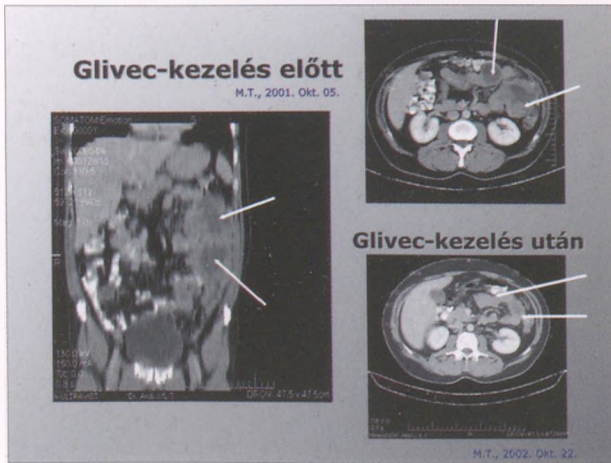


Menzel DJ et al. Clin Cancer Res. 2003;9:327-327
Piller H. DMB on File

Sunitinib I-II. fázisú vizsgálat A genotípus és a progresszióig eltelt idő közti összefüggés



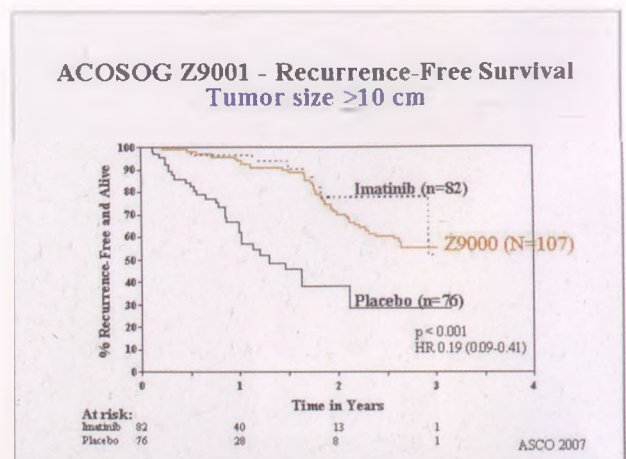
*Including patients with or without secondary mutations.
11 (http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR031190; 18-0024.00_19-004997.00.asp)



Adjuváns imatinib-vizsgálatok

Trial	N	Beválasztás	Kezelési séma	Célja
ACOSOG Z9000	106/89	méret ≥ 10 cm ruptura multifokális daganat	1 év imatinib	recidiva (RFS)
ACOSOG Z9001	650/803	méret ≥ 3 cm	placebo vs. 1 év imatinib	recidiva (RFS)
SSG XVIII	240/200	méret ≥ 10 cm multifokális métről és métről > 5 ruptura	1 vs. 3 év imatinib	recidiva (RFS)
EORTC 62024	400/750	méret < 5 cm métről > 5	0 vs. 2 év imatinib	túlélés (OS)

*mitózis/ 50 nagy nagytású látóter



Sarcomák szisztémás kezelése 2000–2009

2000

- Összes sarcoma
 - Doxorubicin
 - Ifosfamid
 - DTIC

2009

- Korábbi vegyületek plusz:
 - Trabectedin, Gemtax
 - GIST: Imatinib, sunitinib, nilotinib?
 - LPS: Dox, V, 992 (MRC1-)
 - LMS: Dox, E703, GenTax
 - EWS: A, I, C, V, Ac, Topol.
 - IGF-1R-inhibitorok
 - A/E RMS: Topo inhibitorok
 - ESS: Aromatáz-inhibitorok
 - Minden sarcoma: mTOR
 - Minden sc.: VEGFR, TKI kivéve LPS
 - Angio: Dox, 992, Gemtax, E703
 - DISP: 992
 - Demethilaminok: Imatinib

Regisztrált gyógyszer Európában

A JÖVŐ?



- újabb target-terápiák
- újabb gének felismerése
- a rezisztencia jobb megértése
- Target-vegyületek kombinációja, RAD001+imatinib, AMN107+imatinib
- vagy target-vegyület és hagyományos kemoterápia kombinációja
- C-kyt-szintézist csökkentők (hsp90-inhibitor) klasszikus tirozinkinázal kombinálva
- „hagyományos” kemoterápia megfelelő szövettani altípusban

AZ EMLŐRÁK KEZELÉSÉNEK BELGYÓGYÁSZATI VONATKOZÁSAI

Dr. Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem ÁOK, Radiológia és Onkoterápiás Klinika, Budapest

Az emlőrák a nők körében a leggyakoribb ráktípus. A javuló diagnosztikai és terápiás lehetőségekkel, illetve az életkor növekedésével párhuzamosan nő a betegség incidenciája és prevalenciája, ezért a jövőben az emlőrák egyre nagyobb terhet fog róni az egészségügyi ellátásra. Az emlőrákok többsége 65 év felett jelentkezik, az emlőrák okozta halálozások kétharmada ugyancsak ebből a korosztályból származik. Az utóbbi három évtizedben az emlőrák incidenciájában 2–3%-os éves növekedést tapasztalunk az összes korcsoportban, mely különösen igaz az 50–69 év közöttiekre.

Az emlőrák terápiájának tervezése több szakember szoros együttműködését igényli, akiknek elmélyülten kell foglalkozniuk a beteg állapotával, és értelmezniük kell a patológiai és molekuláris diagnosztikai vizsgálatok eredményét, amelyek nélkül ma már nem képzelhető el a helyes kezelés megválasztása. Minden beteg esetében külön terápiás tervet kell készíteni, meg kell állapítani a kezelés célját és eredményességének esélyét. A kezelés három pilléren nyugszik: sebészi eltávolítás, sugárkezelés és a szisztémás gyógyszeres terápia. A gyógyszeres kezelésen belül megkülönböztetünk endokrin kezelést, citotoxikus kemoterápiát és a molekulárisan célzott kezeléseket.

Az emlőrákok 90–95%-a korai stádiumban kerül felismerésre, így lehetőség van a tumor teljes műtéti eltávolítására. Korai emlőrákos betegnél a primer tumor eltávolítása és az axilláris nyirokcsomók tumormentessége azonban nem zárja ki a recidívák és a késői áttétek kialakulását. Így a betegséget általában szisztémás kórképnek kell tartani, ezért a legtöbb esetben nem kerülhető meg a műtétet követő radio-terápia és szisztémás gyógyszeres kezelés. Kivételt képeznek az egészen kicsi (0,5–1,0 cm) daganatok, melyek jelentős része egyedül lokoregionális kezeléssel is véglegesen gyógyítható.

Az emlőrák sejtek legfőbb élettani növekedési faktora – akár az ép emlősejteké – a női nemi hormonok. Ezért a hormonszenzitív, tehát ER és/vagy PgR-pozitív emlőrákok kezelésében döntő szerepe van az endokrin terápiának. Valamennyi gyakorlatban alkalmazott hormonterápiás modalitás fő hatása az ösztrogének hatásának csökkentése azok szintézis- vagy receptorszintű gátlásával. Alkalmazhatjuk műtétet követő, azaz adjuváns (ritkán neoadjuváns) és palliatív kezelésként is.

Az emlőrák modern kemoterápiájának kezdete 1972-re tehető. A középpontba a mikrometasztázisok eradikálása került, a tumor eltávolítása után. Azt az elképzelést, hogy a mikrometasztázisok már a diagnózis pillanatában jelen vannak az adta, hogy kis méretű daganatok, az optimális lokális terápia ellenére is a későbbiekben áttéteket képeztek. A kiválasztott gyógyszer/gyógyszer-kombináció, az adagolás módja, a ciklusszám eleinte empirikus volt, mígnem a klaszikus Bonadonna-féle CMF (cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil) kezelés meg nem jelent. Az 1980-as évek terápiája az antraciklinekkel bővült, az 1990-es évek pedig a taxánok korszakának nevezhetőek. A citotoxikus kezeléseket a hatékonyság növelése céljából polikemoterápiaként alkalmazzuk, tehát nem monoterápia formájában.

Az utóbbi évek kutatásai tovább szélesítették a terápiás palettát. Megismertünk újabb gyógyszer-célpontokat, így kiköveztük az utat a molekulárisan célzott terápiák bevezetéséhez. A molekulárisan célzott terápia azt jelenti, hogy ismerjük azt, a daganat növekedésében és progressziójában szerepet játszó sejtfel-színi receptort vagy a daganat által termelt növekedési faktort, amelyet gyógyszeresen célzottan gátolni tudunk, ezáltal lényegesen javíthatjuk a terápiás indexet. Az emlőrák kezelésében, ezen terápiás megközelítésnek köszönhetően, mára háromféle célzott terápia került a gyakorló onkológus kezébe a számtalan kemoterápiás szer mellé. Ezek közül kettőt a HER2-overexpressziót mutató emlőrákok kezelésében alkalmazunk (trasztuzumab, lapatinib), a harmadikat pedig a tumor érképződéséért felelős növekedési faktor (VEGF) gátlására (bevacizumab). A molekulárisan célzott terápiás szereket ritkán alkalmazzuk monoterápiában, általában kemoterápiával kombináljuk.

A kezelési terv felállításakor számos szempontot kell figyelembe venni. A beteg komorbid státuszának ismerete, az emlőrák relapszushajlama, a funkcionális státusból adódó várható élettartam, a kezelések mellékhatásai mind-mind az onkológiai döntéshozatal lényeges elemei. Fontos tudnunk, hogy mi a terápia célja, ezért a betegség korai stádiumában a végleges gyógyulás elérése céljából akár agresszívabb kezelési módok is elfogadhatók. Ugyanakkor előrehaladott, áttétes esetekben a hosszabb túlélés biztosítása mellett az életminőség fenntartása elsőbbésget

élvez, mivel ebben a stádiumban a betegség a korszerű kezelések ellenére is gyógyíthatatlan.

Az emlőrák kezelésének egyik leghatékonyabb formája az endokrin terápia, melynek legismertebb képviselőjét, a tamoxifent a 70-es évektől használjuk a klinikumban. Premenopauzában a mai napig báziszszer 5 éven keresztül adva. A tamoxifent a szervezetben a CYP2D6 enzim alakítja át aktív metabolitá, ezért az ugyanezen citokrómrendszeren keresztül metabolizálódó egyidejűleg szedett gyógyszerek (antidepresszánsok, antiaritmiás szerek, anitihisztaminok) befolyásolhatják a tamoxifen bihasznosulását, amire feltétlenül figyelniük kell.¹ Posztmenopauzában egy másik gyógyszer csoport, az aromatáz-gátlók az elsőként választandó szerek. Az aromatáz-gátlók hozzávetőlegesen 25%-kal jobban csökkentik a relapszusok számát a tamoxifenhez képest, ráadásul kevesebb kardiális mellékhatást okoznak.² Idős, korai és áttétes hormonszenzitív emlőrákos betegekben is aromatáz-gátlókat adunk, feltéve ha osteoporosis nem áll fenn.³ Ezen mellékhatás kivédése céljából idős, ilyen kezelésben részesülő betegekben kalcium és D-vitamin pótlás szükséges, ha pedig a DEXA vizsgálat során a T-score értéke kevesebb, mint 2, orális biszfoszfonát adásával egészítjük ki a kezelést.⁴ Idős betegek esetében a kemoterápia egyedi mérlegelést igényel, ma már azonban általánosan elfogadott, hogy a magas kronológiai életkor önmagában nem ellenjavallata a kemoterápiának. Az adjuváns kemoterápia hormonreceptor-negatív, nyirokcsomó-áttéttel rendelkező 70 év feletti betegekben is előnyös abban az esetben, ha a várható élettartam öt évnél több. Fontos azonban megjegyezni, hogy a 65 év feletti életkor a kemoterápia mellett fellépő toxicitást megnöveli, így például a kemoterápia indukálta neutropenia is gyakoribb idősökben, ezért profilaktikus granulocytá kolóniastimuláló faktor (G-CSF) használata ebben a korcsoportban mindenképpen javasolt.⁵ Idős, áttétes betegekben általában ha kemoterápia mellett döntünk a mellékhatások miatt inkább monoterápiát alkalmazunk. A kemoterápia választás nagymértékben függ a komorbid státusztól: a capecitabin és a metotrexat dózisát csökkent veseműködés esetén módosítani kell, diabetes és perifériás neuropathia fennállása esetén pedig a paclitaxel és a vinorelbin kerülendő.³ A hagyományos antraciklinek kardiális anamnézis esetén úgyszintén ellenjavallottak.

A molekulárisan célzott kezelések nem mutatják a kemoterápia jellegzetes mellékhatásait, mégis alkalmazásuk során úgyszintén figyelniük kell bizonyos kedvezőtlen hatásokra. Az emlőrákok egyötöde a daganat növekedésében kulcsfontosságú HER2-receptort fokozottan expresszálja, az emlőrákok ezen alcsoportját HER2-pozitív eseteknek nevezzük. A HER2-pozitív tumorok alacsonyán differenciáltak, gyors sejtproliferációt mutatnak, korán képeznek áttéteket, rosszabb a klinikai kimenetelük. Az ezredfordulón bevezetett célzott HER2-gátló trasztuzu-

mab-kezelés teljesen átirta az egész betegség prognózisát, mintegy megszelídítve azt. A korábban rosszabb prognózisnak számító HER2-pozitív áttétes emlőrákok a trasztuzumab-kezelés mellett ma már tovább élnek, mint HER2-negatív társaik. Ma a trasztuzumab a HER2-pozitív emlőrák standard terápiája, melyet korai emlőrákban műtétet követően egy évig adunk általában monoterápia formájában, áttétes formában pedig a betegség progressziójáig folytatjuk. A műtét után adott egyéves trasztuzumab-kezelés felére csökkentette a kiújulások és a halálozások kockázatát a csupán kemoterápiában és radioterápiában részesülő betegekhez képest.⁷ A kezelés összességében jól tűrhető, az infúziós reakciókon kívül az egyetlen súlyosabb mellékhatás a bal kamra ejekciós frakciójának csökkenése lehet. Az antraciklin okozta kardiális mellékhatásoktól eltérően azonban a trasztuzumab többnyire reverzibilis károsodást okoz a szívizomban.⁸ Sajnos, mégis a két típusú kardiális mellékhatás sokszor összeadódik, mivel a két kezelési modalitást gyakran szekvenciálisan alkalmazzuk. Tovább színesíti a képet, hogy az emlőműtét után adott sugárkezelés ugyancsak szívkárosító. A kezelés előtti betegszelekció és a folyamatos kardiális monitorozás nagyban csökkenti a trasztuzumab-kezelés mellett előforduló kardiális mellékhatások számát, ami az esetek 3–4%-ában járhat a kezelés megszakításával. Összességében a trasztuzumab-kezelésről elmondható, hogy klinikai haszna messze meghaladja a kezelés kockázatát, és korai emlőrákban alkalmazva a végleges gyógyulási arányt nagymértékben javítja.

