

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS A  
MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



SUPPLEMENTUM

LIX. ÉVFOLYAM



3/2006

# HYZAAR<sup>®</sup> FORTE

lozartán + HCTZ 100/25

## Az élet ereje



**A HYZAAR FORTE:  
erőteljesen csökkenti a vérnyomást  
kiváló tolerálhatóság mellett<sup>1</sup>**

Szisztolés  
vérnyomás

Diasztolés  
vérnyomás



A kiindulási értékhez (átlag 169,9/102,2 Hgmm) képest higanyos vérnyomásmérővel mért csökkenés 41 hipertóniás beteg 8 hétig tartó vizsgálatában, HYZAAR Forte terápia mellett.

• **A diurnális ritmust követő, több mint 24 óráig tartó hatás<sup>1</sup>**

A HYZAAR csak vényre kiadható gyógyszer („V”, II/1. csoport). Bármely összetevőjére túlérzékeny betegeknek, valamint anuria vagy szulfonamid-allergia esetén kontraindikált. A HYZAAR étkezéskor vagy attól függetlenül is szedhető. Terhesség megállapítása esetén a kezelést a lehető leghamarabb abba kell hagyni. Káliumpórló vízhatók vagy káliumsupplementáció egyidejű alkalmazása a szérum-káliumszint emelkedéséhez vezethet. A renin-angiotenzin rendszer gátlásának következtében a vesefunkció változása is előfordulhat, mely a kezelés elhagyását követően rendszerint reverzibilis. A lozartán fenntartja a glomeruláris filtrációs rátát (a GFR-t). A HYZAAR nem javasolt májkárosodásban vagy súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance <30 ml/min), és nem adható hypovolaemia esetén. A HYZAAR alkalmazása során jelentett nemkívánatos események összehasonlítva a placebo szedésével hasonlóak voltak a hidroklorotiazid metabolikus elváltozásokat okozhat, melyek közül egyeseket a lozartán ellensúlyozhat. A HYZAAR Forte 100/25 mg tabletta (28x) 2538 Ft-ért kapható (teljes ára: 7561 Ft, TB-támogatás 5023 Ft).

**Felírás előtt kérjük, olvassa el a HYZAAR Forte (OGYI 11554/41/2005) teljes alkalmazási előírását.**

Referencia: 1. Coca és mtsai. J. Cardiovasc Pharmacology 39:824-833, 2002

© A HYZAAR az E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, U.S.A. bejegyzett védjegye  
Copyright © Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2006. Minden jog fenntartva  
\* A MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata.  
04-2007- HYZ-2006-HU-1153-JA



MSD KFT\*  
1123 Budapest, Alkotás u. 50.  
Tel.: 888-5313  
Fax: 888-5388

# MIBA

2006 NOV 28.

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS A  
MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

### ELŐADÁS ÖSSZEFOGLALÓK

- |                        |    |  |
|------------------------|----|--|
| DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ   | 5  | SAVFÜGGŐ BETEGSÉGEK ÚJABB MEGÍTÉLÉSE   |
| DR. MIHELLER PÁL       | 8  | A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK<br>DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE                        |
| DR. MŰZES GYÖRGYI      | 12 | KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉGEK EMÉSZTŐRENDSZERI<br>MEGNYILVÁNULÁSAI                      |
| DR. WERLING KLÁRA      | 15 | A VÍRUSHEPATITISEK KEZELÉSÉNEK EREDMÉNYEI  |
| DR. KELTAI MÁTYÁS      | 17 | CORONARIABETEGEK KORSZERŰ ELLÁTÁSA   |
| DR. SZILI-TÖRÖK TAMÁS  | 21 | A RITMUSZAVAROK MODERN KEZELÉSE  |
| DR. ANDRÉKA PÉTER      | 25 | SZÍVELÉGTLENSÉG, SZÍVTRANSZPLANTÁCIÓ   |
| DR. RÁCZ KÁROLY        | 28 | HYPHYPHYSIS- ÉS MELLÉKVESE-BETEGSÉGEK  |
| DR. TÓTH MIKLÓS        | 33 | A PAJZSMIRIGY ÉS A MELLÉKPAJZSMIRIGY<br>BETEGSÉGEI                               |
| DR. IGAZ PÉTER         | 36 | A KLINIKAI GENETIKA MÓDSZEREI ÉS<br>ALKALMAZÁSA A BELGYÓGYÁSZATBAN               |
| DR. PÁNCZÉL PÁL        | 38 | A LIPIDANYAGCSERE-ELTÉRÉSEK<br>MEGKÖZELÍTÉSÉNEK ÉS KEZELÉSÉNEK ÚJ<br>SZEMPONTJAI |
| DR. JÁRAI ZOLTÁN       | 44 | A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG DIAGNOSZTIKÁJA ÉS<br>KONZERVATÍV KEZELÉSE                |
| DR. JÁRAI ZOLTÁN       | 48 | AZ ANTIHYPERTENSIV GYÓGYSZERVÁLASZTÁS<br>SZEMPONTJAI 2006-BAN                    |
| DR. BARNA ISTVÁN       | 51 | DIABETESES NEPHROPATHIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI<br>2006                                |
| DR. GERŐ LÁSZLÓ        | 56 | ÚJ INZULINOK ÉS ÚJ INZULINBEVITELI<br>LEHETŐSÉGEK                                |
| DR. GERŐ LÁSZLÓ        | 58 | FEJLŐDÉS AZ ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK<br>TERÜLETÉN                                 |
| DR. LAKATOS PÉTER      | 61 | OSTEOPOROSIS, OSTEOMALACIA,<br>HYPERPARATHYREOSIS                                |
| DR. TAKÁCS ISTVÁN      | 64 | HYPERCALCAEMIA, HYPOCALCAEMIA,<br>HYPERCALCIURIA                                 |
| DR. POÓR GYULA         | 67 | A RHEUMATOID ARTHRITIS KORSZERŰ<br>DIAGNOSZTIKÁJA ÉS TERÁPIÁJA                   |
| IFJ. DR. GERGELY PÉTER | 71 | A KORAI ARTHRITISEK DIAGNOSZTIKÁJA   |
| DR. BENEDEK SZABOLCS   | 75 | ÚJABB LEHETŐSÉGEK AZ IDÜLT LEUKAEMIÁK<br>KEZELÉSÉBEN                             |
| DR. BENEDEK SZABOLCS   | 79 | IDÜLT BETEGSÉGEKHEZ TÁRSULÓ ANAEMIA (ACD,<br>ANEMIA OF CHRONIC DISORDERS)        |

EGYETLEN  
35 Üllői út 26.  
Könyvtár

# Az időszámítás kezdete a REFLUX BETEGSÉG kezelésében...

Gyorsan hatékony  
Hatékonyan gyors

Kérjük olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását!

**Hatóanyag:** 10 mg ill. 20 mg rabeprazolom natricum tablettánként. **Javallatok:** Aktív nyombélfekély. Aktív benignus gyomorfekély. Gastro-oesophagealis reflux betegség tüneti kezelése. Erozív vagy ulceratív gastro-oesophagealis reflux betegség tüneti kezelése. Gastro-oesophagealis reflux betegség hosszú távú kezelése. Megfelelő antibakteriális kezeléssel kiegészítve *Helicobacter pylori* eradikációjára. **Ellenjavallatok:** Ismert túlérzékenység a rabeprazole-lal, szubsztituált benzimidazolokkal vagy a filmtabletta segédanyagaival szemben. Terhesség és szoptatás. **Mellékhatások:** A megfigyelt mellékhatások általában enyhék/közepesek és átmenetiek voltak. Klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatás (gyakorisága >5 %) a fejfájás, a hasmenés és az émelygés volt.

	Fogyasztói ár <sup>1</sup>	Eu90 támogatás <sup>2</sup>	ED90 térítési díj <sup>3</sup>	Normatív támogatás <sup>4</sup>	Normatív térítési díj <sup>5</sup>
Pariet 20 mg filmtabletta 28x	8 541 Ft	7 168 Ft	1 373 Ft	5 618 Ft	2 923 Ft
Pariet 20 mg filmtabletta 14x	4 740 Ft	3 584 Ft	1 158 Ft	2 809 Ft	1 931 Ft
Pariet 20 mg filmtabletta 7x	2 614 Ft	1 792 Ft	822 Ft	1 405 Ft	1 209 Ft
Pariet 10 mg filmtabletta 28x	5 593 Ft	3 584 Ft	2 009 Ft	2 809 Ft	2 784 Ft
Pariet 10 mg filmtabletta 14x	2 858 Ft	1 792 Ft	1 064 Ft	1 405 Ft	1 451 Ft

<sup>1</sup>Egészségbiztosítási Közlöny V. évf. Különszám (2006. jún. 29.)

  
**Pariet**<sup>®</sup>  
rabeprazole

 **JANSSEN-CILAG**  
a Johnson & Johnson company

H-2045 Törökbálint, Tó park  
Tel.: 06-23-513-858 Fax: 06-23-510-939  
E-mail: janssen@jn.hu.jnj.com

... mert a betegnek minden perc számít!

# SAVFÜGGŐ BETEGSÉGEK ÚJABB MEGÍTÉLÉSE

Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gyomor sósavválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetyl-kolin és a gastrin. A savtermelés végső lépcsője a  $H^+/K^+$  ATP-áz, az ún. „protonpumpa”. A savszekréciót fokozó három mediátor (gastrin, hisztamin, acetyl-kolin) egymással összefüggésben van. A hatékony savszekréció-gátlás alapvetően megváltoztatta a savfüggő betegségek kezelését. A protonpumpa-gátló (PPI) szerek hatékonyabban csökkentik a bazális és a stimulált gyomorsav-szekréciót, mint a  $H_2$ -receptor-antagonisták ( $H_2RA$ ). A PPI-szerek szelektíven és irreverzibilisen gátolják a gyomorban a parietális sejtek canalicularis membránjának szintjén a  $H^+/K^+$  ATP-áz enzimet („protonpompát”), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője. Az alábbiakban röviden áttekintjük a legfontosabb savfüggő betegségekkel kapcsolatos gyakorlati szempontokat.

## Gastrooesophagealis reflux betegség (GERD)

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) a nyelőcső komplex motilitási zavara, amelynek következtében a savas vagy lúgos gyomortartalom (refluxátum) a nyelőcsőbe, légutakba, szájüregbe kerülve oesophagealis és extraoesophagealis klinikai tüneteket, az esetek egy részében pedig reflux oesophagitist okozhat. GERD-ben a legfontosabb patogenetikai tényező az alsó nyelőcső-sphincter (LES) zárófunkciójának károsodása. További agresszív tényező a nyelőcső-perisztaltika (clearance) csökkenése, a gyomorürülés károsodása. A patológiás reflux kialakulásában az élettani refluxban is szerepet játszó tranziens alsó nyelőcső-sphincter relaxáció (TLESR) frekvenciájának növekedése a döntő tényező. A fenti mechanizmusok károsodása miatt a gyomortartalom regurgitációja következik be, a nyelőcsőbe került refluxátum felelős a klinikai tünetekért és az oesophagitis kialakulásáért. Az oesophagitis a nyálkahártyát védő protektív tényezők (nyelőcső-clearance, nyálkahártya-rezisztencia) és az agresszív faktorok (gyomorsav, epe, pancreasnedv, volumen) egyensúlyának megváltozása következtében jön létre. A sósavból származó hidrogénion rediffúziója nyálkahártya-nekrózist okoz, az epesavak, tripszin pedig fokozzák a nyálkahártya savval szembeni érzékenységét, és a nyálkahártya-károsodás mértékét. A GERD korszerű osztályozása során megkülönböztetünk nem-erozív (NERD) és erozív refluxbetegséget (ERD). A NERD rendszerint nem vagy igen ritkán alakul át ERD formába, NERD-ben a savszekréció-gátlás kevésbé hatékony, további különbség,

hogy NERD esetében gyakoribb az atípusos tünetek előfordulása. Az atípusos extraoesophagealis tünetek kialakulásának mechanizmusa igen összetett.

## Diagnózis

A kivizsgálás során az alábbi kérdésekre kell választ keresnünk:

- a) valóban reflux okozza-e a tüneteket;
- b) milyen fokú a nyálkahártya-károsodás;
- c) igazolható-e strukturális elváltozás-szövődmény.

A gyomorégés és a savas regurgitáció annyira jellegzetes tünetek, hogy megleltük esetén akár el is kerülhetnek a diagnosztikus vizsgálatok. Ezt tekintjük tünetvezérelt diagnosztikának. GERD gyanúja esetén az elsődleges vizsgálati módszer az endoszkópos vizsgálat. Az észlelt eltérések határozzák meg a reflux oesophagitis súlyossági fokát (stádiumbeosztást), hangsúlyozandó, hogy az esetek csaknem 2/3-ában nincs nyálkahártya-eltérés (ún. endoszkóposan negatív reflux, NERD). Az endoszkópia elvégzése kötelező: időskorban frissen kezdődő refluxos tünetek, „alarm” tünetek (dysphagia, fogyás, anaemia, haematemesis, ismétlődő hányás), nem megfelelő terápiás válasz, valamint gyakori relapszus esetén. Barrett-nyelőcső és/vagy dysplasia igazolását követően rendszeres endoszkópos követésre (follow-up) van szükség. A nyelés röntgenvizsgálat (báriumos kontraszt-özofagográfia) háttérbe szorult, elsősorban dysphagia esetén jön szóba alkalmazása. A 24 órás pH-monitorozás a GERD kimutatásának érzékeny módszere. Endoszkóposan igazolható reflux vagy típusos tünetek megléte esetén nem szükséges elvégezni. A pH-monitorozás indokolt lehet az endoszkóposan negatív reflux (NERD) gyanúja esetén, valamint akkor, ha a panaszok kiváltásában bizonytalan a reflux szerepe. Az ún. protonpumpa-gátló (PPI) terápiás teszt (ex juvantibus elkezdett PPI adására észlelt kedvező terápiás válasz) sok esetben hasznos, szenzitív, olcsó módszer. Extraoesophagealis manifesztáció gyanúja esetén a diagnosztikus algoritmus során a PPI-teszt az első választandó módszer. A nyelőcső-manometria elvégzése csak antireflux műtét előtt indokolt. A töbcsatornás intraluminalis impedancia (multichannel intraluminal impedance-MII) a nyelőcső-funkció és a GERD megítélésének új módszere. Az impedanciavizsgálat segítségével különbséget lehet tenni a folyadék-, ill. a gázreflux között. A beépített pH-mérő lehetővé teszi a savas és nem-savas reflux elkülönítését is.

## Terápia

A GERD kezelése diétás és életmódbeli változtatásokból, gyógyszeres kezeléssel, valamint sebészeti megoldásból állhat. A kezelés során nemcsak az oesophagitis gyógyulására, hanem a lehető legteljesebb tünetmentességre kell törekedni.

Az életmódbeli tanácsok ajánlásakor fontos szem előtt tartani, hogy a betegek jelentős része nem képes azokat maradéktalanul betartani, és önmagukban rendszerint nem elégségesek.

A GERD gyógyszeres kezelése során a nyelőcső perisztaltikájának és a LES működésének prokinetikum szerekkel történő befolyásolása és a gyomorsav-szekréció savszekréció-gátlókkal való csökkentése jön szóba.

A jelenleg rendelkezésre álló prokinetikum szerek (metoclopramid, domperidon, baclofen) hatékonysága rendszerint nem megfelelő. A baclofen rutinszerű alkalmazásának határt szabnak a gyakori mellékhatások.

A klinikai gyakorlatban egyértelműen a savszekréció-gátlók alkalmazása terjedt el. A GERD bármely stádiumában szignifikánsan jobb gyógyulási arány érhető el PPI-kezeléssel, mint a H<sub>2</sub>RA szerekkel. A PPI szerek gyorsan megszüntetik a betegség tüneteit és az esetek 90%-ában az oesophagitis is meggyógyul. A gyógyszeres kezelés során két stratégia ismert. A nemzetközi és a hazai ajánlások a kezdettől fogva PPI-kezelésen alapuló leépítő („step down”) stratégiát részesítik előnybe a felépítő („step up”) stratégiával szemben (amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI-kezelés).

A jelentős recidívaarány miatt általában fenntartó kezelésre is szükség van. A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonyan bizonyuló legkisebb gyógyszerdózisra kell törekedni. A fenntartó kezelés rendszerint megegyezik a „step down” kezelési stratégiával.

A szövődményes GERD (ulcus, strictura-stenosis, Barrett-oesophagus, adenocarcinoma) kialakulására az ún. „alarmírozó” tünetek (dysphagia, odynophagia, vérzés, anaemia, fogyás) hívhatják fel a figyelmet. A Barrett-nyelőcső terápiajában két fő szempontot kell szem előtt tartani:

a) a Barrett nyelőcső kialakulásának alapjául szolgáló reflux oesophagitis kezelése;

b) az adenocarcinoma kialakulásának megelőzése. A kezelés alapját a hatékony dupla dózisú PPI-kezelés képezi. A hámdysplasia kialakulásának igazolására endoszkópos ellenőrzésre (endoszkópos surveillance) van szükség.

Atípusos – extraoesophagealis – tünetek esetén a helyes diagnózis felállításához nagy segítséget nyújt a PPI-terápiás teszt. Általános terápiás elv, hogy ilyen esetekben dupla dózisú PPI-kezelésre van szükség, a terápia időtartama pedig legalább 3–6 hónap.

A terápiás sikertelenség legfőbb oka a helytelen diagnózis. Ilyenkor rendszerint motilitási zavarról (pl. meglassult gyomorürülésről) vagy akár organikus okról (pl.

achalasiáról) lehet szó. Idős betegek első alkalommal jelentkező súlyos oesophagitisre esetén mindig gondolni kell gyógyszerek (pl. antibiotikum, nem-szteroid gyulladásgátló, káliumsó, biszfoszfonát) által okozott ún. „pill” oesophagitisre. Terápiás sikertelenség esetén a beteg nem megfelelő együttműködését is számításba kell venni.

Súlyos, gyógyszeres kezelésre refrakter GERD esetében, valamint szövődmények megjelenésekor műtéti beavatkozás szükséges. A laparoszkópos antireflux műtét vélhetően azon fiatal betegek körében is egyre inkább el fog terjedni, akik nem vállalják a hosszás, évekig-évtizedekig tartó, költséges gyógyszeres kezelést. A PPI-kezelésre adott korábbi jó terápiás válasz esetén rendszerint nő az antireflux műtét sikeressége. Az antireflux műtét hatékonysága vélhetően megegyezik a tartós PPI kezeléssel, de a műtét során alacsony morbiditással és mortalitással is számolni kell.

A GERD kezelésében újabban endoszkópos technikákat is kidolgoztak. A rendelkezésre álló adatok alapján az endoszkópos kezelés esetén az indikációs kör, a biztonságosság, valamint a tartós hatás jelenleg még megválaszolatlan kérdések.

## *Helicobacter pylori*-asszociált peptikus fekélyek

A PPI-szerek egymagukban is hatékonyan meggyógyítják a gyomor-, ill. a nyombélfekélyeket. A H<sub>2</sub>RA-kezelés során a gyógyulási arány és a tünetmentesség gyorsasága elmarad a PPI szerekéhez képest. A *H. pylori*-infekció eradikációja nélkül azonban a fekélyek éves recidívája elérheti a 80%-ot. Emiatt minden aktív vagy remisszióban lévő *H. pylori*-asszociált gasztroduodenális fekély esetében el kell végezni az infekció eradikációját. Az utóbbi években kiderült hogy a *H. pylori*-infekció eradikációja önmagában is elégséges a peptikus fekélyek gyógyulásához.

## A *Helicobacter pylori*-fertőzés eradikációja

A nemzetközi és hazai konszenzuskonferenciák állásfoglalásai értelmében a *H. pylori*-eradikáció feltétlenül indokolt, javasolt, vagy pedig egyéni mérlegelést követően elvégezhető. A legújabb ajánlásokat a 2005-ös évi ún. Maastricht-3 konszenzuskonferencia fogalmazta meg. Az eradikációs kezelések alapját a PPI-alapú, hármas kombinációjú kezelések jelentik. A hármas kombinációjú kezelések összehasonlításakor a különböző PPI szerek azonos hatékonyságúak. Első- és másodvonalbeli eradikációs kezelési sémákat szokás megkülönböztetni. A *H. pylori*-eradikációs kezelés sikerességét minden esetben ellenőrizni kell.

## *H. pylori*-negatív fekélyek

A *H. pylori*-negatív fekélyek közül a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) és az aszpirin (ASA) által okozott fekélyeknek van a legnagyobb gyakorlati jelentősége.

Az NSAID-szedő betegek 30–50%-ában dyspepsiás panaszok jelentkeznek. Az endoszkópos vizsgálatok során a krónikus NSAID-szedők 10–30%-ában peptikus fekélyek (főleg gyomorfekély), 30–50%-ban pedig gyomornyálkahártya-eróziók igazolhatók. A fekélyek jelentős részének vélhetően nincs igazi klinikai jelentősége (spontán is meggyógyulnak), ezért a felső tápcsatornai súlyos szövődmények aránya jóval kisebb (1–3%). A súlyos szövődmények mortalitása eléri a 10%-ot. Az NSAID-szerek nemcsak felső tápcsatornai szövődményeket okozhatnak, hanem a nyelőcső, vékonybél és a vastagbél szintjén is fekélyeket, perforációt, vérzést, szűkületet idézhetnek elő. ASA-szedés mellett a fekélyek prevalenciája meghaladja a 10%-ot. A felső tápcsatornai vérzések kockázata egyértelműen dózisfüggő, az ASA dózisének növelése exponenciálisan fokozza a kockázatot, de a kis dózisz (100 mg) ASA szedése is 2,5-szeres relatív kockázattal jár. A vérzés kockázata gyakorlatilag független az ASA típusától.

Gasztrointesztinális szempontból fontos gyakorlati kérdés a fokozott kockázatú („high risk”) betegcsoport meghatározása. Az kis-átlagos kockázati betegcsoportba azok a 65 év alatti, aszpirint nem szedő betegek tartoznak, ahol az anamnézisben nem szerepel korábbi felső tápcsatornai esemény. Újabb az NSAID-kezelés mérlegelésekor a gasztrointesztinális kockázat mellett a kardiovaszkuláris kockázatot is figyelembe kell venni.

Az NSAID okozta gastropathia kezelésében döntő tényező a megelőzés. Jelenleg az NSAID-asszociált tápcsatornai szövődmények kockázatát az NSAID-kezelés gondos mérlegelése mellett az újabb, gasztrointesztinális szempontból biztonságosabb NSAID-szerek, valamint a profilaktikus kezelés (gasztroprotekciónak) alkalmazása révén lehet csökkenteni. A coxibok összességében 50–60%-kal csökkentik a klinikailag jelentős felső GI események-szövődmények relatív kockázatát. Coxib-kezelés indítása előtt a gasztrointesztinális kockázat mellett a kardiovaszkuláris kockázatot is figyelembe kell venni. Mai álláspont szerint a coxibok csak kis kardiovaszkuláris kockázat esetén alkalmazhatók. Ismert ischaemiás szívbetegség, valamint perifériás artériás érbetegség esetén a coxibok alkalmazása ellenjavallt. A coxibok alkalmazása nagy körültekintést igényel ismert kardiovaszkuláris kockázati tényezők jelenléte (diabetes mellitus, hypertonia, hyperlipoproteinaemia, dohányzás) esetén. A lehetséges kardiovaszkuláris mellékhatások miatt a coxibokat a legkisebb dózisban, a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni. Krónikus NSAID-szedés esetén a nagy kockázatú („high risk”) csoportban ajánlatos a kiegészítő, profilaktikus kezelés (gasztroprotekciónak). Az NSAID-asszociált fekélyek gyógyszeres profilaxisa leghatékonyabban a PPI szerek alkalmazásával érhető el.

Az ASA-asszociált gasztroduodenális léziók elsődleges és másodlagos profilaxisában is a PPI-kezelés a leghatékonyabb. Az ASA-asszociált fekélyvérzést követően az újrávérzés kockázatát az ASA mellett alkalmazott PPI-védelem jobban csökkenti, mint a ticlopidin vagy a

clopidogrel monoterápia. A prosztaglandin-analóg misoprostolnak dózisfüggő módon a gyomor- és nyombélfekélyekkel szemben védő hatása van, de alkalmazásának határt szabnak a dózisfüggő mellékhatások, mint pl. a hasmenés, hányás, hasi görcsök.

Az NSAID-asszociált fekélybetegségben a *H. pylori* szerepe bizonytalan. A fekélyes szövődmények szempontjából a *H. pylori* és az NSAID-szedés független rizikótényezőknek tekinthetők, amelyek külön-külön károsítják a gyomornyálkahártyát. Az NSAID-szedés során a *H. pylori* eradikációjának szükségessége a szakirodalomban vita tárgyát képezi. Általában elfogadott, hogy az NSAID-kezelés előtt elvégzett *H. pylori*-eradikáció csökkenti a fekélyek incidenciáját, ezért tartós NSAID-szedés előtt vagy a nagy kockázatú csoportban érdemes elvégezni az eradikációs kezelést.

Az NSAID-asszociált gastropathia megelőzése céljából az eltérő gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris kockázati csoportokat egyaránt figyelembe kell venni. A költséghatékonysági szempontok alapján a kis (átlagos) kockázatú populációban továbbra is a hagyományos NSAID-szerek alkalmazásának van realitása. A nagy kockázatú betegcsoportban a coxibok csökkentik a tápcsatornai szövődmények arányát. A nagy kockázatú betegcsoportban azonban a coxib-kezelés reális, a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából biztonságosabb alternatívája a hagyományos NSAID-szerrel együtt alkalmazott PPI-alapú gyógyszeres profilaxis. Nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén a nem NSAID-típusú fájdalomcsillapítást is mérlegelni kell.

## Irodalom

- **Heading RC:** Review article: diagnosis and clinical investigation of gastro-oesophageal reflux disease: a European view. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20** (Suppl 8): 9-13.
- **DeVault KR, Castell DO:** Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 190-200.
- **Tack J, Fass R:** Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19** (Suppl 1): 28-34.
- **Moayyedi P, Talley NJ:** Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; **367**: 2086-2100.
- **Iybal A, Kakarlapudi GV, Awad ZT et al:** Assessment of diaphragmatic stressors as risk factors for symptomatic failure of laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2006; **10**: 12-21.
- **Schilling D, Kiesslich R, Galle PR, Riemann JF:** Endoluminal therapy of GERD with a new endoscopic suturing device. *Gastrointest Endosc* 2005; **62**: 44-47.
- **Hersényi L:** Helicobacter pylori-eradication. *Orv Hetil* 2003; **144**: 1991-1992.
- **O'Morain C:** Role of Helicobacter pylori in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 2677-2680.
- **Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P:** Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochane Database Syst Rev* 2006; **2**: CD003840.

- **Herszényi L, Tulassay Z:** A nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés felső tápcsatornai mellékhatásainak gyógyszeres megelőzése. *LAM* 2005; **15** (Suppl 1): 15-20.
- **Scheiman KM, Yeomans ND, Talley NJ és mtsai:** Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAID-s and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 701-710.
- **Papathodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ:** Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 130-142.

## A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

*Dr. Miheller Pál*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

A klasszikus felosztás szerint leggyakrabban a Crohn-betegséget (CD) és a colitis ulcerosát (UC) soroljuk a gyulladós bélbetegségek közé. A nem besorolható eseteket indeterminate colitisnek nevezzük.

A nyugati társadalmakban CD és UC incidenciája 6/100000, ill. 2–3/100000 fő. Az utóbbi években az újonnan diagnosztizált esetek száma ezekben az országokban változatlan, hazánkban, a többi dél- és kelet-európai országhoz hasonlóan növekszik.

Az epidemiológiai megfigyelések néhány lehetséges kóroki tényezőre is felhívták a figyelmet. Az IBD, különösen a CD körtanában fontos a genetikai háttér, UC kialakulásában nagyobb szerepet tulajdonítanak a környezeti faktoroknak. IBD-ben szenvedő beteg családtagjának CD esetén 10-szeres, UC esetén 14-szeres esélye van, hogy ő maga is beteg lesz. A családtagok mintegy 75%-ában ugyanaz az IBD-fajta alakul ki. CD-nek erősebb a genetikai alapja, az UC esetében pedig inkább kell számolni a környezeti tényezők kóroki hatásával.

A legismertebb IBD gének a NOD2/CARD15 gén, és a Toll-receptor családot kódoló gének mutációi. Mindkét fehérje a veszületet, más néven naív immunrendszer sejtjeinek receptorai, melyek a baktériumok bizonyos, nagyon konzervatív részét érzékelik. Az epidemiológiai és genetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy e receptorok mutációi esetén gyakoribb a CD.

Dohányosokban ritkább az UC, mint nem dohányzóknál, a CD súlyosságát a dohányzás fokozza, gyógyhajlamát rontja. A korai appendectomián átesettek között ritkább az UC, mint az átlagnépességben. CD esetében az appendectomia nem „védőfaktor”.

### IBD diagnosztikája

A Crohn-betegség az emésztőtraktus bármely részén jelentkezhet, emellett számos, gyomor-bél rendszeren kívüli, úgynevezett extraintesztinális megjelenési formája is van. Jellemző rá, hogy a bélfal minden rétegét

érinti. A beteg bélszakaszokat ép területek választják el egymástól. Klinikai megjelenési formája szerint megkülönböztetünk gyulladós, szűküettel szövődött és ún. penetráló típust. A betegség lefolyását szervhez kötött (hasmenés, véres széklet, tenesmus) és szisztémás tünetek (láz, fogyás, felszívódási zavar jelei), illetve az egyes szövödményekre (sipoly, szűkület) jellemző tünetek súlyosbítják.

Az endoszkópos képre jellemzőek a mély fekélyek és az utcakő-rajzolat, a hegesezés miatt kialakuló behúzódnások és a nyálkahártya következményes szigetszerű kiemelkedése.

A betegség legspecifikusabb szövettani megjelenési formája az el nem sajtosodó granuloma. Ez azonban az esetek csak mintegy 30–40%-ában mutatható ki.

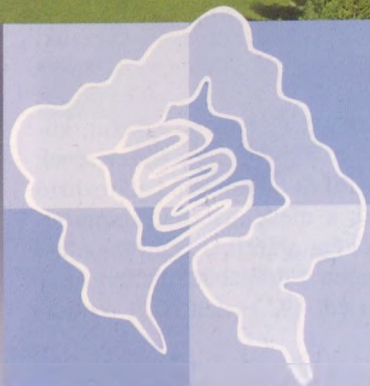
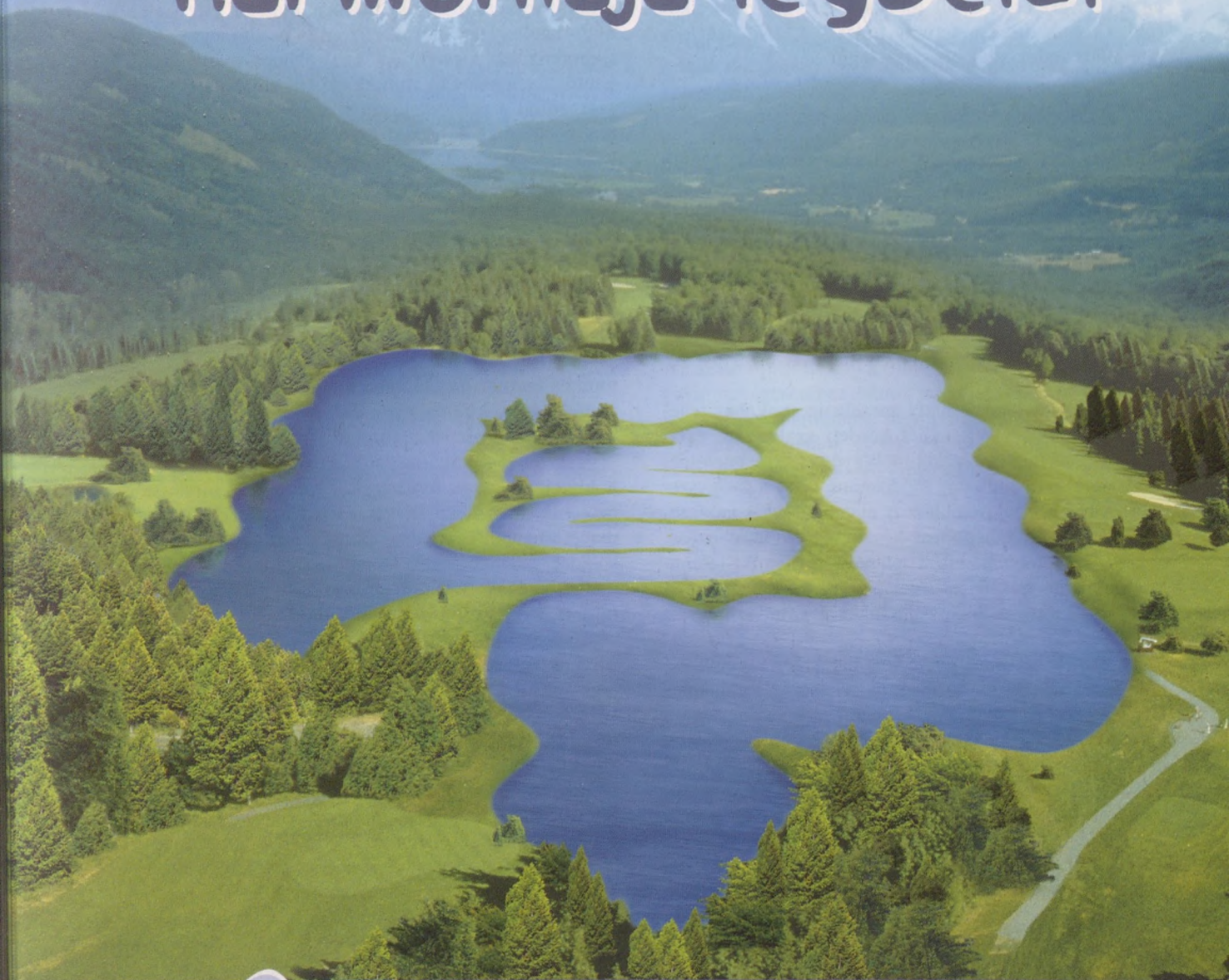
A UC a CD-vel ellentétben csak a vastagbelet érinti, leggyakrabban a vastagbél disztális szakaszain jelenik meg. A bélfalat nem teljes keresztmetszetében, hanem csak a nyálkahártyát érinti, így a CD-re jellemző penetráció sem alakul ki. Az érintett nyálkahártyaszakaszokat nem választják el ép területek, a betegség a CD-vel ellentétben folyamatos megjelenésű. Az endoszkópos kép a nyálkahártya fényvesztettségétől a súlyos vérzéssel járó fekélyeken át a számos pseudopolypussal tarkított képig változhat.

Klinikailag az UC-t a gyakori véres hasmenés, hasi fájdalom, fogyás és láz jellemzi. A tünetek megjelenési gyakorisága alapján megkülönböztetünk krónikus, gyakori fellángolással jellemezhető, krónikus de akut shuboktól mentes, illetve egy alkalommal fellángoló betegséget. Az UC legveszélyesebb akut szövödménye a toxikus megacolon. Hosszú távon elsősorban szűkületekkel és a carcinomaveszély fokozódásával kell számolnunk.

Szövettanilag a betegségre jellemző eltérések a vastagbél cryptáinak számbéli csökkenése, azok torzulása, a crypták alapja körül kialakuló kerek sejtes beszűrődés, illetve a crypta-abscessusok.



# A természet harmóniája legbelül



**Budenofalk<sup>®</sup>**

**Salofalk<sup>®</sup>**

**Ursofalk<sup>®</sup>**



**Medical Consulting Ltd.**  
Dr. Falk Pharma Képviselő



H-1118 Budapest, Nagyszalonta u. 9. • Telefon: + 36 1 457-7660 • Fax: + 36 1 457-7661

## IBD kezelése

Az IBD kezelésének megkezdése előtt meg kell határozni a betegség kiterjedtségét és súlyosságát. Előbbi megítélésére ismert betegség esetén elegendők a nem invazív vizsgálmódszerek (hasi UH, CT, enterográfia, izotópvizsgálat, esetleg kapszulas endoszkópia vagy MRI). Toxikus colitisben a kolonoszkópia kerülendő. A súlyosság megítélését pedig a klinikai és laboratóriumi adatok értékelésén kívül több szöveges és numerikus (pld. Crohn's disease activity index – CDAI, Truelove and Witts index stb.) beosztás segíti.

## 5-ASA-tartalmú szerek

Az IBD kezelésében alkalmazott első gyógyszer a sulphasalazin volt, melynek csak mintegy 10–20%-a szívódik fel a bélrendszeren át, a maradék változatlan formában kiürül a szervezetből. A bélrendszerben az azo-kötést a baktériumok hasítják, így a sulphasalazin prodrugnak tekinthető. A hasítás két terméke, az 5-ASA és a sulfapyridin külön-külön fejt ki a hatását. Újabban a mellékhatásokért felelős (a betegek mintegy 45%-ában) sulpha-csoportnak is terápiás effektust tulajdonítanak.

A szájon át szedett natív mesalazin csaknem teljesen felszívódik a vékonybél kezdeti szakaszán, ezért az 5-ASA-tartalmú szereket több gyógyszer technológiai módszerrel próbálták úgy módosítani, hogy a gyógyszer a távolabbi bélszakaszokhoz is eljusson. Ilyen módszerek a kései felszabadulású készítmények létrehozása, a kontrollált felszabadulást lehetővé tevő mikrogranulátumos formák kifejlesztése, a prodrug tabletták létrehozása, illetve a lokális használatra szánt szerek kifejlesztése.

Az esetek 40–80%-ában volt hatékony a sulphasalazin az alacsony és közepes aktivitású UC indukciós kezelésében (6 g/nap dózis esetén). A sulphasalazin fenntartó adagja az indukcióra alkalmazott dózis felében határozható meg. Súlyos betegségben a sulphasalazin-kezelés felfüggesztendő, mert az iránta mutatott intolerancia súlyosbíthatja a betegséget, illetve a rontja a szteroidokra való reakciókészséget.

A 3–4 g/nap dózisú mesalamin indukciós kezelés hatékonysága bizonytalan Crohn-betegségben. Ugyanilyen ellentmondásos eredmények születtek a gyógyszeresen vagy sebészileg elért remisszió 5-ASA fenntartó kezelésével kapcsolatban is.

Colitis ulcerosa kezelésében a szisztémásan alkalmazott modern 5-ASA-készítmények előnyösebbek enyhe és közepesen súlyos UC indukciós kezelésben, mint a placebo vagy a sulphasalazin, de költség-hatékonysági szempontokat is figyelembe véve ez az előny elvészni látszik a sulphasalazinhoz képest.

A mesalazin lokálisan alkalmazott változatai addig fejt ki a hatásukat, ameddig a beteg bélszakaszban fel tud jutni. A különböző kiszerezések nagyon jó effektussal alkalmazhatók UC-ben egy-egy disztális bélsza-

kasban, a topikus mesalamin-készítmények az orális szereknél sokkal hatékonyabbak.

## Glükokortikoszteroidok

A glükokortikoid (GCS) szerek hatékonyak mind CD-, mind UC-kezelésre, de számos mellékhatásuk miatt csak korlátozott mértékben alkalmazhatók.

A természetben előforduló kortizon és a szintetikus prednizon inaktív molekulák, a májban lesz belőlük aktív hatóanyagú hidrokortizon és prednizon. A metilprednizon a prednizonnal azonos gyulladáscsökkentő, de gyengébb mineralokortikoid hatású gyógyszer. Mind a prednizon, mind a prednizolon 70%-ban hasznosul, bár a prednizon felszívódása a vékonybél-érintettségű CD-betegekben csökkent lehet. Az intravenás alkalmazás esetén ugyanolyan dózis mellett nagyobb szérumkoncentráció érhető el, mint szájon át alkalmazva. A folyamatos infúzióban való alkalmazás pedig nagyobb koncentrációt biztosít, mint a bólusban alkalmazott GCS.

A topikusan ható GCS-szerek két csoportra oszthatók: szájon át adható, de csak helyi hatást kifejtő gyógyszerek, illetve a várt hatás helyére juttatott klasszikus topikus szerek. Az előbbibe a budesonidot, az utóbbiba pedig a kúp, klizma vagy hab kiszerezésű GCS-hatóanyagú készítményeket soroljuk.

A szteroid-mellékhatások közül leggyakrabban a holdvilágarc, acne, fertőzések, hypertensio, hirsutismus, petechiform szubkután vérzések és a striák, fokozott diabetes hajlam és az osteoporosis fordulnak elő. Budesonidot szedő betegek között a szteroidokra jellemző mellékhatások ugyanolyan gyakran figyelhetők meg, mint a mesalamin szedők között.

A 0,25–0,75 mg/ttkg prednizon vagy 48 mg/nap metilprednizolon (lassan leépített dozírozás mellett) alkalmas aktív CD remissziójának indukciós kezelésére. Az USA-ban leggyakrabban 40–60 mg prednizont alkalmaznak, míg Európában gyakori az 1 mg/ttkg dózisban alkalmazott prednizon. A szteroidok sokkal gyorsabban hatnak, mint a sulphasalazin. Az indukciós kezelés során alkalmazott sulphasalazin és szteroid kombinációval kapcsolatosan ellentétes eredmények születtek.

A kisebb dózisban alkalmazott szteroidkezelés (5–15 mg/nap) nem alkalmas fenntartó kezelésként sem a gyógyszeresen, sem a műtétileg elért remisszió esetében. Néhány betegnél 10–30 mg/napi dózisban adott szteroid fenntartja az indukciós kezelés jó hatását, ezeket a betegeket „szteroid-dependensnek” nevezzük. Ugyanakkor mellékhatásai miatt ez a fenntartó kezelés nem elfogadható.

A GCS-szerek nem csak a CD, hanem az akut, közepesen súlyos és súlyos colitis ulcerosa kezelésének alapját is képezik. A dózis 20 és 60 mg-ban határozható meg, e fölött inkább csak a mellékhatások szaporodnak. Az előbb említett, főként amerikai centrumokban alkalmazott dózistól eltérően Európában inkább az 1 mg/ttkg dozírozás az elterjedt UC esetén is. A remiszió

szio elérésekor – tekintettel arra, hogy a GCS fenntartó kezelésnek nem megfelelő – 5-ASA- (lehetőleg sulphasalazin-) terápiát kell indítani. Fenntartó kezelésre UC-ban sem hatékonyak a GCS-gyógyszerek.

A parenterális GCS-alkalmazás azokban az esetekben elfogadható, ha a gyógyszer felszívódása kétséges, vagy ha a szájon át alkalmazott GCS-kezelésre a beteg nem reagál, ilyenkor az esetek 60–70%-ában elérhető a remisszió.

Súlyos vagy fulmináns UC akut fellángolásának is a GCS kezelés az alapja.

Miután a GCS csoportba tartozó gyógyszerek szisztémás alkalmazása hatékonynak bizonyult, olyan szteroidokat próbáltak kifejleszteni, melyeknek a szisztémás mellékhatása kevesebb.

Az egyik ilyen stratégiai lépés a májban gyors first-pass effektussal bomló gyógyszer, a budesonid alkalmazása volt. A budesonid a disztális vékonybélben és a proximális vastagbélben fejt ki a hatását. Indukciós kezelésként legmegfelelőbb a 9 mg/nap dózis. A budesonid nem hatékony a Crohn-betegség remissziójának fenntartására.

A szájon át alkalmazható topikus szerek colitis ulcerosában nem olyan hatékonyak, mint a szisztémás GCS-kezelés.

Colitis ulcerosában a klasszikus topikus GCS-szereknek fontos szerepe van a disztális lokalizációjú UC kezelésében. Számos olyan GCS-derivátumot fejleszt-

tettek ki, melyeknek a nyálkahártyára gyakorolt hatása kifejezettebb, és a szisztémás hatásuk kisebb. Ugyanakkor tudni kell, hogy a kezelés első vonalában alkalmazott 5-ASA-készítmények hatékonyabbak a topikus szteroidoknál.

### Antibiotikumok

Nem kontrollált eredmények szerint a metronidazol hatékony perianális CD-ben, és a gyógyszer elhagyásával a relapszus gyakoribbá válik. Colitis ulcerosában kontrollált tanulmány nem igazolta a metronidazol hatékonyságát.

A ciprofloxacinnal inkább a colonmanifesztációjú IBD kezelésében hatékony. Perianális CD-s betegek ciprofloxacinnal kezelésével kapcsolatban ellentmondó eredmények születtek. Colitis ulcerosában kontrollált tanulmány nem igazolta a gyógyszer hatékonyságát, az antibiotikumoknak a fulmináns colitis és a toxikus megacolon kezelésében lehet adjuváns szerepe.

### Azathioprin és methotrexat

Az azathioprin (AZT) a 6-merkaptopurin (6-MP) egy, a purin anyagcserében hamis metabolitként ható előalakja. Hatásmechanizmusa nem pontosan tisztázott.

A mellékhatások egyik csoportja allergiás jellegű. Ezek a kezelés első 3–4 hetében fordulnak elő. Leg-

**NORMIX®**  
RIFAXIMIN

## A TÁPCSATORNA ANTIBIOTIKUMA

● Nem szívódik fel, ezért ott hat, ahol kell

● Szisztémás mellékhatást nem okoz

4 új  
indikáció!

50%-os  
támogatás  
984.-

HA: Rifaximin: új antibiotikum, számos aerob és anaerob Gram+ és Gram- baktériummal szemben hatékony. Nem szívódik fel a gyomor-bél traktusból (<1%).

Indikáció	Ad. (tbl.)	Időt. (nap)
Encephalopathia hepatica	3x2	7-15
Perioperatív profilaxis	2x2	3-5
Diverticulitis nem komplikált esetei	2x2	5-7
Clostridium difficile okozta "egyszerű colitis"	2x2	10
Kontaminált vékonybél szindróma	2x2	5-7
Akut fertőzőes gastroenteritis nem gyulladásos formái	2x2	3

EJ: Túlérzékenység, bélelzáródás, részleges bélelzáródás, súlyos fekélyes léziók a bélrendszerben. Lázzal, véres széklettel járó bélfertőzés. MH: Kockázata igen csekély, és csak a gyomor- bélrendszerre korlátozódik: hányinger, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom, hasi görcsök, ritkán urticaria szerű bőrreakciók. NORMIX filmtabletta 12 x 200 mg, teljes ár: 1968.-, támogatott ár: 984.-  
A gyógyszer vényköteles! Kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást!  
A teljes alkalmazási előírás honlapunkon olvasható. [www.medisan.hu](http://www.medisan.hu)

A fel nem szívódó

Gyártó: Alta Wassermann S.p.A.  
Képviselet: Medisan Hungary Kft.  
1021 Bp. Budakeszi út 51/d. Tel: 200 6022.  
Fax: 200 4974, E-mail: [medisan@medisan.hu](mailto:medisan@medisan.hu)

**NORMIX®**  
RIFAXIMIN

gyakrabban pancreatitis (3%), láz, kiütés, gyengeség, hányinger, hasmenés és hepatitis-szindróma képében jelentkeznek. A mellékhatások másik része az úgynevezett nem-allergiás csoportba tartoznak. Ezek dóziszfüggők, és a kezelés későbbi időpontjában jelentkeznek. Ide tartozik a leukopenia (2–5%), anaemia és thrombopenia, az opportunista fertőzések megjelenése, néhány esetben hepatitis és non-Hodgkin-lymphoma.

Az AZT-vel vagy 6-merkapotpurinnal kezelt CD-betegeknek mintegy 2,4-szeres esélye van a remisszió eléréséhez a placebóval kezeltékhez képest (NNT=5). A hosszabb kezelés az esélyeket tovább növelte, szteroidspóroló hatását is jelentősnek találták. A hatás kialakulásához átlagosan 17 hét szükséges (6 hét – 6 hónap), a napi gyakorlat számára azonban kérdéses, hogy ez az időtartam elfogadható-e aktív CD esetében.

UC kezelésében az AZT inkább a fenntartó kezelésben játszik döntő szerepet, nem pedig az indukcióban. A 2,5 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazott AZT UC-ben már az első hónapban meghozhatja a várt hatást, a relapszus esélye 50%-kal csökken a placebót szedők relapszusarányához képest. Szteroidspóroló hatása bizonyított.

Az ajánlott 2,5 mg/ttkg dózis elérésben is eltérőek a nézetek. Az USA-ban gyakran ezzel a dózissal kezdenek, más centrumokban viszont a dózis felépítésének hívei.

A methotrexat (MTX) a dihidrofolsav-reduktáz (DHFR) enzim reverzibilis, kompetitív gátlásával hat.

## KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉGEK EMÉSZTŐRENDSZERI MEGNYILVÁNULÁSAI

*Dr. Múzes Györgyi*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

Emésztőrendszeri manifesztáció szinte valamennyi szisztémás autoimmun kórképben, eltérő mértékben ugyan, de előfordulhat. A lehetséges megnyilvánulásai formák változatosak, és a gyomor-bél, valamint a máj-epeút rendszer egészét érinthetik. Felismerésük azért lényeges, mert esetenként (kombinált) immun-suppresszív kezelést igényelnek. A kialakuló tünetek szerteágazók, heterogének és nem betegségsspecifikusak. Sokszor nehéz az elkülönítés a fertőzőes, trombotikus eredetű, nem alap(immun)-betegségasszociált, ún. intercurrentis kórformáktól vagy az alkalmazott terápia szövődeményeként jelentkező eltérésektől. A diagnosztikában a gondos anamnéziszfelvétel, fizikális és (speciális) immunszerológiai vizsgálat mellett általában konvencionális/bárium-kontrasztos rtg., UH, endoszkópia/biopszia, kontrasztanyag CT és angiográfia, MRI,

A dózist 7,5–25 mg/hét per os vagy sc. adásában határozták meg rheumatoid arthritisben, a CD-ben alkalmazott dozírozás is ebből a tapasztalatból származik. A MTX-ot szedő betegek mintegy 18%-ában fordul elő gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatás.

Több placebo-kontrollos tanulmány vizsgálta 25 mg/hét im., illetve 12,5–15 mg/hét orális MTX indukciós hatékonyságát szteroiddependens CD-ben. A 25 mg/hét im. és 15 mg/hét per os MTX hatékony lehet szteroiddependens CD-ben, hasonlóan a 15 mg/hét per os adagolású gyógyszerdózishoz. A fenntartó kezelésben a 15 mg/hét im. alkalmazás hatékony, ha nem, akkor az effektust a dózis emelésével növelni lehetett.

UC-ben MTX-tal kevés tapasztalat van.

### Tumor necrosis faktor elleni antitest – infliximab

Az infliximab TNF-ellenes humán/egér kiméra IgG1 típusú monoklonális antitest. Az infliximab hatékonyságának kulcsa a T-sejt-apoptosist indukáló hatása.

Leggyakoribb mellékhatás a fejfájás, hasi fájdalom és a felső légúti infekciók, legveszélyesebbek pedig az akut és kései allergiás reakciók, illetve a daganatképződés esetleges elősegítése.

Hatékony aktív luminális és penetráló CD indukciós és fenntartó kezelésében, illetve terápiaerezisztens colitis ulcerosa indukciós kezelésében egyaránt.

szcintigráfia, esetleg laparoszkópia/laparatómia, sebészi intervenció jön szóba.

**SLE:** Idiopathiás, multifaktoriális hátterű krónikus gyulladás, a szisztémás IC-betegségek prototípusa. Patomechanizmusában – adott genetikai háttér és iniciáló tényezők mellett – elsődleges a komplex immunregulációs zavar. Becsült incidenciája 2–10/100000, prevalenciája 15–120/100000 fő. Elsősorban a női nemet érinti (nő/férfi arány: 9/1). A diagnózis megfogalmazása az ACR (1982, 1997) kritériumrendszerén alapul:

- 1) vespertilio/fix erythema,
- 2) szolid discoid,
- 3) fotoszenzibilitás,
- 4) orális ulceráció,
- 5) nem destruáló arthritis,
- 6) serositis,

- 7) veseérintettség,
- 8) neurológiai tünetek,
- 9) vérképzőszervi tünetek,
- 10) immunszerológiai eltérések (anti-DNS/anti-Sm/anti-CL) és
- 11) pozitív ANA.

Minimum 4 kritérium megléte valószínűsíti SLE-t. Az emésztőrendszer érintettsége gyakori, a lefolyás során a betegek kb. kétharmadában kialakul, és akár a betegség kezdeti tüneteként is mutatkozhat. Fájdalmatlan, többnyire a palatum durumon vagy a buccalis nyálkahártyán megjelenő orális fekélyképződés 6–52%-ban, DLE-s betegekben fájdalmas, krónikus plakkszerű erythemás nyálkahártya-lézió kb. 24%-ban, míg szekunder Sjögren-szindróma részjelenségeként xerosotomia 8–9%-ban fordul elő. Dysphagia 1–3%-ban, pyrosis 11–50%-ban jelentkezhet. Háttérük komplex: a sicca tünet, károsodott pharynx- és oesophagusfunkció (elsősorban a nyelőcső felső harmadát involváló, kb. 10–32%-os gyakoriságú oesophagus-hipomotilitás), oesophagitis/ulceráció (3–5%) és GERD egyaránt provokálhatja. Gastritis/erózió/ulceráció többnyire az NSAID- vagy szteroidkezelés mellékhatásaként lép fel! Bár az általában súlyos kimenegetelű mesenterialis/intestinalis vasculitis (lupus enteritis) ritka, az összes SLE-s csupán 0,2–1,1%-át érinti, azonban akut has szindróma felléptekor előfordulása már 5–60%-os! A lehetséges kórformák spektruma széles: ulceráció/vérzés, nyálkahártya-ödéma, paralyticus ileus, haemorrhagiás ileitis, intussusceptio vagy akár infarctus, gangraena, perforáció is kialakulhat. A splanchnicus artériákat érintő krónikus mesenterialis ischaemia többnyire intermittáló hasi fájdalom, angina abdominalis formájában mutatkozhat. Előidézője az SLE-ben gyakori korai atherosclerosis, illetve az antifoszfolipid antitestek. SLE-ben a károsodott bélmotilitás valószínűleg (pr. myopathia vagy vasculitis okozta) simaizom- vagy ENS diszfunkció következménye. Jellemző megnyilvánulási formája az általában a vékonybelet érintő intestinalis pseudoobstructio, mely ileusnak megfelelő klinikummal jelentkezik. (Aktív SLE-s betegek kb. 40%-ában akár a betegség első tünete is lehet.) Ascites kb. 8–11%-ban fordul elő. Akut képződésekor lupus serositis mellett mesenterialis vasculitis, bélinfarctus, pancreatitis, infekciók lehetőségére is felmerülhet. A krónikusan termelődő ascitist is okozhatja lupus serositis, azonban bármely eredetű hypalbuminaemia, illetve kongesztív szívelégtelenség, konstriktív pericarditis, vena hepatica thrombosis, valamint infekciók, különösen tbc is előidézheti. SLE-ben a malabsorptio szindróma általában fehérjevesztő enteropathiaként mutatkozik. Valódi coeliakia kb. 1%-ban fordul elő. Az ún. lupus colitis háttérében főleg vasculitis áll. A klinikum és a szövettan colitis ulcerosára utal, de gyakoribb a perforáció. Kollagéncolitis SLE-vel és DLE-vel egyaránt asszociálódhat. SLE-s betegek kb. 20%-ában enyhébb, nem specifikus, fluktuáló májfunkciós eltérések (emelkedett ALT,

AST) észlelhetők. A valódi lupus hepatitis, azaz SLE és autoimmun hepatitis együttes előfordulása ritka (kb. 3–4%). Szekunder antifoszfolipid-szindrómában Budd–Chiari-szindróma, valamint a máj noduláris regeneratív hyperplasiája is kialakulhat. Az átlagpopulációhoz képest SLE-ben a PBC/PSC nem gyakoribb, hasonlóképpen a HBV/HCV hepatitis sem.

*Rheumatoid arthritis (RA):* Ismeretlen eredetű, multifaktoriális, autoimmun eredetű krónikus destruktív arthritis, jellegzetes extraarticularis, szisztémás tünetekkel. Az immunológiai történések sorozatában – a megfelelő genetikai háttér és trigger faktorok mellett – sajátos T-sejt (Th1) repertoár, klonális B/T lymphocita expansió, illetve az aktivált macrophagok, synovialis sejtek szerepe emelhető ki. Viszonylag gyakori, a népesség kb. 0,5–1,5%-a érintett (nő/férfi arány: 3/1). Az ACR-kritériumok közül legalább 4 esetén RA diagnosztizálható:

- 1) reggeli ízületi merevség,
- 2) lágszöveti duzzanat minimum 3 ízületben,
- 3) a kéz ízületeinek – PIP, MCP, csukló – gyulladása,
- 4) szimmetrikus arthritis,
- 5) szubkután rheumatoid csomók,
- 6) RF a szérumban,
- 7) röntgen során marginalis eróziók, periarticularis osteopenia.

Emésztőrendszeri érintettség gyakran tapasztalható, bár általában mérsékeltebb tünetek kísérik. A temporomandibularis arthritis (kb. 85%) rágási, nyelési zavart, a szekunder sicca-szindróma pedig stomatitist okozhat. Az oesophagus funkcionális hipomotilitása dysphagiát eredményez. Hosszan tartó aktív betegség esetén szekunder amyloidosis kialakulásával is számolni kell, amely a gastrointestinum bármely részén manifesztálódhat. A közepes és kisereket érintő vasculitis kb. 10%-ban fordul elő: ulceráció/vérzés, intestinalis ischaemia, bélinfarctus, necrosis kísérheti. Speciális, ritka (1%) formája a Felty-szindróma, amelyet hepatosplenomegalia, granulocytopenia, (anaemia, thrombocytopenia) jellemez.

*Primer Sjögren-szindróma:* Lényege az exokrin mirigyek progresszív (multifaktoriális) krónikus gyulladása, majd lassú pusztulása (autoimmun exocrinopathia/epithelitis). Poliszisztémás kórkép, az obligát glandularis tünetek mellett nem-exokrin szervi eltérések is megjelenhetnek. Gyakori, incidenciája 1–3%. (Nő/férfi arány: 9/1) A diagnózis felállításához kritériumrendszer használható:

- 1) szemtünetek: xerophthalmia,
- 2) szájtünetek: xerostomia,
- 3) pozitív Schirmer- vagy bengálvörös-teszt,
- 4) pozitív nyálmirigy-biopszia (lymphoid infiltráció),
- 5) igazolt nyálmirigy-érintettség,
- 6) autoantitestek: anti-SS-A /SS-B, ANA, RF.

Sjögren-szindróma minimum 4 pozitív tünettől igazolható.

Stomatitis sicca esetén a nyálkahártya száraz, fénytelen, gyakori a térképnyelv, a fogakon a marginalis caries. Dysphagia, pyrosis a betegek kb. 40%-ában fordul elő. A tünetek provokálásában a csökkent nyáltermelés (révén csökkent puffer-kapacitás), a száraz nyálkahártyák, az oesophagus motilitási zavara, a GERD és a laryngopharyngealis reflux egyaránt szerepet játszhat. Krónikus atrophias gastritis is kialakulhat, jellemző lymphocytás infiltrációval. A betegekben gyakoribb lehet NHL előfordulása, ezért a *Helicobacter pylori*-státusz ellenőrzése feltétlenül indokolt (MALT lymphoma vonatkozásában). PBC közel 15–35%-ban igazolható, de ritkábban autoimmun hepatitis is manifesztálódhat. Coeliakia viszonylag gyakran társul Sjögren-szindrómával, akár 15%-ban. A pancreas érintettsége krónikus pancreatitis, pancreas-fibrosis formájában mutatkozhat.

*Progresszív szisztémás sclerosis (PSS)*: A kötőszövet idiopathiás, krónikus gyulladással és degeneratív elváltozása, következményes fibrosissal (sclerosis). Mindig a kiserek vasculopathiája kíséri. A patomechanizmus főbb elemeit az excesszív mennyiségű kollagént termelő fibroblastok (kulcs-citokin a TGF- $\beta$ ), a domináló Th2 válasz, és az ischaemiát/necrosist okozó endothelkárosodás jelentik. Ritka betegség, becsült incidenciája 1,5–19/1000000 fő, prevalenciája 20–75/1000000 fő (nő/férfi arány: 3–8/1). Lokalizált és szisztémás formái különíthetők el. A diagnózis megfogalmazása kritériumrendszeren (ACR) alapul:

- A) major kritérium: proximális scleroderma,
- B) minor kritériumok:
  - 1) sclerodactylia,
  - 2) ujjbegyatrophia és hegesezés,
  - 3) bilaterális bazális tüdőfibrosis.

PSS-t 1 major vagy 2 minor kritérium valószínűsít.

Az emésztőrendszer érintettsége szisztémás sclerosisban obligát tünet. A súlyos mértékű dysphagia, pyrosis hátterében microstomia, xerostomia, leginkább azonban az oesophagus (distalis kétharmadának) gravis motilitási zavara, általában a sphincterfunkciók károsodása, 40–80%-os gyakorisággal (akár stricturát is okozó) oesophagitis, erózió/ulceráció, GERD (Barrett-metaplasziával!) provokáló hatása emelhető ki. A betegek kb. 75%-ában oesophagus atrophia/fibrosis alakul ki. Az antrumban vaszkuláris ectasia, az ún. görögdinnye-gyomor képe jelentkezhet, mely okkult vérzést, vashiányos anaemiát, (ritkán azonban haematemesis, melaenát) is okozhat. A bélrendszer típusos elváltozása az intestinalis pseudo-obstructio állapota, mely részben az innervatio zavarára, illetve simaizom atrophia-ra vezethető vissza. A jellemző (50–70%-ban előforduló) fibrosis + sacculatio következtében pneumatosis cystoides, pseudodiverticulosis, perforáció, volvulus is kialakulhat, illetve vak bélkacs szindrómára jellemzően a baktériumok túlszaporodása, malabsorptio szindróma. A pancreas fibrosisa a mirigy elégtelenségével szövődik. CREST szindrómások között gyakoribb a PBC, illetve a máj noduláris regeneratív hyperplasiája.

*Polymyositis/dermatomyositis*: Az idiopathiás gyulladásos myopathiák közé sorolt ritka kórkép, incidenciája kb. 2–7/1000000 fő (nő/férfi arány: 2/1). Míg polymyositisben CD8+ T-sejtek infiltrálják az izomszövetet, addig dermatomyositisben elsődleges az IC-k szerepe. A diagnosztikus kritériumok:

- 1) szimmetrikus proximális izomgyengeség,
- 2) enzimszint-emelkedés (CPK, LDH),
- 3) myogen lézió EMG jelei,
- 4) jellegzetes izombiopsziás eltérések,
- 5) típusos bőrtünet (napraforgópír/erythema),

melyek alapján definitív, valószínű vagy lehetséges megbetegedés véleményezhető. A kórkép a gyomor-bél rendszer egészét érintheti. A dysphagia/pyrosis különösen jellemző tünetként értékelhető. Kialakulásukat a pharynx, illetve az oesophagus felső harmadának motilitási rendellenessége, a károsodott spinchterfunkciók, valamint oesophagitis/GERD egyaránt elősegítheti. Intestinalis pseudoobstructio, pseudodiverticulosis, pneumatosis intestinalis, (perforáció) is előfordulhat. Intestinalis vasculitis eredményeként ulceráció/vérzés, súlyosabb formában ischaemiás necrosis léphet fel.

*Primer szisztémás vasculitisek*: A vaculitis az érfal necrosist és a lumen occlusióját eredményező gyulladást jelent. Ismeretlen etiológiájú, progresszív jellegű, (poli)szisztémás gyulladással betegekről van szó. A változatos klinikai tünetek elsősorban attól függenek, hogy mely szerv(ek) érintett(ek), illetve hogy milyen méretű erekben zajlik a gyulladás. Felosztásuk folyamatosan változik. Az érintett ereket alapul vevő osztályozás (Jenette, Falk, 1994) szerint a primer kísér-vasculitis csoportba a Wegener-granulomatosis (WG), a Churg–Strauss-szindróma (CSS) és a mikroszkopikus polyangitis (MPA) triász tartozik, melyek ún. pauciimmun, ANCA-asszociált kórképek. (WG-ra és CSS-ra hisztológiailag granulomaképződés is jellegzetes.) Ritka megbetegedésekről van szó, hiszen átlagos incidenciájuk 1–15/1000000 fő. A Schönlein–Henoch-purpura (HSP) szintén a kísér-vasculitisek közé tartozik, de nem ANCA-mediált. Viszonylag gyakori, incidenciája 6–11/100000 fő. A közepesér-vasculitis csoportba a polyarteritis nodosát (PAN) (incidencia: 5–10/1000000 fő), míg a nagyér-vasculitisek közé az óriássejtes arteritist (GCA) (incidencia: 15–35/100000 fő) és a Takayasu-arteritist (TA) (incidencia: 1–2/1000000 fő) sorolják. Valamennyi vasculitis-típusban a diagnózis megfogalmazása az ACR által ajánlott kritériumrendszeren alapul.

WG-ban gyomor-bél rendszeri érintettség a betegek 5–15%-ban mutatkozik, általában granulomás gastritis/colitis, súlyosabb esetekben bélulceráció, infarctus, perforáció formájában. A gyomor-bél rendszeri manifesztáció gyakoribb CSS-ban és MPA-ban, kb. 25–50%-ban észlelhető. A vasculitis fekélyképződést, vérzést, perforációt, ileust, olykor cholecystitist okozhat. A kísér-vasculitis csoportban GI érintettség elsősorban HSP-val társul, akár 30–70%-ban. A spektrum széles, ulceráció, vérzés, ischaemia, bélinfarctus, per-

foráció, intussusceptio kísérheti. PAN-ban (kb. 30–50%-ban) az érgyulladás következményeként colitis, bélinfarctus, necrosis, perforáció, esetleg appendicitis, cholecystitis kialakulásával, alkalmanként mesenterialis thrombosisal lehet számolni. GCA-ban ritka (kb. 1%) a gasztrointesztinális komplikáció. TA-ben, kb. 1–15%-ban, bél infarctus/necrosis, angina abdominalis jelentkezhet.

## Irodalom

- **Abraham S, Begum S, Isenberg D:** Hepatic and gastrointestinal manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 123-129.
- **Mok CC:** Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; **19**: 741-766.
- **Morgan MD, Savage COS:** Vasculitides in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; **19**: 205-233.

## A VÍRUSHEPATITISEK KEZELÉSÉNEK EREDMÉNYEI

*Dr. Werling Klára*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

A vírushepatitisek számottevő népegészségügyi problémát jelentenek világszerte, a fertőzöttek száma meghaladja az 500 milliót.

### A kezelés fontossága

Magyarországon a lakosság közel 1%-ában lehet igazolni a hepatitis B vírus (HBV) ellen termelődött ellenanyagot. Az akut B vírushepatitis lezajlása után a betegek 5–8%-ában alakul ki krónikus hepatitis. Kezelés nélkül 20–30%-ban májszugor fejlődhet ki az évek során. A HBV-hordozás jelentősen növeli a májrák kockázatát.

A hepatitis C vírus (HCV) prevalenciája hazánkban 0,7%. Az akut C vírushepatitis gyakran tünetmentesen zajlik. A későbbiekben a betegek 50–80%-ában króni-

kus hepatitis alakul ki, melynek talaján 20 év múlva májszugor, 30 év múlva májrák fejlődhet ki.

### A terápia javallatai

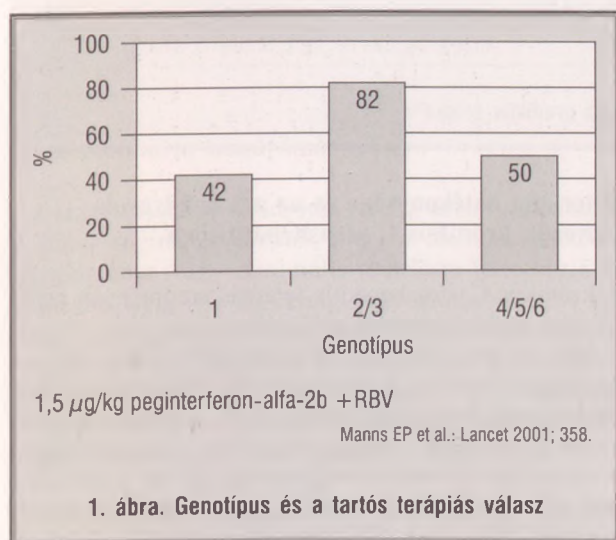
A krónikus vírushepatitisek kezelése indokolt legalább hat hónapja fennálló magasabb GPT enzim érték és polimeráz láncreakcióval (PCR) igazolt vírusfertőzés esetén. Ilyen esetekben májbiopszia végzése sem szükséges a kezelés indokoltságának eldöntéséhez. Igazolt vírusfertőzés és normális májenzimszintek esetén, amennyiben a beteg a kezeléshez hozzájárul, hisztológiai vizsgálat dönti el a kezelés indokoltságát. Krónikus C vírushepatitises betegek egyharmadánál normál májenzimérték esetén is igazolható nekroinflammáció és/vagy fibrosis. Ilyen esetekben antivirális kezelés szükséges.

### A terápia menete

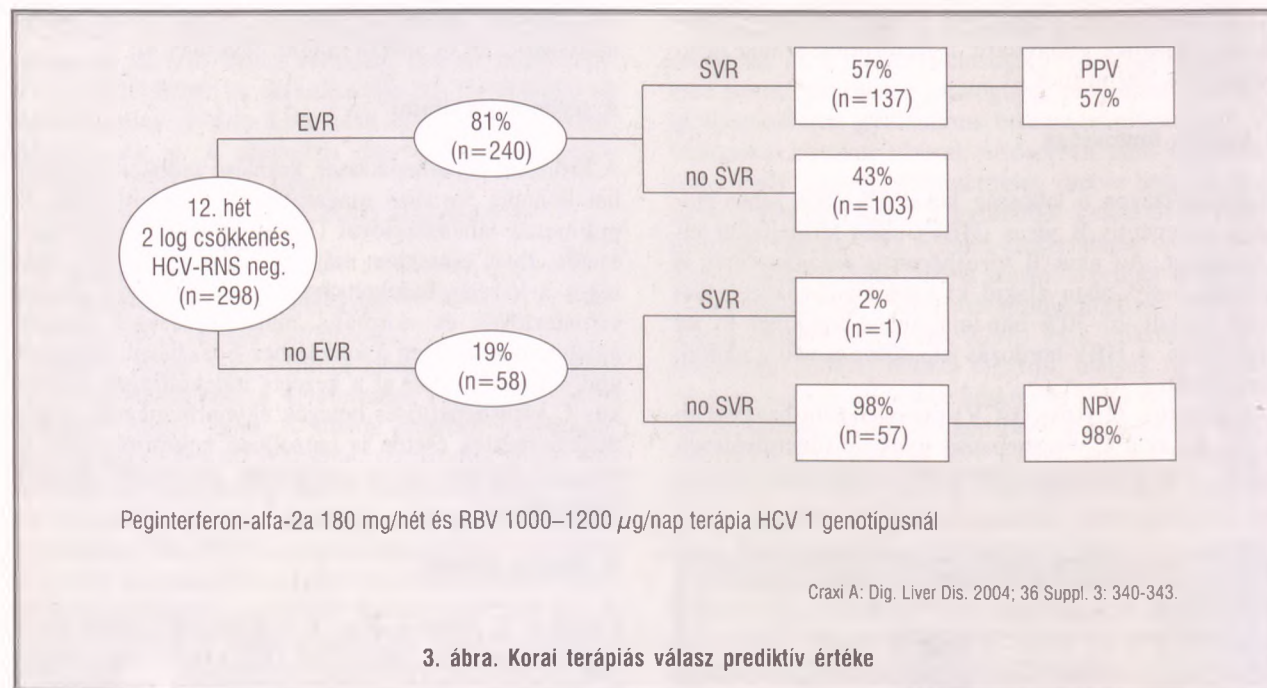
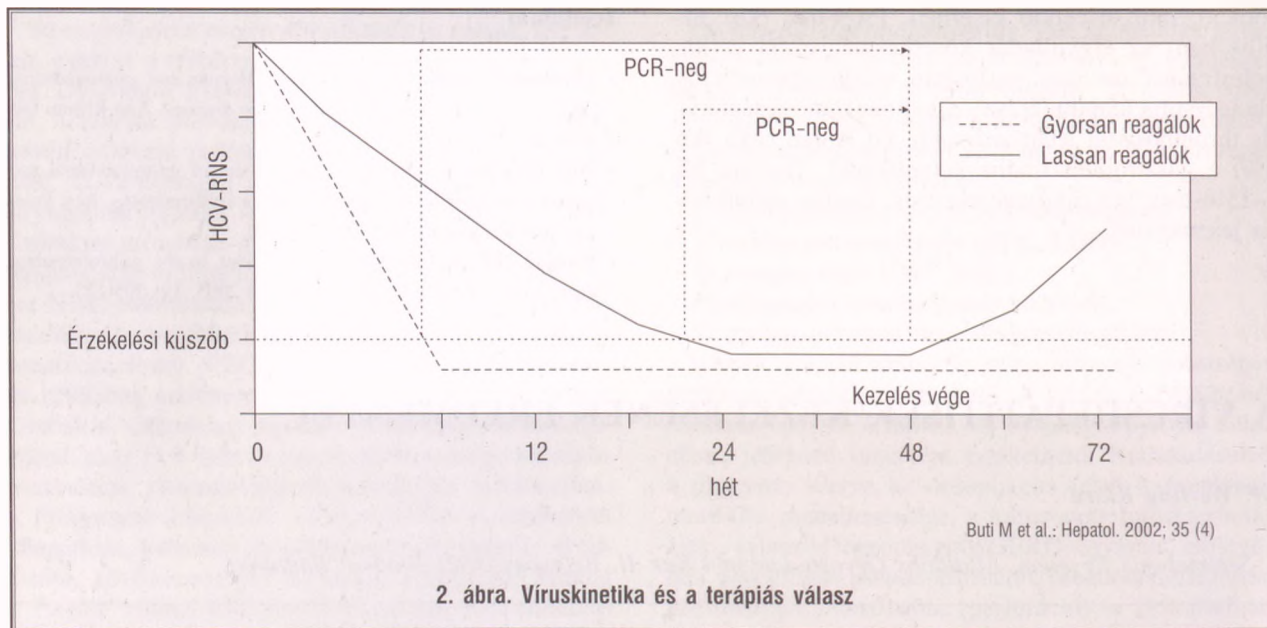
**Krónikus B vírushepatitis:** A terápiát heti egyszer adott pegilált interferon injekcióval (PEG-INF) vagy hetente háromszor alkalmazott hagyományos interferonnal (INF) javasolt kezdeni. A kezelés időtartama 6 hónap. A fenti kezelésre nem reagáló betegeknek nukleozidanalóg lamivudin-tabletta adása javasolt. Lamivudinrezisztencia kialakulása esetén adefovir dipivoxil terápia kísérhető meg.

**Krónikus C vírushepatitis:** Ebben a betegcsoportban a legjobb terápiás eredmény a hetente egyszer adott PEG-INF injekcióval és nukleozidanalóg ribavirin-tabletta adásával érhető el. A 2-es és 3-as genotípusú betegeket hat hónapig kezeljük. 1-es és 4-es genotípusnál a tervezett kezelési idő egy év.

A betegek kezelésénél az úgynevezett „STOP szabályt” alkalmazzuk, melynek lényege, hogy fél év



1. ábra. Genotípus és a tartós terápiás válasz



után csak negatív PCR-lelet esetén folytatható a kezelés.

### A krónikus B vírushepatitis kezelésének eredményei

A pegilált interferonnal való kezelés hatására a betegek 30–50%-a válik vírusmentessé.

Ez az arány a hagyományos interferonnal 15–20%. Egyéves lamivudin-terápia a betegek 20%-ánál hatékony, de 3–4 éves kezeléssel 47%-ra növelhető a HBV-negatív betegek aránya.

### A terápia hatékonysága és az azt befolyásoló tényezők krónikus C vírushepatitisben

A krónikus C vírushepatitis terápiás eredményeit befolyásolja a vírus genotípusa (1. ábra).

Míg az 1-es genotípusnál a betegek 42%-a lesz az egyéves terápia befejezése után fél évvel vírusmentes (tartós terápiás válasz), addig a 2-es, 3-as genotípusnál ez az arány 82%. Magas vírustiter is kedvezőtlenül befolyásolja a kezelés hatékonyságát. Kétmillió/ml feletti vírustiterrel a betegek 42%-a, míg alacsonyabb szintnél 78%-a lesz PCR-negatív. A kezelésre legrossz-



szabban az 1-es genotípusú, magas vírustiterű betegek reagálnak (47%).

A kezelés eredményességét befolyásolja a vírus kintetikája is (2. ábra). A gyorsan reagálók véréből már a 12. hét előtt eltűnik a vírus és az egyéves kezelés befejezése után is vírusmentesek maradnak. A lassan reagálóknál ez az eredmény csak a 24. hétre érhető el és a terápia leállítása után visszaesnek. Ebből következik, hogy az utóbbi betegcsoportnál hosszabb kezelésre lenne szükség. A 12. hétre adott terápiás válasznak jelentős prediktív értéke van a kezelés kimenetelét illetően (3. ábra). A tartós terápiás választ adó betegek azok közül kerülnek ki, akik a 12. hétre vagy vírusmentesek lesznek, vagy a vírusszintjük a kiindulási érték század részére csökken.

A kezelés hatékonyságát befolyásolja a betegek testsúlya és testtömegindexe is (BMI).

Jobbak a terápia eredményei, ha a BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, szemben azon betegekkel, akiknél a BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. A 105 kg-nál nagyobb testsúlyú betegek kezelése kevésbé hatékony (4. ábra).

A terápiát befolyásoló prediktív tényezők közül kiemelendő a férfi nem és az idősebb életkor, melyek szintén kedvezőtlenül befolyásolják a kezelés hatékonyságát.

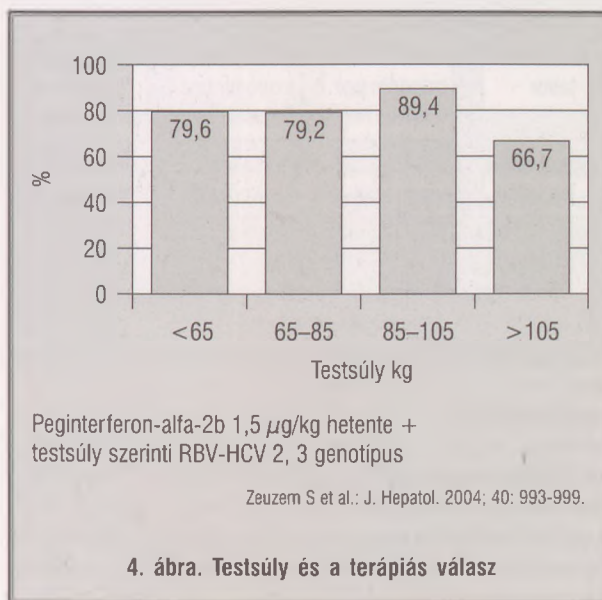
Kötőszövet-átépülés esetén a tartós terápiás válasz 44%, míg akiknél nincs, azoknál 57%.

A terápia mellékhatásai miatt sok esetben kell a gyógyszerek dózisát csökkenteni. A kezelés eredményei azoknál a legjobbak, akik a tervezett kezelési idő 80%-ában, a gyógyszerek dózisának legalább 80%-át megkapták. Az így kezelt betegek 80%-a lesz a 3. hó-

nap végére vírusmentes. Ellenkező esetben a kezelés eredményessége akár 33%-ra is csökkenhet.

#### A kezelésre nem reagáló betegek

Azokban a betegekben, akik nem reagálnak a kezelésre, az antivirális terápia lelassítja a betegség progresszióját, csökkenti a nekroinflammációt és a kötőszövet-átépülés mértékét. Ez a tény aláhúzza a krónikus vírushepatitiszes betegek kezelésének fontosságát.



## CORONARIABETEGEK KORSZERŰ ELLÁTÁSA

*Dr. Keltai Máttyás*

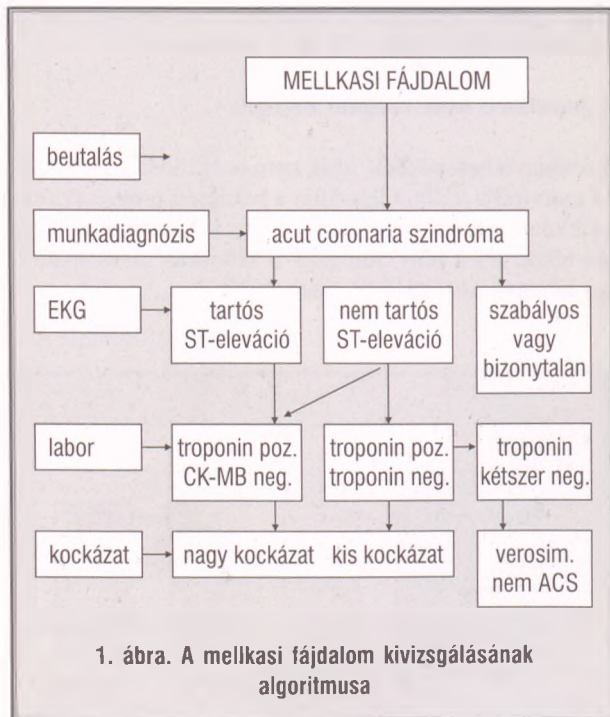
*Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Tanszék*

### Akut coronaria szindróma

Az akut coronaria szindróma (ACS) abban különbözik a stabil angina pectoristól, hogy a mellkasi fájdalom nyugalomban vagy minimális terhelésre jelentkezik és hosszabb ideig (10–20 percig vagy tovább) tart. A panaszt a betegek egy része nem fájdalomként írja le, hanem mellkasi diszkomfortot említ. Instabil állapotnak tekinthető minden mellkasi fájdalom – legalábbis az első jelentkezést követő egy hónapon belül. A stabil angina pectoris crescendo jellegűvé válhat, azaz fokozatosan, egyre kisebb terhelés hatására egyre súlyosabb és egyre gyakoribb tünetek jelentkeznek. Ez a három klinikai forma:

- nyugalmi fájdalom,
  - új keletű angina,
  - crescendo angina,
- az ACS jellemző megjelenési formája.

A mellkasi fájdalom járhat EKG-eltéréssel és myocytonecrosis-sal. Ha necrosisra utaló jel nincs, a troponin- és a CK-MB szint nem emelkedik, akkor instabil angináról (IA) beszélünk. Ha a troponin és/vagy CK-MB aktivitás fokozott, akkor myocardialis infarctus a diagnózis. Az EKG-n látható jelek alapján pedig elkülönítjük az ST-elevációval járó (STEMI) és az ST-elevációval nem járó (nonSTEMI) formákat (1. ábra).



## Patofiziológia

Az atherogenesis során kialakult plakkok évtizedekig tünetmentesen fennállhatnak, mert nem szűkítik a lumenet oly mértékben, hogy az veszélyeztetné az ellátott myocardium funkcióját vagy struktúráját. Ha azonban

a plakk kifeléyesedik, megreped, akkor thrombus alakulhat ki és az áramlás hirtelen, kritikusan lelassul.