A HER2-elleni másik célzott kezelés a kis molekulatömegű tirozin-kinázgátló, a lapatinib. A lapatinib olyan HER2-pozitív áttétes betegekben hatékony, akik korábban antraciklin, taxán és metasztatikus alkalmazásban adott trasztuzumab-kezelés után/mellett progrediáltak. Mellékhatásprofilja eltér a trasztuzumabtól. A leggyakoribb mellékhatása a hasmenés és a bőrkiütés. A hepatopathia előfordulása viszonylag ritka, de alkalmazása esetén a májfunkciók ellenőrzése feltétlenül szükséges. A kardiális funkciók monitorozása a trasztuzumabhoz hasonlóan itt is fontos szempont. Míg a trasztuzumab fehérjeszerkezetének megfelelően proteolízis során bomlik, addig a lapatinib a májon át metabolizálódik. Mivel ez nagyrészt a CYP3A4 enzimrendszeren történik, alkalmazása során számos gyógyszerrel, illetve étellel (makrolid antibiotikumok, görcsgátlók, antidepresszánsok, grapefruitlé) interakció léphet fel, melyre érdemes odafigyelni.

A harmadik molekulárisan célzott kezelés hatásmechanizmusa érdekes koncepción alapul. Mivel az emlőrák növekedése során elér egy olyan kritikus tömeget, amikor a sejtek táplálása már a diffúzió útján nem oldható meg, ezért a daganatsejtek a hypoxia és más faktorok hatására egy úgynevezett vaszkuláris növekedési faktort (VEGF) termelnek annak érdekében, hogy a daganat környezetében új vérerek képző-

désével az oxigén- és tápanyag utánpótlását továbbra is biztosítják a daganat növekedéséhez. Ha a specifikus VEGF-gátló kezelést alkalmazzuk, megszűnik az új véregek képződése, ami végső során a daganat sorvadásához vezet. Az emlőrák kezelésében jelenleg egyetlen érképződést gátló szer van a kezünkben, ez a bevacizumab. A bevacizumab – a trastuzumabhoz hasonlóan – monoklonális ellenanyag, csak míg a trastuzumab célzottan a daganatsejtek HER2-receptorát blokkolja, addig a bevacizumab a daganat érképződését fokozó VEGF-molekulákat semlegesíti. Ma a bevacizumabot HER2-negatív áttétes emlőrák első vonalbeli kezelésében alkalmazzuk taxánokkal kombinálva. A bevacizumab mellékhatásai ugyancsak eltérőek a kemoterápiánál megszokottaktól. Leggyakoribb mellékhatása a vérnyomás emelkedése és a proteinuria. Ritkán vérzés, tromboembóliás események is előfordulhatnak. A bevacizumab adása ezen kívül gátolja a sebgyógyulást, csontképződést, ezért alkalmazását elektív műtétek, csonttörés esetében átmenetileg szüneteltetni kell.

Összefoglalva elmondható, hogy az emlőrák nem egységes kórkép, és különböző mértékben reagál a meglévő kezelésekre. Az emlőrákos beteg kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel, melyben a társszakmák együttműködése elengedhetetlen. A kezelés gerincét adó hormon- és kemoterápia hatásai, mellékhatásai jórészt ismertek, de a jövőben egyre inkább fel kell készülnünk a személyre szabott, célzott molekuláris onkológia újabb kihívásaira.

Irodalom

1. **Vandel P:** Antidepressant drugs in the elderly – role of the cytochrome P450 2D6. *World J Biol Psychiatr* 2003; **4:** 74-80.
2. **Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Messersmith H, Pritchard KI:** Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; **34:** 157-174.
3. **Aapro M et al.:** Management of primary and advanced breast cancer in older unfit patients (medical treatment) *Cancer Treatment Reviews* 2009; **35:** 503-508.
4. **Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al.:** Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008; **19:** 1407-1416.
5. **Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al.:** EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; **42:** 2433-2453.
6. **Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH et al.:** EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer *Eur J Cancer* 2003; **34:** 2264-2272.
7. **Viani GA et al.:** Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials *BMC. Cancer* 2007; **7:** 153.
8. **Ewer MS et al.:** Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New insights based on clinical course and response to medical treatment *J Clin Oncol* 2005; **23:** 7820-7826.

ANTILIPAEMIÁS KEZELÉS ATHEROSCLEROSISBAN

Dr. Karádi István

Semmelweis Egyetem AOK, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az elmúlt évtized kutatásai új megvilágításba helyezték az érlemezésedés folyamatát és a klasszikus virchow-i degeneratív és gyulladásos elmélet számos új mechanizmussal és résztvevővel gazdagodott. Az atherosclerotikus érbetegség klasszikus major rizikó-tényezői megőrizték domináns szerepüket, azonban az új, részletekbe menően megismert patofiziológiai változások bővebb magyarázatot adnak arra, hogy az ismert rizikótényezők miért okoznak egyéneknél eltérő súlyosságú érbetegséget. Kimutatták azokat a tényezőket is, amelyek az atherosclerotikus plakkok „esendőségét”, tehát vulnerabilitását befolyásolják és jelentős szerepet játszanak a konkrét érkatasztrófák létrejöttében.

Az atherosclerosis kezdeti fázisát az endothelsejtek aktivációja jellemzi, amely során mononukleáris sejtek infiltrálják az intimát és LDL-depozitumok keletkeznek. A modifikált LDL-molekulák a makrofágokban akkumulálódnak, habos sejteket képezve (foam cells), majd szétesésüket követően létrejön az atherosclerotikus plakk nekrotikus lipidmagja (lipid core), amely nagymértékben befolyásolja a plakk ruptúrára való hajlamát. A folyamatot emellett apoptosis, a simaizomsejtek migrációja és az extracelluláris mátrix felszaporodása jellemzi. A fennálló gyulladásos folyamat megvékonyítja a plakk kötőszövetes fedőrétegét, az ún. fibrózus sapkát („fibrous cap”), amely váratlanul megrepedhet ami nagy gyorsasággal vérrögképződést kiváltva az artériát elzáró trombózishoz vezethet.

Immunológiai folyamatok az atherosclerosis progressziójában

A atherosclerotikus folyamat során egy citokin cascade figyelhető meg, amely az interferon-gamma és az interleukin-1 (IL-1), valamint a tumor necrosis factor (TNF) által indukálva, különböző adhéziós molekulák termelődését serkentve krónikus gyulladást idéz elő. A proinflammatorikus citokinek jelentős mennyiségű nitrogén-oxid, peroxinitrit termelődését segítik elő, mely utóbbi citotoxikus hatással rendelkezik és a mitokondriális funkciót is gátolja. Más immunológiai fontos mechanizmus is aktiválódik. Ezek közül jelentőséggel bírnak a TLR receptorok (toll-like receptor, TLR), melyek fertőző ágensek, pl. baktériumok antigénszerkezetének felismerésében játszanak szerepet. Genetikailag determináltan hipoaktív TLR a hordozó egyedekben fokozott esélyt kelt atherosclerosis okozta érbetegségekre.

Egy immunológiai folyamat során mindig felvetődik a kérdés, hogy mi a felelős antigén? A vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy az oxidált LDL elleni antitestek jelenléte, illetve az ezt követően megjelenő aktivált CD4+ és CD8+ T-sejtek befolyásolják az érlemezésedés folyamatát. Az endothelsejtek által expresszált CD137 antigén ugyancsak hozzájárul az érlemezésedés progressziójához.

Angiogenesis és hypoxia atherosclerosisban

Az artériákat ellátó „vasa vasorumok” jelentős szerepet játszanak az atheroscleroticus plakk kialakulásában, progressziójában és – jelen adatok szerint – ruptúrájában is. Úgy tűnik, hogy a mikroerek száma egyenes arányban van az atherosclerosis progressziójával, illetve a plakkok vulnerabilitásával. A plakkok áramlás felőli oldala tartalmaz több mikroeret, ott, ahol a shear stressz is nagyobb, és a makrofágok és simaizomsejtek is nagyobb számban észlelhetők. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a mikroerek bizonyos fokig destabilizálják a plakkokat, és a szöveti egységet megszakítva gyengítik azt. Ezen a területen – az áramlás felőli „váll” területén – következik be a plakkruptúrák zöme, kiváltva az éreredetű katasztrófát. Az nem tisztázott, hogy ezek a mikroerek artéria-, véna- vagy lymphatikus eredetűek-e, mert az esetleg további magyarázattal szolgálna a funkciójukra vonatkozóan. A mikroerek mindezek mellett kóros struktúrát mutatnak, gyakran hiányzik az élettani endothelsejt-struktúrájuk, esetleg a borító bazálmembrán-réteg is. Akár a növekvő tumorokban, hiányozhatnak az endothelialis kereszt kötések („endothelial junction”) és az interendothelialis rések nyitottak, kiszélesedettek, ami lehetővé teszi sejtek és makromolekulák kilépését a környezetbe.

A mikrovaszkulátúra kialakulását az atherosclerotikus érkörnyezetben – főként a plakkban – létrejövő hypoxia szabályozza. A hypoxia foka egyrészt az intima megvastagodásától, másrésztől, és elsősorban, az adott réteg makrofágtartalmától függ. Ez azzal magyarázható, hogy a makrofágokban olyan intenzív anyagcsere folyik, amely eleve hypoxiához vezet. Az eddigi vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a hypoxia kiváltotta mikrovaszkuláris proliferáció elégtelen, és a kialakult, patológiásnak is mondható mikroér szerkezet képtelen a plakkok szöveti hypoxiáját megszüntetni.

Infekció és atherosclerosis

Az elmúlt évtizedben jelentős mennyiségű adat gyűlt össze arra vonatkozóan, hogy bizonyos infekzív ágensek kiválthatnak atherosclerosis, vagy legalábbis hozzájárulhatnak progressziójához. A megvádolt kórokozók közül a cytomegalia vírusa (CMV), a *Chlamydia pneumoniae*, a *Helicobacter pylori*, a Herpes simplex vírus 1-es és 2-es típusa, a Hepatitis A vírus és bizonyos periodontális patogének esetében lehetett epidemiológiai módszerekkel igazolni a fenti összefüggést. Az egyértelművé vált, hogy az infekció mellett a gazdaszervezet genetikailag meghatározott immunválasza (pl. citokin génjeinek polimorfizmusa vagy a toll-like receptorok polimorfizmusa) meghatározó az atherosclerosis kialakulásában.

A mechanizmusra vonatkozóan többet tudunk. Ezek az infekzív ágensek elsősorban intracelluláris patogének, amelyeket a makrofágok bekebeleznek, és az atherosclerosisban kitüntetett szerepet játszó sejtekbe juttatva génállományukat, a célsejtek adott ingerekre a gének termékeit expresszálják. Ezek a sejtek elsősorban az endothelsejtek és a simaizomsejtek, amelyekben az infekció prokoaguláns termékek produkcióját (pl. szöveti faktor, trombomodulin, PAI-1 stb.) váltja ki. Antiapoptotikus hatást is kiváltanak, mely a plakkok tömegének növekedéséhez vezethet.

A vulnerábilis plakk

A plakkruptúra az érkatasztrófák jelentős részében megelőzi az akutan keletkező thrombus létrejöttét. A koszorúerek esetén mintegy az esetek 75%-ában a plakk megrepedése okozható az akut coronaria szindróma létrejöttéért. Sokáig vita tárgya volt, hogy szív-

izom-infarctus létrejöttékor diffúzan elhelyezkedő vulnerábilis plakkokkal kell számolnunk, vagy csak néhány plakk éri el azt az állapotot, mely a ruptúra esélyével járhat. Az eddig elvégzett post mortem vizsgálatok alapján 1-2 plakk esetében volt feltételezhető a kritikus vulnerabilitás. Míg a coronariákban az erek proximális részében várható a vulnerábilis plakk létrejötté, addig a carotisoknál a bifurcatio tájéka a predomináns szegmens. A fibrózus sapka elvékonyodása kritikus a vulnerabilitás szempontjából, bár numerikusan nagy az átfedés a stabil plakkokkal. A coronariák esetében 100 mikronnál vastagabb fibrózus sapka gyakorlatilag véd a ruptúra ellen. Jelenleg csak invazív módon, intravaszkuláris ultrahang alkalmazásával lehet adatokat nyerni a plakk magterületének lipid-tartalmáról, a lumen és a plakk távolságáról. Egy új módszerrel, a palpográfiával a fibrózus sapka vastagságának megítélése is lehetővé vált.

Az atherosclerosis terápiája

A fenti, az atherosclerosis elméletének jelenlegi fejlődési stádiumának új ismeretei korántsem határoznak meg a klinikai gyakorlatban is alkalmazott kezelési módszereket. Napjainkban is a legfontosabb szempont az ismert klasszikus, ún. major rizikófaktorok elleni küzdelem, mégpedig az eddigi intervenciók epidemiológiai adatok alapján meghatározott céltértékek elérésével. A cukorbetegség, a krónikus veseelégtelenség, a hipertonia vonatkozásában utalunk kiadványunkban megjelenő, e témaköröket részletesen tárgyaló közleményekre. Az alábbiakban az atherosclerosis regressziójában jelentős eredményeket felmutató antilipidaemiás kezelés alapelveit ismertetjük.

Fokozott aterogenitással járó dyslipidaemiák kezelési elvei

Ila típusú hyperlipoproteinaemiák (ld. 1. táblázat hyperlipoproteinaemiák fenotípusos, Fredrickson szerinti felosztása)

A legsúlyosabb és életkorban legkorábban jelentkező kardiovaszkuláris betegségek a Ila fenotípushoz tartozó familiáris hypercholesterinaemiában (FH) szenvedő betegek esetében figyelhetők meg. A betegség lényege, hogy az LDL (low density lipoprotein)-receptorok génjének mutációja miatt a sejtek felszínén expresszállható receptorok száma mintegy a felére csökken. Emiatt az LDL-molekulák eliminációja károsodik és keringési idejük megnövekszik. Mindemellert a koleszterinszintézis intracelluláris növekedése figyelhető meg, ezáltal extracellulárisan és intracellulárisan is hypercholesterinaemia keletkezik. A homozigóták 20 éves koruk körül már súlyos érbetegségben szenvednek, de már 2 éves korban is megfigyeltek szívizom-infarctust. A heterozigóták szérumának koleszterinszintje 9–16 mmol/l közötti, és fér-

1. táblázat. Hyperlipoproteinaemiák Fredrickson szerinti felosztása és a lipoprotein lipidek kóros változásai

Típus	Lipideltérés	Patomechanizmus
I. típus	Chylomicronaemia	Genetikai lipázelégtelenség
Ila típus	LDL-szaporulat	a. Az LDL-receptor mutációja. b. Az apo B100 mutációja c. Fokozott apo B100 szintézis
IIb típus	VLDL- és LDL-szaporulat	Fokozott apo B100 szintézis
III. típus	remnant-szaporulat	apo E2/2 genotípus + szekunder tényezők
IV. típus	VLDL-szaporulat	Különböző genetikai okok miatt fokozott VLDL-képződés és csökkent elimináció
V. típus	VLDL- és chylomicron-szaporulat	Fokozott VLDL-szintézis és csökkent chylomicron és VLDL-elimináció különböző genetikai okok miatt

fiakban már 40 éves kor alatt, nőkben 50 éves kor előtt gravis ischaemiás szívbetegség alakulhat ki. A familiáris hypercholesterinaemia olyan súlyos állapot, hogy a 2007-ben megjelent legújabb európai ajánlások a betegség nagyon korai és agresszív antilipidaemiás kezelését ajánlják, és gyakorlatilag a többi atherosclerotikus érbetegség antilipidaemiás kezelési ajánlásaitól elkülönítve tárgyalják a kockázat extrém súlyossága miatt. A poligenikus típusú egyéb IIa hypercholesterinaemiák a szérumban koleszterinszintjének mérsékeltebb emelkedésével járnak, ennek megfelelően kevésbé súlyos az atherosclerosis kockázata. Terápiájában közepes (10 mg rosuvastatin, 20 mg atorvastatin, 40 mg simvastatin, 80 mg fluvastatin) vagy nagy dózisú sztatin, illetve sztatin+ezetimib terápia ajánlott. Egyes esetekben ioncserélő gyanták, esetleg LDL-aferezis is alkalmazásra kerül.

Ib típusú (familiáris kevert típusú) hyperlipoproteinaemia

Ez a lipideltérés jelentős atherosclerotikus rizikóval jár, az infarctust elszenvedő betegek mintegy 20%-a tartozik ide. Lényege a máj fokozott apolipoprotein B100 termelése, aminek hátterében genetikai okok tárhatók fel (legújabbban egy intracelluláris szignálprotein, az upstream stimulatory factor-1 [USF-1] genetikai szerepét igazolták). A fokozott apo B100 szintézis eredményeképpen nagyobb mennyiségű VLDL, illetve ennek további következményeként több LDL

kerül a keringésbe. Jelentős hypercholesterinaemia, illetve mérsékeltebb hypertriglyceridaemia jellemzi a lipidprofilot. A betegek egy részében a metabolikus szindrómára jellemző egyéb rizikófaktorok halmozódása figyelhető meg. Kombinált antilipidaemiás terápia (sztatin+fibrát, sztatin+nikotinsav, sztatin+omega-3 zsírsavak) alkalmazandó.

III. típusú hyperlipoproteinaemia

A chylomicron-remnantok felszaporodásával járó, nagy kardiovaszkuláris kockázatú állapot. Bár a lipideltérés genetikai alapja (az apolipoprotein E2/E2 genotípus) viszonylag gyakori (mintegy 1:100 a népességben), a III. típus ritkán figyelhető meg (0,1% alatt), mert egyéb genetikai és környezeti faktorok (pl. obesitas, hypothyreosis, diabetes) szükségesek a manifesztálódásához. Súlyos, korai atherosclerosis járhat, jellemző a coronariák megbetegedése mellett a perifériás erek elmeszesedése is. Terápiájában a fibrátok kitűnően alkalmazhatók, ezért – bár ritkán fordul elő és kerül diagnosztizálásra – felismerése döntő lehet a beteg sorsa szempontjából.

Atherogen dyslipidaemia (IV. típusú hyperlipoproteinaemia atherogen formája)

A metabolikus szindrómában leggyakrabban megfigyelhető lipidkonstelláció. Fokozott VLDL-termelés eredményeképpen hypertriglyceridaemia és

Igen nagy kockázatú állapot: Kardiovaszkuláris betegség plusz: diabetes, vagy „erős” dohányzás, vagy metabolikus szindróma	Nagy kockázatú állapot: Kardiovaszkuláris betegségek, diabetes mellitus, Krónikus veseelégtelenség	Kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú állapot (ld. Kockázat besorolást)
Koleszterin (Ch) <3,5 LDL-Ch <1,8	Ch < 4,5 LDL-Ch < 2,5 Triglicerid <1,7 HDL-Ch >1,0 (ffi) >1,3 (nő)	Ch < 5,0 LDL-Ch <3,0 Triglicerid <1,7 HDL-Ch >1,0 (ffi) >1,3 (nő)
<p>Ha életmód-változtatás után a lipoprotein-lipid-értékek a célérték felett maradnak, vagy a kardiovaszkuláris tünetektől mentes állapotban a kockázat $\geq 5\%$ (SCORE táblázat), akkor gyógyszeres kezeléssel való kiegészítés javasolt. Primer terápiás cél az LDL-koleszterin, melynek csökkentésében hypercholesterinaemia esetén a sztatinok, illetve sztatin és ezetimib alkalmazása preferálandó. Amennyiben hypertriglyceridaemia észlelhető, anyagcsere-állapottól függően kombinációs antilipidaemiás terápia választandó (sztatin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, ω-3 zsírsavak).</p> <p>A célérték elérésének prioritása mellett kívánatos az LDL-Ch szintjének $>50\%$-os csökkentése az atherosclerosis regressziójának eléréséhez, intenzív sztatin- vagy kombinációs terápiával.</p> <p>Akut coronaria szindróma és stroke esetén a Ch-értéktől függetlenül intenzív, hatékony sztatinkezelés javasolt.</p>		

1. ábra. Lipoprotein lipid célértékek (mmol/l) a kardiovaszkuláris rizikó függvényében.

AZ EREK BETEGSÉGEI

Dr. Járai Zoltán

Semmelweis Egyetem AOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Terjedelmi okok miatt az erek betegségei közül prognosztikai szempontból kiemelkedő jelentőségű kórkép, az alsó végtag verőereinek atherosclerotikus megbetegedései kerülnek ismertetésre.

A perifériás verőérbetegség (arteriosclerosis obliterans, ASO)

Definíció

Az alsó végtagok artériáinak szűkülésével járó betegséget obliteratív verőérbetegségnek (perifériás verőérbetegség, PAD) nevezzük. Leggyakoribb oka az atherosclerosis. A betegség progresszív lefolyású, a kezdeti tünetmentes (Fontaine I.) stádiumba tartozik a betegek többsége, kortól függően akár 60–75%-a. A folyamat előrehaladtával a keringés nem képes a szöveti oxigénigényt biztosítani. Ez enyhébb esetben claudicatio intermittenshez (Fontaine II stádium), súlyosabb esetben szöveti károsodáshoz, kritikus végtagischaemiához vezet (Fontaine III és IV., I. táblázat). A népesség kisebb részét érintő, azonban súlyossága és veszélyessége miatt kiemelkedő jelentőségű krónikus kritikus végtagischaemiáról (krónikus KVI) beszélünk az alábbi három állapot valamelyikének fennállása esetén:

- Több mint két hete fennálló, tartósan visszatérő és rendszeres fájdalomcsillapítást igénylő nyugalmi ischaemiás fájdalom.
- Boka magasságában mért szisztolés vérnyomás ≤ 50 Hgmm (öregüjjon mért szisztolés vérnyomás ≤ 30 Hgmm).
- Ischaemiás fekély vagy gangraena a lábon.

Ezekhez az állapotokhoz a PAD progressziója, súlyos fokú thrombangiitis obliterans és diabeteses angiopathia vezet a leggyakrabban.

Epidemiológia, prognosztikai jelentőség, kockázati tényezők

A PAD gyakori, előfordulási aránya a korral párhuzamosan ugrásszerűen nő. Átlagos prevalenciája kb. 6–12% körüli. A Framingham vizsgálatban az objektív boka/kar index és a pulzusgörbe elemzése alapján megállapított prevalenciája 60 éves kor alatt 2,5%, 60–69 év között 8,3%, 70 év felett, pedig 18,8% volt.

A PAD jelentős mértékben, egyéb kockázati tényezőktől (dohányzás, dyslipidaemia, hypertonia) függetlenül fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot. Az éves kardiovaszkuláris eseményráta (szívizom-infarctus,

ischaemiás stroke, vaszkuláris halálozás) nem súlyos perifériás verőérbetegségben kb. 5–7%. A betegek 30%-a a diagnózist követő első 5 évben, míg ¼-e 15 éven belül vagy meghal, vagy valamilyen akut kardiovaszkuláris megbetegedést szenved el. A halálozás – mely függ a PAD súlyosságától – főleg coronariabetegség (kb. 40–60%-ban) és stroke következménye (10–20%). A kritikus végtagischaemiában szenvedő betegek 25–40%-a egy éven belül meghal (!). Ennek alapján indokoltnak tűnik, hogy a PAD a kardiovaszkuláris kockázatbecslés egyik fontos szempontja legyen.

Az atherosclerotikus érbetegségek kockázati tényezői érterülettől függetlenül sok tekintetben azonosak. A legfontosabb kockázati tényezők a következők:

1. Befolyásolható tényezők:

- dohányzás,
- diabetes mellitus,
- dyslipidaemia,
- hypertonia,
- hyperhomocysteinaemia,
- gyulladás (nagy szenzitivitású C-reaktív protein),
- hiperviszkozitás.

2. Nem befolyásolható tényezők:

- kor,
- férfi nem,
- rassz (fekete bőrűekben gyakoribb, mint fehérekben).

Tünettan

Claudicatio intermittens esetében az érintett végtagban járás közben izomfájdalom jelentkezik, amely bizonyos távolság megtételét követően (dysbasiás távolság) megállásra készíti a beteget. A fájdalomra jellemző a lokalizáció, a reprodukibilitás és a pihenésre bekövetkező gyors megszűnés (első leírás: Char-

1. táblázat. A PAD stádiumbeosztása – Fontaine-féle beosztás

Stádium	Klinikai állapot
I.	Tünetmentes
II.a.	Enyhe claudicatio intermittens (dysbasiás távolság >200 m)
II.b.	Kp. súlyos-súlyos claudicatio intermittens (dysbasiás távolság <200 m)
III.	Nyugalmi fájdalom
IV.	Ulcus/gangraena

cot, 1858). Magas obliteráció esetén (aorta bifurcatio magasságában: ún. Leriche-szindróma) a járáskor jelentkező panaszok mellett fartáji fáradtság, szexuális funkciózavarok is jelentkezhetnek.

Kórisme

A diagnózis gyanúját a típusos tünetek, jellemző fizikális eltérések és a kockázati tényezők vetik fel, ezt követően az első végzendő vizsgálat (szűrővizsgálat) az alsó végtagi artériás Doppler-vizsgálat (boka-kar index meghatározása). Fontaine II.b vagy súlyosabb stádiumok esetében a revaszkularizáció szükségessége merül fel, melynek megtervezéséhez egyéb képalkotó (CT/MR-angiográfia, hagyományos DSA) eljárások szükségesek.

Kezelés

Az érbetegek hosszú távú életkilátásait alapvetően a kockázati tényezők határozzák meg. Ezért a PAD kezelésében a betegség tüneteinek enyhítése, a funkcionális status javítása, a progresszió megállítása és/vagy a revaszkularizáció biztosítása mellett a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése alapvető. Ennek eszközei:

- dohányzás abbahagyása,
- testtömegcsökkentés (BMI <25 kg/m², haskörfogat <102 cm [férfi], <88 cm [nő]),
- a diabetes kontrollja (HBA_{1c} <7,0%),
- vérnyomás-kontroll (<140/90 Hgmm, diabetes mellitus, vagy nephropathia fennállása esetén: <130/80 Hgmm),
- zsírsanyagcsere-kontroll (LDL <2,5 mmol/l, TG <1,7 mmol/l).

A tünetek enyhítésének és a funkcionális stádium javításának belgyógyászati, konzervatív kezelési eszközei:

- mozgásterápia,
- thrombocitaaggregáció-gátlás (minden érbetegnek indokolt adni),
- a hemoreológiai tényezők javítása (prostaglandinanalóg, pentoxifyllin, hemodilúció).

Ígéretnes preklínikai és korai klinikai adatok vannak vaszkuláris endoteliális növekedési faktorról (VEGF), illetve csontvelői őssejt beültetésével.

Akut kritikus végtagischaemia

Definíció

Akut kritikus végtagischaemia (akut KVI) alatt a végtagi perfúzió hirtelen csökkenését értjük. Súlyos esetben végtagot veszélyeztető állapot alakulhat ki.