A betegek infarctuskockázat szerinti osztályozása: 1. és 2. táblázat. Egyszerű klinikai paraméterek alapján kiválaszthatók azok a betegek, akiknek kockázata infarctus kialakulása, halálozás szempontjából fokozott. Ezek a faktorok a következők:

- időskor,
- cukorbetegség,
- extrakardiális érbetegség (perifériás vagy cerebrális),
- szívelégtelenség,
- visszatérő IA.

A korai EKG segíti a megfelelő kockázati besorolást, kiemelheti a nagy kockázatú betegeket. Ez oda vezet, hogy a betegek gyorsabban kapnak állapotuknak megfelelő, korszerű kezelést, számos szövödmény megelőzhetővé válik. Általában 0,1 mV-ot elérő vagy annál nagyobb mértékű ST-depressziót tartják az ischaemia specifikus jelének. A T-hullám változásai kevésbé specifikusak.

A myocardium necrosisát az emelkedett troponin T, troponin I mellett a kreatinin-foszfokináz MB izoenzi-me és a mioglobinszint jelzi.

A képalkotó eljárások alkalmazásának elsősorban akkor van nagy jelentősége, ha az EKG vitium miatti bal-kamra-hypertrophia, bal Tawara-szár-blokk (BTSZB), pacemaker- (PM-) ritmus vagy egyéb ok miatt nehezen értékelhető.

A nagy kockázati csoportba tartozó betegek esetén feltétlenül indokolt a koronarográfia és a revaszkulari-

**1. táblázat. Instabil angina klinikai osztályozása Braunwald szerint**

Definíció	Halálozás és infarctus valószínűsége 1 éven belül (%)	
<b>Súlyosság</b>		
I.osztály	Új keletű súlyos vagy akcelerált angina nyugalmi fájdalom nélkül	7,3
II.osztály	Nyugalmi fájdalom egy hónapon belül, de nem ismétlődött az utolsó 48 órában	10,3
III.osztály	Nyugalmi angina 48 órán belül	10,8
<b>Klinikai körülmények</b>		
a) másodlagos angina	Extrakardiális kísérőbetegségek által indukált vagy súlyosbított ischaemia	14,1
b) primer angina	Extrakardiális betegség nélkül kialakuló tünetegyüttes	8,5
c) postinfarctusos angina	Akut myocardialis infarctus után 2 héten belül	18,5
<b>Kezelés intenzitása</b>		
1.	Kezelés nélkül	
2.	Stabil effort angina kezelése mellett	
3.	Maximális antiischaemiás gyógyszeres kezelés ellenére	
<b>EKG-változások</b>		
1.	Átmeneti ST-T eltérések nélkül	
2.	Átmeneti ST-T eltérésekkel	

záció mielőbbi elvégzése. Invazív stratégia alkalmazása indokolt az alábbi tünetek esetén:

- Visszatérő ischaemia, vagy mellkasi fájdalom nyugalomban, vagy kis terhelésre, intenzív antiischaemiás terápia ellenére.

- Emelkedett troponinszint.
- ST-depresszió a megfigyelés során.
- Szívelégtelenséggel, galoppitlussal, mitrális regurgitációval járó angina.
- Csökkent balkamra-funkció.
- Hemodinamikai instabilitás.
- Tartós kamrai tachycardia.
- Anamnézisben revaszkularizáció (PCI vagy bypass műtét).

- Terhelés során nagy kockázatra utaló jelek.

A revaszkularizáció ACS-ben többnyire perkután coronariaintervenciával történik, rendszerint a diagnosztikus koronarográfiával egy ülésben. Főtörzsszűkület vagy diffúz háromág-betegség esetén a bypass műtét választandó.

A gyógyszeres kezelés célját tekintve két csoportra osztható:

1) Antiischaemiás kezelés

- béta-receptor-blokkoló,
- ACE-gátló,
- speciális esetben Ca-csatorna-blokkoló, nitrát.

2) Antitrombotikus kezelés

- thrombocytáaggregáció-gátlók (aszpirin, ticlopidin, clopidogrel, GP IIb/IIIa blokkoló),
- antitrombin szerek (heparin, LMWH, hirudin).

A fibrinogénreceptor-bénítókat néhány óráig, az antitrombinokat néhány napig, a tienopiridineket néhány hónapig, az ASA-t élethossziglan kell alkalmazni.

## Akut myocardialis infarctus

1999-ig az Egészségügyi Világszervezet (WHO) infarctusdefiniója volt világszerte elfogadott, mely szerint a myocardialis infarctus három összetevőből álló klinikai tünetegyüttes; a három összetevő:

- ischaemiára jellegzetes retrosternalis fájdalom (diszkomfort),
- EKG: Q-hullám vagy bal Tawara-szár-blokk,
- enzimemelkedés.

Az Amerikai és az Európai Kardiológus Társaság közös ajánlása szerint a myocardium-necrosis legspecifikusabb jele a troponinszint emelkedése akár jár mellkasi fájdalommal vagy EKG-eltéréssel, akár nem.

## Az akut myocardialis infarctus kezelése

A STEMI kezelésében döntő az időfaktor. Minél előbb jutunk definitív diagnózishoz, minél előbb kezdjük el a megfelelő kezelést, annál nagyobb az esély arra, hogy az infarctus súlyos szövődményeit el tudjuk kerülni. Ezért kiemelkedő jelentősége van az első észlelő orvos tevékenységének és a prehospitalis ellátásnak. Az anamnézis rövid, célzott felvétele és a vitális funkciók rögzítése után az első ajánlott diagnosztikai tevékenység a 12 elvezetéses EKG készítése, amely az esetek nagy részében diagnosztikai értékű eltérést, legalább két összetartozó elvezetésben ST-elevációt mutat. Ilyen esetben azonnal ASA-kezelést kell adni – 300–500 mg intravénás vagy orális (de nem intesztinoszolvens) tablettás formában, és meg kell tervezni a beteg útját a leggyorsabb reperfüziós kezelés elvégezhetősége érdekében. Az ország területének nagy részén elérhető,

2. táblázat. Az akut coronaria szindróma miatt kezelt betegek kockázati besorolása

Nagy kockázat	Közepes kockázat	Kis kockázat
az alábbiak közül egy tünet jelenléte	nincs nagy kockázatot jelentő tünet, de valamelyik tünet az alábbiak közül jelen van	nincs nagy vagy közepes kockázatot jelentő tünet, de az alábbiak egyike jelen lehet
>20 perce, jelenleg is tartó fájdalom	>20 percig tartó nyugalmi fájdalom, mely már megszűnt, de a coronariabetegség valószínűsége közepes vagy nagy	Fokozódó anginagyakoriság
Tüdőoedema (feltehetőleg az ischaemia következtében)	>20 percig tartó, nitroglicerinnel szűnő nyugalmi fájdalom	Fokozódó anginasúlyosság
Nyugalmi angina >1 mm ST-depresszióval	Éjszakai angina	Fokozódó anginatartam
Új vagy súlyosbodó mitrális regurgitációra utaló zörejjel járó angina	Dinamikus T-hullám-változással járó angina	Kisebb terhelés hatására provokálódó angina
Új, tüdőpangásra utaló zörejjel vagy galopp hanggal járó angina	Újkeletű, CCS III.–IV. osztályú angina az elmúlt két héten belül, ha a coronariabetegség valószínűsége közepes vagy nagy	Újkeletű angina (két hétnél régebben kezdődött, de két hónapon belül)
Hypotóniával járó angina	Patológias Q-hullámok vagy >1 mm ST-depresszió a nyugalmi EKG-n	Változatlan vagy normális EKG
	Életkor 65 év felett	

hogy a beteg 90 percen belül intervenciós kardiológiai központba kerüljön primer PCI céljából. Ha ez nem lehetséges, akkor 12 órán belüli infarctus esetén trombolízis jön szóba.

STEMI-ben végzett koronarográfia során az esetek 80–90%-ában az infarctust okozó ér teljes elzáródását tapasztaljuk. Az elzárt ér megnyitása azonnal csökkenti az ischaemiás tüneteket. Az ér megnyitása történhet trombolízissel vagy primer PCI-vel. Ha a trombolízis ellenjavallt, akkor csak PCI lehetséges.

Trombolízis abszolút ellenjavallatai:

- vérzés (kivéve a menstruációs vérzést),
- vérzékenység,
- 2 héten belül elszenvedett súlyos sérülés vagy nagysebészeti beavatkozás,
  - aorta-dissectio,
  - elhúzódo reszuszcitáció,
  - koponyatrauma vagy intracranialis daganat,
  - anamnesztikus agyvérzés,
  - terhesség,
  - diabeteses retinopathia,
  - 200/120 Hgmm feletti vérnyomás,
  - gyógyszerallergia az alkalmazni kívánt gyógyszerrel szemben.

Infarctusban végzett PCI elnevezése négyféle lehet, aszerint, hogy milyen helyzetben végezzük a katéterterápiát:

1) Primaer PCI – abban az esetben, ha a STEMI miatt végzett koronarográfia elsődleges célja az infarctust okozó ér megnyitása és dilatációja.

2) Rescue PCI – abban az esetben, ha trombolízist követően, a trombolízis sikertelensége (perzisztáló fájdalom vagy ST-eleváció) miatt végezzük a koronarográfiát és a PCI-t.

3) Facilitált PCI – abban az esetben, ha a primer PCI logisztikai vagy egyéb okok miatt nem végezhető el az optimális időablakon (90 perc) belül, és ezért a PCI előkészítéseként fibrinolitikumot vagy GP IIb/IIIa blokkolót adunk.

4) Poszttrombolízis PCI – akkor beszélünk erről, ha trombolízis után nem a klinikai állapot miatt, hanem a coronaria anatómiai tisztázása, a reperfüzió kompletálása, a reocclusio potenciális megelőzése érdekében végzünk koronarográfiát és angioplasztikát.

A primer PCI eredményei jobbák, mint a trombolízisé. Milyen okokra vezethető vissza a primer PCI eredményessége?

- teljesebb coronaria perfúzió,
- kevesebb reziduális szűkület,
- kevesebb reocclusio,
- ismert coronariaanatómia alapján jobb kockázati értékelés,
  - kevesebb mechanikus szövődmény,
  - kevesebb stroke.

Akár fibrinolízissel, akár primer PCI-vel történik a reperfüzió, kiemelkedő jelentősége az anterográd áramlás megindulásának késési ideje. Ezért szervezett munkával kell törekedni arra, hogy a késés minden fázisát

lerövidítsük. *Cannon CP és mtsai* adatai mutatják be a késési idők lerövidítésének lehetőségeit.

Az infarctusos beteg revaszkularizációs kezelésének elvi lehetősége a coronaria bypass műtét is. Erre csak igen súlyos coronariaanatómiai (főtörzs- vagy kritikus háromér-betegség) és klinikai helyzetben (hemodinamikai instabilitás, sokk) kerül sor. A STEMI-betegek döntő többségét primer vagy rescue PCI-vel kezelik.

Időben elvégzett revaszkularizációs kezelés és szövődésmenyes infarctus után a beteg többnyire visszatérhet eredeti foglalkozásához, aktivitásához. Az infarctus kórházi kezelésének átlagos ideje 30 évvel ezelőtt 6 hét, jelenleg kb. egy hét.

A rehabilitáció folyamatában egyik legfontosabb célkitűzésünk, hogy a beteget és családját visszavezzük a normális életbe.

Kérdés nélkül is választ kell adnunk a beteg legfontosabb életvezetési problémáira:

– *Dohányzás:* teljes nikotinabsztinencia szükséges. Az amerikai kardiológus társaságok minőségellenőrzési szempontjai között nem csak az szerepel, hogy a beteg részletes felvilágosítást kapott a dohányzás káros hatásairól, hanem az is, hogy ez a beteg dokumentációjában kerüljön leírásra.

– *Mérsékelt alkoholfogyasztás:* megengedhető, de ha a testsúlycsökkentés is célkitűzés, akkor az alkohol (és főleg a sör) fogyasztását a nagy kalóriabevitel miatt korlátozni kell.

– *Diéta:* az elhízott betegeknek fogyást ajánlunk. Extrem diétás megszorítások nem célravezetőek. Viszonylag sok rostot, leveles zöldséget és gyümölcsöt tartalmazó étrendet javasolunk. Nem ezzel kívánjuk elérni az esetlegesen magasabb koleszterinszint csökkentését, hiszen a posztinfarctusos betegeknek a koleszterinszintjüktől függetlenül statinkezelést kell kapniuk.

– *Sportolás:* posztinfarctusos terheléses vizsgálatok során megállapítjuk a betegek terhelhetőségét. A maximális elért pulzusszám 60–70%-ának megfelelő kamrafrekvencia jelenti a beteg tréningpulzusát. Ilyen szintű sporttevékenységet folytathat. Elsősorban dinamikus testmozgást javasolunk, lehetőleg a hét minden napján 30 percet. Eltanácsoljuk az izometriás, súlyemeléssel járó gyakorlatoktól.

– *Munkába állás:* 2 hónappal az infarctus után legtöbb beteg visszatérhet munkájához. Ha valaki nehéz fizikai munkát végzett, ajánlatos könnyebbet keresnie, bizonyos foglalkozások esetén ez törvényileg is szükséges (pilóták, hivatásos gépjárművezetők).

– *Szexuális élet:* a visszatérés a normális megszokott szexuális élethez fokozatosan történjék, általában egy hónappal az infarctus után már megengedhető. Erről a beteget és partnerét is fel kell világosítani, mert a normális szexuális életet is aggodalommal és szorongással kezdik újra a posztinfarctusos párok. Infarctus után nem ritka a férfiak merevedési rendellenessége, ami részben pszichológiai okokra vagy gyógyszermellékhatásra vezethető vissza. A sildenafil használata nem

ellenjavallt, de nitrátokkal való együttadása feltétlenül kerülendő.

– *Utazás:* 2 hónappal az infarctus után a beteg bátran utazhat külföldre is. Célszerű, ha ilyenkor magával viszi

szokásos gyógyszereit, kórtörténetének idegen nyelvű leírását, esetleg egy EKG-felvételt is és érvényes utazási biztosítással is rendelkezik.

## A RITMUSZAVAROK MODERN KEZELÉSE

*Dr. Szili-Török Tamás*

*Országos Kardiológiai Intézet, Budapest*

A szívritmuszavarok gyógyítása forradalmi változásokon ment keresztül az elmúlt két évtizedben. A legtöbb ritmuszavar gyógyításában mára elérhetővé váltak nem gyógyszeres kezelések, amelyek a korábbi döntően palliatív jellegű terápiás lehetőségek mellett valódi kuratív megoldást jelenthetnek a ritmuszavarban szenvedő betegek számára. Továbbá a műszeres (pacemaker, ICD) terápia szélesebb körben elterjedt, ennek köszönhetően sikereket értünk el a hirtelen halál (ICD), ill. a szív-elégtelenség gyógyításában (CRT: cardiac resynchronization therapy).

### **A szív elektrofiziológiai vizsgálata (EPS) és transzkatóteres rádiófrekvenciás abláció (RFCA)**

#### *Diagnosztikus EPS*

Teljes műtéti sterilitás körülményeit biztosítva regionális érzéstelenítésben többpólusú katétereket vezetünk perkután módszerrel a v. femoralis és a v. jugularis interna vagy v. subclavia felől a szívbe. A katéterek száma, polaritása és elhelyezkedése a vizsgálandó és gyógyítandó ritmuszavar függvénye. Standard EPS során kvadrípóláris (4 pólusú) katétereket juttatunk a jobb pitvarba (HRA), His pozícióba (HBE) és a jobb kamra csúcsába (RVA), dekapóláris (10 pólusú) katétert a sinus coronariusba (CS). A katéterek felvezetését és a szív megfelelő helyére való juttatását hagyományosan röntgenátvilágítás mellett végezzük, a precíz pozicionáláshoz figyelembe vesszük az adott elektródáról elvezetett intrakardiális EKG-jeleket. A technológia fejlődésével egyre újabb és újabb háromdimenziós (3D) navigációs rendszereket fejlesztenek ki, amelyek az elektrofiziológiai beavatkozások pontosságát, sikerességét és biztonságát növelik. Ilyen a katéterként a szívbe vezethető 3D intrakardiális ultrahang (ICE), a 3D elektroanatómiai és navigációs rendszerek. Ezekkel egyrészt a katéterek mozgását tudjuk utánkövetni, másrészt lehetőség van az anatómiai struktúrák pontos identifikálására, harmadrészt az arrhythmia pontos eredete, terjedése térképezhető.

### **Abláció**

Amennyiben az elektrofiziológiai vizsgálattal pontos diagnózishoz jutottunk (diagnosztika), rendszerint azzal egy ülésben ablációt is végzünk (terápia). A katéterabláció célja, hogy az EPS során igazolt és pontosan lokalizált arrhythmia-szubsztrátumot a katéteren keresztül leadott energiával irreverzibilisen roncsolja. Ez az esetek döntő többségében rádiófrekvenciás energiaforrás felhasználásával történő „égetés”, újabban azonban lehetőség nyílik kriotermiás energiaforrás felhasználásával  $-70$ – $-80$  °C-on történő „fagyasztásra” is. A krioablációt ma elsősorban atrioventricularis nodális reentry tachycardia (AVNRT) és atrioventricularis reentry tachycardia (AVRT) esetén alkalmazzuk, ha az ablálandó arrhythmia-szubsztrát az AV-csomó közelében helyezkedik el. Ennek oka, hogy a szövetek  $-30$  °C-ra való hűtésével reverzibilis funkciókiesés idézhető el (cryomapping), így az abláció hatása előjelezhető. Legújabb adatok gyűlnek pitvari flutter esetén végzett isthmus-krioabláció hatékonyságáról is. Más energiaforrások, pl. lézer, mikrohullám és ultrahang használatával is próbálkoznak.

#### *Supraventricularis tachycardia (SVT)*

SVT-ről akkor beszélünk, ha a pitvari frekvencia nagyobb, mint 100/min és a tachycardia a sinatrialis régióból, a pitvari munkaizomzatból vagy az AV-junkcionális régióból indul ki. Gyakori, paroxysmusokban jelentkező, az életet csak ritkán veszélyeztető ritmuszavarok. Ezen arrhythmia többsége ablációval jól kezelhető.

#### *Atrioventricularis nodális reentry tachycardia (AVNRT) (kettős AV-csomó fiziológia)*

A kompakt AV-csomó és a perinodális szívizomrégió funkcionális szétválása eltérő elektrofiziológiai tulajdonságú pályákra: lassan vezető, de rövidebb effektív refrakter periódussal (ERP) rendelkező „lassú pályára”

és gyorsabb vezető képességű, de hosszabb ERP-vel bíró „gyors pályára”. A gyors pálya (hosszú) RP-a alatt keletkező pitvari extrasystole csak az ingerületvezetésre kész (rövid RP-ú) lassú pályán képes áthaladni az AV-csomón, ami a PQ-idő jelentős megnyúlásával (50 ms) jár. Amennyiben az impulzus lassú anterográd terjedése közben a gyors pálya RP-a letelik és a retrográd ismét vezetőképesse válik, a visszavezetődő ingerület újabb pitvari aktivációt vált ki. Ha a lassú pálya RP-a már letelt, akkor azon az ingerület anterográd irányban újból lefut. Így kóros körforgás, reentry mechanizmus alakul ki. A fent részletezett mechanizmus az AVNRT-k kb. 90%-át kitevő típusos, ún. slow-fast (lassú-gyors) AVNRT. Körülbelül 10%-ban fordul elő atípusos, ún. fast-slow (gyors-lassú) AVNRT, amelynél a körforgás ellentétes irányú: az anterográd ingerületvezetés útja a gyors pálya, míg a retrográd, visszafutó impulzus útja a lassú pálya. A legritkább (kb. 1%) az ún. slow-slow (lassú-lassú) AVNRT, alapja valószínűleg a lassú posteroinferior pálya funkcionális disszociációja. Az SVT-k kb. 55%-át kitevő AVNRT hirtelen kezdődik és végződik, a kamrafrekvencia 140–250/min közötti. Általában a 30. életév táján jelentkezik strukturálisan ép szívű egyéneknél, nőkben két-háromszor gyakrabban, mint férfiakban. Mivel a ritmuszavar EKG-val gyakran nem dokumentálható, a palpitációs panaszokkal orvoshoz forduló betegek diagnózisa évekig pánikbetegség lehet. EP-vizsgálattal biztos diagnózishoz juthatunk. Mára az AVNRT katéterablációval csaknem 100%-os sikerarányal gyógyítható.

*Atrioventricularis reentry tachycardia (AVRT)  
(pitvar-kamrai járulékos kötegevezetésen alapuló tachycardia)*

AZ AVRT kialakulásáért egy második, az AV-His rendszeren kívüli extranodális pitvar-kamrai összekötő pálya (ún. járulékos/accessorius nyáláb, bypass köteg) felelős, melynek jelenléte a normális AV ingerületvezető rendszerrel lehetővé teszi az impulzus körforgását (circus movement) és az AVRT fennmaradását (Wellens és Durrer, 1967). A kör valamennyi szakasza anatómiailag jól körülhatárolható. Az AVRT-t pitvari vagy kamrai extrasystole iniciálja, ugyanígy, EPS során pitvari vagy kamrai extrastimulussal elindítható és felfüggeszthető. A járulékos kötegek 20–30%-a csak retrográd vezet, ezek az ún. rejtett vagy „concealed” kötegek. A többség azonban anterográd és retrográd is vezető ún. „manifest” járulékos köteg. Anterográd is vezető, manifest kötegek esetén a felszíni EKG-n intermittáló vagy permanens módon kamrai preexcitáció (delta-hullám látható). Ilyenkor a PQ távolság rövid (<120 ms), a QRS megnyúlik. Amennyiben SR alatt látható delta-hullám mellé PSVT-s paroxysmusok is társulnak, WPW szindrómáról beszélünk. A pitvar-kamrai járulékos köteg a mitrális és/vagy trikuszipidális annulus mentén helyezkedik el, az esetek jelentős százalékában multiplex (két vagy több) járulékos traktus is jelen lehet. A testfelszí-

ni 12 elvezetéses EKG alapján a köteg elhelyezkedése gyakran lokalizálható, de pontos helyzete csak részletes intrakardiális EP-vizsgálattal adható meg.

Orthodrom AVRT-ről beszélünk, ha az anterográd ingerület a normális pitvar-kamrai ingerületvezető rendszeren halad át és retrográd irányban a járulékos kötegen. Ilyenkor a QRS keskeny, delta-hullám nincs, retrográd P-hullám a QRS után látható. Rejtett köteg esetén csak orthodrom AVRT jöhet létre. Antidrom AVRT-ben a körforgás anterográd szakasza a járulékos köteg, retrográd szakasza a normális ingerületvezető rendszer. Ilyenkor a QRS széles, maximális preexcitált. WPW-s betegek akár 30%-ában paroxysmalis pitvarfibrilláció is előfordulhat. Ilyenkor láthatjuk az ún. FBI tachycardiát (fast-gyors, broad-széles, irregular-szabálytalan), mely magas frekvenciájú, irreguláris ritmusú, sokféle QRS-morfológiájú. Ha a járulékos köteg anterográd ERP-je alacsony, a magas pitvari frekvencia a kamrára vezetődhet. Ez igen ritkán (0,15–0,4%-ban) kamrafibrilláció okozta hirtelen halálhoz vezethet, mely az extrém magas kamrafrekvencia talaján alakulhat ki. Kamrafibrilláció elsősorban a következők szituációkban fenyegethet:

- 1) ha pitvarfibrilláció alatt a legrövidebb preexcitációs RR intervallum <250 ms,
- 2) két vagy több rövid RP-ú járulékos köteg van jelen,
- 3) familiáris,
- 4) Ebstein-anomáliához társuló WPW szindrómáról van szó.

Az abláció sikeraránya 95% körüli, mely függ a köteg elhelyezkedésétől. A recidíva aránya 5%, többségében a sikeres ablációt követő 30 percn belül alakul ki.

*Pitvari flutter (AFL, pitvarlebegés)*

A pitvari macro-reentry tachycardiák leggyakoribb formája. Alapja a tachycardia indukálta effektív refrakterszak rövidülése (elektromos remodelling) és az ingerület körforgása (reentry). A PSVT-k 10%-a. Előfordulása az életkorral növekszik. Több mint egyéves tartós fennállása esetén a mortalitás növekszik. A betegek többsége férfi. A pitvari flutter és a pitvarfibrilláció gyakran együttesen vannak jelen: AFL-hez 50–60%-ban pitvarfibrilláció is társul. Másrészt a pitvarfibrillációban szenvedők 30%-a pitvari flutterben is szenved. Hátterében gyakran strukturális szívbetegség, tüdőbetegség vagy hyperthyreosis áll. Az ún. „lone”-AFL gyakorisága ismeretlen.

A pitvari macro-reentry tachycardiák klasszifikációja:

A) típusos pitvarlebegés (90%):

- típusos, közönséges, klasszikus (antihoralis, counterclockwise),
- fordított típusos (horalis, clockwise).

B) Atípusos pitvarlebegés:

- jobb pitvari alsó hurok (lower loop),
- jobb pitvari felső hurok (upper loop),
- jobb pitvari kettős hullámú (double wave),

- bal pitvari (fossa ovalis, mitrális annulus vagy hát-sófali heg körüli).

C) Incizionális/laesionalis macro-reentry tachycardia:

- postatriotomiás vagy posztblációs heg körül,
- műtéti varrat, septalis protézisfolt körül.

Típusos AFL esetén egyetlen nagy anatómiai macro-reentry kört az ingerület kb. 200 ms alatt fut körbe, így az F-hullám frekvenciája 300/min körüli (250–350/min). A reentry kör lassú ingerületvezetésű vulnerábilis szakasza a jobb pitvar alján, a trikuspidális gyűrű, a sinus coronarius ostium és az Eustach-redő között húzódó szívizom-szoros, az ún. cavotricuspidalis isthmus. Ennek átmetszésével az isthmusfüggő flutter megszűnethető és megelőzhető.

Normális AV-csomó-átvezetés mellett AFL esetén a kamrafrekvencia 150/min (2:1-es átvezetés esetén), vagy 100/min (3:1-es átvezetés esetén) körüli, ami a betegeknek rendszerint jelentős panaszokat okoz. Ha nem konvertálódik sinusritmusba vagy nincs megfelelő frekvenciakontroll, hónapok alatt tachycardiomyopathia alakulhat ki.

Isthmusdependens AFL katéterablációjának kb. 90%-os a sikeraránya, a recidíva gyakorisága 5–15% közt változik. A siker bizonyítéka lehet, ha a flutter az abláció alatt megszűnik, ill. SR alatt végzett abláció után ún. bidirekcionális (kétirányú) isthmusblokk jön létre, mely speciális ingerlési technikákkal bizonyítható. A nem isthmusdependens pitvari macro-reentry tachycardiák esetében nincsenek nagy, prospektív, randomizált vizsgálatok. Ezen arrhythmia ablációja technikailag nehezen kivitelezhető. Általában kongenitális szívhibák vagy sebészi atriotomia következtében kialakult hegesedéssel kapcsolatosak. Az új navigációs rendszerek megjelenése áttörést jelent ezen tachycardiák katéterablációjában.

#### *Fokális (ektópiás) pitvari tachycardia*

A kicsiny, körülírt ingerképző gócból kiinduló és centrifugálisan szétterjedő ritmikus aktivitás ún. fokális (ektópiás, automatikus) pitvari tachycardiát okoz. Ektópiás, mert az ingerképző góc a pitvari munkaizomzatban helyezkedik el; automatikus, mert az iniciáló elektrofiziológiai mechanizmus a fokozott vagy kóros ingerképzés. A heterotop ingerképző góc rendszerint valamilyen körülírt anatómiai struktúrában helyezkedik el. Az esetek 80%-ában jobb pitvari, 20%-ában bal pitvari eredetű. A SVT-s betegek 5–19%-át teszik ki, az esetek 10%-ában multifokális. A pitvari frekvencia általában 100–250/min, de akár 280–300/min is lehet.

Fő formái:

1) <120/min frekvenciájú, nem paroxysmalis forma gyakran tünetmentes.

2) Non-sustained (<30 mp-ig tartó) rohamokban jelentkező pitvari tachycardia, Holter-felvételeken viszonylag gyakran látható. Ezek a formák jóindulatúak, farmakoterápia megkísérélhető.

3) Incessant (naponta >12 órán át fennálló) típus, mely általában gyógyszerrefrakter és tachycardiomyopathiához vezethet.

Gyakran fiatal, strukturálisan ép szívű egyéneken alakul ki, máskor ISZB, tüdőbetegség, digitálisz-túl-adagolás, elektroliteltérés talaján jelentkeznek. A COPD-hez és postatriotomiás állapotokhoz társuló pitvari tachycardia gyakran multifokális (három- vagy többféle P-hullámmorfológia látható).

A fokális pitvari tachycardia EKG-jellemzői: A diszkrét P-hullámokat izoelektromos vonal választja el. A P-hullám polaritása és alakja az ektópiás góc elhelyezkedésétől függ. A PP intervallumok nagyjából szabályosak, a PR idő azonban változó lehet. Mivel az AV-csomótól független ritmuszavarról van szó, AV-blokk jelenlétében is fennmarad.

A farmakoterápia gyakran sikertelen, azonban az ingerképző góc transzkatóteres rádióhullámú ablációjával a fokális pitvari tachycardia ma már a betegek jelentős részében megszüntethető. A fokális pitvari tachycardia katéterablációs sikeraránya 86–89%-os, a recidívaarány 8%.

#### *Pitvarfibrilláció (pitvarremegés, AF)*

Az AF jellemzője a pitvarok gyors, szabálytalan elektromos tevékenysége. Rendezett elektromos aktivitás hiányában a mechanikai/kontraktilis működés is megszűnik. A pitvarfibrillációt minimum 4–6, egy időben jelen lévő, viszonylag kicsi, térben és időben folytonosan változó funkcionális reentry kör tartja fenn („multiple wavelet” reentry). A pillanatról pillanatra véletlenszerűen keletkező és tovaterjedő, összeolvadó és széttöredező, „instabil” depolarizáló hullámfrontok 400–700/min frekvenciájú kaotikus elektromos aktivitást, ún. fibrillációt okoznak. Az EKG-n P-hullámok nincsenek, az irreguláris QRS-komplexumok között különböző alakú és nagyságú, időben teljesen rendezetlenül jelentkező fibrillációs („f”) hullámok láthatók. Gyakrabban valamilyen organikus szívbetegség vagy szisztémás megbetegedés talaján alakul ki, előfordul azonban más betegséghez nem társuló, ún. „lone” pitvarfibrilláció is.

Felosztása:

- paroxysmalis: külső beavatkozástól függetlenül, 48 órán belül spontán szűnő,

- perzisztens: spontán nem szűnik, de gyógyszeres és/vagy elektromos kardioverzióval a normális sinusritmus helyreállítható,

- permanens (állandó), ha a tartós pitvarfibrilláció semmilyen módon nem szüntethető meg.

A pitvarfibrilláció minél hosszabb ideig áll fenn, annál kifejezettebb elektromos és strukturális remodeling jön létre a pitvari myocardiumban, ami aztán a pitvarfibrilláció fennmaradását segíti elő („a pitvarfibrilláció pitvarfibrillációt szül”), azaz minél régebb óta tart a ritmuszavar, annál nehezebb megszüntetni, vagy ha mégis

sikerült, annál nagyobb az esély a ritmuszavar visszatérésére. Egy idő után ez a folyamat irreverzibilis.

A pitvarfibrilláció nem farmakológiai kuratív kezelése: Transzkatóderes rádiófrekvenciás abláció: RFCA-t pitvarfibrilláció esetén elsősorban kuratív céllal végzünk. Eleinte a sebészi „maze” műtéthez hasonló beavatkozásokat végeztek, melyek azonban nagyon elhúzódoak voltak, hosszú sugáridővel jártak, az eredményük azonban kiábrándító volt. Később, a ritmuszavar egyre jobb megismerésével a fókusz eliminációja került előtérbe. A pitvarfibrilláció kialakulásáért leggyakrabban a pulmonális vénákba kesztyűujjszerűen betüremkedő pitvari myocardium mint fókusz a felelős. Emiatt végzünk ma ún. vena pulmonalis izolációt, amely során a pulmonális vénákat elektromosan izoláljuk a bal pitvari myocardiumtól.

### III. Kamrai tachyarrhythmiák

A tachyarrhythmia a jobb vagy bal kamrából indul ki.

#### *Kamrai tachycardia (VT)*

Három vagy több egymást követő, szárblokkos jellegű, deformált széles kamrai komplexum (QRS>120 ms). Kamrafrekvencia: 100/min felett.

Formái:

- Leggyakrabban organikus szívbetegség talaján alakul ki, valamilyen kiváltó tényező hatására.

- Ritkán egyébként egészséges fiatalokban (nincs jelen organikus szívbetegség, metabolikus abnormalitás vagy hosszú QT szindróma) idiopathiás kamrai tachycardiával találkozunk. Felosztása:

- 1) mitrális billentyű prolapsussal asszociált,

- 2) jobb kamra kifolyó traktusából kiinduló (RVOT) VT,

- 3) bal kamra kifolyó traktusából kiinduló (LVOT) VT,

- 4) bal kamrai idiopathiás VT.

- A VT speciális formája a torsades de pointes (TdP, pontfordulós) VT: a QRS morfológiája fokozatosan változik, ennek eredményeként az EKG-n orsószerű képet látunk.

A VT mechanizmusa ISZB esetén reentry, míg idiopathiás VT esetén fokális automácia vagy triggerelt aktivitás. A kamrafrekvenciától és alapbetegségtől függően változó mértékben tolerálható, tartós kamrai tachycardia esetén nem ritka a hemodinamikai instabilitás, eszméletvesztés. A kamrai tachycardia spontán terminálódhat. Amennyiben nem szűnik meg, kamrafibrillációba degenerálódhat és hirtelen szívhalálhoz vezethet.

A QRS-morfológia és a tachycardiás epizód időtartama alapján osztályozhatjuk a VT-eket:

- monomorf VT – egyforma QRS-ek láthatók az EKG-n,
- polimorf – a QRS-ek többféle morfológiájúak,

- non-sustained (nem tartós) VT: <30 s-ig tart,
- sustained (tartós) VT: >30 s-ig tart.

#### *Kamrafibrilláció (VF)*

A VF >320/min frekvenciájú, eleinte durva, majd apró hullámú fibrilláció, keringésmegállást okozó, perctér-fogatot nem eredményező, hyperdinam, szabálytalan, ineffektív kamraremegés. Spontán nem terminálódik. Háttérben micro-reentry mechanizmus áll. Az esetek többségében szerzett (pl. ISZB), ritkábban veleszületett abnormalitás (hosszú QT, rövid QT és Brugada-szindróma) talaján alakul ki. A kamrai tachyarrhythmiák jelentősége abban áll, hogy az ún. hirtelen szívhalál (SCD) kb. kétharmadát kamrafibrilláció okozza. Hirtelen szívhalálról akkor beszélünk, ha a tudatvesztést kiváltó keringésösszeomlás és az exitus beállta között maximum egy óra telt el, és a szív megállás váratlanul, stabil hemodinamikai állapot idején jelentkezett. Kardiopulmonális reszuscitáció (CPR) híján gyors állapotromlás figyelhető meg, amely egy órán belül halálhoz vezet. Hirtelen szívhalál korábban „egészségesnek” vélt egyénben és ismert szívbetegnél egyaránt felléphet. A hirtelen szívhalál a felnőtt lakosság kb. 0,1%-át érinti évente az Egyesült Államokban. Magyarországon ez az arány 0,3%. A hirtelen szívhalált halt betegek háromnegyede férfi.

A katéterablációnak kamrai ritmuszavarokban is van létjogosultsága:

- 1) Az „idiopathiás” kamrai tachycardiák katéterablációval kb. 90%-os sikerarányal gyógyíthatók.

- 2) Az organikus szívbetegségekhez társuló (legtöbbször posztinfarktusos) VT esetében a katéterabláció elsősorban kiegészítő kezelésként jön szóba ICD-beültetés mellett, olyankor, ha a gyakori VT ATP-vel (antitachycardia pacing, lsd. ICD fejezet) nem uralható és az rontja a beteg életminőségét.

#### **A transzkatóderes ablációs beavatkozások lehetséges szövődményei**

AV-csomó modifikáció vagy anteroseptalis/parahis elhelyezkedésű járulékos köteg ablációja esetén:

- AV-blokk.

Jobb oldali járulékos köteg ablációja esetén:

- jobb oldali n. phrenicus sérülés és következményes jobb oldali rekeszizom-bénulás.

Bal oldali ablációk esetén:

- nagyvérköri embolizáció (legsúlyosabb formái az erek és a coronariák embolizációja),

- billentyű- vagy coronarisérülés,

- bal oldali n. phrenicus sérülés,

- atrio-oesophagealis fistula.

Pitvarfibrilláció miatt végzett v. pulmonalis izoláció esetén:

- v. pulmonalis stenosis,
- atrioesophagealis fistula,
- tamponád.



## ICD-terápia

Az eszköz egy jobb kamrába vezetett intrakardiális elektródából és az ahhoz csatlakoztatott telepből (generátor) áll, mely az energiaforrást (elem), az elektronikát (mikroprocesszorok) és a kondenzátort tartalmazza. A nagyfeszültségű energia leadására a jobb kamrai elektródán elhelyezett sokk-tekercs szolgál, mely mellett az elektróda végén érzékelő és ingerlő bipólus áll. A sokk leadásakor negatív pólusként a generátor fémháza szolgál. A kezdetben alkalmazott monofázisos sokk-hullámformát a bifázisos váltotta fel, ezáltal a defibrillációs küszöb jelentősen csökkent. A kezdeti eszközök csak a VF felismerésére voltak alkalmasak hullámforma-analízis alapján. Ezt felváltotta a jobb kamrai elektródáról regisztrált RR-ciklushossz (szívfrekvencia) mérésén alapuló arrhythmia-analízis, melyet már különböző kamrai tachycardia frekvenciatartományokra is be lehet állítani. A technika fejlődésével a hemodinamikai összeomlást nem okozó kamrai tachycardiák ún. anti-tachycardia pace-eléssel (ATP) való megszüntetése is lehetővé vált. Ennek során, ha az eszköz a beállított VT-frekvenciának megfelelő RR távolságot detektál, egy speciális algoritmus segítségével megpróbálja azt felülvezérelni. Amennyiben ez sikertelen marad vagy közben a ritmuszavar VF-é degenerálódik, a beállított sokkterápiát adja le. Így az éber beteg nem éli meg a sokk okozta fájdalmat, az ATP-t gyakran észre sem ve-

szik a betegek. Emiatt az ATP-t „pain-free” algoritmusnak is nevezik. Az ICD-eket ma már sz.e. szofisztikált pacemakerként is használhatjuk, kettő-, sőt akár háromüregű (ún. biventricularis vagy reszinkronizációs) rendszerekként. Az ICD-implantáció indikációjának jelenlegi ajánlása több primer és szekunder prevenció, nagy betegcsoporton végzett prospektív, véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat, ill. az ACC/AHA/NASPE által kiadott irányelvek alapján 2002-ben született meg. A még nyitott kérdések megválaszolására hivatott tanulmányok folyamatban vannak. A hangsúly a minél pontosabb rizikóbecslésen van, ezáltal azon választási kritériumok kidolgozásán, amelyek segítségével kiválaszthatjuk azokat a betegeket, akik a beültetett ICD működéséből nagy valószínűséggel profitálnak, azaz akiknél az ICD nyújtotta terápia a hirtelen szívhalált kivédi. Mindezt úgy kell elérni, hogy közben azok, akik nem kapnak ICD-t, ne is szenvedjenek hirtelen szívhalált. A finanszírozási nehézségek ellenére a beültetések száma világszerte rohamosan emelkedik. Bár a nagy ICD-vizsgálatok adatai alapján a beválogatási kritériumoktól függően 3–11 ICD beültetése szükséges egy élet megmentéséhez, nem felejthetjük el azt a tényt sem, hogy ha minden rossz balkamra-funkcióval rendelkező beteg (EF<30%) ICD-t kapna, akkor egymillió lakosra számítva 3 életet lehetne megmenteni évente, míg az USA-ban egymillió lakos közül évente kb. 1500 szenved hirtelen szívhalált.

## SZÍVELÉGTLENSÉG, SZÍVTRANSZPLANTÁCIÓ

*Dr. Andréka Péter*

*Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest*

A szívelégtelenség nagyon komoly jelentőségű népegészségügyi probléma. A European Society of Cardiology (ESC), valamint az American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) adatai alapján a felnőtt lakosság mindegy 3%-át érinti, a 65 év feletti korosztályban pedig 6–10% a prevalenciája. A kórkép progresszív és nagy halálozású, a betegek 50%-a a diagnózis felállítása után 5 éven belül meghal. Ezek az adatok egyértelművé teszik a betegség gyors diagnózisának fontosságát, valamint a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés széleskörű ismeretének szükségességét.

A szívelégtelenség olyan komplex tünetcsoport, amelyet bármely strukturális vagy funkcionális kardiális rendellenesség okozhat, ami károsítja a kamra szisztolés és/vagy diasztolés funkcióját. Hátterében leggyakrabban ischaemiás szívbetegség vagy hypertonia áll, de előfordulhatnak ritkább kórokok is (pl. myocarditis,

valvuláris szívbetegség, infiltratív betegségek, endokrin kórképek, toxikus ártalmak, collagenosisok) és a betegség lehet idiopathiás is.

A betegség okozta funkcionális károsodás mértékének felmérésére a New York Heart Association (NYHA)-féle stádiumbeosztás használatos. Néhány évvel ezelőtt az ACC/AHA létrehozott egy új, kiegészítő stádiumbesorolást is, amelyben a hangsúly a betegség keletkezésének és progressziójának a meghatározásán van, és használatával egyértelműen meghatározható a szükséges kezelés és prevenció. „A stádium”: nagy a kockázat a szívelégtelenségre (hypertonia, diabetes mellitus, atherosclerosis, túlsúly, metabolikus szindróma), de még nincs strukturális szívbetegség. „B stádium”: már van strukturális szívbetegség, amely járhat balkamra-diszfunkcióval, de a szívelégtelenségre jellemző panaszok és tünetek még nem alakultak ki. „C stádium”: strukturális szívbetegség és balkamra-diszfunkció mel-

lett kialakultak a szívelégtelenségre jellemző panaszok és tünetek. „D stádium”: végstádiumú szívelégtelenség, amely speciális kezelést igényel.

### A jelenleg ajánlott gyógyszeres kezelés

A szívelégtelenség mai modern kezelése a betegség patofiziológiai alapjainak (neuroendokrin rendszer aktivitása, endotheldiszfunkció, remodeling) egyre mélyebb ismeretén alapszik.

A szisztolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében élesen elkülönül egymástól az előrehaladott, dekompenzált és a krónikus, kompenzált forma kezelése. Az első esetben a terápia célja a beteg stabilizálása, az életfontosságú szervek perfúziójának fenntartása, a töltőnyomás csökkentése és a krónikus terápia lassú, fokozatos beállításának megkezdése. Ezzel szemben a második esetben a túlélés meghosszabbítására, valamint a tünetek és a későbbi hospitalizációs szükséglet csökkentésére törekszünk.

Az ACC/AHA beosztás szerinti A stádiumú szívelégtelenség kezelése a nagy kockázatot jelentő betegségek (hypertonia, diabetes mellitus, atherosclerosis, túlsúly, metabolikus szindróma) megfelelő, a hatályos szakmai irányelvek szerinti kezelését jelenti.

A B stádiumú szívelégtelenség kezelése a strukturális károsodáshoz vezető kórképek helyes kezelésén alapszik (hypertonia bal kamrai hipertrófiával, myocardialis infarctus, panaszmentes bal kamrai szisztolés diszfunkció, panaszmentes súlyos billentyűbetegség).

Az ACE-inhibitorok első vonalbeli szerként ajánlottak már a tünetmentes, csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval (EF<40%) rendelkező betegek kezelésére (NYHA I., ACC/AHA B stádium) is. Az ACE-gátlás szignifikánsan javítja a túlélést és a tüneteket, valamint csökkenti a hospitalizáció szükségességét bal kamrai szisztolés diszfunkció talaján kialakult NYHA II–IV. funkcionális stádiumú (ACC/AHA B–D stádium) szívelégtelenségben szenvedő betegekben is. A nagy vizsgálatokban az ACE-gátlók jótékony hatása független volt a kortól, nemtől, illetve a szívelégtelenség egyéb gyógyszeres kezelésétől, és a kiindulási balkamra-elégtelenség mindegyik fokánál mutatkozott. Az ACE-gátlók javították a funkcionális státuszt és lelassították a balkamra-funkció további romlását. A kezelés során az ACE-gátlókat mindig a nagy, kontrollált vizsgálatokban megadott céldózisokhoz javasolt titrálni, és nem a tüneti javuláshoz. A mellékhatások (pl. köhögés, hyperkalæmia, veseelégtelenség, hypotonia) korlátozhatják ezen szerek alkalmazását, bár abszolút ellenjavallatot csak a bilaterális vesearteria-szűkület és az ACE-gátló okozta angiooedema jelent.

A béta-adrenerg blokkolók – kontraindikáció hiányában – szintén minden szisztolés diszfunkcióban (ACC/AHA B stádium) és szisztolés szívelégtelenségben (ACC/AHA B–D stádium) szenvedő, stabil betegben ajánlottak, tekintet nélkül az etiológiára és a funkcionális stádiumra. A hatásuk bifázisos lehet, egy

esetleges kezdeti állapotromlás utáni hosszú távú javulással. Következésképpen a béta-blokkoló terápia bevezetésének szigorú ellenőrzés alatt kell megtörténnie kis kezdődózissal, amely lassan emelendő a nagy klinikai vizsgálatok által meghatározott céldózisig.

A diuretikumok vízretencióval járó szívelégtelenség kezelésére javasoltak. A keringő vértérfogat csökkentésével hatékonyan befolyásolják a bal kamrai töltőnyomást és ezzel együtt a falfeszülést, a pulmonális oedemát, valamint a perifériás pangást. Összességében ezek a hatások előnyösek, azonban a plazmatérfogat csökkenése aktiválhatja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert és a szimpatikus idegrendszert is. Mindez paradox módon további só- és vízretenciót okoz, ami kedvezőtlen hemodinamikai hatásokkal jár. Ez a folyamat végső soron a szívelégtelenségben bekövetkező remodeling romlásához vezethet. Ebből következően nem javasolt a diuretikumokat monoterápiában alkalmazni a szívelégtelenség kezelésére, csak ACE-gátlókkal és béta-adrenerg blokkolókkal együtt. Enyhe szívelégtelenség kezelhető tiazidokkal, de csökkent renális perfúzió esetén előnyben részesítendő a kacsdiuretikumok, amelyek hatékonyabban növelik a nátriumürítést és ezzel a vizelet mennyiségét. Diuretikumrezisztencia kialakulása esetén gyakran hatásos a különböző nephronszegegmenteken ható szerek kombinációja (pl. tiazid kacsdiuretikummal).

Az aldoszteron-antagonizmus javítja a túlélést és a morbiditást olyan előrehaladott stádiumban lévő szívelégtelen betegek (NYHA III–IV.) esetében, akik ACE-gátlót, béta-adrenerg blokkolót és egyéb diuretikumot már kapnak. A keringésben lévő aldoszteron szintjét az ACE-gátlók általában elégtelenül csökkentik. A RALES vizsgálat azt mutatta, hogy kis dózisú spironolaktont (1,5–50 mg) ACE-gátlókkal és kacsdiuretikumokkal együtt adva 30%-kal csökkent az összmortalitás, 35%-kal a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, és javultak a szívelégtelenség tünetei. Újabb a szelektív mineralokortikoid-blokádát előidéző eplerenon kedvező hatását is kimutatták.

A már befejezett vizsgálatokon alapuló terápiás ajánlások jelenleg csak abban az esetben javasolják az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) alkalmazását szívelégtelenségben, ha az ACE-gátlók használata valami miatt nem lehetséges (túlérzékenység, köhögés, angiooedema). Az ACE-gátlók és ARB-k kombinálása béta-adrenerg blokkoló intolerancia esetén javasolt.

A szívglikozidok szívelégtelenségben pitvarfibrilláció fennállása esetén javasoltak a kamrafrekvencia csökkentésére. Sinusritmus esetén a digitális a klinikai státusz javítására ajánlott olyan betegekben, akikben a bal kamrai szisztolés diszfunkció következtében perzisztálnak a szívelégtelenség tünetei az alkalmazott ACE-gátló, béta-adrenerg blokkoló és diuretikum-terápia ellenére. A DIG tanulmányban a digoxinkezelés az összmortalitást nem befolyásolta, de szignifikánsan csökkent a szívelégtelenség súlyosbodása miatti hospitalizációs igényt.

A direkt értágító kezelés szívelégtelenségben a megromlott hemodinamikai helyzet javítása és a szív terhelésének csökkentése útján fejt ki kedvező hatását. A jelenlegi ajánlások szerint a direkt értágítók szívelégtelenségben csak második vonalbeli kezelésként, ACE-gátló, béta-adrenerg blokkoló, diuretikum és esetleg digitális mellett használhatók. Szerepük csak ACE-gátló és ARB együttes alkalmazhatatlansága esetén nő meg.

Pozitív inotrop szerek (dopamin, dobutamin, noradrenalin) adása csak rövid ideig javasolt előrehaladott, dekompenzált szisztolés szívelégtelenség kórházi kezelésében, mert a tünetek csökkentése és a hemodinamikai státusz javítása mellett tartós alkalmazásuk fokozhatja a mortalitást. A szívizomsejtek intracelluláris kalciumszintjének cAMP-dependens vagy cAMP-independens emelésén keresztül hatnak, ami proaritmiás hatású lehet, és növeli a szívelégtelenségben szenvedő betegek mortalitását. A kalciumérzékenyítés a szívelégtelenség terápiájának újfajta megközelítése, amelyben a kontraktilis proteinek kalcium iránti érzékenységét megnövelve a szívizom kontraktilitása fokozható a citoszol kalciumkoncentrációjának megváltoztatása nélkül. A kalciumérzékenyítők csoportjába tartozó levosimendan már bekerült a súlyos szisztolés szívelégtelenségben alkalmazható pozitív inotrop szerek közé.

### Új utak a gyógyszeres kezelésben

A választható terápiás lehetőségek növekvő száma ellenére a szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegek egy bizonyos részénél a legjobb konvencionális orvosi terápia sem tudja biztosítani a nyugalmi panaszmentességet. Ezek a betegek kórházi ellátást és parenterálisan alkalmazott pozitív inotrop szereket (dopamin, dobutamin, noradrenalin, levosimendan) is igényelnek a parenterális diuretikum- és vazodilatátor-kezelés mellett. Ezek a pozitív inotrop szerek azonban korántsem tekinthetők ideális gyógyszereknek, mert tartós alkalmazásuk növelheti a mortalitást. Ezért vált szükségessé olyan újabb gyógyszerek kifejlesztése, amelyekkel a súlyos, dekompenzált, a konvencionális per os gyógyszerekre nem reagáló szisztolés szívelégtelenség is biztonságosan kezelhető.

Számos új gyógyszercsoport áll klinikai fejlesztés alatt: nátriuretikus peptid, endotelin antagonisták, foszfodiészteráz-inhibitorok, neutrális endopeptidáz- és vazopeptidáz-inhibitorok, vazopresszin-antagonisták és citokinininhibitorok.

### Antiaritmiás kezelés

Szívelégtelenségben a rutinszerű antiaritmiás kezelés egyértelműen nem javasolt – a béta-receptorblokkolók adásától eltekintve. Ha az antiaritmiás kezelés indokolt, akkor csak az amiodaron jöhet szóba. Ez az egyetlen szer, amely nem negatív inotrop, legkisebb a proaritmiás hatása, viszont nem csökkenti a hir-

telen halál veszélyét. A szisztolés balkamra-funkció romlásával párhuzamosan a malignus kamrai aritmiák és így a hirtelen halál előfordulási valószínűsége nő. Ezért primer prevencióként 30%-nál kisebb ejekciós frakció esetén, optimális gyógyszeres kezelés ellenére is NYHA II–III. funkcionális stádiumban megfontolandó az ICD-beültetés mind ischaemiás, mind nem ischaemiás eredetű szívelégtelenségben. Szekunder prevencióként hirtelen halált, kamrafibrillációt túlélt betegekben vagy hemodinamikai instabilitást okozó tartós kamrai tachycardiát követően az ICD alkalmazása javasolt.

### Reszinkronizációs kezelés

A súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegekben gyakran figyelhető meg kardiális disz-szinkronia a kontrakciók alatt. Ez a diasztolés telődés akadályozottságát, paradox septummozgást, fokozott kamrai falfe-szülést és mitrális regurgitációt okoz, ami végső soron a szívizom oxigénigényét növeli és a kamrai remodeling, valamint a szívelégtelenség súlyosbodásának irányába hat. Szintén bizonyított, hogy a kamrai disz-szinkronia fokozza a mortalitást. Az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is NYHA III–IV. funkcionális stádiumban levő, jelentősen beszűkült szisztolés balkamra-funkciójú szívelégtelen betegeknek, akiknél az aszinkroniára a kiszélesedett QRS vagy a szöveti Doppler-vizsgálat eredménye utal, megfontolandó a reszinkronizáció biventriculáris pacemaker-kezeléssel, amely adott esetben ICD-vel is kombinálható.

A kontrakciók szinkronizálásával a neuroendokrin rendszer aktivitása és a szívizom oxigénigénye csökken, javul a szisztolés balkamra-funkció, a kamrai remodeling visszafordul és lassulhat a szívelégtelenség progressziója. A reszinkronizációs kezelés kedvező hatásait számos kontrollált tanulmány igazolta, és újabban kimutatták a kezelés költséghatékonyágát is.

### Kamrai rásegítő (assist device) kezelés

A súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében a mechanikus keringéstámogatást biztosító kamrai rásegítő eszközök egyre inkább elterjedőben vannak, bár használatuk magas költsége behatárolja alkalmazhatóságukat. Több változatuk ismert, ezek a beültethető vagy testen kívüli, pulzatilis vagy folyamatos áramlást biztosító, bal kamrai, jobb kamrai vagy mindkét kamrai pumpák. Közös jellemzőjük, hogy képesek teljesen tehermentesíteni a kamrát/kamrákat és teljesen átvenni a perctérfogatot, megszüntetve ezzel a pangás okozta célszervkárosodást. Alkalmazásuk indikációja sokféle lehet: poszt-kardiotomiás sokk, kardiogén sokk infarctus után, valamint transzplantációra alkalmas vagy alkalmatlan dekompenzált szívelégtelenség. Használhatók a beteg felépüléséig (bridge-to-recovery), a szívtranszplantációig (bridge-to-transplant) vagy esetleg élethosszig (destination therapy).

## Szívtranszplantáció

Jelenleg a szívtranszplantáció jelenti az egyetlen esélyt a végleges gyógyulásra a súlyos, refrakter szívelégtelenségben szenvedő betegeknek. A donorszervek hiánya, valamint az immunuszuppresszióval együtt járó szövődmények gyakori előfordulása aláhúzza a recipiens helyes kiválasztásának fontosságát. Azokban a betegekben érdemes elvégezni a transzplantációs kivizsgálás költséges és időigényes vizsgálatosorozatát, akik optimális gyógyszeres kezelés mellett is NYHA III–IV. funkcionális stádiumú szívelégtelenségben szenvednek, hagyományos intervenciós kardiológiai vagy sebészi módszerekkel nem kezelhetők, esetleg refrakter anginát panasznak, 56 évnél fiatalabbak (56–65 között egyéni elbírálás), az orvosi kezelést maximálisan elfogadják és a segítő családi háttér rendelkezésre áll.

A szívtranszplantáció utáni időszak két legfontosabb teendője a rejekció és az infekció leküzdése. A rejekció megelőzésére a transzplantáció időpontjától kezdve viszonylag nagy dóziszú, kombinált immunuszuppresszív kezelés szükséges, ami általában három különböző

hatásmechanizmusú és szelektivitású immunuszuppresszív gyógyszer kombinált adagolásával valósítható meg. Ezek általában a fokozatosan csökkentett dózisban adott ciklosporin (Sandimmun) vagy tacrolimus (Prograf), a mikofenolát mofetil (Cellcept) és az ugyancsak redukált dózisban adott szteroid. Már vizsgálatok folynak két másik szerrel, a sirolimusszal (Rapamun) és az everolimusszal (Certican) is. A megfelelően beállított immunuszuppresszió mellett az akut rejekció ritka, de a graft-vasculopathiaként jelentkező krónikus rejekció sajnos befolyásolhatatlan.

A másik fő problémát az infekciók elleni küzdelem jelenti. A transzplantációt követő első hónapban a baktériumok és gombák okozta fertőzések a leggyakoribbak, okuk leginkább nozokomiális fertőzés, donorszerv közvetítette fertőzés vagy a recipiensben már az átültetés előtt lappangó fertőzés. A transzplantációt követő 2–6. hónapban a vírusok és a gombák a leggyakoribb kórokozók. A 6. hónap után a betegek 80%-ában a szokásos infekciók fordulnak elő, 10%-ában vírusinfekciók és 10%-ában a szükséges fokozott immunuszuppresszió miatti opportunistá fertőzések jelennek meg.

## HYPOPHYSIS- ÉS MELLÉKVESE-BETEGSÉGEK

*Dr. Rác Károly*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

### Hormonálisan inaktív hypophysisdaganatok és egyéb sella-tájéki térszűkítő folyamatok

A hypophysisdaganatok az összes agydaganat mintegy 10%-át teszik ki. Kisméretű és tüneteket nem okozó microadenomák (<1 cm) ennél lényegesen nagyobb gyakorisággal, a populáció mintegy 10%-ában előfordulhatnak. Biológiai viselkedésük alapján többségük lassan növekvő, benignus adenoma. A hypophysisdaganatok tüneteirez nagyrészt hasonló, a környező struktúrákra gyakorolt hatás következményeként ún. kompressziós tüneteket a sella-tájékon elhelyezkedő más térszűkítő folyamatok is okozhatnak (craniopharyngeoma, Rathke-tasak cysta, germinoma, meningeoma, glioma, carcinomametasztázis).

A kompressziós tünetek közül a legfontosabbak a fejfájás, a chiasma opticum lézió miatt kialakuló látásromlás és bitemporális hemianopsia, a szemmozgató idegek károsodása miatt kettőslátás, szemhéjptosis és ophthalmoplegia, illetve ritkán nasalis liquorrhoea. A hypothalamus vagy a hypophysisnyél kompressziója miatt a trophormonok hiánya hypopituitarismushoz vezet, ami a prolaktinszekréció dopamingátlásának megszűnése miatt gyakran hyperprolactinaemiával társul. Klinikai-

lag fontos megfigyelés, hogy progresszív hypophysisdaganatok esetén a hypophysis hormontermelésének csökkenése általában jellegzetes sorrendet követ: elsőként a növekedési hormon és a gonadotropinok elválasztása csökken, amit rendszerint a TSH, majd az ACTH termelésének csökkenése követ.

A diagnózis CT- és/vagy MRI-vizsgálaton alapul, ezenkívül minden esetben részletes szemészeti vizsgálat (szemfenék, látásélesség és látótér) szükséges, valamint hormonlaboratóriumi vizsgálatokkal fel kell mérni a hypophysisműködést.

A kezelésre sebészi és sugárterápiás módszerek, illetve hormontermelő hypophysisdaganatok esetén gyógyszeres terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre.

### Hypopituitarismus

A hypopituitarismus a hypophysis elülső lebeny hormonok közül egy, több vagy valamennyi hormon teljes vagy részleges hiányával járó kórkép, amelyhez a hátsó lebeny hormon hiánya is társulhat. Hypopituitarismust váltanak ki a hypothalamus és hypophysis veleszületett fejlődési zavarai vagy strukturális eltérései, a hypophysis és sella-tájéki daganatos betegségei, gyulladáso-

és infiltratív betegségek, traumás és vaszkuláris léziók, valamint a sugárkezelés. Az utóbbi évek egyik fontos felismerése, hogy traumás fejsérülést, illetve subarachnoidealis vérzést követően viszonylag nagy gyakorisággal fejlődik ki hypopituitarismus, ezért ilyen esetekben a hypophysisműködés vizsgálatát indokoltnak tartják.

Felnőttkorban a panhypopituitarismus tünetét döntően az ACTH-, TSH- és gonadotropinhiány határozza meg, azonban a növekedéshormon-hiány szerepe sem elhanyagolható. Az ACTH-termelés hiánya és a következményes szekunder hypadrenia fogyást, gyengeséget, hányingert, hányást és orthostaticus hypotoniát okoz. A TSH-hiány hypothyreosist vált ki (fáradékonyság, lassult mentális funkciók, hideg-intolerancia, obstipatio, bradycardia, száraz bőr). Felnőtt nőkben a gonadotropinhiány szekunder amenorrhoeát, a szemérem- és hónaljiszőrzet gyérülését és mellatrophiaát hoz létre, míg felnőtt férfiakban libidócsökkenés, impotencia, gyér szőrzet és hereatrophia alakul ki. A növekedéshormon-hiány felnőttkorban a viscerális zsírtömeg növekedését, az izomtömeg és izomerő csökkenését, a test víztartalmának csökkenését, a bőr szárazságát, csökkent verejtékezést, inzulinrezisztenciát, az LDL-koleszterin emelkedését, a fibrinolitikus aktivitás növekedését, atherosclerosis, a kardiovaszkuláris betegségek kockázatának növekedését, osteoporosist, valamint a közérzetet, életminőséget rontó pszichológiai elváltozásokat okozhat.

A hypopituitarismus kialakulása rendszerint lassú folyamat következménye, és a lassú progresszió miatt a kórkép sokáig észrevétlen maradhat. Ilyen esetekben előfordulhat, hogy egyébként veszélytelen betegség, lázas állapot vagy műtét életveszélyes hypadreniás krízist, súlyos hypotoniát, dehidrációt vált ki. A kórkép speciális formája a Sheehan-szindróma, amely jelentős vérvesztéssel vagy perifériás keringési elégtelenséggel szövődött szülések után alakulhat ki; a kórkép napjainkban már ritkává vált.

Panhypopituitarismusra a csökkent tiroxin- ( $T_4$ -), kortizol- és szexuálissteroid-szintek mellett alacsony vagy a normális tartomány alsó határán lévő szérumszintű TSH-, ACTH-, LH- és FSH-szintek jellemzők. Ennek alapján a kórkép könnyen elkülöníthető a primer pajzsmirigy-, mellékvese- és gonád-elégtelenségtől, melyekben a megfelelő trophormonok szintje a normális értékeknel nagyobb. A hypophysiselégtelenség részeként a szérumszintű növekedéshormon- és inzulin-szerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szintje alacsony, de a növekedéshormon-hiány pontos felmérése csak stimulációs tesztekkel lehetséges.

A panhypopituitarismus kezelésére glükokortikoid-, tiroxin-, nemihormon-, desmopressin- és növekedéshormon-készítményeket alkalmazunk. A felnőttkori növekedéshormon-hiány kezelése világszerte kb. 10 éves tapasztalatokra épül; ez a kezelési lehetőség a hazai növekedéshormon-hiányos betegek részére is rendelkezésre áll. Krónikus mellékvesekéreghormon-pótló kezelésben részesülő hypopituitar betegekben lázas állapot,

infekció, műtét vagy egyéb stressz-szituációk esetén a glükokortikoid-készítmény adagját növelni kell.

### **Prolaktintermelő hypophysis-adenoma és hyperprolactinaemiás állapotok**

A prolaktintermelő microadenomák (<1 cm) jellegzetesen fiatal nőkben, míg a prolaktintermelő macroadenomák (>1 cm) mindkét nemből egyforma gyakorisággal, főleg idősebb korban fordulnak elő. A microadenomák többsége lassan vagy alig növekszik és mindössze 7%-ukból alakul ki macroprolactinoma.

A prolaktintermelő hypophysis-adenomákon kívül hyperprolactinaemiát okoznak a hypothalamus és hypophysisnyél sérülését okozó daganatok, cysták, infiltratív és gyulladós betegségek és traumás nyélsérülések, melyek a hypothalamicus dopaminképződést, vagy annak hypophysisnyélen keresztüli transzportját károsítják. Primer hypothyreosisban a perifériás pajzsmirigyhormonok csökkent termelése miatt megnövekvő TRH-képzés thyreotrop és lactotrop sejt hyperplasiát és hyperprolactinaemiát válthat ki. A polycystás ovárium szindróma, krónikus máj- és vesebetegség szintén gyakran társul mérsékelt hyperprolactinaemiával. Hyperprolactinaemiát provokálhat számos gyógyszer, melyek a dopaminszintézisen vagy -metabolizmuson keresztül, illetve a dopaminreceptorra gyakorolt hatáson keresztül módosítják a prolaktin szekrécióját.

A hyperprolactinaemia nőkben galactorrhoea-amenorrhoea szindrómát és infertilitást, férfiakban impotenciát és infertilitást okoz. Tartósan fennálló hyperprolactinaemia esetén a hypogonadismus további jelei is kialakulhatnak (osteoporosis, nőkben emlőatrophia, csökkent libidó, férfiakban izomerő-csökkenés, testszőrzetgyérülés, gynecomastia). Prolaktintermelő hypophysis-macroadenomákhoz a környező struktúrák kompressziójának tünetei társulhatnak.

A hyperprolactinaemia okának vizsgálatakor ki kell zárni a hyperprolactinaemiát okozó fiziológiás (terhesség, szoptatás) és iatrogen tényezőket (gyógyszerek), valamint a primer hypothyreosis lehetőségét. Fontos megfigyelés, hogy plazma prolaktinszintje növekedésének mértéke a hyperprolactinaemia okára is támpontot adhat. Microprolactinomára 100 és 250 ng/ml (2000 és 5000 mIU/l) közötti, míg macroprolactinomára 250 ng/ml (5000 mIU/l) feletti szérumszintű prolaktinszint jellemző. Ha a hyperprolactinaemiához társuló tünetek enyhék, a biológiailag inaktív makroprolaktin vizsgálata javasolt.

A prolaktintermelő hypophysis-adenomák és egyéb hyperprolactinaemiás állapotok elsődleges kezelésére dopaminagonista gyógyszerek alkalmazhatók. Az ergot alkaloida származék bromocriptin specifikus D<sub>2</sub>-dopaminreceptorokhoz kötődve csökkenti a prolaktintermelő sejtek hormontermelését és prolaktintermelő adenoma esetén daganatregressziót vált ki. A javasolt adag enyhe hyperprolactinaemia esetén 1–2×2,5 mg, míg jelentős hyperprolactinaemiát okozó macroadenomában ennél

nagyobb (5–15 mg naponta). A kezelés elhagyásakor a prolaktinszint rendszerint gyorsan növekszik, a klinikai tünetek kiújulnak és a regresszióban lévő micro- vagy macroadenoma gyorsan növekedhet, ezért a kezelést rendszerint hosszú éveken keresztül kell folytatni. Bromocriptin-rezisztencia vagy -intolerancia esetében a nem ergot alkaloida D2-dopaminagonista származék, a quinagolid alkalmazható, mely lényegesen kevesebb mellékhatással és a bromocriptinnél hosszabb, 24 órás hatástartammal rendelkezik. Átlagos napi adagja 0,075–0,150 mg. Prolaktintermelő hypophysis-micro- és -macroadenoma esetén sebészi kezelés rendszerint a gyógyszeres kezelés eredménytelensége (rezisztencia), gyógyszer-intolerancia vagy szövődmények kialakulása esetén (daganatbevérvés, hypophysis-apoplexia) jön szóba. Sugárkezelést akkor alkalmaznak, ha a gyógyszeres és sebészi terápia eredménytelen.

### Acromegalia

A növekedéshormon-túltermelés következményeként kialakuló acromegalia egyike a legfeltűnőbb testi jelekkel és elváltozásokkal járó betegségeknek. A gyakran észrevétlen kezdet és a tünetek lassú, fokozatos progressziója miatt a betegséget azonban gyakran későn ismerik fel; a tünetek kezdete és a diagnózis között 7–12 év különbséget találtak. Az esetek mintegy 35%-ában a növekedéshormon-túltermelés hyperprolactinaemiával társul.

A jellegzetes testi elváltozásokon kívül a betegséget a szív-érrendszeri, légzőszervi és anyagcsere-szövődmények jellemzik, melyek miatt a betegek várható élettartama átlagosan 10 évvel rövidebb és mortalitásuk mintegy háromszoros az átlagos populációhoz képest. Acromegaliás betegekben a daganatos betegségek, elsősorban a colorectalis daganatok is gyakoribbak. A betegek 35–40%-ában inzulinrezisztencia, csökkent glukóztolerancia, hypertriglyceridaemia, 10–20%-ában diabetes mellitus, 30–35%-ában ischaemiás szívbetegség, cardiomyopathia, arrhythmia, balkamra-hypertrophia, diasztolés funkciózavar és hypertonia alakul ki. A légzőszervi szövődmények a felső légutak beszűkülésével és a mellkas elváltozásával állnak összefüggésben. Obstrukciós alvási apnoe a betegek mintegy 60%-ában alakul ki, melyet a megnagyobbodott nyelv prolapsusa, a hypopharynx beszűkülése, illetve központi idegrendszeri zavar okoz. Hypophysis-macroadenoma esetén az acromegaliához kompressziós tünetek társulhatnak.

A szérumban random növekedéshormon-vizsgálata – a pulzatilis növekedéshormon-szekréció miatt – a diagnózishoz kevés segítséget nyújt. Szűrővizsgálatként a szérumban IGF-1-koncentrációjának meghatározása, a diagnózis bizonyítására az orális glukóztolerancia-teszt ajánlott. A hypophysisdaganat kimutatására a sella MRI- vagy CT-vizsgálata szükséges.

Acromegaliában a sebészi kezelést elsőként választandó lehetőségként, vagy ritkábban gyógyszeres kezelést követően alkalmazzák. Gyógyszeres kezelésre do-

paminagonista készítmények, szomatostatinanalogok, vagy újabban GH-receptorantagonisták alkalmazhatók. Sugárkezelést műtéti vagy gyógyszeres kezelésre nem reagáló esetekben, illetve daganatrecidívák esetén alkalmaznak. A sugárkezelés fő hátrányai a hatás lassú kifejlődése (2–10 év) és a kezelés okozta szövődmények (utóbbiak közül a hypopituitarismus a legfontosabb).

### Cushing-kór

A hypophysis ACTH-termelő adenomája okozza. A tünetek típusos esetben jellegzetesek, azonban a panaszok és tünetek rendszerint lassú progressziója miatt a korai diagnózis sok esetben nehéz lehet. Bizonyos panaszok és tünetek gyakoriak, de Cushing-szindrómán kívül más betegségekben is előfordulhatnak (pl. hízás, hypertonia, diabetes, hirsutismus, acnék), míg más panaszok és tünetek nagyobb súllyal jelzik a betegség valószínűségét (pl. kóros zsíreloszlás, bőrszerűkenység, livid striák, proximális myopathia, osteoporosis, pszichiátriai eltérések). A Cushing-kórt okozó ACTH-termelő hypophysis-adenoma rendszerint kis mérete miatt a daganattal összefüggő kompressziós tünetek ritkán fordulnak elő.

A Cushing-kór diagnózisa, valamint az egyéb eredetű Cushing-szindrómáktól való elkülönítés döntően a hormonvizsgálatokon alapul. Szűrővizsgálatra és a Cushing-szindróma bizonyítására alkalmazható eljárások a 24 órás gyűjtött vizelet kortizolszintjének meghatározása, a kis adag dexamethason teszt és a szérumban kortizol napszaki ritmusának vizsgálata. A Cushing-szindróma bizonyítása után a Cushing-szindróma különböző formáinak elkülönítéséhez további diagnosztikai tesztek szükségesek; a Cushing-kór és az ectopiás ACTH-túltermelés elkülönítése még ma is gyakran nehéz feladatot jelent. Cushing-kórban az ACTH-termelő hypophysis-adenoma kimutatására végzett MRI-vizsgálat szenzitivitása mindössze 50–60%.

A Cushing-kór elsődleges kezelése az ACTH-termelő hypophysis-adenoma műtéttel történő eltávolítása. Sikeres műtét után tartós hypadrenia alakulhat ki és glükokortikoid-pótló kezelésre lehet szükség. Sikertelen műtét esetében korai reoperáció vagy sugárkezelés végezhető. A Cushing-kór kezelésére a bilaterális adrenalectomia mára túlhaladottá vált; mellőzésének fő oka a Cushing-kór miatt végzett bilaterális adrenalectomia után 2–15 évvel a betegek 8–45%-ában kialakuló agresszív növekedésű ACTH-termelő hypophysis-macroadenoma (Nelson-szindróma). A Cushing-kór gyógyszeres kezelésére szteroidbioszintézis-gátlók alkalmazhatók (ketoconazol, metopyron).

### Diabetes insipidus

A diabetes insipidus jellemzői a szervezet vízmegőrző képességének megszűnése, ami nagy mennyiségű híg vizelet ürítésével, szomjúságérzéssel és polydipsiával jár. A vazopresszin relatív vagy abszolút hiánya (centrá-

lis diabetes insipidus és fokozott vazopresszin-metabolizmus okozta diabetes insipidus), vagy a vesetubulusok vazopresszin iránti érzéketlensége okozza (nephrogen diabetes insipidus). A centrális diabetes hátterében a hypothalamus vagy hypophysis szerzett betegségei (trauma, daganatok, granulomák, infekciók, vaszkuláris léziók), veleszületett fejlődési defektusok, vagy örökletes géndefektusok állhatnak. A gesztációs diabetes insipidus a vazopresszint metabolizáló, placéntában képződő vazopresszináz fokozott képzésével hozható összefüggésbe. Nephrogen diabetes insipidusban a vazopresszin antidiuretikus hatásának csökkenését szerzett és örökletes betegségek, valamint gyógyszerek okozhatják. A vazopresszin másodlagos hiányát válthatja ki a nagy mennyiségű folyadékfelvétel okozta vazopresszin szekréció gátlás (primer polydipsia), melynek dipszogén és pszihogén formái különíthetők el.

A diabetes insipidus különböző formáinak elkülönítésében az anamnézis, fizikális vizsgálat és alap laboratóriumi vizsgálatok fontosak lehetnek; segítségükkel a polyuriát okozó számos betegség vagy állapot (diabetes mellitus, krónikus vesebetegség, hypokalaemia, hypercalcaemia), illetve gyógyszer (lítium, carbamazepin, stb.) kiszűrhető. Ha nincsenek jelen dehidrációra utaló tünetek, akkor az előzőekben említett okok kizárása után orvosi felügyelet mellett a szomjazási teszt elvégzése ajánlott. A szomjazási teszt alternatívájaként a Carter–Robbins-próba is elvégezhető, illetve egyéb kiegészítő tesztek is rendelkezésre állnak (orális vízterhelés, majd a következő napon orális sóterhelés, a plazma vazopresszin-koncentrációjának vizsgálata). Centrális diabetes insipidusban a T1-súlyozott MRI-vizsgálat a neurohypophysis „hiperintenzív” jelének hiányát mutatja ki.

A centrális diabetes insipidus kezelésére egy tartós hatású vazopresszin-analógot, a desmopresszint alkalmazzuk, amely injekció, orr-spray vagy tablettá formájában adagolható. Túladagolása (a vazopresszin-tútermeléssel járó kórképekhez hasonlóan) vízretencióhoz és alacsony szérumnátriumszinthez vezet). Nephrogen diabetes insipidusban leggyakrabban thiazid diuretikumokat, amiloridot, nemszteroid gyulladásgátlót, valamint a sóbevitel enyhe megszorítását alkalmazzák.

### Primer mellékvesekéreg-elégtelenség

A mellékvesekéreg szövetállományának pusztulását (Addison-kór) az esetek mintegy 90%-ában kétféle kórok, autoimmun és tuberculosus eredetű folyamat váltja ki. Tuberculosis etiológia esetén az Addison-kór tünetei legtöbbször több évvel vagy évtizeddel a primer infekció után alakulnak ki. Az autoimmun eredetű Addison-kór az esetek egy részében az ún. autoimmun polyglandularis szindróma részét képezi, melynek 2-es típusa 20 és 40 éves életkor között kezdődik és autoimmun pajzsmirigybetegeggel, 1-es típusú diabetes mellitussal, Sjögren-szindrómával, myasthenia gravisszal,

thrombocytopaeniás purpurával, rheumatoid arthritiszel, antifoszfolipid szindrómával, serositisszel és anaemia perniciosával társulhat. Az Addison-kór ritkább okai: disszeminált gombás fertőzések, egyéb infekciók, sarcoidosis, örökletes betegségek, daganatmetasztázis, lymphoma, amyloidosis, haemochromatosis, szteroidbioszintézist gátlók.

A primer mellékvesekéreg-elégtelenség klinikai tünetei rendszerint lassan és fokozatosan alakulnak ki (gyengeség és fáradékonyság, súlyvesztés, étvágytalanság, hányinger, hányás, diarrhoea, hasi fájdalom, orthostaticus hypotonia, bőr-hiperpigmentáció, anaemia, ritkán hypoglykaemia). Jellemző laboratóriumi eltérés a hyponatraemia és a hyperkalaemia. A hyponatraemiát döntően a vazopresszinszekréció fokozódása, míg a hyperkalaemiát elsősorban az aldoszteronképzés csökkenése okozza. A betegség előrehaladtával metabolikus acidosis, extra- és intracelluláris folyadéktérfogat-csökkenés, hypovolaemia, exsiccosis és extrarenális azotæmia alakul ki.

Ritkán a mellékvese károsodása akut betegség következményeként alakul ki (rendszerint akut mellékvese bevézés, melyet meningococcus vagy egyéb kórokozó által kiváltott sepsis, trauma, antikoaguláns kezelés, vérzékenység, iatrogén ártalmak, illetve súlyos stresszhatással járó betegségek okozhatnak). Az akut mellékvese-bevézés keringési sokk és akut hasi katasztrófa tüneteivel jár.

A primer mellékvesekéreg-elégtelenség diagnózisát a reggeli órákban alacsony és exogén ACTH adása után nem növekvő plazmakortizolszint, valamint a rendszerint nagymértékben megnövekedett plazma-ACTH-szint bizonyítja. A primer mellékvesekéreg-elégtelenség okának tisztázásához a mellékvese-CT és egyéb vizsgálatok nyújthatnak segítséget. Autoimmun etiológia gyanúja esetében a többi endokrin mirigy lehetséges funkciózavarának, valamint a nem endokrin szerveket érintő autoimmun eltérések lehetséges jelenlétét is számtalban kell venni. Fiatal fiúkban 15 éves életkor előtt kezdődő Addison-kór esetén adrenomyeloneuropathia lehetőségére kell gondolni.

Kezelésre glükokortikoid- és mineralokortikoid-készítményeket alkalmazunk. A glükokortikoid készítmények közül elsőként ajánlott szer a hidrokortizon-tabletta, melyet 2 (vagy 3) részre elosztva napi 20–30 mg átlagos dózisban adagolunk (a napi adag nagyobb részét reggel, míg kisebb részét kora délután). A prednizolon-tabletta a hidrokortizonhoz képest hosszabb hatástartamú, mineralokortikoid aktivitása kisebb, átlagos napi adagja 5–7,5 mg. Lázás betegség, stressz-állapotok esetén a glükokortikoid-készítmény adagját növelni kell. Mineralokortikoid-pótlásra fludrokortizon-tablettát alkalmazunk (napi dózisa 0,1–0,2 mg két részre elosztva). Addison-krízisben parenterális glükokortikoid-pótlás (100 mg hidrokortizon 500 ml 0,9%-os nátrium-klorid-infúzióban), a hypovolaemia és elektrolitzavar rendezése és a krízist kiváltó betegség kezelése szükséges.

## Primer aldosteronismus

Leggyakoribb formái az aldosterontermelő adenoma és az idiopathiás hyperaldosteronismus, a többi primer aldosteronismus forma ritka (primer féldoldali mellékvesekéreg-hyperplasia, 1-es és 2-es típusú familiáris hyperaldosteronismus, aldosterontermelő mellékvesekéreg-carcinoma, ectopiás aldosterontermelő adenoma és carcinoma). A primer aldosteronismus a szekunder hypertonia leggyakoribb formája; előfordulását hypertoniás betegek körében korábban 0,5–2%-nak becsülték, de újabb vizsgálatok szerint ennél lényegesen gyakoribb.

A primer aldosteronismus vezető klinikai tünetei a hypertonia, hypokalaemia, metabolikus alkalosis, polyuria, polydipsia és a csökkent glukóztolerancia vagy diabetes mellitus. Több vizsgálat szerint azonban nagyszámban fordulnak elő normokalaemiás esetek is, ezért a primer aldosteronismus szűrése normális káliumszinttel társuló hypertonia esetén is indokolt lehet.

Hypertoniás betegekben a primer aldosteronismus szűrésére legerjedtebb vizsgálatként a plazmaaldosteron-koncentráció (ng/dl) és a plazma-renin aktivitás (ng/ml/óra) hányadosának meghatározását alkalmazzák; 20 ng/dl feletti plazmaaldosteron-szint esetén >30 hányados primer aldosteronismust valószínűsít. A klinikai diagnosztikában alkalmazott dinamikus tesztek a primer aldosteronismus bizonyításához, illetve a különböző primer aldosteronismus típusok elkülönítésében nyújtanak segítséget (posturalis teszt, sóterhelés és fludrokortizon szuppressziós teszt, captopril teszt, angiotenzin II infúziós teszt). A hormonvizsgálatok előtt a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek adagolását megfelelő ideig fel kell függeszteni és a vizsgálat előtt a szérumkáliumszintet is rendezni kell.

Az aldosterontermelő adenoma lokalizálására az elsőként alkalmazandó eljárás a CT-vizsgálat, bár a daganat kis mérete (gyakran <1 cm) miatt a negatív eredmény nem zárja ki aldosterontermelő adenoma lehetőségét. Az adenoma lokalizálására a legpontosabb módszer a mellékvese vénás vér hormonanalízis. Elvégzése akkor indokolt, ha a nem invazív módszerek eredménytelenek, ellentmondásos eredményűek, vagy ha az elváltozás kétoldali.

Az aldosterontermelő adenoma kezelése sebészi (laparoskopos adrenalectomia), az idiopathiás hyperaldosteronismus gyógyszeres kezelést igényel (spironolakton, káliumspóroló diuretikum, kalciumcsatorna-blokkoló).

## Phaeochromocytoma

Előfordulása ritka, a hypertoniás betegek <1%-ában mutatható ki. A betegséghez társuló szövődmények jelentősen növelik a mortalitást és a morbiditást, ezért felismerése különösen fontos. Az esetek 90%-ában a mellékveséből indul ki, 10%-a extraadrenális. Az összes phaeochromocytoma mintegy 25–30%-a örökletes

szindróma részjelensége (multiplex endokrin neoplasia 2-es típus, von Hippel–Lindau-szindróma, neurofibromatosis 1-es típusa, paraganglioma-phaeochromocytoma szindróma). Mintegy 10%-uk malignus.

A betegek több mint 90%-ában perzisztens vagy paroxizmusokban jelentkező hypertonia alakul ki. A perzisztens hypertonia sok esetben az esszenciális hypertoniához hasonló, de a vérnyomás nagyfokú változékonysága a valódi paroxizmusok nélküli esetekre is jellemző lehet. A hypertonia sok esetben súlyos, sőt nem ritkán malignus hypertonia is kialakulhat. A hypertonia a szokványos vérnyomáscsökkentő szerekkel nem vagy alig befolyásolható, sőt béta-adrenerg receptor blokkolók hatására paradox vérnyomás-emelkedés alakulhat ki. A daganatból kiáramló katekolaminok paroxizmos rosszullétet idézhetnek elő, mely típusos esetben homlok- vagy tarkótáji fejfájással, verejtékezéssel (ritkán kipirulással és melegségérzéssel), palpitációval és a bőr vasoconstrictiója miatt elsápadással jár. A paroxizmos rosszullétek kialakulását az intraabdominális nyomás fokozódása, a hasi szervek elmozdulásával járó behatás, mozgás, gyógyszerek, műtét, illetve anesztézia provokálhatja. Gyakran jelentkeznek súlyos kardiális eltérések (szívritmuszavar, balkamra-elégtelenség, tüdőoedema, keringési sokk, dilatatív cardiomyopathia). A katekolaminok még morfológiailag ép coronariaartériák esetén is kiválthatnak típusos angina pectorist, sőt miokardiális infarctus is előfordulhat. A betegekben gyakoriak a gyomor-bél rendszeri tünetek (hányinger, hányás, hasi fájdalom, fogyás, obstipatio). Gyakran alakul ki csökkent glukóztolerancia, ritkábban hypercalcaemia. A phaeochromocytoma a katekolaminokon és vasoaktív peptideken kívül ritkán egyéb peptideket is termelhet és a hormontúltermelésnek megfelelő klinikai tüneteket okozhat (pl. ACTH-termelés esetén Cushing-szindróma).

A diagnózishoz a katekolaminok és katekolamin-metabolitok vizsgálata alapvető fontosságú. A 24 órás gyűjtött vizeletből a katekolamin és katekolamin-metabolit (metanefrin, normetanefrin, vanilinmandulasav) vizsgálatra a vizeletgyűjtést nyugalomban, fizikai terheléstől mentes körülmények között kell végezni. Az alkalmazott módszertől függően az eredményeket számos gyógyszer és bizonyos ételek fogyasztása is befolyásolja. Az álpozitív esetek viszonylag nagy száma miatt a plazmakatekolamin-vizsgálat diagnosztikus értéke kisebb, ezért újabban a plazmametanefrin-vizsgálatot részesítjük előnyben. A régebbi időben gyakran használt dinamikus tesztek alkalmazása szintén háttérbe szorult. A phaeochromocytoma a katekolaminokon kívül többféle peptidet termelhet, melyek közül a kromogranin A viszonylag hosszú felezési ideje miatt diagnosztikus célra jól használható.

A phaeochromocytoma rendszerint jelentős mérete miatt legtöbbször ultrahangvizsgálattal is kimutatható; a lokalizáláshoz azonban más radiológiai képalkotó vizsgálatok is szükségesek. A ionizált kontrasztanyagok phaeochromocytomás krízist válthatnak ki, ezért ezek



alkalmazása nem ajánlott. A pheochromocytoma jellegzetessége, hogy a benignus mellékvesekéreg-adenomákkal szemben a T2-súlyozással készült MRI-vizsgálat során élénken hiperintenzív jeladású (a jelenség azonban oedemás, illetve nekrotikus mellékvese-metasztázisok, -bevérzések esetében is előfordulhat). A <sup>123</sup>I-MIBG szcintigráfia 85–90%-os szenzitivitással és 95–98%-os specificitással mutatja ki a katekolamin-termelő daganat jelenlétét, a vizsgálat különösen értékes lehet az extraadrenális pheochromocytoma, illetve pheochromocytoma-metasztázis kimutatására. Az izotóppal jelölt szomatosztatin-analóg szcintigráfiát és a pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálatot még nem alkalmazzák rutinszerűen. Veszélyei miatt a pheochromocytoma lokalizálására mellékvese-angiográfiát ma már nem alkalmazunk. Pheochromocytoma vagy annak gyanúja esetén aspirációs biopszia végzése sem javasolt.

A pheochromocytoma malignitását meghatározó biztos szövettani kritériumok hiánya miatt a malignus pheochromocytoma klinikai diagnózisa a műtét utáni daganatrecidíva, illetve lokális és/vagy távoli metasztázisok jelenléte alapján állapítható meg.

A pheochromocytoma kezelése sebészi, azonban a műtét előtt gyógyszeres előkezelés tanácsolt (legalább

10–14 napon át fenoxibenzamin vagy egyéb alfa-adrenerg receptor blokkoló szerek, szükség szerint béta-adrenerg receptor blokkolókkal kiegészítve). A pheochromocytomával együtt járó hypovolaemiás állapot miatt a gyógyszeres előkezeléssel együtt sóban gazdag étrend ajánlott. Szükség esetén a kezelés kiegészítésére egyéb vérnyomáscsökkentő szerek (kalciumcsatorna-blokkolók, ACE-gátlók) is alkalmazhatók.

## Irodalom

- **Arnaldi G, Angel A et al:** Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 5593-5602.
- **Consensus statement:** Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: Statement from the Joint Consensus Conference of the Growth Hormone Society and the Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 3099-3102.
- **Melmed S, Kleinberg DL:** Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed., Saunders, Philadelphia, 2002; **177-280**.
- **Serri O, Chik CL et al:** Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Review Can Med Assoc J* 2003; **169**: 575-581.

## A PAJZSMIRIGY ÉS A MELLÉKPAJZSMIRIGY BETEGSÉGEI

*Dr. Tóth Miklós*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

### A göbös pajzsmirigybetegségben szenvedő beteg vizsgálása

A göbös pajzsmirigy gyakoriságát befolyásoló legfontosabb tényezők az életkor, a nem és a jódeállottság. Megfelelő jódeállottságú területen a pajzsmirigygöb tapintással 1–5%, míg nagy felbontóképességű ultrahangvizsgálat során 19–67% gyakorisággal fordul elő. A göbös pajzsmirigy vizsgálása során legfontosabb feladatunk a rosszindulatú pajzsmirigybetegség megfelelő időben történő kórismézése. Göbös pajzsmirigybetegség esetén a pajzsmirigyrák gyakorisága – a rizikótényezőktől függően – akár 5–10% is lehet. A pajzsmirigyrákok túlnyomó többségét, mintegy 90%-át, a differenciált pajzsmirigyrákok (follikuláris és papilláris carcinoma) alkotják.

Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság által összehívott szakértői bizottság az irodalmi adatok lehető legszélesebb körének áttanulmányozása után 2006-ban irányelvet tett közzé, amely konszenzusos ajánlásokat fogalmaz meg a göbös pajzsmirigy, a differenciált pajzsmirigy

kivizsgálásáról, valamint a differenciált pajzsmirigy-  
kos betegek hosszú távú követéséről.<sup>3</sup>

Kivizsgálást csak az 1 cm-nél nagyobb pajzsmirigy-göbök indokolnak. Azonos méret esetén a tapintható és a tapintással nem detektálható göbök malignitásának esélye azonos. Az anamnesztikus adatok közül az alábbiak növelik a göb rosszindulatúságának valószínűségét: fej- és nyaki, valamint teljestest-irradiáció, pajzsmirigy-elsőd fókú rokonban, 14 év alattiakat ért, atomkatasztrófából származó sugárexpozíció, a göb gyors növekedése, rekedtség, hangszalagbénulás, a göb-  
bel azonos oldali nyaki lymphadenopathia, a göb fixált volta.

Minden göbös pajzsmirigybetegségben szenvedő betegnél indokolt a TSH-meghatározás és a pajzsmirigy UH-vizsgálata. Pajzsmirigy-szcintigráfia akkor indokolt, ha a TSH szubnormális. Göbös pajzsmirigybetegség kivizsgálásakor tireoglobulinmeghatározás nem ajánlott, a rutinszerű kalcitoninmeghatározással kapcsolatos állásfoglaláshoz jelenleg nincs elegendő adat. 100 pg/ml-nél magasabb plazmakalcitonin-koncentrá-

ció esetén medulláris pajzsmirigy-rák fennállása valószínű.

A göbös pajzsmirigy kivizsgálásának legpontosabb és leginkább költség-hatékony módszere az aspirációs citológiai vizsgálat. A citológiai vizsgálat eredménye 4 fő kategóriába sorolható: benignus, kétes, nem értékelhető, malignus. Benignus göb további vizsgálata nem indokolt. A 15–30%-ot kitevő kétes esetek pontosítására ajánlott molekuláris markerek diagnosztikai értékére vonatkozóan jelenleg elegendő ismeret nincs, ilyen célú alkalmazásuk egyelőre nem ajánlott.

A kétes esetek közül azokban, ahol papilláris carcinoma vagy Hürthle-sejtes tumor gyanúja merül fel, lobectomia vagy a pajzsmirigy teljes eltávolítása ajánlott, szcintigráfia elvégzése szükségtelen. A kétes esetek közül azokban, ahol follikuláris lézió/neoplazma gyanúja merül fel, szcintigráfia mérlegelése javasolt. A szcintigráfiával igazoltan forró göbök kivételével lobectomia vagy a pajzsmirigy teljes eltávolítása javasolt. Az aspirációs citológiai vizsgálat során nem értékelhető cisztikus léziók szoros követése vagy műtéti eltávolítása egyaránt elfogadható, szolid göbök esetén a műtéti megoldás erősen ajánlott.

Multinoduláris göbös golyva esetén egy göb malignitásának esélye a hasonló méretű szoliter göbével azonos. A malignitásra gyanús göb kiválasztásakor a göb méreténél fontosabb annak ultrahang-morfológiája. Növeli a rosszindulatúság valószínűségét, ha a göb echoszegény, ha benne mikrokalcifikáció vagy fokozott véráramlás mutatható ki. Ezen jelek hiányában a legnagyobb göb aspirációs citológiai vizsgálata javasolt. Szubnormális TSH esetén szcintigráfia szükséges. A forró göbök aspirációs citológiai vizsgálata szükségtelen.

A göbös pajzsmirigybeteg 6–18 havonta ellenőrizendő. Jól tapintható göb esetén az ellenőrzés módszere lehet a tapintás, minden egyéb esetben UH-követés indokolt. A göb növekedésének UH-kritériumai: az átmérő legalább 20%-kal és legalább két dimenzióban 2 mm-rel nő; a volumen 15%-kal nő. Növekedés esetén az aspirációs citológiai vizsgálat ismétlendő. TSH-szuppresszió céljából adott pajzsmirigyhormon-kezelés göbös pajzsmirigy esetén rutinszerűen nem ajánlott, közepes/

alacsony jódeletottságú területeken azonban ennek a kezelésnek lehet kedvező hatása.

Göbös pajzsmirigybetegségben szenvedő gyermek és terhes nő kivizsgálása a fentiekkel azonos, az egyetlen kivétel: terhességben a szcintigráfia ellenjavallt. Eu- és hypothyreotikus terhességben az aspirációs citológiai vizsgálat elvégzendő, szupprimált TSH esetén a szülés után elvégzett szcintigráfia eredményétől függ a teendő. A terhesség alatt diagnosztizált differenciált pajzsmirigy-rák műtéte rendszerint halasztható a szülés utáni időszakra. Koraterhességben diagnosztizált pajzsmirigy-rák UH-val kontrollálendő, jelentős növekedés esetén a 24. terhességi hétig műtendő.

### A primer hyperparathyreosis belgyógyászati diagnosztikájának és terápiájának néhány aktuális kérdése

#### *Tünetmentes primer hyperparathyreosis*

A fejlett egészségügyi ellátással bíró országokban a napjainkban diagnosztizált primer hyperparathyreotikus (PHPT) betegek túlnyomó többsége tünetmentes. Számos vizsgálat igazolta, hogy ezen tünetmentes betegek 65–75%-a 10 éves követési idő alatt nem progrediál, azaz a hypercalcaemia nem fokozódik és vese- vagy csontszövődmény nem alakul ki. A tünetmentes primer hyperparathyreosisban szenvedő betegek műtéti indikációjára vonatkozóan az USA-beli NIH Konszenzus Bizottság javaslatait az 1. táblázatban mutatjuk be.<sup>1</sup>

A fenti ajánlásokat azonban számos szaktekinetely nem teljes mértékben fogadja el, illetve csak részlegesen alkalmazza.<sup>2</sup> Elfogadhatatlanul magas aránynak tartják, hogy az NIH-kritériumok alapján a kezdeti kivizsgálás során tünetmentesnek ítélt, és ezért csupán obszervációban részesülő betegek 25–35%-a 10 éven belül mégis progrediál (azaz hyperparathyreotikus szövődmény alakul ki), és ezért műtét válik szükségessé. A műtéti megoldás mellett szóló további érvek:

1) Egy randomizált tanulmányban igazolták, hogy a konzervatíván kezelt betegekhez képest az operált betegek életminősége jobb,<sup>8</sup> részletes pszichoneurológiai vizsgálattal műtét után kedvező irányú változás igazolható.

2) Még enyhe hyperparathyreosis is fokozott csonttörési és kardiovaszkuláris kockázatot jelent, a hirtelen halál esélye nagyobb.

#### *D-vitamin-hiánnyal társult primer hyperparathyreosis*

Az utóbbi 1–2 évtizedben a világ minden részéről származó epidemiológiai vizsgálatok nagymértékben bővítették ismereteinket az elégtelen D-vitamin-ellátottság gyakoriságáról, következményeiről. A D-vitamin-hiány gyakoribb a magasabb szélességi fokon élőknél, a szabad levegőn keveset tartózkodókban, a sötétebb bőriűekben, az UV-sugarat kivédő napkrémet használókban, a testüket ruhával elfedő egyénekben stb. A

#### **1. táblázat. A tünetmentes primer hyperparathyreosis sebészeti kezelésének indikációi**

- A szérumcalcium 0,25–0,40 mmol/l-lal meghaladja a referenciartartomány felső határát (azaz: 2,80–3,00 mmol/l-t)
- Kifejezett hypercalciuria (>10 mmol/nap)
- Jelentősen csökkent kreatinin clearance (>30%-kal az életkor és nem szerinti referenciaérték alatt)
- DEXA z-score bármely régióban <-2,0
- 50 évnél fiatalabb beteg
- A betegkövetés nem lehetséges (társuló betegség miatt vagy együttműködés hiányában)

D-vitamin-ellátottsággal reciprok viszonyban álló szérumparathormon-értékeket elemezve arra a következtetésre jutottak, hogy a parathormon napjainkban is alkalmazott referenciatartománya (15–65 pg/ml) felső harmadába eső egyének között gyakori a D-vitaminhiány. A fenti megfigyelés konklúziójaként még az a javaslat is megfogalmazódott, hogy a parathormon referenciatartományának felső határát 46 pg/ml-re kellene csökkenteni.<sup>6</sup> Az újabb vizsgálatok azt is igazolták, hogy a D-vitaminhiány hagyományos laboratóriumi jellegzetességei (beleértve a magas PTH-szintet is) nem eléggé szenzitívek, a D-vitamin-ellátottság vizsgálatához a 25-hidroxi-kolekalciferol meghatározása elengedhetetlen.

Tekintettel arra, hogy a primer hyperparathyreosis rendszerint az idős(ebb) kor betegsége, és a D-vitaminhiány gyakorisága és súlyossága az életkorral fokozódik, érthető, hogy az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kap a két betegség egyidejű jelenlétének hatása ezen betegségek diagnosztikájára és kezelésére.

A PHPT-ben szenvedő betegek körében a 27–53%-os D-hypovitaminosis gyakoriságról számolnak be. Több vizsgálatban is igazolták, hogy a D-vitaminhiányos PHPT-betegek PTH-szintje magasabb, csontforgalma gyorsabb, mint a normális D-vitamin-ellátottságú PHPT-betegeké. A biológiailag aktív 1,25-dihidroxi-kolekalciferol jól ismert módon gátolja a parathormon-gén transzkripcióját és a parathormon termelődését, hiányában pedig a mellékpajzsmirigy sejtjeinek proliferációja fokozódik.

A D-vitaminhiánnyal szövődött PHPT kezelésére vonatkozóan az ajánlások ellentmondásosak. A PHPT – és minden egyéb hypercalcaemiás állapot – hagyományosan a D-vitamin-kezelés ellenjavallatát képezi. Egyes vélemények szerint a D-vitaminhiánnyal való társulás a PHPT műtéti kezelésének önálló indikációját jelenti. Egy 2005-ben megjelent publikációban 25 PHPT-ben szenvedő és D-vitaminhiánnyal ( $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ ) szövődött beteg 1 éven át tartó D-vitamin-kezelésének eredményeiről számolnak be.<sup>4</sup> A betegek az első hónapban hetente, azt követően havonta 50000 NE D-vitamin-t kaptak. Egy év múlva a betegek PTH-szintje átlagosan 25%-kal csökkent, a szérum átlagos kalcium- és foszfátszintje változatlan maradt, az alkalikus foszfátáz szignifikánsan csökkent. Az átlagos kalciumürítés nem változott, két beteg kalciumürítése azonban meghaladta a 10 mmol/24 órát. A szerzők véleménye szerint a PHPT-betegek D-vitaminhiányának megszüntetése a csontbetegség progresszióját megállíthatja.

## A hyperparathyreosis gyógyszeres kezelése

Az elmúlt években, hosszú évek gyógyszerfejlesztő munkájának köszönhetően, a kalciumérzékelő sejtfelszíni receptoron agonistaként ható kalcimimetikumok 3. generációjának első képviselőjét, a cinacalcetet az FDA gyógyszerként törzskönyvezte. A jelenleg elfogadott indikáció szerint a gyógyszer hemodializált vesebetegek szekunder hyperparathyreosisának, továbbá műtéttel nem gyógyítható mellékpajzsmirigy-carcinomák kezelésére alkalmazható. A további klinikai vizsgálatok eredményétől függően várható, hogy a gyógyszer a primer, valamint a poszttranszplantációs (tercier) hyperparathyreosisban is alkalmazást nyerhet.<sup>5,7</sup>

## Irodalom

1. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 5355-5361.
2. Clark OH (Editorial): How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 3011-3014.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; **16**: 109-142.
4. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR: Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2122-2126.
5. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 135-141.
6. Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C: The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 3501-3504.
7. Steddon SJ, Cunningham J: Calcimimetics and calcilytics--fooling the calcium receptor. *Lancet* 2005; **365**: 2237-2239.
8. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, Honasoge M, Divine GW, Rao DS: Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* 2000; **128**: 1013-1020.

# A KLINIKAI GENETIKA MÓDSZEREI ÉS ALKALMAZÁSA A BELGYÓGYÁSZATBAN

Dr. Igaz Péter

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

Az utóbbi évek kutatásai, többek között a humán genom teljes szekvenciájának megállapítása, a genomika tudományának megjelenése és számos új genetikai mechanizmus feltárása révén a betegségek genetikai hátterének megismerésében jelentős előrelépéshez vezettek. Bár a monogénesen öröklődő genetikai betegségek többsége elsősorban a gyermekgyógyászatban jelentkezik, genetikai tényezők a belgyógyászati betegségek patogenezisében is szerepet játszanak. Ismeretesek olyan genetikai betegségek, amelyek csak felnőttkorban manifesztálódnak. A betegségek kialakulására vonatkozó hajlam meghatározásában, a gyógyszerek mellékhatásainak jelentkezésében, az adott kezelés hatékonyságában mind több genetikai tényezőt ismerünk.

A klinikai genetikai belgyógyászati jelentősége többirányú, többek között:

- 1) bizonyos betegségek diagnózisának felállításában, illetve 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 betegségekkel kapcsolatos hajlam vizsgálatában.

A genetikai szűrővizsgálatok révén azonosíthatók

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

Mielőtt e kérdéseket tárgyalnánk, illetve röviden bemutatnánk, néhány szót szükséges ejteni a genetikai vizsgálatok jogi szabályozásának kérdéséről. Az e kérdést szabályozó törvényjavaslat vélhetően hamarosan elfogadásra kerül.

Az adott személyhez köthető genetikai adatok különleges személyes adatnak minősülnek, a genetikai vizsgálat végzése írásos beleegyezéshez kötött. A genetikai adatokra is érvényes az emberi méltóság tiszteletének, a hátrányos megkülönböztetés tilalmának alkotmányos alapelve. A genetikai adat nem közölhető mással, mint az adott egyénnel, vagy azokkal a személyekkel, akiket írásban megjelöl, illetve törvény erre felhatalmaz. A

tudás és nem tudás joga keretében az érintett dönthet úgy is, hogy genetikai adatait, jellemzőit nem kívánja megismerni. A tájékoztatáshoz, tanácsadáshoz való jog hangsúlyosan érvényesül a genetikai vizsgálatok területén. Csak meghatározott célra gyűjthetők, feldolgozhatók, használhatók és tárolhatók a genetikai adatok: diagnosztizálási és egészségügyi célra, tudományos kutatásra, igazságügyi orvostani és jogi, törvényben meghatározott esetekben.

A klinikai genetikai belgyógyászati jelentőségére áttérve elsőként a diagnózis felállításában, illetve kizárásában betöltött szerepével foglalkozunk. Több, felnőttkorban manifesztálódó, genetikai hátterű 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 egyénekben profilaktikus thyreoidectomia végzendő a medulláris pajzsmirigyrák kialakulásának megakadályozása céljából. A RET gén mutációi esetében szoros geno-fenotípus korrelációk ismertek, vagyis adott mutáció igazolása esetén megjósolható a várható klinikai fenotípus. A MEN2 genetikai hátterének 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 egyénekben 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 MEN1 szindróma szintén autoszomális domináns öröklődésű kórkép, amely keretében hyperparathyreosis, endokrin pancreastumorok, hypophysistumorok, mellékvesekéreg-daganatok fordulnak elő. A hyperparathyreosis penetranciája közel 100%, mindazonáltal profilaktikus mellékpajzsmirigy-műtétnak nincs indikációja, mivel a betegség mindig jóindulatú, könnyen szűrhető és hatékonyan gyógyítható. A betegség hátterében a MEN1 tumorszuppresszor gén inaktiváló mutációi állnak. A mutációt hordozó egyéneket rendszeresen kell szűrni a szindróma részjelenségét képező betegségekre. A MEN2-vel ellentétben geno-fenotípus összefüggések MEN1 esetében nem ismertek.

A genetikai vizsgálat korlátaira az alábbi két példát mutatjuk be: Egyes esetekben nyilvánvalóan genetikailag meghatározott, öröklődő betegségek esetében nem rendelkezünk hatékony genetikai vizsgálómódszerrel. Erre az esetre példa a neurofibromatosis 1-es típusa, amely a leggyakoribb öröklődő daganat-szindróma. E betegség kialakulásáért az NF-1 tumorszuppresszor 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-1 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, ferropontin, hepcidin és hemojuvelin mutációi fordulnak elő), valamint az, hogy a betegségokozó mutációk penetranciája alacsony.

A genetikai eltérések kimutatására több molekuláris genetikai vizsgálati módszerrel rendelkezünk. A módszerek egy része a mutáció jelenlétét jelzi, de a mutáció azonosítására általában nem alkalmas: pl. SSCP (single strand conformational polymorphism), TGGE (hőmérsékletgradiens gélelektroforézis) stb., míg mások a mutáció azonosítására is alkalmasak (pl. allélspecifikus polimeráz láncreakció [PCR], restrikciós enzimészítés, direkt szekvenálás).

A pontmutációk mellett a klasszikus citogenetikai vizsgálatokban vizsgált kromoszómaaberrációk azonosítása is több betegség diagnosztikájában felállításában használatos. A Klinefelter-kórra jellemző 47XXY, a Turner-szindrómára jellemző 45X0, illetve számos más betegség hátterében kromoszómaeltérések mutathatók ki. Belgyógyászati szempontból különösen nagy jelentőségűek a mozaik formák, amikor a kromoszómaeltérések nem minden sejtben, csak a sejtek egy részében mutathatók ki. E mozaik formák általában a klasszikus megfelelőkhöz képest enyhébb klinikai fenotípussal járnak, ami miatt klinikai diagnosztikájuk nehéz, a diagnózis felállításához a genetikai vizsgálatok nagy segítséget nyújtanak. Bizonyos esetekben adott kromoszómaeltérés észlelése terápiás következményre is vezet: a Tur-

ner-szindrómás betegek egy részében az Y-kromoszóma töredéke mutatható ki fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) technikával, ami gonádtumorok kialakulására hajlamosít és észlelése esetén profilaktikus gonádelitáció lehet indokolt.

A genetikai eltérés ismeretében genetikai tanácsadás történhet. 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, amely felnőttkorban manifesztálódik, ezáltal a családtervezés szempontjából ismerete fontos.

A prognózis felállításában, illetve a kezelés megválasztásában azon genetikai betegségek a legfontosabbak, amelyeknél szoros geno-fenotípus összefüggések ismertek. Ezekben az esetekben (pl. MEN2) adott mutáció észlelése esetén megjósolható a klinikai kép, illetve 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, single nucleotide polymorphism) patogenetikai szerepét. A humán genomban kb. 200–300 bázisonként fordul elő egy SNP. E polimorfizmusok többsége nem közvetlenül okoz betegséget, hanem betegségre hajlamosító tényezőként vehető számításba. Ezek közé tartoznak pl. az ischaemiás szívbetegségre hajlamosító angiotenzin-konvertáz, apolipoprotein E variánsai, a hipertónia patogenezisében szereplő angiotenzin, angiotenzin-II-receptor, a Crohn-betegségre hajlamosító NOD2/CARD15 polimorfizmusok stb.

Az SNP-k jelenléte jelentősen befolyásolhatja a monogénesen öröklődő betegségek klinikai megjelenési formáit is: példaként szolgálhat e jelenségre a cysticus fibrosis és az öröklődő prionbetegségek fenotípusát módosító nagyszámú variáns.

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

A DNS-microarray, illetve 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 kérdésében, különösen azon daganattípusok esetén, ahol a hagyományos szövettani vizsgálatok nem elég érzékenyek a dignitás eldöntésére (pl. mellékvesekéreg- és mellékvesevelő-daganatok). A génexpressziós mintázat a daganat lefolyása során változhat, a recidívára haj-

lamos és kevésbé hajlamos tumorok mintázata eltérő lehet. A microarray vizsgálatok révén a szövettani klaszifikációtól eltérő, annál sokkal finomabb osztályozásra is lehetőség adódhat, pl. emlődaganatok esetében. A kezelés hatására a génexpressziós mintázat változik, ennek révén a kezelés hatékonysága követhető, illetve 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 individualizált kezelés kiválasztásának lehetőségét vetíti előre. A gyógykezelések mellékhatás-profiljai ugyanis egyenként 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 warfarindózist igényelnek. Az azathioprin metabolizmusában kulcsfontosságú tiopurin-S-metiltranszferáz (TPMT) enzim TPMT\*3A variánsát homozigótaként hordozó egyénekben a gyógyszer szedésekor életveszélyes mieloszuppresszió alakulhat ki. Elképzelhető lehet a jövőben olyan egyénre szabott panelek alkalmazása, amelyek révén megjósolható, hogy az adott betegben milyen mellékhatások várhatók, illetve ezek elkerülése céljából milyen alternatívák közül választhatunk.

Különösen a nagy áteresztőképességű és teljesítményű automata genetikai analizátorok elérhetőségével merül fel az adatbiztonság és titoktartás kérdésének fokozottabb figyelembevétel. Azzal, hogy a jövőben lehetőség adódhat egy vérmintából az egyén SNP-min-

tázatának elemzése 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 személy, különösen a munkaadó, biztosítási társaság, oktatási intézmény 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.
- **Cheok MH, Yang W, Pui CH, Downing JR, Cheng C, Naeve CW, Relling MV, Evans WE:** Treatment-specific changes in gene expression discriminate in vivo drug response in human leukemia cells. *Nature Gen* 2003; **34:** 85-90.
- **Lee JE, Choi JH, Lee JH, Lee MG:** Gene SNPs and mutations in clinical genetic testing: haplotype-based testing and analysis. *Mutation Res* 2005; **573:** 195-204.
- **McCabe LL, McCabe ERB:** Genetic screening: carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; **5:** 57-69.
- **Omenn GS:** Genetic advances will influence the practice of medicine: examples from cancer research and care of cancer patients. *Genet Med* 2002; **4:** 15S-20S.
- **Perou CM, Serlie T, Elsen MB:** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; **406:** 747-752.
- **Shastri BK:** Genetic diversity and new therapeutic concepts. *J Hum Genet* 2005; **50:** 321-328.
- **Walker J, Flower D, Rigley K:** Microarrays in hematology. *Curr Opin Hematol* 2002; **9:** 23-29.

## A LIPIDANYAGCSERE-ELTÉRÉSEK MEGKÖZELÍTÉSÉNEK ÉS KEZELÉSÉNEK ÚJ SZEMPONTJAI

*Dr. Pánczél Pál*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

### Rövidítések:

**NCEP:** National Cholesterol Education Program; **LDL:** low density lipoprotein; **HDL:** high density lipoprotein; **VLDL:** very low density lipoprotein, **IDL** intermediar density lipoprotein; **CETP:** koleszterinészter transzfer protein („kicszerelő fehérje”); **LPL:** lipoprotein-lipáz; **LCAT:** lecitin-koleszterin-aciltranszferáz, **ISZB:** ischaemiás szívbetegség; **ATP III:** adult treatment panel III; **GMP:** guanozin-monofoszfát; **HMG-CoA:** hidroximetil-glutaril-koenzim-A; **CPK:** kreatin-foszfokináz

Már két évtizede, hogy az USA-ban meghirdették a National Cholesterol Education Programot (NCEP), amelynek célja az volt, hogy a hypercholesterinaemia előfordulási gyakoriságát csökkentve az ischaemiás szívbetegség prevalenciáját mérsékeljék. Meghatározták a szűrési programot, az össz- és az LDL-koleszterin-szintek alapján az adott egyén kockázatának mértékét és az adott kockázathoz tartozó teendőket (életmód-változtatás és gyógyszeres kezelés). Viszonylag rövid idő alatt 5–6%-kal sikerült csökkenteni a hypercholesterinaemiás egyének számát és növelni azokat, akik a célul

kitűzött koleszterinszintet elérték: ezzel párhuzamosan csökkent a szívinfarktus és az agyi ischaemiás történés gyakorisága.

Az azóta eltelt időben számos további adat gyűlt össze a lipoprotein-anyagcsere és az arteriosclerosis kapcsolatát illetően, kiderült, hogy a lipoprotein-anyagcsere és a szénhidrát-anyagcsere számos ponton kapcsolódik egymáshoz és mindkettő az endotheldiszfunkcióhoz. Kiderült, hogy a koleszterinben dús (LDL, HDL) és a trigliceridben gazdag (kilomikron, VLDL) lipoproteinek metabolizmusa sem független egymástól. Tehát a hypertriglyceridaemiával járó állapotok a heveny hasnyálmirigy-gyulladás mellett az arteriosclerosisra is hajlamosítanak.

### A lipoprotein-anyagcsere áttekintése<sup>1</sup>

A vérplazmában a vízben oldhatatlan zsírok lipoprotein részecskékhöz kötve keringenek: a részecskék magját képezik az apoláris trigliceridek és a koleszterinészter, amelyet poláros (vízoldékony) foszfolipidból, nem-észterifikált koleszterinből és specifikus fehérjéből (apoprotein) álló köpeny vesz körül. Az apoprotein a vízoldékonyság mellett a részecskének a megfelelő sejtfelületi receptorhoz való kötődését, illetve bizonyos enzimek aktiválódását, ezáltal a részecskének az anyagcserében való részvételét biztosítja.

#### Exogén reakcióút

A táplálék zsírtartalma a vékonybél-hámsejtekbe zsírsav és koleszterin formájában kerül, ahol trigliceriddé, valamint koleszterinészterre alakul és a kilomikron lipidmagját képezi. A kilomikron jellegzetes apoproteinje a B 48-as, de összetevői közé tartozik az apo-AI, II, IV, C I, II, III és E is.

A kilomikron a bélhámsejtből a nyirokkeringésbe és onnan a vérkeringésbe jut, eközben a HDL-ből apo-C-t és apo-E-t vesz föl. Az apo-CII a zsírszövet és izomszövet kapilláris endotheliumában elhelyezkedő lipoprotein-lipáz fontos aktivátora (ezt az enzimet az inzulin is aktiválja), míg az apo-CIII gátolja ezt. A kilomikron lipoprotein-lipáz katalizálta hidrolízise során képződő szabad zsírsav és glicerin energiaforrásként funkcionál, a szabad zsírsav emellett a zsírsejtekben trigliceriddé újraészterifikálódva energiaraktárként szolgál. A kilomikron katabolizmusa során a felszínéről az apoproteinek, foszfolipidek, valamint a szabad koleszterin leválik és a HDL-re transzferálódik. A maradékot, a trigliceridben szegény kilomikron remnant részecskét a májsejtek veszik föl, további feldolgozásra.

#### Endogén reakcióút

A máj a trigliceridet és a koleszterint a VLDL részecskében szekretálja. A VLDL fő apoproteinje a B 100, de hordoz apo-C-t és -E-t is, amelyek a keringő HDL-ről kerülnek át. A máj VLDL-produkciójának sza-

bályozásában az inzulinnak van döntő szerepe: inzulin hiányban (1-es típusú diabetes inzulinkezelés nélkül), vagy ha a májsejt rezisztens az inzulinra (2-es típusú diabetes) nagymértékben fokozódik a májbeli VLDL-szintézis és a máj nagymennyiségű VLDL-t szekretál, a szérumban VLDL- és trigliceridszintje nő. A VLDL-ben levő trigliceridet a lipoprotein-lipáz hasítja, a maradék részecske felszínéről a foszfolipidek, apo-C és -E a HDL-re transzferálódik. Az így kialakuló remnant részecske két úton alakulhat tovább: a májsejt közvetlenül fölveszi és lebontja, vagy további trigliceridvesztés után IDL-en keresztül LDL-lé alakul. A direkt májsejtbe kerülést az apo-E mennyisége befolyásolja, az LDL-lé alakulást a máj sinusoidok endotheliumához kötött hepatikus lipáz szabályozza.

Az LDL tehát a VLDL katabolizmusának végterméke. Az apo-B100 és a koleszterin megmarad a részecskében, azaz az LDL a fő, koleszterinben gazdag lipoprotein. Az LDL plazmabeli félféletidejét a specifikus, nagy affinitású LDL-receptorokhoz való kötődése, felvétele és katabolizmusa szabályozza. Ezt a receptort fedezte fel *Brown és Goldstein*. Ma már a receptort kódoló génszakaszt is ismerjük. Az LDL 60%-át a májbeli LDL-receptorok veszik föl. Az LDL-receptor kapcsolódása a sejt koleszterin-homeosztázisát szabályozza.

#### Reverz koleszterintranszport, HDL-metabolizmus

A HDL-t, a legkisebb lipoprotein részecskét a májsejt és bélhámsejt szintetizálja. Fő apoproteinje az apo-A I, továbbá sok foszfolipidet tartalmaz. A HDL a perifériás sejtekből és más lipoproteinekből szabad koleszterint vesz fel, azt észterifikálja, eközben a korong alakból gömbszerűvé válik. A koleszterin észterifikálását a HDL-ben a részecskéhez kötött LCAT (lecitin-koleszterin-aciltranszferáz) enzim végzi. Ezt az enzimet az apo-A I aktiválja. A HDL-ben levő koleszterin a koleszterinészter transzport proteint (kicserélő fehérje, CETP) segítségével a VLDL-be és LDL-be mehet át, ahonnan a helyére triglicerid kerül. A VLDL-ről felszíni komponensek is átmennek a HDL-re (apoprotein, foszfolipid, szabad koleszterin), a folyamat eredményeként a HDL nagyobb méretű és kisebb sűrűségű lesz (HDL2). A HDL végzi a reverz koleszterintranszportot: a szabad koleszterint a perifériás sejtekből a májba szállítja.

#### A lipoprotein-osztályok közötti interakciók

A koleszterinészter transzfer proteint (CETP) a májsejt szintetizálja és szekretálja a keringésbe. A CETP és a lipoprotein-lipáz (LPL) koordinált működése az LDL és HDL részecske lipidkoncentrációját és méretét határozza meg. Például: ha az egyén trigliceridben gazdag lipoprotein (VLDL, kilomikron) szintje magas, akkor az LDL és HDL is a CETP közvetítésével trigliceridben dúsabbá válik, ugyanakkor a kicserélődés révén a koleszterinészter-tartalma csökken. Az LPL az LDL trigliceridjét hidrolizálja, a megmaradt részecske

mérete kisebb, denzitása nagyobb lesz: kicsi, sűrű LDL, amelynek a metabolizmusa módosul, az LDL-receptorhoz való kötődése gyengül és ehelyett a macrophag veszi fel, amelyből így „habos sejt” (plazmájában zsírcseppeket tartalmazó macrophag), az érlemezés első lépcsőfoka lesz.

## Lipoprotein-anyagcsere és betegségek

### *Lipoproteinek és atherogenesis*

A háromszázötvenhatezer 35–57 éves férfi résztvevővel zajló MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) során a szérumkoleszterin és az ischaemiás szívbetegség (ISZB) között folyamatos, dóziszfüggő és erős összefüggést találtak, amely független volt a többi rizikótényezőtől.<sup>2</sup> A szérumkoleszterin és az ISZB közötti kapcsolat fő meghatározója az LDL. Hogyan?

A macrophagok a koleszterint az A-típusú scavenger („eltakarító”) receptoraikon keresztül veszik fel. Ezek a receptorok elsősorban a kémiaiailag modifikált (pl. oxidált, glikált) LDL-t veszik föl. Az oxidációra hajlamos kicsi és sűrű LDL ugyanezen receptorokon keresztül jut a macrophagba. Az oxidált LDL emellett kemotaktikus hatása révén fokozza a perifériás vér monocyták további összegyűlését, gátolja a szöveti macrophagok eltávolítását a „habos sejt” környezetéből, immunogén és gyulladást indukál, fokozza a thrombocyták aggregáció-hajlamát, gátolja a nirogén-oxid által indukált vazodilatációt. Mindezen folyamatok az arterioszklerotikus plakk kialakulását segítik.

A HDL-koncentráció és az ISZB között fordított összefüggés van. Alacsony szintje érlemezésére hajlamosít, emelkedett értéke véd ellene. A HDL-en belül a HDL2 frakció függ össze a legerősebben az érlemezéssel. A Helsinki Heart Study (gemfibrozil) során 9%-nyi ISZB-kockázatsökkenést tulajdonítottak a HDL növekedésének.<sup>3</sup>

A HDL biztosítja az érfalból a koleszterin transzportját a máj felé, stimulálja az értágító hatású prosztaciklin szintézisét, védi az LDL-t az oxidációtól. Az alacsony HDL-szint markere is lehet más lipoprotein-osztályok abnormalitásának (lásd hypertriglyceridaemia – kicsi és sűrű LDL képződés – növekvő VLDL remnant képződés).

A plazma trigliceridszintje és az ISZB közötti kapcsolat évtizedekig kérdéses volt. A Framingham tanulmányban bebizonyosodott, hogy a hypertriglyceridaemia az ISZB független rizikótényezője, különösen akkor, ha a HDL-koncentráció kicsi.<sup>4</sup> A triglicerid maga nem alkotórésze az atheromás plakknak, de a trigliceridben gazdag lipoproteinek koleszterinésztereket is tartalmaznak és közülük a kilomikron és a VLDL remnantok biztosan atherogének, amint azt a III-as típusú dyslipoproteinaemiában látjuk. Hypertriglyceridaemiában jellemző a kisebb méretű és sűrűbb LDL alosztály felszaporodása, amelynek lassabb katabolizmusa hajlamosít az oxidációra, glikációra, és így a scavenger

receptoron keresztüli macrophag általi felvételre, habos sejt képzésre.<sup>15</sup> Hypertriglyceridaemiában a kicsi, sűrű LDL felszaporodásának oka a kicserélő protein működésében és a hepatikus lipáz aktiválódásában keresendő: magas trigliceridszint esetén az LDL-ben és HDL-ben a koleszterinészter trigliceridre cserélődik, a trigliceridben gazdag LDL a hepatikus lipáz általi hidrolízis során lipidszegény és proteinben gazdag lesz.<sup>17</sup>

Az LDL-lel társuló lipoprotein(a) magas szintje egyes vizsgálatok szerint független ISZB-rizikótényező. Az Lp(a) strukturális hasonlóságot mutat a plazminogénnel, a plazmin előanyagával, amely a fibrinolízis fő résztvevője. Az Lp(a) a plazminnal kompetícióban gátolhatja a fibrinolízist.<sup>5</sup> Az Lp(a) az atheromás plakknak is megtalálható.

### *Lipoproteinek és pancreatitis*

A súlyos hypertriglyceridaemia (10 mmol/l fölött) heveny pancreatitist okozhat. Kialakulásának mechanizmusa nem tisztázott: lehetséges, hogy a magas trigliceridszint által okozott vérviszkózitás-növekedés a hasnyálmirigyben mikrocirkulációs zavart, ezáltal sejtpusztulást indukál. A kiszabaduló hasnyálmirigy-lipáz a trigliceridet hidrolizálja és szabad zsírsav keletkezik. Az albuminhoz, annak telítettsége miatt, már kötődni nem tudó szabad zsírsav detergens hatása révén további sejtszétéset válthat ki, beindítva a pancreatitishez vezető láncreakciót.

## Elsődleges hyperlipoproteinaemiák

### *Hypercholesterinaemiával (magas LDL-koleszterinszint) járó állapotok*

1) Familiáris hypercholesterinaemia: hiányzó, csökkent számú vagy kóros szerkezetű (mutáns) LDL-receptor következtében részben csökken az LDL eltávolítása a plazmából, részben a koleszterinszintézis fokozódik, mert a sejt úgy „érzi”, hogy a környezetében nincs koleszterin, hiszen onnan nem tud koleszterint felvenni.

2) Familiáris kombinált hyperlipidaemia: az apo-B100 fokozott szekréciója okozza. Az LDL- és a VLDL-szint is nő, hypercholesterinaemia és hypertriglyceridaemia is van.

3) Familiáris defektív apo-B100: a mutáns apo-B100 miatt az LDL receptorhoz kötődése gyengül, az LDL a plazmából nem tud eltávozni.

4) Súlyos primer poligénes LDL-szint-növekedés: oka pontosan nem ismert, az LDL plazmából való eltávozása károsodott.

### *Hypertriglyceridaemiával járó állapotok*

1) Familiáris kombinált hyperlipidaemia: lásd előbb.

2) Familiáris hypertriglyceridaemia: a májbéli VLDL-szintézis fokozott.



3) Az apo-CIII, vagy CII fokozott expressziója: a VLDL-katabolizmus lassul.

4) Heterozigóta lipoproteinlipáz-elégtelenség: a trigliceridben gazdag lipoproteinek katabolizmusa lassul.

5) Homozigóta lipoproteinlipáz-elégtelenség: jelentősen károsodik a trigliceridben gazdag lipoproteinek katabolizmusa.

6) Apo-CII-elégtelenség: lassul a trigliceridben gazdag lipoproteinek katabolizmusa.

#### *Magas IDL-szinttel járó állapot*

1) Familiáris dysbetalipoproteinaemia: kóros apo-E keletkezése okozza, magas koleszterin-, triglicerid- és VLDL/kilomikron remnant szint jellemzi. Manifesztálódásához a VLDL-szintézis fokozódásával járó állapot is szükséges lehet (kövérség, túltáplálkozás, alkoholizmus).

#### **Másodlagos hyperlipoproteinaemiák**

1) Diétás tényezők: LDL-koleszterin-emelkedéssel jár a fokozott kalóriabevitel, a telített zsírok fogyasztása, illetve paradox módon az anorexia. Magas VLDL- (és triglicerid-) szint alakul ki a testsúlynövekedés és az alkoholfogyasztás hatására. A HDL-koleszterin csökken cukorfogyasztás és alacsony zsírtartalmú étrend mellett. Alkohol és telített zsír fogyasztása, egyidejű genetikai abnormalitás társulásakor, súlyos hypertrigliceridaemiával, chylomicronaemiával jár.

2) Gyógyszerhatások: LDL-koleszterin-emelkedést okozhatnak a diuretikumok, a ciklosporin, a glükokortikoidok. A VLDL és a triglicerid szintjének növekedésével jár a retinoidok, béta-receptorblokkolók (kevés klinikai jelentőség!), ösztrogének, glükokortikoidok szedése. A HDL-koleszterint csökkentik az anabolikus szteroidok, béta-receptorblokkolók, progeszteron. Chylomicronaemiát válhatnak ki, egyidejű genetikai abnormalitás esetén, az ösztrogének és a glükokortikoidok.

3) Anyagcsere- és endokrin betegségek:<sup>6,7,11</sup> magas LDL-koleszterin-szint észlelhető hypothyreosisban, diabetes mellitusban, terhességben. VLDL- és triglicerid-emelkedéssel jár a kövérség, a terhesség, a 2-es típusú diabetes mellitus. Alacsony HDL-koleszterin-szint mérhető kövérség, 2-es típusú cukorbetegség esetén. Chylomicronaemia fordulhat elő hypothyreosisban és 2-es típusú cukorbetegségben, ha a lipidanyagcserét illető genetikai rendellenesség is fennáll.

4) Egyéb betegségek: a nephrosis szindróma magas LDL- és VLDL-szintet indukál. Krónikus veseelégtelenség és dialízis magas VLDL- és alacsony HDL-koleszterin-szinttel jár. Az epeúti obstrukció az LDL-koleszterint növeli.

A gyakorlat szempontjából fontos megjegyezni, hogy minden hyperlipoproteinaemiás beteget szűrni kell hypothyreosis irányában!

#### **Metabolikus szindróma**

Több kardiovaszkuláris rizikófaktor (köztük a dyslipidaemia) egyidejű előfordulását jelenti. A közös háttér esetleg az inzulinrezisztencia.<sup>8,9</sup> Lehetséges, hogy nem önálló klinikai entitás, azonban mindenképpen felhívja a figyelmet arra, hogy a beteget holisztikusan szemléljük, és minden rizikófaktort kezeljünk.<sup>14</sup>

Az NCEP ATP III szerint metabolikus szindróma akkor állapítható meg, ha az alábbiak közül legalább három az adott egyénben kimutatható: abdominális típusú elhízás (derékkörfogat férfiakban >102, nőkben >88 cm); kóros szérumtriglicerid-szint (> vagy = 1,69 mmol/l); kóros szérum-HDL-koleszterinszint (férfiakban <1,04, nőkben <1,29 mmol/l); magas vérnyomás (> vagy = 130/85 Hgmm); kóros éhgyomri vércukor (> vagy = 6,1 mmol/l).

Metabolikus szindrómára jellemzőnek tekintik még a hyperuricaemiát, a microalbuminuriát, az inzulinrezisztenciát.

Más kritériumrendszerek is ismeretesek.

#### **Inzulinrezisztencia, dyslipidaemia és endotheldiszfunkció**

Az utóbbi másfél évtized kutatásai derítették fényt arra, hogy az inzulin nem csak a klasszikusan ismert célszervekre-szövetekre (máj, izom, zsír) hat. Az inzulinreceptorok jelenlétét ugyanis kimutatták az érrendszer endothel- és simaizomsejtjein is. Azt találták, hogy az inzulin az értónust és a szöveti vérátáramlást is befolyásolja.

Laakso volt az első, aki igazolta, hogy az inzulin egészséges, inzulinérzékeny egyéneknél fokozta az alsó végtag véráramlását.<sup>9</sup> Ezt a hatást értágító képessége révén éri el. Az inzulin indukálta vazodilatáció hátterében a vaszkuláris endotheliumból felszabaduló nitrogén-oxid (NO) áll.

A NO-ot az endothelium L-argininből állítja elő a NO-szintetáz enzim segítségével. Az endotheliumból felszabaduló NO-gáz a szubendoteliális résen keresztül a vaszkuláris simaizom-sejtekhez diffundál és itt a guanilátcikláz hem-csoportjához kötődik. Az enzimet aktiválva stimulálja a ciklikus-GMP termelődését. Ezen keresztül az intracelluláris Ca-szint csökken és a simaizomsejt relaxálódik, az ér kitágul. Ez az endotheliumdependens vazodilatáció.<sup>10</sup>

Az inzulin az endotheliumban elhelyezkedő inzulinreceptorokon és a tirozinkináz működését igénylő jelátvivő mechanizmuson keresztül okoz NO-felszabadulást.<sup>10</sup>

Inzulinrezisztens állapotban (kövérség, 2-es típusú diabetes) az inzulin stimulálta NO-felszabadulás károsodott.<sup>10</sup>

## A metabolikus X szindróma antropológiai, endokrin és anyagcsere jellegzetességeinek összefüggése

A metabolikus X szindróma antropológiai jellemzője az android típusú, más néven alma típusú, centrális elhízás. Ehhez az elhízásformához társul az intraabdominális, más néven portális, omentális, mezenterialis zsírtöbblet. A zsírsejtek száma és nagysága is növekszik ezen a területen. A derék/csípő arány növekedése és a portális zsírszövet mennyisége között szoros összefüggést találtak.

A testsíreloszlást endokrin tényezők befolyásolják: a kortizol intraabdominális zsírrakkumulációt okoz az itt elhelyezkedő zsírsejteken nagy sűrűséggel előforduló receptorok és ezen keresztül az lipoprotein-lipáz aktiválása révén. A progeszteron és tesztoszteron az előbbi folyamat ellen hat. Cushing-szindrómában (kortizoltöbblet + normális progeszteron), menopauzában (normális kortizol + csökkent progeszteron), öregedő férfiban (normális kortizol + csökkent tesztoszteron), stresszhatásban (fokozott kortizol + normális progeszteron és tesztoszteron), alkohol- és nikotinabúzus esetén (hormonális egyensúlyzavar) a hormonális sajátosságok az alma típusú elhízás kialakulása irányába hatnak. Ezek tehát a metabolikus szindróma endokrinológiai jellemzői.

Az intraabdominális (viszcerális) zsírfelzaporodás következtében jellegzetes metabolikus eltérések alakulnak ki. Az intraabdominális zsírszövet lipolitikus tényezők iránti érzékenysége nagyobb, mint a perifériás zsírszöveté, s ezt az inzulin kevésbé képes gátolni. A béta-adrenerg hatásokra is nagyon érzékenyen reagál itt a zsírszövet. Mindezek következtében a portális vénán keresztül a szabadzsírsav-kínálat megnövekszik. Ez azzal jár, hogy a májbeli VLDL-szintézis fokozódik, a májból trigliceridben gazdag VLDL áramlik ki. Viszcerális obesitasban a posztprandiális, trigliceridben gazdag lipoproteinek katabolizmusa lassul, a szervezet tartósan ki van téve az atherogen lipoproteinek magas szintjének. A portális szabadzsírsav-túlkínálat fokozza a glukoneogenezist, hyperglykaemia alakul ki. A portális szabadzsírsav-túlkínálat gátolja az inzulinhatást a májban, a hyperinsulinaemia a perifériás inzulinreceptorok számát csökkenti. Tehát inzulinrezisztencia is kialakul.

Mindezek az antropometriai, endokrin és metabolikus eltérések az arteriosclerosis rizikótényezői és a metabolikus szindróma részei.<sup>11</sup>

Svédországi és finnországi nagy tanulmányok időközi értékelése azt bizonyította, hogy a fizikai aktivitás fokozása, a megfelelő diéta, a testsúly csökkentése az említett anyagcsere-eltérések súlyosságát mérsékelte, ezzel párhuzamosan csökkent a cerebro- és kardiovaszkuláris események száma.<sup>12,13</sup>

### A hyperlipoproteinaemiák kezelése

**Diéta:** az összes zsírfogyasztás az összes kalóriabevitel maximum 30%-a lehet. Ezen belül növelni kell a telí-

tetlen zsírok arányát. A koleszterinbevitel 300 mg/nap alatt legyen. Az összes kalóriabevitel mindaddig legyen kisebb (általában 1500 kcal/nap), amíg az ideális testsúlyt a beteg nem érte el.

**A fizikai aktivitás növelése:** heti 3–5 alkalommal 30–40 percig tartó olyan fizikai terhelés, amely enyhe dyspnoét, illetve verejtékezést vált ki.<sup>12,13</sup> Legegyszerűbb a napi 30–60 perc gyors sétát javasolni.

**A dohányzás elhagyása.**

**Lipidszintet csökkentő gyógyszerek:**

1) Statin (HMG-CoA-reduktáz enzimgátló): a koleszterinszintézis sebességét meghatározó enzim (3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim-A) gátlója. A sejt tehát nem szintetizálja a koleszterint, azt a környezetből akarja felvenni, ezért az LDL-receptorok expressziója fokozódik és a szérum LDL-koleszterin-szintje csökken.

2) Epesavkötő gyanta: a vékonybélben megkötö az epesavat, ezért az epesav enterohepatikus körforgása megszakad. A koleszterin szintézise csökken, a sejtek a szérumból veszik föl a koleszterint és a szérum LDL-koleszterin-szintje csökken.

3) Nikotinsav: az adipocytákban gátolja a lipolízist. Elsősorban a szérumtriglicerid és VLDL csökken, a HDL-koleszterin emelkedhet.

4) Fibrát: növeli a lipoprotein-lipáz aktivitást és PPAR-alfa-agonista hatású. Elősegíti a plazma megtisztulását a VLDL-től és növeli a HDL-szintézist. A plazma VLDL- és trigliceridtartalma csökken, HDL-tartalma növekszik.

5) Halolaj (omega-3 zsírsavban dús): elősegíti az apo-B100 intracelluláris lebontását, ezáltal csökkenti a VLDL-szekréciót. A plazma-VLDL csökken.

6) Ezetimib: a koleszterin vékonybélből való felszívódásának szelektív gátlója.<sup>18</sup> A koleszterin enterohepatikus körforgásának megszakítása révén csökken a szérum LDL-koleszterin-szintje.

### Megjegyzések

A kardiovaszkuláris kockázat felmérését és a lipidek egyes kockázati csoportokban elérendő célértékét és kezelési módokat illetően utalunk az érintett szakmai társaságok által tartott második konszenzuskonferencia ajánlásaira.<sup>19</sup> Az életmód-változtatás után gyógyszeres kezelési indokolt, ha az egyes kockázati csoportokban az egyén összkoleszterin- és/vagy LDL-koleszterin és/vagy trigliceridszintje eléri vagy meghaladja az alábbi értékeket (mmol/l-ben):

- kis kockázat: 6,5–4,1–4,5;
- közepes kockázat: 5,2–3,4–2,3;
- nagy kockázat (érbetegségi tünet nélkül): 5–3–2,3;
- nagy kockázat (fennálló érbetegséggel): 4,5–2,5–1,7;
- igen nagy kockázat: 3,5–1,8–1,7.

A HDL-koleszterin célértéke minden csoportban 1,3 mmol/l.

Elsődleges az LDL-koleszterin-szint célértékre való beállítása statinkezeléssel, szükség esetén ezetimibbel kombinációban. Másodsorban a HDL-koleszterint, har-

madsorban a trigliceridet kellene célértékre beállítani. Előbbire célzottan ható szer nem áll rendelkezésre. Utóbbit illetően, ha a statin, illetve statin+ezetimib mellett a triglicerid a célérték fölött marad, fibrát beállítása, esetleg nikotinsav hozzáadása jön szóba.

A primer hyperlipoproteinaemiák kezelésében ugyan-ezen elvek érvényesek: II/a. típusban statin, kiegészítve ezetimibbel vagy epesavkötő gyantával; II/b. típusban statin, kiegészítve ezetimibbel vagy epesavkötő gyantával, és ha a trigliceridszint magas marad, kiegészítve fibráttal. A IV. és V. típusban a hypertriglyceridaemia a jellemző, ezért fibrát az első választandó szer, szükség szerint kiegészítve nikotinsavval és/vagy halolajjal.

A statin fő mellékhatása a myopathia, esetleg rhabdomyolysis. A kezelés alatt a CPK ellenőrzése szükséges, az egyes statinok gyógyszerügyi előirata szerint. A hypothyreosis hypercholesterinaemiát és CPK-emelkedést is okoz: ha nem ismerjük föl a hypercholesterinaemia hátterében a hypothyreosist és statint adunk, a CPK-emelkedést tévesen a gyógyszer mellékhatásának tulajdoníthatjuk.

Az epesavkötő gyantát nagyon nehezen tolerálják a betegek, jelenleg csak egyedi importból van lehetőség a beszerzésére. Az ezetimib helyettesítheti.

A statinok gyár által javasolt kezdő dóziséval a várható hatás 70%-a elérhető, az adagok duplázása általában további 6-6%-kal csökkenti a szérum koleszterin- és LDL-koleszterin-szintjét. A dózisznövelés természetesen a mellékhatások gyakoribbá válásával jár. Az ezetimib hozzáadása 25%-os LDL-koleszterin-csökkenést jelenthet. Mérlegelni kell tehát, hogy háromszori dózisduplázással érjünk-e el 18%-os hatékonyságnövelést, a statin-mellékhatások egyidejű fokozódásával, vagy kisebb statindózishoz adjunk ezetimibet, 25%-os hatékonyságnövekedést érve el.

A statin a koleszterin- és LDL-koleszterin-csökkentő hatásánál fokozottabb mértékben mérsékli a kardiovaszkuláris kockázatot. Ennek hátterében az endothel-diszfunkciót mérséklő, a vaszkuláris gyulladást csökkentő és antitrombotikus sajátossága (pleiotrop hatás) állhat.<sup>16</sup>

A nikotinsav egyik változata, az acipimox segíti a kezelés fő mellékhatásának, az arckipirulásnak az elkerülését.

## Irodalom

1. **Betteridge DJ:** Lipid disorders in diabetes mellitus. In: Pickup J, Garreth W. (eds): Textbook of Diabetes. Blackwell Science, Oxford, 1998; 55.1-55.16.

2. **Martin MJ, Hulley SB, Browner BS, Kuller LH, Wentworth D:** Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361 663 men. *Lancet* 1986; **II:** 933-936.

3. **Manninen V, Tenkanen H, Koskinen P:** Joint effects of triglycerides and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on CHD risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; **85:** 37-45.

4. **Castelli WP:** The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; **112:** 432-437.

5. **Karádi I, Kostner GM, Gries A, Nimpf J, Romics L, Ualle E:** Lipoprotein (a) and plasminogen are immunochemically related. *Biochem Biophys Acta* 1998; **96:** 91-97.

6. **Denke MA, Sempos CT, Grundy SM:** Excess body weight. An underrecognised contributor to dyslipidemia in white american women. *Arch Intern Med* 1994; **154:** 401-410.

7. **Cowie CC, Howard BV, Harris MI:** Serum lipoproteins in African Americans and whites with non-insulin-dependent diabetes in the US population. *Circulation* 1994; **90:** 1185-1193.

8. **Garg A:** Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *Diabetes Care* 1996; **19:** 387-389.

9. **Laakso M:** Insulin resistance and CHD. *Curr Opin Lipidol* 1996; **7:** 217-226.

10. **Steinberg HO, Baron AD:** Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002; **45:** 623-634.

11. **Björntorp P:** Obesity and diabetes. In: Alberti KGMM, Krall LP (eds): *The Diabetes Annual/5*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1990; 373-391.

12. **Byberg L, Zethelius B, McKeigue PM, Lithell HO:** Changes in physical activity are associated with changes in metabolic cardiovascular risk factors. *Diabetologia* 2001; **44:** 2134-2139.

13. **Thune I, Njolstad I, Lochen ML, Forde OH:** Physical activity improves the metabolic risk profiles in men and women. The Tromso study. *Arch Intern Med* 1998; **158:** 1633-1640.

14. **Jermendy Gy.:** Tényeken alapuló cukorbeteg gondozás. *Medicina*, Budapest, 2005.

15. **Scheffer PG., Teerlink T, Heine R.J:** Clinical significance of the physicochemical properties of LDL in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; **48:** 808-816.

16. **Karádi I:** Statinok szerepe az érvédelemben. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; **11:** 461-463.

17. **Taskinen MR:** Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; **46:** 733-749.

18. **Jermendy Gy:** Statin+ezetimib. A koleszterin -szintézis és -felszívódás együttes gátlásának jelentősége diabetes mellitusban és metabolikus szindrómában. *Diabetologia Hungarica* 2005; **13:** 5-14.

19. **II. Magyar Terápiás Konszenzus:** A cardiovascularis betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről (Budapest, 2005. november 3.). *Diabetologia Hungarica* 2006; **14:** 7-11.

# A PERIFÉRIÁS ÉRBETEKSÉG DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KONZERVATÍV KEZELÉSE

Dr. Járari Zoltán

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

## Az perifériás érbetegség definíciója és klinikai jelentősége

A perifériás érbetegség az aorta és noncoronariás ágainak progresszív stenosisához, okklúziójához vagy aneurysmaticus tágulatához vezető megbetegedése. Gyakran csak az alsó végtagi lokalizációt tekintik perifériás érbetegségnek, melynek hátterében leggyakrabban atherosclerosis áll. A populáció egészét tekintve a fejlett országokban a betegség prevalenciája 3–6% között van, idősebb populációban az előfordulási arány drámaian nő, és elérheti a 20–30%-ot. Sok a tünetmentes beteg, akikben csak műszeres vizsgálattal lehet kimutatni a perifériás érbetegség tényét. A betegség jelentőségét mutatja az is, hogy a perifériás érbetegek kardiovaszkuláris halálózása a populáció átlagának 2–6-szorosa.

A perifériás érbetegség diagnosztikájának alapja a klinikai kép felismerése, valamint az egyszerű és minden orvos által elvégezhető boka-kar index meghatározás. Emellett az esetek kis hányadában van csak szükség bonyolult, csak speciális vaszkuláris laboratóriumokban elvégezhető tesztekre.

## Klinikai kép

A perifériás érbetegség szempontjából kiemelkedő anamnesztikus adatok pontos ismerete alapvető a betegség diagnózisához (1. táblázat).

A perifériás érbetegség legjellemzőbb tünete az alsó végtagi fájdalom, amely a betegség enyhe-középsúlyos formájában terheléskor (járáskor) jelentkezik. A fájdalom a terhelés növekedésével párhuzamosan fokozatosan nő, sántításra, bicegésre, végső soron pedig megállásra kényszeríti a beteget (claudicatio intermittens). A fájdalom minden esetben 10 percen belül szűnik meg. Az érzéskültség mértékének és főként magasságának függvényében a fájdalom különböző helyeken jelentkezhet: farpofa, comb, lábszárizomzat (leggyakrabban), és igen ritkán a láb izmaiban. A claudicatio intermittens olyan jellemző, hogy a betegek panaszai alapján a diagnózis lényegében felállítható. Az ischaemiás nyugalmi fájdalom a láb disztális részében jelentkező súlyos fokú fájdalom, gyakran együtt jár trofikus zavarral (ulcus, gangraena). A fájdalom és a trofikus zavar alapján történik a perifériás érbetegség klaszifikációja (2. táblázat), hazánkban a Fontaine-féle osztályozást használjuk.

## Fizikális diagnosztika

Érbetegek esetében is teljes belgyógyászati fizikális vizsgálatot kell végezni, külön hangsúlyt fektetve a mindkét oldali vérnyomásmérésre, carotiszörejek, abdominális érzőrejek és pulzáló terimék (aneurysma) azonosítására, az esetleges szívritmuszavar és szívzörejek megfigyelésére. A perifériásan tapintható erek (art. radialis, ulnaris, femoralis, poplitea, tibialis posterior, dorsalis pedis) vizsgálatát minden alkalommal el kell végezni. A beteg vizsgálatát megfelelő hőmérsékletű helységben kell végezni (a hideg okozta vasospasmus elkerülendő), és mindig a két végtagot egyszerre kell vizsgálni, hogy összehasonlítást lehessen végezni. Az alsó végtag kültakaróján meg kell figyelni a színváltozásokat (sápadtság, cyanosis), észre kell venni az esetleges ulceráció, fertőzés nyomait (onychomycosis jellemzően fordul elő ischaemiás végtagban), sérüléseket, valamint a hőmérsékletkülönbséget. Ugyancsak jellemző lehet a beteg végtag felemelésekor jelentkező elsápadás (pallor), vagy a láb lógatásakor jelentkező elvörösödés (dependens rubor), mely az idült ischaemia következtében kialakuló krónikus vazodilatáció és az artériás beáramlási zavar együttes eredményeként alakul ki. Az artériás fekélyek fájdalmasak, alapjuk gyakran sötét, nekrotikus és nem vérzékenyek.

## Műszeres diagnosztika

### Boka-kar index (Doppler-index) meghatározása

A klinikai gyakorlatban az alsó végtagi perifériás érbetegség diagnosztizálására és súlyosságának objektív meghatározására a boka/kar index (BKI) mérését alkalmazzuk. A BKI emellett prognosztikai adatokat is szolgáltat a végtagi túlélésére, az ulcus gyógyulására és végső soron a beteg túlélésére vonatkozóan egyaránt. Szűrésre és terápiamonitorozásra is használható. A vizsgálat során a szisztolés vérnyomást mérjük meg az arteria brachialisban, az arteria dorsalis pedisben és tibialis posteriorban és a boka magasságában mért értékeket hasonlítjuk a karban mért értékhez. A BKI értékelését a 3. táblázat foglalja össze. Amennyiben a BKI > 1,3, az ér nem komprimálható. Ez gyakran fordul elő diabeteses betegekben (Mönckeberg-féle mediasclerosis), végállapotú veseelégtelenség és időskor esetén, ilyenkor a hagyományos módon végzett boka-kar index meghatározás nem értékelhető. Ilyen

**1. táblázat. Perifériás érbetegségben szenvedő betegek esetében kiemelt jelentőségű anamnesztikus adatok (Járai Z., OTSZ, 2006. in press.)**

Családi anamnézis	Egyéni anamnézis
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Hypertonia	Hypertonia
Abdominális aorta-aneurysma	Abdominális obesitas
Atherothromboticus vaszkuláris esemény	Megelőző vaszkuláris esemény
• Coronaria	• Coronaria
• Cerebrovaszkuláris	• Cerebrovaszkuláris
• Perifériás érbetegség	• Perifériás érbetegség
	Dohányzás
	Atherogen dyslipidaemia

esetekben kiegészítő vizsgálatok szükségesek a perifériás érbetegség igazolására, ami általában speciális vaszkuláris laboratóriumok feladata (Doppler-görbe elemzése, az öregujjon mért szisztolés nyomás meghatározása [a disztális erek kalcifikációja ritkább], esetleg az artériás duplex ultrahangvizsgálat). Amennyiben a beteg a perifériás érbetegség típusos tüneteit mutatja és a nyugalmi BKI-értéke mégis normális, szükségessé válhat terhelés végzése (járópadló teszt), és a terhelést követően végzett újbóli BKI-meghatározás. Amennyiben a BKI értéke terhelés hatására jelentősen romlik a terhelést megelőző értékhez képest, a perifériás érbetegség diagnózisa felállítható. 50%-os vagy annál nagyobb stenosis kimutatására a boka-kar index meghatározásának szenzitivitása 79–95%, specificitása 96–100% között van. Ezek alapján a boka-kar index az alsó végtagi perifériás érbetegség diagnosztizálásának alapja és „arany standard” módszere világszerte.

*Duplex ultrahangvizsgálat*

A duplex ér-ultrahangvizsgálat során az ultrahangos képalkotás Doppler-áramlásméréssel együtt történik. E vizsgálatok nemcsak az érszűkület anatómiai lokalizációját, hanem mértékét is képesek megadni. Ez utóbbi szempontból leglényegesebb a csúcsszisztolés sebesség értékének meghatározása. A duplex ultrahangvizsgálatok szenzitivitása és specificitása 50%-os stenosis kimutatására az arteria iliaca, femoralis és poplitea magasságában egyaránt 90–95% között van, ettől disztálisabban a módszer szenzitivitása rohamosan csökken. Az alsó végtagi erek duplex ultrahangvizsgálata szűrővizsgálatként hosszadalmas volta miatt nem terjedt el. Perifériás érbeteggekben a carotis-atherosclerosis szűrése alapvető, melyet szintén duplex ultrahangvizsgálattal végzünk.

*Pulzusvolumen-mérés (véráramlás-meghatározás; pletizmográfia)*

Speciális vaszkuláris laboratóriumokban elvégezhető eljárások összessége, aminek alapja, hogy az artériás beáramlás függvényében a végtag térfogata szív ciklusról szív ciklusra változik. E térfogatváltozás kimutatható különböző pletizmográfias eljárásokkal. Azokban az esetekben, amikor a BKI-meghatározás nem lehetséges medioclerosis miatt, pulzusvolumen-méréssel lehet következtetni a perifériás érbetegség tényére és lokalizációjára.

*Folyamatos hullámú Doppler-ultrahangvizsgálat és pulzuszögörbe-analízis*

Adott érben detektált pulzushullám alakjának elemzésére alkalmas módszer fontos adatot szolgáltat az érben történő véráramlásról, melyet elsősorban az érájárhatóság szab meg. Alsó végtagi okkluzív érbetegség

**2. táblázat. Az alsó végtagi perifériás érbetegség klasszifikációja és stádiumbeosztása (Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease. TASC Working group. TransAtlantic InterSociety Consensus [TASC]. J Vasc Surg 2000; 31[1 pt 2]: S1-S296.)**

Fontaine-féle beosztás		Rutherford-féle beosztás		
Stádium	Klinikai állapot	Fokozat	Kategória	Klinikai állapot
I.	Tünetmentes	0	0	Tünetmentes
IIa	Enyhe CI (DT>200 m)	I.	1.	Enyhe CI
IIb	Kp. súlyos- Súlyos CI (DT<200 m)	I.	2.	Kp. súlyos CI
		I.	3.	Súlyos CI
III.	Nyugalmi fájdalom	II.	4.	Nyugalmi fájdalom
		III.	5.	Kis szöveti károsodás
IV.	Ulcus/gangraena	IV.	6.	Ulcus/gangraena

CI: claudicatio intermittens; DT: dysbasiás távolság

lokalizációjára, súlyosságára, illetve a betegség progressziójának követésére egyaránt alkalmas.

### *Komputertomográfias és mágneses rezonanciás angiográfia (CTA és MRA)*

Nagyszámú beteget felölelő vizsgálatok még nem állnak rendelkezésre, hogy e módszerek diagnosztikus értékét kellő megalapozottsággal meg lehessen ítélni. A kezdeti eredmények alapján a sokszeteles, multidetektoros CTA nagy szenzitivitással (89–100%) és specificitással (92–100%) alkalmas 50%-os vagy annál nagyobb mértékű szűkület kimutatására. Úgy tűnik, az MRA szenzitivitása és specificitása valamelyest meghaladja még a CTA-t is.

### *Kontrasztanyagossal röntgen-angiográfia (digitális szubsztrakciós angiográfia, DSA)*

A neminvaszív képalkotó vizsgálatok rohamos terjedése ellenére mind a mai napig a perifériás érbetegség diagnosztikájának „arany standard” módszere a digitális szubsztrakciós angiográfia (DSA). DSA-vizsgálat elvégzése indokolt az anatómiai viszonyok tisztázására minden olyan esetben, amikor revaszkularizáció szükségessége merül fel. A revaszkularizációs lehetőségeket ugyanis alapvetően befolyásolják a beáramlási és kiáramlási viszonyok, a vaszkuláris lézió mérete, elhelyezkedése és viszonya a kollaterális hálózathoz. Perkután intervenció lehetséges és szükséges elvégzésének elbírálása is csak ezen ismeretek birtokában lehetséges. A vizsgálat szövődményei közé tartoznak a lokális, mechanikus károsodások (érruptúra, vérzés, álaneurysma stb.), valamint ritkán (kb. 0,1%) a kontrasztanyag okozta súlyos allergiás reakció és (akárcsak a CTA esetében) a kontrasztanyag okozta nefrotoxicitás. Ez utóbbi előfordulását lehet csökkenteni alacsony ozmolaritású kontrasztanyagok minél kisebb dózissal használatával, n-acetilciszteinnel való előkezeléssel, illetve angiográfiát megelőző hemofiltráció alkalmazásával.

### **A perifériás érbetegség konzervatív kezelése**

A perifériás érbetegségben szenvedő betegek hosszú távú életkilátásait alapvetően a kockázati tényezők határozzák meg, ezért az érbetegség konzervatív kezelésének két célja van:

#### **3. táblázat. A boka-kar index értékelése**

• Normál (nincs perifériás érbetegség)	BKI=0,9–1,3
• Enyhe fokú perifériás érbetegség	BKI=0,7–0,9
• Közepes fokú perifériás érbetegség	BKI=0,4–0,7
• Súlyos fokú perifériás érbetegség	BKI<0,4
• Nem komprimálható erek (lásd szöveg)	BKI>1,3

1) A kockázati tényezők kiküszöbölése, illetve minimalizálása,

2) a betegség tüneteinek enyhítése és a funkcionális státusz javítása.

### **A kockázati tényezők kezelése**

A dohányzás abbahagyása nemcsak a perifériás érbetegség progresszióját, hanem a myocardialis infarctus és egyéb vaszkuláris halálozás kockázatát is csökkenti, aminek következtében a perifériás érbetegek 5 éves túlélése a kétszeresére nő. A diétás tanácsadásnak célja a testsúlycsökkentés (célérték: BMI<25 kg/m<sup>2</sup>, háskörfogat férfiakban <94 cm, nőkben <80 cm), az emelkedett lipidszintek csökkentése, a vérnyomás és a szénhidrátháztartás rendezésének elősegítése. A rendszeres testmozgás csökkenti a testsúlyt, valamint a vérnyomást és kedvezően befolyásolja a lipidprofilot.

A diabeteses betegek kockázata claudicatio intermittens kialakulására a nem diabeteses populációnak kb. 2–4-szerese. A jelenlegi nemzetközi és hazai ajánlások a 7% alatti HBA<sub>1c</sub>-értéket tűzik ki célértéknek.

A hypertoniás betegek kockázata claudicatio intermittens kialakulására 2–3-szorosa a nem hypertoniás populációnak. Megfelelő antihypertenzív kezeléssel a perifériás érbetegekben gyakoribb egyéb vaszkuláris szövődmények aránya jelentősen csökkenthető. Fon-

#### **4. táblázat. Hazai ajánlás a perifériás érbetegség konzervatív kezelésére (Nemes A /szerk./: A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság irányelvei. Útmutató, 2005)**

I. Fontaine I. stádium esetén:

1. Dohányzás elhagyása
2. Egyénre szabott, rendszeres fizikai tréning
3. Kockázati tényezők eliminálása (dyslipidaemia, hypertonia, diabetes kezelése)
4. Thrombocytággregáció-gátló kezelés
5. Diétás tanácsadás

II. Fontaine II. stádium esetén:

1. Előző pontban javasoltak és
2. A vér reológiai viszonyait kedvezően befolyásoló kezelés
3. Lipidszinttől függetlenül antilipidaemiás (statin) kezelés
4. Az atherothrombosis egyéb klinikai manifesztációinak (coronaria, carotis) célzott keresése.

III. Fontaine III-IV. stádium (krónikus kritikus végtagi ischaemia) esetén:

1. A beteg megfelelő intézeti elhelyezése szükséges
2. Előző pontban javasoltak és
3. Fájdalomcsillapítás
4. Kísérő betegségek kezelése (szénhidrát-anyagcsere, szívelégtelenség [pumpafunkció javítása], anaemia rendezése [oxigénszállító kapacitás javítása])

taine I. és II. stádiumú betegekben az antihipertenzív terápia alapelvei és célértékei nem különböznek az általános elvektől. Kritikus végtagischaemia (Fontaine III–IV. stádium) esetén a végtagvesztés veszélye miatt a célvérnyomás értékét úgy kell megszabni, hogy a boka magasságában mérhető szisztolés nyomás ne csökkenjen 50 Hgmm alá. Ilyenkor fontos a sürgős revaszkularizáció, mely nemcsak végtagmentő beavatkozás, de egyben lehetőséget ad a hipertonia rizikóstatusznak és kísérőbetegségeknek megfelelő kezelésére is.

Atherogen dyslipidaemiában kötelező a statinkezelés a kardiovaszkuláris morbiditás, mortalitás, a perifériás érbetegség progressziójának csökkentése és a funkcionális státusz javítása érdekében. A HPS-vizsgálat eredménye alapján pedig minden perifériás érbeteg számára a statinkezelés ajánlott függetlenül a kortól, nemtől és a kiindulási lipidértékektől. A statinkezelés alkalmazása időskorban is jótékony hatású.

## Farmakológiai terápia

### *Thrombocytáaggregációt gátló kezelés*

Nagyszámú betegben végzett randomizált vizsgálatok alapján mind az aszpirin (75–325 mg), mind a clopidogrel (75 mg), mind a ticlopidin hatékony a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás csökkentésében. A ticlopidint mellékhatásai (thrombocytopeniás purpura, neutropenia) miatt azonban az USA-ban nem hagyták jóvá a perifériás érbetegség kezelésére.

### *Angiotenzin-konvertáló enzim gátló kezelés*

A 2006-os ACC/AHA ajánlás minden atheroscleroticus vaszkuláris beteg kezelésében ellenjavallat hiányában javasolja az ACE-gátló kezelést a CV morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében.

### *A béta-blokkolók kérdése*

Az új coronariaesemények kialakulása gyakoribb perifériás érbeteggekben, emellett sok érbeteg szenved ischaemiás szívbetegségben is. Emiatt indokolt lehet a béta-blokkoló kezelés, mely, szemben az orvosi közvélekedéssel, nem befolyásolja hátrányosan a funkcionális kapacitást, illetve a tüneteket enyhe/középsúlyos

perifériás érbetegségben. Fontaine III–IV. stádiumú érbetegség esetében adása meggondolandó.

### *Tüneti kezelés: a funkcionális stádium javítása*

A kontrollált mozgásterápia hatására javulnak a tünetek, bár a boka/kar indexben számottevő javulás nem mutatkozik.

A farmakológiai terápia során alkalmazott szerek közül a pentoxifyllin és a naftydrofuryl, valamint a hazánkban jelenleg nem törzskönyvezett cilostazol egyaránt növeli a járástávolságot, így a funkcionális kapacitást, de nem változtatja meg a BKI-t. A proz-taciklin-kezelés Fontaine II. stádiumú érbeteggekben az egyéb tüneti kezeléshez képest jelentősebb mértékben javítja a járástávolságot, emellett tartósabb hatásúnak tűnik. Egyes adatok szerint a betegség progressziójának gyorsaságát is csökkenti.

Az európai ajánlás a hemodilúciós kezelést krónikus kritikus végtag-ischaemiában, érrekonstrukciós beavatkozások perioperatív időszakában, és kúraszerű krónikus alkalmazásként Fontaine IIb stádiumtól ajánlja (BKI<0,69).

## Összefoglalás

A perifériás érbetegség súlyos szisztémás szövődményekkel járó, gyakori megbetegedés. A betegek jelentős hányada tünetmentes stádiumban van, ezért fontos ismernünk az angiológiai diagnosztika lehetőségeit. Csak megtervezett és megfelelő szűrővizsgálatokkal tudjuk ugyanis a veszélyeztetett betegcsoportot megtalálni. E betegek adekvát kezelése jelentős mértékben javíthatná hazánk jellemzően rossz kardiovaszkuláris mutatóit.

## Irodalom

- Nemes A (szerk.): A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság irányelvei. Útmutató, 2005.
- Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease. TASC Working group. TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000; 31(1 pt 2): S1-S296.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. Circulation 2006; 113(11): e463-654.

# AZ ANTIHYPERTENSIV GYÓGYSZERVÁLASZTÁS SZEMPONTJAI 2006-BAN

Dr. Járαι Zoltán

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Begyógyászati Klinika, Budapest

## A hypertonia és kezelésének jelentősége

A hypertonia a fejlett társadalmakban a leggyakoribb orvosi kezelésre szoruló állapot. Epidemiológiai felmérések alapján a lakosság 20–35%-át érinti, és ez az arány világszerte fokozatosan nő részben az obesitas terjedése, részben a társadalom elöregedése miatt. A 60 évnél idősebb lakosság kb. 50%-a hypertoniás.

A hypertonia definíciója az elmúlt évtizedekben sokat változott. Jelenleg általánosan elfogadott, hogy valamilyen vérnyomáscsökkentő kezelés (nemcsak gyógyszeres) feltétlenül szükséges azoknál a betegeknél, akiknek vérnyomása 140/90 Hgmm felett van (definitív hypertoniás betegek). Újabb tanulmányok

eredményei ugyanakkor azt bizonyítják, hogy már a „normális” vérnyomástartományon belül is (140/90 Hgmm alatt, lásd 1. táblázat) a magas normális kategóriába eső betegek kardiovaszkuláris kockázata szignifikánsan nagyobb a normális vagy optimális tartományba esőkéénél.

A nagy, nemzetközi epidemiológiai tanulmányok azt is egyértelművé tették, hogy mely kockázati faktorok fokozzák a magasvérnyomás-betegség mellett a korai kardiovaszkuláris betegség kialakulásának kockázatát. A hypertoniás betegek kockázatbecslése e kockázati tényezők figyelembevételével történik (2. táblázat). Minél nagyobb az összesített kockázat, annál erélyesebb és sürgetőbb kezelés szükséges.

1. táblázat. A magas vérnyomás stádiumbeosztása az MHT 2005-ös irányelvei alapján (Hypertonia és Nephrologia, 2005; 9(S5): 185-256.)

Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)		Diasztolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális	<120	és	<80
Normális	120–130	és	80–85
Emelkedett-normális	130–139	és/vagy	85–89
Kórosan magas:			
I. fokozat (enyhe)	140–159	és/vagy	90–99
II. fokozat (középsúlyos)	160–179	és/vagy	100–109
III. fokozat (súlyos)	≥180	és/vagy	≥110
Izolált szisztolés (ISH)	≥140		<90

2. táblázat. A kockázatbecslés szempontjából fontos tényezők és célszervkárosodások (Hypertonia és Nephrologia, 2005; 9(S5): 185-256.)

Kockázati tényezők	Célszervkárosodás
Dohányzás	Balkamra-hypertrophia
Atherogen dyslipidaemia	Carotis-atherosclerosis, IMT>0,9 mm
Diabetes mellitus	Se-kreatinin enyhe emelkedése (férfi: 115–133 μmol/l, nő: 107–124 μmol/l), GFR<60 ml/perc/1,73 m <sup>2</sup>
Életkor (férfi: >55 év, nők: >65 év))	Perifériás érbetegség, boka-kar index<0,9
A szisztolés és diasztolés vérnyomás	Retinopathia
Korai CV esemény a családban (nő<65 év, férfi<55 év)	Endothel-dysfunctio: microalbuminuria (30–300 mg/24 óra)
Abdominális elhízás (derékméret ffi>94 cm, nő>80cm)	
C-reaktív protein > 3 mg/dl	



3. táblázat. A célvérnyomásértékek egyes betegcsoportokban (Hypertonia és Nephrologia, 2005; 9(S5): 185-256.)