Epidemiológia

Érsebészeti centrumokban a műtéti indikációk 10–20%-át teszi ki az akut KVI, melynek incidenciája 4–17/100000 lakos /év, jellemzően 70 év kor felett. A kórkép hátterében kb. fele részben embólia, fele rész-

ben trombózis áll (növekvő számban graft-trombózisok). A végtagi embolizációk között a leggyakoribb a femoralis-embolizáció (43%), ezt követi az iliacasintű (18%), az aorta (16%), poplitealis (15%) embolizáció és mindössze az esetek 8%-ában alakul ki felső végtagi embólia. Akut trombózis leggyakoribb helye az arteria femoralis superficialis (kb. 60%).

Kockázati tényezők

Már meglévő PAD, pitvarfibrilláció, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, szívizom aneurysma, éreaneurysma, fokozott trombózishajlammal járó kórképek (elsődleges és másodlagos thrombophiliák), korábbi rekonstruktív érműtét egyaránt kockázati tényezőt jelent.

Tünettan

Az akut kritikus végtagischaemia tüneteire világszerte az 5P megjelölést alkalmazzák: pain, pallor, pulselessness, paralysis, paresthesia (= fájdalom, sápadtság, pulzushiány, mozgás- és érzékszavar). Trombózis leggyakrabban már meglévő PAD mellett alakul ki, ilyenkor az esetek többségében meglévő kollaterális hálózat miatt a klinikai kép nem olyan drámai, mint akut embolizációnál.

Kórisme

Az esetek döntő többségében a diagnózis már a klinikai kép alapján felállítható.

Kezelés

Műtéti/intervenciós.

Prognózis

Az akut trombózis rosszabb prognózist jelent a végtag, az embólia rosszabb prognózist jelent a beteg túlélése szempontjából. Végtagi embólián átesett betegek 5 éves túlélése 17% körül van, trombózis esetében ez az arány 44%. Ugyanakkor trombózis esetében a korai amputációk aránya kb. 26%, szemben az embólia esetében észlelt kb. 10%-kal.

Ajánlott irodalom

1. Fowkes G and the Ankle Brachial Index Collaboration: Ankle Brachial Index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality. JAMA, 2008; **300**(2): 197-208.
2. Nemes Attila (szerk): A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság irányelvei. In: Nemes Attila (szerk.): Angiológiai Útmutató. Medition Kiadó, Budapest, 2009.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007; **45**(1): S5A-S67A.

A MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG

Dr. Nádházi Zoltán

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A különböző statisztikák egyértelműen bizonyítják a magasvérnyomás-betegség széleskörű elterjedtségét. A teljes felnőtt lakosságra vonatkoztatva a hypertonia gyakorisága Európában 35–55% közötti. Tehát minden második-harmadik felnőtt hypertóniás! Éppen ezért a magas vérnyomással kapcsolatos diagnosztikus és terápiás kérdésekkel nem csak a belgyógyász, kardiológus és háziorvos, hanem az orvostársadalom széles rétegei találkoznak. Elkerülhetetlen, hogy ne kezeljen hypertóniás beteget az alatóorvos, az intenzív osztályon dolgozó specialista, a reumatológus, a sebész stb. Többek között ezért is fontos, hogy a hypertonia etiológiájával és korszerű kezelésével kapcsolatos kérdések, ajánlások széles körben ismeretek legyenek.

A hypertonia kezelésével kapcsolatban alapvetően két kérdésre kell választ adnunk.

1. Milyen mértékben, milyen célértékgig szeretnénk/ kell csökkenteni az emelkedett vérnyomást?
2. Milyen módszerekkel/gyógyszerekkel/terápiás eljárásokkal érhetjük ezt el?

Mindezekkel összefüggésben az elmúlt 35–40 év óriási változásokat hozott.

A hypertonia kezelésének történetéből

A XX. sz. első felében az emelkedett vérnyomás csökkentését még szükségtelennek, sőt károsnak tartották. Az 1930-as években Hay még ezt írta: „A legnagyobb veszély egy magas vérnyomású ember számára, ha ezt fölfedezi, mert bizonyosan lesz olyan örült, aki megpróbálja azt csökkenteni.” A 1940-es és 50-es években egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy összefüggés van a maga vérnyomás és a szív- és érrendszeri betegségek, mindenek előtt az agyi „események” között. Ez a felismerés tette fontossá, tette terápiásan értékessé az antihipertenzív gyógyszereket. Az 1970-es évek legelfogadottabb belgyógyászati tankönyvében a Magyar I. – Petrányi Gy. szerkesztette „A belgyógyászat alapvonalai” című könyv 1974-es kiadásában még ez szerepel: „...egyelőre vitatott, hogy mit tekintünk a normális érték felső határának, és mikor kezdjük el gyógyítani a hipertenziót.” „Ha valaki 60 évesnél idősebb és vérnyomása a szokásos életmódja mellett a 170/90 Hgmm értéket nem haladja meg, s emellett subjektív panaszai nincsenek, akkor az antihypertenziós kezelés általában nem szükséges.” (1037. old.) A még jelenleg is praktizáló orvosok egy része megélhetette a reserpin (Rausedyl), reserpin+hydrochlorothiazid

(Erpozid), a guanethidin (Sanotensin), debrisoquin (Tendor), illetve a metil-dopa (Dopegyt) indikációs körének jelentős beszűkülését. Az elmúlt 50 évben pedig megjelentek a napjainkban is használatos antihipertenzív készítmények első képviselői: 1958 – hydrochlorothiazid, 1963 – verapamil, 1964 – furosemid, 1965 – propranolol, 1975 – nifedipin, 1977 – prazosin, 1981 – captopril, 1991 – moxonidin, 1995 – losartan.

Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy az egyes antihipertenzív szerek vérnyomáscsökkentő hatásához nem fér kétség, azonban tartós alkalmazásuk esetén több hátránnyal, mint előnnyel jár. Ennek volt az betudható, hogy az ún. rövid hatású dihidropiridin (DHP) Ca-antagonisták (pl. nifedipin) forgalmazását fel kellett függeszteni. A 2003-ban publikált amerikai „Hypertonia ajánlás”, a JNC-7 a magas vérnyomás kezelésére elsősorban a második generációs béta-blokkolókat és a „klasszikus” thiazid-diuretikumokat javasolja. Ezzel szemben az elmúlt években napvilágot látott vizsgálati eredmények, elemzések alapján a jelenleg is elterjedten alkalmazott béta₁-szelektív, ún. második generációs béta-blokkolókkal mint antihipertenzív szerekkel kapcsolatban számos kérdés, sőt kétely merült fel. Ugyanakkor óriási jelentőséggel bír, s ezt az elmúlt 10–15 évben elvégzett vizsgálatok eredményei egyértelműen bizonyítják, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitásának gátlására képes ACE-gátlók és ARB-k megjelenése.

Időközben az is kiderült, hogy a fiziológiást meghaladó vérnyomásértékek csökkentésének mértékét elsősorban a kimutatható rizikófaktorok, társbetegségek és szövödmények súlyossága kell hogy meghatározza. Így született meg az ún. terápiás célérték fogalma. A kórosan magas vérnyomás csökkentésének szükségessége ma már nem kérdés. A megfelelő antihipertenzív terápia ugyanis a szívelégtelenség kockázatát 45–50%-kal, az agyi „történések” bekövetkeztének valószínűségét mintegy 40%-kal, és a szívinfarctus gyakoriságát kb. 25%-kal csökkenti. Az eredményesség érdekében a következő határértékek elérése szükséges:

- Hypertóniás populáció (izolált szisztolés hypertonia esetén is): RR < 140/90 Hgmm.
- Hypertonia mellett kimutatható további kórállapotok: RR < 130/80 Hgmm (metabolikus szindróma, diabetes mellitus, coronariabetegség, stroke utáni állapot, nephropathiák, krónikus veseelégtelenség).

- Diabeteses, hypertoniás nephropathia esetén, ha a proteinuria >1 g; RR <125/75 Hgmm.

A célvérnyomás-értékek eléréséhez ún. életmód-változtatást (nem gyógyszeres kezelés) javasolhatunk, illetve gyógyszeres kezelést alkalmazhatunk. (Szerencsés és ritka esetekben a magas vérnyomást fenntartó elsődleges kórfolyamat szanálásával a hypertoniát gyógyíthatjuk.)

Életmód-változtatás

Az életmód-változtatás minden hypertoniás beteg számára alapvető fontosságú lenne. A javasolt ajánlások betartásával ugyanis a vérnyomás érdemben (5–20 Hgmm) csökkenthető. Lényege az emberi szervezetet érő káros, ártalmat kiváltó, gyakran vérnyomásemelő hatások mérséklése/szanálása, illetve a fiziológiás szervi működést elősegítő tevékenységek szorgalmazása. Ennek keretében szükséges a magas glikémiás indexű szénhidrátokban és kalóriában szegény, alacsony zsírtartalmú étrend betartása, s ezzel összefüggésben az ideális testsúly elérése/fenntartása (BMI <25 kg/m²). A betegek étrendje elsősorban zöldségeket, gyümölcsöket, teljes kiőrlésű gabonaféléseket, zirszegény tejtermékeket, halakat, sovány húsokat tartalmazzon. A konyhasóbevitel ne haladja meg a napi 6 g-ot. Törekedni kell a fokozott kalcium-, kálium- és magnéziumbevitelre. A napi alkoholfogyasztást meg kell szorítani (férfiak esetében <30 g,

fel nőtt hölgyek esetében <20 g). Egyértelmű az izotóniás, az aerob kapacitás 70%-át meg nem haladó, rendszeres (hetente minimum négyszer, de még jobb, ha minden nap; 30–60 perces időtartamban) fizikai aktivitás (pl. futás, úszás, kerékpározás) kedvező élet-tani hatása. Az utóbbi évek vizsgálatai szerint a napi, legkevesebb 800 NE D-vitamin fogyasztása hypertoniás betegekben szignifikáns mértékben csökkentheti a kardiovaszkuláris események bekövetkeztének kockázatát. Természetesen kerülni szükséges az ismert, további exogén kardiovaszkuláris rizikófaktorokat (pl. dohányzás, stresszes életmód stb.).

Mindenképpen megjegyzésre méltó, hogy bár az eredményes antihypertenzív kezelés részét képező életmód-változtatás fontosságához kétség nem fér, korrekt betartásával csak a legritkább esetekben találkozhathatunk.

A hypertonia gyógyszeres kezelésének néhány alapeve

Talán a legfontosabb! Nem a hypertoniát, hanem a hypertoniás beteget kezeljük, akinek a magas vérnyomás mellett további rizikófaktorai, társbetegségei, s esetlegesen már a hypertonia okozta szövődményei is vannak. Mindezekről függ ugyanis a terápiás célérték, a gyógyszeres kezelés megkezdésének ideje, illetve az alkalmazott antihypertenzív szerek milyensége (1. táblázat).

Systolés vérnyomásérték	120–129	130–139	140–159	160–179	>180
Diaszolés vérnyomásérték	80–84	85–89	90–99	100–109	>110
KOCKÁZATI ÁLLAPOT / VÉRNYOMÁS	Normális vérnyomás	Emelkedett-normális vérnyomás	Hypertonia 1. fokozat	Hypertonia 2. fokozat	Hypertonia 3. fokozat
Nincs rizikófaktor	Nincs vérnyomást befolyásoló beavatkozás	Nincs vérnyomást befolyásoló beavatkozás	Több hónapos életmód-változtatás, azután gyógyszeres kezelés is	Több hetes életmód-változtatás, azután gyógyszeres kezelés is	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás
1–2 rizikófaktor	Életmód-változtatás	Életmód-változtatás	Több hetes életmód-változtatás, azután gyógyszeres kezelés is	Több hetes életmód-változtatás, azután gyógyszeres kezelés is	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás
3 vagy több rizikófaktor, metabolikus szindróma, szervkárosodás	Életmód-változtatás	Életmód-változtatás és a gyógyszeres kezelés megfontolása	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás
Diabetes mellitus	Életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás
Megállapított kardio-cerebro-vaszkuláris és/vagy vesekárosodás, súlyos obstruktív alvászavar, apnoe szindróma	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnal gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás

A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Hypertonia és Nephrologia. 2009; 13 (S2): 81-168. (102.old.)

1. táblázat. A hypertonia kezelése: általános elvek

Nem szabad elfelejteni, hogy a hypertonia lehet következményes is! A lehetséges elsődleges megbetegedéseket (renális, endokrin, kardiovaszkuláris stb.) vizsgálatokkal ki kell zárni! A kivizsgálás keretében további rizikófaktorokat, társbetegségeket, szövődményeket kell keresni.

A vérnyomásemelő gyógyszerek (glukokortikoidok, anabolikus szteroidok, nem-szteroid gyulladásgátlók, fogamzásgátlók, cyclosporin stb.) adását, amennyiben lehetséges, fel kell függeszteni.

A gyógyszeres kezelés megkezdésekor fontos tudni, hogy egy adott antihipertenzív szer ún. standard dózisa jól reagáló betegeknél (ún. reszponderek) legfeljebb 20/10 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést eredményez. Éppen ezért, amennyiben a beteg vérnyomása a kívánatos célértéket több, mint 20/10 Hgmm-rel haladja meg (és/vagy nagy a kardiometabolikus kockázat, esetleg már szervi szövődmények is kimutathatók) kombinált antihipertenzív kezelés indítása javasolt. Azt is érdemes tudni, hogy a hypertoniás betegpopulációban a reszponderek aránya egy adott antihipertenzív szerre vonatkoztatva kb. 40%.

Egy antihipertenzív készítmény standard dózisa-nak duplázása további, kb. 20%-kal csökkenti a vérnyomást!

Csak olyan antihipertenzív szer javasolható, amely elnyújtott (retard) hatású. Ennek ugyanis számos előnye van. A kezelés indításakor az adott gyógyszer legkisebb, de már hatásos dózist szükséges adni. A terápiás választól függően a gyógyszeradag emelhető, de nem a maximális dózisig! Amennyiben a vérnyomáscsökkenés mértéke a dózisémelés után sem kielégítő, újabb antihipertenzívum beiktatása válik szükségessé. Az esetek kb. 70%-ában ugyanis a monoterápia nem elegendő! Az ún. fix kombinációk több szempontból is előnyösek lehetnek.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttadását a fentiek mellett a továbbiak is indokolják:

- az antihipertenzív hatás felerősödik;
- kisebb gyógyszerdózisokkal és gyorsabban érhető el a célvérnyomás;
- kevesebb mellékhatás jelentkezik;
- a kedvezőtlen gyógyszerhatások kiküszöbölhetőek;
- a kedvező hatások felerősíthetők. (pl. szervprotektív, szövődmények, társbetegségek figyelembevétele).