Betegcsoport	Célvérnyomás értéke (Hgmm)
Hypertoniás populáció (ajánlási szint: A)	<140/90
Diabeteses, hypertoniás populáció (ajánlási szint: A)	<130/80
Diabeteses nephropathia	<<130/80
Hypertensiv nephropathia	<<130/80
Időskor, izolált szisztolés hypertonia	<140/90
Krónikus veseelégtelenség, vagy vesetranszplantáció után	<130/80
Vesepótló (dialízis) kezelés	<140/90

#### A hypertoniás beteg kezelésének célja – a célérték kérdése

A vérnyomáscsökkentő kezelés végső célja a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése, ami egyúttal az életminőség javulásával is jár. Randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise (több mint 136000

beteg adatai) bizonyítja, hogy a vérnyomás csökkentése farmakológiai eszközökkel a fatális és nem fatális kardiovaszkuláris események, így a stroke, a myocardialis infarctus, a szívelégtelenség és a veseelégtelenség gyakoriságát szignifikánsan csökkenti. Az utóbbi évtizedek klinikai vizsgálatai alapján korra és súlyossági fokozatra tekintet nélkül a definitív hypertoniás betegek vér-

4. táblázat. A vérnyomáscsökkentő kezelés kiválasztásának szempontjai az MHT irányelvei alapján (Hypertonia és Nephrologia, 2005; 9(S5): 185-256.)

Rizikófaktor, szövödmény, társbetegség, speciális állapot	Diuretikum	Béta-blokkoló	ACE-gató	ARB	Kalcium-antagonista	Alfa1-receptor-gató	Alfa2-receptor-agonista	Imidazolin-receptor-agonista
Balkamra-hypertrophia	++	+	++	++	++	+		++
Balkamra-diszfunkció		++	++	++	++ (a)			
Ischaemiás szívbetege	++	++	++		++			
Szívelégtelenség	++	++	++	++				
Atrio-ventrikuláris blokk	++		++	+	++ (b)	++		
Akut myoc. infarctus után (sec. prevenció)		++	++		++ (a)			
Stroke/TIA utáni állapot	++		++	++	+			
Krónikus ren. insuff. (enyhe)	++ (c), (d)	++	++	++	++	++		
Krónikus ren. insuff. (középsúlyos-súlyos)	++ (d)		++	++	++	++		
Vesepótló kezelés			++	++	++	++		
Perifériás verőérbetege			++	++	++	++		
Aorta-aneurysma	+	++	++		++ (a)		+	++
Hyperthyreosis		++			++ (a)			++
Prostata-hyperplasia						++		
Osteoporosis	++ (c)							
Alkoholizmus	+	++	++		++ (a)	++		++
Szorongás		++	++	++		+		++
Depresszió			++	++	(+)	++		
Alvási apnoe szindróma			++					
Izolált szisztolés hypertonia	++ (c)		+	+	++			
Időskori hypertonia	++ (c)		++	++	++	++		
Terhesség	(+)	(+)			++ (e)	++ (e)	++	

(+): adható; +: kedvező; ++: javasolt;

(a): nem dihidropiridin típusú; (b): dihidropiridin típusú; (c): tiazid; (d): kacsdiuretikum; (e): 2. trimesztertől

nyomáscsökkentő kezelése feltétlen indokolt. Ennek ellenére a betegek túlnyomó többsége nem éri el kezelése során az irányelvekben rögzített célvérnyomásértékeket. A célérték meghatározása szempontjából is mérőföldkőnek számítanak a Hypertension Optimal Treatment (HOT) vizsgálat eredményei. Ez a vizsgálat egyúttal azt is bizonyította, hogy az esetek jelentős részében a betegek vérnyomása csak kombinációs kezeléssel normalizálható. A legkisebb kardiovaszkuláris mortalitási kockázat 139/86 Hgmm értéknél, míg a legkisebb morbiditási kockázat a 138/83 Hgmm értéknél volt. A kezelés a diabeteses betegekben járt a legnagyobb haszonnal: a kardiovaszkuláris események aránya a 80 Hgmm-es diasztolés célvérnyomású csoportban 51%-kal volt alacsonyabb a 90 Hgmm-es diasztolés célvérnyomású csoportnál. A vizsgálat végére egyértelművé vált, hogy a vérnyomás intenzív csökkentése 140/85 Hgmm-re a nagy kardiovaszkuláris események arányának szignifikáns csökkenésével jár. A vizsgálat végén a betegek mindössze 32%-a volt monoterápián, szemben a kiindulási 59%-kal.

Összefoglalva, az antihypertensiv kezelés célértéke általában 140/90 Hgmm alatti érték. Izolált szisztolés hypertoniában a szisztolés célérték 140–145 Hgmm között van, de fontosnak tűnik, hogy a diasztolés érték ugyanakkor ne csökkenjen 65 Hgmm alá (3. táblázat). Intenzívebb vérnyomáscsökkentő kezelés lehet

indokolt speciális betegcsoportokban: így diabeteses betegekben pl. a szisztolés vérnyomásérték 110 Hgmm alá csökkentése az UKPDS vizsgálatban csökkentette a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények arányát egyaránt.

#### **Az antihypertensiv gyógyszerválasztás szempontjai. A kombinációs kezelés alapjai**

Az antihypertensiv kezelés kiválasztásakor a legfontosabb szempont a hatékonyság, a mellékhatásprofil. Emellett figyelembe kell venni az egyéb kockázati tényezők, szövődmények, kísérő társbetegségek jelenlétét (4. táblázat). A diuretikumok és a kalciumcsatorna-blokkolók a stroke gyakoriságát a többi antihypertensiv gyógyszercsoporthoz képest jobban csökkentik. Az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-gátlók) a cardialis végpontok tekintetében mutatnak előnyt a többi csoporthoz képest. Mellékhatásprofil szempontjából legkedvezőbb tulajdonságúak az angiotenzin II receptor blokkolók (ARB-k), ezt követik az ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók, majd a kis dózisu diuretikumok következnek, végül az alfa-adrenerg és béta-adrenerg blokkolók.

A leggyakoribb kérdés, amivel a gyakorló orvos hypertoniás betegének kezelésekor szembesül, hogy amennyiben a kiindulás kezelés ellenére a vérnyomás

#### **5. stáblázat. Mit mivel? A kettős gyógyszer-kombinációk lehetséges alkalmazása hypertoniában (Van Zwieten és Farsang. ESH Newsletter 2003; 4: 18.)**

Kombinációk	Lehetséges alkalmazás
Diuretikum + béta-blokkoló	Nem komplikált hypertonia, célszervkárosodás nincs
Diuretikum + ACE-gátló	Izolált szisztolés hypertonia Hypertonia + szívelégtelenség Stroke szekunder prevenció
Diuretikum + ARB	Hypertonia + balkamra-hypertrophia Izolált szisztolés hypertonia Diabetes mellitus Stroke szekunder prevenció
Diuretikum + Imidazolinreceptor-agonista	Ha béta-blokkoló nem adható
Diuretikum + dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkoló	Izolált szisztolés hypertonia Időskorúak hypertoniája
Béta-blokkoló + alfa-blokkoló	Akcelerált hypertonia
Béta-blokkoló + ACE-gátló	Akut myocardialis infarctus utáni hypertonia (szekunder prevenció) Hypertonia + szívelégtelenség
Béta-blokkoló + dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkoló	Coronariabetegség
Kalciumcsatorna-blokkoló + ACE-gátló	Nephropathia Coronariabetegség
Kalciumcsatorna-blokkoló + ARB	Nephropathia Coronariabetegség
ACE-gátló + imidazolinreceptor-agonista	Hypertonia + aktivált renin-angiotenzin rendszer, illetve szimpatikus idegrendszer
ACE-gátló + ARB	Hypertonia + nephropathia Hypertonia + szívelégtelenség

nem normalizálódik, hogyan lépjen tovább. Alapvetően három stratégia áll rendelkezésre:

1) Dózisnövelés: Ez a lehetőség csak akkor áll fenn, ha az emelt dózisnak szignifikánsan nagyobb antihypertensív hatása van, és ha a dózisémelés „ára” (pl. mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága) nem haladja meg a nyereséget.

2) Gyógyszerváltás: Aránylag ritkán fordul elő a gyakorlatban, elsősorban akkor, ha a beteg által nem tolerált mellékhatások jelentkeznek, vagy ha a szokványos dózis mellett nem kellő hatékonyságot észlelünk.

3) Kombinációs kezelés: A leggyakrabban alkalmazott stratégia, miután a betegek többségének vérnyomása monoterápiával nem rendezhető a kívánt célértékig. Emellett a mellékhatások egy részének gyakorisága dóziszfüggő, illetve bizonyos mellékhatások előfordulásának esélyét csökkenti egy másik alkalmazott szer. Például kalciumcsatorna-blokkoló okozta bokaödéma ACE-gátló vagy ARB adásával, ACE-gátló okozta hyperkalaemizáló hatás tiazid diuretikum adásával, diu-

retikum okozta reninaktiváció ACE-gátló adásával, kalciumcsatorna-blokkoló okozta reflex tachycardia béta-blokkoló adásával csökkenthető. A fenti megfontolások nyilvánvalóvá teszik, hogy a kombinációs kezelésnek előnye van a dózisnöveléssel szemben. A kombinációs kezelés elterjedését a kényelmes alkalmazhatóságból adódóan segítette a fix kombinációs készítmények megjelenése. Az 5. táblázat az antihypertensív céllal adott és javasolt kettős kombinációkat mutatja be.

### Javasolt irodalom

- Farsang Cs (szerk.): A hypertonia kézikönyve. Medintel Kiadó, Budapest, 2002.
- A hipertóniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása. Hetedik, módosított és kiegészített kiadás. Hypertonia és Nephrologia, 2005; 9(S5): 185-256.

## DIABETESSES NEPHROPATHIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI 2006

Dr. Barna István

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

### Diabeteshez társuló nephropathia epidemiológiája

1-es típusú diabetesben a diabeteses nephropathia (DNP) 20 évvel a betegség kialakulását követően átlagosan 30%-ban észlelhető, ugyanakkor megfelelő anyagcsere-ellenőrzés mellett ( $HbA_{1c} < 7,2\%$ ) kevesebb mint 10%-ban jelentkezik nephropathia. Frissen felfedezett 2-es típusú diabetesben 8–10%, 10 év múlva 20–30%, 25 év után már 40%-ban észlelhető DNP. A klinikai nefrológia egyik legnagyobb feladata, hogy a 2-es típusú diabetes következtében kialakuló végstádiumú veseelégtelenséget megelőzze, kezelje. A kialakuló renális szövődmények a belgyógyászat, a diabetológia és a nefrológia területét egyaránt érintik. Manifeszt DNP esetén a betegek mortalitása 15–20-szorosra növekszik.

### Diabeteses nephropathia patomechanizmusa

Diabetesben – különösen 2-es típusúban – a leggyakrabban a klasszikus Kimmelstiel–Wilson-glomerulosclerosis áll a végállapotú veseelégtelenség hátterében. A felmérések egyértelműen igazolták, hogy a primer glomeruláris vesebetegségek (reflux-nephropathia, polycystás vesebetegség, glomerulonephritis) is gyakrabban észlelhetők, mint a nem diabeteses populáci-

óban. Az ischaemiás nephropathiák közül az arteria renalisok kétoldali szűkülete, a koleszterinembólia is gyakoribb, csakúgy, mint a szepszis vagy a röntgen kontrasztanyag adását követően kialakuló irreverzibilis akut veseelégtelenség. Az elmúlt évek hatékony antibiotikus kezelésének eredményeként világszerte csak igen elvétve észlelhető a pyelonephritis következtében kialakuló papillanekrózis.

A diabeteses nephropathia kialakulásában kétségtelenül a legfontosabb tényező a tartós hypertonia és hyperglykaemia. Ugyanakkor nem minden diabeteses beteg válik nephropathiássá, ami egyértelműen a *genetikai* tényezők felé terelte a figyelmet. Azon 1-es típusú diabeteses ikerpárok közül, akik egyike nephropathiássá vált, közel négyszer olyan gyakran vált a testvére is nephropathiássá, mint a nem nephropathiás ikerpárok esetében. 2-es típusú diabetesben a klasszikus, pima indiánokban végzett megfigyeléssel kezdődött a diabeteses nephropathia genetikai vizsgálata. Ebben a felmérésben igazolták első ízben, hogy a nem nephropathiás szülők leszármazottai között 14%-ban, egy proteinuriás szülő esetén 23%-ban, és ha mindkét szülő diabeteses proteinuriás, 46%-os gyakoriságban észlelhető a proteinuria. A diabetes multifaktoriális eredete és kialakulása miatt nem lehetséges még az egyszerűsített Mendel-féle örökléssel sem magyarázni

az eltéréseket. A diabetes heterogén klinikai megjelenése miatt még néha az 1-es és 2-es típusú diabetes elkülönítése is nehézséget jelenthet, így genetikai tesztel való diagnózis vagy a nephropathia kialakulásának meghatározása napjainkban még nem elfogadott. A diabeteses betegekben megjelenő nephropathia kialakulása olyan genetikai tényezőkkel áll(hat) kapcsolatban, mint a familiáris hypertonia, nátrium-lítium csere, a hyperlipidaemia vagy az ACE-gén polimorfizmusa.<sup>1</sup> A 18. kromoszómán elhelyezkedő 18q 22.3-23 hely eltéréseit igazolták, ami arra utal, hogy 2-es típusú diabeteses betegek közül a diabeteses nephropathia kialakulásában a 18. kromoszómán lévő eltérésnek van jelentősége. Az egyedi genetikai adottság mellett a környezeti tényezőknek (fizikai aktivitás, túlsúlyosság, klíma, metabolikus kontroll) legalább akkora szerepe van, mint az öröklésnek.<sup>2</sup> A téves következtetés elkerülése érdekében meg kell jegyezni, hogy számos gén játszhat szerepet a nephropathia kialakulásában (pl. az ACE gén DD/ID, az angiotenzinogén II receptor 1, a renin gén szakaszainak változását egyaránt leírták stb.), ezért a poligénes eltérés kezelése napjainkban még nem „génsebészeti” úton történik.<sup>3</sup>

A *diabeteses glomerulopathiára* az artériás vérnyomásértéktől függetlenül az afferens arteriolák dilatációja és az efferens arteriolák vazokonstriktorokra adott fokozott válasza jellemző, melyek eredőjeként megnő az intraglomeruláris nyomás. A glomerulus bazális membránja elveszti negatív töltését, fokozódó heparánszulfátvesztés, emelkedett lokális albumin és IgG mérhető. Megvastagodik a bazálmembrán a fokozott glukózbepülés miatt, és klinikailag megjelenik a vizeletben az albumin. A megnövekedett glomerulusnagyság, a fokozott fibronectin-szintetáz aktivitás ugyancsak jellemző a diabetesre. A diabetes meglététől függetlenül a microalbuminuria önmagában is kardiovaszkuláris rizikófaktor, melynek növekedése esetén a kardiovaszkuláris halálozás is megemelkedik.<sup>4</sup> A microalbuminuria mértékét és progresszióját minden típusú cukorbetegségben a vérnyomás, a szénhidrát-anyagcsere, a dohányzás és a táplálkozás fehérjetartalma egyaránt befolyásolja.<sup>5</sup>

Diabetesben a *microalbuminuria* jelentőségét az adja, hogy megfelelő kezeléssel a diabeteshez társuló veseelégtelenség progressziója meggátolható, míg macroalbuminuria megjelenése esetén a folyamat már csak

lassítható, de nem tartóztatható fel. Tudni kell, hogy az albuminuria variabilitása nagy, ezért csak 2–3 mérés alapján szabad egy beteget kategorizálni. Az albumin/kreatinin hányados egy vizeletmintából történő meghatározása egyszerűen kivitelezhető.<sup>6</sup> Általánosságban elfogadott, hogy a 24 órás gyűjtött vizelethől történik a meghatározás, de pontossági okok miatt helye lehet az aktuális albuminkoncentráció, illetve a vizelet albumin/kreatinin hányados mérésének is (1. táblázat).

A DNP patogenezisében didaktikai okokból megkülönböztetjük a hypertonia következtében kialakuló, illetve a hyperglykaemia okozta elváltozásokat. Mindkét eltérés károsodáshoz, fokozott kollagénképződéshez vezet, ami végül glomerulosclerosisba torkollik. Az emelkedett vérnyomáshoz az autoreguláció beszűkülése társul, az intraglomeruláris angiotenzin II és nitrogén-monoxid-rezisztencia a vesekeringés hemodinamikai változását okozza. A hyperglykaemia és az inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia, dyslipidaemia, nem enzimatisz glikáció, fokozott oxidatív stressz, növekvő TGF- $\beta$ - és PDGF-szintek révén okoz mezangiális sejt-károsodást. A diabeteses betegek több mint 80%-ában az intraglomeruláris RAS-rendszer aktiválódik, ami döntően az emelkedett glukózértékkel áll összefüggésben. Az emelkedett plazmaglukóz és angiotenzin II hasonló intracelluláris útvonalon – a proteinkináz C aktiválásával – gátolják a mezangiális sejtek kollagénáz aktivitását

#### A diabeteses nephropathia kórlefordása

Az I. vagy kezdeti stádiumban az emelkedő GFR mellett a szupranormális kreatinin clearance (hiperfiltráció) és kissé megnagyobbodott vesék a jellemzők. A glomeruláris funkciót a GFR meghatározásával jellemezhetjük, amelyet a klinikai gyakorlatban a szérumkreatinin-értékből számolunk az ún. Cockcroft–Gault-formula segítségével. A II. vagy korai veseérintettség stádiuma 1–2 évvel a diabetes megjelenése után figyelhető meg. A glomeruláris bazálmembrán (GBM) megvastagodása mellett a mezangiális mátrix felszaporodása a típusos szövettani eltérés. Klinikailag kissé emelkedett GFR és a szupranormális kreatinin clearance jellemző. Néha átmenetileg emelkedett a mikroalbumin (MAU) ürítése a vizeletben. Az AER (albuminexkréciós ráta = adott idő

1. táblázat. A glomeruláris funkció megítélése az albuminuria függvényében vizeletmintából

	24 órás vizeletalbumin	Reggeli első vizelet albumin/kreatinin
Normalalbuminuria	<30 mg/nap <20 mikrogram/perc	<2,5 mg/mmol (férfi) <3,5 mg/mmol (nő)
Microalbuminuria	30–300 mg/nap 20–200 mikrogram/perc	2,5–25 mg/mmol (férfi) 3,5–35 mg/mmol (nő)
Macroalbuminuria	>300 mg/nap >200 mikrogram/perc	>25 mg/mmol (férfi) >35 mg/mmol (nő)

alatt ürített albumin mennyisége a vizeletben) már – különösen terheléskor – megnőhet a vizeletben. A nappali 70, éjszakai 30 mg/min feletti AER esetén kritikus („point of no return”) albuminürítésről beszélhetünk. A III. vagy kezdődő nephropathia stádiumban a GBM-vastagodás, a mezangiális mátrix növekedése szövettani vizsgálattal mindig kimutatható. A microalbuminuria (MAU) napi 30–300 mg albuminürítést jelent. Macroalbuminuriáról akkor beszélünk, ha a napi ürítés meghaladja a 300 mg-ot. A MAU glomeruláris morfológiai és élettani változások eredőjeként alakul ki. A morfológiai elváltozások közt a glomeruláris kapilláris filtrációs barrier sérülése korán kimutatható. A glomeruláris bazális membrán negatív töltését és integritását biztosító heparanszulfát mennyisége csökken, így a keringő makromolekulák átjuthatnak a glomeruluskacsokon. A podocyták lábnyúlványai kiszélesednek, a köztük lévő fenestrált membrán beszűkül. Szövettani vizsgálattal az afferens és efferens arteriolákban hialinszerű anyag rakódik le, ami az autoreguláció károsodását okozza. A megnövekvő intraglomeruláris nyomás hiperfiltrációt okozva fokozza a keringő makromolekulák átjutását a mesangium felé és a kapilláris kacson keresztül is, ami microalbuminuriához vezet. Ebben a stádiumban a microalbuminuria állandósul, emelkedett, majd normális a kreatinin clearance, és emelkedett lehet a vérnyomás is. Az I–III. stádiumot praeproteinuriás, preklinikai fázisnak nevezzük, hiszen a „szokásos” klinikai vizsgálatokkal kóros eltérés nem mutatható ki.

A IV. vagy macroproteinuriával járó állapot szövettanilag már gyakran glomerulosclerosist mutat, ami a kifejlődött diabeteses nephropathia állapotát jelzi. A fehérje mindig kimutatható a vizeletben, a veseműködés fokozatosan romló, állandósult a hypertonia, a vérnyomás napszaki ingadozása csökken. A masszív proteinuria kezdetén a GFR még normális lehet, sőt emelkedhet is, de rövid időn belül kötelezően csökken (2. táblázat). A masszív proteinuria megjelenése után a betegek átlagos túlélési ideje, bármely életkorban, 10 évnél rövidebb. A betegek több mint fele hypertoniás. A vesében irreverzibilis glomerulosclerosis, hialinos arteriosclerosis, interstitialis fibrosis képe látszik. Az V.

stádium a veseelégtelenség állapota, vesepótló kezelés válik szükségessé.<sup>7</sup>

### Diabeteses nephropathia nem gyógyszeres kezelése

A diabeteses betegek gondozásának alappillére a megfelelő diétás előírások betartása. Tudnunk kell, hogy a posztprandiális hyperglykaemia az erősebb kardiovaszkuláris kockázati tényező. Akár inzulinnal, akár orális antidiabetikummal történik a kezelés, a szénhidrát-anyagcserére vonatkozó diétás előírások megtartása nélkül a cukorbetegség nem kezelhető. DNP esetén a napi szénhidrátbevitel az összenergia 55–60%-a legyen. A cél a HbA<sub>1c</sub>-érték 7% alatt tartása, az éhomi 5,0–7,2 mmol, illetve posztprandiálisan a 10 mmol/l alatti vércukorérték. A diabetesben ajánlott étrendben a szénhidrátbevitel mértékét, időpontját, valamint azok energiamentiségét kell elsősorban figyelembe venni.

A *zsíryanagcsere* vonatkozásában a kardiovaszkuláris fokozott kockázat miatt cél a 2,6 mmol/l alatti LDL-koleszterin, 1,7 mmol/l alatti trigliceridérték és az 1,1 mmol/l fölötti HDL-koleszterin biztosítása.

Az *energiabevitel* mértékét alapvetően a testtömeg-index (BMI – body mass index) függvényében határozzuk meg. Normális testsúlyú diabetes esetén 35 kcal/testsúlykg a napi energiaigény. A megfelelő mennyiségű kalória bevitele diabeteshez társuló krónikus vesebetegségben is kiemelt jelentőségű, mert nem kellő mennyiségű energiafogyasztás esetén a szervezet leépíti a fehérjeraktárák is működő izomzatot. A testsúly csökkenésének megállítása egyes esetekben igen nehéz feladat lehet diabetesben és vesebetegségben a korlátozó diétás előírások miatt. A bevitt energia megoszlása akkor optimális, ha azt 50%-ban szénhidrátok, 30–35%-ban zsírok, és 15–20%-ban fehérjék fedezik. Ez 2200 kcal esetén 1100 kcal (275 g) szénhidrátot felel meg.

A napi *fehérjebevitel* mérséklésével az uraemia tünetei jelentősen csökkenthetők. Az emelkedő karbamidnitrogén-érték jelzi, hogy a táplálékból származó nitrogén (fehérje)-tartalmú anyagcseretermékek kiválasztása romlott. Azotaemiára nemcsak a maradék-nitrogén (BUN), hanem a szérum foszforszintjének emel-

2. táblázat. A diabeteses nephropathia stádiumai

Stádium	GFR	Proteinuria	Vérnyomás	Patológia
I. Hypertrophia, hyperfiltráció	Emelkedik	Nincs	Normális	Glomeruláris hypertrophia
II. Glomeruláris szöveti károsodás, klinikai tünetek nélkül (2–3 év)	Emelkedik, vagy normális	Nincs, átmeneti MAU lehet	Normális	Glomeruláris bazálmembrán (GBM)-vastagodás, mesangiumproliferáció
III. Kezdődő nephropathia (7–15 év)	Emelkedik, vagy normális	MAU	Kissé magasabb	Megegyezik a II. stádiummal
IV. Kialakult nephropathia (15–20 év)	Csökkent	Macroproteinuria, macroalbuminuria	Emelkedett	Glomerulosclerosis, arteriosclerosis, tubulointerstitialis károsodás
V. Veseelégtelenség (20–40 év)	Csökkent	Csökken	Emelkedett	Megegyezik a IV. stádiummal, csak súlyosabb

kedése, a D-vitamin-képződés csökkenése, valamint a hidrogénionok csökkent kiválasztása (metabolikus acidózis) is jellemző. Az endogén kreatinin clearance független az extrarenális tényezőktől beszűkült vese-funkció esetén, a szérumkreatinin-érték a járulékos tubuláris szekréció miatt a GFR-nél kedvezőbb képet ad a vese állapotáról. A fehérjebevitel korlátozása esetén a hiperfiltráció mérséklődését, ezzel a kórosan filtrált fehérjék csökkenését észleljük a vizeletben. A fehérjebevitel mennyiségi és minőségi megszorításával azonban az esszenciális aminosavak mennyisége is csökken. A nem megfelelő étrenddel az izom mennyisége csökken, megnő a szervezet zsír- és víztartalma. Ezért kiemelt jelentőségű az esszenciális fehérjealkotók megfelelő fogyasztása. A forgalomban lévő esszenciális aminosavak ketoanalógaival pótolható ez a hiány. A növényi és állati eredetű fehérjék aránya ideális esetben 50–50%. A diétás ismeretek elsajátításában a dietetikus nélkülözhetetlen segítséget nyújt a betegek számára. Számos tápanyagtáblázat és kézikönyv biztosít kiváló lehetőséget a pontos étrend kialakításához. Összefoglalva az étrendi előírásokat; a dialízist megelőző periódusban naponta a fehérjebevitel 0,5–0,6 g/tskg-ra csökken, és a foszforfelvétel is 1,5 g alatt legyen. A zsírfogyasztás során törekedni kell a telített szénláncú zsírsavak fogyasztásának csökkentésére.

A tubulusfunkció korai károsodását jelzi a *káliumkiválasztás* romlása. Diabetesben a beszűkült vese-funkció igen gyakran hyperkalaemiát vált ki, mely számos neurológiai tünet mellett szívritmuszavarokat és végső esetben a szív leállását is okozhatja. A maximális napi káliumbevitel (norm. 3–5000 mg/nap) diabeteses nephropathia esetén 1500–2000 mg/nap.

Minden fehérjetartalmú ételben található *foszfor* is. Hyperphosphataemia következtében hypocalcaemia alakul ki, ami a szekunder hyperparathyreosis, renális osteodystrophia kialakulásának kedvez. A D-vitamin-anyagcsere zavara is hasonló irányban hat. Veseelégtelenségben a maximális napi foszforfogyasztás a hazai és nemzetközi ajánlások alapján 600–800 mg naponta (norm. 1200 mg/nap).

A nátriumbevitel ajánlott mennyisége beszűkült vese-funkció esetén 2000 mg (5 g konyhasó = 1 kávéskanál). Beszűkült vese-funkció esetén hemodializált betegeknek 1000–1500 mg/nap, peritoneális dialízisnél 3000–4000 mg/nap a megengedett mennyiség.

Beszűkült veseműködés esetén az általános elv, hogy annyi *foliadékot* fogyasszon a beteg, hogy a napi vizeletmennyisége haladja meg a 2000–2500 ml-t. Ha a folyadékbevitel ásványvízzel történik, annak oldott ásványianyag-, illetve iontartalmára is kell figyelni. Az ideális és a „száraz” testtömeg kiszámítása a dialízis során válik szükségessé.

### Orális antidiabetikumok és inzulinkezelés

2-es típusú diabetes esetén a kardiovaszkuláris károsodás megelőzésének, a mikrovaskuláris szövödmé-

nyek csökkentésének leghatékonyabb eszköze a tartós normoglykaemia elérése.<sup>8</sup> A nem inzulindependens cukorbetegség körében mind az inzulin szekréciót serkentő szulfanilureák és glinidek, valamint a glukózfelszívódást gátló alfa-glukozidáz adása megengedett. A szulfanilureák közül enyhe veseelégtelenségben dóziscsökkentéssel a glibenclamid (Gilemal, Glucobene stb), közepesen súlyos veseelégtelenség esetén gliclazid (Diaprel, Gluctam), gliquidon (Glurenorm), és végállapotú veseelégtelenségben csak a gliquidon adható, mely nem a vesén keresztül választódik ki. A repaglinid (Novonorm), nateglinid (Starlix) dóziscsökkentéssel, az alfa-glukozidáz-gátló akarbóz (Glucobay) közepes mértékű veseelégtelenségben adható. A thiazolidindionok közül a rosiglitazon (Avandia) még közepes mértékű veseelégtelenségben is biztonságosan adható. A biguanidok közül a metformin, buformin még igen szoros ellenőrzés mellett is okozhat laktacidózist.<sup>9</sup>

Ideális esetben napi három- vagy négyszeri inzulinadással a normoglykaemia biztonsággal fenntartható. Amennyiben az orális antidiabetikumokkal a megfelelő szénhidrátanyagcsere nem biztosítható, vagy aceton jelenik meg a vizeletben, inzulinra való átállás indokolt. Az önellenőrzés, a kezelési napló vezetése segíthet az optimális inzulin dózis meghatározásában.<sup>10</sup>

### Diabeteshez társuló nephropathia gyógyszeres kezelése

Nemzetközi vizsgálatok egyértelművé tették, hogy diabetesben a megjelenő magasvérnyomás-betegség és nephropathia megfelelő kezelése a kardiovaszkuláris és renális morbiditást és mortalitást egyaránt csökkenti.<sup>11</sup> Diabeteses hypertoniás betegekben a 130/85 Hgmm, diabeteses nephropathiás betegekben a 125/75 Hgmm vérnyomásérték elérésével a végstadiumú veseelégtelenség kialakulása csökkenthető. Diabetes és hypertonia együttes fennállása esetén az *ACE-gátlók* és AT1-receptor-bénítók, a hosszúhatású dihidropiridin és non-dihidropiridin kalciumantagonisták, a diuretikumok, a béta-blokkolók alkalmazása mind a nemzetközi, mind a hazai ajánlásokban „A” szintű evidenciával ajánlott.

Az ACE-gátlók és az AT1-receptor-bénítók az összes kardiovaszkuláris mortalitást, a revaszkularizációs beavatkozások számát, a veseelégtelenség progresszióját, valamint a szívelégtelenség kialakulását és a hirtelen halál kockázatát egyaránt csökkentik diabeteses betegekben. Az ACE-gátlókkal végzett nemzetközi vizsgálatok igazolták az össz- és kardiovaszkuláris mortalitás csökkenését, a neuro- és retinopathia csökkenését, a hirtelen halál csökkenését, a vesekárosodás progressziójának csökkenését, valamint a szívelégtelenség gyakoriságának és mértékének csökkenését. A 2-es típusú diabetesben angiotenzinreceptor-bénítók – ARB – alkalmazása során észlelt progresszió csökkenés (RENAAL- losartan, IDNT, IRMA, PRIME – irbesartan, MARVAL – valsartan) egyértelművé tette, hogy a nefroprotekcióban szerepük kiemelkedő, ezért az Ame-

rikai Diabetes Társaság 2-es típusú diabetes esetén a nefroprotekciónak lassítására elsőként ajánlja.<sup>12</sup>

A *béta-blokkolók* (carvedilol, nebivolol) nemcsak a társuló ischaemiás események, hanem a morbiditás és a mortalitás csökkentésének is bizonyított szerepei (GEMININ, COMET vizsgálatok).

A *kalciumantagonista* gyógyszerek közül a dihidropiridin származékok enyhe diuretikus és natriuretikus hatással is rendelkeznek, mely kedvezően növeli antihipertenzív hatásukat. Antihipertenzív hatásukra jellemző, hogy magasabb vérnyomásértékek esetén hatékonyabbak, alacsony reninszinttel járó állapotban nagyobb hatásúak (pl. időskor), metabolikusan neutrálisak, jól kombinálható készítmények. Legkifejezettebben azokban az esetekben hatnak, amikor a renin-angiotenzinrendszer aktivitása a legalacsonyabb, ezért észleljük idősegyéneknél kifejezett hatásukat. Mivel a kalciumantagonisták elsősorban az arteriolákon fejtik ki hatásukat, és így a perifériás ellenállást csökkentik, a diasztolés vérnyomást befolyásolják kedvezően. A lezárult vizsgálatok és a megismert hatásmechanizmusok alapján egyértelművé vált, hogy a kalciumcsatorna-blokkolók diabeteses nephropathiás hipertóniás betegekben mind első szerként, de különösen ACE-gátlókkal vagy ARB-vel együtt adva kiváló vérnyomáscsökkentő és megfelelő nefroprotekciónak biztosító készítmények.<sup>13</sup>

A diabetesre jellemző volumenretenció miatt a *diuretikumok* alkalmazása gyakran szükségessé válik. Krónikus veseelégtelenségben az oedema és a hipertónia kezelésére a tiazid diuretikumok 30 ml/minnél nagyobb GFR esetén adhatók. 30 ml/min alatti GFR esetén elvesztik hatékonyságukat, ezért ebben az állapotban csak a kacsdiuretikumok jönnek szóba. A káliumspóroló diuretikumok a nem kívánt hyperkalae-miát okozó mellékhatásuk miatt veszélyes szerek, ezért ellenjavallt alkalmazásuk.<sup>14</sup>

### Diabeteses nephropathia következtében kialakuló veseelégtelenség komplex kezelése

Ha a GFR 10–15 ml/perc alá csökken, ha a súlyosbodó metabolikus acidózis tünetei jelentkeznek, ha az anaemia, illetve az uraemia nem uralható konzervatív módon, akkor inkább előbb, mint később a vesepótló kezelés megkezdése javasolt. A hemodialízis nagyon hatásos, gyakori orvosi ellenőrzést tesz lehetővé, nincs fehérjevesztés, ugyanakkor gyakoribbak a kardiovaszkuláris szövődmények, az ioneltérések és metabolikus ingadozások. A folyamatos ambuláns peritoneális dialízis (CAPD) során kevesebb a kardiovaszkuláris szövődmény, metabolikusan jobban egyensúlyban tartható az állapot, azonban a kezelés fehérjevesztéssel társul a peritoneum állandó infekciós veszélye mellett. A progresszió késleltetése a korszerű nefroprotektív szerek alkalmazásával, a normotonia és normoglykaemia elérésével, valamint a fehérjebevitel korlátozásával érhető el. Az uraemiás szövődmények az alultápláltság, az

anaemia, az osteodystrophia és az acidosis kezelésével mérsékelhetők. A kísérő szív- és érbetegségek mellett a diabeteses neuropathia és retinopathia a mikrovaszkuláris elváltozásokkal párhuzamosan progrediál. A vesepótló kezelésre történő előkészítés magában foglalja a megfelelő edukációt (diéta, otthoni vérnyomásmérés, életmódváltozás), az időben megkezdett listára vételt és dialízist egyaránt. A hazai és nemzetközi előírások alapján 350–450 mikromol/l szérumbreaktínin-érték esetén a Cimino-fistulát el kell készíteni, és a kezelést 400–500 mikromol/l kreatinin érték (10–15 ml/min GFR) esetén el kell kezdeni.<sup>15</sup>

### Irodalom

1. Schmidt R, Ritz E: Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12** (Suppl2): 37-41.
2. Locatelli F, Canaud B, Eckhardt K et al: The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1716-1725.
3. Lindner TH, Mönks D, Wanner et al: Genetic aspects of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; **63** (Suppl 84): S186-191.
4. Barna I, de Châtel R: Angiotenzin konvertáló enzimbénítők alkalmazása diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 1997; **5**: 69-74.
5. Jermendy Gy: Nephropathia diabetica in: Jermendy Gy (szerk): *Hypertonia diabetológus szemmel*. Melánia Kiadó, Budapest, 2004; 21-30.
6. Houlihan C, Tsalamandris C, Akdeniz A et al: Albumin to creatinin ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 1183-1189.
7. Barna I: Hypertonia és nephropathia diabetesben. *Therapia Kiadó, Budapest*, 2003.
8. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations – Diabetic nephropathy 2003. *Diabetes Care* 2003; **26** (Suppl): S94-98.
9. Magyar Nephrológiai Társaság ajánlása. Nagy J, Valikovics F, Vörös P, Wittman I (szerk): A diabéteszes nephropathia vizsgálata és kezelése. *Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Nefrológiai Útmutató* 2005; 57-67.
10. Jermendy Gy: A nephropathia diabetica-ban szenvedő cukorbeteg belgyógyászati gondozása. In: Jermendy Gy. *Tényeken alapuló cukorbeteg-gondozás*. Medicina Kiadó, Budapest, 2005, 238-252.
11. Barna I: A nephropathia diabetica kezelése. *Orvosi Hetilap* 2003; **144**: 165-172.
12. ADA: *Diabetes Care*. 2006; **29** (Suppl 1): S4-42.
13. Barna I: A kalcium-antagonisták és ACE-bénítók nephroprotektív hatása. In: Kakuk-Kárpáti (szerk): *Nephrologia* 2000.
14. Radó J: Diuretikumok vesebetegségekben. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; **2**: 117-125.
15. Magyar Nephrológiai Társaság-Szakmai Irányelvek: A dialíziskezelés útmutatója. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; **S2(3)**: 113-220.

# ÚJ INZULINOK ÉS ÚJ INZULINBEVITELI LEHETŐSÉGEK

Dr. Gerő László

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az inzulin felfedezését követően fél évszázadon át állati eredetű, többnyire különböző fajú, nem kellően tisztított keverék inzulinokat alkalmaztak a cukorbeteg kezeletére. Előrelépést jelentett, amikor az 1970-es évek elején piacra kerültek a kromatográfiásan (is) tisztított (ún. monokomponens) sertésinzulinok. E készítmények antigenitása csekély volt, az immunológiai szövödmények gyakorisága jelentősen csökkent. Az 1970-es évek végére a gondot inkább az jelentette, hogy a diabéteses betegek számának ugrásszerű növekedése miatt a világ inzulinigénye folyamatosan nőtt, viszont a (gyógyszer-gyártásra is felhasználható) sertéspancreas egyre kevesebb lett.

A forradalmi újítás 1980-ban következett be: sikerült az inzulint rekombináns géntechnikával egysejtűekben előállítani. A géntechnika bevezetése kettős előnnyel járt. Egyrészt valóra vált a diabetológusok régi álma: az endogén humán inzulinnal azonos kémiai szerkezetű inzulinkészítményt alkalmazhattak a terápiában is. Másrészt, az egysejtűek szaporításával az inzulin elvileg korlátlan mennyiségben termelhető, és így az új módszerrel biztosíthatóvá vált a szükséges mennyiségű inzulin az egyre nagyobb számú cukorbeteg részére is.

A humán inzulinok alkalmazásával párhuzamosan az állati eredetű inzulinok fokozatosan kiszorultak a piacról. Hazánkban az utolsó sertéskészítményt (Semilente MC, NovoNordisk) 2004-ben vonták ki a gyógyszer-tári forgalomból, s így Magyarországon kizárólag humán inzulin (és inzulinanalóg) maradt klinikai használatban.

Az egyes készítmények farmakokinetikai tulajdonságai alapján gyors hatású, intermedier és hosszú hatású inzulinokat szoktunk elkülöníteni. A hazánkban elérhető inzulinkészítmények ezen tulajdonságait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1-es típusú cukorbetegségben a jelenleg legáltalánosabban alkalmazott kezelési forma az ún. intenzív inzulinkezelés. Célja az anyagcsere-szempontról egészséges személyek napi inzulinprofiljának minél tökéletesebb utánzása.

Napi három étkezés esetén az egészséges személyekben három inzulincsúcs regisztrálható. Az étkezés megkezdésekor az inzulinszekréció azonnal fokozódik, csúcsértékét átlagosan 45 (15–60) perc múlva éri el, s 2 óra múlva visszatér a kiindulási szintre. Az étkezések között és éjszaka az inzulin elválasztása ún. bazális rátával történik. Átlagos étkezést és normális

testsúlyt feltételezve a naponta elválasztott inzulinnak mintegy felét adja a bazális, és felét a prandiális szekréció.

Az intenzív inzulinterápia során a három főétkezés előtt 15–30 perccel gyors hatású, lefekvéskor pedig, azaz 22.00 óra körül intermedier inzulint adagolunk. Eterápia másik változatában a reggeli előtt is adunk intermedier inzulint, ilyenkor a reggeli és déli gyors hatású készítmény adagját kissé csökkentjük.

A fenti kezeléssel – megfelelő kooperáció esetén – viszonylag jól megközelíthetjük az egészséges egyén napi inzulinprofilját, és a normális vércukorszinthez közelálló vércukorprofilot („közel normoglykaemiás beállítást”) tudunk elérni. Kérdés természetesen, hogy a cukorbetegség félelmetes késői szövödményeit mennyiben befolyásolja a jobb beállítás, azaz megéri-e a beteg számára a napi négyszeri injekciózás (és az ezzel járó egyéb vesződés: a napi többszöri vércukor-ellenőrzés, az eredmények naplóban történő vezetése, a napi hatszori étkezés a szénhidrát-tartalom pontos számolásával, a meglehetősen merev, menetrendszerű életmód stb.). Ezek mellett, az intenzívterápia alkalmazásakor lényegesen több a hypoglykaemiás reakció, és jobban növekszik a testsúly, mint a konvencionális kezelés során.

Nagy tanulmányok eredményei szerint (DCCT, KUMAMOTO) az intenzív inzulinkezelés mind az 1-es, mind a 2-es típusú cukorbetegekben szignifikánsan csökkentette a retino-, a nephro- és a neuropathia kialakulásának kockázatát, ill. lelassította a már kialakult szövödmények progresszióját. A „benefit” tehát nagyobb, mint amit az intenzív inzulinterápiával járó kellemetlenségek, valamint a gyakoribb hypoglykaemia és a testsúlynövekedés jelent. Ennek ellenére a napi hatszori, jól kiszámolt összetételű étkezés, a négyszeri injekciózás, az inzulininjekciók és az étkezések közötti időközök állandó figyelése és betartása megnehezíti a betegek életvitelét, szinte lehetetlenné teszi az esti társasági programokon (fogadás, színház) való részvételt.

Miért van szükség 15–30 perc „kivárássra” az inzulininjekció után? Jól dokumentált tény, hogy a gyors hatású inzulinok hatása jelentősen „késik” az endogén inzulinéhoz képest: amíg étkezés után az endogén inzulinelválasztás perceken belül növekedni kezd, maximumát 30–45 perc múlva éri el és 2–3 óra múlva visszatér az alapszintre, addig a szubkután beadott gyors hatású inzulin maximális vérkoncentrációja másfél-két óra múlva mérhető, s hatása 5–6 órán át tart.



1. táblázat. Az egyes (hazánkban gyógyszerári forgalomban lévő) inzulinkészítmények farmakokinetikai jellemzői

	Hatáskezdet	Maximális hatástartam	Vérszint
Gyors hatású inzulinanalógok (Humalog, NovoRapid, Apidra)	5–10 perc	30–60 perc	2–3 óra
Gyors hatású humán inzulinok (Actrapid, Humulin R)	30–45 perc	1,5–2 óra	4–6 óra
Intermedier inzulinok (NPH készítmények)	1–2 óra	4–6 óra	10–14 óra
Előkevert (premix) inzulinanalóg	5–10 perc	60–90 perc	8–12 óra
Előkevert (premix) humán inzulinok*	30–60 perc	2–3 óra	10–14 óra
Elnyújtott hatású inzulinanalóg (Lantus)**		22–24 órás egyenletes vérszint	
Elnyújtott hatású inzulinanalóg (Levemir)	90–120 perc	6–8 óra	14–20 óra
Hosszú hatású humán inzulin	2–6 óra	10–24 órás plató	20–28 óra

\* az adatok a 30/70 arányú keverékre vonatkoznak

\*\* a 24 órás egyenletes vérszint 4–7 napos kezelés után alakul ki

E „késés” magyarázata az, hogy a humán inzulinmolekulának rendkívül nagy az önasszociációs hajlama, ezért az injekciós oldatban először két molekula dimert képez, majd három dimerből lesz egy hexamer. A különböző inzulinkészítményekben ez a hexamer forma található. A közel 36000 dalton molekulásúlyú hexamer átjutása a szubkután térből a keringésbe lényegesen lassúbb, mint a monomer formáé.

Az inzulin önasszociációs hajlamában kitüntetett szerepet játszanak a B-lánc végén elhelyezkedő aminosavak. Ha a B-láncot ezen a helyen módosítjuk, akkor a töltés úgy változik, hogy két inzulinmolekula most már taszítja egymást. E megfigyelések alapján állították elő a gyors hatású inzulinanalógokat (2. táblázat). A világon jelenleg (és hazánkban is) három gyors hatású analóg van kereskedelmi forgalomban: a lizpro (Humalog®), az inzulin aszpart (NovoRapid®) és a glulizin (Apidra®). Ezek az analógok monomer formában szívódnak fel, emiatt a maximális szérumkoncentrációt szignifikánsan hamarabb érik el, mint a gyors hatású humán inzulinok.

A fentiekből következően a gyors hatású inzulinanalógok alkalmazásakor nincs szükség „kivárássra”: az inzulinok szubkután beadását követően azonnal megkezdhető az étkezés. Ugyanakkor a gyors hatású analógok lényegesen rövidebb ideig hatnak, mint a humán inzulin. Emiatt nincs szükség „közti étkezések” beiktatására, azaz elhagyható a tízórai, az uzsonna és a „pótvacsora”, s ezzel csökken a hízáshajlam. A szuper gyors hatás azt is lehetővé teszi, hogy egy szokatlan esti program alkalmával soron kívüli vacsorát fogyasztsunk. Mindez flexibilisebbé teszi a napirendet, javítja az életminőséget.

A gyors hatáskezdet és a rövidebb hatástartam miatt viszont elnyújtottabb bázishatásra van szükség a nap folyamán. Erre a legalkalmasabbak az újonnan kifejlesztett bázis-analóg készítmények: az inzulin glargin (Lantus®) és az inzulin detemir (Levemir®).

A Lantus igen egyenletes vérszintet biztosít, gyakorlatilag 24 órán át. Ezért mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben elég naponta egyszer adagolni. A Lantus inzulint kezdetben főleg „bed time” időben adták, de

2. táblázat. Inzulinanalógok szerkezeti módosításai (a natív humán inzulinhoz képest)

	Eredeti aminosav	Új aminosav
Lizpro (Humalog)	B28 prolin B29 lizin	B28 lizin B29 prolin
Aszpart (NovoRapid)	B28 prolin	B28 aszparagin
Glulizin (Apidra)	B3 aszparagin B29 lizin	B3 lizin B29 glutamin
Glargin (Lantus)	A21 aszparagin	A21 glicin B31-32 di-arginin
Detemir (Levemir)	B30 treonin	des-B30, B29-tetradekanoil-inzulin*

\* a Detemir inzulinban nem új aminosav szerepel, hanem a B29-es lizinhez egy 14 C-atomos zsírsavláncot (mirisztinsav) kötöttek

gyakorlatilag közömbös, hogy a nap melyik szakában adjuk, csak következetesen ugyanabban az időpontban kell adni mindennap. Adható a reggeli vagy a vacsora előtti gyors hatású inzulinnal egy időben – ami további egyszerűsítést jelent a korábbi intenzív inzulinterápiához képest: bár még mindig napi négy injekcióra van szükség, de már csak három időpontban.

A tanulmányok egy részében arról számoltak be, hogy azokban a betegekben, akik már nem érezték meg a hypoglykaemiát (ún. unawareness syndrome), Lantus-kezelés mellett visszatért a hypoglykaemia megérezése.

A Levemir 16–20 órás hatástartamú készítmény, emiatt 1-es típusban naponta kétszer, 2-es típusban általában egyszer kell adagolni. Hatása jól kiszámítható és reprodukálható. Mindkét bázisanalóg alkalmazása mellett a hypoglykaemiás rosszulletek (elsősorban az éjszakai hypoglykaemiák) gyakoriságának szignifikáns csökkenését észlelték.

A napi „háromszori gyors hatású analóg + bázisanalóg” kezeléssel jobban megközelíthető a fiziológias inzulinprofil, mint a hagyományos humán inzulinok alkalmazásával. Nagy tanulmányok eredményei szerint az analóg-kezelés mellett kisebb a posztprandiális vércukorszint-emelkedés, ugyanakkor kevesebb a hypoglykaemiás reakció. Egyértelműen flexibilisebb az életmód. Mindez az életminőség jelentős javulásához vezet.

Bármennyire kedvezőek is az inzulinanalógokkal szerzett tapasztalatok, a betegek egy része pszichés okokból képtelen elfogadni a tűszúrást és az öninjekciózást, és emiatt képtelen megszokni a napi négyszeri inzulinadást. Ezért már évtizedekkel korábban felmerült az igény, hogy az inzulint ne injekció útján, hanem valamilyen alternatív úton juttassuk be a szervezetbe.

Számos ilyen próbálkozás történt, de eddig a per os, a transzdermális és a rektális inzulinbevitel nem hozott eredményt. Ezzel szemben az inhalatív bevitel sikerrel kecsegtet.

A tüdő óriási abszorpciós kapacitással rendelkezik. A belélegzett (elporlasztott) inzulin a bronchiális rendszerből percek alatt a vérpályába jut. Az eddigi megfigyelések szerint a belélegzett inzulin vérszintjének emelkedése hasonlít a gyors hatású inzulinokéhoz.

Az inhalatív inzulinokat kipróbálták 1-es és 2-es típusú diabetesben is. Az 1-es típusú betegek naponta háromszor, preprandiálisan kapták a készítményt, az összehasonlítási csoport preprandiálisan gyors hatású humán inzulint kapott. Mindkét csoportban bed time bázisinzulinnal egészítették ki a terápiát. A HbA<sub>1c</sub>-szintek azonos mértékben csökkentek a kétféle kezelés mellett. A hypoglykaemiás reakció kissé gyakoribb volt az inhalatív inzulin mellett (feltehetően azért, mert ezek hatása valamivel hosszabb, mint a gyors hatású analógoké, és így a következő főétkezés előtt már lecsökken a vércukorszint).

A szulfanilurea-készítményekre már nem reagáló, 2-es típusú cukorbetegekben a kezelést preprandiális inhalatív inzulinnal kiegészítve a HbA<sub>1c</sub> jelentős csökkenését, s az anyagcsere rendeződését figyelték meg. Mind az 1-es, mind a 2-es típusú betegekben az inzulinkötő antitestek szintje átmenetileg nőtt a kezelés bevezetése után. A légzési paraméterek közül a FEV-1 mérsékelten csökkent a kezelés bevezetése utáni évben, majd ezt követően már nem változott (pontosabban: csak az életkor előrehaladásának megfelelően csökkent).

Az első inhalatív inzulin, az Exubera várhatóan 2007-ben hazánkban is kereskedelmi forgalomba kerül. Alkalmazása ellenjavallt dohányzókban és aktív tüdőbetegségben szenvedőkben. E kezelési mód előnyei és hátrányai csak hosszabb tapasztalat alapján ítélték meg, ill. a hosszabb távú megfigyelések alapján dönthető el, hogy melyik az a szelektált betegcsoport, amelyikben az inhalatív inzulinok alkalmazása biztosan előnyt jelent.

## FEJLŐDÉS AZ ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK TERÜLETÉN

*Dr. Gerő László*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

Az orális antidiabetikumok – hatásmechanizmusuk alapján – két nagy csoportra oszthatók:

1) nem inzulin-szekretagóg vegyületek azok a készítmények, amelyek az inzulin elválasztását nem befolyásolják. Ide tartoznak az alfa-glukozidáz-hidroxiláz-gátlók, a biguanidok és a thiazolidindionok. E csoportra jellemző még, hogy a hyperglykaemiát mérsékelik, de kórosan alacsony vércukorszintet gyakorlatilag nem okoznak.

2) inzulin-szekretagóg vegyületek azok a gyógyszerek, amelyek az inzulinelválasztás fokozásával csökkentik a vércukorszintet; idetartoznak a szulfanilureák, a meglitinid-család tagjai és a D-fenilalanin-származékok. E csoport legújabb képviselői a DPP-4-gátlók. A szekretagóg vegyületek jellegzetes mellékhatása a hypoglykaemia.

## 1. Nem inzulin-szekretagóg készítmények

1.1. A nem inzulin-szekretagógok első csoportját az ún. alfa-glukozidáz-hidroxiláz-gátlók alkotják. Hazánkban is forgalomban lévő képviselőjük az akarbóz (Glucobay). A világon használatban van még a miglitol (Diastabol), és kizárólag Japánban a voglibose is.

E gyógyszerek kémiaiilag a keményítő molekulaszervezetével mutatnak hasonlóságot. A vékonybélben, a kefeszegély sejtjeiben lévő maltáz, izomaltáz, szacharáz és alfa-amiláz enzimekhez kötődve kompetitív módon gátolják a komplex szénhidrátok enzimátikus hasítását, így azok nem szívódnak fel a bélből és nem jutnak a keringésbe. Emiatt az étkezést követő vércukorszint-emelkedés kisebb mértékű és elhúzódóbb lesz (ún. smoothing effect). A kisebb vércukorszint-emelkedés miatt az étkezést követő inzulinválasz is mérséklődik („béta-sejt-kímélő” hatás). További előny, hogy a nem kellően emésztett komplex szénhidrátok a disztális ileumba jutva fokozzák a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) elválasztását. A GLP-1 viszont gátolja a Langerhans-szigetek alfa-sejtjeinek glukagonelválasztását. Így az alfa-glukozidáz-inhibitorok közvetve csökkentik a glukagon okozta hepatikus glukózprodukción is (a GLP-1-gyel a 2.3. alfejezetben részletesebben foglalkozunk).

A leírtak alapján az akarbóz elsősorban a posztprandiális vércukorszintet csökkenti. Meg kell még említeni, hogy az akarbózkezelés több nagy prospektív, kontrollált tanulmányban (STOP-NIDDM MeRIA 7) szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris halálozás (elsősorban a szívinfarktus) kockázatát is.

Adható az akarbóz inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegeknek vagy 1-es típusú diabeteses betegeknek is, ha az étkezés utáni vércukorszint-emelkedést a gyors hatású inzulinnal nem sikerül kellően mérsékelni. Az inzulinnal való kombináció esetén fontos a betegek figyelmét felhívni arra, hogy ha hypoglykaemiás reakciót észlelnének, úgy az csak szőlőcukorral vagy gyümölcs-cukorral védhető ki, mivel a diszacharidok és az összetett szénhidrátok felszívódása késleltetett.

Mivel az emésztetlen szénhidrátok a vastagbélben megerjednek és gázosodást, hasmenést okozhatnak, célszerű a kezelést kis adagokkal kezdeni, és fokozatosan növelni a dózist. Tapasztalat szerint a kellemetlen mellékhatások néhány hét alatt megszűnnek.

1.2. A nem inzulin-szekretagóg orális antidiabetikumok másik nagy csoportját a biguanid-származékok képviselik. Ma a biguanid vegyületcsoport világszerte leggyakrabban alkalmazott képviselője a metformin. Nemcsak a vércukor, hanem a lipidek szintjét is kedvezően befolyásolja: csökkenti mind a triglicerid, mind az össz- és az LDL-koleszterin-szintet. Minimálisan, de emeli a HDL-koleszterin koncentrációját is. Alkalmazása során a testsúly gyakorlatilag nem nő, hypoglykaemia nem alakul ki, az inzulinszint vagy változatlan marad, vagy kissé csökken. Előnyösen változik a kezelés során a haemostasis egyensúlya is, a PAI-1 koncentrációja ki-

sebb lesz. Ezenkívül a metformin-kezelés mellett enyhe vérnyomás-csökkenést is megfigyeltek.

A metformin mellékhatásai – puffadás, émelygés, laza széklet, esetleg hasmenés, fémess szájíz – általában enyhülnek a kezelés során, és csak viszonylag ritkán teszik szükségessé a terápia felfüggesztését. Célszerű azonban a teljes napi dózist fokozatosan emelve elérni.

A metformin vércukor-csökkentő hatása elsősorban a hepatikus glukoneogenezis gátlásának köszönhető, de fokozódik a GLUT-4 transzporter molekula génexpressziója, s ennek aktivitása révén a zsír- és izomsejtek glukózfelvétele és égetése is. Másrészt, a metformin fokozza a posztreceptorális inzulin jelátvitel („signal transduction”) korai lépését a célsejtekben: potenciálja a foszfatidil-inozitol-3'-kináz anyagcsereutat. Ezen utóbbi mechanizmus magyarázhatja azt az előnyös terápiás hatást, amit az inzulinrezisztencia néhány különleges formájában (acanthosis nigricans, hyperandrogenismus, polycystás ovárium szindróma) metformin-kezelés mellett megfigyeltek.

A metformin-kezelés ellenjavallatát képezi a krónikus máj- és veseelégtelenség, a kardiális dekompenzáció, krónikus tüdőbetegség, egyáltalán minden olyan állapot, amely hypoxiaveszélyt jelent, ill. a laktacidózis lehetőségét növeli. Meggondolandó a metformin adása idős (>75 év) betegen. Jódos kontrasztanyag adása előtt és után legalább két napig ki kell hagyni a gyógyszert. Erélyes fogyókúra, megerőltető fizikai munka szintén növeli a laktacidózis veszélyét és így kontraindikálja a metformin adását.

A leírtak alapján a metformin első kezelésként ajánlható jelentősen elhízott, hyperinsulinaemiás 2-es típusú cukorbetegeknek, ha diétával és rendszeres testmozgással már nem érhető el a kellő anyagcsere-egyensúly, és mind az éhomi, mind a posztprandiális vércukorszintek a kívánt tartomány felett vannak. A UKPDS vizsgálatban egy ilyen betegcsoportban a metformin-kezelés nem csak a szénhidrát-anyagcserét javította, hanem szignifikánsan csökkentette egyes kardiovaszkuláris végpontok kockázatát is.

1.3. A nem inzulin-szekretagóg vegyületek harmadik csoportját az ún. „inzulin sensitizer”-ek (kémiaiilag: thiazolidindionok, a gyakran használt gyári név alapján: glitazonok) képezik.

A gyógyszercsoport első képviselőjét, a troglitazont májkárosító hatása miatt kivonták a forgalomból. A világon jelenleg a rosiglitazon és a pioglitazon (házánkban csak az előbbi) van forgalomban. E gyógyszerek valódi „inzulin sensitizer” vegyületek, a vércukor csökkentését az inzulinszint emelése nélkül (inkább enyhe csökkenése mellett) érik el. Kedvezőek a lipidanyagcserére kifejtett hatásaik is (ez elsősorban a pioglitazonra vonatkozik): mérsékelik a triglicerid és a szabad zsírsavak koncentrációját, emelik a HDL-koleszterin szintjét, gátolják az LDL oxidációját.

A thiazolidindionok inzulinrezisztenciát csökkentő hatásának mechanizmusa összetett. Elősegítik az inzu-

linreceptor autofoszforillációját, másrészt posztreceptorális hatással fokozzák az intracelluláris inzulin-jelátvitelt. Növelik az izomsejtekben a GLUT-4-expressziót. Fő hatásuk azonban a PPAR- $\gamma$  (peroxisoma proliferáció aktiváló receptor- $\gamma$ ) magreceptorok aktiválásán át valósul meg: módosítják a zsírsavak északi folyamatát, az inzulin hatására érzékeny, kis méretű zsírsavak keletkezését segítik elő. Az inzulin hatásaként csökken a lipolízis és a szabad zsírsavak szérumkoncentrációja. A csökkent szabadzsírsav-kínálat következtében az izomzat glukózfelvétele és -felhasználása fokozódik. Érdekes hatásuk, hogy megváltoztatják a szervezet zsíreloszlását. Komputertomográfias vizsgálatokkal igazolták, hogy glitazon-kezelés mellett csökken az abdominális (viszcerális) zsír mennyisége, ugyanakkor a szubkután zsírtömeg növekszik. Mindezek mellett kissé csökkentik a vérnyomást is.

Hazánkban a rosiglitazon van gyógyszerári forgalomban Avandia néven, 4 és 8 mg-os tabletták formájában. Alkalmazása során a májenzimeket rendszeresen, hányinger, jobb bordaív alatti fájdalom, icterus megjelenése esetén soron kívül ellenőrizni kell. Folyadékretenciót fokozó mellékhatása miatt kardiális elégtelenségben, dekompenzált máj- és veseelégtelenségben nem adható a gyógyszer. A testsúly a kezelés kezdetén nőhet (a folyadékretenciótól függetlenül is), ezért a glitazon-kezelés mellett a kalóriabevitelre fokozottan ügyelni kell.

Mivel az inzulin is folyadékretenciót okoz, ezért Európában ellenjavallt az inzulin-glitazon kombináció (az USA-ban nem).

A jelenlegi előírások szerint a rosiglitazon csak „második” gyógyszerként adható, így pl. metformin-kezelés kiegészítésére, ha napi szubmaximális (1700 mg) metforminnal az anyagcsere nem rendezhető. Indokolt a glitazon adása szulfanilurea-kezelés kiegészítőjeként is, ha metformin-intolerancia áll fenn, vagy ha a metformin adása ellenjavallt.

A mennyiben a glitazont metforminnal kombináljuk, úgy célszerű a fix kombinációt (Avandamet) választani, már csak alacsonyabb ára miatt is.

#### 1. táblázat. A prompt hatású szekretagóg készítmények („glinidek”) alkalmazásának előnyei (az elhúzódó hatású szulfanilureákkal szemben)

- Korai, gyors, de rövid időtartamú inzulináramlást okoznak
- A posztprandialis vércukorszintet jelentősen csökkentik
- Kevesbé növelik az étvágyat és a testsúlyt
- Ritkábban okoznak hypoglykaemiát
- Bevételük a főétkezéshez igazodik (ezért az időpont könnyebben módosítható, esetleg ki is hagyhatók, ha az étkezés elmarad)
- Flexibilisebb életmódot biztosítanak

A közelmúltban befejeződött PROAKTIVE tanulmány eredményei szerint a pioglitazon-kezelés szignifikánsan csökkentette 2-es típusú betegek egyes kardiovaszkuláris szövödményeinek kockázatát.

## 2. Inzulin-szekretagóg készítmények

### 2.1. Szulfanilureák

A szulfanilureák az antidiabetikus gyógyszerek „klaszikus” családját képezik. Vércukorcsonkító hatásuk a béta-sejtek inzulinsekreciójának fokozásán alapul. A szulfanilureák a béta-sejt membránján egy speciális heterooktamer receptorfehérje alegységhez kapcsolódnak, amely alegység részét képezi az ATP-dependens  $K^+$ -csatornának. A szulfanilureák hatására a  $K^+$ -csatorna bezáródik, ezt követően a sejtmembrán depolarizálódik, megnyílnak a feszültségfüggő  $Ca^{++}$ -csatornák, a  $Ca$ -ion beáramlik a sejtekbe. Egyidejűleg belső, intracelluláris raktárakból is  $Ca$ -ionok halmozódnak fel a cytosolban. A  $Ca$ -ionok felhalmozódása az intracelluláris mikrofilamentumok kontrakcióját váltja ki, ami az inzulingranulumokat a sejtmembrán felé hajtja. A granulumok fuzionálnak a sejtmembránnal, majd kikerülnek a membrán külső felszínére (exocytosis) és végül a vérpályába.

Bár a szulfanilureák a vércukorszintet igen hatékonyan csökkentik, hatásmechanizmusukból következően számos előnytelen mellékhatásuk van: elhúzódóan emelik a vér inzulinszintjét, gyakran okoznak hypoglykaemiát. Tartós adásuk során növekszik az étvágy és a testsúly. E mellékhatások annál kifejezettebbek, minél elnyújtottabb hatású az adott készítmény. Az utóbbi években ezért egyre inkább a viszonylag rövidebb hatás-tartamú vegyületek kerültek előtérbe.

Itt kell kitérnünk a szulfanilureák kardiális mellékhatásaira. A fent említett ATP-dependens  $K^+$ -csatornák a szívizom sejtjein és az erek falában is megtalálhatók, és a szulfanilureák egy része ezekhez a receptorokhoz is kötődik. E csatornák bezárásával nő a coronariarezisztencia, csökken a szívizom hypoxiatűrése, megszűnik az ún. ischaemiás prekondicionálás. Sokan emiatt ellenjavalltnak tartják a szulfanilureák adását ischaemiás szívbetegségben. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a gliklazid nem, a glimepirid pedig gyakorlatilag nem kötődik az extrapancreaticus szulfanilurea-receptorokhoz, az említett kontraindikáció tehát e két vegyületre nem vonatkozik.

A szulfanilurea család tagjai közül a glibenclamid a legelhúzódóbb hatástartamú, emiatt az említett hatások (hypoglykaemia, étvágy- és súlynövekedés) is leggyakrabban glibenclamid-kezelés mellett fordulnak elő. A gliklazid bifázisos hatású, kifejezett antioxidáns aktivitással rendelkező készítmény, amelynek előnyösek a hemoreológiai hatásai is. A glimepirid rendelkezik a legtöbb extrapancreaticus hatással: közvetlenül is fokozza a zsír- és izomszövet glukózfelvételét. Így a vércukorcsonkító hatás alacsonyabb inzulinszint mellett

értékben csökkentették, mint pl. a glibenclamid-ké-  
mények. Ugyanakkor szignifikánsan kevesebb hy-  
lykaemiát okoztak – a jobb HbA<sub>1c</sub>-szint ellenére.  
kombinálhatók nem szekretagóg készítményekkel.  
linideket metforminnal együtt adva a HbA<sub>1c</sub>-szintek  
szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint bármelyik  
rel végzett monoterápia esetén.

### 2.3. Dipeptidil-peptidáz-4-gátlók

Több mint három évi... előtt megfigyelték már,  
...anolyan mértékű  
... fokozza az  
...tt glukóz.  
...bélhor-  
...nek  
...az

va  
nifika  
ta-sejt-  
megfigye  
sejtek kép  
reas nem  
alajjá  
ménye  
sopor

S

k be a  
ieme-  
0%-os  
osiso-  
áll-  
isok.  
nek  
zá-

## **Az Avandamet segít, hogy a saját inzulin tehesse a dolgát.**

**Metformin terápiával elégtelenül kontrollált  
betegeknél az Avandamet a szervezet saját  
inzulinjának felhasználását javítva segít  
a glikémiás kontroll visszanyerésében  
és a bétasejt funkció megőrzésében.**

**AVANDAMET**  
rosiglitazone/metformin HCl

**Javítja a szervezet saját inzulinjának felhasználását**

## AVANDAMET rövidített alkalmazási előírás

### Hatóanyag

2/500 filmtabletta: 2 mg roziglitazon és 500 mg metformin tablettánként  
2/1000 filmtabletta: 2 mg roziglitazon és 1000 mg metformin tablettánként  
4/1000 filmtabletta: 4 mg roziglitazon és 1000 mg metformin tablettánként

### Terápiás javallatok

Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt kombinációs gyógyszeres kezelésnek:

- akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt,
- hármas orális terápia (inzulín + szulfonilurea-származékkal) olyan betegeknek, akiknek a keves orális terápiaiban legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfonilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

### Adagolás és alkalmazás

A különböző adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatáserősségekben áll rendelkezésre. Az AVANDAMET szokásos kezdő dózis napi 4mg roziglitazon és 2000 mg metformin (2x1 tbl AVANDAMET 2/1000). A roziglitazon 8 mg/nap-ra emelhető 8 hét után, ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8mg roziglitazon és 2000 mg metformin (2x1 tbl AVANDAMET 4/1000).

Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevételre csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinális panaszokat.

### Ellenjavallatok

Túlérzékenység roziglitazonra, metforminra vagy bármely segédanyagra. Szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV fokozati) Szívritékszabályozó vezetőkutató akut vagy krónikus betegség, mint például szív- vagy légzőrendszeri elégtelenség, közelmúltban lezaltott szívinfarktus, shock

### Májárosódás

Akut alkohol intoxikáció, alkoholfüggőség

Diabetéses ketoacidózis vagy diabetosés pre-coma

Veseelégtelenség vagy krónikus vesebetegség, pl. > 135 µmol/l szérumszint kreatinin szint férfiaknál, illetve >110 µmol/l nőknél és/vagy <70 ml/perc kreatinin clearance

Akut helyzetek, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést, mint például: Dehidratáció, súlyos fertőzés, shock, jódterápiát tartalmazó kontrasztanyagok intravasculáris alkalmazása, székrekedés.

Az AVANDAMET inzulinnal kombinációban történő adása is ellenjavallt.

### Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tejsavas acidosis: Metforminnal kezelt betegeknek a tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell, mérlegelve az egyéb rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketosis, tartós koplálás, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely hipoxiával rendelkező állapot.

Veseműködés: Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, a szérumszint kreatinin szisztematikusan ellenőrizni legalább évente egyszer normális veseműködés esetén, évente legalább 2-4-szer azoknál, akiknél a szérumszint kreatinin szint a normál értékek felső határán van és az idős betegeknek.

Folyadékretenció és szívelégtelenség: A folyadékretenció jeleit és tüneteit, köztük a súlygyarapodást, monitorozni kell. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor.

A májfunkció monitorozása: Az AVANDAMET terápia nem kezdhető meg olyan betegeknek, akikben a májenzim értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának > 2,5-szerese), vagy valamely más májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT értékek az AVANDAMET terápia alatt a normál tartomány felső határánál háromszorosra fölé emelkednek (ismételt méréssel), úgy a terápia le kell szüntetni.

Jódterápiát tartalmazó kontrasztanyag adása: A metformin hatóanyag miatt az AVANDAMET-et kell a jódterápiát tartalmazó kontrasztanyag adása előtt és csak 48 órával később szabad visszahelyezni.

### Mémorizációs hatások, mellékhatások

Anémia, hypoglykaemia, hypercholesterinaemia, súlygyarapodás, anorexia, flatulencia, náyninger, hasmenés, hányás, fáradtság, étvágytalanság, hányás, székrekedés, ödéma, ritkán májenzim emelkedés, izmies izérfáradás. Tejsavas acidosis nagyon ritka (0,03 eset/1000 betegévi).

### A forgalomba hozatali engedély száma

Avandamet 2/500: EU/1/03/258/004-006

Avandamet 2/1000: EU/1/03/258/007-009, EU/1/03/258/013

Avandamet 4/1000: EU/1/03/258/010-012, EU/1/03/258/014

Az Avandamet készlet díja EU. tér. közt. 70%-os támogatással.

Avandamet 2/500 mg filmtabletta 1890 Ft.

Avandamet 2/1000 mg filmtabletta 2236 Ft.

Avandamet 4/1000 mg filmtabletta 3613 Ft.

Részletes információkért kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást, vagy forduljon képviselőnkhez:

1124 Budapest, Csörös u. 43. MOM Park, Gesztenyés Torony • Tel.: (06-1) 225-5300 • Fax (06-1) 225 5302 • www.gsk.hu

érvényesül. A kisebb mértékű hyperinsulinaemia miatt az elhízás, a hypoglykaemiás reakciók és a késői atheroscleroticus szövődmények kifejlődésének kockázata egyaránt kisebb.

A gliquidon az egyetlen szulfanilurea, amelyik veseelégtelenségben is adható.

## 2.2. Glinidek

A 90-es évek során a szulfanilurea-vegyületektől eltérő kémiai szerkezetű inzulinotrop gyógyszerek jelentek meg. Egyik csoportjukat az ún. meglitinid család tagjai képezik Ezen csoport első képviselője a repaglinid volt, s NovoNorm néven került forgalomba. A nateglinid aminosavszármazék Starlix néven került a gyógyszertárakba. Mindkét vegyület szinte azonnali, de rövid ideig tartó inzulinszekréció-fokozódást okoz, amelynek mértéke függ a kiindulási vércukorszinttől is. Ennek köszönhetően e készítmények jelentősen mérsékelik a posztprandiális vércukorszint-emelkedést, ugyanakkor ritkábban okoznak késői hypoglykaemiát. Hatásuk kinetikája a gyors hatású inzulinanalógokhoz hasonlítható (szokás is „analóg” tablettaként hivatkozni rájuk). Az „aktuális” hatásból következik, hogy bevételük közvetlenül az étkezés előtt történhet – amennyiben egy főétkezés időben csúszik vagy kimarad, úgy a tablettá bevétele is ehhez igazítható (ill. kihagyható). Mindez a cukorbeteg számára flexibilisebb életmódot biztosít.

A glinid-készítmények szulfanilureákkal szembeni előnyös tulajdonságait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A glinidek monoterápiában akár első szerként alkalmazhatók azokban a betegekben, akikben kifejezett az inzulinszekréciós zavar, és emiatt a posztprandiális vércukorértékek szembetűnően magasak. Nagy betegpopulációban végzett felmérések szerint a glinidek a posztprandiális vércukorszintet szignifikánsan nagyobb

mértékben csökkentették, mint pl. a glibenclamid-készítmények. Ugyanakkor szignifikánsan kevesebb hypoglykaemiát okoztak – a jobb HbA<sub>1c</sub>-szint ellenére. Jól kombinálhatók nem szekretagóg készítményekkel. A glinideket metforminnal együtt adva a HbA<sub>1c</sub>-szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint bármelyik szerrel végzett monoterápia esetén.

## 2.3. Dipeptidil-peptidáz-4-gátlók

Több mint három évtizeddel ezelőtt megfigyelték már, hogy a per os bevitt szénhidrát – ugyanolyan mértékű vércukorszint-emelkedés mellett – jobban fokozza az inzulinelválasztást, mint az intravénásan adott glukóz. Ennek oka az, hogy a per os bevitel több olyan bélhormon (ún. inkretin) szekrécióját is fokozza, amelyeknek inzulin-szekretagóg hatásuk van. Így született meg az 1970-es évek elején az inkretin elmélet.

A legfontosabb bélhormonok a GLP-1 és a GIP. Hatásuk csökkent 2-es típusú diabetesben. A bélhormonok igen rövid ideig tartózkodnak a keringésben, mert a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) enzim lebontja e vegyületeket. Inkretin-szerű, DPP-4-rezisztens anyagok (pl. exanidid) hatékonyan bizonyultak, de csak injekciós formában adagolhatók, ami limitálja alkalmazásukat.

Legújabbban olyan vegyületeket fejlesztettek ki, amelyek szelektíven gátolják a DPP-4 enzimrendszert, és így elnyújtják a GLP-1 hatását. Ezen készítményekkel 3-as fázisú vizsgálatok befejezés előtt vannak. Az eredmények szerint az enzimgátlók szignifikánsan növelik az inzulinszekréciót, ezenkívül béta-sejt-regenerációt fokozó képességük is van. Érdekes megfigyelés, hogy DPP-4-gátló kezelés mellett új béta-sejtek képződését is megfigyelték, s a neogenezis a pancreas nem-endokrin állományában történt. Az eredmények alapján remélhető, hogy az orális antidiabetikus készítmények palettája hamarosan egy új, hatékony vegyületsoporttal bővül.

# OSTEOPOROSIS, OSTEOMALACIA, HYPERPARATHYREOSIS

Dr. Lakatos Péter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

## Osteoporosis

Az osteoporosis a csontszövet szerves és szervetlen állományának csökkenésével járó betegség, amelynek során a csont minősége is károsodik, szerkezete statikai szempontból romlik, és ez a szilárdságának csökkenésével, a csonttörési kockázat növekedésével jár. A fejlett országok lakosságának 7–10%-a szenved a betegségben. Magyarországon közel 900000 embert érint.<sup>1</sup> Hazánk-

ban évente 80000–100000 csonttörés következik be a csontritkulásnak köszönhetően, amelyek közül kiemelendők a csípőtáji törések a fél éven belüli 15–20%-os mortalitással.

Alapvetően két csoportra oszthatjuk az osteoporosisokat: korral járó vagy primer, illetve más betegség, állapot következtében kialakuló szekunder osteoporosisok. Az öregedési folyamatokhoz társuló csontvesztésnek két formája van. A nők esetében a korai menopauzá-

ban az ösztrogénhiány következtében felszaporodnak a csontbontó citokinek a csontszövetben, aminek eredményeképpen fokozott csontreszorpció indul meg. A késői menopauzában az ösztrogénhiány csökkent bélből való kalciumfelszívódással és fokozott vesén keresztüli kalciumvesztéssel jár. Mindez a keringésben csökkenő kalciumkoncentrációt eredményez, ami viszont a parathormon (PTH)-elválasztást stimulálva szekunder hyperparathyreosishoz vezet, ezzel tovább fokozva a csontbontást. Az ösztrogén hiánya egyébként csökkenti az osteoblast aktivitást is, így a csontképzés is csökken, amely ezáltal nem képes kompenzálni a gyorsuló csontvesztést. Érdekes megfigyelés, hogy az ösztrogének a férfiakban is fontos szerepet játszanak a csontszövet integritásának megőrzésében, csakúgy, mint ahogy az androgének is a nők esetében. Meg kell azonban jegyezni, hogy az egyén élete folyamán kialakuló ún. csúcs-csonttömeget és az idősebb korban bekövetkező csontvesztés sebességét kb. 60–70%-ban genetikai faktorok és 30–40%-ban környezeti tényezők befolyásolják.

Az osteoporosis diagnosztikája az anamnéziszelfevétel és a fizikális vizsgálat mellett három módszerre alapozódik: az oszteodenzitometriára, a röntgen- és a laboratóriumi vizsgálatra.<sup>2</sup> Az osteodenzitometria alkalmas a csonttömeg nagy pontosságú mérésére (precizitás: 1–3%), azonban nem alkalmas annak eldöntésére, hogy az esetleges csökkenést vagy növekedést mi okozza. Ennek hangsúlyozása rendkívül fontos, mert ezzel megelőzhetjük, hogy csupán egy csontsűrűségmérés alapján osteoporoticusnak diagnosztizáljunk és kezeljünk valakit. A csökkent csontdenzitású személy betegségének felderítésére segítséget nyújt a röntgen. Ez a módszer az elterjedt közhittel szemben nem alkalmas a csontmennyiség becslésére, viszont nagy segítséget nyújthat a differenciáldiagnosztikában a röntgenképen látható patognosztikus jelekkel (Looser-zóna osteomaláciában, subperiosteális felrostozódás hyperparathyreosisban, fónatos csont Paget-kórban stb.). A laboratóriumi vizsgálatok sem adnak információt a csonttömege vonatkozóan, de az elkülönítő kórismézés fontos elemét képezik. Segítségükkel mérhető a csontépítés és a csontbontás foka, fény derülhet fokozott csontvesztést okozó hormonális (thyreogen, hypogonad stb.), gasztrointesztinális (bélreszekció, malabsorpció, gyulladásgalós bélbetegség, hepatogén stb.) vagy hematológiai (myeloma multiplex, mastocytosis stb.) betegségekre.

A szekunder osteoporosisok kezelésében mindig az alapbetegség kezelendő elsődlegesen. A korrall járó osteoporosis esetében számos kezelési mód áll napjainkban rendelkezésre.<sup>3</sup> Lényeges, hogy az összes gyógyszeres terápia csak akkor lehet hatékony, ha megfelelő a beteg kalciummal és D-vitaminnal való ellátottsága. Magyarországon a napi kalciumbevitel kb. 500 mg szemben az ideális 1000–1500 mg-mal. Amennyiben a megfelelő mennyiséget a beteg nem fogyasztja el természetes táplálék formájában, úgy azt gyógyszeresen kell pótolni. D-vitaminból napi 400–1000 NE adandó. Amennyiben a vesefunkció beszűkült vagy a beteg nem

kellően reagál a kolekalciferolra, hidroxilált forma (1-alfa-hidroxi- vagy 1,25-dihidroxi-kolekalciferol) alkalmazása válik szükségessé.

A női hormonokkal kapcsolatban sok új adat vált ismertté az utóbbi években. Ezek részben arra utalnak, hogy a nőihormon-pótló kezelés fokozhatja a kardiovaszkuláris események, az emlőrák és a stroke kockázatát, míg a csonttörések és a colon-carcinoma rizikója csökken. Felmerült az is, hogy inkább a gesztagnén, mint az ösztrogén komponens lenne ezért a felelős, illetve az is, hogy ezek az eredmények mások lennének, ha az eddiginél fiatalabb populáción, kisebb hormonadagokkal megismételnék a vizsgálatot. Addig is, amíg ezek az adatok rendelkezésre állnak, nőihormon-pótló kezelést olyan korai menopauzás osteoporoticus betegeknél adjunk 5 évnél nem hosszabb ideig, akiknek menopauza szindrómája van és nincs kardiovaszkuláris betegsége. Fontos szempont az is, hogy lehetőleg a gesztagnént ne szisztémásan, hanem csak lokálisan alkalmazzuk.

A szintetikus tibolon reális alternatívája a menopauzás hormonkezelésnek. Jól csökkenti a menopauzás tüneteket és 50%-kal redukálja a csigolyatörések kockázatát. A szelektív ösztrogénreceptor-modulátor raloxifen a csigolyakompressziós rizikó 50%-os mérséklése mellett kb. 70%-kal csökkenti az emlőrák incidenciáját, és valószínűleg kedvezőek a kardiovaszkuláris hatásai is, de biztosan nem olyan negatívak, mint a klaszikus nőihormon-pótló kezelése. A biszfoszfonátok a legerélyesebb antireszorptív szerek, amelyekkel a törési kockázat 25–70%-os csökkenése érhető el, a vertebrales és non-vertebrales lokalizációban. Jelenleg heti és havi egyszeri alkalmazásban állnak rendelkezésre, de rövidesen az évi egyszeri adagolás is elérhető lesz. A kalcitonin elsősorban olyan akut csigolyakompresszióban alkalmazandó, ahol a gyors reszorpciócsökkentés mellett a fájdalomcsillapítás is cél, illetve azon betegeknek ajánlott, akiknek az előző gyógyszerek ellenjavallat vagy mellékhatás miatt nem adhatók.

A stroncium ranelát részben gátolja a csontbomlást, részben fokozza a csontképzést, 36–70%-kal csökkenti a csonttörések veszélyét. Olyan betegeknek ajánlható, akiknek a csontsűrűsége jelentősen csökkent, de a csontreszorpciója csak mérsékelten fokozott. Akiknek viszont többféle gyógyszeres kezelés mellett is tovább csökken a csontsűrűsége és tovább törnek a csontjai, a teriparatid javasolható, amely tisztán csontanabolikus hatásával jelentősen növeli a csonttömeget és 50–90%-kal mérsékli a törések kockázatát.

Anabolikus androgéneket ma már csak hypogonad férfiak esetében használunk az osteoporosis kezelésére. Ugyanakkor a tiazidok csontra kifejtett kedvező, csonttörési kockázatot csökkentő hatását igyekszünk kihasználni azáltal, hogy az osteoporoticus és hipertóniás betegeknél tiazidtartalmú antihypertenzív szert adjunk. A gyógyszeres kezelés mellett legalább ilyen fontos az osteoporoticus betegek fizioterápiás kezelése, mert a beteg mozgáskészségét javíthatjuk és esetleges fájdalmait csökkenthetjük ezzel a kezelési móddal.



## Osteomalacia

Az osteomalacia D-vitamin hiányában alakul ki, amikor a csontszövet mineralizációja zavart szenved.<sup>4</sup> A D-vitamin-hiány lehet veleszületett rendellenesség következménye vagy szerzett. Gyermekkorban rachitis, felnőttkorban osteomalacia a neve. A 65 éve feletti lakosság 50–70%-a D-vitamin-hiányos Magyarországon. A szervezet D-vitamin-ellátottságát tükröző szérumban 25-OH-kolekalciferol (normálérték: 30–65 ng/ml) 15–30 ng/ml közötti koncentrációja osteoporosishoz, 15 ng/ml alatti szintje osteomaláciához vezet.

Az osteomalaciában a beteg gyengeségre, bizonytalan járásra és izomfájdalmakra panaszkodik. Súlyos formákban görcskészség jelentkezhet, esetleg tetániás görcsök léphetnek fel. Rachitisre az elmaradt növekedés, a deformálódott csontok a jellemzők. Különösen igaz ez a koponya (caput quadratum), a medence („kártyaszív” alakú medence) és az alsó végtagok (ó-láb) csontjaira. A szegycsont és a bordák határán lévő porcállomány felszaporodhat és kialakul a „rachitises olvasó”.

Röntgenfelvételen a csöves csontok kortikálisának elvékonyodása és a kortikálisokra merőleges, törést utánzó pseudofracturák, ún. „Looser-zonák” megjelenése látható. Ha ezek szimmetrikusak, úgy Milkman-szindrómának nevezzük. Osteomalaciában hypocalcaemia és hypophosphataemia alakul ki, valamint csökken a vizelettel kiválasztott kalcium és foszfát mennyisége. Szekunder hyperparathyreosis alakul ki emelkedett szérumban alkalikus foszfátáz aktivitás kíséretében, a 25-OH-kolekalciferol szintje csökken.

Szerencsére hazánkban a rachitis az egyébként is nagyon ritka veleszületett formákon kívül alig fordul elő. Ennek az a magyarázata, hogy a csecsemők és a gyermekek a betegség megelőzése céljából napi 400–600 NE D-vitamint kapnak. Időskorban a D-vitamin-hiány gyakori, mivel az idősök keveset tartózkodnak a szabad levegőn, így a napon is, és ezért a bőrben kevés kolekalciferol képződik, különösen télen. A már kialakult osteomalacia kezelése nagy D-vitamin-adagokat igényel. A kezdő adag általában napi 20–50000 E, amit azonban csak rövid ideig szabad alkalmazni, és néhány nap után át kell térni a napi 1000–3000 NE dózis alkalmazására. A D-vitamin ugyanis zsírban oldódik, raktározódik és túladagolás esetén hypercalcaemiával és hyperphosphataemiával járó intoxikációt okozhat. A kezelést végezhetjük hidroxilált D-vitamin-származékokkal is, amennyiben krónikus vesefunkció zavart vagy elégtelen kolekalciferol hatást észlelünk. A D-vitamin adása mellett kalciumban gazdag étrendet és napi 1–2 g kalcium adását is javasoljuk. Meg kell említeni, hogy a manapság divatos multivitaminok is tartalmaznak D-vitamint, ami önmagában is vagy pl. szolárium kezeléssel kiegészítve D-vitamin-intoxikáció forrása lehet. A D-vitamin-kezelés hatása elmaradhat, ha egyúttal magnéziumhiány is fennáll, vagy glükokortikoidokat, esetleg bizonyos antiepileptikumokat adunk egyidejűleg.

## Hyperparathyreosis

A primer hyperparathyreosis a parathyreoideák adenomatosus (80–85%), hyperplasiás (15–20%), ritkán carcinomás (1–2%) megbetegedése, amelynek során a feedback regulációtól autonóm módon függetlenül a szükségesnél több PTH termelődik.<sup>5</sup> Szekunder hyperparathyreosisban olyan alapbetegség (pl. krónikus veseelégtelenség, felszívódási zavar stb.) áll a háttérben, amely csökkenti a szérumban kalciumszintjét, és ezáltal fokozódik a PTH-szekréció. Tercier hyperparathyreosisban a hosszan tartó szekunder hyperparathyreosis válik autonómmá. A primer hyperparathyreosis a diabetes mellitus és a hyperthyreosis után a harmadik leggyakoribb endokrin betegség, incidenciája 20–40/100000, azaz Magyarországon minimum évi 2000 esettel kellene számolnunk. Ehhez képest mindössze 500–600 eset válik ismertté, ami rávilágít a tennivalókra.

A primer (és tercier) hyperparathyreosisban szenvedő betegek lehet vese szindrómája (polyuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, krónikus veseelégtelenség), csont szindrómája (osteoporosis, kis traumára bekövetkezett törések, Recklinghausen-betegség), de lehet gyakori pancreatitis, ventricularis ulcusa, ritmuszavara, hypertóniája vagy akár hangulatzavara is. Szekunder hyperparathyreosisban az alapbetegség tünetei dominálnak.

Primer hyperparathyreosisban röntgennel szubperiosteális eróziók, ciszták láthatók, miközben a csontok kortikálisja elvékonyodik, áttűnőbbé válik. Gyakran észlelhető acro-osteolysis is. Az osteitis fibrosa cystica generalisata Recklinghauseni csak az esetek kevesebb mint 1%-ában található meg. Ettől függetlenül cisztózus képletek gyakran láthatók a legkülönbözőbb csontokon, de elsősorban a csöves csontok epiphysisében, a kézközépcsontokban és ujjpercekben, a medencében és a koponyán. A laboratóriumi adatok hypercalcaemia mellett emelkedett szérumban PTH-t, hypophosphataemiát, nem ritkán nagyobb alkalikus foszfátáz aktivitást mutatnak. A vizelettel való kalciumürítés fokozott, a tubuláris foszfátreabszorpció csökken.

A kezelés primer és tercier hyperparathyreosisban műtéti, amelyet megelőznek a lokalizációs vizsgálatok. Ezek csak az esetek 60–70%-ában adnak pontos felvilágosítást az adenoma helyéről. Lényeges, hogy mindig parathyreoidea-műtétben jártas sebészrel operáltassuk betegeinket a nagyobb sikerességi ráta és a ritkább szövődményarány érdekében. Az esetleges (többszörri) műtéti sikertelenség esetében megpróbálkozhatunk biszfoszfonátokkal a szérumban kalcium csökkentésére, azonban a leghatékonyabbnak a kalciumszensorreceptorra ható cinacalcet bizonyult (ennek egyelőre csak parathyreoidea-carcinoma esetében van regisztrált indikációja). Szekunder hyperparathyreosisban az alapbetegség kezelésére kell koncentrálni a terápiás tevékenységünket. Fontos még, hogy a hyperparathyreosisoktól elkülönítsük a familiáris hypocalciuriás hypercalcaemiát, amelyet a kalciumszensor funkcióvesztő mutációja okoz. Hypercalcaemiával és emelkedett PTH-szinttel

jár, azonban relatíve csökkent vizelet kalciumürítés kíséri, és műteni nem ajánlatos.

## Irodalom

1. **Poór G, Kiss C, Szilágyi M és mtsai:** Prevalence of vertebral deformity in Hungary: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Orv Hetil* 1997; **138(42):** 2647-2652.
2. **Favus MJ (ed):** Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th edition, ASBMR, Washington DC, 2003.
3. **Guyatt G, Adachi J, Cranney A és mtsai:** Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; **23:** 495-579.
4. **Szűcs J:** Rachitis, osteomalacia, In: Lakatos P (szerk): A kalciumháztartás és a csontszövet anyagcserebetegségei. Medicina, Budapest, 1999; **405-409.**
5. **Holló I:** Primer hyperparathyreosis, In: Lakatos P (szerk): A kalciumháztartás és a csontszövet anyagcserebetegségei. Medicina, Budapest, 1999; 257-275.

## HYPERCALCAEMIA, HYPOCALCAEMIA, HYPERCALCIURIA

*Dr. Takács István*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

A szérumkalciumszint a szervezet egyik legszigorúbban szabályozott értéke. Az emberi szervezet 1–2 kg kalciumot tartalmaz, ennek ellenére a D-vitamin, a parathormon, a csontváz, a gasztrointesztinális rendszer és a vesék bonyolult együttműködésének eredményeképp a szérumkalciumérték 2,25–2,65 mmol/l közötti szűk tartományban változik. A normális tartományt meghaladó, illetve az azt el nem érő értékek esetében – laboratóriumi okok kizárását követően – minden esetben diagnosztikus erőfeszítéseket szükségesek a kiváltó ok megkeresésére.

Hypercalcaemiát több tucatnyi betegség okozhat (1. táblázat), de az esetek több mint 90%-ában primer hyperparathyreosis vagy rosszindulatú megbetegedés áll a háttérben.<sup>1</sup> Ritka, de patomechanizmusa miatt külön említést érdemlő kórkép a kalcium-szenzor receptor inaktivációs mutációja, amely heterozigóta formában enyhe hypercalcaemiával és hypocalciuriával, homozigóta genotípus pedig súlyos újszülöttkori hyperparathyreosisal jár (familiáris hypercalcaemiás hypocalciuria, FHH). A familiárisan öröklődő formák mellett leírtak újonnan kialakuló mutációkat is.<sup>2,3</sup> Hyperalbuminaemia, súlyos dehidráció vagy kalciumot kötő paraprotein miatt kialakuló pseudohypercalcaemia ritka és könnyen diagnosztizálható állapot.

A hypercalcaemia szinte valamennyi szervrendszert érinti. A tünetek kialakulása függ a szérumkalciumszint nagyságától és az emelkedés sebességétől is. Ezért például 3 mmol/l-es szérumkalciumszint mellett, ha az lassan alakult ki, a beteg tünetmentes lehet. Gyors emelkedés ugyanekkora érték mellett jellemzően számos tünettel és panasszal jár. Az általános tünetek gyengeség, fáradékonyság, étvágytalanság, székrekedés és bizonytalan hasi fájdalom. Gyakoriak a pszichés eltérések, szorongás, depresszió, kognitív diszfunkció,

személyiségváltozás.<sup>4</sup> Ezek összefüggése a hypercalcaemiával csak retrospektív módon igazolható, ha a kalciumérték normalizását követően a pszichés státusz is helyreáll. Súlyos hypercalcaemiában, ritkán, kóma is kialakulhat. Kardiovaszkuláris eltérések közül a QT idő rövidülése arányos a hypercalcaemia fokával. 3 mmol/l feletti értékek esetén kialakulhat AV-blokk, bradycardia, kamrai aritmia.<sup>5</sup> A hypertonia gyakorisága nő nagyobb kalciumérték mellett, de a vérnyomásérték nem normalizálódik minden esetben a szérumkalciumértékkel együtt. Gasztrointesztinális megbetegedések közül a székrekedés a leggyakoribb tünet, majd minden esetben megfigyelhető a hypercalcaemia kiváltó okától függetlenül. Emellett mérsékelt emelkedik a pepticus fekély és – súlyos hypercalcaemiában – az akut pancreatitis gyakorisága is.<sup>6</sup> A vese működését több ponton befolyásolja a szérum kalciumszintjének változása. Csökken a vese koncentrációképesége, a betegek 20%-ában polyuria, polydipsia alakul ki. 3,0 mmol/l feletti értékek reverzibilis GFR-csökkenéshez vezetnek.<sup>7</sup> Nephrocalcinosis kialakulását követően a folyamat irreverzibilissé válik. Vesekövesség a hyperparathyreosisok 20%-ában alakul ki, ami jellemzően kétoldali és recidiváló.

A hypercalcaemia kezelése egyrészt a kalciumérték csökkentésére, másrészt a kiváltó ok megszüntetésére irányul. Az oki kezelés primer hyperparathyreosis esetén, az esetek döntő részében, műtéti megoldást jelent. A granulomatosus betegségek közül a tuberculozis és a sarcoidosis, a malignus megbetegedések közül a lymphomák esetében a betegség „szokásos” kezelése mellett glükokortikoid adása indokolt. Amennyiben ez hatásosnak bizonyul, a kisebb szérumkalciumérték fenntartásához folyamatos adagolás (20–40 mg prednison naponta) szükséges. Mérsékelt, 3,0 mmol/l alatti, tüneteket nem okozó hypercalcaemiában elegendő a

kalciumszegény étrend betartása és a szoros obszerváció. FHH-ban a hypercalcaemia általában enyhe, terápiát nem igényel. Tünetek és 3,0 mmol/l feletti érték esetén kombinált tüneti kezelés szükséges. Ennek első lépése a fokozott diuresis biztosítása, rendkívül szoros kontroll mellett. Kezdetben óránként 200–300 ml izotóniás sóoldat adandó, majd annyi folyadékot kell bejuttatni, amivel fenntartható az óránkénti 100–150 ml diuresis.<sup>8</sup> Vízhajtóként csak kacsdiuretikum adható! Thiazid típusú vízhajtók szigorúan ellenjavalltak hypercalcaemiában, mert csökkentik a kalciumürítést, ezért tovább növelik a szérumszintjét. A vizelettel való kalciumvesztés serkentése mellett a csontból történő felszabadulást is befolyásolhatjuk. Kalcitonin adása im. vagy sc. módon, 6 óránként 4–8 IU/kg adagban mérsékelten (0,3–0,5 mmol/l) csökkenti a szérumszintjét. Ez a hatás az első 48 órában mutatkozik, majd csökken.<sup>9</sup> Ez a két nap azonban nagy segítséget jelent a kezelésben, mert éppen ennyi idő után kezd megjelenni az iv. adott biszfoszfonátok hatása. Jelenleg két fajta iv. adható biszfoszfonát érhető el. Ezeket döntően a malignóma miatt kialakuló hypercalcaemiában használjuk. A pamidronat három egymást követő napon, napi 30 mg infúzióban, lassan, min. két órán keresztül adva a betegek több mint 70%-ában normalizálja a kalciumértéket kettő-négy hétig.<sup>10</sup> A zoledronat hosszabb ideig, akár 6 hétig hatásos a betegek közel 90%-ában. A 4 mg-os infúziót min. 15 perc alatt kell beadni.<sup>11</sup> Ismert vesekárosító mellékhatásuk miatt mindkét gyógyszer esetében a veseparamétereket ellenőrizni kell.

A gallium-nitrát részben a parathormon elválasztásának csökkentésével, részben az osteoclastok működésének gátlásával csökkenti a szérumszintjét. Naponta egyszer 200 mg/m<sup>2</sup> iv., öt napon keresztül adva körülbelül 10 nap alatt normalizálja a szérumszintet a betegek 70%-ában. Ez a hatás 10–14 napig marad fenn.<sup>12</sup>

Azoknál a betegeknél, akiknél társbetegségük miatt a forszirozott diuresis veszélyes vagy lehetetlen, a hemodialízis jelent átmeneti segítséget. Inoperábilis parathyreoida carcinómában és a nagy kockázat miatt nem műthető primer hyperparathyreosisban a kalcium-szenzor receptoron keresztül ható calcimimetikus anyag a cinacalcet (per os 30–180 mg/nap) jöhet számításba.

A valódi hypocalcaemia megállapításához ismerni kell a szérumalbumin vagy az ionizált kalcium értékét (norm. 1,0–1,3 mmol/l). Gyakran fordul elő, hogy a szérumszint alacsony összkalcium-szintje nem valódi hiányt mutat, hanem az alacsony albuminszint következménye, mivel a kalcium 40%-a albuminhoz kötött. Az albuminérték normáltartomány alá csökkenése a következő összefüggés szerint befolyásolja a szérumszintjét: 10 g/l albumincsökkenés 0,2 mmol/l szérumszint-csökkenést eredményez. Vagyis 20 g/l albuminérték mellett mért 2,0 mmol/l-es kalciumérték nem tükröz hypocalcaemiát. Valódi hypocalcaemia oka lehet fokozott kalciumvesztés, csökkent felszívódás a belekből és gátolt felszabadulás a csontokból (2. táblázat). Klinikailag észlelt kalciumhiány-

### 1. táblázat. Hypercalcaemia okai

- Fokozott csontreszorpció
  - Primer hyperparathyreosis
  - Tumorok
  - Hyperthyreosis
  - Paget-kór
  - Immobilizáció
  - „A”-vitamin-túltengés
- Fokozott kalciumfelszívódás a bélrendszerből
  - Fokozott kalciumbevitel
    - Tej-alkáli szindróma
    - Veseelégtelenség
  - „D”-hypervitaminosis
    - Túlzott D-vitamin-fogyasztás
    - Granulomatous betegségek
    - Malignus lymphomák
- Egyéb okok
  - Gyógyszermellékhatás
    - Lithium, thiazid vízhajtó, theophyllin-intoxikáció, parenterális táplálás
  - Pheocromocytoma
  - Mellékvese-elégtelenség
  - Rhabdomyolysis – akut veseelégtelenség
  - Familiáris hypocalcaemiás hypercalcaemia

### 2. táblázat. Hypocalcaemia okai

- Fokozott kalciumvesztés, kalcium megkötése a szervezetben
  - Hyperphosphataemia
  - Akut pancreatitis
  - Osteoblasticus csontmetasztázis (pl. prosztatata-, emlőtumor)
  - „Éhes csont” szindróma
  - Csak az ionizált kalcium mennyisége csökken
    - Komplex képződése az ionizált kalciummal – citrát, laktát, foszfor
    - Akut respiratoricus alkalózis
- Csökkent kalciumfelszívódás
  - D-vitamin-hiány
- Gátolt felszabadulás a csontokból
  - Hypoparathyreosis
  - Hypo- és hypermagnesaemia
  - Fluormérgezés
  - Biszfoszfonát mellékhatása
  - Cinacalcet mellékhatása
- Egyéb okok:
  - Szepszis
  - Súlyos égés
  - Műtét utáni állapot
  - Kemoterápia (cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin)

ban gyakran ezek a mechanizmusok keverednek, mert egy kalciumvesztéshez vezető folyamatot a szervezet még képes lehet kompenzálni. Jó példa erre a szepszis,<sup>13</sup> a súlyos égés vagy a krónikus veseelégtelenség. Krónikus veseelégtelenségben a hyperphosphataemia kalciumkicsapódáshoz, a romló D-vitamin-aktiváló képesség a kalciumfelszívódás csökkenéséhez, a nem hatékony PTH-fragmensek mennyiségének növekedése a csontból történő kalciummobilizálás romlásához vezet. Az „éhes csont” szindróma parathyroidectomia vagy hosszan fennálló metabolikus acidosis kezelése, igen ritkán hyperthyreosis miatti thyroidectomia után kialakuló átmeneti hypocalcaemia, amely kalcium adásával jól kezelhető.<sup>14</sup> A magnéziumhiány a PTH-rezisztencia fokozódásán és a PTH-elválasztás csökkentésén keresztül okozhat hypocalcaemiát.<sup>15</sup> Ritka, nehezen diagnosztizálható állapot, mikor az ionizált kalcium mennyisége csökken, miközben az összkalcium értéke lényegében nem változik. Vagyis szoros értelemben véve nem alakul ki hypocalcaemia, de annak tüneteit észlelhetjük. Akut respiratorikus alkalózisban, amely a pánikroham típusos jele lehet, a kalcium kötődése az albuminhoz fokozódik, ezért az ionos kalcium mennyisége csökken. Nagy mennyiségű vér adása esetén – máj- vagy veseelégtelen betegeknel, szepszis vagy sokk miatti laktacidózisban – a vértérszűrtvényben lévő citrát komplexet képez az ionizált kalciummal csökkentve annak mennyiségét.<sup>16</sup> A foszarnet (vírusellenes szer) ugyancsak komplexet képez az ionizált kalciummal.

Hypocalcaemia klinikai tüneteinek súlyossága alapvetően az ionizált kalcium mennyiségével arányos, de befolyásolja a sav-bázis állapot, a magnézium, a kálium, és az epinefrin koncentrációja is. Az akut hypocalcaemia fokozza a perifériás neuromuskuláris ingerlékenységet. A szájkörüli izmok rángását, kéz- és láb paresztéziákat, carpo-pedal spazmust vagy akár generalizált tetaniát okozhat.<sup>17</sup> Hypocalcaemiában előfordulhat konvulzív görcsroham tetania nélkül is. A ritkán megjelenő extrapyramidalis jelek nem a neuromuskuláris ingerlékenység fokozódásával, inkább a bazális ganglionok elmeszesedésével mutatnak összefüggést.<sup>18</sup> A myopathia a D-vitamin-hiányban kialakuló hypocalcaemiára jellemző. Pszichés változások az emocionális instabilitástól, a depresszióig át a valódi pszichózisig terjedhetnek. Az intellektuális változások, a mentális retardáció gyermekkorban irreverzibilis, de a felnőtteknél kialakuló demencia, az esetek felében, reverzibilisnek bizonyul. A bőr durva, száraz, hiperpigmentált lehet.<sup>19</sup> A szemén cataracta és súlyos hypocalcaemiában papilloedéma alakulhat ki.<sup>20</sup> Akut hypocalcaemiában a szívizom ereje reverzibilisen csökken, a QT idő megnyúlik, de malignus szívritmuszavar ritkán alakul ki.<sup>21</sup>

Enyhe, tünetmentes hypocalcaemia (ionizált Ca >0,8 mmol/l) nem igényel kezelést, csupán az étrendi kalciumbevitel 1 g-ra történő emelése javasolt. A tünetekkel járó, akut hypocalcaemia azonban azonnali kezelést igényel (ionizált Ca <0,7 mmol/l). Ellátása a

kiváltó októl független, míg a krónikus kezelést a kiváltó ok határozza meg. Az akut ellátás első lépése a kalcium iv. pótlása, 100–200 mg kalciumot (1–2 g kalcium-glukonát) kell lassan, 10–20 perc alatt beadni. Ez csak 2–3 órára emeli meg a szérumkalciumszintet, ezért lassú infúziót kell bekötni (0,5–1,5 mg kalcium/tkg/óra), amíg a per os kezelés hatása kifejlődik.<sup>22</sup> A kezdeti per os kezelést 1000 mg kalcium és 0,25–0,5 µg/nap kalcitriol. Ennek hatása már néhány óra múlva megfigyelhető. Kivételt jelent az „éhes csont” szindróma, ekkor több kalcium adandó, a hypoparathyreosis, melyben az aktivált D-vitamin szükséges adagja akár a szokásos többszöröse lehet, és a hyperphosphataemia, amely speciális kezelést igényel. A kezelés célja az alsó normális határérték elérése. A kezelés szigorú laboratóriumi kontrollt igényel. A magnéziumértéket minden esetben ellenőrizni kell, hypomagnesiaemiában annak iv. pótlása szükséges. D-vitamin-hiány miatti hypocalcaemiában a 25-OH-D3 értékének normalizálása a cél kolekalciferollal. Kalcitriol vagy alfakalcidol adása csak vesebetegség esetén indokolt. Hypoparathyreosisban a kalciumszint emelésére, a kalcium mellett, D-vitamin-származékok alkalmasak, ebben a speciális esetben a dihidrotachysterol is alkalmazható. A korán kialakuló hypercalciuria ellen thiazid típusú vízhajtó adható, szoros laboratóriumi kontroll mellett.

A hypercalciuria diagnózisa nem teljesen egyértelmű, de a mindennapi gyakorlat számára a 0,1 mmol kalcium a vizeletben/24 óra/tkg felső határérték ajánlható, ami kortól, nemtől függetlenül alkalmazható.<sup>23</sup> E fölötti érték esetén kell keresnünk a fokozott kalciumürítés okát. Ez bizonyos kórképek velejárója lehet, így a primer hyperparathyreosis, a renális tubuláris acidosis distalis formája, az endokrin betegségek közül a hyperthyreosis, az acromegalia, a glükokortikoid-többlet; a vesebetegségek közül a szivacsvese; a csontbetegségek közül a Paget-kór, a gyors csontvesztés és az immobilizáció állhat a háttérben. A iatrogén okok, (pl. D-vitamin-túladagolás) és a diétahibák (pl. extrém mennyiségű kalcium- vagy fehérjefogyasztás és a krónikus sóterhelés) kizárása után állíthatjuk fel az idiopathiás vagy esszenciális hypercalciuria diagnózisát. Az idiopathiás hypercalciuriának két formája van. Az abszorptív formában a bélből történő fokozott kalciumfelszívódást kompenzálja a fokozott kalciumürítés, míg a renális formában a fokozott tubuláris kalcium-visszaszívódás az elsődleges ok. Hypercalciuria, bármilyen okból is jön létre, két betegséget okozhat. Fokozza a kalciumtartalmú vesekő kialakulásának kockázatát és csontvesztéshez vezethet. Mindkét betegség lassan, tünetmentesen alakul ki és kezelése nem könnyű. Éppen ezért a fokozott kalciumvesztés kezelésének időben történő megkezdése feltétlenül szükséges. Szekunder formáknál az alapbetegség kezelése az elsődleges. Idiopathiás abszorptív formában a diétás kalciumbevitel mérsékelt megszorítása, a renális formánál a thiazid adása (25–100 mg) normalizálja a vizelet kalciumtartalmát.<sup>24</sup>

## Irodalom

1. Walls J, Ratcliffe WA, Howell A et al: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein in the investigation of hypercalcaemia in two hospital populations. *Clin Endocrinol* 1994; **41**: 407.
2. Marx SJ, Attie MF, Levine MA et al: The hypocalciuric or benign variant of familial hypercalcaemia: clinical and biochemical features in fifteen kindreds. *Medicine (Baltimore)* 1981; **60**: 397.
3. Pearce SHS, Trump D, Wooding C et al: Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcaemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995; **96**: 2683.
4. Joborn C, Hetta J, Lind L et al: Self-rated psychiatric symptoms in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1989; **105**: 72.
5. Rosenqvist M, Nordenstrom J, Andersson M, Edhag OK: Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1992; **37**: 29.
6. Gardener EC Jr, Hersh T: Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J* 1981; **74**: 197.
7. Levi M, Ellis MA, Bert T: Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcaemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest* 1983; **71**: 1624.
8. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA: Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med* 1981; **50**: 473.
9. Dumon JC, Magritte A, Body JJ: Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcaemia. *Calcif Tissue Int* 1992; **51**: 18.
10. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH et al: Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcaemia. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 134.
11. Major P, Lortholary A, Hon J et al: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 558.
12. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M et al: Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcaemia. *Cancer J* 2006; **12**: 47.
13. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ: Hypocalcemia: A pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001; **37**: 689.
14. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M et al: Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. *World J Surg* 2002; **26**: 1468.
15. Connor TB, Toskes P, Mahaffey J et al: Parathyroid function during chronic magnesium deficiency. *Johns Hopkins Med J* 1972; **131**: 100.
16. Bolan CD, Cecco SA, Wesley RA et al: Controlled study of citrate effects and response to IV calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. *Transfusion* 2002; **42**: 935.
17. Macefield G, Burke D: Parasthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation: Increased excitability of human cutaneous and motor axons. *Brain* 1991; **114**: 527.
18. Soffer D, Licht A, Yaar I, Abramsky O: Paroxysmal choreoathetosis as a presenting symptom in idiopathic hypoparathyroidism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; **40**: 692.
19. Feingold KR, Elias PM: Endocrine-skin interactions: Cutaneous manifestations of pituitary disease, thyroid disease, calcium disorders, and diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 921.
20. Hochman HI, Mejszenkier JD: Cataracts and pseudotumor cerebri in an infant with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1977; **90**: 252.
21. Chopra D, Janson P, Sawin C: Insensitivity to digoxin associated with hypocalcemia. *N Engl J Med* 1977; **296**: 917.
22. Prendiville S, Burman KD, Wartofsky L et al: Evaluation and treatment of post-thyroidectomy hypocalcemia. *The Endocrinologist* 1998; **8**: 34.
23. Peacock M, Robertson W, Nordin BEC: Importance of calcium administration and deprivation on serum and urine calcium in stone-forming and control subjects. *Br Med J* 1967; **469**: 471.
24. Horváth Cs: A hypercalciuria jelentősége a kalcium-anyagszere betegeiben. Akadémia Kiadó, Budapest, 1996.

## A RHEUMATOID ARTHRITIS KORSZERŰ DIAGNOSZTIKÁJA ÉS TERÁPIÁJA

Dr. Poór Gyula

*Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest*

### A rheumatoid arthritis főbb jellemzői

A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, szimmetrikus ízületi destruktíót okozó krónikus gyulladással járó reumatológiai kórkép.

Prevalenciája 0,25–1,5 százalék között változik, incidenciája környezeti és genetikai faktorok által befolyásolt, százezer lakosra nézve hozzávetőlegesen évi 50 új esettel számolhatunk. Magyarországon az RA-s betegek száma 50 és 100 ezer közé tehető. Jóllehet gyermek-

korban és időskorban is előfordul, leggyakrabban a negyedik-ötödik évtizedben kezdődik, elsősorban nőknél (ff:nő arány 1:3).

A betegség az esetek legnagyobb részében a kezeket is érintő szimmetrikus polyarthritisszel indul. A kezdet lehet heves, de kialakulhat nagyon lassan is, akár oligo- vagy monarthrit formájában. Az általános tünetek (fáradtság, hőemelkedés, fogyás, rossz közérzet) mellett jellemző a (főként a kéz kisízületeit érintő) reggeli ízületi merevség. Időskorban gyakoribb az akut kezdet, nagyízületi érintettséggel, sokszor polymyalgia rheumatica-szerű tünetekkel, vállövi és/vagy medenceövi fájdalommal és merevséggel.

A betegség remissziókkal és exacerbációkkal váltakozik, de az ízületek (a kezeléstől és a prognózistól függő sebességgel) lassan tönkremennek, és a következőképpen lágyszövetváltozásokkal együtt különböző deformitások alakulnak ki.

### Diagnózis és prognózis

A betegség diagnózisa az alábbi 7 tünet közül 4 megléte esetén teljesül, az első négynek legalább hat hétig kell fennállnia (ACR-kritériumok): reggeli ízületi merevség; három vagy több ízületi régió gyulladása; kéz ízületeinek gyulladása; szimmetrikus ízületi érintettség; rheumatoid csomók jelenléte; rheumatoid faktor (RF) pozitívitas; radiológiai elváltozások (juxtaartikuláris porózis vagy marginális eróziók).

Az RA laboratóriumi jelei az általános gyulladáshoz tartoznak (emelkedett We, CRP) mellett enyhe anaemia, és az esetek kb. 80%-ában RF-pozitivitás. A szeronegativ forma ritkább és jobb prognózist jelent, ez a forma időskori RA-ban gyakoribb. Az anti-filaggrin (ciklikus citrullinált peptid, aCCP) elleni antitestek jelenléte nagy (90% feletti) specificitást mutat RA-ban, s nagyon korán, akár már 10 évvel a betegség kialakulása előtt kimutathatók a szérumban. Az aCCP-pozitivitás ezen túlmenően rossz prognózisa is utal. Mivel az ACR-kritériumok sokszor csak jóval a betegség kialakulása után teljesülnek, az RA diagnosztikájában az aCCP- és a HLA-vizsgálat (shared epitopot tartalmazó szubtypusok kimutatása) gyakran szükséges. Korszerű képalkotók (MRI, UH) alkalmazása szintén fontos a korai diagnosztikában.

A diagnózis felállítása után a prognózis megállapítása a legfontosabb. Rosszabb lefolyásra hajlamosít az RF-pozitivitás, aCCP-pozitivitás, shared epitopot tartalmazó HLA-allélek jelenléte, korai, perzisztáló magas We és CRP, korai magas betegségaktivitási index, korai funkcionális károsodás, női nem, 3 hónapnál hosszabb perzisztálás, háromnál több ízület gyulladása, metatarsophalangealis vagy nagyízületi érintettség, rheumatoid csomó jelenléte, radiológiai eróziók korai megjelenése és rossz szociális helyzet. A jelen tanfolyam keretén belül a korai arthritisek, így az RA diagnosztikáját és prognosztikáját külön előadás tárgyalja, részletesebben ld. ott.

Az RA elleni hatékony küzdelem legfontosabb elemei a korai diagnosztika, a betegség súlyosságát előrejelző prognosztikai markerek azonosítása, és végül előbbi kettő ismeretében az adekvát és idejekorán elkezdett agresszív (akár biológiai) terápia.

### A rheumatoid arthritis korszerű kezelésének alapelvei

Az RA kutatásában és kezelésében az utóbbi évtized több óriási eredményt hozott: egyfelől felismerték, hogy a korábban évtizedeken át dogmának hitt fokozatos („piramis elvű”) gyógyszereléssel szemben a progresszió megelőzése érdekében a betegséget korán és agresszíven kell kezelni, másrészt az eddigi, pusztán tapasztalatokon alapuló gyógyszereléssel kívül a betegség immunpatogenezisének megismerése révén az eddigiéknél sokkal hatékonyabb specifikus biológiai terápia is rendelkezésre áll.

A gyulladás és a betegség aktivitása éppen a betegség elején a legnagyobb, ekkor célszerű/szükséges az autoimmun folyamatot megfékezni. 6–9 hónapos kezelés a bázisterápia elkezdésében már szignifikánsan nagyobb ízületi károsodást eredményez a korai kezeléshez képest. A korán adekvát bázisterápiával kezelt RA-sok mortalitása is kisebb. Ezek alapján tehát kritikus az arthritis kezdetének első 4 hónapja, ekkor nemcsak a helyes diagnózisnak, de a valószínű prognózisnak is meg kell születnie. Természetesen mindennek előfeltétele, hogy a betegnek el kell jutnia a megfelelő szakellátás szintjére. A bázisterápiás szerek közt elsőként válasz-

1. táblázat. TNF-alfa-gátló szerek jellemzői

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Osztály	Szolúbilis TNF-receptor	Monoklonális antitest	Monoklonális antitest
Szerkezet	TNF-alfa-receptor+ IgG1 humán rekombináns fúziós protein	Egér+humán kiméra anti-TNF-alfa	Humán anti-TNF-alfa
Féléletidő (nap)	4,8	9,5	12–14
Adagolás	25 mg heti kétszer vagy 50 mg heti egyszer sc. injekció	3–5 mg/ttkg iv. infúzió 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente	40 mg kéthetente egyszer sc. injekció
Methotrexat	Nem kötelező	Kötelező	Nem kötelező

tandó szernek a methotrexatot tartjuk (7,5–25 mg/hét), mely jól tolerálható viszonylag csekély számú mellékhatás mellett, a potenciálisan veszélyes hepatotoxicitás és vérképző rendszert károsító hatása miatt azonban rendszeres klinikai és laboratórium ellenőrzés szükséges. Hasonló, de költségesebb készítmény a leflunomid, emellett bázisterápiás szerként használhatjuk a hidroxikloroquint, sulfasalazint, azatioprint, cyclosporin A-t; nemritkán ezek kombinációja szükséges. A bázisterápia mellett lokális (intraartikuláris) vagy szisztémás kortikoszteroid adása is gyakran szükséges, a nemszteroid gyulladásgátlók a tünetek enyhítésében fontosak. Az alapbetegség és tartós szteroidszedés miatt kialakuló osteoporosis Ca- és D<sub>3</sub>-vitamin-pótlást, vagy akár biszfoszfonát-kezelést igényel. A sebészi synovectomiát, arthroplastikát, korrekciós és rekonstrukciós műtéteket ma már egyre korábban alkalmazzuk.

Az évtizedek alatt progrediált RA-sok esetén a gyulladásos aktivitás mérséklésének nehézsége, a gyakori kísérőbetegségek, a beszükkült vesefunkció, a betegek mozgáskészségének jelentős csökkenése, a gasztrointesztinális vérzésekre, valamint az infekciókra való nagyobb hajlam sokszor nehéz feladat elé állítja a kezelőorvost. Az RA-sok várható élettartama 5–10 évvel kevesebb, a fő halálozási ok a kardiovaszkuláris komplikációk és a fertőzések. Minden RA-s, főként az idősek kezelése csapatmunkát igényel: a háziorvos, reumatológus, sebész, pszichoterapeuta, fizioterapeuta, maga a beteg és annak családja is bevonandó az évenkénti-évtizedeken át tartó kezelésbe.

Legújabban a biológiai terápia bevezetése jelentett áttörést a gyulladásos arthropathiák kezelésében. Biológiai terápia az olyan molekulák alkalmazását jelenti, melyet a betegség patogenezisének megismerése révén célzottan (tehát nem empirikusan) fejlesztettek ki és általában biológiai úton állítanak elő, pl. rekombináns módon vagy humanizált antitest formájában.

### **TNF-alfa-gátló biológiai terápia rheumatoid arthritisben**

A TNF-alfa az RA patogenezisében kulcsszerepet játszó citokin, melynek blokkolása kiváló terápiás célpontnak tűnt: ezt a gyakorlat később igazolta. A TNF-alfa gátlására alkalmas szerek kétféle módon hatnak (1. táblázat). A TNF-alfa-ellenes egér-humán monoklonális antitestet (infliximab), illetve a humán TNF-receptor fehérjével fuzionált emberi IgG1-et tartalmazó rekombináns dimer molekulát (etanercept) közel egy időben fejlesztették ki és kezdték alkalmazni. Ezt a teljesen humán anti-TNF-alfa monoklonális antitest (adalimumab) megjelenése követette. A klinikai vizsgálatok alapján a hagyományos terápiára refrakter RA-ban mindhárom TNF-alfa-gátló szer hatékonyan csökkentette a betegség klinikai tüneteit (duzzadt és/vagy nyomásérzékeny ízületek számát, a vvt-süllyedést, a beteg fájdalmát

a vizuális analóg skálán) és javította a funkcionális paramétereiket. Mindezekben túlmenően a radiológiai progressziót megállította vagy lényegesen lassította, sőt egyes betegeken leírták a már kialakult eróziók gyógyulását is. A TNF-alfa-gátlókat az RA leggyakrabban alkalmazott bázisterápiás szeréhez, a methotrexathoz képest vizsgálták és a methotrexat+placebo csoportnál a methotrexat+TNF-alfa-gátló szer csoport mindegyik fent említett paramétere szignifikánsan jobbnak mutatkozott. Újabban az etanercept és az adalimumab monoterápiás alkalmazhatóságát is leírták. A különböző vizsgálatok összesítése alapján a konvencionális szerekre refrakter RA-s betegek durván kétharmada reagál a TNF-alfa-gátló biológiai szerekre. A három szer eltérő szerkezete és így hatásmechanizmusa megerősíti azt a tapasztalatot, miszerint az egyik TNF-alfa-gátló szerrel szembeni rezisztencia nem jelenti automatikusan a másikkal szemben mutatott rossz választ. Bár a legtöbb országban a TNF-alfa-gátlók a hagyományos terápiára rezisztens betegek számára vannak fenntartva, a klinikai vizsgálatok alapján az RA korai szakaszában adott biológiai kezelés kiemelkedően hatásos.

Összehasonlító vizsgálat mind ideig nem történt, mindhárom szer hatékonysága, a reagáló betegek aránya és a mellékhatásprofil nagyjából egyforma. A szer kiválasztásánál így a különböző adagolási mód (1. táblázat) kerülhet előtérbe, így elsősorban az orvos, illetve szakszemélyzet és a beteg preferenciája, az adott szerrel szerzett tapasztalat, a beteg lakhelyének távolsága, kooperabilitás, injekció otthon vagy rendelőben történő adásának lehetősége stb. érvényesül. Fontos megjegyezni, hogy a TNF-alfa-gátló szer nem kuratív, a szer elhagyása után a betegség rendszerint hosszabb-rövidebb idő után ismét fellángol. Mindazonáltal jelentős azon betegek száma is, akik néhány évvel a TNF-alfa-blokád után is remisszióban vannak.

A TNF-alfa-gátló szerek alkalmazására jellemző mellékhatások közül kiemelendő az injekciós vagy infúziós reakció, ritkán allergia/anafilaxia (főként a nem teljesen humán fehérjéknél), fertőzések, ezek közül is kiemelendő a latens tbc reaktiválódása, illetve opportunista infekciók, szisztémás lupus erythematosushoz (SLE) vagy demielinizációs betegséghez, sclerosis multiplexhez hasonló tünetek megjelenése, szívelégtelenség romlása. Limfoproliferatív betegség megjelenése és a TNF-alfa-gátlás összefüggése kérdéses. Antinukleáris antitestek gyakran, anti-DNS antitestek ritkábban megjelennek a TNF-alfa-gátlóval kezeltékben, ez önmagában nem indokolja a kezelés megszakítását. Általában hangsúlyozandó, hogy a TNF-alfa-blokád mellékhatásai ritkák, sokszor reverzibilisek (SLE-szerű tünetek), és gondos szűréssel (fennálló tbc, infekció, szívelégtelenség kizárása) megelőzhető. Mivel azonban akármilyen ritkán is, de súlyos mellékhatás potenciálisan előfordulhat, a kezelés centrumokban, felkészült szakszemélyzet irányításával történik.

## 2. táblázat. Az RFSZK-irányelvek kivonata a TNF-alfa-gátlók alkalmazhatóságára vonatkozóan RA-ban

### Javallatok

- RA biztos diagnózisa
- A hagyományos bázisterápia ellenére (methotrexat, leflunomid) a betegség tartósan magas aktivitású (megfelelő mérőszámmal dokumentálva)
- és/vagy radiológiai progressziót (objektív módszerrel) mutat
- vagy a terápiát toxicitás miatt folytatni nem lehet

### Előszűrések

- Betegtájékoztató, beleegyezés
- Laboratóriumi vizsgálatok: teljes vérkép, vizelet, elektrolitok, májfunkció, antinukleáris (ANA) és anti-DNS antitest
- Tuberkulózis kizárása
- Fizikális vizsgálat és mellkas-rtg
- Tuberkulinteszt
- MTX adásának/adhatóságának igazolása

### Ellenjavallatok

- Akut vagy krónikus infekció
- Demielinizáló betegség vagy SLE
- Tisztázatlan hematológiai betegség
- Limfoproliferatív betegség gyanúja
- NYHA szerinti III-IV. stádiumú szívelégtelenség
- Aktív/latens tuberkulózis
- Malignus megbetegedések 10 éven belül
- Terhesség/szoptatás

### Monitorozás

- 3 havonta ízületi aktivitás mérése
- Mellékhatások klinikai monitorozása
- Laborvizsgálat mellékhatás gyanúja esetén
- Hatásosság megítélése 3 hónap, illetve 1 év után az aktivitás csökkenése, radiológiai progresszió lassulása alapján

## Biológiai terápia alkalmazhatósága a hazai gyakorlatban

Magyarországon az eddig említett három TNF-alfa-gátló adható a kijelölt centrumokban, a szer adására a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium (RFSZK) irányelvei vonatkoznak (2. táblázat). Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) 2006. március 1-től érvényes rendelete alapján olyan RA esetén, ahol a betegség tartósan aktív, hagyományos terápia nem használt/nem adható és/vagy jelentős radiológiai progresszió van, a centrum orvosa 100%-os támogatással írhat etanerceptet, infliximabot vagy adalimumabot. Juvenilis idiopathiás arthritiben etanercept adható támogatással. SPA-ban, APs-ban biológiai terápia OEP-támogatása egyedi méltányosság alapján kérvényezhető. Várható, hogy rövid időn belül mindhárom szer mindegyik fenti indikációban OEP-támogatással elérhető lesz. Biológiai terápia adását általában először egy évre tervezzük, a folytatás egyedi (hatásosságtól, tolerálhatóságtól, szer elérhetőségétől stb. függően).

## Ígéretes biológiai terápiás készítmények a rheumatoid arthritis kezelésében

A gyulladással járó ízületi betegségek, főként az RA patogenezisének egyre jobb megismerésével a TNF-alfa

mellett számos más terápiás célpont is körvonalazódott. Ezek közül az IL-1-receptor-antagonista anakinra már a klinikai gyakorlat része, s bár hatása elmarad a TNF-alfa-gátlókéval, az újabb IL-1-gátló szerek fejlesztése folyamatban van. A B-sejt-gátló anti-CD20 monoklonális antitest (rituximab) szintén ígéretes, főként TNF-alfa-blokádra refrakter RA-ban. A kostimulációt gátló CTLA4-Ig fúziós protein vagy az anti-IL-6-receptor antitest hatásossága a kezdeti vizsgálatok alapján összemérhető a TNF-alfa-gátlókéval. Mindezeket túl számos új molekula kifejlesztése és klinikai vizsgálata zajlik. A biológiai terápia eddigi eredményessége és perspektívája alapján felsejlik a gyulladásos reumatológiai betegségek terén elérhető teljes remisszió lehetősége is.

## Irodalom

- A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium Módszertani Levele. Magyar Reumatológia 2004; 44: 1.
- Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE et al: The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 819-836.
- Nash PT, Florin TH: Tumour necrosis factor inhibitors. Med J Aust 2005; 183: 205-208.
- Rojkovich B, Poór Gy: A rheumatoid arthritis prognosztikai tényezői. Orv Hetil 2002; 143: 2019-2026.



# A KORAI ARTHRITISEK DIAGNOSZTIKÁJA

Ifj. Dr. Gergely Péter

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A 80-as évek reumatológiájának egyik legfontosabb felismerése volt, hogy az arthritisek idejekorán történő diagnosztizálása, a prognózis megállapítása és a mielőbbi megfelelő terápia elindítása kiemelt fontosságú az ízületi destrukció megakadályozása szempontjából. Az arthritisek differenciáldiagnosztikájának legfontosabb eleme a rheumatoid arthritis (RA) kizárása vagy megerősítése; ma már egyértelmű, hogy az RA késői felismerése és nem kellően agresszív kezelése nemcsak a beteg életminőségét rontja, de az élettartamot is szignifikánsan megrövidítheti. A jelen összefoglaló a korai arthritisek, elsősorban az RA diagnosztikájának és prognosztikájának jelentőségét és az erre lehetőséget biztosító módszereket tekinti át.

## A rheumatoid arthritis jelentősége, különös tekintettel a korai esetekre

A rheumatoid arthritis ismeretlen etiológiájú, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, szimmetrikus sokízületi gyulladás, mely az ízületek fokozatos tönkremenetelével és nemritkán extraartikuláris tünetekkel jár. A betegséget szerológiailag a rheumatoid faktor (RF) és az újabban felismert citrullinált antigének elleni autoantitestek jelenléte jellemzi. Korábban az RA-t viszonylag jóindulatú betegségnek gondolták, és agresszív bázisterápiát, azaz az immunrendszert és a betegség kimenetelét lényegesen befolyásoló, de számos mellékhatással is bíró kezelést csak a hagyományos nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), szteroidok és fizioterápia után tartottak szükségesnek. Ezzel szemben ma már tudjuk, hogy RA-ban a diagnózis felállítása után 10 évvel a betegek 92%-ának van valamilyen funkcionális fogyatékosága és közel fele munkaképtelen, a várható élettartam 3–10 évvel rövidebb, s a jelentős funkcionális károsodással és a nagyízületek érintettségével járó esetek 5 éves túlélése a kiterjedt koszorúér-betegséghez vagy a IV. stádiumú Hodgkin-kórhoz hasonlítható. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy a gyulladás és az ízületi progresszió az első két évben a legnagyobb, így az érdemi beavatkozásra is éppen ekkor van lehetőség.

A tanulmányok alapján a korán elkezdett bázisterápia, főként a methotrexat-kezelés jelentősen lassítja a progressziót, javítja a betegek életminőségét és a mortalitást, különösen a rossz prognózisú esetekben. A

klinikai vizsgálatokban korainak általában a 2 éven belül kezdődött RA-t tartják, a gyakorlatban az ún. korai arthritis ambulanciákon a 12 hétnél nem hosszabb ideje fennálló ízületi gyulladást tekintik korainak. Fentiek alapján nyilvánvaló, hogy az RA megerősítése vagy kizárása a korai arthritisek differenciálásának sarkalatos pontja, emellett számos más arthritis korai felismerése is sorsdöntő lehet, így pl. az infekt arthritisnél a megfelelő antibiotikus terápia elindítása életmentő lehet!

Az arthritisek elleni hatékony küzdelem tehát három pilléren nyugszik: a korai diagnosztizáláson, beleértve az egyéb reumatológiai betegségek kizárását; a betegség súlyosságát előrejelző prognosztikai markerek azonosításán; és végül az előbbi kettő ismeretében az adekvát és idejekorán elkezdett terápián, beleértve a legújabb biológiai terápiát is.

## A korai diagnosztika problematikája

A korai felismerés és kórjósolat még a gyakorlott reumatológus számára is sokszor nehézséget jelent. Az RA diagnózisának alapjául még ma is az Amerikai Reumatológiai Kollégium hét klasszifikációs kritériumából négy megléte szolgál: reggeli ízületi merevség, a kezek érintettsége, legalább három ízület arthritise, szimmetrikus ízületi érintettség, rheumatoid csomó jelenléte, radiológiailag igazolt juxtaartikuláris osteoporosis és/vagy erózió, RF szeropozitivitás. Ezen kritériumok alapján azonban a néhány hete fennálló polyarthritis esetén legtöbbször lehetetlen az RA kimondása, mivel az első négy kritériumnak legalább 6 hétig kell fennállni, rheumatoid csomót vagy eróziót pedig általában csak többhetes vagy inkább hónapos fennállás esetén látunk.

A problémát tovább nehezíti, hogy az arthritises betegek legtöbbször eleve későn kerülnek a háziorvoshoz, s így még később a reumatológushoz. Az RA kezdeti tünetei lehetnek aspecifikusak, így a fáradékonyság, polyarthralgia (egyértelmű synovitis nélkül), reggeli ízületi merevség, láz, magas süllýedés egyéb betegségekben is előfordul. A korán elkezdett NSAID és/vagy szteroid-terápia a tüneteket elnyomhatja, a kezdeti laboratóriumi és radiológiai jelek gyakran negatívak. Általánosságban igaz, hogy a korai arthritisek és a rheumatoid arthritis jelentőségét sem a lakosság, de még az orvostársadalom sem ismeri kellőképpen.

### 1. táblázat. A mono/polyarthritisek differenciáldiagnosztikája

#### Gyulladásos arthropathiák

- Rheumatoid arthritis
- Juvenilis idiopathiás arthritis
- Poszt-virális arthritisek
- Arthritis psoriatica
- Reaktív arthritis
- Bechterew-kór (SPA)
- Enteropathiás arthritis
- Kószvény
- Álkószvény (CPPD arthritis)

#### Egyéb gyulladásos arthropathiák:

- Szeptikus arthritis, szubakut bakteriális endocarditis
- Polymyalgia rheumatica
- Paraneoplasztikus szindrómák
- Sarcoidosis

#### Kötőszöveti betegségek

- SLE
- Progresszív szisztémás szklerózis
- Behcet-kór
- Sjögren-szindróma
- Polyarteritis nodosa
- Kevert kötőszöveti betegség
- Nem differenciált autoimmun betegség és overlap szindrómák

#### Nem gyulladásos egyéb arthropathiák:

- Arthrosis
- Lágyrész-reumatizmus, fibromyalgia

### 2. táblázat. Rossz prognózisra hajlamosító tényezők RA-ban

#### Laboratóriumi jelek

- Reumatoid faktor pozitivitása
- Anti-filaggrin vagy aCCP antitest pozitívítás
- Bizonyos HLA-allélek jelenléte
- Korai, perzisztáló magas We és CRP

#### Klinikai jelek

- Korai magas betegségaktivitási index
- Korai funkcionális károsodás
- 3 hónapnál hosszabb perzisztálás
- 3-nál több ízület gyulladása
- Metatarsophalangealis érintettség
- Nagyízületi érintettség
- Rheumatoid csomó jelenléte
- Radiológiai eróziók korai megjelenése

#### Epidemiológiai tényezők

- Női nem
- Rossz szociális helyzet

### A korai arthritis ambulanciák jelentősége

A fenti problémakör felismerése után az arthritisek minél előbb történő diagnosztizálása érdekében több országban már a 90-es években elkezdődött a korai arthritis ambulanciák létrehozása, hazánkban 2004-ben alakultak meg az ún. Arthritis Centrumok. Természetesen ezek csak akkor működhetnek hatékonyan, ha az arthritises beteg időben eljut az ambulanciára, ezért kiemelkedően fontos a háziorvos-reumatológiai szakellátás-speciális reumatológiai ellátás (korai arthritis ambulancia) hálózatának koordinált együttműködése. A korai arthritis ambulanciák által (az egyéb reumatológiai járóbeteg-ellátáshoz képest többletként) biztosított lehetőségek:

- Korai arthritises betegek soron kívüli (de legalábbis az átlagos várakozásnál hamarabb történő) fogadása.
- Speciális (immunológiai, molekuláris és képalkotó) vizsgálatok, ld. később.
- Adekvát, pl. biológiai terápia alkalmazása.

A korai arthritis ambulanciák eddigi tapasztalatai kedvezőek, általánosságban elmondható, hogy a centrumokba utaltak esetén a hagyományos reumatológiai ellátáshoz képest:

- A beutalt akut polyarthritises betegek száma jelentősen megnő és az ízületi tünetek kezdete és a reumatológushoz jutás között eltelt idő rövidebb.
  - A korai arthritisek diagnózisa hamarabb megszületik, a betegek nyomon követése révén a kezdeti diagnózis szükség esetén módosítható.
  - A rheumatoid arthritisesek kezelése a diagnózistól számítva szignifikánsan hamarabb elkezdődik.
  - Az arthritises betegek munkaképtelensége jelentősen csökken (pl. Svédországban két év alatt az addigi 41%-ról 21%-ra).
  - A korai arthritises betegek regisztrálása, egységes elvek szerinti gondozása, kezelése, nyomon követése újabb jelentős tudományos adatokat szolgáltat.
- A hazai Arthritis Centrumok a korai arthritisek ellátásán túl a régebb óta fennálló esetek megoldásában is segítséget nyújtanak, amennyiben azok diagnosztikai

problémát jelentenek, vagy a hagyományos bázisterápiára refrakterek és biológiai terápiát igényelnek.

### A gyulladáshoz arthropathiák korai differenciál-diagnosztikája és prognosztikája

A korai arthritisekből sokféle betegség fejlődhet ki. Ausztriai tapasztalatok alapján korai arthritises betegek egyéves követése után 65%-ban rheumatoid arthritis (RA) volt kimondható, míg a betegek 15%-ánál továbbra is nem differenciált arthritis diagnózisa szerepelt. A fennmaradó esetekben egyéb differenciált betegség, pl. spondylitis ankylopoetica, reaktív arthritis, arthritis psoriatica, szisztémás lupus erythematosus vagy más kötőszöveti betegség fejlődött ki, vagy az ízületi tünetek elmúltak. Az ízületi gyulladás rendkívül sok betegségnek lehet részjelensége (1. táblázat).

A legújabban felfedezett szerológiai markerek, a citrullinált antigének elleni autoantitestek (anti-illagrin, anti-ciklikus citrullinált peptid, aCCP) már az RA kialakulása előtt akár 10 évvel is kimutathatók. Az aCCP-pozitivitás pozitív prediktív értéke (>0,9) RA-ban kiemelkedően magas és specifitása (>90%) egyedülállóan jó, a rheumatoid faktorhoz hasonlítható szenzitivitása mellett. Az aCCP nemcsak korai marker, de jelenléte rosszabb prognózisra is utal.

Egyes HLA-allélek megléte alapján is valószínűsíthető a korai arthritisekből kialakuló betegség, főként az RA-ra jellemző, ún. „shared epitópok” (HLA DRB1\*0101, \*0102, \*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*0410, \*1001) jelenléte, ill. spondylitis ankylopoetica (SPA) esetén a HLA-B27-pozitivitás lehet diagnosztikus értékű. Háromnál több duzzadt ízület, a metacarpophalangealis (MCP) ízületek ún. összenyomási tesztjének pozitivitása, 30 percnél hosszabb reggeli ízületi merevség, ízületi tünetek 6 hétnél hosszabb fennállása, magas gyulladáshoz laboratóriumi jelek (vörösvérsejt-süllyedés, C-reaktív protein) és RF szeropozitivitás RA-ra utalnak. A betegnél éjszaka jelentkező derék/keresztcsonttáji fájdalom SPA gyanúját kelti fel. Fennálló pikkelysömör és RF-negativitás esetén arthritis psoriaticára kell gondolnunk. Előzetesen zajlott gyomor-bél rendszeri és/vagy urogenitális fertőzés reaktív arthritis lehetőségére hívja fel a figyelmet. Az arthritis mellett jellegzetes autoantitestek (ANA és aDNS: SLE, UIRNP: MCTD, Scl-70: PSS) és klinikai tünetek (pl. pillangó-erythema: SLE, szem- és szájszárazság: Sjögren-szindróma), valamint egyéb laboratóriumi jelek (pl. leukopenia: SLE) együttesen keltik fel az adott szisztémás autoimmun betegség gyanúját.

A korszerű képalkotók közül az MRI és az UH lehet hasznos a korai eróziók és az ízületi vaszkularizáltság

megítélésében. Széleskörű elterjedésüket az MRI viszonylag magas ára, a standardok hiánya és az értékelés szubjektív volta (UH) gátolja.

A reumatológusnak el kell döntenie, hogy rheumatoid arthritisszel vagy egyéb arthropathiával áll-e szemben. Utóbbi esetben vagy maga kezdi el a megfelelő kezelést, vagy (pl. hepatitis C vírus-asszociált arthritissel) a megfelelő helyre utalja a beteget. Amennyiben fennáll az RA diagnózisa, a következő kérdés annak eldöntése, vajon mennyire lesz destruktív a betegség. Az utóbbi években több rossz prognózisra utaló laboratóriumi és klinikai marker is ismertté vált (2. táblázat).

### Teendők korai arthritis esetén

Korai arthritis esetén elsőként az arthritis ellátása (NSAID, szteroid, ízületi punkció és/vagy intraartikuláris szteroid) és egyidejűleg a diagnosztikus lépések elindítása szükséges. Korai arthritis ambulancián a hagyományos röntgen- és rutin laborvizsgálatok mellett aCCP-vizsgálat is elvégzendő, s prognosztikus kérdés esetén HLA DRB1 tipizálás is szükséges lehet. Az RF továbbra is használatos marker és diagnosztikus kritérium RA-ban, de tudatában kell lenni az álpozitivitás gyakori előfordulásának pl. májbetegségekben, polymyalgia rheumaticában vagy tumorokban. Az RA igazolása után a legfontosabb a prognózis megállapítása. A korai arthritisek elkülönítésében az RF és aCCP meghatározás, a HLA-tipizálás, és modern képalkotók mellett természetesen az egyéb arthritisek diagnosztizálásához szükséges vizsgálatoknak, így a rutin laboratóriumi és radiológiai vizsgálatoknak, részletes immunserológiai diagnosztikának, synovialis és kristályanalízisnek, mikrobiológiai diagnosztikának is rendelkezésre kell állni. Jóllehet az újabb markerek jelentősen megkönnyítik az RA diagnosztikáját, fontos hangsúlyozni, hogy a beteg sorsa főként azon múlik, hogy idejekorán kerül-e a házi-, majd szakorvoshoz, s időben elkezdik-e a megfelelő terápiát.

### Irodalom

- **Cush JJ:** Remodeling a rheumatology practice to facilitate early referral. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; **31:** 591-604.
- **Machold KP, Nell V, Stamm T, Aletaha D, Smolen JS:** Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; **18:** 282-8.
- **Quinn MA, Emery P:** Are early arthritis clinics necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; **19:** 1-17.
- **Visser H:** Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; **19:** 55-72.

# Új standard a myeloma multiplex kezelésében



Korábbi kezelésen (pl: kemoterápián, őssejt transzplantáción, thalidomid kezelésen vagy egyéb kezelésen) átesett myeloma multiplexes betegek részére kijelölt intézmények haematológus szakorvosa által a Velcade 2006 január 15.-étől

**100%-os TB támogatással rendelhető.**

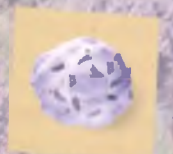
## A Velcade hatásmechanizmusa



A VELCADE az első proteasoma-gátló gyógyszer.



A VELCADE a proteasoma gátlásával megakadályozza bizonyos regulátor fehérjék lebontását.



A proteasoma-gátlás befolyásolja a sejten belüli többszörös jelátvitelt.



A regulátor fehérjék megváltozott működése elősegíti a daganatsejtek apoptózisát.

\* meghatározott centrumok haematológus szakorvosa a 32/2004. (IV.26) ESZCSM rendelet 4. §-a (9) bek.-ben foglaltak szerinti EUM-PM közös közlemény 9.y) pontja szerint

**VELCADE**  
bortezomib 3,5 mg por oldatos injekcióhoz  
**INNOVATÍV TUDÁS, KÜLÖNLEGES HATÁS**

**JANSSEN-CILAG**  
a Johnson & Johnson company

H-2045 Törökbálint, Tó park  
Tel.: 06-23-513-858 Fax: 06-23-510-939  
E-mail: janssen@jnjhu.jnj.com

VELCADE 3,5 mg por oldatos injekcióhoz  
**Minőségi és mennyiségi összetétel:** 3,5 mg bortezomib (mannit-bórsav-észter formájában) injekciós üvegenként. **Terdápis javallatok:** A Velcade monoterápiában javallt olyan előrehaladott myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére, akik korábban legalább egy terápiás próbálkozáson estek át, és már részesültek csontvelő-transzplantációban, vagy arra alkalmatlanok. **Ellenjavallatok:** Bortezomib, bőr illetve bármely segédanyag iránti túlérzékenység. Súlyos májkárosodás. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nagyon gyakori (>1/10): thrombocytopenia, anaemia, neutropenia, étvágy csökkenés, perifériás neuropathia, fejfájás, paraesthesia, dyspnoe, nausea, diarrhoea, hányás, constipatio, kiütés, myalgia, fáradtság érzet, pyrexia. **Gyakori (>1/100 <1/10):** herpes zooster, pneumonia, bronchitis, sinusitis, nasopharyngitis, herpes simplex, leukopenia, lymphopenia, izgatottság, zavartság, depressio, szédülés (kivéve a vertigo), ízérzés zavara, polyneuropathia, dysaesthesia, hypoaesthesia, tremor, hypotensio, phlebitis, hypertensio, köhögés, rhinorrhoea, abdominális fájdalom, dyspepsia, abdominális distensio, szájnálkahártya ulceratio, erythema, periorbitális oedema, urticaria, izomgörcsök, arthralgia, csontájdalmak, izomgyengeség, veseelégtelenség, dysuria, fokozott izomtónus, influenza-szerű tünetek, perifériás oedema, mellkasi fájdalom, emelkedett laktát dehidrogenázszint.  
**Kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírásának teljes szövegét!**  
**100%-os TB támogatással rendelhető** korábbi kezelésen (pl. kemoterápián, őssejt transzplantáción thalidomide kezelésen vagy egyéb kezelésen) átesett myeloma multiplexes betegek részére kijelölt intézmények haematológus szakorvosa által a 32/2004. (IV.26) ESZCSM rendelet 4. §-a által a (9) bekezdésben foglaltak szerinti EUM-PM közös közlemény 9.y) pontja szerint.  
**Bürtökgyógyászati ár: 307 273 Ft.**

# ÚJABB LEHETŐSÉGEK AZ IDÜLT LEUKAEMIÁK KEZELÉSÉBEN

Dr. Benedek Szabolcs

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

## Krónikus lymphoid leukaemia (CLL)

A CLL szerzett, klonális malignus limfoproliferatív betegség, amelyre a viszonylag érett, azonban funkcióképtelen kis lymphocyták proliferációja és felhalmozódása jellemző. A sejtek a csontvelőben, vérben, nyirokszervekben, végül az extralymphaticus szövetekben szaporodnak fel. Az esetek 95%-ában a B-lymphocyták, 5%-ában T-lymphocyták alkotják a kóros sejtvonalat.

### Előfordulás

A leggyakoribb leukaemia-forma, incidenciája 3–5/100000 lakos/év. Az időskor betegsége, a betegeknek csak 10%-a 50 év alatti. Magyarországon évi 300–400 új beteggel kell számolni.

### Diagnózis

Alapvető kritérium a vérben az  $5 \times 10^9$ /liter feletti lymphocytaszám.

A lymphocyták többsége morfológiai eltérést nem mutató kis lymphocytá, a vérkenetben sérülékeny sejtekből keletkezett ún. Gumprecht-árnyékok láthatók.

A perifériás vérsejtek immunfenotípusának meghatározása (FACS) diagnosztikus értékű.

A csontvelő-hisztológia a lymphoid infiltráció eloszlása alapján prognosztikailag hasznos adatot nyújthat.

Nyirokcsomó szövettani vizsgálata fakultatív, differenciáldiagnosztikai jelentősége lehet.

### Differenciáldiagnosztika

A B-sejtes CLL elkülönítendő:

1) A CLL-variánsoktól (prolymphocytás leukaemia, hajas sejtes leukaemia stb.)

2) Nem-Hodgkin-lymphomák leukaemiás változataitól (follikuláris, köpenysejtes, marginális zóna lymphoma stb.)

A CLL stádiumbeosztása: 1. táblázat

A CLL prognosztikai tényezői

Az elmúlt évtizedben általánossá vált hatásos, a teljes remisszió lehetőségét rejtő kezelési eljárások birtokában elengedhetetlen, hogy az adott betegség prognózisát, kockázatát és a túlélési esélyeket minél jobban megismerjük. Az új prognosztikai tényezők vizsgálata napjainkban kiterjedt kutatás tárgyát képezi.

Rég ismert, hogy a CLL klinikai lefolyás és túlélés szempontjából két csoportra osztható: egy akár több évtizedes túlélésű, lassan progresszív és egy rapid lefolyású, néhány éves túlélésű csoportra. Az új prognosztikai tényezők a két betegségrcsoport elkülönítését szolgálják.

A jelenleg leggyakrabban alkalmazott, a betegség stádiumától független prognosztikai tényezők:

- kromoszómaaberrációk,
- CD 38 antigén expressziója,
- Zap 70 fehérje expressziója,
- IgVh gén mutációja,
- szérumbéta2-mikroglobulinszint,
- lymphocytaszám-kettőződési idő,
- génprofil-meghatározás.

1. táblázat. A CLL stádiumbeosztása

Stádium		Átlagos túlélés (évek)
Kis rizikójú	lymphocytosis	15
Közepes rizikójú		9
– I.	lymphocytosis, lymphadenomegalia	
– II.	lymphocytosis, hepato/splenomegalia	5
Nagy rizikójú		
– III.	lymphocytosis, anaemia (HB < 11 g/l)	2
– IV.	lymphocytosis, thrombocytopenia (< $100 \times 10^9$ )	2

## Kezelés

### A kezelés indikációja

- III–IV. Rai-stádium,
- autoimmun anaemia, thrombocytopenia,
- csontvelő-elégtelenség, pancytopenia,
- progresszív lymphocytosis,
- fokozódó, tünetet okozó lymphadeno-splenomegalia,
- B-tünetek megjelenése: fogyás, láz, izzadás.

### Elsődleges kezelések

• Fludarabin (FL) monoterápia: adenin-nukleotid analog antimetabolit, amely orális vagy iv. kúrák formájában átlagosan hat alkalommal adandó. A korábbi kezelési eljárásokkal összehasonlítva jobb tolerancia, kevesebb mellékhatás, nagyobb remissziós arány érhető el vele, azonban a túlélést egyértelműen nem nyújtja meg.

- Chlorambucil (CLB) monoterápia:
  - indikáció: ha az FL ellenjavallt, illetve palliatív kezelés;
  - adagolás: orálisan, intermittálva, nagy vagy közepes dózisban.
- Ciklofoszfamid orális, illetve iv. adagolás:
  - indikáció: CLB-intolerancia esetén, illetve salvage kezelésként.

A klasszikus kombinált citosztatikus kúraszerű kezelések eredményei nem jobbak, mint amit nagy dózisú CLB-terápiával el lehet érni.

A leghatásosabb első vonalbeli kezelés jelenleg a fludarabin + ciklofoszfamid (FC) kombináció. Adásával részleges remisszió 80%-ban, komplett remisszió 50%-ban érhető el.

### Össejt-transzplantáció

- Az allogén (testvérdonoros) össejt-transzplantáció az egyedüli kuratív eljárás.
  - Indikáció: 50 év alatti beteg előrehaladott stádiumban, kedvezőtlen prognosztikai tényezőkkel. A négyéves betegségmentes túlélés 40–60%.
- Autológ transzplantáció: Feltétele, hogy a beteg teljes remisszióban legyen.
  - Indikáció: 70 éves korig, rossz prognózisú esetekben.

### Újabb kezelési lehetőségek

- Monoklonális antitestek alkalmazása, amelyeket egy bizonyos fenotípusú neoplasticus lymphoid sejt felszíni struktúrája ellen fejlesztettek ki.
  - *Rituximab* (CD-20-ellenes antitest): monoterápia formájában kevésbé, fludarabinnal kombinálva igen hatékony, korábban már kezelt betegekben is.
  - *Alemtuzumab* (CD-52-ellenes antitest): Más kezelésre nem reagáló CLL-ben is hatékony, más szerekkel kombinálva is alkalmazzák.

- *Zevalin* (Rituximab+Y90).
  - Radioimmunkonjugátum: A sugárzó anyagot a monoklonális antitest „szállítja” a kóros sejtekhez.
- Összefoglalva, a A CLL kezelésében az elmúlt években szemléleti változás állott be: a palliatív terápiával szemben a nagy rizikójú betegeket intenzív, teljes, akár molekuláris szintű remissziót célzó kezelésben részesítjük. Az új, kombinált kemoimmunterápia nagyobb remissziós rátát, a remisszióba kerülteknél hosszabb túlélést eredményez.

A CLL-t a klonális proliferáció mellett a súlyos immundefektus is jellemzi (a CLL „AIDS-like disease”). Az immunhiányt a kombinált kezelések csak súlyosbítják, ezért a szupportív terápia (fertőzések megelőzése, leküzdése, immunglobulin-pótlás, hemoszubsztitúció) a tumorelles terápiával azonos fontosságú.

### Krónikus myeloid leukaemia (CML)

A CML krónikus klonális mieloproliferatív betegség. Az első olyan malignus kórkép, amelynek citogenetikai markere (Philadelphia-kromoszóma) ismertté vált.

A 9-es és 22-es kromoszóma hosszú karjának reciprok transzlokációja, átcserelődése kapcsán egy új fúziós gén keletkezik, a BCR/ABL gén. Ennek terméke a leukaemia kialakulásában döntő hatású onkoprotein, amely kóros tirozinkináz aktivitása révén a fehérvérsejtvonal regulációtól független proliferációját, az apoptózis (sejthalál) csökkenését okozza. A Philadelphia-kromoszóma vagy BCR/ABL fúziós gén jelenléte a CML diagnózisának alapvető feltétele.

A genetikai eltérések hagyományos citogenetikai eljárással, fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH) és polimeráz láncreakcióval (PCR) mutathatók ki, illetve követhetők a terápia sikerének lemérése céljából.

*Előfordulás:* átlagéletkor 55 év, incidencia: 1,7–2,2/100000 lakos/év.

*A CML lefolyása:* A kórlefolásban három fázis különíthető el:

- 1) krónikus fázis: időtartama átlag 4–5 év;
- 2) akcelerált fázis: túlélés 3–9 hónap, jellemzője: a terápiarezisztencia kialakulása, blasztok megjelenése a csontvelőben;
- 3) blasztos fázis: a vérben több mint 20% blaszt, akut leukaemia klinikumával jár.

*A CML prognosztikai tényezői:*

Hasford-score:

- életkor
- blasztok aránya
- eosinophil, basophil sejtek aránya
- thrombocytaszám
- lépméret

A fentiek jelenléte, illetve hiánya alapján kis, közepes, és nagy rizikójú csoport különíthető el, a háromféle rizikócsoportban az átlagos túlélés 96, 65, 42 hónapra tehető.

Potenciális csontvelő- vagy perifériás őssejtdonorral rendelkező betegek számára a Grathwol prognosztikus pontrendszert fogalmazták meg:

- donortípus,
- betegségfázis,
- recipiens életkora,
- donor-recipiens nemének kombinációja,
- a diagnózis és transzplantáció közti időtartam.

Ha a transzplantációs kockázat kicsi (0–2 score), akkor a beavatkozás mortalitása 20% alatti, ha a rizikó igen nagy, akkor az ötéves túlélés valószínűsége 25% alatti.

#### A CML kezelése

Korábbi kezelési eljárások:

- lépirradiáció: (századforduló), átlagos túlélés 30 hónap,

- busulphan: (1960), átlagos túlélés 45 hónap,
- hidroxiurea: (1970) átlagos túlélés 67 hónap.

1979 óta végeznek rutinszerűen őssejt-transzplantációt CML-es betegekben. 1980-tól kezdve az interferonkezelés volt a választandó terápia. Az imatimib 1998 óta nyert széleskörű alkalmazást.

A korábbi kezeléssel kapcsolatos evidenciák:

- A hidroxiurea túlélési előnyt hozott.
- Az interferon 20 hónappal nyújtotta meg a túlélést.
- Interferon + kemoterápia kombinációja a fentieknél hatásosabb, de toxikusabb.
- Őssejt-transzplantáció egyedüli kuratív eljárás, legjobb a túlélés, ha korán történik.

#### A CML kezelésére adott válasz típusai

1) Komplet hematólogiai válasz (CHR): normális sejtszám, minőségi vérkép és lépméret.

2) Citogenetikai válasz: a Ph-kromoszóma százalékos jelenléte alapján parciális citogenetikai remisszió (PCR), major citogenetikai remisszió (MCR), komplet citogenetikai remisszió (CCR) – ez esetben Ph-kromoszóma nem mutatható ki.

3) Molekuláris genetikai remisszió: BCR/ABL expresszió nem mutatható ki.

Az imatimib mezilát (Glivec) 1998 óta alapvetően megváltoztatta a CML kezelési stratégiáját. A gyógyszer a BCR/ABL tirozinkináz enzimjéhez kapcsolódva gátolja a kóros jelátvitelt és így a leukaemogen effektust. Az első olyan szer, amely a molekuláris defektus

korrekciója révén fejti ki hatását. Adagja 400 mg naponta tablettá formájában, akcelerált és blasztos fázisban pedig 600–800 mg. A kezelést a teljes hematológiai remisszió elérése után is folytatni kell, a gyógyszer elhagyása után csaknem mindig relapszus jelentkezik. CHR: 96%-ban, MCR: 68%-ban, CCR: 15%-ban következnek be. Ezek az eredmények szignifikánsan jobbak, mint amelyeket a korábbi interferon + kemoterápia alkalmazásával lehetett elérni.

A mellékhatások: cytopeniák, folyadékretenció, izomfájdalmak kevésbé súlyosak, mint a korábbi kezelési csoportban.

A terápiás hatás nyomon követése időszakos csontvelő, egyre inkább háromhavonkénti vérvizsgálattal történik, FISH, ill. kvantitatív PCR-módszer alkalmazásával. Az utóbbi segítségével  $10^6$  sejt közül is kimutatható egy BCR/ABL pozitív leukaemiás sejt.

Imatimibrezisztencia lehet primer és szekunder. Az utóbbi a kezelés folyamán jelentkezik, fokozódik a BCR/ABL expresszió, mutációk alakulnak ki.

Csontvelő-transzplantáció: az egyedüli végleges gyógyuláshoz vezető eljárás. A diagnózist követően mielőbb ki kell jelölni a transzplantációra alkalmas beteget, el kell végezni a rokon donorkeresését, ill. rokon donor hiányában 40 év alatti betegnél az idegen donor keresését.

Az allogén transzplantáció indikációja az imatimib megjelenése óta jelentősen megváltozott. A beavatkozások száma határozottan csökkent. A kedvező feltételek (jó prognosztikai tényezők) mellett végzett allotranszplantáció után az ötéves túlélés 60–80%, idegen donor esetén is 60% körüli. A transzplantációval kapcsolatos mortalitás azonban még most is jelentős: 15–20%. Nehéz a döntés imatimibterápia után molekuláris remisszióban lévő beteg esetén: a kockázatos transzplantáció vagy a gyógyszeres kezelés választandó-e.

Támpont lehet a következő ajánlás: ha van donor és a transzplantációs prognózis kedvező, őssejtkezelés javasolt. Ugyancsak transzplantáció ajánlott az imatimibre nem jól reagáló vagy rezisztens betegeknek.

Összefoglalva, a CML kezelésében ma az első választandó szer az imatimib. Az, hogy a túlélést meghosszabbítja-e még nem mérhető le. Hatása nagy valószínűséggel nem kuratív, hiszen csak az esetek egy részében eredményez teljes molekuláris szintű remissziót. Rezisztencia kialakulása esetén újabb, más hatásmechanizmusú tirozinkináz-gátlók állnak rendelkezésre. Az őssejtkezelés változatlanul az egyedüli kuratív eljárás.



**EPREX<sup>®</sup>**  
epoetin alfa

DAGANATOS BETEGEK ANÉMIAJÁNAK  
HATÉKONYABB KEZELÉSÉRE

# Anémia

## AZ ERITROPOETIN, AMELY NÖVELI A DAGANATOS BETEGEK TÚLÉLÉSÉT

- a kezelés hatására javul a betegek túlélési esélye<sup>1</sup>
- az EPREX<sup>®</sup> kezelés kiszámítható és kontrollálható Hb választ biztosít<sup>2</sup>
- világszerte a legtöbb kezelt beteg<sup>3</sup>
- több mint egy évtizedes klinikai tapasztalat

**Az Eprex 10 000 injekció fecskendőben  
100%-os TB támogatással\* rendelhető**

krónikus anémia kezelésére a terápiás haemoglobin célérték (13 g/dl) eléréséig

- here daganat ciszplatin kezelése idején
- myeloma multiplex és mérsékelt malignitású non-Hodgkin lymphoma kezelése során
- ovarium daganat platinabázisú kemoterápiája mellett
- emlődaganat adjuváns, neoadjuváns vagy első vonalú kemoterápiás kezelése mellett kijelölt intézmény meghatározott haematológus vagy klinikai onkológus szakorvosa
- FIGO II/B-III/B stádiumú cervix daganat radioterápiája, radiokemoterápiája előtt és alatt
- II. és III. stádiumú fej-nyaki daganat radioterápiája, radiokemoterápiája előtt és alatt kijelölt intézmény meghatározott sugárterápiás szakorvosa
- kissejtes tüdődaganat citosztatikus kezelése során kijelölt intézmény meghatározott klinikai onkológus vagy tüdőgyógyász szakorvosa

*Eprex 10 000 injekció fecskendőben Epoetinum alfa 0,0840 mg (10 000 NE) [humán rekombináns erythropoietinum]*

**Terápiás javallatok:** Relatív vagy abszolút szérumban eritropoetin-hiányból eredő állapotok kezelésére, mint például: non-myeloid daganatos betegek - subcutan vagy krónikusan kialakult mérsékelt vagy súlyos fokú, de nem életveszélyes - anémiajának megelőzése és kezelése, amikor a jelenleg alkalmazott sebész-, radio- és kemoterápiás módszerekkel teljes gyógyulás vagy tartós túlélés érhető el, megővendő a beteget a polycythaemiás szövődményektől.

**Ellenjavallatok:** Nem kontrollált hipertensio. A készítmény bármelyik komponensével szembeni túlérzékenység. Azok a betegek akik bármely okból nem kaphatnak antitrombotikus profilaxist.

**Gyógyszerkölcsönhatások:** Ha az Eprex-et ciklosporinnal együtt adják, a ciklosporin vérszintjét monitorozni kell.

**Mellékhatások:** "Influenza-szerű" tünetek, mint pl. szédülés, álmoság, láz, fejfájás, izületi- és izomfájdalmak, gyengeség és fáradékonyság léphetnek fel, különösen a kezelés kezdetén. A kezelés során felléphetnek bőrreakciók az injekció helyén. Az Eprex-kezelés során kialakuló leggyakoribb mellékhatás a vérnyomás dóziszfüggő emelkedése vagy a már meglévő hypertonia súlyosbodása. Normál vagy alacsony vérnyomású betegek egyedül esteleiben hipertóniás krízis encephalopathia-szerű tünetekkel (pl. fejfájás, zavartság) és generalizált tonusos görcsrohamok léphetnek fel.

1) Littlewood TJ J Clin Oncol 2001, 19:2865-74; Waters JS et al. J Clin Oncol 2002 15; 20 (7)

2) Perrison, EHA Abstract 507, Hematol J (2004)

3) Galthersburg Oncology Drugs Advisory Committee meeting, 4 May 2004

\*32/2004. (IV.26.) ESZCSM rendelet 4. §-a (9) bek. e 9. o) pontja szerint

A készítmény rendelése előtt kérjük olvassa el a részletes Alkalmazási előírást!



**JANSSEN-CILAG**  
a Johnson & Johnson company

H-2045 Törökbálint, Tó park  
Tel.: 06-23-513-858 Fax: 06-23-510-939  
E-mail: janssen@jn.hu.jnj.com

ORION BIOTECH



# IDÜLT BETEGSÉGEKHEZ TÁRSULÓ ANAEMIA (ACD, ANEMIA OF CHRONIC DISORDERS)

Dr. Benedek Szabolcs

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Krónikus infekció okozta gyulladásához, immunpatológiai betegségekhez, malignus tumorokhoz társuló anaemia. Az anaemiát immunpatológiai betegségek esetében nem hemolízis, tumorok esetében nem csontvelő-infiltráció és/vagy vérzés okozza.

Előfordulás: a valódi vashiányos vérszegénység után a leggyakoribb anaemia-forma, az összes anaemiák közel egyharmadát teszi ki.

Patogenezis: az anaemia kialakulásában számos, részben még tisztázatlan tényező játszik szerepet. A vasregulációt irányító, a közelmúltban felfedezett fehérjék funkciójának ismerete új adatokkal szolgált a patogenezis felderítéséhez.

## 1. A vasanyagcsere zavara

a) A pusztuló vörösvérsejtekből felszabaduló vas a gyulladás által aktivált macrophagokba kerül és ott hemosziderin formájában raktározódik.

b) A macrophagokban és a májban raktározott vas mobilizációja gátolt, így az erythroid progenitorok nem jutnak elegendő vashoz, noha a vasraktárak telítettek.

c) A vasfelszívódás csökken.

d) A szérumszintje nem növekszik a vas-szükséglettel arányosan, ezért a vasanyagcsere zavara jön létre.

Megjegyzendő, hogy a fent részletezett vasanyagcsere-zavar mindegyik lépcsőjében mai ismereteink szerint egy hepcidin elnevezésű, máj által termelt polipeptid játszik vezető szerepet. Ennek szintézisét a gyulladást mediáló IL-6 citokin irányítja.

## 2. Csökkent eritropoetin hatás

Ezt részben az anaemia mértékével arányosan nem emelkedő eritropoetinszint, másrészt az erythroid progenitor sejtek csökkent EPO-érzékenysége magyarázza. Az effektív erythropoesis gátlását a hepcidinen kívül főleg az IL-1 és a tumornekrózis faktor mediálja. A fentiek következtében a vörösvérsejt-termelés nem fokozódik a szükségletnek megfelelően, a patogenetikai tényezőkhöz hiporegeneratív komponens is csatlakozik.

## 3. Csökkent vvs-élettartam

Ellentmondó vizsgálati adatok arra utalnak, hogy a fokozott vörösvérsejt-destrukció nem döntő patogenetikai

tényező az anaemia létrejöttében. A hemolízis extracorporalis eredetű, az IL-1 és a macrophagok aktivációjának mértékével arányos.