A vérnyomást mielőbb normalizálni kell. Ez azonban számos további tényező figyelembevétele mellett történjen. Súlyos micro- és macroangiopathia fennállása esetén a túlságosan gyors vérnyomáscsökkenés ugyanis (élet)veszélyes szervi perfúziós zavarokat okozhat. Továbbá gondolni kell az időskorban nem ritka ortosztatikus hypotoniára való hajlamra is!

A rendelkezésünkre álló antihipertenzív gyógyszer-családok egyes képviselőinek a kiválasztásakor rendkívül fontos annak eldöntése, hogy a magas vérnyomás mellett még milyen rizikófaktorok, társbeteg-

ségek és/vagy szövődmények mutathatók ki. Hiszen pl. hypertonia és szívelégtelenség együttes fennállása esetén az ACE-gátló (esetleg az ARB), a béta-blokkoló és szükség esetén a diuretikum alkalmazása részesítendő előnyben. Ezzel szemben egy stroke-n átesett, hypertoniás beteg esetében egy DHP Ca-antagonista adása sokkal előnyösebb lehet.

Egy gyógyszer adásával elérhető terápiás eredményességet, a vérnyomás csökkenés mértékén túl számos egyéb paraméter meghatározásával jellemezhetünk. Az elmúlt években, a hypertonia kezelésével összefüggésben újabb, a érrendszer funkcionális és strukturális állapotával korreláló hemodinamikai jellemzők (centrális vérnyomás, a pulzushullám terjedési sebessége, artériás stiffness) mérésének lehetősége valósult meg. Nagy valószínűséggel ezek is olyan értékek lesznek (lehetnek), amelyekből következtetni lehet a kórfolyamat előrehaladottságára, a kardiovaszkuláris státusra, és a terápia eredményességére. A napjainkban is alkalmazott antihipertenzív gyógyszerek ilyenén hatásában is jelentős különbségek fedezhetőek fel.

Egy adott beteg esetében a vérnyomáscsökkentő terápiára gyakran évekig-évtizedekig szükség van. Éppen ezért nem mellékes, hogy egy antihipertenzív szer hosszú távon milyen mellékhatásokat okoz (l. pl. a béta-blokkoló és a thiazid-diuretikumok diabetest kiváltó hatását).

Néhány gondolat a gyógyszeres antihipertenzív kezeléstről

Napjainkra világossá vált, hogy a hypertonia kiváltotta kardiovaszkuláris remodeláció létrehozásában a fokozott aktivitású RAAS (illetve sympathoadrenalis rendszer) meghatározó szerepet játszik. Éppen ezért nem meglepő, hogy a RAAS-gátlói (ACE-gátlók, ARB-k, antialdoszteron hatású készítmények, s újabban a direkt renin-gátlók) a szív- és érrendszeri megbetegedések számos formájában kiváló eredménnyel alkalmazhatók. Ezt a már befejezett számtalan tanulmány egyértelműen bizonyítja. Az ACE-gátlók – állatkísérletes és klinikai tanulmányok szerint – többek között, a RAAS aktivitásának gátlása révén csökkentik a vérnyomást, sympatholytikus aktivitással bírnak, akadályozzák a szívizom és érrendszeri sejtproliferációt, lassítják a balkamra-hypertrophia kialakulását, illetve a kardiovaszkuláris remodeláció folyamatát, továbbá gátolják a thrombocytáaggregációt és elősegítik a fibrinolízist. Alkalmazásukkor csökken a folyadék- és nátriumretenció, a káliumvesztés, s az aldoszteron hatással összefüggésben megfigyelhető intenzívebb fibroblaszt aktivitás. Emellett további kedvező hatásaikat is feltételezik, (illetve részben már bizonyították): direkt és indirekt úton fokozzák az NO-termelést, emelik a bradikininszintet, gátolják a necrosist és az apoptosist, javítják az endothelfunkciót, csökkentik az intraglomeruláris nyomást,

az inzulinrezisztenciát, az oxidatív stresszt stb. Az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatásuktól függetlenül, egyéb kedvező tulajdonságai is hozzájárulnak a szívelégtelenség, a szívizom-infarctus, az obliteratív verőérbetegségek, a különböző nephropathiák stb. kezelése során megfigyelhető morbiditás- és mortalitáscsökkentéshez. Vérnyomáscsökkentéstől függetlenül protektív hatásukat bizonyítják az ún. preventációs vizsgálatok (HOPE, EUROPA), illetve azok a tanulmányok, amelyekben az ACE-gátlók (vagy az ARB-k) csökkentették a diabeteses esetek számát (CAPPP, ALLHAT, ASCOT, CHARM). Hasonlóképpen, most már egyértelmű bizonyítékaink vannak abban a tekintetben is, hogy az ARB-k eredményesen alkalmazhatók, amennyiben szívelégtelenség, postinfarctusos vagy stroke utáni állapot, angina pectoris, pitvarfibrillációs arhythmia, diabeteses vagy egyéb eredetű nephropathia, metabolikus szindróma mutatható ki. Nem véletlen tehát, hogy ezek a szerek (ACE-gátlók és ARB-k) a hypertoniához társuló számos társbetegség és/vagy szövődmény fennállásakor az első helyen javasolható készítmények közé tartoznak. Ez indokolja, hogy a legtöbb, gyógyszerári forgalomban megtalálható, korszerű, fix antihipertenzív gyógyszer-kombináció egyik összetevője ACE-gátló vagy ARB.

Az elmúlt években a RAAS aktivitását más támadásponton csökkentő újabb készítmények, a direkt reningátlók is forgalomba kerültek. Első, a gyakorlatban is alkalmazott képviselőjük az aliskiren. Napi 150–600 mg-os dózisban alkalmazva tartósan csökkenti a vérnyomást. Az eddig megismert vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy kedvező hatásai vannak szívelégtelenség, illetve balkamra-hypertrophia, továbbá diabeteses nephropathia/proteinuria fennállása esetén.

Az 1990-es évek közepén a dihidropiridin Ca-antagonistákat számos kritika érte. A későbbi vizsgálatok, retrospektív analízisek azonban bebizonyították, hogy a betegek terápiás kilátásait csak az ún. rövid-hatású DHP Ca-antagonisták befolyásolják kedvezőtlenül. (A szimpatikus idegrendszer aktivitását fokozó hatásuknál fogva ritmuszavarok, akut coronaria szindróma, stroke kialakulását segítik elő.) Azóta számos vizsgálat igazolta, hogy a retard hatású DHP Ca-antagonisták alkalmazása a morbiditást és mortalitást csökkenti. Jól ismert, markáns vérnyomáscsökkentő hatásuk mellett – állatkísérletes adatok szerint – serkentik az NO-termelést, erőteljes antioxidáns hatásuk van, gátolják a lipid-peroxidációt és a vaszkuláris simaizomsejt proliferációt/migrációt. (Ilyen képességeik több vonatkozásban is felerősítik az ACE-gátlók hatásait.) Az ACE-gátlók (vagy ARB-k) és a Ca-antagonisták együttadásának terápiás eredményességét az elmúlt években befejezett számos nagy, multicentrikus tanulmány is alátámasztotta. (Ez az oka annak, hogy újabban egyre több olyan fix kombináció jelenik meg a gyógyszerpiacon, amelynek egyik összetevője valamilyen DHP Ca-antagonista.)

Nem szabad megfeledkeznünk a Ca-antagonisták másik családjáról, a fenilalkilaminokról (verapamil) sem. A DHP-ektől sok vonatkozásban eltérő, számos tekintetben a béta-blokkolókra jellemző, a klinikumban gyakran és eredményesen felhasználható tulajdonságaik (vazodilatációt kiváltó, pulzusszámot csökkentő, antiarhythmias hatás stb.) vannak. Emiatt több indikációs körben is alkalmasak a béta-blokkolók helyettesítésére.

A diuretikumok közül antihipertenzív szerként elsőként általában a thiazid-típusú vízhajtókat adjuk. Előnyös tulajdonságaik mellett – mindenekelőtt tartós alkalmazásuk során – kedvezőtlen hatásaikkal is szembesülhetünk. Elősegítik az ún. „új keletű” diabetes mellitus kialakulását (még az alacsonynak mondott napi 12,5 mg-os dózisban is!), ronthatják a lipid- és szénhidrátháztartást, fokozhatják/manifestálhatják az erectilis diszfunkciót, emelik a szérumban húgysavszintjét stb. Mindezek a negatívumok kevésbé mondhatók el egy módosított thiazid-vegyületről, az indapamidról. Az eddig befejezett, indapamiddal folytatott vizsgálatok legalábbis ezt mutatják.

Az elmúlt években a „klasszikus”, nagy, antihipertenzív gyógyszer-családok közül a legtöbb kérdés (és kétély) a béta-blokkolókkal kapcsolatban merült fel. A retrospektív elemzések és metaanalízisek alapján ugyanis megkérdőjelezhetővé vált a béta₁-szelektív béta-blokkolók organoprotektív hatása. Emellett ezek a szerek kétség kívül számos (és jelentős) mellékhatással bírnak. Rontják a szénhidrát-háztartást, növelik a diabeteses esetek számát, fokozzák az erectilis diszfunkciót, ingerképzési és ingerületvezetési zavarokat, alvászavarokat, bőrtüneteket stb. okozhatnak. Mindezek miatt több ország nemzeti Hypertonia Társasága a béta-blokkolókat mint antihipertenzív szereket az ajánlási sorban meglehetősen hátra sorolta. Van azonban néhány olyan tény, amelyekről nem szabad megfeledkezni! Pl. ezekben az ún. „hypertonia-tanulmányokban” béta-blokkolóként szinte majdnem minden esetben a béta₁-szelektív atenolol szerepelt. Ez pedig azt jelenti, hogy ezeket a megállapításokat csak az atenololra, illetve legfeljebb, a második generációs béta-blokkolókra vonatkoztathatjuk. Nem tekinthetjük tehát érvényesnek a harmadik generációs, vazodilatátor képességgel rendelkező adrenerg-gátlókra (carvedilol, nebivolol). Továbbá, a béta₁-szelektív, második generációs béta-blokkolók kedvező hatása a szívelégtelenség, az akut szívizom-infarctus, a postinfarctusos állapot kezelésében megkérdőjelezhetetlen. Az újabb, ún. harmadik generációs béta-blokkolók pedig olyan tulajdonságokkal is rendelkeznek (értágulat kiváltása, szabadgyök-kötés stb.), amelyek pl. metabolikus szempontból, a klasszikus béta-blokkolók hatásainál lényegesen kedvezőbbek.

Az előzőekben, kissé részletesebben említett antihipertenzív gyógyszer-családok mellett a mindennapi gyakorlatban további vérnyomáscsökkentő készítményeket is alkalmazunk. Közéjük tartoznak az

alfa₁-blokkolók (doxazosin, prazosin, terazosin stb.), a közvetlen vazodilatátorok (dihidralazin), a centrális alfa₂-receptor-agonisták (alfa-metildopa, guanfacin), az imidazolin₁-agonisták (moxonidin, rilmenidin), továbbá a centrális szerotonin-agonista és perifériás alfa₁-receptor-gátlók (urapidil). Ezeknek a hatóanyagoknak az alkalmazására is nem ritkán sor kerül, hiszen a javasolt, meglehetősen alacsony terápiás célszámok elérése gyakran teszi szükségessé többszörös kombinációk összeállítását. Az orvos számára a terápiás fegyvertár sokszínűsége mindenképpen jó, hiszen ez lehetőséget teremt az adott betegre szabott, kifinomult antihipertenzív kezelés összeállítására.

Ezek után erősen elgondolkodtató, hogy a hipertónia etiológiájával és kezelésével kapcsolatos ismer-

etek bőséges tárháza, és a nagyszámú hipertóniás beteg kezelése során megszerezhető napi gyakorlat ellenére az antihipertenzív terápia eredményessége még napjainkban is komoly kívánnivalókat hagy maga után.

Irodalom

1. **Tulassay Zs (szerk.):** A belgyógyászat alapjai. Medicina Budapest, 2007.
2. A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2009; **13(S2):** 81-168.

AZ AKUT CORONARIA SZINDRÓMA KEZELÉSE – 2010

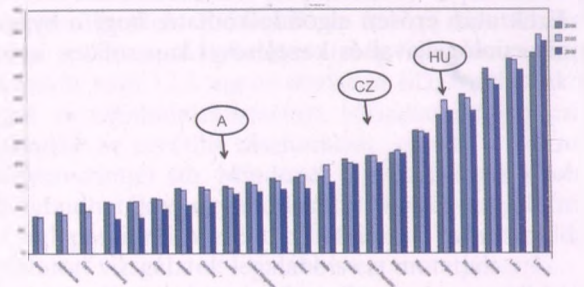
Dr. Merkely Béla

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ, Budapest

Akut coronaria szindróma 2010

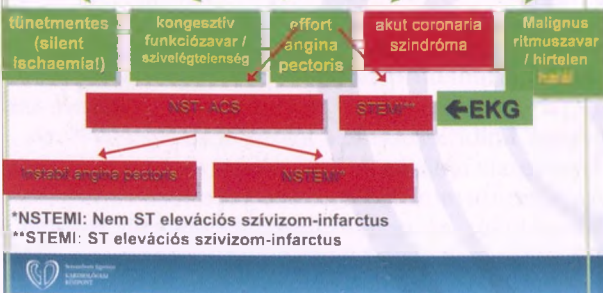
- Helyünk Európában
- Helyszíni ellátás
- Újdonságok a STEMI és az NSTEMI ellátásában
- Mi a helyzet a clopidogrellel?