## Klinikai jellemzők

Az anaemia nem súlyos, a hematokrit általában nem csökken 28% alá, kezdetben normocitás, később mikrocitás – hipokróm típusú. Az anaemiát reticulocytosis nem kíséri.

Az anaemia mértéke párhuzamosan változik az alapbetegség aktivitásával (pl. a rheumatoid arthritis eredményes kezelése a kezdeti anaemia megszűnéséhez vezethet).

## Laboratóriumi jellemzők

A szérumszintje csökkent vagy normális, a transzferrinszint a normális alsó határán van vagy csökkent, a transzferrin-szaturáció – szemben a vashiánnyal – csak mérsékelten csökkent vagy normális. A szérumszintje normális vagy emelkedett, a ferritin akut fázis protein lévén nem tükrözi a vasraktárak állapotát. A plazma transzferrinreceptor-koncentrációja normális vagy csökkent, semmiképpen nem emelkedett.

A csontvelő nem kórjelző, a vasfestés azonban jellegzetes képet nyújt: a macrophagok vastartalma fokozott, a kenet tele van hemosziderin-rögökkel, a magvas erythroid sejtekben azonban csak elvétve látható vaspigment.

## Differenciáldiagnózis

A krónikus betegségekhez társuló anaemiát a mindennapi gyakorlatban elsősorban a vashiányos vérszegénységtől kell elkülöníteni. Ez a ma már mindenütt elérhető laboratóriumi vizsgálatok eredményének birtokában sem mindig könnyű. Figyelembe kell venni, hogy az ACD-hez gyakran gasztrointesztinális vérvesztés, olykor B<sub>12</sub>- és/vagy folsavhiány is társulhat.

Az ACD és a vashiányos anaemia laboratóriumi elkülönítését az 1. táblázat mutatja.

## ACD kezelése

Az esetek többségében az anaemia mérsékelt, klinikai tüneteket nem okoz. A legfontosabb az alapbetegség

1. táblázat. ACD és vashiányos anaemia laboratóriumi elkülönítése

	ACD	Vashiányos anaemia
Se-Fe	csökkent vagy normális	csökkent
Transzferrin / szaturáció	csökkent vagy normális	jelentősen csökkent
Se-ferritin	normális vagy emelkedett	csökkent
Szólúbilis transzferrin-receptor	normális	emelkedett
Transzferrin-receptor/ferritin hányados	alacsony (<1)	magas (>4)

eredményes kezelése, ettől várható a vérszegénység javulása, illetve megszűnése. Vaskezelés csak társuló vasvesztés, illetve EPO-terápia kiegészítéseként javasolt, egyébként felesleges, hiszen a bevitt vas a reticuloendothelialis rendszerben raktározódik és nem jut el a hemoglobint szintetizáló erythroid sejtekbe.

Rekombináns EPO-kezeléstől rheumatoid arthritis, ill. egyes, tumorhoz csatlakozó anaemia esetben vár-

ható jó eredmény. Az EPO-kezelés hatása nem függ a plazma aktuálisan mért EPO-szintjétől.

Transzfúzió csak kifejezett hypoxiára utaló tünet-együttes esetén indokolt.

Kísérleti kezelés a tumornekrózis faktor-ellenes antitestek adása.

## A GASZTROINTESZTINÁLIS DAGANATOK DIAGNOSZTIKÁJA, KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI, PROGNÓZISA ÉS KÖVETÉSE 2006-BAN

Dr. Sréter Lídia

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

### Nyelőcsőrák

A nyugati életstílus mellett egyre gyakoribbá válik a nyelőcső adenocarcinómája, melynek a nyelőcső reflux-betegsége és a Barrett-oesophagus a legfőbb rizikó-faktora. A nyelőcső-adenocarcinoma fellépésének valószínűsége tízszeres Barrett-oesophagus esetén, más szerzők ezt harmincszorosnak tartják.

A diagnosztikában a nyelőcsőrák stádiumbeosztása és neoadjuváns kezelésének megítélése szempontjából a PET szerepe egyre meghatározóbb lesz. Fontos az endoszkópos ultrahangvizsgálat is a TNM-stádium megállapításában.

A preoperatív kezelés kemoterápia és sugárkezelés alkalmazásából áll: ciszplatin, 5-fluorouracil és hiperfrakcionált besugárzás a szokásos kezelés laphámrák esetén. Adenocarcinómában irinotecan/ciszplatin, majd 5-FU és paclitaxel után kapja a beteg a besugárzást. Az ezután végzett műtét eredményeképpen 28%-os patológiai remisszió várható (T3N1M0 esetén). Kuratív reszekció után rutinszerűen nem kap a beteg adjuváns kezelést. Újabb tanulmányok szerint a posztoperatív kezelés (paclitaxel, ciszplatin) jelentős előnnyel jár, a kétéves túlélés 60%-osra emelkedik.

Palliatív szituációban a kemoterápiás kezelés nem hosszabbítja meg a betegek életét.

Az életminőséget azonban az endoszkópos stentbeültetés vagy az oesophagus sugárkezelése (brachytherapia) jelentősen javítja. Ha ezt a két lehetőséget összehasonlítjuk egymással, akkor a következő megállapításokat tehetjük: az endoszkópos stentbehelyezés azonnal hatásos, a brachytherapia lassan, fokozatosan csökkenti a dysphagiát. 140 nap múlva a brachytherapián átesett betegeknek kevesebb a dysphagia és e betegekben jóval kevesebb (21% vs. 33%) szövődmény fordul elő (vérzés, perforáció, fistulaképződés, erős fájdalom).

### Gyomorrák

A *H. pylori* infekció rizikófaktor a gyomorrák kialakulása szempontjából. Számos tanulmány foglalkozik az eradikációs kezelés preventív szerepével: a jelenleg elérhető eredmények szerint csak azok a betegek profitálnak az eradikációs kezelésből (a gyomorrák vonatkozásában), akiknél az eradikáció időpontjában még nem alakult ki praecancerosus nyálkahártya-eltávolítás.

A preoperatív neoadjuváns kezelés egyre elterjedtebbé válik, D2 gyomorreszekcióval kombinálva, majd posztoperatív ismét folytatódik a kezelés (3 ciklus epi-

doxorubicin, etopozid, ciszplatin a műtét előtt és után). II. és III. stádiumú (UICC) betegek 3 éves túlélése 60%-os. Kulcskérdés a műtét technika, a nyirokcsomó-eltávolítás mértéke. D1 szintű eltávolításnál a kis- és nagygyömbület mentén elhelyezkedő nyirokcsomókat távolítják el, D2 esetén a ligamentum hepatoduodenale, az a. lienalis és a truncus coeliacus melletti nyirokcsomókat is kiveszik: N2 stádiumban van e módszernek nagy jelentősége.

D2 típusú gyomorreszekció után a jelenlegi adatok szerint nem indokolt adjuváns kemoterápiát adni – a betegségmentes túlélést ugyanis nem növeli a posztoperatív kezelés (ciszplatin/5-FU/leucovorin).

Palliatív kezelési standard a PFL (ciszplatin, 5-FU, leucovorin) adása – megkétszerezi a túlélés időtartamát (11,3 hónap vs. 6,8 hónap).

### Kolorektális rák

A kolorektális carcinoma a civilizált világ második leggyakoribb rákjá (Ázsiában, Afrikában: 2,5–13/100000 lakos, USA-ban, Egyesült Királyságban: 32–38/100000 lakos). Magyarországon ez mintegy 5000 halálesetet jelent évente. A vastagbélben előforduló rákok többsége adenocarcinoma. Időben felfedezve sebészi eljárással jó eséllyel gyógyítható. Az elmúlt néhány év alatt az adjuváns kezelés jelentős fejlődésen ment keresztül. Új gyógyszerek jelentek meg a palettán, melyek a már korábban ismert szerekkel együtt számos régebbi és újabb kombinációban kerülnek felhasználásra.

### Diagnózis, korai felismerés

A leghatásosabb korai felismerési módszer a kolonoszkópia (Németországban 2002 óta minden 56. évét betöltött egyén részt vehet a szűrésben). A széklet-Weber (Haemocult) alkalmazása mellett a székletpróba aberráns DNS-re történő vizsgálata nagyobb szenzitivitással bír – elterjedése ezért egyre gyorsul. Gyakran hallunk a CT- és az

MR-kolográfiáról – ezek szenzitivitása azonban messze elmarad a kolonoszkópiától (a colontumorok mindössze 51%-át sikerül kimutatni e radiológiai módszerekkel).

### Prognózis

A prognózist és egyben a kezelési stratégiát a TNM-stádium szabja meg. Fontos tudnunk, hogy a nyirokcsomó-érintettség megbízható meghatározására colon-carcinoma esetén minimum 12 nyirokcsomó eltávolítására van szükség (négy-nél kevesebb érintett nyirokcsomó kedvezőbb túlélési esélyt jelent). Amennyiben 12-nél kevesebb nyirokcsomó került vizsgálatra, úgy nagy kockázatúnak kell tekintenünk a beteget. Természetesen jobb a kimenetel, ha a sebészi reszekció az épben történt. Az ötéves átlagos túlélés stádiumonként a következő: I.: 85–95%; II.: 60–80%; IIIA: 59,8%; IIIB: 42%; IIIC: 27,3%; IV.: <10%. Klinikailag reszekábilis és kombinált terápiával kezelt rectum cc. esetén a patológiai komplett válasz 10–30%, a lokális kiújulás <5%.

Emellett kisebb-nagyobb jelentőséggel egyéb tényezők is hatással vannak a kimenetelre. Ilyen az érinvázió jelenléte, a szövettani differenciáltság (grade III–IV. rossz), valamint az esetleges alapbetegség, melynek talaján a vastagbélrák kialakult. Az ötéves betegségmentes túlélés, ha nem szűrővel fedezték fel a betegséget: hereditér non-polyposis kolorektális carcinoma – 85%, sporadikus vagy familiáris polyposis – 53%; colitis ulcerosa – 28%. Celluláris prognosztikai tényezők: az S-fázisú sejtek aránya, ploiditás (aneuploid rosszabb), proliferatív index, alléldelécio onkogének jelenléte, tumorszuppresszor gének hiánya, parakrin növekedési faktorok, angiogenetikus faktorok, keringő turnorsejtek jelenléte. Molekuláris prognosztikai tényezők: DCC, p27 fehérjék expressziójának hiánya, p53 fokozott expressziója, bcl-2-expresszió hiánya, Ki-67 csökkent expressziója. Ezek használata még nem vonult be a napi rutinba.

R rossz prognosztikai jel, ha a prezentációs tünet bélelzáródás vagy haematochesia. Tumor okozta szabad per-

1. táblázat. A kolorektális daganatok stádiumbeosztása

Stádium Dukes	Stádiumbeosztás	TNM	Szövettani érintettség
0	–	TisNOMO	cc. in situ
1	A	T1NOMO	mucosa; submucosa
	B1	T2NOMO	muscularis propria
IIA	B2	T3NOMO	subserosa; pericolicus, -rectalis szövet
IIIB	B3	T4NOMO	Viszcerális peritoneum környező szervek*
IIIA.AA.AAAACMA	C1–3	T1-2N1M0	Mint B1–3
IIIB		T3-4N1M0	+ regionális nyirokcsomó
IIIC		T1-4N2M0	érintett
IV	D	Bármely T és N; M1	Távoli áttét

\* Megjegyzés: ide értendő, ha a vastagbél egyik szakaszáról másikkra terjed a daganat a serosa mentén (pl. coecum tu. a sigmára)

foráció esetén az ötéves túlélés 7,3%; letokolt perforációnál 41%. Májmetasztázis esetén, normális májfunkciós értékekkel, az átlagos túlélés 18 hónap, emelkedett alkalikus foszfatázzal 6 hónap, emelkedett bilirubinnal 6 hét. Újabban vált ismertté, hogy a D-dimer szérum-szintje szoros korrelációban van a daganat méretével, növekedési ütemével és a várható túlélés időtartamával (a carcinoma angiogeneziséhez ugyanis fibrinre van szükség). A műtéti reszekátum citogenetikai vizsgálata is irányadó lehet: kedvezőtlen prognózist jelent a 8-as és a 16-os kromoszóma aberrációja.

Relapszus valószínűségét jelzi: teljes bélelzáródás, perforáció, a környező szervek beszűrtsége, regionális áttét. A preoperatív emelkedett CEA, amely műtét után egy hónappal is kimutatható, reziduális, illetve mikro-metasztázisos betegségre utal. Kisfokú CEA-emelkedést a kezelés után 3 hónappal kell ellenőrizni, mert egyes esetekben az adjuváns kezelés során eleinte tapasztalható CEA-emelkedés, valamint okozhatja a máj zsíros átalakulása is.

## Kezelés a TNM-stádiumok szerint

### *Colon-carcinoma esetén*

0. stádium: Kizárólag lokális kimetszés, polypectomia, nagyobb elváltozások esetén a vastagbél reszekciója az ajánlott.

I. stádium: Sebészi reszekció önmagában. A reszekció történhet a megszokott, „klasszikus” módon vagy laparoszkoós eljárással. Utóbbi eredményessége megegyezik a nyitott műtétével.

II. stádium: Sebészi reszekció. Az adjuváns kemoterápia létjogosultsága vitatott, ellentmondásosak az ide vonatkozó tanulmányok. A IIB stádium határvonal: ebben az esetben igen fontos a prognosztikai faktorkok figyelembevétele. Kedvezőtlen esetben az adjuváns kezelés mellett kell döntenünk. Egyre több esetben alkalmazunk az 5-fluorouracil-alapú kemoterápiával egy időben radioterápiát is. Ha elérhető, akkor T4, illetve rekurráló carcinoma fennállásakor a lokális recidíva lehetőségét megpróbálhatjuk csökkenteni intraoperatív radioterápiával is.

III. stádium: Sebészi reszekció, majd adjuváns kemoterápia. Ezen stádiumban mintegy 60%-os a recidíva esélye, ami egyértelműen, jelentősen csökkenthető az adjuváns kezeléssel. Hat hónapon keresztül 5-fluorouracil + leucovorin kombinációs kezelés ajánlott. Az intravénás bólusban vagy infúzióban adott 5-fluorouracil hatékonysága megegyezik, de utóbbinál kevesebb a mellékhatás.

A sokáig egyedül használatos 5-fluorouracil + leucovorin kezelés mellett az ún. FOLFOX4 (5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin) séma eredményesebbnek tűnik a betegségmentes túlélés tekintetében, de a teljes túlélést növelő hatása még nem igazolt. Az orálisan szedhető tegafur/uracil kombinációs gyógyszer némely tanulmány szerint egyenértékű az 5-fluorouracil + leucovorin intravénás kombinációval, azonban a napi gyakorlatban

egyelőre nem szorította ki azt. A szintén per os adható capecitabin, illetve a XELOX (vagy CAPOX: capecitabine + oxaliplatin) kombináció adjuváns hatásossága mellett egyre több bizonyíték sorakozott fel az elmúlt hónapokban. Tanulmányok folynak a bevacizumab (antivazkuláris endoteliális növekedési faktor elleni antitest) és a cetuximab (epithelialis növekedési faktor receptor elleni antitest) adjuváns használatával is.

IV. stádium, valamint rekurráló carcinoma: A sebészi beavatkozás lehetőségét, eredményességét nagyban befolyásolja az áttét elhelyezkedése. A primer daganat lokalizációja miatt szükség lehet palliatív megoldásokra (pl. obstrukció megszüntetése). Májáttét esetén, ha technikailag kivitelezhető, akkor a parciális májreszekció növelheti a túlélést. Amennyiben sebészileg nem távolítható el az áttét, úgy rádiófrekvenciás abláció, esetleg kriosebészeti beavatkozás vagy embolizáció, intersticiális radioterápia végzése kísérhető meg. Nem reszekálabilis metasztázis neoadjuváns kezelés hatására reszekálabilissé válhat. Ennek elérésére FOLFOX ± bevacizumab, illetve FOLFIRI ± bevacizumab kezelést próbálhat meg. A potenciálisan kuratív áttétreszekció után alkalmazott adjuváns kemoterápia megítélése nem egységes a különböző ajánlásokban. Nem eldöntött, hogy mekkora a haszna a szisztémás 5-fluorouracil + leucovorin kemoterápia mellett a máj artériás rendszerébe adott floxuridinnak. Különösen nem, ha figyelembe vesszük az újabb gyógyszerekkel végzett palliatív kezelési lehetőségeket is. Ettől függetlenül alkalmazzák az intraartériás és szisztémás kezelés kombinációját, de önállóan szisztémásan is adható 5-fluorouracil + leucovorin, FOLFOX, FOLFIRI, capecitabin monoterápia. Tüdőáttét esetén szintén próbálkozhatunk annak reszekálásával, sőt válogatott esetekben máj- és tüdőáttét együttes előfordulása esetén is tehetünk erőfeszítést mindkettő sebészi eltávolítására. A neoadjuváns és adjuváns kezelés tekintetében a májáttétek terápiájánál említett megoldásokat alkalmazzuk.

Palliatív kemoterápiaként a 5-fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin (FOLFOX) ± bevacizumab), FOLFIRI (leucovorin, 5-fluorouracil és irinotecan) ± bevacizumab, illetve 5-fluorouracil + leucovorin + bevacizumab sémák első vonalban elfogadottak. A második vonal alkalmazása attól függ, hogy a progresszió milyen kezelés mellett következett be. Ha oxaliplatin-alapú volt a kezelés, akkor irinotecan-tartalmú kombinációra váltunk, és fordítva. Fontos tudnunk, hogy míg az irinotecan egymagában is hatásos lehet, addig az oxaliplatin ebben az indikációban csak kombinálva eredményes. Ezeknek a szereknek azonban súlyos mellékhatásai lehetnek (neutropenia, neuropathia, mucositis). Amennyiben a beteg általános állapota, kísérőbetegségei nagyon kockázatosá tennék agresszív kemoterápia alkalmazását, úgy választható infúziós 5-fluorouracil + leucovorin kezelés, de irinotecan nélkül, esetleg bevacizumabbal kiegészítve. Továbbá egyedüli capecitabin vagy nyújtott adagolású infúzióban 5-fluorouracil. Cetuximab kombinációban vagy monoterápiaként való alkalmazása előrehaladott kolorektá-

lis rákban is hatásos lehet. Rossz általános állapotnál (ECOG 3-4) kizárólagos szupportív kezelés jön szóba.

#### *Rectum-carcinoma esetén*

0. stádium: lokális kimetszés, polypectomia, nagyobb léziók esetén reszekció, egyes esetekben definitív irradiáció (endokavitális vagy külső) alkalmazható.

I. stádium: sebészi reszekció ± posztoperatív külső besugárzás 5-fluorouracil kemoterápiával. Valószínűleg a T1-es tumor nem igényel posztoperatív kezelést, de erre vonatkozóan nincsen még mindent eldöntő tanulmány. Definitív endokavitális ± külső besugárzás válogatott esetekben (tumorméret <3 cm, jól differenciált, nem fixált, nincs mély fekély vagy tapintható nyirokcsomó) alkalmazható. Ez azonban speciális felszereltséget és jártas szakembereket igényel. Döntésünket kötelezően endoszkópos ultrahang, sőt a jövőben intraluminalis MR is segítheti.

II. stádium: sebészi reszekció. Úgy tűnik, hogy a preoperatív irradiáció ± kemoterápia (5-fluorouracil) után végzett műtét több lehetőséget ad a sphincter megtartására, sőt még a szövődmények és a terápia toxicitása is kisebb mértékben érvényesül, mint posztoperatív alkalmazva. A műtét után adjuváns kemoterápia adandó (5-fluorouracil ± leucovorin). Elfogadható a posztoperatív irradiáció, a radioterápia alatt 5-fluorouracil folyamatos infúzióban 225 mg/m<sup>2</sup>/nap dózisban, majd 4 ciklus bolus 5-fluorouracil ± leucovorin. Az intraoperatív besugárzás is hasznos lehet, de ez csak kevés helyen elérhető. Az újabb modalitások közül FOLFOX és capecitabin is használatos az 5-fluorouracil + leucovorin helyett, de valójában csak a colon-carcinomás esetek tanulságai alapján.

III. stádium: mint a II. stádiumban, de bizonyos esetekben csak palliatív radiokemoterápia lehetséges. A neoadjuváns módon végzett radiokemoterápia növelheti a reszekabilitási arányt.

IV. stádium: sebészi (döntően palliatív) megoldások, az áttétek sebészi kezelése – amennyiben lehetséges (izolált máj-, tüdő-, petefészekáttét). A végbéltumor (palliatív) radiokemoterápiája szintén választható vagy a primer tumor eltávolítása után kemoterápia végzendő. Válogatott esetekben mind a primer tumor, mind az áttét reszekálabilis lehet, vagy neoadjuváns kezelés hatására válhat azzá. Kemoterápiaként FOLFOX, FOLFIRI, folyamatos infúzióban adagolt 5-fluorouracil, illetve 5-fluorouracil + leucovorin alapú sémák, irinotecan jöhetnek szóba, esetleg bevacizumabbal vagy cetuximabbal kiegészítve, illetve ismert még a CEPOX (oxaliplatin + capecitabine + bevacizumab) kombináció is. Az áttétek egyéb kezelési módjai, valamint az intenzív kemoterápiát nem toleráló betegek ellátása megegyezik a colon-carcinománál említettekkel.

Visszatérő rák: a lokális recidíva és az áttétek sebészi eltávolítása a lehetőségektől függően alkalmazandó. Önmagában (palliatív) radioterápia vagy kemoterápia, illetve kombinált radiokemoterápia adható. Ilyenkor fi-

gyelemben kell vennünk azt is, hogy korábban milyen dózisu és típusu besugárzásban részesült a beteg.

#### *Pancreas-carcinoma*

A pancreas-carcinoma diagnosztikája bizonyos esetekben igen nehéz. Cisztikus térfoglaló folyamatoknál az endoszkópos untrahang jó szolgálatot tesz a képalkotással és a punkció lehetővé tételével is. A punkciós folyadék CEA vizsgálata kiváló differenciáldiagnosztikai eszköznek bizonyul: 192 ng/ml a határérték a mucinosus (malignus) és a serosus (benignus) folyadék vizsgálatánál.

Az adjuváns kezelés kombinált kemo-radioterápia. Nemrég megjelent néhány olyan közlemény, amely a posztoperatív sugárkezelés hatékonyságát kétségbe vonja. A posztoperatív kemoterápia mindenképpen ajánlott, mivel a betegek túlélését megkétszerezi. Gemcitabin a választandó szer, ezt jó általános állapotú betegeknél ciszplatinnal is kiegészítjük. Az így kezelt betegek 3 éves túlélése 27%-os.

Palliatív kezelésként gemcitabin adása jön szóba, azonban a mellékhatások és az elérhető csekély túlélési előny miatt meggondolandó az alkalmazása. EGFR-inhibitor hozzáadása az eredményt jelentősen javítja, azonban hiányzik még a megfelelő tapasztalat és eset-szám a végleges értékeléshez.

A fájdalomcsillapítás a leglényegesebb palliatív probléma pancreas-carcinómában. A truncus coeliacus blokádját összehasonlították opiát adásával. A betegek hatékonyabbnak találták az intervencionális fájdalomcsillapítást, de lényeges különbség nem volt az életminőség szempontjából.

#### *Hepatocelluláris carcinoma*

Rizikófaktorai: alkoholizmus, diabetes mellitus és vírushepatitis. E három faktor között szinergizmus is fennáll. Az eredményesen kezelt vírushepatitises betegek esetében is fokozott a hepatocelluláris carcinoma előfordulásának veszélye.

Az idült májbeteg rendszeres (6 havonkénti) máj UH-vizsgálata korai diagnózist tesz lehetővé. Hasznos még, ha az AFP meghatározás szintén megtörténik ilyenkor.

Legeredményesebb kezelése a részleges májreszekció. Ha ez nem lehetséges, akkor rádiófrekvenciás abláció (RFA), intraartériás kemoembolizáció és szisztémás kezelésként FAM kezelés vagy capecitabin, esetleg tegafur po. adása javasolható. A kezelés hatására az elváltozás operálhatóvá válhat.

Vírushepatitises betegeknél az interferon-alfa-kezelés folytatása indokolt lehet – a hepatitis eredményes kezelése jelentősen csökkenti a hepatocelluláris carcinoma kialakulásának kockázatát.

#### *Epeúti és epehólyagdagاناتok*

A diagnózis felállítását az endoszkópos ultrahanggal végzett mintavétel biztosítja. Kezelése műtét vagy ino-

perábilis esetben gemcitabin/ciszplatin kombináció, mely 27%-ban remissziót indukál, újabb 32%-ban pedig stabilizálja a betegséget. Újabb kombináció a gemcitabin/oxaliplatin, mely lényegesen jobb eredményeket produkál, hosszabb túléléssel (átlag 15,4 hónap). Capecitabin adása szintén előnyös, hasonló eredményeket ad, mint az oxaliplatinos kombináció.

#### *Neuroendokrin daganatok*

Diagnosztikájában összehasonlították az MRI-, a CT-vizsgálat és a szomatostatin-szcintigráfiát. A legjobb eredményeket szignifikánsan az MRI-vizsgálat adta.

Kezelésében (nem reszekálható májmetasztázisokról van szó) az 5-FU/doxorubicin/streptozocin kombináció jó eredményeket hozott, a 2 éves túlélés 74%.

A carcinoidok jó vérellátású daganatok. Kezelésükben Sandostatatin-LAR, interferon-alfa és újabban a bevacizumab használatos.

#### **Gasztrointesztinális stroma-tumorok(GIST)**

Imatinibkezelés a standard, 400 mg po. naponta – a remissziós ráta 50–70%-os. Progresszió esetén a dózis emelése stabilizálhatja a betegséget.

## **AZ EMLŐRÁK DIAGNOSZTIKÁJA, KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI, PROGNÓZISA ÉS KÖVETÉSE 2006-BAN**

*Dr. Sréter Lídia*

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Budapest*

### **Epidemiológia**

Az emlőrák a nyugati országokban a nők leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedése. A férfiak emlőrák-incidenciája 1/100000 alatti. Az Egyesült Államokban és Nyugat Európában a mortalitás az emelkedő incidencia ellenére egyre csökken a diagnózis korai felállítása és a konzervensen végzett gyógyszeres kezelés következtében.

### **Rizikófaktorok**

A legfontosabb rizikófaktorok: női nem, magas életkor, nyugati életstílus, jobb szociális helyzet, magas BMI (különösen a posztmenopauzális életkorban), mellkasi sugárexpozíció, hosszan tartó természetes ösztrogénprodukciónak és a hormonpótló kezelés.

Genetikus predispozíció az emlőrákos asszonyok mintegy 5–10%-ánál mutatható ki. A BRCA1 mutációnál a megbetegedés valószínűsége 50–80%, a petefészekrák előfordulási valószínűsége 20–40%. A többi genetikai rizikófaktor: BRCA2, TP53, PTEN és CDH1. Míg a BRCA2 mutációk gyakran ER- és PR-pozitívak, BRCA1 mutációk rendszerint negatívak ER-, PR- és HER2/neu-expresszióra.

### **Emlőrák-megelőzés (primer prevenció)**

Egészséges életmód, kalóriaszegény étkezés, rendszeres sportolás az alkohol kerülése csökkenti az emlőrák gyakoriságát. Hasonló védő hatása van a korai graviditásnak, többszörös szülésnek és a hosszan tar-

tó szoptatásnak (>12 hónap). Az úgynevezett szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (Tamoxifen, Raloxifen) használatával a hormonreceptor-pozitív emlőrákok incidenciája csökkenthető. A preventív tamoxifenadás klinikai előnyeivel (a hormonszenzitív daganatok arányának csökkenése, az osteoporosis kockázatának redukciója) szemben állnak a mellékhatások: az endometrium-carcinoma gyakoribbá válása és a vaszkuláris szövődmények (thrombosis, embólia). A raloxifen nem növeli az endometrium-carcinoma valószínűségét.

### **Korai diagnózis (szekunder prevenció)**

- A 20 éves kortól felvilágosítás és az individuális rizikóprofil felmérése.
- 30 éves kortól emlő-önvizsgálat, melyet a ciklus második hetében tanácsos elvégezni. Hangsúlyozni kell, hogy kis, nem tapintható daganatok akár távoli metasztázist is adhatnak, tehát az önvizsgálat magában nem elégséges.
- 40 éves kortól rendszeres orvosi vizsgálat, amely kiterjed az emlő és a környéki nyirokcsomók vizsgálatára. Mammográfia minimum 2 évente a kockázattal rendelkező nőknél.
- 50 éves kortól minden nőnél két évente mammográfia.
- 60 éves kortól: rendszeres orvosi vizsgálat (emlő és a környéki nyirokcsomók), három évente mammográfia.

1. táblázat. Az emlőrák szövettani klasszifikációja

Típus	Gyakoriság
Non-invazív carcinoma(c. in situ = CIS)	15–20%, ebből
• duktális (DCIS)	~95%
• lobuláris (LCIS)	~5%
Invazív carcinoma	80–85%, ebből
• invazív duktális	>70%
• invazív lobuláris	10%
Különleges típusok: tubuláris, mucinosus, cirrhotikus	<5%

## Klasszifikáció

A szövettani klasszifikáció szerint non-invazív és invazív emlőrákokat ismerünk (1. táblázat). A non-invazív vagy in situ carcinomák egyre nagyobb arányban kerülnek felismerésre. Speciális formák:

- Paget-carcinoma: a duktális emlőrák speciális esete, amely a mamilla epidermiszét infiltrálja.
- Carcinoma inflammatum: nem szövettani típust jelöl, hanem az invazív carcinoma speciális terjedési formája: a daganat a szubepidermális nyirokerekben terjed.
- Multicentrikus carcinoma: több daganatfészkek különböző kvadránsokban. Gyakoribb nagy daganatoknál, valamint a mamilla közelében lévő daganatok esetében.
- Multifokális carcinoma: egy kvadránsban belül több daganatgóc mutatható ki.

A differenciáltság vagy grading a tubuláris struktúrák fejlettségétől, a magpolimorfitástól és a mitózisráttól függenek. Fontos prognózisfaktort jelent.

### A TNM-klasszifikáció

A TNM-klasszifikáció felvilágosítást ad a daganat klinikai (c) és patológiai (p) nagyságáról (T), a nyirokcsomók érintettségéről (N) és az esetleges távoli metasztázisokról (M). Utoljára 2003 januárjában dolgozták át.

## A klinikai stádiumbeosztás

A 2. táblázat áttekintést ad a klinikai stádiumbeosztásról.

## Prognózisfaktorkok, prediktív faktorok a primer diagnózisnál

A prognózisfaktorkok tájékoztatnak a várható individuális betegséglefolyásról. A prediktív faktorok jelzik a speciális terápiás modalitások várható eredményességét.

Prognózisfaktorkok (adjuváns szituáció): tumornagyság, az axilláris nyirokcsomóstátusz, grading, az ösztrogén- és progesteronreceptor-státusz, a beteg életkora,

ill. menopauza-státusza, érinvázió jelenléte, HER2-neu overexpresszió.

Ezeket a faktorokat a kezelés megkezdése előtt ismernünk kell, és ezek alapján döntjük el az individuális kezelés módját.

Tumornagyság (T), axilláris nyirokcsomó-érintettség (N) és grading (G): Arányosan és fordítottan korrelálnak a túléléssel. Ugyanez érvényes a nyirokcsomó-érintettségre.

Hormonreceptor-státusz: A pozitív ösztrogénreceptor-státusz (ER+) előre jelzi, hogy az antihormon kezelés sikeres lesz, de ez a kedvező prognózis csak az első posztoperatív évekre érvényes. A pozitív progesteronreceptor-státusz (PR+) szorosabban korrelál és hosszabban tartó kedvező prognózist ígér az antihormonális kezelés segítségével.

HER2/neu-overexpresszó (DAKO 3+, FISH-pozitív). A HER2/neu-onko-protein egy transzmembrán növekedési faktor receptor, amely a tirozin-kináz típusú re-

2. táblázat. Klinikai stádiumbeosztás

Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T0-4	N3	M0
IV	T0-4	N0-4	M1

ceptorcsaládba tartozik. Overexpressziója kedvezőtlen prognózist jelez. A trastuzumab antitest specifikus a HER2/neu-protein sejtfelszínből kiemelkedő részére, és így módon specifikus immunterápiát tesz lehetővé.

Van néhány prognózisfaktor, amelyek használata nem terjedt még el: ilyenek a tumorhoz társuló proteolízis-faktorok, a uPA és a PAI-1. Ha az értékük kicsi, az olyan jó prognózist jelez, hogy a nyirokcsomó- negatív esetekben az adjuváns szisztémás kezelést el is lehet hagyni.

Kedvezőtlen prognózist várhatunk, ha a csontvelőben az adjuváns kezelés után daganatsejteket lehet kimutatni.

### Neoadjuváns kezelés

A preoperatív kemoterápia a választandó kezelés infammált carcinoma esetén. Rutinszerűen alkalmazzuk lokálisan nagy kiterjedésű daganatoknál is, hogy elérjük az operálhatóságot.

Kis kiterjedésű daganatoknál ritkán, speciális esetekben alkalmazunk neoadjuváns kezelést.

A preoperatív hormonterápia posztmenopauzális betegeknél egyenértékű a citosztatikus kezeléssel. Kizárólagos hormonkezeléssel a tamoxifennel 36%-os, a letrozollal 55%-os remissziós arányt lehet elérni. A neoadjuváns kezelés célja: az emlő és az axilla daganat-tömegének redukciója a jobb operálhatóság (emlőmegtartó műtét, minimális reszekció) érdekében.

### Adjuváns kemoterápia

Az adjuváns szisztémás kezelés (kemo- és/vagy hormonterápia) a 10 éves mortalitást fiatal (<50 év) nőknél 6–12%-kal csökkenti, idősebeknél 2–6%-kal. A citosztatikus kezelés pozitív hatása a kor előrehaladtával csökken. Az adjuváns kezelésnek az a célja, hogy az emlőeltávolítás és az axilláris nyirokcsomók eltávolítása után a feltételezett, nem kimutatható mikrometasztázisokat megsemmisítse.

Az adjuváns kezelés kiválasztása a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően történik, a beteg rizikófaktorainak figyelembevételével. Kétévente St. Gallenben rendezik az emlőrák konszenzuskonferenciát, ahol a következő két évre érvényes alapelveket megfogalmazzák.

A szisztémás adjuváns kezelést 3–6 héttel a műtét után kezdjük, fontos, hogy a beteg megkapja az előírt dózisokat az előírt intervallumokban.

CMF-tartalmú sémák: A leghatásosabb CMF séma a *Bonadonna* által leírt eredeti kombináció. A CMF séma egyenértékű 4 ciklus A60C és 8 ciklus E100C ciklussal. Segítségével azoknál a betegeknél, akiknél az axilláris nyirokcsomók érintettek a relapszus kialakulásáig várható medián időtartam 40 hónapról 83 hónapra emelkedik, a várható élettartam pedig 104 hónapról 137 hónapra. Kardiotoxicitása gyakorlatilag nincs, ezért kardiálisan érintett betegeknél ez a választandó kezelési mód.

Anthracyclin-tartalmú kezelési sémák: Hatásosabban, mint a CMF-kezelés, azonban a 10 év múlva vizsgált mortalitáskülönbség mindössze  $2,7 \pm 1,4\%$ . Előnye főként a hármas kombinációknak van. A kettes kombinációk egyenértékűek a CMF sémával.

Taxántartalmú kombinációk: Főként a hormonreceptor-negatív esetekben eredményesebbek, mint az eddig említett sémák.

Dózisfrekvencia-növelő terápia: G-CSF használatával lehetőség van a különben háromhetenként adott terápiát kéthetenként beadni – eredményességet növelő hatása hormonreceptor-negatív esetekben van.

Nagy dózisu terápiával (HD-CHT) eddig nem sikerült szignifikánsan jobb eredményt elérni, mint ahogyan az autológ őssejt-transzplantáció sem váltotta be a hozzáfűzött reményeket emlőrákban.

### Adjuváns hormonterápia

A hormonreceptor-pozitív betegeknél az antihormonális kezelés az adjuváns kezelés alapja. Azoknál a betegeknél, akik kemoterápiát is kapnak, a hormonkezelést általában a citosztatikus kezelés után kezdjük.

Premenopauza: Az ovariális funkció szuppressziója a premenopauzában szignifikánsan hosszabb túlélést eredményez. Bilaterális ovariectomia vagy több mint két éves GnRH-analóg-kezelés egyenértékű egy CMF-polikemoterápiával. A GnRH-analóg (3 év) és a tamoxifen anti-ösztrogén kezelés (5 év) kombinációja eredményesebb, mint egy 6 hónapos CMF-kezelés. Egyelőre nem tudjuk, hogy milyen hosszú az ideális GnRH-analóg-terápia. 35 év alatti nőknél minden esetben GnRH-analóg és kemoterápia kombinációját kell adnunk.

A tamoxifen mind pre-, mind posztmenopauzában igen hatásos a hormonreceptor-pozitív betegeknél. Az optimális kezelés időtartama mintegy 5 év. Az endometriumcarcinoma indukciójának kockázata kb. 0,1%-kal emelkedik, az emlőrák okozta mortalitás azonban 3%-kal csökken.

Posztmenopauza: Hormonreceptor-pozitív daganatoknál a tamoxifen és az aromatazinhibitorok használatosak. Tamoxifen-kezelés alatt a recidíva gyakorisága kifejezettebben csökken, mint a premenopauzában (15% vs. 10%). Az aromatazinhibitorok hatékonysága jelentősen nagyobb, mint a tamoxifené. Ezért egyre inkább ezeket adjuk posztmenopauzában hormonterápia céljából. Mellékhatásként ízületi fájdalmak és a tamoxifenhez képest (!) fokozottabb osteopenia és csonttörési kockázat jelentkezhet. A 2–5 éves tamoxifen-kezelés után az aromatazinhibitorokkal történő továbbkezelés szignifikánsan csökkenti a relapszus kockázatát. Az aromatazinhibitorok csak posztmenopauzában hatékonyak.

### Palliatív szisztémás kezelés

A palliatív szisztémás kezelés célja a beteg testi és lelki állapotának hosszú távú stabilizálása, a daganat okozta



panaszok csökkentése és a túlélés meghosszabbítása. A terápiás lehetőségek: hormonterápia, kemoterápia, specifikus immunterápia és magas szintű szupportív kezelés (biszfoszfonátok, erythropoetin, fájdalomcsillapítók, izotópkezelés csontmetasztázis esetén stb.) Mindezen kezeléseket a betegség nagy biológiai variabilitása miatt individuálisan kell megtervezni és a betegség lefolyásának, a prognózisnak és a beteg általános állapotának megfelelően rugalmasan változtatni.

### Általános terápiastratégia

Hormonreceptor-pozitív tumoroknál lassú betegség-progresszió esetén az antihormonális kezelés a választandó terápia. Gyors progresszió esetén és ha a tumor okozta panaszok kifejezettek, citosztatikus kezelést kell alkalmaznunk az antihormonális kezeléssel kombinálva. Amennyiben a progresszió lassul, áttérhetünk monokemoterápiára vagy kevésbé toxikus citosztatikumokra.

A kezelés eredményességét 3 havonta ellenőrizni kell klinikailag és képalkotó vizsgálatokkal. A tumor-marker-vizsgálat nem elegendő önmagában. Minden új terápiaváltás előtt teljes stagingre (restaging) van szükség (csontzscintigráfia, mellkasi, hasi vizsgálat [rtg és UH vagy CT]).

### A palliatív hormonkezelés

Premenopauzában GnRH-analóg, tamoxifen és gesztagének választhatók, posztmenopauzában aromatázinhibitorok (Anastrozol, Letrozol, Exemestan), SERD-szubsztanciák (Fulvestran) és gesztagének adása lehetséges. Az antihormonális terapeutikumok egymással nem keresztrezisztensek, ezért szekvenciális adagolásuk is lehetséges. Az első választandó szert az adjuvánsan adott antihormonális kezelés és a recidíva időbeli fellépése szerint állapítjuk meg.

### A palliatív kemoterápia

Monoterápia alkalmazásával a betegek 15–40%-ánál objektív remissziót érhetünk el. A legfontosabb citosztatikumok: doxorubicin, epirubicin, mitoxantron, paclitaxel, docetaxel, vinorelbin, 5-fluorouracil, gemcitabin, mitomycin-C, cyclophosphamid, trofosfamid és bendamustin. A monoterápia mellékhatásai csekélyek, elhanyagolhatók. Kombinációs kezeléssel a remissziós arány nagyobb és az életminőség is hatékonyabban javítható. Palliatív kezeléssel lehetséges a túlélés meghosszabbítása is.

### A palliatív specifikus immunterápia (trastuzumab)

Az emlőrákok mintegy 25–30%-ában kimutatható a hűmán epidermális növekedési faktor-2 receptorának overexpressziója (HER2). Ez agresszív betegségfolyással és rossz prognózissal jár. A trastuzumab (Herceptin) egy humanizált monoklonális antitest a HER2/neu protein extracelluláris doménje ellen. Ha az antitest kötődik, akkor a HER2 közvetítette proliferációt meggátolja és antitest közvetítette immunreakciót indukál. Ily módon nemcsak az osztó sejteket, hanem a nyugvó sejteket is eléri a terápia.

A kezelésből azok a betegek profitálnak, akiknél az immunhisztokémiai score 3+ és/vagy a FISH-vizsgálat pozitív. Monoterápiaként alkalmazva >20% a remissziós ráta, azoknál a betegeknél pedig, akiknél az immunhisztokémiai score 3+: 35%. Ez utóbbi betegek esetén a betegek több mint 48%-nál 6 hónapnál hosszabb betegségstabilizáció alakult ki. A trastuzumab anthracyclin- vagy taxántartalmú kemoterápiával kombinálva szignifikánsan magasabb remissziós rátát eredményez, mint a kemoterápiás kezelés önmagában.

## BELGYÓGYÁSZOK TERÁPIÁS KOMPETENCIÁJA ALLERGIÁS KÓRKÉPEKBEN

*Dr. Nékám Kristóf*

*Budai Irgalmasrendi Kórház*

Az allergiák az elmúlt két évtizedben világszerte a harmadik-negyedik leggyakoribb nem fertőző kórcsoport pozíciójába emelkedtek, nagyjából másfél milliárd embert érintenek. A jelenleg legelfogadottabb előrejelzések szerint (WHO-szakértők) 2025-re a világ lakosságának fele allergiás lesz. Ez a projektált átlag az ország/régió ipari-szolgáltatói fejlettségétől függően nagy különbségeket fog takarni, hasonlóan a jelenlegi

helyzethez. Újabb (európai uniós) szakértői becslések szerint Európában minden harmadik gyermek allergiás, lehetséges, hogy már 2015-re allergiás lesz a lakosság fele, és a direkt és indirekt költségek addigra meghaladják a 100 milliárd eurós határt.

Az allergológusok lakosságárányos száma az egyes országokban az orvosegyetemi oktatás sajátosságaitól, a probléma társadalmi elfogadottságától, az ellátás fi-

nanszírozásától és más tényezőktől függően igen eltérő lehet, a legnagyobb értékek 5 szakorvos/100000 lakos körüliek. Tekintve, hogy a jellemző prevalenciaadatok szerint jelenleg Európában allergiás rhinitisben a lakosság 20–25%-a szenved, asthma bronchialisban 5–7, míg allergiás bőrbetegségekben (atópiás dermatitisek, ekcémák és urticariák együtt) 20%, a szakorvosi ellátás kizárólag allergológusok és allergológiai képzettséggel is rendelkező szerspecialisták („organ-based allergist”) részvételével megoldhatatlan és részben szükségtelen is.

Jelenlegi konvencióink az allergiás betegség diagnosztizálásának véglegesítését allergológus szakképzéshez, vagy egy-egy konkrét szerv vonatkozásában alapszakmai szakvizsgálathoz kötik, és a terápia kereteinek meghatározása is azonos feltételekhez kötött. Egyes terjedő terápiafajták, különösen az allergénspecifikus immunterápia indikációja és végrehajtása is az allergológia-klinikai immunológia ellátás legmagasabb (III.) szintjéhez kötött – ami a hatásos és veszélytelen kezelésmódok (szublingvális a korábban domináló parenterális helyett) térnyerésével a formális korlátok lazítását indokolja, bár az indikáció maga célszerűen allergológiai szakismertekhez kötött. A belgyógyászok és belgyógyász, illetve gyermekgyógyász allergológusok szerepe növekedni fog a tünetegyüttesek jellegének változásával, mindezek mellett az allergia szisztémás betegséggé válásával, ami ezen a területen az elmúlt évek talán legfontosabb klinikai (társadalom-egészségügyi) felismerése.

Általánosságban elmondható, hogy az allergiás kórképek szaporodása mellett az egyedi tünetek sokszor agresszívvá válnak, a szezonális tünetek időhatárai kitolódnak, a keresztallergiák tünetkiváltó szerepe erősödik, a betegek életminőségének romlása egyre nyilvánvalóbb, végül szaporodnak az allergiákat is súlyosbító, a kezelést nehezítő organikus és/vagy pszichés komorbiditások.

Az Allergia Világszövetség (World Allergy Organization) legfrissebb, 2006-os iránymutató dokumentuma háromszintű allergiaellátást jelöl kívánatosnak (ez nem azonos a hazai ellátás szerkezetével, elsősorban a kezelő szakismeretein és kevésbé az intézményi háttérrel alapul), amelyből az első szint a családorvosi, gyermekgyógyászati és belgyógyászati. A tudásanyagba itt beletartozik a nagyobb allergiás kórképek klinikumának részletes ismerete, a diagnosztikus tesztek eredményeinek értékelése (végrehajtásuk nem), a betegség súlyosságának korrekt becslése és a fenyegető exacerbációk

felismerése. A belgyógyász kompetenciáját támasztja alá általánosságban az is, hogy az allergológus szakképzés egyes országokban kizárólag belgyógyász vagy gyermekgyógyász képzettségre alapozható.

Belgyógyász kompetenciába (is) tartozik:

- az anaphylaxia ellátása, amelynek hazai szakmai irányelvei a közelmúltban jelentek meg véglegesített formában;

- a nagy betegszámmal képviselt allergiás rhinoconjunctivitis ellátása, különösen mielőtt a beteg allergológus szakorvosi ellátást vesz igénybe (sokan ez utóbbi nem is tervezik betegségük korai stádiumában a tünetek megtevesztő enyhése miatt);

- a kiváló gyógyhajlamú akut urticariás kórképek tüneti kezelése;

- a súlyosabb (általában perzisztáló) légúti allergiák kompetens szakorvosi kezelési javaslati hatékonyságának ellenőrzése.

A belgyógyászok közreműködését igényli az a többszörösen megerősített megfigyelés is, hogy a légúti allergiás betegek változó része, de a projektálható létszám legalább 20–30%-a hiányzik a legtöbb európai országban az allergológus/szerspecialista ellátásból, és felkutatásuk hatékonyan a családorvosi-belgyógyász ellátás keretei között képzelhető el.

Az allergiás betegségek legszélesebben értelmezett kezelésében a belgyógyász kompetencia nélkülözhetetlen a betegedukációban, beleértve a betegek nagy részénél az okok felderítését követő megelőzési tanácsadást, a diétás tanácsadást (a fontosabb keresztallergiák ismeretét), a gyógyszereléssel kapcsolatos ismeretek átadását (különösen a szezonális/intermittáló légúti allergiák kezelési részleteinek vonatkozásában).

Belgyógyász kompetencia körbe (is) tartozik a szisztémás és lokális antihisztaminok, az intranazális szteroidok alkalmazásának indikációja, a kis hatásereőségű szteroidok bőrgyógyászati alkalmazásának indikációja, rövid és hosszú hatástartamú hörgőtágítók alkalmazása (ezekben a kategóriákban állapottól függő, szükség szerinti konzultációt is feltételezve), az inhalációs szteroidok (és kombinációik) terápiás hatásának ellenőrzése. A kompetenckiakeretek kitöltése ellátó helyről helyre természetesen változhat a lokális lehetőségek szorításában, az elvek mindenestre (elsősorban az allergiák kezelésének szélesebb személyi alapokra helyezése) belesimulnak a nemzetközi elvárások keretei közé.

# AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KEZELÉSÉNEK ÚJABB LEHETŐSÉGEI

Dr. Fekete Béla,<sup>(1)</sup> Dr. Gergely Péter<sup>(2)</sup>

Semmelweis Egyetem, Budapest

(1) III. Belgyógyászati Klinika,

(2) Központi Immunológiai Laboratórium

Az autoimmunitásért felelős T- és B-sejtklonok gátlása, szuppressziója vagy deléciója a klasszikus immun-szuppresszió kategóriájába tartozik. A kortikoszteroidok, a ciklofoszfamid, az azatioprin és a methotrexat továbbra is számos autoimmun betegség kezelésének az alapja, de egyéb – immunszuppresszív, gyulladásgátló – szerek, kombinációk, valamint biológiai terápiák alkalmazásával is egyre több adat áll rendelkezésünkre.

A klinikai immunszuppresszió leggyakrabban, rutin-szerűen használt szereit tárgyaljuk először.

A kortikoszteroid-kezelésben talán csak annyi változás történt, hogy sokkal óvatosabbak vagyunk az adagolással, mert a hosszú távú mellékhatásokat csak a „minimálisan szükséges” adag alkalmazásával lehet némileg enyhíteni. A kérdéskörrel részletesen egy másik közleményünkben (*Jakab L, Temesszentandrás Gy, Fekete B: A krónikus kortikoszteroid-kezelés problémái. Háziorvos Továbbképző Szemle, 2006; XI: 366-370.*) foglalkozunk. Különösen fontos a kortikoszteroid-kezelés során az osteoporosis korai profilaxisa, ami a kellő mozgás mellett a megfelelő kalciumbevitelből és D<sub>3</sub>-vitamin adásából áll.

A ciklofoszfamid (CP) évtizedek óta a klinikai immunológusok „nagyágyúja”. Szinte minden autoimmun betegségben adható. A folyamatos orális kezelés helyett – elsősorban a mellékhatások (csontvelő-depresszió, karcinogenitás, sterilitás) miatt – egyre többen alkalmazzák az intermittáló (havonta, ritkábban 2–3 hetente) adott bolus (600–800 mg) intravénás kezelést. A legtöbb betegségben, pl. lupus nephritisben, ez a kevésbé toxikus adagolás bevált és jelenleg ez az „arany standard” terápia.

A methotrexat (MTX) nemcsak a rheumatoid arthritis (RA) legfontosabb bázisterápiás szere, hanem szinte valamennyi autoimmun betegségben hatásos, a súlyos vasculitisektől kezdve a szisztémás lupus erythematosusig (SLE-ig).

Az MTX „jótékony” gyulladáscsökkentő hatása még ma sem feltárt teljesen. A legrégebbi magyarázat szerint ezért a dihidrofolát-reduktáz enzim gátlása a felelős, mely mind a purin- mind a pirimidin-bioszintézist gátolva fejti ki antiproliferatív-immunszuppresszív hatását. Akut vizsgálatokban és nagyobb adagokban ez valóban a domináns hatás, de nem ad magyarázatot a kis adagú methotrexat tartós hatására. A másik magyarázat szerint a methotrexat az intracelluláris transzmetilációt gátolva megakadályozza a toxikus poliaminok

képződését. A harmadik szerint pedig a gyulladással területesen lokálisan kifejtett adenosin-anyagcsereére gyakorolt hatása felelős a gyulladás gátlásáért. *In vivo* kísérletekben bizonyították ugyanis, hogy a methotrexat a gyulladt szövetben megnöveli az adenosin koncentrációját; a methotrexat elsődlegesen az 5-aminoimidazolkarboxamid-ribonukleotid (AICAR) koncentrációját emeli, ez idézi elő a fokozott adenosin felszabadulást, az adenosin pedig kifejezett immunszuppresszív hatással rendelkezik (a fentebbi teóriák nem zárják ki egymást).

Az MTX a különféle autoimmun betegségekben elsősorban a bőr és a synovialis gyulladás tüneteit befolyásolja legelőnyösebben. Bár lupus nephritisben biztosan nem elég hatékony, Wegener-granulomatosisban vagy súlyos myositisben a hagyományos terápiával egyenértékűnek bizonyult. Ma az MTX a rheumatoid arthritis (RA) és a vele rokon betegségek (pl. arthritis psoriatica) kezelésének az alapját képezi.

A MTX átlagos heti adagja 7,5–25 mg, a kezelést mindenképpen 7,5 mg-mal kezdjük (a beteg beveheti egyszerre, vagy azon a napon háromszorra elosztva); ha hat hét után nincs érdemleges javulás, az adag növelhető. RA-ban, ahol leggyakrabban alkalmazzuk, a 25 mg-ot már nem szabad túllépni, inkább más gyógyszer vagy kombinált kezelés ajánlható. A nagyobb dózisok alkalmazása esetén egyre inkább számolnunk kell a mellékhatásokkal. A methotrexat mellékhatásai közül a hányinger, szédülés, a hepatotoxicitás, ill. a ritka tüdőtoxicitás emelendő ki. Kisebb adagok mellett a vérképzés károsodásával alig kell számolni. A folsav adása a hepatotoxicitást bizonyosan mérsékli, ezért általánosan elterjedt, de újabban az alkalmazásának létjogosultságát vitatják (mert egyúttal a terápiás hatást is csökkenti).

A jelenleg az RA-ban regisztrált leflunomid hatásos más betegségekben is.

A leflunomid izooxazol származék, hatása kettős: bizonyos tirozinkinázok gátlása, illetve a *de novo* pirimidin-bioszintézis, elsősorban a dehidroorotsav-dehidrogenáz gátlása. Maga a leflunomid is prodrug, az A77-1726-nak nevezett metabolitja felelős a farmakológiai hatásért. SLE-ben például jó hatású a bőr- és ízületi gyulladásra, de a vesebetegségre nem. Az eddigi adatok szerint nagyjából az MTX hatásával egyenértékű.

Itt lehet megemlíteni a fludarabint és a cladribint is. Ezek a nukleozidanalógok a krónikus lymphoid leukaemia kezelésében már régóta használatosak. Klinikai

vizsgálatokban a lupus nephritis kezelésére alkalmazták őket sikerrel.

Mikofenolsav (illetve annak mofetil-észtere – MMF): Számos – a szervtranszplantációban bevált – immun-suppresszív szerről derült ki, hogy sikeresen alkalmazható autoimmun betegségekben is. Ahogyan a ciklosporin is elsőként a szervátültetésben bizonyított, ennek sikerén felbuzdulva próbálták ki – eredményesen – számos autoimmun betegségben, úgy hasonló karriert látszik befutni az MMF is.

A mikofenolsav a *Penicillium stoloniferum* terméke, ennek észtere a mikofenolat mofetil (=morfolinoetilészter) (MMF) prodrug, a májban mikofenolsavvá bomlik, mely szelektív purinszintézis-gátló – az inozinmonofoszfát-dehidrogenázt (IMPDH-t) reverzibilisen (nem-competitív módon) gátolja –, és hatása igen erősen lymphocita-szelektív, a T- és B-lymphocyták ugyanis igénylik a *de novo* purin-bioszintézist, más sejtekkel ellentétben nincs megkerülő anyagcsereútjuk. Az MMF viszonylag kevésbé csontvelőtoxikus. A T-sejteken kívül a B-sejteket (azaz az antitestképzést) is jelentősen gátolja. Alig van mutagén hatása. Gasztrointesztinális mellékhatása (hasmenés) a leggyakoribb, de leukopeniát (neutropeniát) is okozhat.

Az MMF a klinikumba a szervtranszplantátumok védelmében vonult be: a konvencionális ciklosporin–kortikoszteroid kezelés mellé adva kb. 50%-kal csökkentette a vesekilökődési reakciók számát. Lupus nephritisben – legalábbis a rövid távú klinikai vizsgálatokban – kellően hatékonynak bizonyult, biztosan hatékonyabb, mint az azatioprin–kortikoszteroid kombináció, illetve a ciklofoszfammal azonos hatásúnak találták. Ígéretesnek tűnik, hogy kortikoszteroid nélkül adva is hatásos. Ennek ellenére, amíg kellően meggyőző adatok nem állnak rendelkezésünkre, a legtöbbben lupus nephritisben egyelőre még a bólus CP-kezelést részesítik előnyben. Érdekes, hogy az MMF pl. a lupusos bőrtünetek kezelésére is kellően hatékony, de például az arthritist kevésbé befolyásolja. Egy bizonyos, a mikofenolat előtt még nagy jövő áll, valószínűnek látszik, hogy a másik purinszintézis gátló azatioprint teljesen ki fogja szorítani a terápiából.

A ciklosporin terápiás indikációi lényegében nem változtak az utóbbi évtizedben, legfeljebb az RA-ban ma már sokkal ritkábban adják, elsősorban a hatásosabb TNF-alfa-gátlók miatt. A hasonló szerek közül a tacrolimus és a pimecrolimus lokális alkalmazása érdemel említést. Az eredeti indikációk (atópiás dermatitis) mellett autoimmun bőrbetegségekben (pl. lupusos bőrjelenségekben) is számoltak be sikeres alkalmazásukról.

Az immunosupprimálás legerőteljesebb fokát az ún. immunoablatív kezelés jelenti. Az őssejt-transzplantáció elterjedésével megnyílt a lehetőség arra, hogy a saját őssejtek adásával (autológ őssejt-transzplantációval) maximális immunosuppresszióval kezeljük a terápia-rezisztens betegeket. Bár a közölt esetek (számuk ma már jóval meghaladja az 500-at) többségében autológ őssejt-transzplantáció követte az ablatív kezelést, van-

nak adatok, melyek e nélkül is kielégítő eredményt szolgáltatnak. Egyértelmű, hogy ezt az eljárást csak a más módon már nem kezelhető betegek számára tartják fenn – vagyis akiknek ez életkilátásai nagyon rosszak. Ehhez képest a mortalitási adatok (9% az összes betegre vonatkoztatva) jók, illetve a relapszusadatok is kielégítőek, például szekunder progresszív sclerosos multiplexben három év alatt a betegek mindössze 22%-ában következett be relapszus; autoimmun cytopeniákban (autoimmun hemolitikus anaemiákban és tiszta vörösvérsejt-aplasiában) pedig a kezelés a betegek 20–30%-ában tartós (végleges) remissziót eredményez.

A gyulladás komplex folyamat, mely az autoimmun betegség talán legmarkánsabb stádiuma. A korábban említett gyógyszerek egyúttal gyulladáscsökkentők is, kiváltképpen igaz ez a kortikoszteroidokra. Nagyon sok olyan gyógyszert alkalmazunk továbbra is, melyek elsősorban gyulladásgátlók. Ilyenek a nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID), melyeket itt most nem részletezünk. Ma a NSAID-készítményeket nem tartjuk veszélytelen gyógyszereknek, és adásuk éppúgy mérlegelést igényel, mint mondjuk a citosztatikumoké. Ha a kezelendő beteg anamnézisében ulcus betegség szerepel, a kezelést csak kellő körültekintéssel adjuk, s ha nem COX-2-gátlót választunk, a nemszelektív szert mindenképpen protonpumpa-gátló (pl. omeprazol) védelemben kell adni. *Helicobacter pylori*-pozitív betegekben az eradikációs kezelés csökkenti az erozív gastritis kialakulásának veszélyét.

Az alábbi gyógyszereket elsősorban az RA „bázis-terápiájában” használják. Az aranyvegyületeket, a penicillamint, sulfasalazint és (hydroxi)chloroquint, valamint a korábban tárgyalt methotrexatot és leflunomidot gyakorta „DMARD” („disease-modifying anti-rheumatic drug”) néven is szokás említeni.

*Aranyvegyületek:* Valamennyien immunosuppresszív és gyulladásgátló hatásúak. Legelterjedtebbek a parenterális készítmények, ilyen pl. az aurotiomalát.

Az aranyvegyületek részben gátolják a proinflammációs citokinek, mint pl. a GM-CSF termelését, illetve hatását, részben pedig – mint gyökfogó vegyületek – semlegesítik a macrophagok és más phagocyták által termelt szabad gyököket.

Az aranyvegyületek legjelentősebb mellékhatása a nefrotoxicitás, de emellett megemlítendő a csontvelő-depresszió (leukopenia, anaemia, thrombocytopenia), nyálkahártyatünetek (stomatitis, gingivitis), illetve allergia (exanthema, eosinophilia) is.

*Penicillamin:* A penicillamin hatásmechanizmusa is csak közelítőleg ismert, mint szulfhidrilvegyület gyökfogó, ezáltal semlegesíti a phagocytasejtek által termelt gyulladáskeltő szabad gyököket. Emellett gátolja a monocyta/macrophag rendszer működését. Korábban kiterjedten alkalmazták RA-ban bázis-terápiaként. Abban az adagban (napi 1 g körül vagy felett) azonban túl sok mellékhatást okozott, ezért ma már gyakorlatilag nem alkalmazzák erre a célra. Nagyon sokféle mellékhatással kell számolnunk (melyek azonban első-

sorban a nagyobb adagok mellett mutatkoztak): csontvelő-depresszió, allergiás tünetek, nephrosis szindróma (immunkomplex-glomerulonephritis), egyéb autoimmun betegség (pl. myasthenia), enyhébb esetekben gasztrointesztinális tünetek, fémcs ízézés, furcsa szagok érzése stb.

**Antimaláriás szerek:** chloroquin és hidroxichloroquin. Ezek közül nálunk csak a chloroquin van forgalomban. Immunszuppresszív és gyulladásgátló hatásúak, de hatásmechanizmusuk csak részleteiben ismert. A chloroquin a bőrben és nyálkahártyákban felhalmozódik – ezért olyan jó hatású DLE-ben – és ott a nagy koncentrációban kifejezett antiproliferatív hatást fejt ki. SLE-ben a bőrtünetek mellett az arthritist és a serositist is jótékonyan befolyásolja. RA-ban bázisterápiaként alkalmazható és az enyhébb esetek egy részében kellően hatásos. Még számos más indikációs területe ismert, mint pl. nap-urticaria (urticaria solaris) és a bőrsarcoidosis. Retinopathia a legfontosabb mellékhatása, mely általában a kezelés első félévében jelentkezik. A szemfenék vizsgálata ezért eleinte sűrűbben, később félévente javasolt. A retinopathia kialakulását valószínűleg csökkenti, ha erős napsütésben a betegek napszemüveget viselnek.

**Sulfasalazin:** Míg korábban a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség gyógyszere volt, az utóbbi években az RA kezelésében éppolyan hatékonyak bizonyultak, mint a többi említett gyógyszer. A sulfasalazin a szervezetben – elsősorban a bélben – szulfapiridinné és 5-aminoszalicilsavvá (mesalazinná) alakul. A sulfasalazin csak kismértékben szívódik fel, a szulfapiridin a vastagbélből szívódik fel, a mesalazin felszívódása is csekély. A szulfapiridin farmakokinetikáját meghatározza az egyén acetilátor fenotípusa, ebből adódnak az adagolás nagy egyéni eltérései.

A sulfasalazin hatásmechanizmusa még mindig igen kevésbé ismert, de az bizonyos, hogy RA-ban nem elsősorban az 5-aminoszalicilsav a hatóanyag – mely közismerten gátolja az LTB<sub>4</sub> felszabadulását – hanem valószínűleg a bélben kifejtett lokális antibakteriális és/vagy immunmoduláns hatásai játszanak szerepet.

Adagolása RA-ban és szeronegatív arthritisekben egyéni, melyet általában 1 g napi adaggal kezdünk, majd fokozatosan viszünk fel 3 g-ra, hatásosság esetén – amely 6–8 hét alatt ítéldhető meg – 1,5–2 g fenntartó adagra térünk rá. Mellékhatásai közül legjelentősebbek a gasztrointesztinális tünetek (hányinger, hányás, hasmenés stb.), melyek a gyógyszer-abbahagyás kétharmadáért felelősek. A bőr- és nyálkahártyatünetek ritkábbak, még ritkábban vérképzőszervi, máj- és tüdőkomplikációk miatt kell a kezelést félbeszakítani.

**Dapsone (diafenilszulfon):** A lepra kezelésében használt dapsont számos autoimmun betegségben alkalmazták sikerrel. A szer a leukocyták kemotaxisát és bőrbe történő akkumulációját gátolja, ezáltal csökkenti a gyulladást. Legismertebb indikációja a dermatitis herpetiformis és a vele rokon lineáris IgA-dermatosis. Adható még herpes gestationisban, pemphigoid cicat-

ricansban, bullosus pemphigoidban is. Mellékhatásai közül a gasztrointesztinális tünetek, az allergia (lázal, eosinophiliával, hepatitiszrel járó tünetegyüttes), haemolysis, ill. methaemoglobinaemia emelhető ki.

**Thalidomid:** A thalidomid az eredetileg szedatívumnak fejlesztett vegyület teratogén hatása miatt vált hírhedtté. Összetett hatásai közül a TNF-alfa-gátlás emelhető ki. Ma számos különféle, elsősorban bőrtünetekkel járó autoimmun-immunpatológiai betegségben (pl. DLE, SCLE stb.) alkalmazzák sikerrel.

**A biológiai terápia (BT):** elsősorban citokinekkel, valamint az azokat gátló biológiai eredetű anyagokkal történő kezelésre vonatkozik. A BT fogalma azonban ennél tágabb, mint azt az alábbi – önkényes – felosztás is példázza:

- a) vakcinakezelés;
- b) tolerancia kiváltása (autoantigénnel és autoreaktív T-sejtekkel történő tolerizálás);
- c) citokin (elsősorban reguláló citokin) terápia;
- d) citokinek és különféle sejtmembrán-molekulák (receptorok) elleni – többnyire monoklonális – antitestek vagy egyéb gátló molekulák adása;
- e) nagy adagú intravénás immunglobulin (IVIG) terápia;
- f) génterápia.

A felsoroltak közül az autoimmun kórképekben jelenleg is már terápiás értéket képviselő lehetőségekre hívjuk fel a figyelmet.

A relapszusos-remittáló típusú sclerosis multiplex kezelésére használatos a glatiramer acetát (COPAXONE), mely L-glutaminsavat, L-lizint, L-alanint és L-tirozint tartalmazó, random összetételű polimer; a peptid struktúrája hasonlít a mielin bázikus proteinhez (MBP), és feltételezett hatásmechanizmusa tolerancia kiváltása.

A citokinterápia nem új keletű. A nagyon sokféle citokin közül az alábbiak terápiás alkalmazása tekinthető sikeresnek vagy ígéretesnek.

#### A) Interferonok:

a) Az IFN-alfát a lymphocyták és macrophagok termelik. Hatása komplex, egyfelől kifejezett antivirális (vírusreplikációt gátló), sejtoszlást gátló hatással rendelkezik, másfelől aktiválja a macrophagokat, az NK-sejteket, a B-lymphocytákat és még más sejteket is. A különféle interferonokat kifejezett immunmoduláns kezelésre is próbálták és próbálják különféle immunpatológiai betegségekben (pl. Sjögren-szindrómában), változó eredménnyel.

b) A béta-interferont nagyon sokféle vírussal fertőzött sejt termeli, legismertebbek ezek közül a fibroblasztok. A béta-interferont sclerosis multiplex bizonyos formáiban adják, mérsékelt eredménnyel. Jelenleg folyó klinikai vizsgálatok egyéb demielinizáló betegségekben is.

c) A gamma-interferont főleg a T-lymphocyták termelik, elsősorban sejtaktiváló (pl. a macrophagokat aktiválja), antivirális hatása gyenge. Osteopetrosis és krónikus granulomás betegség kezelésében regisztrált. Klinikai vizsgálatok folytak pl. idiopathiás tüdőfibrosis-

ban, eddig sikertelenül; terápiás alkalmazhatósága még nem ítéhető meg.

#### B) Interleukinek:

a) A nagyon sokféle interleukin közül jelenleg csak az interleukin-2 (aldesleukin – PROLEUKIN) használatos vesedaganatban és melanómában.

b) IL-3: (lásd növekedési faktorok);

c) IL-4 és IL-13: jelenleg asthma bronchialisban próbálják;

d) az IL-10 (ilodecakin, TENOVIL) klinikai vizsgálata jelenleg folyik különféle gyulladásos betegségekben, pl. Crohn-betegségben, akut pancreatitisben;

e) az IL-18-at Crohn-betegségben és RA-ban vizsgálják.

#### C) Növekedési faktorok:

a) A kolónia-stimuláló faktorok mellett, hogy különféle csontvelősejtekéréséhez szükségesek, egyúttal gyulladást okozó citokinek.

- A granulocita-macrophag kolónia-stimuláló faktor (GM-CSF) (molgramostim, sargramostim) legfontosabb indikációja a kemoterápia okozta granulocytopenia, illetve az allogén és autológ csontvelő-transzplantáció. Klinikai vizsgálatok folynak Crohn-betegségben és krónikus lábszárfekélyben is.

- A granulocita kolónia-stimuláló faktor (G-CSF) (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) ma ismert legfontosabb indikációs területe a gyógyszer, illetve csontvelőtoxikus (daganatgátló) kezelés okozta granulocytopenia. Adásukra a granulocyták száma gyorsabban emelkedik.

- A milodistim (az IL-3 és GM-CSF fúziós molekulája), valamint az IL-11 (oprelvekin; NEUMEGA) hasonló indikációs területű, mint az előbbiek.

b) Az egyéb növekedési faktorok közül csak a legismertebbeket említjük:

- A becaplermin (REGRANEX), mely rekombináns humán PDGF-BB, indikációja a krónikus diabeteses fekély.

- Az eritropoetin (különböző változatainak, ilyen pl. a darbopoetin-alfa) nagyon sokféle indikációja van, ilyen pl. a krónikus vesebetegek anaemiája.

- Az AMG531 thrombocytastimuláló faktor, melyet jelenleg ITP-ben próbálnak ki.

- A repifermint (keratinocita növekedési faktor-2) sebgyógyulásban próbálják ki.

D) Citotoxikus és blokkoló antitestek: Legrégibbről ismert a poliklonális antilymphocita és antithymocita globulin, illetve a monoklonális egér anti-T-sejt immunoglobulin, pl. anti-CD3, anti-CD4 stb. A mellékhatások miatt egyrészt olyan antitestek kifejlesztését kezdték el, amelyek nem okoznak sejtlepleciót, azaz túlzott immunszuppressziót, illetve humanizáltak, azaz nem vagy csak alig tartalmaznak xenogén részeket. Ilyenek a kiméra antitestek (monoklonális egér immunoglobulin Fab + emberi Fc részből összeállított antitestek), illetve az ún. „humanizált” antitestek, melyek már csak kb. 5% egér immunoglobulin részt tartalmaznak. Ez utóbbiak

csak minimálisan immunogének, tehát nem váltanak ki a hatásukat semlegesítő antitestválaszt.

- A monoklonális, egér anti-CD3 (muromonab CD3, Anti-CD3, ORTHOCLONE OKT3) antitestet csaknem két évtizede alkalmazzák a transzplantációban. Javallata: akut graftrejekció kivédése (5 mg/nap iv. 10–14 napon át), mindig kortikoszteroiddal együtt.

- Újabban erre a célra kiméra, illetve humanizált anti-CD25 (IL-2 receptor) antitest (basiliximab, SIMULECT, ill. daclizumab, ZENAPAX), valamint toxinnal konjugált formája (denileukin diftitox, ONTAK) is rendelkezésre áll, az eredmények jók.

- A transzplantációs indikáció mellett számos nehezen kezelhető immunpatológiai betegségben is kipróbálták a monoklonális antitesteket, így pl. RA-ban a TNF-alfa ellenit (infliximab, REMICADE), ami az etanercepttel együtt igazi sikertörténetnek tekinthető. A TNF-alfa gátlása még reménytelen esetekben is eredményt hozott, így ma – korlátozott indikációval – a TNF-alfa-blokád az RA, JIA, Crohn-betegség és még számos más autoimmun betegség kezelésében komoly előrelépésnek számít. A TNF-alfa-blokád leglényesebb mellékhatása az infekció (tbc-reaktíválás, sepsis), mely nemritkán fatális kimenetelű. Érdekes, hogy a kezelt betegek egy részében ANA-pozitivitás jelenik meg, ritkán SLE, illetve demielinizációs kórkép is manifesztálódhat.

Újabban kifejlesztett anti-TNF-alfa monoklonális antitest az adalimumamb (HUMIRA), melyet egyelőre az RA kezelésére regisztráltak.

- Az alemtuzumab (CAMPATH-1H) a korábbi campath-1, patkány monoklonális anti-CDw52 antitest humanizált változata. Javallata: NHL, GVH, illetve jelenleg vizsgálják különféle autoimmun betegségekben (vasculitisekben, RA-ban SM-ben).

- A rituximab (RITUXAN) kiméra anti-CD20 monoklonális antitest, melyet eredetileg a B-sejtes lymphomák kezelésére alkottak, de autoimmun betegségekben is sikeresen próbálták ki. Jelentős B-sejtes cytopeniát okoz, ezzel az autoantitest-termelést csökkenteni tudja. Klinikai haszna ma még nem ítéhető meg egyértelműen.

- A zolimomab aritox (CD5 T-lymphocita immunotoxin; H65-RTA) egér monoklonális anti-CD5 antitest és a ricin alfa-láncának konjugátuma; a CD5+ T-lymphocytákra toxikus. Elsősorban csontvelő-transzplantációban alkalmazzák, de különféle autoimmun betegségekben is folynak vizsgálatok.

- Az IgE elleni monoklonális antitestet, az olizumabot (XOLAIR) atópiában, elsősorban asthma bronchialisban adják. Az IgE-szintet drasztikusan csökkenti, de klinikai hatása ezzel nem arányos.

A – nem anticitokin – antitestek legtöbbje a T-sejteket vagy az antigénprezentációt veszi célba, illetve az újabbak a kemokinek és adhéziós molekulák receptorait is. Az eddigi kezdeti eredmények biztatóak ugyan, de széleskörű felhasználásukról ma nehéz lenne nyilat-

kozni, elsősorban ismeretlen mellékhatásaik és roppant költségesek voltak miatt.

Citokinantagonisták:

- Az anakinra (KINERET) a fiziológiás IL-1-receptor-antagonista rekombináns változata. RA-ban alkalmazzák sikerrel.

- Az etanercept (ENBREL) TNF-alfa receptor fúziós protein, ugyanolyan hatású, mint az infliximab, de sűrűbben kell adni, mert hatástartama rövidebb. Az RA-ban és rokon kórképekben alkalmazzák, a TNF-alfa blokádnál egyik legsikeresebb gyógyszer.

- A T-sejtek (és NK-sejtek) CD2 antigénjéhez kötődő alefacept (AMEVIVE) valójában egy – a CD2 molekulához kötődő LFA-3 – mely humán immunglobulin molekula Fc részéhez van kötve; tehát szerkezetében az etanercept jellegű molekulákhoz hasonló. A CD2 – LFA-3 kapcsolódást, azaz a T-sejtaktivációt gátolja és némi CD2+ sejtdepleciót is okoz. Krónikus plakkos psoriasisban adják.

- E) IVIG: elsődleges indikációja az immunglobulinhiány. Nagy adagban azonban nemcsak szubsztitúcióra, hanem az antitesttermelés (immunglobulin-termelés) visszaszorítására is használható. Az immunglobulin-kezelés hatásmechanizmusa komplex:

- egyrészt szubsztitúció: azaz a hiányzó antitestek pótlása, ezzel pedig bakteriosztatikus, antitoxikus, anti-gén-eltakarító hatás;

- másrészt immunmoduláció: azaz a fertőző ágensek neutralizációja, az általuk okozott sejtstimuláció csökkentése (a T-sejt-helper hatás csökkentése, a CD4+ T-sejtszám csökkentése);

- a phagocytarendszer befolyásolása: a phagocytarendszer gátlása az Fc-receptorok befolyásolásával (újabbán vált ismertté, hogy a hatás nem egyszerű blokádnál, hanem a monocyták Fc $\gamma$ RIIb receptorszámának fokozása [„up-regulációja”], ezek a receptorok ugyanis – ellentétben a többi Fc $\gamma$  receptorral – gátolják a gyulladásos folyamatokat); másrészt az IC-eltakarítás fokozása a komplementaktiváció csökkentése révén;

- az immunglobulin-termelés szuppressziója: mely részben poliklonális, részben pedig a készítményekben mindig jelen lévő anti-idiotípus antitestek révén egy-egy konkrét antitest (így pl. autoantitest) termelésére vonatkozik;

- az NK és ADCC aktivitás csökkenése.

A nagy adagú intravénás gammaglobulint szinte valamennyi immunpatológiai kórképben kipróbálták,

változó sikerrel. Ma abszolút indikációnak számít az ITP és a coronaritisszel is járó Kawasaki-betegség, de relatív indikációként szóba jöhet még sok más vasculitis és a myasthenia gravis is. A kezelés átlagos adagja napi 0,4 mg/ttkg, melyet szubsztitúció esetén átlagosan havonta kell ismételni. Adagolása egyéni, mindenkor az IgG szintjétől, illetve a klinikai hatásosságtól függ. Immunszuppresszió céljára a kezelés sémája változó, általában naponta, 5 napon át adjuk, majd 2–4 hetente 1–1 fenntartó infúziót kap a beteg.

A kezelés legnagyobb hátránya, hogy nagyon költséges. Emellett természetesen mellékhatásokkal is számolnunk kell, súlyos (de nagyon ritka) esetben anaphylaxia is kialakulhat. Gyakoribb, hogy a készítményben lévő aggregátumok miatt komplementaktiváció lép fel, melynek hidegrázás, láz, mellkasi oppressio, dyspnoe, esetleg hypotonia lehetnek a tünetei. Az infúziót nagyon lassan kell beadni, a lassú infúzió mellett a fentebb említett tünetek csak ritkán észlelhetők.

F) Génterápia: Bár ilyen próbálkozások már történtek, pl. RA-ban szenvedő betegbe IL-1-receptorantagonista gén bevitele, melynek sikertelen volta bizonyára visszavetette az ilyen jellegű kísérleteket. Nem lehet megjósolni, hogy az immunreguláció tökéletes megismerése és a génterápia jelenlegi nehézségeinek leküzdése után milyen mértékben fog támaszkodni a klinikai immunológia erre az eljárásra. A mindennapos gyakorlatban egyelőre ezzel a terápiás lehetőséggel számolni nem kell.

## Összefoglalás

Az autoimmun betegségek palettája roppant széles, a viszonylag enyhe formáktól a súlyos, gyakran halálhoz vezető betegségekig terjed. E betegségek terápiája hatalmas fejlődésen ment keresztül az utóbbi tíz évben, kivált az olyan súlyos betegségek terén, mint pl. a rheumatoid arthritis vagy a Crohn-betegség. A legtöbb új megoldással a biológiai terápia, ezen belül is a monoklonális antitestek szolgáltak, de a hagyományos gyógyszerekkel történő kezelés is átíródott. Olyan régi gyógyszerek, mint a ciklofoszfamid vagy az intravénás immunglobulin továbbra is tartják immunterápiás helyüket. A gyulladások és a fájdalom csillapítása is jelentős részét képezi a komplex terápiának. A súlyos autoimmun betegségek kezelésére az őssejt-transzplantáció ajánl újabb terápiás lehetőséget.

# NOZOKOMIÁLIS FERTŐZÉSEK, REZISZTENS BAKTÉRIUMOK. ÉSSZERŰ ANTIBIOTIKUM-KEZELÉS

Dr. Pálos Gábor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Orvostörténeti könyvtári anyagok igazolják, hogy a fertőző kórházi ártalmak keletkezése az „ispatályok” keletkezésével egyidős.

Büszkén vallhatjuk, hogy a tulajdonképpeni nozokomiális fertőzések patomechanizmusát és azok megelőzését elsőként egyetemünk névadója, Semmelweis Ignác helyezte tudományos alapokra a Bécsi Oktató Kórházban a gyermekágyi láz kialakulásának és okainak felderítésével. Javaslata, a klórmentes vízzel történő fertőtlenítő kézmosás pedig a modernkori infektókontroll alapjának tekinthető.

Azokat a fertőzéseket, melyeket a beteg a kórházban fekvés alkalmával szerez, nozokomiális infektóknak nevezük. Kórházi fertőzések esetén a területen szerzett infektóknál nagyobb fokú rezisztenciával, sokszor számos antibiotikummal szemben ellenálló kórokozók-kal kell számolnunk. A nozokomiális fertőzések és az antibiotikumok kölcsönhatása kettős. Egyrészt a nagy hatékonyságú antimikrobás szerek nélkül lehetetlen lenne a már kialakult súlyos infektók leküzdése, másrészt a túlzott és nem átgondolt antibiotikum-felhasználás mind rezisztensebb kórokozók kiszelektálásához vezet a kórházi környezetben, így óhatatlanul okává válik a nehezen kezelhető fertőzéseknek. Nozokomiális fertőzés, illetve a járvány leggyakrabban krónikus és rehabilitációs osztályon, súlyosan immunkárosodott betegeket ápoló (hematológiai-onkológiai) részlegeken és intenzív osztályos betegeken – így például politraumatisztakon – alakul ki. A hosszú ápolási idő, a nagyszámú személyzet-beteg kontaktus elősegíti a fertőzés terjedését.

Napjainkban a legfontosabb nozokomiális patogének, a teljesség igénye nélkül, az alábbiak: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* és *faecium*, *Clostridium difficile* és a Gram-negatív baktériumok közül a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

## Methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*

Hazánkban a rezisztens kórokozók által kiváltott, az egészségügyi ellátással összefüggő infektók közül a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) okozta fertőzések állnak az első helyen és okozzák a legnagyobb problémát. Az MRSA a methicillin/oxacillin kivül számos más antibiotikummal, így makrolidokkal, tetracyclinnel, aminoglikozidokkal szemben is rezisztens lehet. Ez azt jelenti, hogy az MRSA okozta infektó terápiai lehetőségei korlátozottak. Fontos, hogy

az MRSA bárkit kolonizálhat, de nem minden emberen okoz megbetegedést. A már említett csökkent immunitású személyek hajlamosak elsősorban a fertőzésre. Mások ugyanakkor a kórokozót csak hordozzák (kolonizálódnak), a bőrükön, az orr-garatban, a köröm alatt. Ők semmiféle megbetegedés jelét nem mutatják, így észrevétlen átvivői lehetnek a fertőzésnek, amely így olyan személyt is elérhet, akit súlyosan megbetegíthet. A hordozás, illetve fertőzöttség ténye szűrővizsgálatokkal vagy diagnosztikus mikrobiológiai mintavételek kapcsán derülhet ki.

Hazánkban a közelmúltban lehattunk tanúi az MRSA-incidencia növekedésének. Az MRSA-járványok 67%-a intenzív osztályokon, 40% sebészetben fordul elő. Az invazív mintákból származó epidemiológiai adatok szerint 2001-ben 4,7%, 2003-ban 14,9%, 2005-ben 19% volt a methicillin-rezisztens törzsek aránya. Az összes nozokomiális járvány 83%-át MRSA okozza. A halálozás elérheti a 18%-ot.

Az MRSA-hordozók és -fertőzöttek növekvő száma miatt fontos tisztázni az érintett betegek ellátásának alapelveit. Ismert MRSA-fertőzött beteg gyógyítása/ápolása NEM tagadható meg.

A beteget az elkülönítés szabályait betartva, feltétlenül az alapbetegségének megfelelő helyen – legyen ez traumatológia, sebészet, diabetológiai vagy hematológiai osztály – kell ellátni. Fertőző osztályos elhelyezés nem indokolt. Az MRSA-negatív személyektől történő elkülönítés kiemelt szempont. Elkülönített helyiség és tisztálkodás, a személyzet számára külön védőfelszerelés (kabát, maszk, kesztyű), a hulladék és a szennyes elkülönített kezelése, valamint a beteg mozgásának korlátozása alapvető követelmény. A dolgozók megfelelő felszerelése nemcsak az átvitel miatt fontos. Az MRSA-kolonizált orvos/ápoló további fertőzések forrásává válhat, ezért őket a munkából feltétlenül ki kell tiltani! Ha a beteget az ellátása miatt kell más intézménybe szállítani, úgy a társintézetet írásban kell értesíteni a fertőzés tényéről. A beteget otthonába lehet (kell!!) bocsátani, ha állapota ezt megengedi, a családorvos egyidejű értesítése mellett. Otthoni ápolását a szakszolgálatok nem tagadhatják meg.

Az MRSA terjedése az egészségügyi intézményekben – ismerve a kórokozó terjedési mechanizmusát – az infektó-kontroll szabályainak betartásával csökkenthető, de teljesen nem küszöbölhető ki.

Az MRSA okozta fertőzések kezelésében elsőként választandó szer a vancomycin. Egyes törzsek érzéke-



nyek lehetnek co-trimoxazolra is. Pneumóniában kinekinek okokból a linezolid alkalmazása előnyös lehet. A hordozók szisztémás antibiotikus kezelése nem indokolt. Nasopharyngealis kolonizációban mupirocin orrkenőccsel próbálkozhatunk.

### **Enterococcus species**

A következő kiemelten fontos nozokomiális kórokozó az *Enterococcus species*. Néhány évtizede az enterococcusokat másodlagos kórokozónak tekintették és alaki sajátágaik miatt a *Streptococcusok* közé sorolták annak ellenére, hogy fenotípusukban eltérnek a *Streptococcus* genus többi speciesétől. Elsődlegesen a környezeti hatásokkal szemben mutatott nagyobb ellenállóképességük és egyes antibiotikumokkal szembeni természetes rezisztenciájuk különíti el őket. Az *Enterococcusok* kóroki szerepe az endocarditisekben és a húgyúti fertőzésekben már hosszú ideje ismert. Az elmúlt 15–20 évben azonban jelentős nozokomiális patogénné is váltak. Klinikai jelentősége elsősorban az *E. faecalis* és az *E. faecium* specieseknek van. Ezek véráram- és intraabdominális fertőzéseket, kanül okozta infekciókat, sőt nozokomiális meningitist is okozhatnak.

Az *Enterococcusok* patogenitása csekély. Ép immunrendszerű, a nozokomiális infekció jellegzetes rizikócsoportjaiba nem sorolható betegekben ritkán okoz infekciót. A glikopeptidok kiterjedt klinikai használatát követően, így például éppen az MRSA-infekciók növekvő száma miatt alkalmazott széleskörű empirikus vancomycin alkalmazás folytán szelekciós előnyhöz jutottak azok az *Enterococcus* speciesek (főleg *E. faecium*), melyek a vancomycin-rezisztenciáért felelős génnel rendelkeztek. Ezt a gént hordozó enterococcusokat hívjuk vancomycin-rezisztens enterococcus (VRE)-nak. A vancomycin-rezisztenciát okozó vanA operon egy 120 kilobázis nagyságú plazmidon helyezkedik el. Ezzel vált lehetségessé a baktériumok közötti konjugatív transzfer. Magának a van génnek több típusa van. Így: a vanA, a vanB és a vanC. Míg a vanA csaknem minden esetben mindkét használt glikopeptiddel a vancomycinnel és a teicoplaninnal szembeni magas szintű rezisztenciát kódol, addig a vanB csak a vancomycinnel szembeni rezisztenciáért felelős. A vanC gén jelenléte a természetes, tehát nem átvihető rezisztenciáért felelős.

Miután az *Enterococcus* az emberi béltraktus normál flórájának tagja, a VRE is előfordulhat a székletben kolonizánsként. Hordozó személyek jelenlétében a kórházi környezetben további nozokomiális infekciók ill. járványok léphetnek fel. A különböző egyéb infekciók miatt alkalmazott antibiotikumok, amelyekre az *Enterococcus* intrinsic rezisztenciával rendelkezik, szelekciós nyomást gyakorolnak a bélflórára, elősegítve ezzel az ott mindig jelen lévő *Enterococcusok* elszaporodását!

A glikopeptid-rezisztens enterococcusok opportunista kórokozók, így mindig a legesendőbb beteget veszélyeztetik. Immunszupprimált betegekben, intenzív osztályon ápoltakon, transzplantáltak között, de az egészség-

ügyi személyzet körében is VRE-kolonizáció alakulhat ki. A mikroba egyes kórházi osztályokon endémiássá válhat. A rizikótényezők mind a fertőzés, mind pedig a kolonizáció esetében azonosak: rezisztens baktérium előfordulása az intézményben, krónikus hordozó jelenléte, megelőző antibakteriális kezelés cefalosporinnal, vancomycinnel, metronidazollal, clindamycinnel. Megfigyelték, hogy VRE-kolonizációra hajlamosító faktorok között a vancomycin előkezelés mellett kiemelkedő az anaerob baktériumok ellen ható szerek korábbi alkalmazása. Ennek oka a normál bélflóra anaerobja által biztosított kolonizációs rezisztencia összeomlása. Az anti-anaerob antibiotikumok elősegíthetik magát a kolonizációt is, de a már kolonizálódott beteg székletében szignifikánsan növelik a VRE-ürítést. Ez magától értetődő módon megnövekedett környezeti szennyeződést és a rezisztenciaátvitel növekedését is jelenti. Ha a hordozás kialakult, az alig szüntethető meg! Hazánkban ez ideig egy járványt sikerült feltárni (hematológiai osztályon) és molekuláris-genetikai vizsgálatokkal igazolni, hogy azt egy vanB típusú *Enterococcus faecium* törzs okozta.

A National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) adatai alapján az Egyesült Államokban 1989–93 között az ITO-on 0,4%-ról 13,6%-ra, majd 2000-re 26,3%-ra növekedett a VRE előfordulási aránya. 2005-re ez a szám meghaladta a 30%-t. Szemben az Egyesült Államokban észlelt magas szintű vancomycin-rezisztenciával, hazánkban a VRE előfordulása alacsony, 1% alatt van. Európában a VRE terjedését az állattenyésztésben hozamnövekedés céljából adott glikopeptid-származék, az avoparcin kiterjedt alkalmazásával hozták összefüggésbe.

A VRE-infekciók kezelésére jelenleg kizárólag néhány viszonylag új antimikrobás készítmény jön szóba. A legtöbb tapasztalat a quinupristin-dalfopristin és a linezolid alkalmazásával kapcsolatban gyűlt össze. A daptomycin és a tigecyclin kiváló *in vitro* hatással bír VRE ellen, de a kezelt betegek kis száma miatt hivatalosan még nem tartozik az erre az indikációra regisztrált antibiotikumok közé.

### **Clostridium difficile**

Napjainkban az antibiotikum-használattal összefüggő nozokomiális hasmenések leggyakoribb kórokozója felnőtteknél egy Gram-pozitív, anaerob, A és B exotoxint termelő baktérium, a *Clostridium difficile*. Széles körben megtalálható a környezetben, talajban, szennyvizekben és az emberi és állati béltraktusban. A *C. difficile* által okozott legveszélyesebb kórkép a pseudomembranosus colitis (PMC). Ebben a megbetegedésben csak 1977-ben ismerték fel a *C. difficile* toxinjainak kóroki szerepét. A környezeti hatásokkal szemben rezisztens, spórák baktérium szóródása kórházi környezetben, különösen hasmenéses beteg közelében, jelentősen növeli a kórokozó tünetmentes hordozását. Hajlamosító tényezők: a normál bélflóra károsodása (antibiotikum

szelekciós nyomás), toxintermelő *C. difficile* kolonizációja, immunhiány. A *C. difficile* által okozott hasmenés kialakulásában jelentős szerepet játszik a normál bélflóra összetételében bekövetkező változás, amely a gazdaszervezet ellenálló képességének a gyengüléséhez vezet. Az egészséges felnőtt vastagbélét legalább 500 ismert baktériumspeciessé kolonizálja. Ennek több mint 90%-a anaerob. Ezen baktériumok jelenléte folyamatos védelmet nyújt más baktériumok támadásával szemben. Ez az ún. „kolonizációs rezisztencia”. A fertőzés kivédésében a humorális immunitásnak is jelentős szerepe van. Nem ismerünk olyan antibiotikumot, melynek használata során ne számoltak volna be PMC kialakulásáról. Elsősorban a harmadik generációs cefalosporinok és egyéb széles spektrumú béta-laktámok, továbbá a clindamycin képes felborítani a kolonizációs egyensúlyt. A fertőzés a betegről, ill. tünetmentes hordozóról direkt és indirekt kontaktus útján történik. A diagnózis elsősorban nem tenyésztéses módszereken, hanem a baktérium toxinjának a székletből történő kimutatásán alapul. Egyes esetekben endoszkópiára és bélbiopsziára is szükség lehet. A colitis lehet enyhe, néhány napig tartó, szupportív kezeléssel könnyen gyógyítható, de a legsúlyosabb formája is kialakulhat, amely esetenként halálos kimenetelű, fekélyes, a nyálkahártya egészét érintő, toxikus gyulladás.

A *C. difficile* okozta colitis az esetek 25%-ban az antibiotikum-kezelés elhagyását követő 2–3 napon belül megszűnik. A kezelést igénylő esetekben orálisan vagy parenterálisan alkalmazott metronidazol, súlyos esetben orális vancomycin a választandó szer. Parenterális vancomycin teljesen hatástalan és alkalmazása ebben az indikációban szigorúan tilos. Recidíva gyakran előfordul. Nemcsak a PMC-es, de minden colitises betegnél nagyon fontos a szupportív terápia. A sóháztartás rendezése, infúziós folyadékpótlás, kalóriabevitel, fehérjepótlás stb.

### Rezisztens Gram-negatív baktériumok

A rezisztens Gram-negatív baktériumok okozta nozokomiális fertőzések jelentősége bizonyos szempontból a fenti kórképekét is meghaladja. A súlyos, sokszor fatális sepsis okozó véráram fertőzések, a nozokomiális – főleg gépi lélegeztetéssel összefüggő – pneumoniák, a húgyúti és légúti-infekciók körében kiemelkedő a szerepük. Leggyakrabban *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, más esetekben *Acinetobacter spp.* vagy *Stenotrophomonas maltophilia* áll a folyamatok hátterében. Ezek a baktériumok számos természetes (veleszületett) mechanizmust fejlesztettek ki, hogy önmagukat megvédjék az antibiotikumokkal szemben. Így például az első és második generációs cefalosporinok mindenképpen hatástalannak bizonyulnak *Pseudomonas*-infekciókban. A fenti védekező rendszerek emellett mind újabb és újabb szerzett rezisztenciatalajdonosságokkal egészülhetnek ki. Az *E.*

*coli* törzsek körében egyre nő a korábban ritkának gondolt fluorokinolon- (ciprofloxacinnal) rezisztens baktériumok aránya. Hazánkban az invazív mintákból származó *E. coli* törzsek 18,9%-a volt fluorokinolon-rezisztens. Nagyobb problémát jelent a klinikai gyakorlatban, az úgynevezett széles spektrumú béta-laktámáz- (ESBL-) termelés, mely leggyakrabban *Klebsiella spp.*-ben és *E. coli*-ban fordul elő. E tulajdonság expresszáldása kapcsán a törzs egy lépésben rezisztenssé válik – a carbapenemek kivételével – valamennyi béta-laktám antibiotikummal szemben. A jelenség felismerésében kitüntetett szerepe van a mikrobiológiai laboratóriumnak. Hazai adatok szerint az intenzív osztályokon izolált *E. coli* törzsek 3,5%-a, a *Klebsiella spp.* 25%-a termel ESBL-t. A valóban kiemelkedő hatékonyságú carbapenemek sem tekinthetők azonban antibakteriális csodafegyvernek. Egyes *Pseudomonas* törzsek carbapenemázok termelésével, porinmutációval velük szemben is rezisztenssé válhatnak. Szerencsésnek mondhatjuk azt a tényt, hogy ilyenkor nem áll fenn keresztrezisztencia a carbapenem csoport (imipenem, meropenem) és a cefalosporinok között: ceftazidim vagy cefepim esetenként még hatékony lehet. Egyes szerzők az antibiotikum korszak végét jövendölték a polirezisztens Gram-negatív nozokomiális kórokozók megjelenésével. Bizonyos *Pseudomonas* és *Acinetobacter* speciessé ugyanis egyidejűleg rezisztensek lehetnek valamennyi béta-laktámra – a carbapenemeket is beleértve – továbbá a fluorokinolonokra és az aminoglikozidok nagy részére is. Legtovább az amikacin iránti érzékenység marad fenn, végül a törzsek már csak polymyxinre érzékenyek *in vitro* (panrezisztencia).

Egyéb lehetőség híján a toxikus és idejétmúlt colistint újra hadrendbe állítják a panrezisztens Gram-negatív sepsisek elleni harcban, immár mint parenterális antibiotikumot. A rezisztens nozokomiális Gram-pozitív baktériumokkal ellentétben ebben az esetben nem reménykedhetünk új, nagy hatású antimikrobás szerek közeli megjelenésében. Ha az apokaliptikus jóslatok beteljesedését meg kívánjuk előzni, kizárólag a jelen antibiotikumainak ésszerű, körültekintő alkalmazását tűzhetjük ki célul. A polirezisztens Gram-negatívok elleni küzdelemben a profilaxis már említett módszerei (szűrés, felderítés, elkülönítés) nélkülözhetetlenek.

Miután a fenti példák révén betekintést nyerhettünk az antibiotikum-alkalmazás súlyos kockázataira, tekintsük át az adekvát antimikrobás terápia néhány sarkalatos pontját. A nem megfelelő antibiotikum-választás azt jelenti, hogy az alkalmazott terápia hatástalan a fertőzést kiváltó kórokozóval szemben. Például, ha a kórokozó MRSA és a beteget ceftriaxonnal kezeljük, terápiánk „nem megfelelő”, mert ez az antibiotikum nincs hatással erre a kórokozóra. Ezen túlmenően azonban a megfelelő antibiotikumot helyénvaló módon kell alkalmazni. Ez pedig azt jelenti, hogy korrekt adagban, jó szöveti koncentrációt biztosító időközönként kell adni úgy, hogy a kórokozó biztosan elpusztuljon. Tovább foglalkozva a növekvő rezisztencia és a nem

megfelelő antibiotikum-választás problémakörével megállapíthatjuk, hogy minden kezelőorvosnak a biztosan hatékony kezdő antibiotikum-választás és a szükségtelen antibiotikum-felhasználás közötti egyensúlyi helyzet kialakítására kell törekednie. Csak ilyen módon lehet a rezisztencia növekedését leküzdeni.

A nozokomiális fertőzések kezelésében követendő antibiotikum-kezelést az ún. „de-eszkalációs” kezelésnek hívjuk. Az angolból átvett kifejezés azt jelenti, hogy a kezelést egy szélesebb spektrumú antibiotikummal indítjuk el, majd a tenyésztési, klinikai eredmények ismerete után szűkítjük.

## EMERGING INFEKCIÓK 2006

Dr. Pálos Gábor

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

Magán a kifejezésen a hirtelen felbukkanó fertőzéseket értjük. Mondhatjuk váratlanul vagy újra megjelenő fertőzéseknek is. Ezek lehetnek olyanok, amikor egy fertőzés szokatlan helyen jelenik meg és okoz járványt (nyugat-nílusi vírus), de lehet olyan is, amikor az infekció ismeretlen eredetű kiindulással hirtelen terjed szét az egész világban (SARS). A számos közül példaként négy jelentősebb infekciót szeretnék kiemelni: a területen szerzett MRSA okozta fertőzés, a SARS-járvány, a nyugat-nílusi vírus és a A/H5N1 madárinfluenza-vírus okozta fertőzéseket.

### Területen szerzett MRSA

Az elmúlt néhány év új fejezetet nyitott a „emerging infekciók” témakörében a közösségben szerzett (community-acquired) methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) megjelenésével. Azt gondolom az elkövetkező években az elnevezés változni fog. A kórokozó továbbra is feltűnhet, ahogy elsőként észlelték, közösségekben, de fokozatosan elhagyva a közösséget lassan megjelenik a kórházakban. A CA-MRSA törzsek kórházi invázióját jól tükrözi a kórházi MRSA fluoroquinolon-rezisztenciájában bekövetkezett változás: a kezdeti 80–90%-os rezisztencia 2002-re 10%-ra csökkent, majd ismét emelkedni kezdett.

Több különbséget ismerünk az ún. klasszikus, kórházban szerzett MRSA és a CA törzsek között. Az előbbi sokkal kevésbé okoz légútrészfertőzést, ezzel szemben a jelenlegi CA törzsek kifejezett invazivitást mutatnak. A CA-MRSA által okozott fertőzések 75%-a légútrészfertőzés. Az azonban megállapítható, hogy a kórházban, ill. ITO-on, ahol a fertőzést elsősorban lélegeztető gép, endotracheális tubus stb. közvetíti, ott a *Staphylococcus aureus* elsősorban nem légútrészfer-

Rendkívül fontos továbbá megemlíteni, hogy a „hatékony terápia – rezisztencia kialakulás” közötti egyensúly fenntartásán kívül nagy súlyt kell fektetnünk az infekciókontroll gyakorlatára is. A szükségtelen antibiotikum-alkalmazás („lázcsillapítóként”) visszaszorítása, a kórokozók spektrumának és rezisztenciájának valós idejű monitorozása, a megdöntött és szükség szerint tudatosan irányított antibiotikum-politika kiemelkedő fontosságú. A megfelelő higiéné fenntartása tekintetében első helyen évszázadok óta változatlanul a megfelelő kézfertőtlenítés áll.

tőzést okoz. 2004-ben, a Clinical Infectious Diseases közölt egy cikket, ahol katonákban hasonlították össze a kórházban szerzett MRSA és a CA-MRSA kolonizációt, és az utóbbi lényegesen magasabb fertőzésre hajlamosító arányát találták (3% a 30%-kal szemben). Ezért, ha valaki CA-MRSA-val kolonizálódik, sokkal könnyebben okoz fertőzést, valószínűleg a törzsek egymástól eltérő virulenciafaktorai miatt (Panton Valentine leukocidin).

A CA-MRSA fertőzés kezelésére szélesebb antibiotikum-paletta áll rendelkezésünkre, mint az MRSA kezelésére. A CA-MRSA törzsekkel szemben a clindamycin és a tetracyclin hatásos. A trimethoprim-sulfamethoxazol szintén hatékony maradt és felhasználható. Lágyrészfertőzés esetén, a vancomycin még mindig lehet az első választandó szer. Az új antibiotikumok közül quinupristin-dalfopristin, linezolid, daptomycin kiválóan bizonyult. Pneumonia esetén a daptomycin-kezelés határozottan ellenjavallt, mivel a molekula a tüdő-surfactansokkal komplexet képezve, hatástalanná válik. Talán a legújabb gyógyszer a tigecyclin, szintén kiváló hatékonysággal rendelkezik CA-MRSA szemben.

### Súlyos akut légúti szindróma (SARS) járvány megjelenése 2003-ban

A Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) 2003-as megjelenése addig példátlan pánikhangulatot váltott ki az egész világon. A vírus egy szokatlan, eddig nem ismert coronavirus (SARS-CoV), amely által okozott járvány mind az öt kontinensen összesen 29 országot érintett, és a 8098 fertőzöttből 774 ember életét követelte. Bár 2003 végére sikerült hatékony elkülönítéssel a vírus teljes eradikációját megoldani, sporadikusan még

előfordult ezt követően is Szingapurban, Taiwanon és Kínában. Szerencsére ezekből a sporadikus esetekből nem keletkezett ismét egy nagyobb járvány. Mára a járványügyi felelősök, tüdőgyógyászok az érintett területen jól felkészültek egy esetleges újabb járvány kezelésére.

### Súlyos akut légúti szindróma mint betegség

Három, nehezen elkülöníthető szakaszra lehet osztani a betegség lefolyását. Nevezetesen a vírusreplikáció, a gyulladáshoz pneumonitis és a tüdőfibrozis szakaszára, amely minden esetben egymástól eltérő kezelést igényel. A tünetek megjelenését követő 6. napon már magas, a 12–14. napon csúcs víruskoncentrációt találunk (RT-PCR), ezért a vírusellenes kezelés minél korábbi elkezdése ajánlott. Az esetek nagy többségében a tüdőben diffúz alveolus károsodást, másodlagos bakteriális pneumoniát láthatunk. Mindig fennáll az interstitium és az alveolus óriássejtes és macrophagbeszűrődése. Az alveolusokban gyakori a fibrotikus proliferáció. A jellegzetes pneumonitis szteroidszenzitív, ami felveti immunmechanizmusok jelenlétét a betegség kifejlődésében. A betegség szisztémás megbetegedés, ahol az extrapulmonális elváltozások sokkal enyhébbek, mint a pulmonális érintettség.

### SARS diagnózisa

A World Health Organization (WHO) és a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) által javasolt diagnosztikus kritériumok elsősorban epidemiológiai irányvonalúak és a SARS-CoV vírus RT-PCR-ral történő kimutatásán alapulnak. Ez azonban a betegség melletti diagnózis felállításában csak kevésbé hatékony.

### A SARS ágy melletti és klinikai diagnózisa

A klinikusi éberség, amely a betegség gyanújához vagy diagnózisához vezet, nem csak a beteg életben maradása miatt nagyon fontos, hanem egyúttal a nagy kockázatú ápolószemélyzet védelmét is szolgálja. A klinikai jellegzetességek nem specifikusak SARS-ra és nem fognak szükségszerűen segíteni az elsősorban atípusos kórokozó, mint a *Mycoplasma pneumoniae* vagy *Chlamydia pneumoniae* által okozott ún. non-SARS pneumoniáktól történő elkülönítésben. Kevés a bizonyíték a betegség enyhe, szubklinikus lefolyására, de néhány immun-kompromittált betegnél megfigyelték a betegség atípusos lefolyását. A SARS lefolyása gyerekeknél általában sokkal enyhébb, néhány esetben nem igényelt más kezelést, mint oxigénpótlást. A fő klinikai diagnosztika az epidemiológiai kapcsolat kimutatásán, a terápiarezisztens pneumonia és a SARS klinikai tüneteinek jelenlétén alapul. *Ebből következik, hogy egy járvány nélküli helyzetben a sporadikus vagy első SARS diagnózisának felállítása rendkívül nehéz. A klinikai tünetek értékelése, bár ezek nem specifikusak,*

hasznos egy járványhelyzetben, és kevésbé tűnik fontosnak szórványos esetekben. Ezek a klinikai tünetek és laboratóriumi, ill. röntgenvizsgálati eredmények a következők: több lebenyre kiterjedő radiológiailag igazolt tüdő infiltráció, a köpet monocyta-túlsúlya, lymphopenia, epidemiológiai kapcsolat, magas LDH-szint, magas C-reaktív protein, és megnyúlt aktivált protombin idő. A biztos diagnózis felállítása természetesen a coronavirus kimutatásán alapszik.

A 2003-as járvány kezelésekor a széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása, mint pl. a cefalosporin-makrolid kombináció, hatásosnak bizonyult a köhögés és láz megszüntetésében, az általános állapot és a radiológiai javulás elérésében. Majd minden felnőtt klinikai és radiológiai állapota romlik SARS esetén a kórházba kerülés 2–4. napján. A betegség kezelése elsősorban szupportív, antivirális kezelés kevésbé hatásos. A betegek azonnali izolálása bizonyult a járványterjedés megelőzése leghatásosabb fegyverének. Ezzel sikerült viszonylag gyorsan egy világméretű, súlyos pandémia kialakulását megelőzni, amely sok millió ember halálát okozhatta volna. 2003 vége óta új megbetegedést nem jelentettek.

### Nyugat-nílusi vírus (West-Nile Virus/ WNV) fertőzés

A nyugat-nílusi vírus járványos lázas megbetegedést okoz, mely meningo-encephalitis és flaxid paralysis tüneteivel jár. Maga a vírus minden bizonnyal létezett Afrikában, a Nílus menti mocsárvilágban. Az 1999-ben New York városában történt felbukkanása óta azonban, már több mint 16 ezer ember megbetegedését és 660 ember halálát okozta Észak-Amerikában. A flaxid paralysissal járó esetek száma jelentősen növekedett. A prognózis és a lehetséges kezelés irányában kiterjedt vizsgálatok folynak.

A WNV a behatolás helyén replikálódik, és innen terjed a nyirokcsomók és a vérkeringés felé. A vírus központi idegrendszeri penetrációja, a toll-like receptorok stimulációja és a TNF-alfa szintjének jelentős emelkedése után következik be. Ezáltal növekszik a vér-agy gát áteresztő képessége. A WNV közvetlenül fertőzi meg a neuronokat, különös szeretettel a mély magvakat és a szürkeállományt támadja meg az agyban, agytörzsben és a gerincvelőben. Immun-közvetített szövetkárosodás szintén közreműködik a fertőzés okozta patológiai elváltozásokban.

Az észak-amerikai járvány során észlelt WNV-fertőzés klinikai megjelenési formái jól meghatározottak. Az emberi fertőzések 80%-a tünetmentesen zajlik. Azon személyek, akikben tünetek lépnek fel legtöbbször egy „self-limited” WNV megbetegedésen esnek át. A betegség kezdetére a magas láz, fejfájás, émelygés, izomfájdalom és gyengeség jellemző. Lehetnek átmeneti gyomor-bél rendszeri tünetek, a törzsön és végtagokon megjelenő bőrkiütések sem ritkák. A tünetek akár 60 napig is eltarthatnak, és jelentős munkából, iskolából

történi kiesést okoznak. Tehát a jellegzetes neurológiai tünetek nélkül is képes a WNF-fertőzés közegészségügyi problémát okozni. Több szervi megbetegedés, mint a hepatitis, pancreatitis, myocarditis, rhabdomyolysis, orchitis csak ritkán fordul elő. Chorioretinitis a betegek 60–70%-ában igazolható. Neuroinvaszív megbetegedés az érintettek kevesebb mint 1%-ában fordul elő. Ezek a meningitis, encephalitis, vagy paralysis. Az encephalitis rizikója a korral növekszik és nagyobb gyakoriságú szervtranszplantáltakon. Az encephalitis súlyossága változó, az enyhe dezorientációtól egészen a mély kómáig, amely akár halállal is végződhet. Az, hogy más immunkárosodott beteg is fogékonyabb lenne a súlyos fertőzés kialakulására, nem bizonyított. Hasonlóan az sem tisztázott, hogy a diabetes, hypertonia, megelőző cerebrovaszkuláris történések milyen rizikótényező a fertőzés súlyos lefolyását tekintve. Sok betegnél figyelhető meg mozgászavar, egészen a súlyos tremor és parkinson-szerű tünetekig.

A neuroinvaszív tüneteket mutató betegek kb. 13%-ában a WNV-fertőzés a gerincvelő motoneuronjait (első szarv) támadja meg és akut, aszimmetrikus flaxid paralyssit okoz, hasonló, mint amit poliomyelitisben látunk. Az agytörzs és a felső nyaki gerincvelő érintettsége a rekeszizom és a bordaközi izmok paralyssit okozza. Egy másik szindróma, amely szintén heveny kezdettel jelentkezik, az akut gyulladáshoz demielinizációs polyradiculoneuropathia (Guillain-Barré-szindróma) nagyon ritkán fordult elő.

## Megelőzés

Inaktivált WNV-vakcinával jelenleg is folynak állatkísérletek. A szintén inaktivált vakcináció emberi kipróbálása megtörtént.

1990-as évek eleje óta, a WNV úgy került be a közudatba, mint súlyos neuroinvaszív megbetegedést okozó ágens. A vírus az elmúlt években genetikai modifikáció jeleit mutatja, és ez a változás a neurovirulencia hatás eltérése miatt felelős. Elfogadott tény a vírus aránylag alacsony neuroinvaszív megbetegítő képessége, és jól ismertek a nagyobb járványok előfordulási helyei. Egy hatékony vakcinációnak, a költséghatékonyság elvét szem előtt tartva, a nagy rizikójú csoportot kell megcéloznia. Ehhez felkészült közegészségügyi rendszerre és ellátásra van szükség.

## Kezelés

A súlyos WNV-fertőzött beteg ellátása szupportív. Azok a betegek, akiknek súlyos meningeális tünetei vannak, gyakran igényelnek fájdalomcsillapítást a fejfájásukra. A nagymértékű hányás miatt hányáscsillapítás és folyadékpótlás szükséges. Azok a betegek, akiknek súlyos encephalitisük van, agnyomás-fokozódásuk miatt folyamatos megfigyelést igényelnek. Az előrehaladó paralysis miatt a légutak szabadon tartása, illetve a zavartalan légzés biztosítása fontos. Az akut neuro-

muszkuláris respiratorikus elégtelenség igen gyorsan kialakulhat, különösen a prominens bulbarelégtelenséget mutatóknál. Ez az állapot elhúzódó lélegeztetést igényelhet. Ribavirin, interferon-alfa, WNV-specific immunoglobulin hatékony lehet.

## Madárinfluenza

A madárinfluenza az állatok egyik fertőző megbetegedése, amely általában a szárnyasok között terjed, de esetenként a sertéseket, macskákat is megbetegíti. A vírus tehát nagymértékben fajspecifikus, de kivételes esetekben átlépi a fajok közötti határt és emberi megbetegedést is okoz. A madárinfluenza-vírus a háziszárnyasokat tekintve két formában jelentkezhet: mérsékelt vagy fokozott megbetegítő-képességet mutatva (FMK). Az előbbi enyhe tüneteket okoz, míg az utóbbi gyorsan terjed a baromfiállományban, a megbetegedés több belső szervet is érint és az első tünetek jelentkezését követő 48 órában közel 100%-os elhullási aránnyal jár. A kórokozó által előidézett emberi megbetegedés ritkán előfordul zoonózis. Azon kevés betegnél, akinek 1997 óta laboratóriumi vizsgálattal is igazolták az A/H5N1 vírus kóroki szerepét, a klinikai kép igen súlyos volt, nagy mortalitással. A fertőzött vadmadarak számának növekedése és a kórokozó nem ellenőrzött kereskedelmi forgalom révén történő behurcolása megteremti a lehetőségét a hazánkban is annak, hogy a kórokozó a háziszárnyasok körében is elterjedjen.

Az influenzavírusok az orthomyxovírusok családjába tartoznak és három csoportra oszthatók, és ezeket A, B, és C betűvel jelöljük. Mindhárom csoportba tartozó influenzavírusok képesek emberi megbetegedést okozni, de csak az A és B csoportba tartozók idéznek elő járványokat. Mivel az A csoportba tartozók a legváltozékonyabbak, ezért ezek képesek világjárványok előidézésére. Az A vírus felszínén két fontos fehérje helyezkedik el: a hemagglutinin (H) és a neuraminidáz (N). Járványügyi szempontból a H fontosabb, mert ez határozza meg a vírus célsejthez való kötődésének képességét. A hemagglutininnek jelenleg 16, a neuraminidáznak pedig 9 változata ismert. A H5 és a H7 változatot hordozó altípusok a leginfektívabbak.

A fertőzés forrása a tünetmentes vagy a beteg madár. Az eddigi megfigyelések szerint az A/H5N1 vírus az emberhez gyengén adaptálódott, a beteg vagy fertőző állatokkal kapcsolatba kerülő emberek csak nagyon ritkán betegszenek meg. Éppen ezért a beteg ember szerepe mint fertőzőforrás eddig nem bizonyított. Korábban nagyon ritkán izoláltak FMK vírusokat vándormadarakból, de a 2005. év eurázsiai eseménnyel azt valószínűsítik, hogy egyes vándormadarak közvetlenül terjesztik a A/H5N1 vírust.

A 2003 közepén Délkelet-Ázsiában a baromfiállományban észlelt madárinfluenza-járványok az eddig feljegyzett legnagyobb kiterjedésűek és legsúlyosabbak. A kórokozó az A/H5N1 különösen életképes. Eddig több mint 300 millió szárnyas pusztult el, illetve került meg-

semmisítésre, a vírust már honosnak kell tekintenünk Indonéziában és Vietnamban, valamint Kambodzsa, Kína és Thaiföld egyes területein. Ez ideig Japán, a Koreai Köztársaság és Malajzia jelentette be a járvány teljes felszámolását.

### **Milyen veszélyt jelent a kórokozó az ember egészségére?**

Az A/H5N1 vírus széleskörű elterjedésének az emberi egészség szempontjából két fő kockázata van:

1) A vírus baromfiról közvetlen módon emberre történő terjedése, amely nagyon súlyos megbetegedést okozhat (zoonózis). A H5N1 által okozott tüdőgyulladás kivül a fertőzés általában több szervet érint, súlyos klinikai lefolyású, 50%-nál nagyobb letalitású.

2) A vírus genetikai örökítő anyagának változása során emberi influenzavírussá alakulhat. Ez magában rejtja az emberről emberre terjedés veszélyét és egy világméretű járvány kialakulásának (pandémia) kezdetét.

A jelenlegi állatjárványokkal párhuzamosan 2003 decembere óta 8 országból (Kambodzsa, Kína, Vietnam, Indonézia, Thaiföld, Törökország, Egyiptom, Azerbajdzsán) jelentettek emberi megbetegedést. Korábban Hongkongban észleltek két járványt. 1997-ben itt jegyezték fel először A/H5N1 okozta emberi fertőzést. Tizenhét fertőzöttből 6 meghalt. 2003 elején egy korábban Kínában járt hongkongi család két tagja halt meg igazoltan A/H5N1-fertőzésben.

Az emberi fertőzés legfontosabb módja: közvetlen kapcsolat a fertőzött szárnyasokkal vagy azok ürülékével.

### **Mekkora egy világméretű járvány kialakulásának a veszélye?**

A világméretű járvány akkor alakulhat ki, ha a következő 3 feltétel mindegyike teljesül:

1) létrejön az influenzavírus egy új altípusa;

2) ez képes embereket megfertőzni és súlyos megbetegedést okoz;

3) könnyen és folyamatosan terjed az emberi populációban.

A A/H5N1 altípusú madárinfluenza-vírus teljes mértékben megfelel az első két feltételnek: humán megbetegedést képes okozni (igazoltan több mint 100 esetben, 50%-os halálozással). Senki sem rendelkezik olyan védekezéssel, amely egy újonnan felbukkanó A/H5N1-szerű, emberi influenzavírus elleni védekezéshez szükséges. A pandémia kialakulásának harmadik feltétele azonban hiányzik. Annak a kockázata, hogy az A/H5N1 vírusban ez a képesség kialakul mindig létezik, és mindaddig fennáll, amíg emberi megbetegedések előfordulnak. Ennek a lehetősége pedig addig áll fenn, amíg a vírus folyamatosan jelen van, cirkulál a madarakban – ez a helyzet viszont még évekig eltarthat.

### **Milyen változások szükségesek ahhoz, hogy az A/H5N1 vírus világméretű járványt előidéző képes emberi influenzavírussá váljon?**

Két mechanizmus teheti lehetővé a vírus fertőzőképességének fokozódását:

1) a vírus örökítőanyagának hirtelen átrendeződése. Ilyen előfordulhat egy faj (ember, sertés) humán és madárinfluenza-vírussal történő egyidejű fertőződése esetén (reassortment);

2) az örökítő anyag fokozatos változásának folyamata (adaptív mutáció), mely a vírus emberhez történő egyre jobb alkalmazkodását jelenti.

Ez év május 23-án adta hírül a WHO, hogy Indonéziában (Észak-Szumátra, Karo kerület, Kubu Simbelang falu) a fertőzés 8 esetből álló családi halmazódását észlelték. Hét esetben laboratóriumi vizsgálattal igazoltan, a fokozott megbetegítő képességű H5N1 vírus okozta a kórképet, és az érintettek közül heten meghaltak. Az index-eset egy 37 éves asszony, aki a falu piacán gyümölcsárúsítással foglalkozott. Otthon néhány baromfit tartott, amelyeket éjszakára beengedett a házába. Mielőtt az asszony megbetegedett, a csirkéi közül három elpusztult. Az is tudott, hogy az asszony a baromfiürülékertje trágyázására használta. A faluban élő más baromfiból és egyéb háziállatokból vett 80 mintában nem mutatták ki az A/H5N1 vírust.

Az asszony április 24-én betegedett meg, május 2-án került kórházba, és május 4-én halt meg. Sem a betegről, sem a teteméből nem vettek a temetés előtt virológiai vizsgálatra mintát, de utólag azon halmazódás első esetének tartják – a betegség klinikuma alapján – melynek során további hét családtag (az asszony egyik nőtestvére és két fivére, valamint négy gyermeke) betegedett meg, már igazoltan a A/H5N1 vírus által okozott tünetek következtében. Közülük május 22-ig hatan meghaltak. Az április 29-i éjszakát kilenc családtag töltötte együtt a beteggel, a közös, kicsi szobában. Ekkor az asszony már nagyon beteg volt, erősen köhögött és nagyon gyenge volt. Ezt 5-6 nappal követően három jelen lévő családtag (két fia és egyik fivére) betegedett meg. Az index-beteg szomszédjában lakó nőtestvére ápolta az asszonyt, a nővér és annak gyermeke egyszerre betegedett meg. Az asszonyt rendszeresen látogató fiú is, majd annak apja, gyereke ápolását követően betegedett meg.

A családon belül, a megbetegedett személyektől vett mintákból izolált két vírustörzs teljes genetikai elemzése megtörtént a WHO hongkongi referencialaboratóriumában és az Egyesült Államokban. A vírus mind a nyolc genetikai szakaszának a vizsgálata során nem találtak olyan jelet, amely a vírus humán vagy sertés eredetű génekkel történő genetikai átrendeződésére utalt volna. Továbbá jelentős mutációt sem sikerült igazolni. A vírusok nem mutattak olyan változást, ami a neuraminidáz-gátlókkal szemben mutatott érzékenységet befolyásolná. A megbetegedést okozó vírusok genetikai hasonlóságot mutattak a korábban Szumátrán

szárnyasok körében előforduló megbetegedések során izolált vírusokkal.

Május végéig az érintett család túlélő tagjaként, illetve azokkal szoros kapcsolatba került személyként 54 főt azonosítottak, e kontaktszemélyek otthoni megfigyelése továbbra is zajlik. Valamennyien antivirális kemoprofilaxisban részesültek. Az utolsó haláleset időpontja, május 22-e óta nem derült fény újabb megbetegedésre, ami azt bizonyítja, hogy a vírus nem terjed emberről emberre. A járványügyi szakemberek ún. aktív surveillance tevékenységet folytatnak a faluban: több mint 400 háztartásban folyamatosan kutatnak influenzaszerű megbetegedés után.

### **Miért annyira félelmetes a világjárvány?**

Mert elvileg minden országot érintve gyorsan terjedhet. Ha egyszer átlépi az országhatárokat, a járványt megállíthatatlannak kell tekinteni, mert a fertőzés köhögéssel-tüsszentéssel nagyon gyorsan terjed. Mivel az emberek a tünetek megjelenése előtt már terjesztik a vírust, a globális terjedés kockázatát tovább növelik a légiutasok. A múlt század influenza A okozta világjárványai során a lakosság 25–35%-a betegedett meg. Az 1957. évi világjárvány adatait figyelembe véve, valamint azt, hogy feltételezzük a kedvezőbb megelőző, stratégiai elhárító (média) helyzetet, és azt, hogy a vírus enyhe megbetegedést okoz majd, 2–7,4 millió ember halálát okozhatja. Az 1918. évi spanyolnátha-járvány legalább 40 millió ember halálát okozta, amely az USA-ban elérte a 2,5%-os halálozási arányt.

Egy világjárvány kialakulása megbéníthatja az egészségügyi rendszert.

### **Milyen gyógyszerek állnak rendelkezésre a betegek kezelésére?**

A neuraminidáz-gátlók csoportjába tartozó két gyógyszer az oseltamivir (Tamiflu) és zanamivir (Relenza) képes csökkenteni az influenzamegbetegedések súlyosságát és időtartamát. A gyógyszerek hatékonysága többek között függ a kezelés megkezdésének időpontjától. Az A/H5N1 madárinfluenza-vírus által okozott emberi megbetegedések lefolyásának súlyosságát ezek a gyógyszerek csökkenthetik és javíthatják a túlélési esélyeket. Az antivirális szerek régebbi generációi (amantidin, rimantidin, az ún. M2-gátlók) lehet, hogy alkalmasak a világjárványt okozó influenzavírus ellen, de ellenük hamar kialakul a rezisztencia és ezáltal hatékonyságuk csökken. A neuraminidáz-gátlók szerepével szemben a legfőbb aggály az ár és a korlátozott gyártókapacitás!

Az A/H5N1 okozta emberi megbetegedések során kialakuló tüdőgyulladást maga a vírus okozza, amely nem gyógyítható antibiotikumokkal! Gyakori szövődmény azonban a másodlagos bakteriális pneumonia, ekkor azonban az antibiotikumok életmentők lehetnek.

A neuraminidáz-gátlókkal szemben az eddigi antivirális rezisztencia elhanyagolható volt, de egy világjárvány esetében számolni kell a kialakulásával.

A 21. század példája jól mutatja, hogy Földünkön bárhol, akár Ázsiában vagy az Egyesült Államokban és bármely időpontban felbukkanhat egy olyan új járvány, amely világméretű járványügyi katasztrófához vezethet. Az infektológia és a közegészségügy szoros együttműködése szükséges ahhoz, hogy egy ilyen várható járványt megelőzhessünk, illetve ha már kialakult, annak egész emberiségre kiterjedő súlyos következményeit minimalizáljuk.

**A magyar betegek  
A HATÉKONYSÁGOT TARTJÁK  
a legfontosabb szempontnak  
az osteoporosis-ellenes kezelésben,  
NEM A SZEDÉSI FREKVENCIÁT!<sup>2,4</sup>**

## Kevesebb törés, több törődés...

- mert a FOSAMAX bizonyítottan hatékony a csípőtáji töréscsökkentésben is.<sup>1</sup>
- mert a FOSAMAX direkt összehasonlító vizsgálatok hatékonysági paramétereiben túlszárnyalta a rizedronátot, a raloxifent és a calcitonint.<sup>3,4,5</sup>
- mert a FOSAMAX generikus referenciaáron (793 Ft)\* érhető el.<sup>6</sup>

**HETI EGYSZERI**

# FOSAMAX

**MSD**  
MSD Magyarország Kft.\*  
1123 Budapest, Alkotás u. 50.  
Telefon: 888-5311 Fax: 888-5382

\*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA leányvállalata  
†A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA magyarországi elváltja  
Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA 2005  
Minden jog fenntartva. 07-2007-FSM-2006-HU-1206-J

\* A FOSAMAX a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett, csak vényre adható ki („Sz”, II./3b csoport; 23/d EÜ. pont alapján).  
A FOSAMAX 70 mg tablettát (4x) 793 Ft-ért kapható (teljes ára: 6364 Ft, tb-lámogatás: 5571 Ft). Ellenjavallatok: a nyelvcső kiürülését kísérletlen állapotok, hipokalcémia, hiperszenzitívitas valamely összetevőre, ill. ha a beteg nem képes min. 30 percig egyenesen ülni vagy állni. Kalcium és D-vitamin elégtelen elrendelt bevitelkor szupplementációt kell adni. A gyógyszer gyomorba jutásának es a hatóanyag felszívódásának elősegítése érdekében a bevételre vonatkozó előírásokat és figyelmeztetéseket (alkalmazási előírás 4.2 és 4.4) be kell tartani.  
Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást (OGYI 15330/41/04)

\* A betegek bevételére két évvel, osteoporosis ellátásra szakosodott orvos rendelésén történik. Minden rendelésben egy beteggel készült személyes interjú, kérdésbiztos segítségével strukturált standard kérdőív alkalmazásával. A betegek kiválasztása a kezdetes napján a rendelésben véletlen módon megjelölt osteoporosisos betegek köréből történt. A mintába olyan betegek kerültek, akiknél az érvényben lévő WHO kritériumok alapján a kezelőorvos korábban primer osteoporosisot diagnosztizált, és a megkerdesés időpontjában valamilyen szifoszofónt készítményt szedtek.  
A betegek részére egy kártyát mutattak be, melyen két terméklistát – X gyógyszer, mely megfelel a Fosamax heti 1x70 mg-os kezelésnek, és Y gyógyszer, ami megfelel a havi 1x150 mg Bonviva kezelésnek – ismertettek, kérve a betegeket, hogy jelöljék meg azt a szert, amelyet választási lehetőség esetén elnyelne részesedhetnek. A betegek 76%-a a heti egyszeri bevitelű, már 10 éves alkalmazási tapasztalattal rendelkező, a combnyaktes kockázatának csökkentésére is bizonyítottan alkalmas gyógyszert választotta, szemben a havi egyszeri alkalmazású, nemrég forgalomba került, a csípőtáji törések kockázatát nem csökkentő gyógyszerrel.<sup>2</sup>

**Referenciák:** 1. Black DM, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-1541. 2. Szathmári Miklós: A betegek a hatékonyságot tartják a legfontosabb szempontnak az osteoporosis-ellenes kezelés lehetőségei között választáskor: egy hazai felmérés adatai *Magyar Belorvosi Archivum* 2006;59(4) 3. Bonnick S, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2631-2637,2006 4. Sambrook P, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density. Results of EFFECT (Efficacy of Fosamax® versus Evista®) Comparison Trial International. *J Intern Med* 2004;255:503-511 5. Downs R. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 May;85(5):1783-8 6. Egészségpolitikai Közlöny, Kivánszám, 2006. június 29.



# A BETEGEK A HATÉKONYSÁGOT TARTJÁK A LEGFONTOSABB SZEMPONTNAK AZ OSTEOPOROSIS-ELLENES KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK KÖZÖTTI VÁLASZTÁSKOR; EGY HAZAI FELMÉRÉS ADATAI

Dr. Szathmári Miklós

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A heti egyszeri adagolású amino-biszfoszfónát jelenleg a leggyakrabban alkalmazott terápia posztmenopauzás osteoporosisban. A betegek ragaszkodása ehhez a kezelési sémához jobb, mint a napi biszfoszfónát-terápiához, de még így sem optimális. Az újabban hozzáférhető vált havi egyszeri adagolású biszfoszfónát kényelmes, a betegek együttműködését, a hosszú távú kezelési eredményt javító kezelési lehetőség lehet, kérdés azonban, hogy a ritkább adagolás mellett az egyéb terápiás jellemzők együttes figyelembevétele hogyan befolyásolja a betegek választását. A felmérés célja a különböző kezelési jellemzők, így a hatékonyság, mellékhatások, biztonságosság, az adagolás gyakorisága és módja, valamint a kezelés költsége, egymáshoz viszonyított fontosságának értékelése volt. Kétszáz, osteoporosisos betegek ellátásával foglalkozó szakorvos által kezelt egy-egy beteg vett részt vizsgálatban. A primer osteoporosis diagnózisa, valamilyen típusú aktuális biszfoszfónát-kezelés, valamint a vizsgálatban történő részvételhez adott hozzájárulás voltak a beválasztási kritériumok. A kérdőívet a betegek gyakorlott kérdezőbiztosok közreműködésével töltötték ki. Százkilencvennyolc résztvevő (178 nő, 20 férfi, átlag életkor 65 év) kitöltött kérdőíve volt alkalmas a kiértékelésre. Az osteoporosis diagnózisának felállításától eltelt idő átlagosan 4,4 év volt, a biszfoszfónátot a betegek átlagosan 2 éve szedték. A bázisterápia mellé kalciumkiegészítést a betegek 33%-ának, D-vitaminpótlást 50%-nak rendelt a kezelőorvos. A betegek legfontosabb elvárása az osteoporosis-ellenes kezelés alkalmazásakor a fájdalomcsillapító hatás, melyet a törési kockázat csökkentése és a kezelés biztonságossága követett a rangsorban. Az adagolás gyakoriságát és körülményeit az előzőeknél kevésbé fontos szempontnak értékelték a résztvevők. A betegek kb. kétharmada elégedett az aktuálisan alkalmazott biszfoszfónát-kezeléssel, az elégedettség legfontosabb oka az elvárásoknak megfelelően a panaszok mérséklődése. Az egyéb tényezőktől függetlenül értékelve, az adagolási gyakoriságot a betegek fele fontosnak értékelte, és 57 %-uk a heti egyszeri gyógyszerbevitelt tartotta a legmegfelelőbbnek. Amikor a bizonyítékokkal igazolt hatékonyságot, a gyógyszereléssel szerzett tapasztalatok hosszát, az adagolási gyakoriságát és a bevétel módját együttesen ismertetve, két készítmény közötti választás volt a kérdés, a betegek több mint háromnegyede a csigolya, a nem-vertebrális és a csípőtáji törések kockázatát egyaránt igazoltan csökkentő, heti egyszeri adagolású gyógyszert választotta, a havi egyszeri adagolású, de csak a csigolyatörési kockázatot csökkentő készítménnyel szemben.

**Kulcsszavak:** osteoporosis, biszfoszfónát-kezelés, heti-havi adagolás, a betegek preferenciái

Szathmári M: THE EFFECTIVENESS IS VIEWED AS THE MOST IMPORTANT ATTRIBUTE OF MEDICATION AMONG PATIENTS TREATED FOR OSTEOPOROSIS; DATA OF AN HUNGARIAN SURVEY

**SUMMARY:** Oral weekly bisphosphonates represent the current mainstay of treatment for postmenopausal osteoporosis. The adherence and persistence of patients improved with this once-weekly regimen compared to the daily intake, but remained suboptimal. The newly available once-monthly regimen could offer benefits in terms of convenience, and improve long-term therapeutic outcomes in postmenopausal osteoporosis. The aim of the study was to assess relative importance of different attributes of osteoporosis medications given to patients with osteoporosis. The specific items in the survey that were used to measure the importance of features of prescription osteoporosis drugs were: effectiveness, side effects, dosing frequency, dosing procedure and costs. Two-hundred physicians were randomly selected and contacted to request patient participation in the study. Each physician referred one patient. The inclusion criteria for the study subjects were: being informed by the physician that they have primary osteoporosis, being currently treated by any type of bisphosphonate compounds, and giving consent to participate in the study. The data were collected via face-to-face interviews by trained interviewers. The mean age of patients was 65 ys (178 female and 20 male patients). The average time after the diagnosis of osteoporosis was 4.4 yr, the average duration of current bisphosphonate treatment was 2 years. Calcium or vitamin D supplementation was ordered by physician in 33% and 50% of patients,

*respectively. The most important factors with respect to patients' expectation were the extent of pain relief, the fracture risk reduction and the safety of the treatment. The dosing frequency and procedure were less important according to patients' view. Approximately 2/3 of the patients are satisfied with the current bisphosphonate therapy, because the treatment met their expectations. When asked separately about dosing frequency, half of the patients regarded this factor as important. Once-weekly regimen was chosen as the most appropriate in 57% of patients. An integrated approach, taking into account the evidence based efficacy data, the time on market, the dosing frequency and procedure of two antiosteoporotic drugs, the drug profile with proven data on vertebral, non-vertebral and hip fracture risk reduction, administered once-weekly was preferred by a majority of subjects.*

**Key words:** *osteoporosis, bisphosphonate treatment, weekly-monthly administration, patients' preference*

*Magy Belorv Arch. 2006; 59. S103-117.*

Az elsődleges osteoporosis krónikus, progresszív, korfüggő betegség, melyet a csonttömeg fogyása, a csont mikroszerkezetének sérülése jellemez, melyek következtében a csonttörési kockázat fokozódik. Míg az 50 évnél fiatalabb nők túlnyomó többségének normális a csontsűrűsége, addig a 80 éves nők 70%-ában alacsony csonttömeg mérhető a femurnyakon, a lumbális gerincen vagy az alkaron. Egy 50 éves nő életre szóló csípőtáji törési kockázata 17,5%, ugyanez az érték a csigolyatörésre vonatkozóan 15,6%, az alkartörés esetében 16%. Férfiakban ezek az értékek 6%, 5%, illetve 2,5%.<sup>9</sup> Egy angol felmérés az 50 éves nők életre szóló összesített törési kockázatát 53,2%-nak találta, tehát minden második nő hátralévő életében törést szenved. Férfiak esetében minden ötödik férfi esik át csonttörésen 50 éves korától haláláig.<sup>31</sup> Ezek az epidemiológiai adatok bizonyítják, hogy az osteoporosis sikeres kezelése jelentős javulást eredményezhet az idősödő népesség morbiditási és mortalitási mutatóiban.

Az utóbbi években a biszfoszfonátok jelentik a posztmenopauzás osteoporosis legfontosabb és leghatékonyabb kezelési lehetőségét. Ezeknek a vegyületeknek elsődleges hatása a csontforgalom csökkentése, ennek következménye a mikroarchitektúra megszilárdulása, majd a csontsűrűség növekedése. A biszfoszfonátok farmakológiai hatékonyságát mind a tartósan csökkenő csontforgalom, mind a folyamatosan emelkedő csontsűrűség tekintetében multicentrikus vizsgálatokban következetesen igazolták. A klinikai hatást jelző törési kockázatsökkenés a csigolyák esetében mindegyik korszerű biszfoszfonát-készítmény, a nem-vertebrális töréseknél az alendronát és rizedronát alkalmazásakor igazolódott.<sup>1,3,6,13,16,34</sup>

Jelenleg Magyarországon három, orálisan alkalmazható amino-biszfoszfonát-készítmény, az alendronát, a rizedronát és az ibandronát rendelhető posztmenopauzás osteoporosisban. Az alendronátot és a rizedronátot a betegek döntő többségében heti egyszeri, a legújabb készítményt, az ibandronátot pedig havi egyszeri adagolással alkalmazzuk.

A rendelkezésre álló készítmények közötti választás az orvos felelőssége, ha azonban a döntés meghozata-

lakor figyelembe vesszük a beteg elvárásait is, akkor jelentősen javítható a terápiahoz való ragaszkodás. Ez azért fontos, mert a krónikus betegségek kezelésekor jelentős probléma a betegek terápiás kötődésének csökkenő tendenciája. Különösen igaz ez az olyan betegségek esetében – ilyen az osteoporosis is –, melyekben a kezelés haszna a betegség sokáig tünetmentes volta miatt nem mutatkozik meg a beteg számára közvetlenül. Az idősödő és idős emberek egyéb betegségei, illetve azok kezelése is negatív irányban befolyásolhatja a terápiás ragaszkodást, ami egyértelműen csökkenti a kezelés eredményességét. Az osteoporosis-kezelésekhez történő ragaszkodás nem jó, a hormonpótlást, a raloxifen- és a napi adagolású biszfoszfonát-kezelést a betegek kétharmada egy év múltával elhagyja.<sup>21</sup> A kezelések megszakításának leggyakoribb oka mellékhatás, amely a biszfoszfonátok esetében legtöbbször a nyelőcső nyálkahártyájának irritációja által okozott dyspepsiás panasz.

A gyógyszeradagolás gyakoriságának csökkentése a kezelés tolerálhatóságának javulását és a betegek jobb együttműködését eredményezte. A napi és heti alendronát-, illetve a napi és heti ibandronát-kezelési sémát összehasonlító vizsgálatok a nyelőcső-gyomor mellékhatás gyakoriságának tendenciaszerű, de statisztikailag nem szignifikáns csökkenését mutatta.<sup>8,27</sup> Emellett a heti adagolás bevezetése egyértelműen javította a terápiához kötődést. Míg a napi alendronát-kezelést egy év múltán a betegek több mint 60%-a elhagyja, addig a heti adagolás esetén ez az arány 40%-ra csökken, ami jelentős javulás, de még mindig messze nem optimális.<sup>11,29</sup> Ezek az adatok arra utalnak, hogy a gyógyszermentes időintervallum további hosszabbítása a terápiás együttműködést még javíthatja.

Számos adat támogatja a ritkább adagolás potenciális előnyét. A nyelőcső alsó szakaszának elhúzóó érintkezése a biszfoszfonát-tablettával, vagy a biszfoszfonát-tartalmú savas reflux a nyálkahártya sérüléséhez vezet,<sup>24</sup> amelynek regenerációját a napi biszfoszfonát-bevétel gátolja.<sup>2</sup> Mivel a nyelőcsőmucosa epitheliumának turnover kb. 5 nap,<sup>15</sup> az adagolási intervallum ennél az 5 nappal hosszabb időtartamra

való nyújtása lehetőséget ad a nyálkahártya károsodásának gyógyulására, és így csökken az ilyen jellegű panasz gyakorisága. Feltételezhető, hogy a heti egyszeri bevételnél is hosszabb intervallumú adagolás a kényelmi szempontok mellett a mellékhatás-gyakoriságot is tovább csökkentve javíthatja a betegek együttműködését.

Az adagolások közötti gyógyszermentes időintervallum megnyújtása azonban hatékonysági kérdést is felvet. A különböző biszfoszfonát-vegyületek csonthoz kötődése és reszorpciógátló potenciálja eltérő, ami az intermittáló adagolás kivitelezhetőségét befolyásolja. Egy kisebb hatékonyságú biszfoszfonátból hasonló reszorpciógátló hatás eléréséhez nagyobb dózist kell adni, mint a nagyobb hatékonyságú készítményből. Például, a pamidronát napi 150 mg dózisa fejt ki ugyanakkora hatást, mint az ibandronát napi 2,5 mg-os dózisa.<sup>4</sup> Mivel pedig a ritkább adagolásnál a dózist növelni kell, a kevésbé hatékony készítmény nagy dózisa rossz tolerálhatósághoz vezethet. Másrésztől, lehetséges, hogy az intermittálva adagolt nagy dózis sem elegendő a megfelelő, egyenletes reszorpciógátlás eléréséhez, mint az a tidronát esetében megmutatkozott.<sup>25</sup> Ezzel ellentétben az ibandronát esetében a vizsgálatok és az azokat összegző áttekintés azt mutatta, hogy ha nem is a napi adagból kalkulálható 30×2,5 mg dózisban, hanem annak kétszeresét, azaz 150 mg-ot alkalmazva, a havi adagolás a napi adagolással egyforma mértékű csontforgalom-csökkenést és csontdenzitás-növekedést eredményez.<sup>26</sup>

A havi egyszeri adagolású biszfoszfonát új, kényelmes gyógyszerelési lehetőség a betegek számára, ami kihívást jelent az évek óta alkalmazott, heti és napi adagolású, hatékony biszfoszfonátok számára. Ezt igazolta a 2005-ben közölt nyílt, randomizált, cross-over elrendezésű BALTO vizsgálat, amelyben a heti egyszeri alendronát- és a havi egyszeri ibandronát-kezelés elfogadottságát hasonlították össze.<sup>10</sup> Ebben a vizsgálatban a betegek kétharmada a havi egyszeri kezelést részesítette előnyben a heti egyszeri kezeléssel szemben. A vizsgálat értékelhetőségét azonban jelentősen korlátozza az a tény, hogy a betegek preferenciájának értékelése kizárólag a gyógyszerbevétel, a gyógyszeresedés körülményei és a tolerálhatóság szempontjai alapján történt, a két szer hatékonyságáról ismert, eltérő adatok nem szerepeltek a felmérésben. Mivel feltételezhető, hogy az adagolás gyakorisága mellett a hatékonyság és egyéb szempontok is jelentős súllyal bírnak akkor, amikor a betegek és az orvosok a kezelési lehetőségek között választanak, mindenképpen indokolt olyan felmérés végzése, ahol több szempont együttes vizsgálata alapján történik a gyógyszerválasztási preferenciák értékelése. A PREFER nemzetközi vizsgálat hét jellemző – hatékonyság, mellékhatás, dozírozás formája, módja, frekvenciája, költség, a gyógyszerpiacon eltöltött idő – fontosságának egymáshoz viszonyított értékelését tűzte ki célul kezelt és nem kezelt osteoporotikus betegekben. E vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy

a hatékonyság egyértelműen a legfontosabb szempont a betegek számára a gyógyszer megválasztáskor, és a kevés mellékhatás és költség is nagyobb súllyal szerepel a terápia megítélésében, mint az adagolás gyakorisága és módja.<sup>32,33</sup> Ilyen irányú hazai vizsgálat eddig nem történt.

Felmérésünk célja az volt, hogy hazai betegekben értékeljük a csonttritkulás kezelésére alkalmazott biszfoszfonát-készítmények jelenlegi alkalmazásának jellemzőit és azoknak a betegek által történő megítélését; megismerjük, hogy a betegek szempontjából milyen súllyal szerepelnek a gyógyszer értékelésében a fent ismertetett szempontok; és hogy két, valós adatokkal ismertetett, eltérő jellemzőkkel rendelkező biszfoszfonát-készítmény közötti választáskor a döntésben szerepet játszó tényezők egymáshoz viszonyított súlya hogyan dönti el a betegek preferenciáját.

### A vizsgált személyek kiválasztása, módszerek

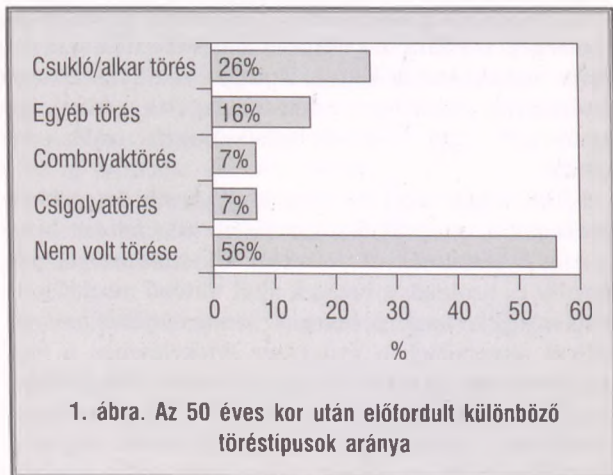
A betegek beválasztása kétszáz, osteoporosis-ellátásra szakosodott orvos rendelésén történt. A rendelői minta rétegzett-random módszerrel került kialakításra. A minta reprezentatív a hazai osteoporosis-ellátást végző szakrendelőkre. Minden rendelőben egy beteggel készült személyes interjú, kérdezőbiztos segítségével, strukturált standard kérdőív alkalmazásával. A betegek kiválasztása a kérdés napján a rendelőben véletlen módon megjelenő osteoporosisos betegek köréből történt. A mintába olyan betegek kerülhettek, akiknél az érvényben lévő WHO-kritériumok alapján a kezelőorvos korábban primer osteoporosist diagnosztizált és a megkérdezés időpontjában valamilyen biszfoszfonát-készítményt szedtek. Amennyiben több bevonható beteg is jelen volt a rendelőben, az interjú azzal a beteggel készült, akinek születésnapja a legközelebb esett a megkérdezés napjához. A nem, az életkor, az iskolai végzettség és a lakóhely feltüntetése mellett a beválasztási feltételeknek való megfelelést hét kérdésből álló kérdőívben tisztáztuk. Ha kizáró ok nem derült ki és a beteg beleegyezését adta a felmérésben történő részvételhez, akkor egy 22 kérdést tartalmazó kérdőívet adott át a kérdezőbiztos. A kérdőívet a cikk végén mutatjuk be. Az interjúk átlagos hossza 35 perc volt.

A kétszáz kérdőív közül 198 volt alkalmas a feldolgozásra. A kérdőívek feldolgozását a Progress Research cég végezte az MSD Magyarország Kft. megbízásából. Az adatfelvétellel 2006. február 3–20. között került sor.

A kikérdezett betegek 90%-a nő (n=178), 10%-a férfi (n=20), átlagéletkoruk 65 év. A betegek 54%-a Fosamaxot, 30%-a Actonelt, 9%-a Trabecant és 7%-a Sedront szed. A Trabecant vagy Sedront szedők között kissé nagyobb (18% és 16%) a férfiak aránya, mint a két originális készítménnyel – Fosamax és Actonel – kezelt esetekben. A 60 évesnél fiatalabb betegek aránya 30%, a 60–70 év közöttiek 41%-ban, a 70 év feletiek 28%-ban szerepeltek a vizsgálatban. A felmérésben szereplő betegek 29%-a budapesti lakos, 49%-a megyeszékhelyen vagy vidéki városban, 22%-a pedig községben lakik.

### Eredmények

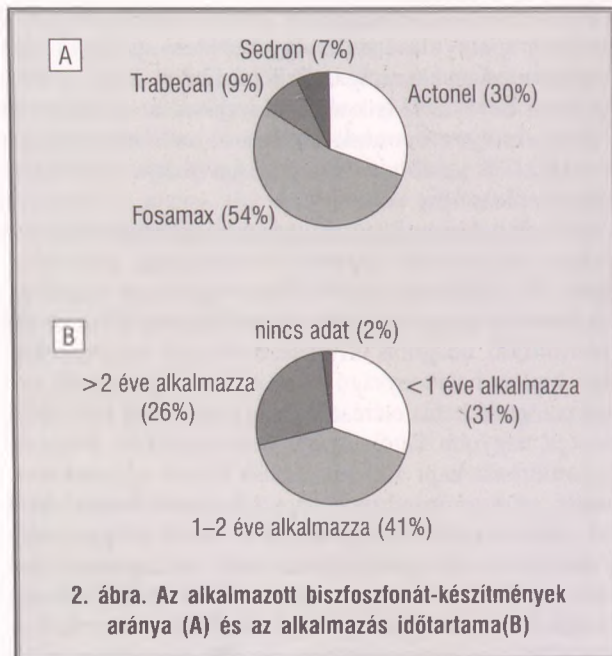
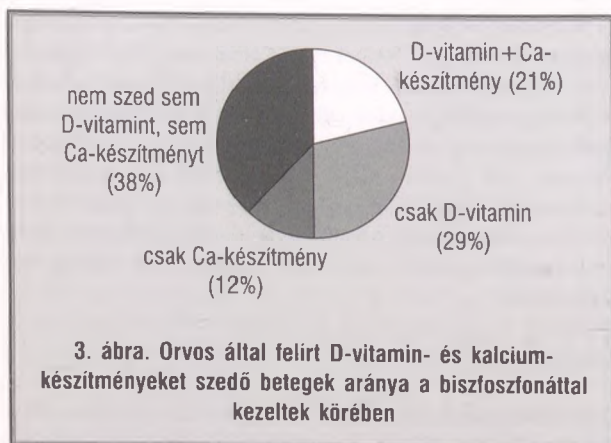
A csonttritkulás diagnózisát átlagosan a vizsgálat előtt 4,4 évvel állították fel, a betegek 50%-ában három éven



belül diagnosztizálták a betegséget. A betegek 97%-ában történt csontsűrűséget mérő vizsgálat. Az esetek 77%-ában valamilyen panasz miatt az orvos kezdeményezte, 19%-ban a beteg kérte a vizsgálat elvégzését. Az orvos vagy a beteg által kezdeményezett diagnosztikus aktivitásra vezető ok a betegek kétharmadában a csontok és/vagy ízületek fájdalma volt. A betegek 25%-ában megelőző csonttörést követően kezdeményezte az orvos a vizsgálatot. Az 50 éves koruk után csonttörésen átesett betegek arány 44% volt (1. ábra). A betegek jelentős része, kb. 20%-a több törésen is átesett.

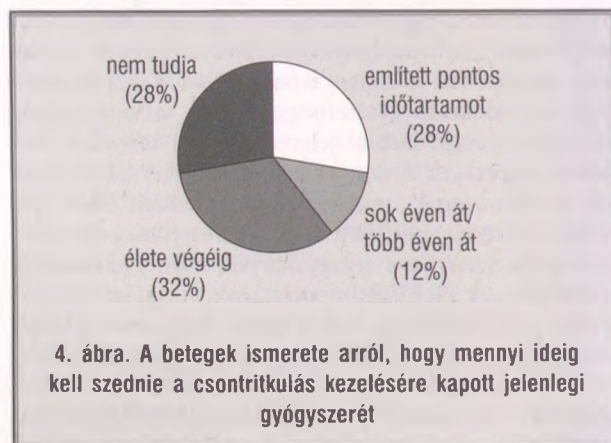
A vizsgálat idején szedett biszfoszfonát-készítmények megoszlását és az alkalmazás időtartamát a 2. ábra mutatja. A betegek átlagosan két éve szedték a vizsgálatkor alkalmazott készítményt. A Fosamaxot szedők esetében 2,5 év az eddig eltelt átlagos kezelési idő, az újabban hozzáférhetővé vált generikus készítmények esetében az alkalmazás időtartama természetesen rövidebb (0,6–0,7 év) volt.

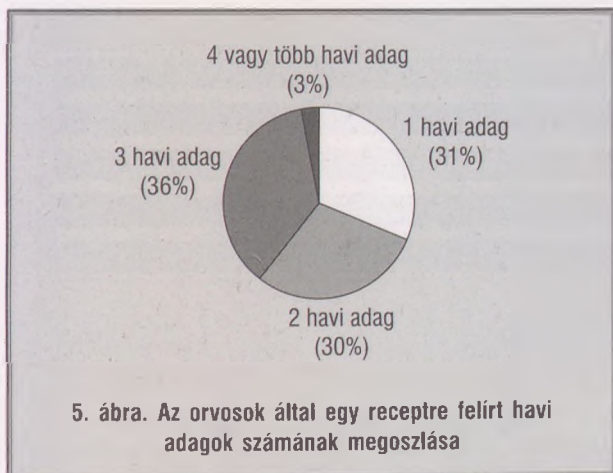
A biszfoszfonátot szedők fele szed valamilyen orvos által rendelt D-vitamin-készítményt, harmadának ír fel kezelőorvosa kalciumkiegészítést (3. ábra). A betegek elmondása szerint 38%-uknak a biszfoszfonátot felíró orvos nem ír fel sem kalciumot, sem D-vitamin-kiegészítést. Az orvos által rendelt D-vi-



tamin a betegek kb. kétharmadában kolekalciferol, egyharmaduk pedig alpha-D3-kezelésben részesül. A betegek 15%-a szed valamilyen recept nélkül kapható készítményt az osteoporosis miatt, amely az esetek többségében kalcium-pezsőgőtabletta. A kombinált készítmények közül a Béres csonterősítő tablettát a leggyakrabban alkalmazott. Ha a korábbi kalcium- és D-vitamin-kezelésre is rákérdeztünk, akkor kiderült, hogy a jelenleg kalciumot szedő 33% mellett további 28% részesült korábban ilyen kezelésben, és a jelenleg D-vitamint szedő 50% mellett további 26% kapott korábban ilyen terápiát. Összegezve, az átlagosan 4,4 éve ismert osteoporosisban szenvedő betegcsoport 39%-a soha nem szedett kalciumot, 24%-a pedig soha nem kapott D-vitamint.

A betegek 99%-a kivált minden biszfoszfonát-receptet, és 97%-uk előírás szerint, maradéktalanul be is veszi a gyógyszert. A kalcium- és D-vitamin-kiegészítést a nyilatkozók 96%-a váltja ki maradéktalanul.





A betegek 72%-ának volt valamilyen információja arról, hogy mennyi ideig kell szednie az antioszteoporotikumot (4. ábra). A konkrét időtartamot említők átlagosan ötéves kezeléssel számolnak.

A betegek évente átlagosan 7 alkalommal ( $6,6 \pm 3,5$ ) keresik fel orvosukat az osteoporosis miatt. A vidéki betegek éves vizitszáma eggyel több, mint a budapestieké. Az orvos egy alkalommal átlagosan 2 hónapra elegendő gyógyszert ír fel, de a betegek csaknem egyharmadát egy vizit alkalmával csak egy hónapra elegendő gyógyszerre szóló recepttel látják el (5. ábra). Ennél valamivel többen kapnak három hónapos adagot, és elenyésző azon betegek aránya, akik egy recepten negyedévesnél hosszabb időtartamra szóló gyógyszert kapnak.

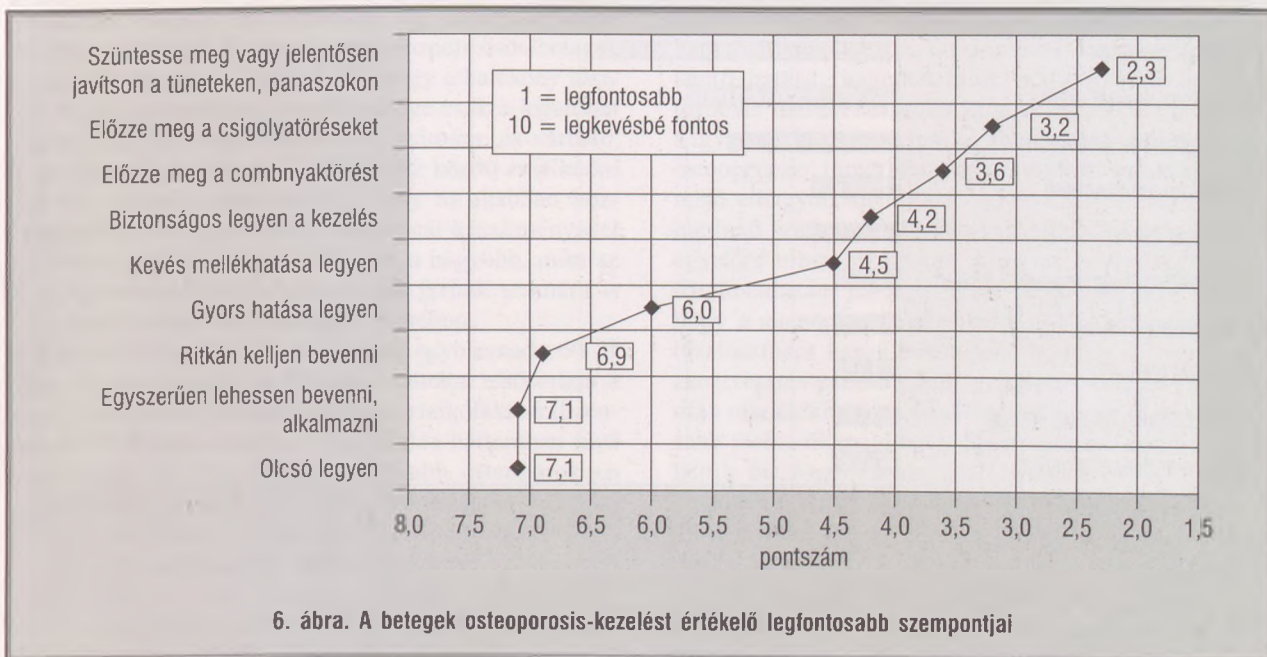
A kérdőívben a betegek 1–10 közötti skálán osztályozták a megadott szempontokat a kezeléssel szemben támasztott elvárásokkal kapcsolatban. Az 1-es osztályzat a legfontosabb szempontot, az osztályzat számának

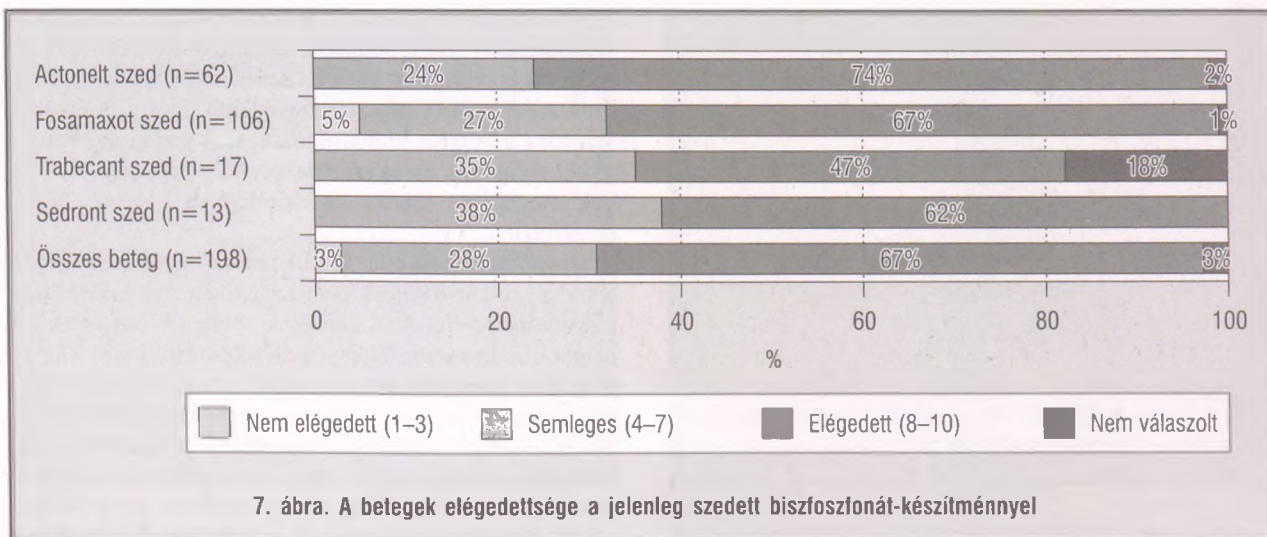
növekedése a fontosság csökkenését jelzi. A betegek a legfontosabb szempontnak a fájdalmak csökkentését, illetve megszüntetését tartják. Ezt követi a törések előfordulásának csökkentése, és ugyancsak fontos a kezeltek számára a kezelés biztonságossága. A gyógyszerbevitel gyakoriságának és egyszerűségének szempontja a betegek megítélése szerint az előbbieknél kevésbé fontos (6. ábra).

Ugyanez a szempont került más irányból megközelítésre a szedett biszfoszfonát-készítménnyel kapcsolatos elégedettséget felmérő kérdések során (7. ábra). A két originális, hosszabb ideje szedett készítménnyel a betegek több mint kétharmada elégedett. A rövidebb ideje alkalmazott generikus készítmények esetén az elégedettség valamivel kisebb arányú. Az elégedettség indoklását kérve kiderül, hogy, hasonlóan a korábban részletezett elvárásokhoz, az e kérdésre adott válasznál is első helyen a tünetek megszüntetése szerepel (8. ábra). Itt azonban megjelenik a kezelés eredményességét igazoló javuló vagy nem romló oszteodenzitometriás eredmény is. A kényelmes bevitel és a heti egyszeri gyógyszerelés jelentőségét a betegek kevesebb mint 15%-a említette.

Hasonlóan ahhoz az arányhoz, amely a betegek elégedettségét tükrözi, a kezelés alatti kisebb vagy jelentősebb mértékű állapotjavulásról a megkérdezettek kétharmada számolt be (9. ábra). Az állapotrosszabbodásról beszámoló betegek aránya 4%, amely gyakorlatilag megegyezik a kezeléssel elégedetlen betegek arányával.

Mivel a szedési gyakoriság kérdése a kutatás kiemelt célkitűzése volt, ennek a szempontnak az értékelését, az egyéb tényezőktől függetlenül is kértük a betegektől (10. ábra). A betegek kb. fele az alkalmazási gyakoriságot fontos szempontnak tartotta, 57%-a a heti egyszeri

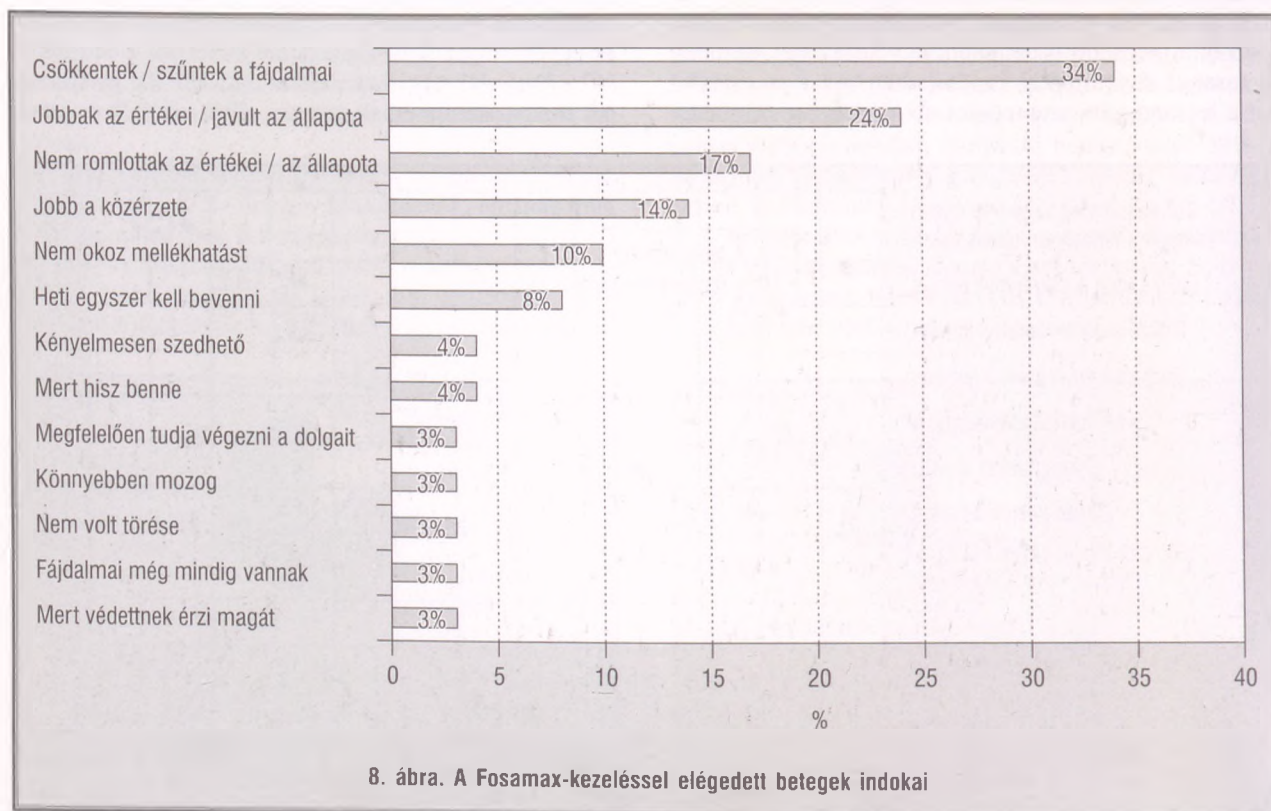




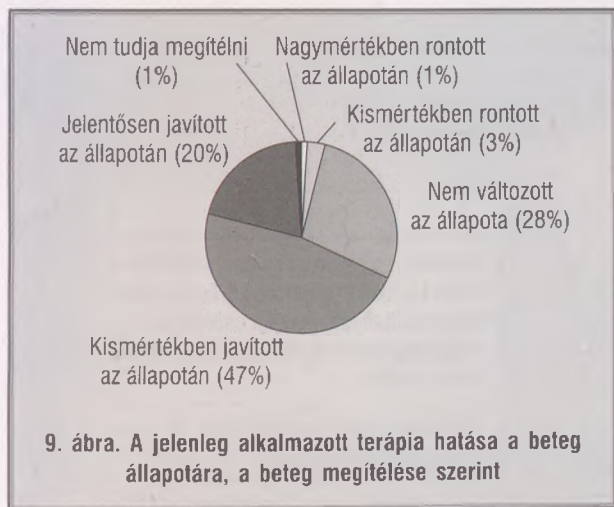
7. ábra. A betegek elégedettsége a jelenleg szedett biszfoszónát-készítménnyel

alkalmazást tartotta a legmegfelelőbbnek. A havi egyszeri gyógyszereszedést 20% részesíti előnyben. A heti gyógyszerbevétel mellett szóló leggyakoribb indok a kényelem (35%) és a könnyű megjegyezhetőség (33%) volt. A betegek 18%-a a megszokást említette, 13% pedig a napi gyógyszereszedéshez viszonyítva kevesebb mellékhatást tartotta fontosnak. A havi egyszeri adagolást előnyben részesítők a kényelem-egyszerűség-ritka szedés indokokat együttesen 73%-ban említették, a kevés mellékhatás 20%-ban szerepelt. A „nem felejttem el” indoklás mindössze 5%-ban jelent meg.