Az ischaemiás szívbetegség okozta halálozás/100000 lakos 2004–2006



STEMI

Ischaemiás szívbetegség klinikai formái



ESC STEMI guideline 2008

Alapelvek:

- korai diagnózis,
- reperfüziós kezelés, amint lehet,
- optimális másodlagos prevenció,

ESC STEMI guideline 2008

Fő változások a 2003-as ajánláshoz képest:

- korai prehospitalis diagnózis → "triage" → network,
- PCI vagy trombolízis,
- anti-trombotikus kezelés,
- primer PCI-ben nem részesült betegek koronarográfiája,
- másodlagos prevenció.

ESC STEMI guideline 2008

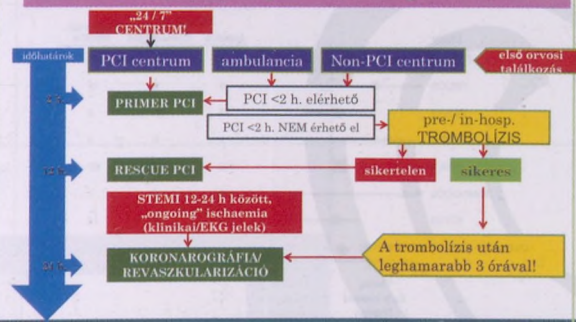
Korai prehospitalis diagnózis

o Helyszíni diagnózis

- Típusos mellkasi fájdalom
 - ST eleváció vagy valószínű új keletű BTSZB
- ELÉG A PRIMER DIAGNÓZISHOZ**
- Emelkedett nekroenzimek – nem kell az eredményt megvárni
 - Echokardiográfia: akut mellkasi fájdalom egyéb eredet kizárása

ESC STEMI guideline 2008

Korai prehospitalis diagnózis → "triage" → network

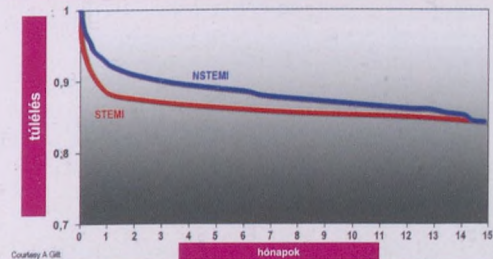


ESC STEMI guideline 2008

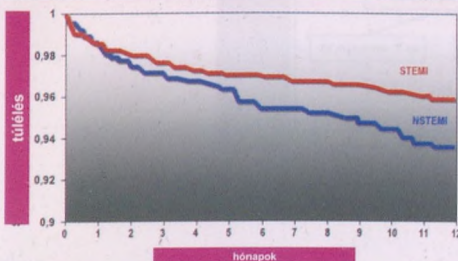
Hosszú távú kezelés

Aszpirin „örökre”	I	A	☺
Clopidogrel 75 mg 12 hónapig reperfüziótól független	I	A	☺
Clopidogrel 75 mg örökre ASA ellenjavallata esetén	I	A	☺
Antikoag. ter. (INR 2-3) ASA- és clopidogrel-intolerancia esetében	IIa	B	☺
P.os beta-blokkoló vérnyomástól és bal kamra-funkciótól függetlenül	I	A	☺
ACEI vérnyomástól és bal kamra-funkciótól függetlenül	IIa	A	☺
ARB vérnyomástól és bal kamra-funkciótól függetlenül ACEI-intolerancia esetében	IIa	B	☺
Szatin koleszterinszinttől függetlenül	I	A	☺
Influenza elleni védőoltás	I	B	☺

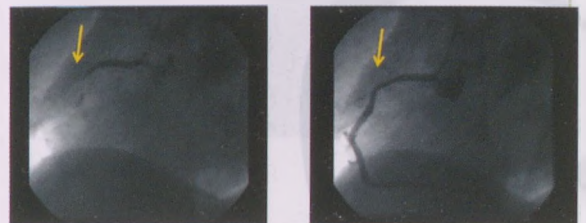
NSTEMI versus STEMI – kumulatív egyéves túlélés



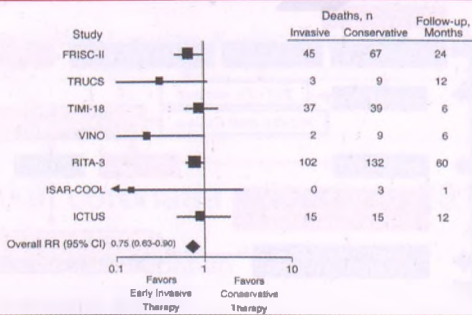
NSTEMI versus STEMI – egy éves túlélés kórházi elbocsátás UTÁN



STEMI – TELJES OCCLUSIO, SIKERES PCI



Relatív rizikó - összehalozás
korai invazív kezelés vs. konzervatív kezelés <2 év



NSTE-ACS GUIDELINE 2007
INVAZÍV KIVIZSGÁLÁS IDŐZÍTÉSE

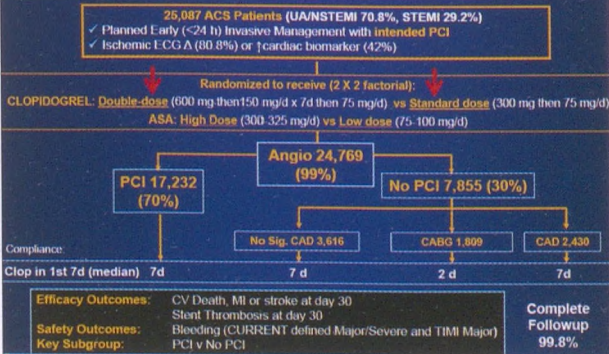
URGENS INVAZÍV
STRATÉGIA
(+ GPIIb/IIIa BL)

KORAI INVAZÍV
STRATÉGIA (<72 ÓRA)

ELEKTÍV ISCHAEMIA
VEZÉRELTE

CLOPIDOGREL ACS-ben - dózis

CURRENT Study Design, Flow and Compliance



CLOPIDOGREL ACS-ben - dózis

CURRENT Clopidogrel: Double vs Standard Dose Primary Outcome and Components

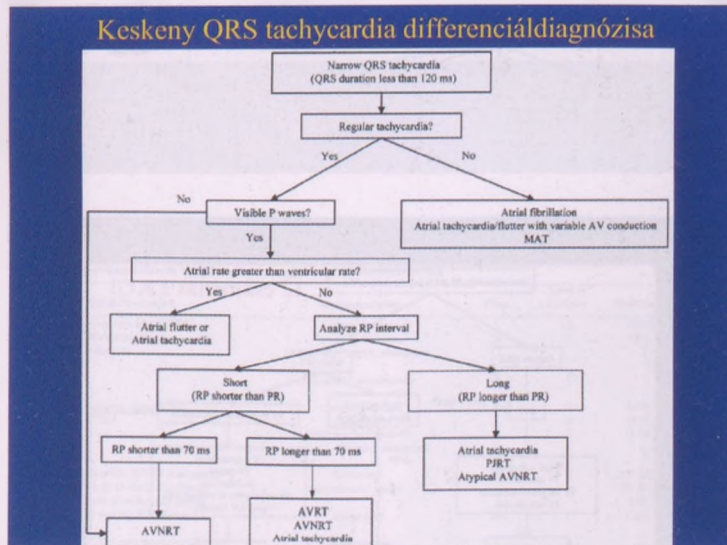
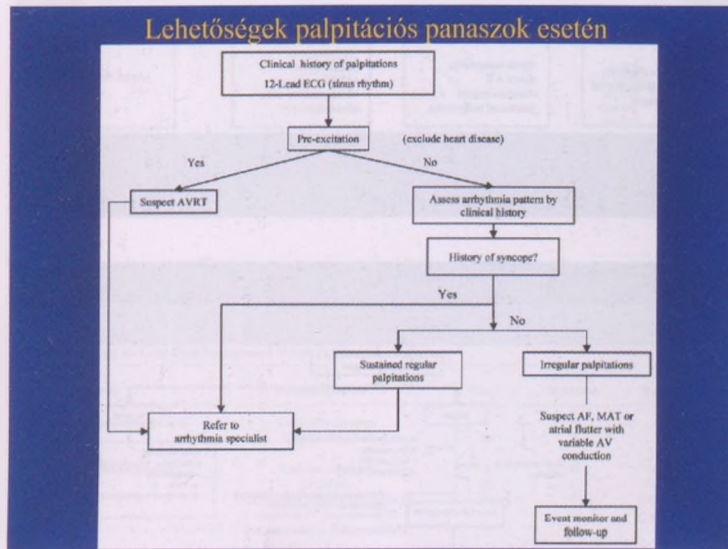
	Standard	Double	HR	95% CI	P	Intn P
CV Death/MI/Stroke						
PCI (2N=17,232)	4.5	3.9	0.85	0.74-0.99	0.036	0.016
No PCI (2N=7855)	4.2	4.9	1.17	0.95-1.44	0.14	
Overall (2N=25,087)	4.4	4.2	0.95	0.84-1.07	0.370	
MI						
PCI (2N=17,232)	2.6	2.0	0.78	0.64-0.95	0.017	0.025
No PCI (2N=7855)	1.4	1.7	1.25	0.87-1.79	0.23	
Stroke						
PCI (2N=17,232)	0.4	0.4	0.88	0.55-1.41	0.59	0.50
No PCI (2N=7855)	0.6	0.9	1.11	0.68-1.82	0.67	
Overall (2N=25,087)	0.5	0.5	0.99	0.70-1.39	0.950	

• Clopidogrel ACS-ben PCI esetén:
• Sajtó dózis 600 mg
• Standard dózis: min. egy héttel 150 mg
• Ha DES: ELETHOSSZIGLAN)

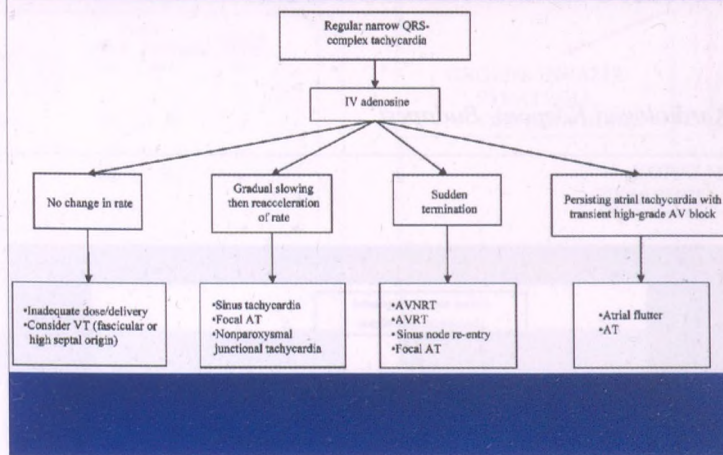
KATÉTERABLÁCIÓS TECHNIKÁK ALKALMAZÁSA SZÍVRITMUSZAVAROK KEZELÉSÉBEN

Dr. Gellér László

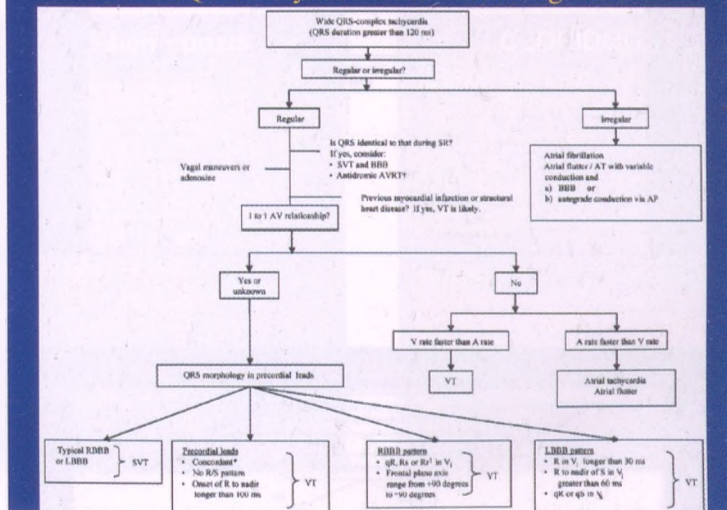
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ, Budapest



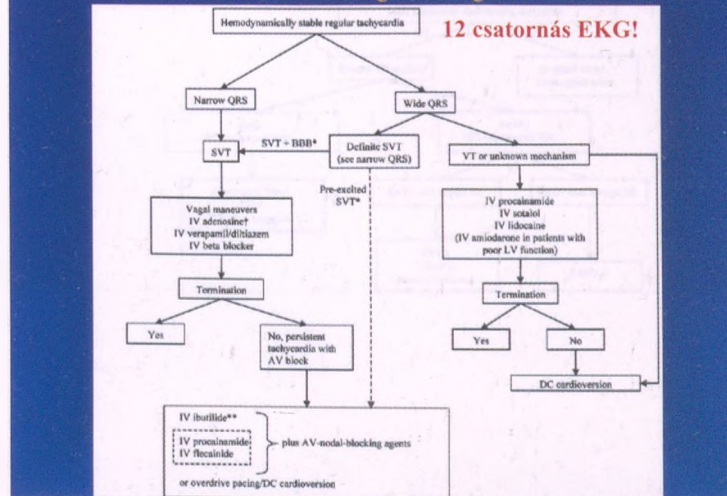
Keskeny QRS tachycardia adenozinra adott válasza alapján



Széles QRS tachycardia differenciáldiagnózis



Akut teendők hemodinamikailag stabil reguláris aritmia esetén



Fokális pitvari tachycardia terápiás ajánlás

Recommendations for Treatment of Focal Atrial Tachycardias*				
Clinical Situation	Recommendation	Class	Level of Evidence	References
Acute treatment*				
A. Conversion				
Hemodynamically unstable patient	DC cardioversion	I	B	
Hemodynamically stable patient	Adenosine	IIa	C	(333,334)
	Beta blockers	IIa	C	(333,331)
	Verapamil, diltiazem	IIa	C	(295,339)
	Procainamide	IIa	C	
	Flecainide, propafenone	IIa	C	(335,334, 336,339)
	Amiodarone, sotalol	IIa	C	(209,303,336, 340,342)
B. Rate regulation (in absence of digoxin therapy)				
	Beta blockers	I	C	(337,351)
	Verapamil, diltiazem	I	C	(306)
	Digoxin	IIb	C	
Prophylactic therapy				
Recurrent symptomatic AT				
	Catheter ablation	I	B	(346)
	Beta blockers, calcium channel blockers	I	C	
	Disopyramide [†]	IIa	C	(342)
	Flecainide, propafenone [‡]	IIa	C	(333,336,339, 343,344)
	Sotalol, amiodarone	IIa	C	(209,303, 340,342)
Asymptomatic or asymptomatic recurrent ATs				
	Catheter ablation	I	B	
Nonarrhythmic and asymptomatic				
	No therapy	I	C	
	Catheter ablation	III	C	

Pitvari flutter terápiás ajánlás

Recommendations for Long-Term Management of Atrial Flutter				
Clinical Status/ Proposed Therapy	Recommendation	Class	Level of Evidence	References
First episode and well tolerated atrial flutter	Cardioversion alone	I	B	(391)
	Catheter ablation*	IIa	B	(427)
Recurrent and well tolerated atrial flutter	Catheter ablation*	I	B	(424-426)
	Dofetilide	IIa	C	(406,407)
	Amiodarone, sotalol, flecainide ^{††} , quinidine, ^{†‡} propafenone ^{††} , procainamide, ^{††} disopyramide ^{††}	IIb	C	(95,405,408)
	Catheter ablation*	I	B	(424-426)
Atrial flutter appearing after use of class Ic agents or amiodarone for treatment of AF	Catheter ablation*	I	B	(431,432)
	Stop current drug and use another	IIa	C	
Symptomatic non-CVT-dependent flutter after failed antiarrhythmic drug therapy	Catheter ablation*	IIa	B	(450-452)

AVNRT terápiás ajánlás

Recommendations for Long-Term Treatment of Patients With Recurrent AVNRT				
Clinical Presentation	Recommendation	Class	Level of Evidence	References
Poorly tolerated AVNRT with hemodynamic intolerance	Catheter ablation	I	B	(189)
	Verapamil, diltiazem, beta blockers, sotalol, amiodarone	IIa	C	(189)
	Flecainide,* propafenone*	IIa	C	
Recurrent symptomatic AVNRT	Catheter ablation	I	B	(189)
	Verapamil	I	B	(203)
	Diltiazem, beta blockers	I	C	(192)
	Digoxin [†]	IIb	C	
Recurrent AVNRT unresponsive to beta blockade or calcium-channel blocker and patient not desiring RF ablation	Flecainide,* propafenone,* sotalol	IIa	B	(194,197, 199,205, 208)
	Amiodarone	IIb	C	(210)
	Catheter ablation	I	B	
AVNRT with infrequent or single episode in patients who desire complete control of arrhythmia	Catheter ablation	I	B	
	Verapamil, diltiazem, beta blockers, flecainide,* propafenone*	I	C	
Documented PSVT with only dual AV-nodal pathways or single echo beats demonstrated during electrophysiological study and no other identified cause of arrhythmia	Catheter ablation [‡]	I	B	
	No therapy	I	C	(189)
Infrequent, well-tolerated AVNRT	Vagal maneuvers	I	B	
	"Pill-in-the-pocket"	I	B	
	Verapamil, diltiazem, beta blockers	I	B	
	Catheter ablation	I	B	(227)
	Catheter ablation	I	B	

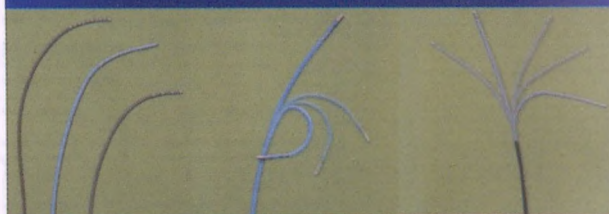
AVRT terápiai ajánlás

Recommendations for Long-Term Therapy of Accessory Pathway-Mediated Arrhythmias				
Arrhythmia	Recommendation	Class	Level of Evidence	References
WPF syndrome (pre-excitation and symptomatic arrhythmias), well tolerated	Catheter ablation	I	B	(89,232,263,283)
	Flecainide, propafenone	IIa	C	(205,265-277)
	Sotalol, amiodarone, beta blockers	IIa	C	(278-282)
	Verapamil, diltiazem, digoxin	III	C	(283)
WPF syndrome (with AF and rapid-conduction or poorly tolerated AVRT)	Catheter ablation	I	B	(222,225, 284-290)
AVRT, poorly tolerated (no pre-excitation)	Catheter ablation	I	B	(222,225,284-290)
	Flecainide, propafenone	IIa	C	(205,265-277)
	Sotalol, amiodarone	IIa	C	(278-282)
	Beta blockers	IIb	C	(283)
	Verapamil, diltiazem, digoxin	III	C	(283)
Single or infrequent AVRT episode(s) (no pre-excitation)	None	I	C	
	Vagal maneuvers	I	B	
	"Pill-in-the-pocket" -- verapamil, diltiazem, beta blockers	I	B	(211,212)
	Catheter ablation	IIa	B	(222,225,284-290)
	Sotalol, amiodarone	IIb	B	(278-282)
	Flecainide, propafenone, Digoxin	III	C	(205,265-277,283)
Pre-excitation, asymptomatic	None	I	C	
	Catheter ablation	IIa	B	(222,225,284-290)

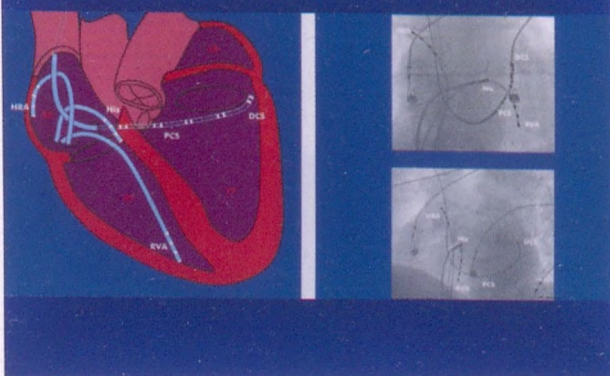
Katéteres ablációval gyógyítható ritmuszavarok

- Sinuscsomó reentry tachycardia
- Fokális pitvari tachycardia
- Pitvari flutter
- Pitvarfibrilláció
- AVNRT
- AVRT
- RVOT
- Postinfarctusos VT
- Bal kamrai fokális VT
- Tawara-szár reentry tachycardia

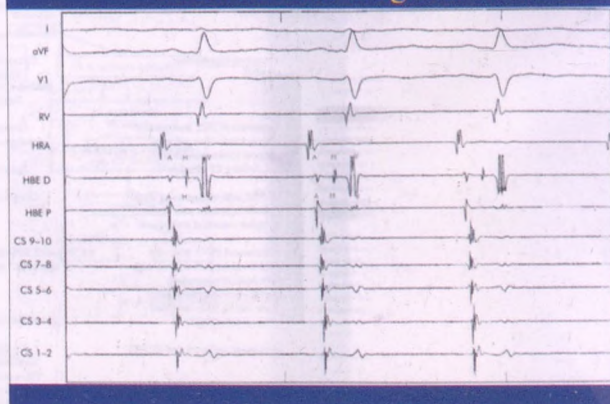
Alkalmazott katéterek



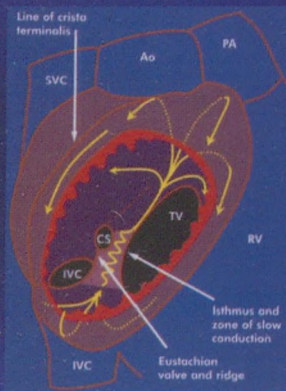
Katéterek elhelyezése a szívben



Normális elektrogram



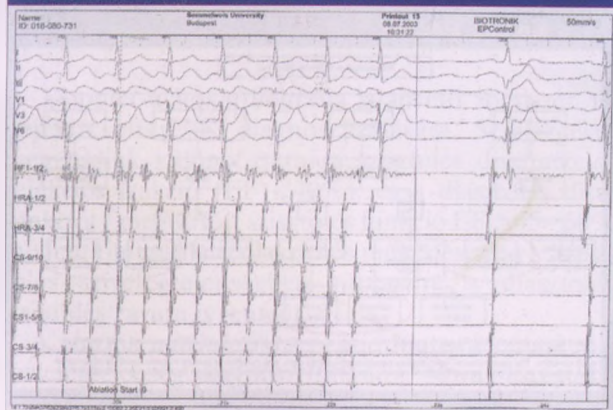
A cavotricuspidalis isthmus elhelyezkedése



Antihorális fluttern elektrogramja



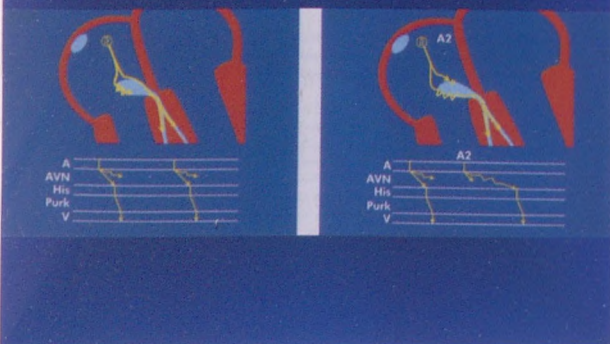
Sikeres isthmus-abláció



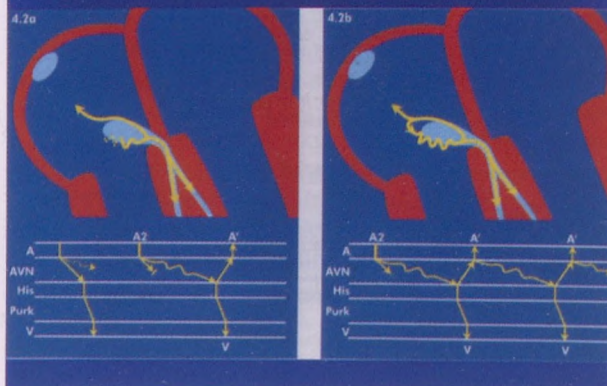
PSVT epidemiológia

- PSVT gyakori többször ismétlődő, néha tartósan fennálló, ritkán életveszélyes ritmuszavar
- A PSVT-s betegek kora, neme és társbetegségei a PSVT típusa szerint különböznek
- A PSVT különböző típusainak megfelelő elkülönítése nem mindig egyszerű
- PSVT-incidenciája 2,25/1000 fő (Mansfield Epidemiologic Study Area-MESA)
- CHD-es betegekben 11,1%-os a supraventricularis aritmia aránya
- MESA átlagéletkor: 57 év.
- Társbetegség nélküli PSVT vs. társbetegség + PSVT: 37 vs. 69 év, PSVT-frekvencia 186 vs. 155, ITO-kezelés 69 vs. 30%
- Első PSVT-epizód AVNRT-ben 32±18 év, AVRT-ben 23±14 év
- Nők relatív kockázata kétszerese a férfiakénak (MESA)

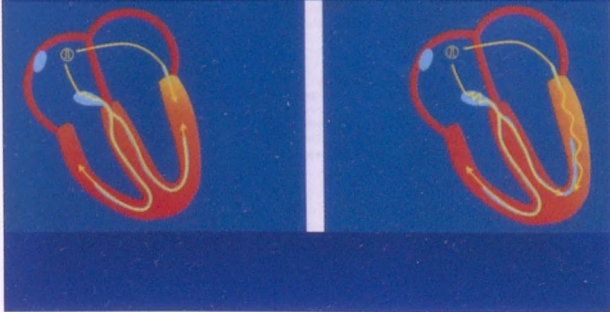
Kettős pálya karakterisztika



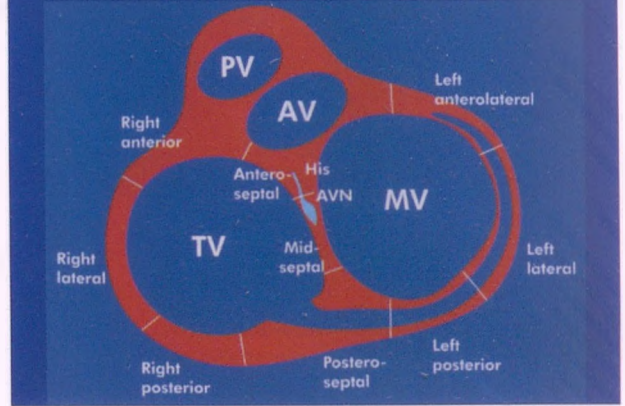
AVNRT-patomechanizmus



AVRT-patomechanizmus



AVRT-kötegek elnevezése



Elméleti alapok

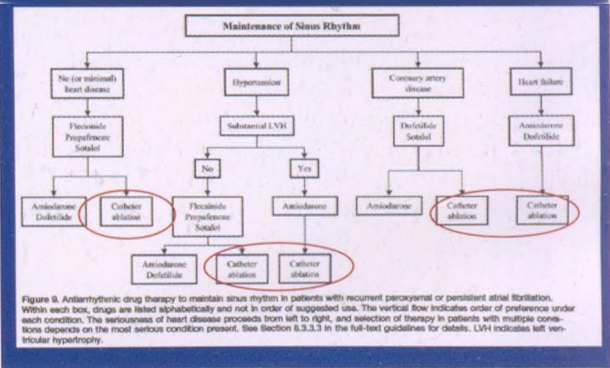
- Amiben mindenki megegyezik:
 - Lehetőleg fiatal, gyógyszerrezisztens, lone pitvarfibrilláció esetén normális pitvari és kamrai üregméretekkel
 - Bal pitvar kulcsszerepe (Haissaguerre M, Pappone C, Nademanee K)
 - V. pulmonalis-elmélet, ganglion-elmélet, leading circle-elmélet
 - Bal pitvari vénák szerepe? (Haissaguerre M, Pappone C)

Két alaptechnika a v. pulmonalisok izolálására:

- Haissaguerre (A)
- Pappone (B)

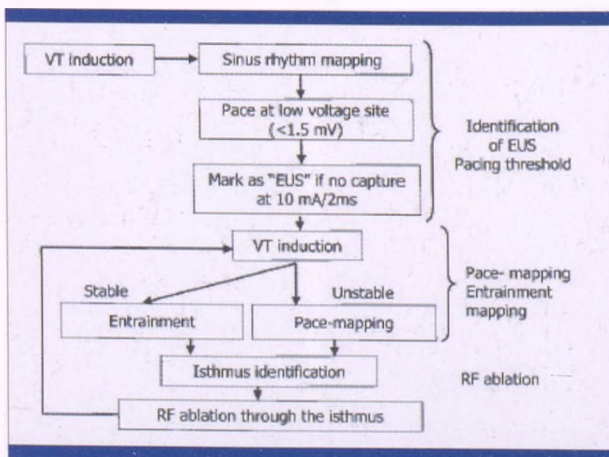


A katéteres abláció szerepe a pitvarfibrilláció kezelésében, a 2006-os ajánlás alapján



Következtetések

- Ritmuszavar esetén lehetőleg 12 csatormás EKG-t javasolt készíteni, a megfelelő anamnéziszfelvétel az esetek egy részében diagnosztikus.
- A katéteres abláció a ritmuszavarok nagy többségének hatékony, több nagy vizsgálat eredményével is alátámasztott korszerű módszere.
- A ritmuszavaros betegeket célszerű nagyobb tapasztalatú aritmia-központoknak referálni.
- A betegek egy jelentős részében teljes gyógyulás érhető el gyógyszeres terápia nélkül, másik részüknél pedig jelentős szubjektív javulás történhet, gyakorlott kézben a szövődmény lehetséges kicsi!



A SZÍVELÉGTLENSÉG MODERN GYÓGYMÓDJAI

Dr. Jánoskúti Livia

Semmelweis Egyetem ÁOK, III. Belklinika, Budapest

A szívelégtelenség a népesség kb. 4%-át érinti. Az előfordulás növekvő mértékű a népesség öregedése, a növekvő átlagéletkor következtében.

A szívelégtelenség meghatározása

A szívelégtelenség olyan komplex klinikai szindróma, amit bármely strukturális vagy funkcionális kardiális rendellenesség okozhat, amely károsítja a kamra szisztolés és/vagy diasztolés működését. A diagnózis felállítható, ha a klinikai tünetek (fulladás terhelésre vagy nyugalomban, pangásos szörtyzörejek a tüdő felett, perifériás oedema) mellett a kardiális diszfunkciót objektív módszerekkel igazoltuk.

Hasznos módszerek a kórisme felállítására

A Doppler-echokardiográfia alapvető módszer az objektív eltérések diagnosztizálására. Segítségével meg tudjuk különböztetni a szisztolés diszfunkciót (ejekciós frakció (EF) < 40%), és a diasztolés diszfunkciót (megtartott szisztolés funkció EF > 45–50% mellett kimutatható diasztolés működészavar). Szisztolés szívelégtelenségben többnyire a diasztolés működés zavara is fennáll.

A plazma natriuretikus peptid fontos biomarker a szívelégtelenség diagnosztizálására. Normális értéke kizárja, hogy a fulladás hátterében kardiális ok állna.

A szívelégtelenség okai

A szívelégtelenség diagnózisa felállítása után alapvető a kiváltó ok meghatározása, mely a kezelést befolyásolja. A leggyakoribb az ischaemiás szívbetegség, a hypertonia, a cardiomyopathiák és a szívbillentyű-betegségek. Ischaemiás szívbetegség és szívbillentyű-betegség esetén invazív kardiológiai, ill. sebészeti megoldások jönnek szóba.

A koronarográfiás vizsgálat nem rutinszerűen javasolt a szívelégtelenségben. Ischaemiás szívbetegség gyanúja esetén, ha nincs a revaszkularizációnak ellenjavallata, illetve műtétet igénylő billentyű-betegség fennállása esetén 40 éves kor felett javasolt elvégezni.

A krónikus szívelégtelenség kezelése

A kezelés megtervezése előtt tisztázni kell, milyen betegségek társultak a szívelégtelenséghez (anaemia, tüdő-, vese-, pajzsmirigybetegség, diabetes mellitus),

ill. milyen faktorok (pl. ritmuszavar, infekció stb.) idézték elő a szívelégtelenséget.

Gyógyszeres kezelés

A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének célja a mortalitás, a tünetek, a hospitalizáció csökkentése, a további szívfunkció-romlás megelőzése, a túlélés növelése.

A neurohormonális gátlás gyógyszerei

Az angiotenzin-konvertáz enzim gátlók (ACEi) és béta-receptor-blokkolók (BB) első vonalbeli gyógyszerek. Adásuk javasolt tünetmentes betegnél is, ha az EF 40%. Növelik a balkamra-funkciót, csökkentik a szívelégtelenség miatti hospitalizációt és növelik a túlélést. Fokozatos dózisemeléssel törekedni kell mindkét gyógyszerrel a tanulmányokban meghatározott céldózisok elérésére.

ACEi adása ellenjavallt angioedema, kétoldali arteria renalis stenosis, súlyos aortastenosis, >5 mM/l kálium és >220 μ M/l kreatininérték esetén.

BB ellenjavallt asthmában (COPD nem kontraindikáció!), <50/min sinusbradycardia esetén, másod-harmadfokú AV blokkban, sinuscsomó-betegségben (amennyiben nincs pacemaker a betegnek).

Az angiotenzinreceptor-blokkolókat (ARB) olyan 40%-nál kisebb ejekciós frakciójú szívelégteleneknél alkalmazzuk, akik nem lettek tünetmentesek optimális ACEi + BB kezelésre, ill. akik nem tolerálták az ACEi-kezelést.

ARB nem adható ACEi + aldosteronantagonistát kombináltan szedő betegnek, mert nagyon megnöveli a vesekárosodás és a hyperkalaemia esélyét. Az angioedemát kivéve az ARB ellenjavallatai megegyeznek az ACEi-nél felsoroltakkal.

Kis dózisu aldosteronantagonistát (AA) azoknak a betegeknek adunk, akiknek ejekciós frakciója kisebb 35%-nál, mérsékelt, ill. súlyosabb tünetei vannak (NYHA III-IV), ill. akik nem lettek tünetmentesek ACEi- vagy ARB/BB kezelésre.

AA adása kontraindikált, ha a szérumban a K > 5 mM/l, a kreatinin >220 μ M/l, ACEi és ARB kombinált kezelés esetén, ill. káliumpóroló diuretikummal együttadva.

A vesefunkció és K-érték ellenőrzése ACEi-, ARB- vagy AA-kezelés esetén a kezelést megkezdését követő 1, ill. 4 hét múlva, valamint dózisemeléséknél

hasonló módon szükséges. Fenntartó kezelés esetén 1, 2, 3, majd 6 hónaponként szükséges az ellenőrzés. A mell érzékenysége esetén spironolacton helyett eplerenon adható.

Kombinált értágító kezelés

A hidralazin/dihidralazin-nitrát kombinációt azoknak a betegnek adjuk, akik nem tűrték az ACEi- és/vagy ARB+BB vagy az AA-kezelést. Kevésbé okoz ez a kombináció hypotóniát és nem okoz hyperkalaemiát. Optimális ACEi-BB kombináció kezelés ellenére is tünetes betegnél kiegészítésként is adható. Ellenjavallt tüneteket okozó hypotóniánál, de ha nincs tünet, nem kell változtatni a terápián. Lupus-szindróma (ANA-kontroll) és súlyos veseelégtelenség (dóziscsökkentés megpróbálható) esetén is elhagyandó a gyógyszer.

Digitáliszkezelés

A digitálisz adása elsősorban nagy frekvenciájú pitvarfibrilláció esetén indokolt. Adható BB mellé, ha az EF 40% alatt, ill. verapamillal/diltiazemmel, ha az EF 40% fölött van. Sinusritmusban is adható, ha optimális ACEi+BB kezelés ellenére tünetei vannak a betegnek. A digitálisz adása nem befolyásolta az össz-mortalitást, de csökkentette a szívelégtelenség miatti rehospitalizációt. Nem javította az életminőséget és nem volt előnyös a diasztolés diszfunkciós betegekben. A pitvari és kamrai ritmuszavarok előfordulását viszont növelte, különösen hypokalaemia és vesefunkcióromlás esetén. Ellenjavallt adni sinuscsomó-betegségben, másod-harmadfokú AV blokkban, preexcitációban, digitálisz-intoleranciában. A szérumszintet a kezelés elején normális vesefunkciónál is érdemes megnézni, 0,6–1 ng/ml között tartandó. Egyes gyógyszerek (amiodaron, diltiazem, verapamil, egyes antibiotikumok, kinidin) növelik a szérumszintet.

Diuretikus kezelés

Pulmonális pangás, oedemaképződés esetén a diuretikus kezelés javasolt.

Mivel a diuretikumok aktiválják a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, ACEi/ARB kombinálásával adandók. Általában kacsdiuretikumot adunk. Kerülni kell a dehidráció, hyponatraemia, hypokalaemia, hypomagnesiaemia kialakulását (folyadékbevitel, adagcsökkentés, folyadék megszorítás, kálium-, magnéziumpótlás).

Rezisztencia esetén a kacsdiuretikum kombinálható AA-val, thiazid diuretikummal.

Gyógyszeres kezelési lehetőségek diasztolés szívelégtelenségben

Bizonyítékokon alapuló, morbiditást és mortalitást csökkentő kezelés jelenleg nincsen.

Fontos a szívizom-ischemia és a hypertonia megfelelő kezelése, a pitvarfibrilláció megfelelő kamrafrekvencia-kontrollja. Diuretikumok a vízretenciót és a nehézlégzést csökkentik.

A Candesartan in Heart Failure vizsgálatban (CHARM-Preserved) kimutatták, hogy a candesartan csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizációt.

A 850 beteget bevonó Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) tanulmányban az egy éven belüli szív- és érrendszeri halálozás, valamint a hospitalizáció csökkenését mutatták ki.

Sebészi kezelés szívelégtelenségben

Ha a szívelégtelenség hátterében sebészileg megoldható betegség van, azt a lehetőségek szerint el kell végezni. Ez a megoldás leggyakrabban ischaemiás szívbetegség és billentyűbetegség esetén jön szóba.

A szívelégtelenség hátterében 70%-ban ischaemiás szívbetegség áll. Gondos mérlegelés szükséges a revaszkularizáció előtt, milyen a coronariaanatómia, mennyire életképes a szívizom, milyen betegségek társulnak a szívelégtelenséghez és mi a kockázata a beavatkozásnak. Nincs multicentrikus tanulmány annak megítélésére, hogy csökkennek-e a szívelégtelenség tünetei a revaszkularizációtól. Egy centrumban végzett megfigyeléses tanulmányok arról számolnak be, hogy a revaszkularizációt követően a szív működése javul.

Szívbillentyűbetegséghez társuló szívelégtelenség esetén a műtét magasabb peri- és posztoperatív halálozással jár, ezért körültekintően kell megválasztani kinek javasoljuk a műtétet. Figyelembe kell venni a beteg biológiai korát, a beteg hozzáállását a műtét-höz, a társbetegségeket, a klinikai és echokardiográfias vizsgálatok eredményeit. Műtét előtt elengedhetetlen a szívelégtelenség optimális kezelése.

Eszközös kezelés szívelégtelenségben

A reszinkronizációs kezelés (CRT-P)

A reszinkronizációs kezelést abból a célból alkalmazzák, hogy a szívelégtelen betegeknek a intra- és inter-ventrikuláris kontrakció aszinkroniáját megszüntessék. Tanulmányok igazolták, hogy a csökkent ejekciós frakciójú (EF <35%), NYHA III-IV csoportba tartozó, széles QRS-ű (>120 msec), optimális gyógyszeres kezelés mellett sem tünetmentes betegeknek a reszinkronizációs kezelés növelte a terhelhetőséget, javította az életminőséget, csökkentette a mortalitást.

Implantálható kardioverter defibrillátor (ICD)

A szívelégtelen betegek fele hal meg hirtelen. Az aritmia okozta halál megelőzése jelentősen csökkenti e csoportban a mortalitást. Ezt valósítja meg az ICD.

ICD-beültetést szükséges másodlagos prevenciós célból azokban a szívelégtelenekben (EF <40%), akik túléltek kamrafibrillációs epizódot, vagy hemodinamikailag instabil kamrai tachycardiájuk van. Szükséges feltétel az optimális kezelés melletti jó funkcionális stádium és legalább egyéves várható élettartam.

Tanulmányok igazolták, hogy elsődleges prevenciós célból is indokolt az ICD-beültetés olyan ischaemiás vagy nem ischaemiás eredetű szívelégtelenekben (EF <35%), akik optimális kezelés ellenére NYHA II.-III. funkcionális stádiumban vannak és várható, hogy jó funkcionális állapotban maradnak legalább egy évig. Ebben a betegcsoportban is szignifikáns mortalitáscsökkenés volt megfigyelhető.

Ha ezen betegek még elektromos aszinkroniát is mutatnak (QRS >120 msec), CRT-D adása indikált.

Nem gyógyszeres kezelés

A beteg felvilágosítása a betegségről, tüneteiről, a gyógyszerekről, azok mellékhatásairól fontos része a sikeres kezelésnek.

Meg kell értetni a rizikófaktorok fontosságát (dohányzás elhagyása, vércukor, vérzsírok kontrollja, megfelelő vérnyomás-beállítás).

Diétás tanácsadás során figyelmeztetni kell a beteget, hogy kerülje a hirtelen nagymennyiségű folyadék fogyasztását, és alkoholt is csak módjával fogyasszon. Folyadékretenciónál sómegszorítás, hyponatraemia esetén a folyadékbevitel csökkentése szükséges. A megfelelő összetételű, vitamindús táplálkozással a malnutrició kerülhető el.

Megfelelő rendszeres fizikai aktivitás javítja a terhelhetőséget és az életminőséget.

Hasznos az influenza- és pneumococcus-fertőzés elleni oltás.

A megfelelő pszichés vezetés növeli a beteg együttműködési készségét és segíti a kezelés eredményességét.

Irodalom

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Journal of Heart Failure* 2008; 933-989.
2. Czuriga I, Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N, Préda I: A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. *Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelve. Kardiológiai útmutató* 2007. Budapest, Medition Kiadó, 2007; 117-155.

JEGYZET