A fenti kérdésekre adott válaszokat követően a betegeknek egy kártyát mutattunk be, melyen két termék-leírást – X gyógyszer, mely megfelel a Fosamax heti 1x70 mg-os kezelésnek, és Y gyógyszer, amely megfelel a havi 1x150 mg Bonviva-kezelésnek – ismertettünk, kérve a betegeket, hogy jelöljék meg azt a szert, amelyet választási lehetőség esetén előnyben részesítenének (11. ábra). A betegek 76%-a a heti egyszeri bevételű, már 10 éves alkalmazási tapasztalattal rendelkező, a kombinált kockázatának csökkentésére is bizonyítottan alkalmas gyógyszert választotta, szemben a havi egy-



8. ábra. A Fosamax-kezeléssel elégedett betegek indokai



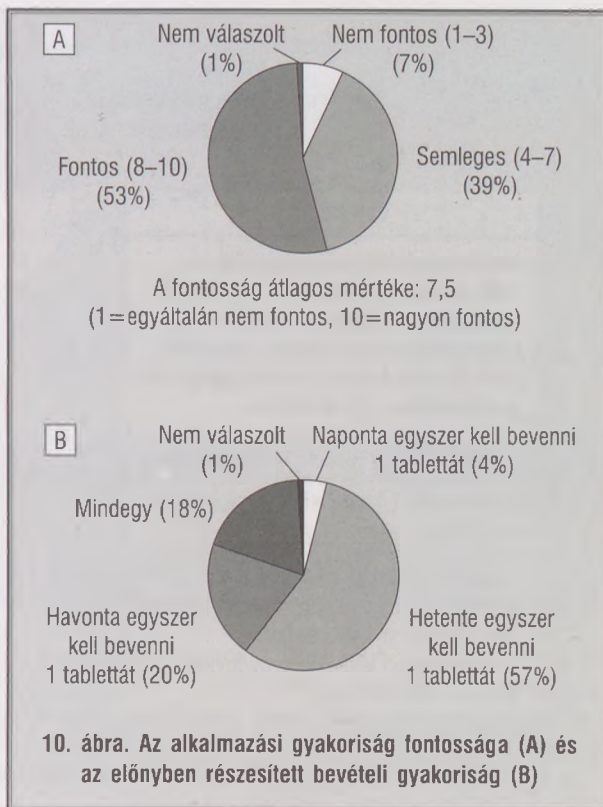
szeri alkalmazású, nemrég forgalomba került, a csípőtáji törések kockázatát nem csökkentő gyógyszereléssel. A Budapesten élő és 60 évnél fiatalabb betegek kissé nagyobb arányban részesítették előnyben a havonta egyszer szedhető gyógyszert (Budapest 33% vs. vidék 18%; 60 év alattiak 29% vs. 60 év felettiek 19%).

Az utolsó kérdések a betegek osteoporosis-gyógyszereléssel kapcsolatos kiadásaira és a még elfogadható, illetve a már biztosan elutasított árakra vonatkoztak (12. ábra). Bár a még átlagosan elfogadható kiadás 500 Ft-tal meghaladja a jelenlegi átlagos költséget, egy 2000–2500 Ft közötti – tehát a jelenlegi átlagos kiadást alig meghaladó – költség már csak a betegek kb. 37%-ának elfogadható (13. ábra).

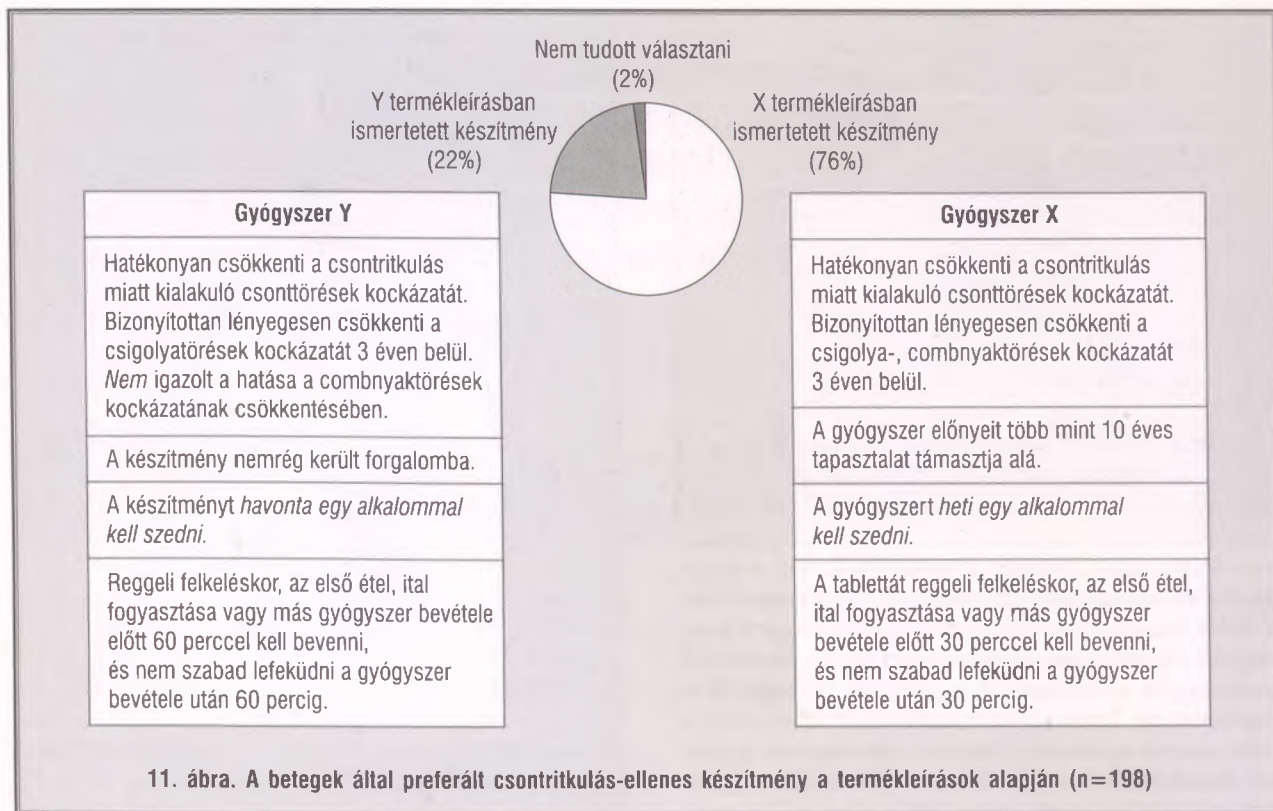
## Megbeszélés

A reprezentatív felmérés adatai szerint a biszfoszfonáttal kezelt betegek döntő többsége nő, a férfiak száma kisebb, mint becsült arányuk az osteoporosisos betegek között. Ennek egyik oka az lehet, hogy a hatékony biszfoszfonát-készítmények rendelkezése csak a legutóbbi időben vált lehetségessé a férfiak számára, és várható, hogy a férfiak aránya a kezelt betegek között emelkedni fog. Ezt látszik alátámasztani, hogy az újabb hozzáférhetővé vált generikus alendronát-készítményeket szedő betegek között a férfiak aránya nagyobb, mint az évek óta hozzáférhető és most már férfiak számára is rendelhető eredeti készítmények esetében.

A biszfoszfonáttal kezelt betegek egyharmada 60 év alatti. A hazai ajánlás a biszfoszfonátokat elsősorban a 60 év felettiekben és/vagy a súlyos rizikófaktorral rendelkezők körében ajánlja.<sup>17</sup> Az ajánlás háttérében lévő megfontolás az lehet, hogy a fiatalabb osteoporosisos betegekben a csípőtáji törések előfordulása viszonylag csekély, tehát ebben a korcsoportban az egyéb, igazoltan csigolyatörési kockázatot csökkentő szerek – elsősorban a raloxifen – adása is elegendő hatékonyságú. Több olyan adat ismert azonban, ami nem ezt a stratégiát támogatja. Az alendronát-kezelésről ismertté vált 10



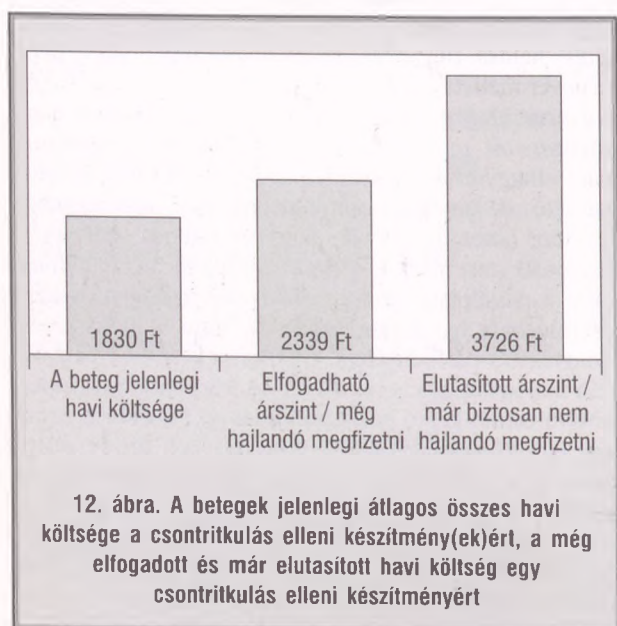
éves adatok azt mutatják, hogy a csontsűrűség növekedése ilyen hosszú kezelés mellett is, elsősorban a csigolyákban, de a csípőtájon is, folyamatos, és a törési kockázatot csökkentő hatás sem mérséklődik. Ez azt is jelenti, hogy a megelőzőt törések száma a kezelés időtartamával párhuzamosan nő,<sup>3</sup> és a jelentősen csökkentett csontforgalom esetlegesen kedvezőtlen hatása hosszú távon sem jellemzi a biszfoszfonáttal tartósan kezelt betegeket. További érdekes adat a kérdéskörrel kapcsolatban, hogy a biszfoszfonát-kezelés töréscsökkentő hatása független attól, hogy gyors vagy lassú turnover mellett kezdték meg a kezelést.<sup>14,22</sup> Másrészt, a gyermekkorban juvenilis rheumatoid arthritis vagy osteogenesis imperfecta miatt éveken át alkalmazott, majd elhagyott alendronát-kezelést követően 8 évvel is mérhető szérumalendronát-koncentráció, arra azonban egyelőre nincs bizonyíték, hogy ez egyben aktív biszfoszfonáthatást jelez-e.<sup>23</sup> Ezek az adatok arra utalnak, hogy a menopauza utáni néhány év múltán elkezdett biszfoszfonát hasonlóan hatékony, mint a leggyorsabb csontvesztés-periódusában, emellett a kezelés elhagyása után maradékhata is remélhető. A klinikailag legfontosabb töréscsökkentő hatás maximálása érdekében azonban a biszfoszfonát-kezelés elkezdésének 60 év feletti életkorra történő halasztása nem tűnik indokoltnak, és felmérésünk szerint a hazai gyakorlat is ezt az álláspontot követi. A 198 beteg csaknem fele már legalább egy, 50 éves kor után keletkezett törésen átesett, tehát ilyen szempontból megfelel a hazai ajánlásban is említett nagy kockázatú betegbesorolásnak.



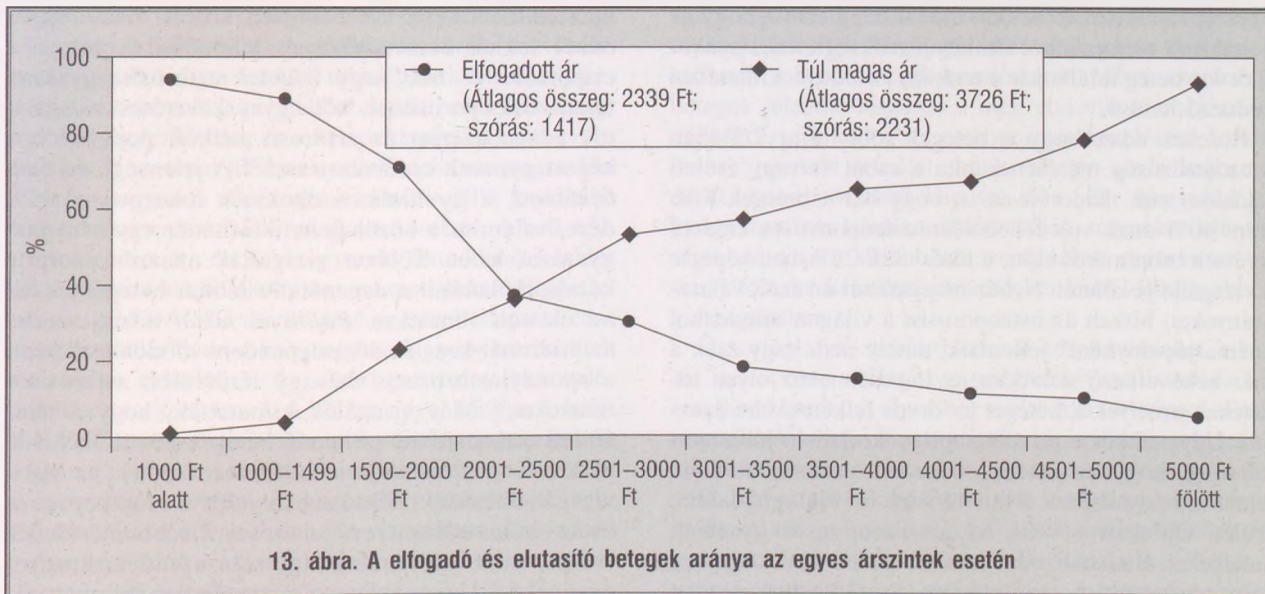
Meglepő adat, hogy a betegek mindössze egyharmada szed orvos által felírt kalciumkészítményt, és a recept nélkül hozzáférhető kalciumkészítményt használókkal együtt sem éri el az 50%-ot a kalciumpótlásban részesülő betegek aránya. Ismerve a hazai 400–600 mg körüli átlagos diétás kalciumbevitelt, az alacsony arányú kalciumpótlás biztosan rontja a hazai biszfoszfonáttal kezelt osteoporosisos populációban a kezelés

eredményességét, mind a törési kockázat csökkentése, mind a csontsűrűség növelése tekintetében. Egy másik kérdésre adott válaszból kiderült, hogy a betegek kb. 40%-a soha nem szedett kalciumkészítményt, ami azt mutatja, hogy elsősorban nem a gyakori gyomor-bél rendszeri mellékhatások miatti rossz compliance áll a kalciumkezelés jelentős arányú mellőzése mögött. Az ideális magyarázat az lehetne, hogy a betegek olyan mértékben növelték a diétás kalciumbevitelt, elsősorban a tejtermékek fogyasztását, ami szükségtelenné teszi a kiegészítő kalciumpótlást, de valljuk be, hogy ennek valószínűsége csekély. D-vitamin-készítményt a betegek fele szed, ami az elmúlt évek ilyen irányú felvilágosító aktivitásának eredményességét igazolja. Más kérdés, hogy a D-vitamin-kezelések nagyobb részét kitevő kolekalciferol-pótlás mennyit ér, ha az nem párosul megfelelő kalciumbevitellel.

A D-vitamin- és kalciumkiegészítés kapcsán érdemes megemlíteni a betegeket kezelő orvosok között végzett felmérés eredményeit. Ezen adatokból kiderül, hogy a kezelőorvosok úgy vélik, hogy az általuk kezelték csaknem kétharmada szed kalcium- és D-vitamin-készítményt a biszfoszfonát mellett, és további 28% vagy csak kalcium-, vagy önálló D-vitamin-kiegészítést kap (14. ábra). A kezelőorvosoktól nyert adatok szerint a D-vitamin-kiegészítés a betegek 53%-ában alpha-D3-kezelés, 47%-ban pedig kolekalciferol. Mivel az alpha-D3 vényköteles gyógyszer és megfelelő jogosultsággal kedvezményesen rendelhető, ezt a készítményt mindenképpen az osteoporosis szakrendelés orvosának kell





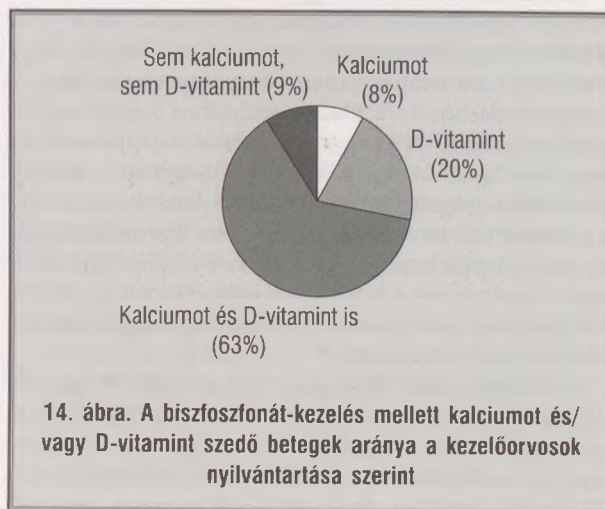


13. ábra. A elfogadó és elutasító betegek aránya az egyes árszintek esetén

felírnia. Ebből az következik, hogy a betegek jelentős része vagy nem váltja ki a felírt aktivált D-vitamint, vagy valamilyen okból azt nem veszi be. A nem aktivált D-vitamin-készítmény számos recept nélkül kapható készítmény komponense, ezért az orvosi dokumentáció és a betegektől szerzett információ közötti eltérés könnyebben magyarázható. A kérdéskört tovább bonyolítja, hogy a betegek válaszai alapján úgy tűnik, hogy ők a felírt D-vitamin- és kalciumkészítményeket 96%-os arányban kiváltják és beveszik. Az ellentmondó adatok magyarázata nem könnyű. Az érzékenységre vonatkozó kérdésekből kiderült, hogy a betegek átlagos havi osteoporosis-kezelési költsége nagyon közel van a tūrészi határhoz ebben a betegpopulációban, pedig a betegek több mint fele nem szed kalciumot, és a D-vitamin-kezelés aránya sem optimális. Ez pedig azt jelenti, hogy ha a kalcium- és D-vitamin-kiegészítést kellő arányban szednék a betegek, akkor jelentős részük túllépné azt a költséghatárt, amit még elviselhetőnek tart. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a D-vitamin- és elsősorban a nem támogatott kalciumkezelés elmaradásának meglepően nagy arányát a kiegészítő kezelés ára indokolja, amit a beteg már nem akar vagy nem tud megfizetni.

Hasonlóan a kiegészítő kezelések kapcsán a betegektől nyert adatokhoz, a bázisterápiát képező biszfoszfonát-készítményt is csaknem minden beteg kiváltja és előírás szerint be is veszi. Ezek a közel 100%-os arányok messze meghaladják a nyugat-európai és amerikai felmérések adatait. *Emkey és Ettinger* szerint napi egyszeri biszfoszfonátnál mellett 61%, heti egyszeri adagolás mellett 41,5% a kezelést egy év alatt megszakító betegek aránya.<sup>11</sup> Egy másik vizsgálatban *Tosteson és msai* azt találták, hogy a túlnyomó többségükben heti egyszeri biszfoszfonátnál szedők 17%-a fél éven belül megszakítja a kezelést, ami ugyan kisebb arány, mint a hormonpótlás (26%) vagy a raloxifen (18%) esetében, de messze nem optimális.<sup>30</sup> A jelentős eltérés a hazai

és nemzetközi adatok között több okkal magyarázható. Egyrészt a nemzetközi vizsgálatok módszertana – a gyógyszerárban kiváltott receptek ellenőrzése, a gyógyszeres doboz kinyitásának számolása – nyilvánvalóan objektívebb, mint a kérdőíves felmérés adatainak összegzése, ami azt sugallja, hogy a nemzetközi adatok állhatnak közelebb a valósághoz. Másrészt azonban a beteg odafigyelő követése *Clowes és msai* szerint 57%-kal javítja a betegek terápiához kötődését, és ebből a szempontból fontosabbnak tűnik az orvos és az egészségügyi személyzet biztató szava, mint a terápia során észlelt kedvező BMD- vagy csontforgalmi marker változása tényének szakszerű, de kevesebb empátiával történő közlése.<sup>7</sup> Ebből a szempontból a hazai, az osteoporosisos betegeknek erre a betegségre koncentrálnak ellátási rendszere – az Osteoporosis Centrumok – kedvezőbb lehet, mint a külföldi modellek. A receptfelírási szokásokból kiderült, hogy a betegek több mint 30%-a havonta, és több mint 90%-uk legalább háromhavonta



14. ábra. A biszfoszfonát-kezelés mellett kalciumot és/vagy D-vitamint szedő betegek aránya a kezelőorvosok nyilvántartása szerint

egyszer találkozik kezelőorvosával. Úgy tűnik, hogy ez a szakmai szempontból általában szükségtelenül gyakori orvos-beteg találkozás a terápiás kötődés tekintetében kedvező hatású.

Érdekes adat, hogy a betegek több mint 2/3-ában a csontsűrűség mérésének oka a csont és/vagy ízületi fájdalom volt. Kiderült az is, hogy bár a betegek több mint 40%-ának volt feltehetően osteoporosisos eredetű törése a csontmérés előtt, a törés csak 25%-ban képezte a vizsgálat javallatát. Nehéz magyarázni a vázolt válaszarányokat, hiszen az osteoporosis a világon mindenhol „néma járvánként” jellemző, amely nem vagy csak a már bekövetkező szövődmény kapcsán okoz olyan tüneteket, amelyek a beteget az orvos felkeresésére készítik. Ugyanakkor a mindennapi gyakorlatban jól ismert jelenség, hogy az osteoporosisrendelésekre beutaltak jelentős hányadában olyan tünetek – végtagfájdalom, ízületi fájdalom – vetik fel az osteoporosis gyanúját, amelyeket általában nem kötünk a kis csonttömeghez vagy a gyorsult csontvesztéshez. Ezzel egybehangzóan a betegek legfontosabb szempontja a biszfoszfonát-kezeléssel kapcsolatos elégedettség megítélésében a tünetek mérséklődése a terápia során. A válaszadók kétharmada kismértékű vagy jelentős állapotjavulásról számolt be a biszfoszfonát-kezelés alatt, és a többség egyértelműen a fájdalom csökkenését, a mozgáskészség javulását emelte ki az elégedettség fő okaként. Mindezek alapján bizonyos, hogy pusztán az ellátottság érzése vagy más pszichés ok ezt nem magyarázhatja.

A fájdalom – leginkább a hátfájdalom – megjelenésének, intenzitása változásának értékelése alig szerepelt az antireszorptív szerek hatását értékelő nagy tanulmányokban. *Nevitt és mtsai* a FIT vizsgálat adatainak értékelése kapcsán számolt be arról, hogy a már csigolyatöréssel járó eseteknél a terápia hatására a hátfájdalom miatti ágyhoz kötöttség és korlátozott aktivitású napok száma kevesebb volt, mint a kalciumot és D-vitamint szedők csoportjában.<sup>19</sup> A szerzők az eredményt az aktív kezelés töréscsökkentő hatásával magyarázták, ugyanakkor azonban a kezelési csoportok között nem volt különbség a hátfájdalom előfordulási gyakoriságában. Ezzel szemben, a teriparatid hátfájdalomra kifejtett hatásának vizsgálatakor egy frissen közölt áttekintésben kiderült, hogy a parathormon-terápia során az alendronát-kezeléshez, a hormonpótláshoz és a placebo-terápiához képest szignifikánsan jobban csökken a hátfájdalom megjelenése és roszabbodása.<sup>20</sup> A szerzők az eredményt a teriparatid jelentősebb csigolyatörést csökkentő hatásával és/vagy a parathormon-terápia állatkísérletben igazolt törésgyógyulást gyorsító hatásával magyarázták.<sup>18</sup> Saját vizsgálatunk adatai szerint a biszfoszfonát-kezelésnek is jelentős fájdalomcsillapító hatása van, aminek magyarázatára csak feltételezésünk van.

Az 1970-es évektől a korai kilencvenes évekig általános nézet volt, hogy az életkor előrehaladásával egyre gyakoribb osteoarthrosis inkább véd az osteoporosis kialakulásával szemben. A 90-es évek közepétől azonban számos olyan adat vált ismertté, amelyek

igazolták, hogy a két betegség közötti összefüggés ennél sokkal összetettebb, és különösen a gerinc, a csípőízület és más nagy ízületek arthrosisa gyakran társul osteoporosisal, sőt egyes követéses vizsgálatok adatai szerint az arthrosis nélküli populációhoz képest gyorsult csontvesztéssel.<sup>28</sup> A jelenség oka nem tisztázott, a gyulladáshoz citokinek fokozott termelődése, valamint a közös genetikai háttér egyaránt magyarázat lehet. Többen vizsgálták az antireszorptív kezelések hatását a degeneratív ízületi betegségek által okozott tünetekre. *Fujita és mtsai* adatai szerint az etidronát-kezelés dózisdependens módon csökkenti a spondylarthrosisos és/vagy térdízületi arthrosisos tüneteket.<sup>12</sup> Más vizsgálatok kimutatták, hogy a térdízületi arthrosisban szenvedő betegek közül azoknak, akik osteoporosis miatt alendronátot szedtek, az MRI-vizsgálattal detektálható subchondralis csontkopása és csontvelői oedemaszerű eltérései kisebb mértékűek voltak, mint az alendronátot nem szedő arthrosisos egyéneké.<sup>5</sup> Ugyanebben a vizsgálatban kimutatták, hogy az alendronát szedése alacsonyabb fájdalomscore-ral társult. A biszfoszfonátok és esetleg az egyéb antireszorptív szerek fájdalomcsillapító és arthrosisos elváltozásokat mérséklő hatása hátterében a subchondralis csontreszorpció gátlása és/vagy gyulladásgátló hatás állhat.

Ezek az adatok azt látszanak alátámasztani, hogy a biszfoszfonát-kezelés mellett bekövetkező állapotjavulás, ha nagy valószínűséggel jelentős részben nem is magához az osteoporosis javulásához, hanem a gyakran társuló degeneratív ízületi betegségek tüneteinek mérséklődéséhez kapcsolható, olyan fontos kedvező hatás, amire számítani lehet, és a betegek számára nagyon fontos a terápia elfogadása szempontjából.

A gyógyszereléssel kapcsolatos elvárások tekintetében a második helyen a törésmegelőző hatás szerepel. Bár a biszfoszfonát-kezeléssel való elégedettség vizsgálatakor a „kezelés során nem volt törésem” választ alig néhány százalék említette a szempontok között, a betegek 17%-a által megjelölt „nem romlott az állapotom” válasz közvetett módon ugyancsak erre, az orvosi szempontból legfontosabb hatékonysági mutatóra utal. Mindezek alapján a betegek elvárásainak és gyógyszerelésük értékelésének legfontosabb szempontja az alkalmazott készítmény hatékonysága.

A PREFER vizsgálatban ugyancsak a terápiás hatékonyságot ítélték meg a legfontosabb elvárásnak az osteoporotikus betegek, és hasonlóan saját vizsgálatunkhoz a biztonságosság, kevés mellékhatás szerepel mindkét vizsgálatban a második helyen.<sup>32</sup> Az adagolás módjának és gyakoriságának kérdése mind a nemzetközi, mind a hazai vizsgálatban kisebb jelentőségűnek bizonyult.

Mivel azonban az alkalmazás gyakoriságának és egyszerűségének betegek által történő megítélése vizsgálatunk egyik központi kérdése volt, e szempont más tényezőktől független súlyát is vizsgáltuk. A betegek több mint fele nagyon fontosnak ítélte meg ezt a szem-

pontot. Ha az egyéb szempontoktól függetlenül kértünk véleményt a különböző kezelési sémákról, az ideális szedési gyakoriság a betegek többségének a heti egyszeri alkalmazás volt, ami mellett elsősorban a kényelem, a jó megjegyezhetőség és a kevesebb mellékhatás szólt, de jelentős szerepet játszott a választásban a megszokás is. A havi egyszeri alkalmazást választó 20% leginkább kényelmi szempontokkal indokolta döntését. A heti egyszeri alendronát- és havi egyszeri ibandronát-kezelés közti választást a hatékonysági szempontoktól függetlenül vizsgáló BALTO tanulmányban ezzel ellentétesen a betegek kétharmada a havi egyszeri gyógyszerbevételel részesítette előnyben.<sup>10</sup> Az eltérő eredmény oka valószínűleg az eltérő kezelési előzménnyel magyarázható. A BALTO vizsgálatban szereplő posztmenopauzális nők vagy nem kaptak korábban biszfoszfonátot, vagy napi gyógyszerelés történt a vizsgálatba történő beavatkozás előtt, ezért, ellentétben saját vizsgálatunkkal, a heti gyógyszereléssel szerzett jó tapasztalatok és a megszokás nem befolyásolhatta döntésüket.

Az eddig ismertetett adatokból egyértelműen kiderül, hogy akkor, amikor a betegeknek a különböző terápiák közül a számukra legmegfelelőbbnek tűnőt kell kiválasztaniuk, számos szempontot mérlegelnek. A betegek kórelőzményétől, életkörülményeitől, informáltságától és az értékelendő szempontok megválasztásától függően változhat a döntés. Éppen ezért, ha a jellemző terápiás preferenciáról akarunk információt kapni, akkor a lehető legtöbb tényező együttes figyelembevételére kell törekednünk. Ezt szolgálta az a kérdés, amelyben két, a törésvédelem, az adagolás gyakorisága, a piacon eltöltött idő és némileg a gyógyszerbevételi körülmények szempontjából eltérő készítmény közötti választásra kértük a résztvevőket. Az eredmény egyértelműen azt igazolta, hogy a betegek több mint háromnegyede a hatékonyságot tartja a legfontosabb tényezőnek. Az osteoporosisos betegek kb. 20%-a, elsősorban a fiatalabb, aktív életmódot folytató betegek számára azonban az életmódjukhoz véleményük szerint jobban igazodó havi egyszeri adagolás még kisebb hatékonyság esetében is vonzóbb terápiás lehetőséget jelent.

Végül érdemes említést tenni a magyar osteoporosisos betegek árérzékenységről. A készítménnyel szembeni elvárások rangsorolásánál az olcsóság az utolsó helyen szerepel. Ezzel szemben a nyugat-európai országokban és Mexikóban végzett PREFER vizsgálat résztvevői az árat a hatékonyság és a mellékhatások után a harmadik helyre sorolták, megelőzve az adagolás gyakoriságának, kényelmes voltának és a gyógyszer piacon eltöltött éveinek szempontjait. Feltehető ok az eltérés hátterében, hogy a gyógyszerárak – különösen a 90%-ban támogatott gyógyszerek betegekre háruló költségeit tekintve – Magyarországon még a jövedelemhez képest is alacsonyabbak, mint a nyugat-európai országokban. Egy másik ok lehet az ár kérdésének eltérő értékelésében a vizsgált populációk közötti különbség. Míg a PREFER vizsgálatban a résztvevők fele nem szedett osteoporosis-ellenes készítményt, addig a ha-

zai vizsgálatban mindenki kapott kezelést, tehát csak olyanok kerültek beálogatásra, akik eleve hajlandók kifizetni a biszfoszfonát-kezelés árát. Mivel azonban a betegek jelentős részénél a még elviselhető maximális költség és a jelenleg az osteoporosis kezelésére költött összeg jelentős átfedést mutat, ahogy azt a kalcium- és D-vitaminpótlással kapcsolatban már tárgyaltuk, a gyógyszerárak kérdése valószínűleg nagyobb jelentőségű, mint az a különböző szempontok egymáshoz viszonyított értékelésére irányuló kérdésből kitűnt ebben a vizsgálatban.

Összefoglalva, a biszfoszfonát-készítményeket a hazai osteoporosis-ellátásban megfelelő javallattal és kiemelkedő hatékonyságukhoz méltó gyakorisággal alkalmazták. A biszfoszfonát-alapú terápia esetén a betegek együttműködése nemzetközi összehasonlításban is kiváló, bár az ezt tükröző adatok a vizsgálat ilyen irányú módszertani gyengesége miatt valószínűleg túlzóak. A gyakran elégtelen kalcium- és D-vitamin-kiegészítés a terápiás hatékonyságot csökkentheti. A betegek számára a legfontosabb szempont a terápia megítélésében a hatékonyság. Az adagolás gyakorisága és módja a betegek legalább felében ugyancsak fontos tényező, és elsősorban a fiatalabb, aktív életmódot folytatók esetében döntő szempont lehet a kezelések közötti választásban.

## Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond Kovács Ferenc kutatási igazgatónak és a Progress Research munkatársainak a kérdőíves felmérés lebonyolításáért és az adatok értékelésében nyújtott segítségért.

## Irodalom

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE: Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; **348**: 1535-1541.
2. Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, Prahallada S, Daifotis A, Orloff J, Yates J, Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; **22**: 15-28.
3. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA, Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1189-1199.
4. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, McCloskey EV, Netelenbos JC, Pauwels EK, Roos JC, Valentijn RM, Zwinderman AH: Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 1057-1064.

5. **Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, Barrow KD, Harris F, Felson D, Peterfy C, Visser M, Harris TB, Wang BWE, Kritchevsky SB, for Health, Aging and Body Composition Study:** The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 3516-3525.
6. **Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, Recker R, Szakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD for the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE):** Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; **19**: 1241-1249.
7. **Clowes JA, Peel NF, Eastell R:** The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**(3): 1117-1123.
8. **Cooper C, Emkey RD, McDonald RH, Hawker G, Bianchi G, Wilson K, Schimmer RC:** Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 4609-4615.
9. **Dennison E, Cole Z, Cooper C:** Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; **17**: 456-461.
10. **Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, Masanauskaite D:** Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005; **21**: 1895-1903.
11. **Emkey RD, Ettinger M:** Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006; **119**(Suppl 1): S18-24.
12. **Fujita T, Fujii Y, Okada SF, Miyauchi A, Takagi Y:** Analgesic effect of etidronate on degenerative joint disease *J Bone Miner Metab* 2001; **19**: 251-256.
13. **Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fradelone P, Grauer A, Barton I, Boonen S:** Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; **74**: 129-135.
14. **Kanis JA, Barton IP, Johnell O:** Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; **16**: 475-482.
15. **Karam SM:** Lineage commitment and maturation of epithelial cells in the gut. *Front Biosci* 1999; **4**: D286-D298.
16. **Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C, Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; **20**: 1315-1322.**
17. **MOOT ajánlás az osteoporosis diagnosztikájára és terápiájára. Ca és Csont** 2004; **7**(3): 74-120.
18. **Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, Shimizu S, Moriya H, Einhorn TA, Yamazaki M:** Mechanism for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34). *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 2038-2047.
19. **Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, Rubin SR, Ensrud K, Yates AJ, Cummings SR:** Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med* 2000; **160**: 77-85.
20. **Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster J-Y, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH:** Reduced risk of back pain following teriparatide treatment a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 273-280.
21. **Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD, Sealdt RJ, Ferko N, Puglia M, Brown J, Tenenhouse A, Olszynski WP, Boulos P, Hanley DA, Josse R, Murray TM, Petrie A, Goldsmith CH:** Adherence to bisphosphonates and hormone replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int* 2003; **14**: 808-813.
22. **Papapoulos SE:** Who will benefit from antiresorptive treatment (bisphosphonates)? *Best Practice Res Clin Rheum* 2005; **19**: 965-973.
23. **Papapoulos SE, Brumsen C, Hamdy N, den Hartigh J, Cremers S:** Bisphosphonate is released in the circulation for at least 8 years after cessation of long-term treatment of children with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; **17**(Suppl 2): S14-OC25.
24. **Peter CP, Handt LK, Smith SM:** Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanism. *Dig Dis Sci* 1998; **43**: 1998-2002.
25. **Reginster J-Y, Christiansen C, Roux C, Fechtenbaum J, Rouillon A, Tou KP:** Intermittent cyclic tulidronate in the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 169-177.
26. **Reginster J-Y, Felsenberg D, Cooper C, Stakkestad JA, Miller PD, Kendler DL, Adami S, McClung MR, Bolognese MA, Civitelli R, Dumont E, Bonvoisin B, Recker RR, Delmas PD:** A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly oral dosing of ibandronate. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 159-166.
27. **Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, Schnitzer Tj, for the Alendronate Once-Weekly Study Group:** Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 1988-1996.
28. **Schneider DL, Barrett-Connor E, Morton DJ, Weisman MH:** Bone mineral density and hand osteoarthritis in elderly men and women: The Rancho Bernardo Study. *J Rheumatol* 2002; **29**: 1467-1472.
29. **Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, Palmisano JJ:** Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002; **24**: 1871-1886.
30. **Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, Pressman AR, Ettinger B:** Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; **115**: 209-216.
31. **Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, Cooper C:** Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; **29**: 517-522.

Sorszám:

PR 133

## Osteoporosiskutató

Kérdőív betegek részére

2006. január/február

1. Hány évvel vagy hónappal ezelőtt állapították meg Önnél a csonttritkulást? .....éve vagy .....hónapja
2. Végeztek-e Önnél valaha csontsűrűségmérést vagy más csonttritkulás kimutatására szolgáló vizsgálatot? 1. Igen 2. Nem⇒ <i>Folytasd az 5. kérdéssel!</i>
3. Ki kezdeményezte a csontsűrűség mérését? 1. Én kértem a vizsgálatát 2. Valamilyen panasz miatt az orvos kezdeményezte a vizsgálatot 3. Egyéb, éspedig:.....
4. Miért kezdeményezte, kérte a vizsgálatot Ön vagy az orvos? <i>Kérdés: ne olvassd fel a válaszokat! Több válasz is adható.</i> 1. Fájdalmaim voltak, fájtak a csontjaim, az izületem 2. Törés után orvos, gyógytornász javasolta 3. Ismerőseim, családtagjaim tanácsára 4. Hallott, olvastott róla, hogy egy bizonyos kor után ki kell vizsgálni 5. Megelőzés miatt 6. Egyéb, éspedig:.....
5. Egy év alatt hány alkalommal keresi fel Ön orvosát, aki a csonttritkulás miatt kezeli, a csonttritkulás miatt szedett gyógyszerek felírata, illetve kontrollvizsgálat miatt? .....alkalommal
MOST A CSONTTRITKULÁS ELLENI GYÓGYSZERÉRŐL, A -ról (kérdés: helyettesítsd be az S7-nél említett biszfoszfonátot [1-4]) SZERETNÉK BESZÉLGETNI ÖNNEL!
6.a Egy receptre általában hány havi adagot ír fel orvosa a (kérdés: helyettesítsd be az S7-nél említett biszfoszfonátot [1-4]) ....-ból? .....havi adag
6.b Hány havi gyógyszert vált ki rendszeresen a ... (kérdés: helyettesítsd be az S7-nél említett biszfoszfonátot [1-4]) ....-ból? .....havi adag
7. Mennyire van Ön megelégedve a ... (kérdés: helyettesítsd be az S7-nél említett biszfoszfonátot [1-4])? Kérem, hogy választát 1-10 között adjja meg, ahol 1-egyáltalán nem elégedett, 10=teljesen elégedett! 1—2—3—4—5—6—7—8—9—10
8. Miért? ..... ..... .....

MEGYE:.....

TELEPÜLÉS:.....

A KÉRDEZŐBIZTOS JELENTÉSE	
KÉRDEZÉS KELTE: 2006. ....	KÉRDEZÉS IDŐTARTAMA: .....perc
KÉRDEZTE:.....	
A KÉRDŐÍVET ELLENŐRIZTE:.....	

<p>9.a Mennyi ideje szedi Ön a ... (kérdés: helyettesítsd be az S7-nél említett biszfoszfonátot [1-4])...?</p> <p>.....hónapja vagy .....éve</p>
<p>9.b Tapasztalata szerinti a jelenleg a csontritkulás miatt szedett gyógyszer javított-e az állapotán? (Kérdés: olvasd fel a válaszlehetőségeket!)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nagymértékben romlott az állapotán</li> <li>2. Kismértékben romlott az állapotán</li> <li>3. Nem változott az állapota</li> <li>4. Kismértékben javított az állapotán</li> <li>5. Jelenősen javított az állapotán</li> </ol>
<p>10. Véleménye, ismeretei szerint mennyi ideig (milyen hosszan) kell szedni a csontritkulás kezelésére kapott jelenlegi gyógyszerét? (Kérdés: A beteg által említett mértékegységet is írd le [pl. hét, hónap, év:!])</p> <p>.....év vagy .....hónap vagy .....hét</p>
<p>11.a Kivált-e Ön rendszeresen minden felírt receptet a ..(kérdés: helyettesítsd be az S7-nél említett biszfoszfonátot [1-4]) ...-ból?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Igen, rendszeresen minden receptet ⇒ Folytasd a 12.a kérdéssel!</li> <li>2. Nem</li> </ol>
<p>11.b Miért nem vált ki rendszeresen minden a receptet a ...-ból?</p> <p>Kérdés: Több válasz is adható! Ne olvasd fel a válaszlehetőségeket!</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Időnként elfelejtem</li> <li>2. Spóroltam a gyógyszerrel, így maradt még belőle</li> <li>3. Nincs panaszom, így nem tartom szükségesnek</li> <li>4. Nem javult tőle az állapotom, így fölöslegesnek tartom</li> <li>5. Mellékhatásai vannak/kényelmetlen a szedése</li> <li>6. Nincs rá elegendő pénzem/másra kell költenem</li> <li>7. Egyéb, éspedig:.....</li> </ol>
<p>12.a Beveszi-e rendszeresen az előírt módon a ..(kérdés: helyettesítsd be az S7-nél említett biszfoszfonátot [1-4]).....t?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Igen, rendszeresen ⇒ Folytasd a 13.a kérdéssel</li> <li>2. Nem</li> </ol>
<p>12.b Miért nem veszi be rendszeresen a ....t?</p> <p>Kérdés: Több válasz is adható! Ne olvasd fel a válaszlehetőségeket!</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Időnként elfelejtem</li> <li>2. Spórolok vele</li> <li>3. Nincs panaszom, így nem tartom szükségesnek</li> <li>4. Nem javult tőle az állapotom, így fölöslegesnek tartom</li> <li>5. Mellékhatásai vannak</li> <li>6. Kényelmetlen a szedése</li> <li>7. Egyéb, éspedig:.....</li> </ol>

Kérdés: ha a beteg nem szed kalciumot és/vagy D vitamint (S7), folytasd a 14. kérdéssel!

13.a Kivált-e Ön rendszeresen minden felírt receptet a kalciumból/D-vitaminból?

1. Igen, rendszeresen minden receptet ⇒ Folytasd a 14. kérdéssel!
2. Nem

13.b Miért nem vált ki rendszeresen minden a kalciumból/D-vitaminból?

Kérdés: Több válasz is adható! Ne olvasd fel a válaszlehetőségeket!

1. Időnként elfelejtem
2. Spóroltam a gyógyszerrel, így maradt még belőle
3. Nincs panaszom, így nem tartom szükségesnek
4. Nem javult tőle az állapotom, így fölöslegesnek tartom
5. Mellékhatásai vannak/kényelmetlen a szedése
6. Nincs rá elegendő pénzem/másra kell költenem
7. Egyéb, éspedig:.....

14. A csontritkulás kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatban mely tényezők a legfontosabbak az Ön számára? Kérem, állítson fel sorrendet! Add át az 1. kártyát! A rangsorszámot írd be a pontozott vonalra!

1. Szüntesse meg vagy jelentősen javítson a tüneteken, panaszokon
2. Előzze meg a esigolyatöréseket
3. Előzze meg a combnyaktörést
4. Biztonságos legyen a kezelés (ne alakuljon ki szövődmény, más betegség)
5. Kevés mellékhatása legyen
6. Gyors hatása legyen
7. Ritkán kelljen bevenni (hetente vagy havonta)
8. A gyógyszert egyszerűen lehessen bevenni, alkalmazni
9. Olcsó legyen

15. Mennyire fontos az Ön számára, hogy a csontritkulás elleni gyógyszerét milyen gyakran kell bevennie? Kérem, hogy 1-10 közötti skálán válaszoljon, ahol 1 = egyáltalán nem fontos, 10=nagyon fontos?

1—2—3—4—5—6—7—8—9—10

16.a Ha választhatna, Ön melyik adagolást választaná egy csontritkulás elleni gyógyszer szedésekor? Kérdés: olvasd fel a válaszlehetőségeket!

1. Naponta egyszer kell bevenni 1 tablettát
2. Hetente egyszer kell bevenni 1 tablettát
3. Havonta egyszer kell bevenni 1 tablettát
4. Mindegy

16.b Miért?

1. ....

2. ....

3. ....

17. Most mutatok Önnek két kártyát. Minkét kártyán egy-egy orvos által felírható csonttrikálás elleni gyógyszer tulajdonságai szerepelnek. Kérem, olvassa el őket figyelmesen. *Add át a 2. kártyát!*  
Melyik gyógyszert szedné Ön szívesebben? *Kérdező: jelöld a választást!*

1. X

2. Y

18.a Szed-e Ön jelenleg valamilyen recept nélkül kapható gyógyszert a csonttrikálása miatt?

1. Igen

2. Nem ⇒ *Folytasd a 19. kérdéssel*

18.b Mi ennek a gyógyszernek (gyógyszereknek) a neve?

.....

19.a Szed-e jelenleg vagy szedett-e korábban D-vitamint a csonttrikálása miatt?

1. Igen, jelenleg is

2. Korábban igen, de jelenleg nem

3. Nem

19.b Szed-e jelenleg vagy szedett-e korábban kalciumot a csonttrikálása miatt?

1. Igen, jelenleg is

2. Korábban igen, de jelenleg nem

3. Nem

20.a Tudomása szerint volt-e Önnek 50 éves kora után...  
*Ha volt, 20.b. Hány alkalommal?*

	Volt	Hány alkalommal?
1. Csukló/alkar törése	1	..... alkalommal
2. Combnyaktörése	2	..... alkalommal
3. Csigolyatörése	3	..... alkalommal
4. Egyéb törés	4	..... alkalommal

21. Egy átlagos hónapban hány forintot költ a csonttrikálás elleni gyógyszereire?  
(Kérem, érte bele a receptre és a recept nélkül vásárolt gyógyszereket is!)

.....Ft

22.a Mekkora lenne az az összeg havonta, amit még hajlandó lenne kifizetni egy csonttrikálás elleni gyógyszer havi adagjáért, ha orvosa javasolná Önnek a gyógyszert?

22.b Mekkora lenne az az összeg havonta, amit már biztosan nem akarna/tudna kifizetni egy csonttrikálás elleni gyógyszer havi adagjáért, akkor sem, ha orvosa javasolná Önnek a gyógyszert?

22.a Még kifizetné	22.b Már nem fizetné ki
.....Ft	.....Ft

Vége az interjúnak!  
Köszönjük válaszait!

32. Walliser J, Bolge S, Sen SS: An evaluation of relative importance of different attributes of osteoporosis medication: Results from the PREFER-International Study. 6th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. 2006; P212.
33. Walliser J, Bolge S, Sen SS: Patients preference for osteoporosis medications: PREFER-International. 6th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. 2006; P194.
34. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, Calligeros D, Felsenberg D: Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 542-549.



# Kreon®



# SOLVAY

## AZ ENZIMPÓTLÁSBAN TÖBB, MINT 100 ÉVE BIZONYÍT





# DIAGNOSZTIKUS ELJÁRÁSOK FEJLŐDÉSE KRÓNIKUS PANCREATITISBEN

Dr. Takács Tamás

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A krónikus hasnyálmirigy-gyulladás során a pancreas emésztőenzimeket termelő acinárus állományának mennyisége fokozatosan csökken az állandó és progresszív kötőszövetes átépülés, illetve esetenként a mészlerakódás következményeként. Emiatt az emésztőenzimek termelése egyre csökken, végül mennyiségük elégtelenné válik az elfogyasztott táplálék megemésztéséhez. A krónikus gyulladás során az esetek 50–70%-ában a pancreas inzulint termelő endokrin állománya is károsodik, azaz pancreatogen diabetes alakulhat ki. Mivel az egészséges pancreas jelentős, kb. 10-szeres feleslegben termeli az emésztőenzimeket, a jellegzetes klinikai tünetek (maldigestio, fogyás, zsírszékelés, puffadás) a hasnyálmirigy működésének csak közel 90%-os kiesésekor jelentkeznek. A krónikus pancreatitis diagnózisa a pancreas enzimtermelő kapacitása csökkenésének kimutatása és a morfológiai eltérések feltérképezése alapján lehetséges. A közlemény a direkt és indirekt funkcionális vizsgálatok történeti áttekintése és értékelése mellett a képalkotó diagnosztikai eljárások bemutatását is célul tűzte ki. Végezetül ajánlást fogalmaz meg a krónikus pancreatitis korszerű diagnosztikájának elveit és gyakorlatát illetően.

**Kulcsszavak:** krónikus pancreatitis, exokrin és endokrin elégtelenség, funkcionális és képalkotó diagnosztika

**Takács T:** Advances in diagnostic procedures of chronic pancreatitis

**SUMMARY:** The quantity of digestive enzyme producing pancreatic acinar tissue gradually decreases during the course of chronic pancreatitis due to a constant and progressive fibrotic remodelling of the parenchyma and calcium deposition. Therefore, the production of digestive enzymes decreases steadily resulting in progressive maldigestion and malabsorption. The insulin-producing endocrine cells of the pancreas are also damaged in 50-70% of the cases, which leads to pancreatic diabetes. Since digestive enzymes are produced in a 10-fold excess, the characteristic clinical symptoms (maldigestion, weight loss, steatorrhea, bloating) only develop when 90% of the pancreatic function is lost. The diagnosis of chronic pancreatitis is based on the demonstration of both the deficiency of the enzyme-producing capacity and alterations in the morphologic picture of the pancreas. The focus of this review is to demonstrate and evaluate the direct and indirect pancreatic functional tests and imaging procedures. Finally, a clinical recommendation is also presented on the modern theory and practice of the diagnostics of chronic pancreatitis.

**Key words:** chronic pancreatitis, exocrine and endocrine insufficiencies, functional and morphologic diagnostics

Magy Belorv Arch. 2006; 59. S119-124.

## A pankreatológia kezdetei

Bár a hasnyálmirigy mint önálló hasi szerv *Andreas Vesalius*nak a XVI. század közepén készült rajzain már felismerhető, élettani szerepének tisztázása és betegségeinek jellemzése még sokáig váratott magára. Egy évszázaddal később, 1642-ben *Johann Georg Wirsung* leírta és részlemezre lerajzolta a később róla elnevezett arborizált pancreasvezeték, a ductularis rendszer valódi jelentőségét és feladatát azonban nem tudta értelmezni. A pancreasnak mint az emésztésben az általa termelt anyagokkal részt vevő „abdominális nyálmirigy”-nek a felismeréséhez a XVIII. században *Sommering*, majd a XIX. században *Claude Bernard* és *Pavlov* vizsgálatai

vezettek el.<sup>22</sup> A pancreas lipolitikus, proteolitikus és amilolitikus enzimeinek felfedezése, illetve a pancreas szekréciós fázisainak (kefalikus, gasztrikus, intesztinális) és neurohumorális szabályozásának leírása szintén a múlt század jelentős tudományos eredményei közé tartozik.<sup>8</sup>

Sokáig nehézséget jelentett a pancreas akut és krónikus gyulladásának felismerése és elkülönítése: évszázadokon keresztül csak a patológiai vizsgálattal nyílt erre lehetőség. *Reginald Fitz* 1889-ben egy esete boncolása során a hasnyálmirigy bevezését és elhalását észlelte, azaz akut pancreatitis kialakulásával szembesült.<sup>14</sup> 1778-ban *Cawley* volt az első, aki egy betege kapcsán összefüggést talált az életvitel („vidéki életmód”), a táp-

lálkozási szokások és a pancreasbetegség kialakulása között.<sup>7</sup> Az alkoholfogyasztás és a krónikus pancreatitis kialakulásának összefüggésére először *Comfort* vizsgálatai derítették fényt. A visszatérő hasi fájdalomokkal, hasmenéssel, fogyással, gyakran diabetesszel jellemezhető 29 krónikus pancreatitis esetének tanulságait 1946-ban írta le.<sup>9</sup> A klinikai tünetek első pontos megfogalmazása mellett felvetette a pancreaskövek elemzésének szükségességét is, amit később, a 70–80-as években a marseille-i *Henry Sarles és munkacsoportja* végzett el, létrehozva ennek során az alkoholos krónikus pancreatitis ún. obstrukciós (protein plug) teóriáját.<sup>12</sup> Az alkoholos krónikus hasnyálmirigy-gyulladás kialakulására ma sincs végleges magyarázatunk: sem *Klöppel* necrosis-fibrosis teóriája, sem *Braganza* oxidatív stressz hipotézise nem szolgál minden patofiziológiai részletet megvilágító magyarázattal.<sup>6,18</sup> A krónikus pancreatitis kialakulásának legelfogadottabb elmélete napjainkban az ún. aktivált pancreas stellate-sejt teória. Eszerint a hasnyálmirigyben található csillag alakú, nagy A-vitamin-tartalmú stellate-sejtek különböző gyulladásos mediátorok (citokinek) és alkoholmetabolitok (acetaldehid, szabad gyökök) hatására aktiválódnak, és fokozott kötőszövet-képződés révén vezetnek a pancreas fibrosisának kialakulásához.<sup>2</sup> Az acináris állomány fokozatos csökkenése vezet az egyre kifejezettebb exokrin elégtelenség kialakulásához.

Az 1970-es évek óta a klinikusok között egyetértés van abban, hogy a krónikus pancreatitist permanens, progresszív exokrin és endokrin elégtelenség jellemzi, mely jellegzetes morfológiai eltérésekkel jár mind a pancreas vezetékrendszerét, mind pedig a parenchymát érintően. A krónikus pancreatitis diagnosztikájának tehát az elégtelen pancreasfunkció és a morfológiai eltérések kimutatásán kell alapulnia.

## A krónikus pancreatitis diagnosztikájának történeti fejlődése

### I. A funkcionális diagnosztika időszaka

A múlt század közepéig a hasnyálmirigy krónikus gyulladásának diagnosztikája érdemi szerológiai, funkcionális vagy morfológiai vizsgálati módszerek hiányában megoldatlan volt és csak igen lassan indult fejlődésnek. Bár a natív pancreastáji röntgenfelvételen az előrehaladott meszesedéssel járó esetek felismerhetők voltak, az 1970-es évekig a betegség diagnózisa – képzőké vizsgálatok hiányában – elsősorban az egyre újabb funkcionális vizsgálatokra épült. Az a felismerés, hogy a hasnyálmirigy krónikus gyulladása fokozatosan csökkenő emésztőenzim-termeléssel és következményes emésztési zavarral, esetleg steatorrhoeával jár, a múlt század 40-es éveiben a székletzsír-meghatározás kifejlesztéséhez vezetett.<sup>30</sup> A *van de Kamer* által kidolgozott módszer alapján a standardizált (75 v. 100 g zsír/nap) zsírbevitel során 3 napig gyűjtött székletből meghatározható a kiürített zsír mennyisége, amely – egyéb betegségek

(malabsorptio, epe- és bélbetegségek) mellett – a hasnyálmirigy lipáz termelő kapacitását jellemezheti. Ha a bevitt zsír több mint 7%-a kiürül a széklettel, a pancreas enzintermelő képességének csökkenése feltételezhető. *DiMagno* vizsgálatai azt is igazolták, hogy a pancreas stimulált enzintermelésének mindössze 10%-a elegendő a megfelelő zsíremésztéshez (azaz a tünetek csak 90%-nál nagyobb funkciókiesés során jelentkeznek), így a zsírszéklet megjelenése a krónikus pancreatitisnek csak a súlyos, előrehaladott eseteiben várható.<sup>13</sup> A klinikai vizsgálatok során hamarosan kiderült, hogy a teszt érzékenysége és specificitása is igen alacsony. A székletzsír-meghatározás elterjedését az is nehezítette, hogy kivitelezése sok kellemetlenséget okoz a betegnek és a laboratóriumi személyzetnek egyaránt. Manapság leginkább az enzimszubsztitúciós terápia hatékonyságának felmérésére és követésére használjuk.

Igen korai törekvés volt, hogy a krónikus pancreatitis betegek pancreasszekréciónak kapacitását valamilyen szerológiai paraméterrel próbálják jellemezni. Kézenfekvőnek látszott, hogy a pancreas által termelt enzimek (amiláz, lipáz vagy tripszin) szérumaktivitásának változását vizsgálják a különböző súlyosságú krónikus pancreatitis betegekben. Számos – közöttük az általunk végzett – vizsgálat igazolta, hogy sem a szérum amiláz/izoamiláz, sem a szérum immunoreaktív tripszin (IRT) meghatározás nem alkalmas az exokrin pancreasfunkció jellemzésére.<sup>16,27</sup>

A hasnyálmirigy enzintermelő kapacitásának felmérése az exokrin pancreasfunkciós vizsgálatokkal vált lehetővé (*I. táblázat*). Ezek közül a direkt tesztek a pancreas által termelt enzimek közvetlen meghatározását jelentik, míg az indirekt próbák a különböző szubsztrátok átalakításának mértékéből következtetnek a pancreas enzintermelő képességére. A direkt tesztek kidolgozása az 1940-es években *Lagerlöf* munkásságával kezdődött, majd további módosításuk és klinikai alkalmazásuk *Lundh*, illetve hazánkban *Pap Ákos* nevéhez fűződik.<sup>21,23</sup> A vizsgálatok lényege, hogy a duodenumba röntgenátvilágítás mellett levezetett és pozicionált szondán keresztül, az időegység alatt termelődött pancreasnedv gyűjtését követően többféle szekréciónak (általában amiláz, lipáz, tripszin output) és a bikarbonát mennyisége közvetlenül meghatározható. A hasnyálmirigy szekréciónak kapacitását a szekretin-kolecisztokinin/cerulein teszt során ezekkel a hormonokkal, a *Lundh*-próba során pedig standard teszttel végzett stimulus után vizsgáljuk. Az így kapott paraméterek alkalmasak arra, hogy a hasnyálmirigy enzimszekréciónak kapacitását nagy pontossággal jellemezzék, és megmutassák, hogy mekkora a krónikus pancreatitis során kialakult pancreasárosodás mértéke az egészséges kontrollok átlagához képest. Különösen fontos ez a korai, morfológiai eltéréssel még nem járó, így gyakran jelentős diagnosztikus problémát jelentő esetekben. Ezért a fenti vizsgálatokat – elsősorban a szekretin-kolecisztokinin tesztet – mind a mai napig a pancreas exokrin funkció jellemzése „arany standardjának” te-

kinthetjük. Klinikai vizsgálatok nagy száma igazolta, hogy mindkét szondás vizsgálat érzékenysége és specificitása 90% fölött van.<sup>17</sup> Kétségtelen azonban, hogy a direkt tesztek megterhelést jelentenek a beteg számára, laboratóriumi szakértelmet igényelnek, és igen költség- és időigényesek is. Emiatt világszerte, így hazánkban is csak a gasztroenterológiai centrumok alkalmazzák a rutin betegellátásban. A szondás vizsgálatok száma a képalkotó diagnosztika fejlődésével és az indirekt vizsgálatok elterjedésével világszerte jelentősen csökkent.

Az indirekt tesztek a pancreas enzimtermelésére át-  
tétélesen, az egyes enzimek szubsztrátjainak bontása során keletkezett termékek meghatározásával kínálnak lehetőséget (1. táblázat). Kezdeti alkalmazásukra már a múlt század 40-es éveiben sor került. Így az amilumtolerancia-teszt (ATT) során a cukorterhelést követően végzett keményítő (amilum)-terhelés alatt kapott vércukorértékeket hasonlítjuk össze az ún. Althausen-képlet alapján. A kapott százalékos számérték a pancreas amiláztermelését tükrözi.<sup>1</sup> Kétségtelen, hogy a keményítő lebontása diszacharidokká a pancreasamiláz aktivitás eredményeként jön létre, azonban a diszacharidok további hasítása glukózzá a bélboly-diszacharidázok hatására alakul ki. Ezért a terhelés során kapott alacsony vércukorérték, azaz kóros ATT nemcsak pancreasamiláz hiányában (pancreasbetegségben), hanem egyes bélbetegségekben is előfordulhat. Ennek ellenére egyszerűsége és alacsony költsége miatt, illetve mivel alkalmazásával a krónikus pancreatitisben nem ritka csökkent glukóztoleranciára vagy pancreatogen diabetesre is fény derülhet, ma is népszerű és gyakorta

alkalmazott teszt. Újabban *Pap* a keményítőterhelést orális enzim szubsztituens (Kreon 25000) jelenlétében ajánlja elvégezni: ha a vércukorértékek ilyenkor normalizálódnak, az exokrin pancreas betegsége, ellenkező esetben bél- vagy egyéb felszívódási betegség állhat a kóros keményítőterhelés hátterében (*Pap Á.* személyes közlése). A PABA teszt során a tesztételben bejuttatott szubsztrát kimotripszin jelenlétében lebomlik, és az így felszabaduló PABA a vizeletbe kiválasztódik. A PABA mennyiségének meghatározásával a luminális kimotripszin aktivitásáról szerezhetünk indirekt bizonyítékot.<sup>15</sup> A pancreaslipáz indirekt vizsgálatára számos teszt alkalmazható. A lipiodol próba során 0,1 ml/kg lipiodol ultrafluidot tesztételbe keverve fogyaszt el a beteg, majd vizeletét 24 órán keresztül gyűjti. Ebből határozzuk meg a lipáz hatására a zsírsavról lehasított és a vizeletbe kiválasztódott jód mennyiségét. Amennyiben ennek értéke 2,8 mEq/24 h-nál kisebb, csökkent a luminális lipáz aktivitása és pancreaselégtelenség merülhet fel. *Berger* vizsgálatai alapján a teszt szenzitivitása és specificitása is alig magasabb 60%-nál, ATT-vel kombinálva azonban az érzékenység 90% fölé vihető.<sup>5</sup> A ritkábban alkalmazott pancreolauryl teszt szintén a lipolitikus enzimek (aril-észteráz) indirekt vizsgálatára alkalmas.<sup>3</sup> Érzékenységét és specificitását az irodalmi adatok némileg a lipiodol teszt fölé helyezik.

A székletből kimutatható kimotripszin (FCT) és a 90-es évek második felében megjelent elasztáz (FE) ELISA-meghatározása nem tartozik a klasszikus értelemben vett indirekt vizsgálatok közé, mert ezekben az esetekben az enzimek közvetlen meghatározását vége-

1. táblázat. Indirekt és direkt exokrin pancreasfunkciós tesztek jellemzői

Név	Szubsztrát	Enzim	Módszer	Szenzit. (%)	Specific. (%)
<b>INDIREKT TESZTEK</b>					
ATT	cukor-keményítő	amiláz	SFM	82	91
PABA	NBT-PABA	kimotripszin	SFM	85–94	87–88
Lipiodol	lipiodol ultrafluid	lipáz	titrimetria	65	63
Pancreolauryl	fluoreszcein dilaurát	koleszterol-észteráz	SFM	70–82	70–87
Kilégzési tesztek	C13-keményítő	amiláz	izotóp	62–93	75–88
	C13-, C14-triglycerid	lipáz	izotóp	80–92	81–96
Székletzsír-meghatározás	–	lipáz	titrimetria	45–80	50–70
Székletkimotripszin	BTEE	kimotripszin	SFM	36	90
Székletelasztáz	(monoklonális antitest)	elasztáz	ELISA	50–93	62–93
Szérumizoamiláz	keményítő	izoamiláz	SFM	48	93
Szérum-IRT	(monoklonális antitest)	tripszin	RIA	33–65	90–95
<b>DIREKT TESZTEK</b>					
Szekretin–CCK/cerulein		amiláz, lipáz, tripszin		80–90	97,3
Lundh-teszt		amiláz, lipáz, tripszin		>90	90

ATT: amilumtolerancia-teszt; SFM: spektrofotometria; RIA: radioimmunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; BTEE: N-benzoil-L-tirozil-etil-észter; NBT-PABA: N-benzoil-L-tirozil-paraaminobenzoészter, IRT: immunoreaktív tripszin, CCK: kolecisztokinin-oktapeptid

zük. Mivel mind az elasztáz, mind pedig a kimotripszin stabilabb, mint az egyéb proteolitikus enzimek, a béltranszit során nem vagy csak kevésbé változik mennyiségük, érdemesnek látszott ezen enzimek meghatározásának a metodikáját kidolgozni. A székletkimotripszin mérésével kapott saját eredményeink azt mutatták, hogy többféle szubsztráttal is lehetséges az enzim kimutatása. A vizsgálat érzékenysége azonban igen alacsony, ezért szűrővizsgálatra nem, az enzimszubsztitúciós kezelés ellenőrzésére azonban alkalmasnak látszik.<sup>28</sup> Az elasztáz proteolitikus enzimeként az Ala, Val, Leu kötések bontja, és termelődését követően változatlan formában és mennyiségben ürül a székletben. A 90-es évek végén kifejlesztett monoklonális antitest lehetőséget adott az elasztáz enzim igen pontos és megbízható ELISA módszerrel történő meghatározására. Az irodalmi és saját adataink is azt mutatják, hogy míg súlyos pancreasélegtelenységben a teszt érzékenysége 90% körüli, addig enyhe esetekben értéke ennél jóval kisebb.<sup>10,19</sup> A meghatározás igen egyszerű, nem túlzottan költséges, ezért alkalmazása a napi rutin betegellátásban is ajánlható.

Régi elgondolás, hogy az emésztés során keletkező és felszívódó számos metabolit, illetve annak szén-dioxid végterméke megjelenhet a kilégzett levegőben is. A stabil izotópok jelenléte lehetővé tette, hogy az egyes szubsztrátok (<sup>13</sup>C-triglicerid, <sup>13</sup>C-oktanoát, <sup>13</sup>C-hiolein, <sup>13</sup>C-keményítő stb.) emésztése során keletkező és kilégzett <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> vizsgálatával a pancreasfunkció jellemezhető legyen. A szubsztráttól függően akár az amiláz, akár a lipáz indirekt vizsgálatára lehetőség nyílhat. Bár a klinikai vizsgálatok alapján a kilégzési tesztek igen magas, 80–90%-os érzékenységet mutattak, valószínűsíthető, hogy a teszt az enyhe és súlyos hasnyálmirigy-elégtelenséggel járó esetekben jelentősen eltérő hatékonyságú.<sup>20</sup> A vizsgálat egyszerűsége és kevésbé megterhelő volta miatt várható, hogy a kilégzési teszt egyre nagyobb teret fog kapni a krónikus pancreatitis diagnosztikájában.

## II. A képalkotó vizsgálatok előretörése

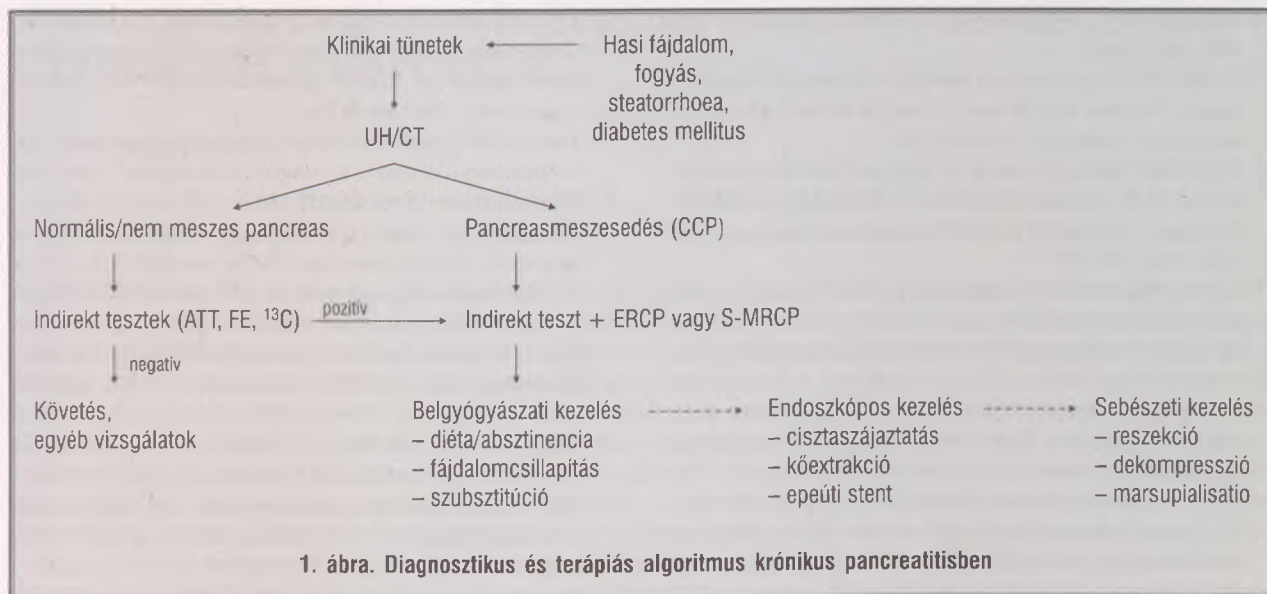
Az 1970-es évektől kezdődően a krónikus pancreatitisnek az addig csak a natív hasi röntgenvizsgálaton alapuló képalkotó diagnosztikája hatalmas fejlődésnek indult, aminek eredményeként soha nem látott részletességű morfológiai adatokhoz jutottunk a pancreas vezetékrendszeréről és parenchymájáról. Ennek következményeként a pancreas funkcionális diagnosztikája világszerte háttérbe szorult, a fent bemutatott tesztek alkalmazása egyre inkább csak a gasztroenterológiai centrumokra korlátozódott. Azt láthattuk, hogy a képalkotók fejlődése alapvetően átalakította a krónikus pancreatitis diagnosztikáját.

A krónikus pancreatitis morfológiai diagnosztikájában fontos előrelépést jelentett a flexibilis endoszkópos megjelenése, és az endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia (ERCP) elterjedése.<sup>4</sup> Az ERCP-vizsgálat érzékenysége és specificitása egyaránt 90% felett

van a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás diagnosztikájában, és ma is a morfológiai vizsgálatok „arany standardjának” tartható. A pancreas vezetékrendszerének morfológiai eltéréseit felhasználva számos, a klinikai gyakorlatban jól használható súlyossági beosztás (Kasugai, Cambridge stb.) készült, mégis a krónikus pancreatitis betegek mintegy 10%-ában nincs látható vezetékeltérés.<sup>25</sup> Ezekben a nehezen diagnosztizálható esetekben a funkcionális vizsgálatok lehetnek segítségünkre. Az utóbbi években az egyre jobb minőségű képeket produkáló mágneses rezonanciás kolangio-pankreatográfia (MRCP) a diagnosztikus ERCP-k számát enyhén csökkenteni látszik, mégis az operatív endoszkópos beavatkozás lehetősége miatt az ERCP tartós fennmaradása prognosztizálható.

A pancreas-parenchyma vizsgálatában nagy fejlődést jelentett a hasi ultrahang (UH) megjelenése. A krónikus pancreatitisben gyakorta észlelhető apró vagy durva rögös meszesedés, vezetéktágulat és kövesség, vagy éppen a pseudocysta könnyen felismerhető UH segítségével. Egyszerűsége, gyorsasága, nem-invazív jellege miatt elsőként választandó eljárás krónikus pancreatitis gyanúja esetén még akkor is, ha a belek gázossága zavarhatja a képalkotást. A göcös pancreasbetegségek esetén vékonytű-biopsziával (FNA) egészíthető ki. Az 1980-as években bevezetett endoszkópos ultrahang (EUS) tovább javította az ultrahangos képalkotás minőségét, hiszen a transzducer a pancreas közvetlen közelébe juttatható, ilyenkor a gázosság nem zavarja a vizualizálást, ráadásul biopsziás mintavételre is lehetőséget kínál. Emellett az EUS egyszerre informál a pancreas-parenchyma és -vezetékrendszer állapotáról: klinikai adatok alapján jól elkülöníthető a korai és az előrehaladott krónikus pancreatitis. Az EUS a krónikus pancreatitis diagnosztikájában is egyre kevésbé nélkülözhető eljárás.<sup>25</sup>

A pancreas mérete, nagysága, szerkezete, vezetékrendszere és környezete egyidejűleg vizsgálható a komputertomográfia (CT) segítségével. A meszesedés élesen elkülönül a szövet többi részétől, vizsgálhatók az epeutak, valamint a pancreas artériás és vénás hálózata is. A vizsgálat gyorsan kivitelezhető, a beteg megterhelése minimális. A krónikus pancreatitis 90% feletti érzékenységgel állapítható meg a hasi CT segítségével. Az ún. Cambridge osztályozás a CT-n látható morfológiai jelek alapján jellemzi a betegség súlyosságát.<sup>26</sup> A vizsgálat szükség esetén célzott mintavétellel egészíthető ki. A 90-es évek közepén jelent meg a mágneses rezonanciás kolangio-pankreatográfia (MRCP), mely egyre javuló minőségű képekkel szolgál a pancreas- és epevezetékéről, így a diagnosztikus ERCP komoly riválisává vált. Ráadásul szekretin iv. adásával – tehát a pancreas folyadékszekréciójának növelésével – a ductularis rendszer ábrázolása tovább javítható. Magunk összefüggést kerestünk a szekretin adásával létrejött folyadékkiválasztás üteme és a krónikus pancreatitis Lundh-teszttel jellemzett súlyossága között. Azt találtuk, hogy szekretin-MRCP vizsgálaton jól elkülöníthető a pancreasnedv termelésének zavarával járó krónikus pancreatitis és az



egészséges kontrollok csoportja.<sup>11</sup> Várható, hogy a pancreasvezeték morfológiai vizsgálatára és a hasnyálmirigy szekréciós kapacitásának jellemzésére egyidejűleg alkalmas nem invazív szekretin-MRCP vizsgálat – további metodikai fejlesztéseket követően – a pancreasbetegségek diagnosztikájának fontos elemévé válik.

A képkalkotók legutóbbi fejlesztésű, újabban hazánkban is egyre inkább hozzáférhető képviselője, a pozitronemissziós tomográfia (<sup>18</sup>FDG-PET), a gócos pancreasbetegségek elkülönítő diagnosztikájában (tumor vagy gyulladás?) már világszerte létjogosultságot nyert.<sup>24</sup> Az elmúlt években japán szerzők arról számoltak be, hogy <sup>11</sup>C-metionin-PET vizsgálattal pontos adatok nyerhetők a hasnyálmirigy enzimtermelésének dinamikájáról. Takasu és mtsai krónikus pancreatitis betegek pancreasenzim-termelésének és -szekréciójának dinamikáját <sup>11</sup>C-metionin-PET vizsgálattal értékelve jó elkülönülést találtak az enyhe és súlyos betegcsoport között.<sup>29</sup> A krónikus pancreatitis diagnosztikájában a jövő feltehetően a beteget kevésbé megterhelő, non-invazív, egyszerre morfológiai és funkcionális adatokkal is szolgáló vizsgálati eljárásoké lehet.

## Ajánlás

A fentiek alapján tehát azt mondhatjuk, hogy az utóbbi évtizedekben a krónikus pancreatitis betegek funkcionális és képkalkotó diagnosztikája egyaránt nagyon sokat fejlődött. A kérdés azonban ma sem megoldott minden vonatkozásában: a korai, kevés morfológiai eltéréssel és enyhe klinikai tünettel járó esetek gyors és biztonságos kiszűrésére nem rendelkezünk adekvát módszerekkel. Az 1. ábrán bemutatjuk azt a diagnosztikus algoritmust, amelyet a krónikus pancreatitis gyanújával jelentkező betegeink kivizsgálása során követünk. Amennyiben a jellegzetes anamnesztikus adatokkal (alkohol), illetve panaszokkal (hasi fájdalom, fogyás, zsírszékelés,

puffadás, friss diabetes mellitus stb.) észlelt beteg hasi UH/CT vizsgálata pancreasmeszesedést mutat, a krónikus (kalcifikáló) pancreatitis (CCP) diagnózisa felállítható. Ilyenkor a kevésbé megterhelő indirekt tesztek bármelyikével (ATT, FE, <sup>13</sup>C-kilégzés stb.) általában igazolható a maldigestio is. A terápiás terv felállításához ERCP-t (vagy szekretin-MRCP-t) végzünk, és eldöntjük, hogy belgyógyászati, endoszkópos vagy sebészeti kezelést javasoljunk-e a betegnek.

Ha a fenti panaszok mellett a pancreas elmeszesedése nem igazolható, általában két szűrővizsgálat elvégzése szükséges. Pozitív esetben ERCP (S-MRCP) következik a diagnózis megerősítése (vagy kizárása) és a terápiás terv elkészítése céljából. Ha a szűrővizsgálatok nem erősítik meg pancreasbetegség gyanúját (negatív esetek), úgy más irányú kivizsgálást (vastagbél, gyomor stb. tumoros, gyulladásos betegségei, stb.) kezdünk. A komoly bevezető tünetek feltétlenül indokolják a beteg további követését, illetve vizsgálatát (1. ábra).

## Irodalom

1. Althausen TL, Uyeyama K: A new test of pancreatic function based on starch tolerance. *Ann Intern Med* 1954; **41**: 563-70.
2. Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Naidoo D, Wilson JS: Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; **118**: 780-94.
3. Arvanitakis C, Cooke AR: Diagnostic tests of exocrine pancreatic function and disease. *Gastroenterology* 1978; **74**: 932-48.
4. Axon ATR, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR: Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984; **25**: 1107-12.
5. Berger Z, Pap Á, Varró V: Keményítő- és lipiodol-próba együttes alkalmazása pancreas-betegség szűrővizsgálatára. *Magyar Belorv Arch* 1980; **33**: 276-80.

6. **Braganza JM:** The pathogenesis of chronic pancreatitis. *Qjm* 1996; **89:** 243-50.
7. **Cawley T:** A singular case of diabetes, consisting entirely in the quantity of urine with an inquiry into the different theories of that disease. *Lond Med J* 1788; **9:** 286.
8. **Chey WY:** Hormonal control of pancreatic exocrine secretion. In: Go VLW, Gardner JD, Brooks FP, Lebenthal E, DiMagno EP, Scheele GA (eds): *The exocrine pancreas*. Raven Press, New York, 1986; 301-315.
9. **Comfort M, Gambill E, Baggenstoss AH:** Chronic relapsing pancreatitis. A study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1946; **6:** 238 -76.
10. **Czakó L, Takács T, Farkas G, Boda K, Lonovics J:** A széket elasztáz-teszt diagnosztikus értéke exokrin pancreas-élettelenségben. *Orv Hetil* 1999; **140:** 1887-90.
11. **Czakó L, Endes J, Takács T, Boda K, Lonovics J:** Evaluation of pancreatic exocrine function by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pancreas* 2001; **23:** 323-328.
12. **DeCaro A, Lohse J, Sarles H:** Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; **40:** 453-82.
13. **DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH:** Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; **288:** 813-815.
14. **Fitz RH:** Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis, and of disseminated fat-necrosis. *Medical monographs, no 2*. Boston: Cupples and Hurd, 1889; 91.
15. **Gyr K, Stalder GA, Schiffman I:** Oral administration of a chymotrypsin-labile peptide – a new test of exocrine pancreatic function in man. *Gut* 1976; **17:** 27-32.
16. **Heinrich HC, Gabbe EE, Icagic F:** Immunoreactive serum trypsin in diseases of the pancreas. *Klin Wschr* 1979; **57:** 1237-38.
17. **James O:** The Lundh test. *Gut* 1973; **14:** 582-91.
18. **Klöppel G:** Pathology of chronic pancreatitis and pancreatic pain. *Acta Chir Scand* 1990; **156:** 261-5.
19. **Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR:** Fecal elastase I: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; **39:** 580-86.
20. **Löser C, Brauer C, Aygen S, Hennemann O, Fölsch UR:** Comparative clinical evaluation of the <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1998; **33:** 327-34.
21. **Lundh G:** Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test. *Gastroenterology* 1962; **42:** 275-280.
22. **Modlin LM, Hults C, Kidd M:** A historical and critical appraisal of chronic pancreatitis. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P. (eds): *Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy*. Blackwell Science, 2002; 3-26.
23. **Pap Á, Berger Z, Varró V:** Összehasonlító vizsgálatok secretin-, pancreozymin- és Lundh próbával. *Orv Hetil* 1981; **122:** 877-879.
24. **Papós M, Takács T, Trón I, Farkas G, Ambrus E, Szakáll S, Lonovics J, Csernay L, Pávics L:** The possible role of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. *Clin Nucl Med* 2002; **27:** 197-201.
25. **Sahai A, Zimmermann M, Aabakken L:** Prospective evaluation of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998; **48:** 18-25.
26. **Sarner M, Cotton PB:** Definition of acute and chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1984; **13:** 865-870.
27. **Takács T, Pap Á, Varró V:** Újabb pancreasfunkciós próbák II. A szérum izoamiláz meghatározás. *Magyar Belorv Arch* 1986; **39:** 198-202.
28. **Takács T, Pap Á, Varró V:** Újabb pancreas funkciós próbák III. A széket kimotripszin meghatározása. *Magyar Belorv Arch* 1987; **40:** 165-171.
29. **Takasu A, Shimosegawa T, Shimosegawa E, Hatazawa J, Nagasaki Y, Kimura K, Fujita M, Toyota T:** <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography for the evaluation of pancreatic exocrine function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; **22:** 203-209.
30. **van de Kamer JH, Huinik HB, Weyers HA:** Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949; **177:** 347-355.

# A MALDIGESTIO ÉS A TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOT FELMÉRÉSÉNEK GYAKORLATI SZEMPONTJAI

Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A tápanyagok megfelelő emésztéséhez és felszívódásához elengedhetetlen a tápcsatorna motoros és szekretoros funkcióinak egybehangolt működése. A felszívódás előfeltétele a táplálék kielégítő emésztése, amely elsősorban enzimatis hidrolízis útján valósul meg. Ebben a folyamatban a pancreasenzimeknek fő szerepe van. A pancreas exokrin funkciójának döntő szerepére utal a kezeletlen exokrin pancreaselégtelenségben megfigyelhető maldigestio és malabsorptio. Az exokrin pancreas-elégtelenség legfontosabb klinikai manifesztációja a zsírszéklet (steatorrhoea). A steatorrhoea diagnózisának „arany standardja” a 72 órás székletzsír-tartalom-meghatározás, amely hasznos a klinikai vizsgálatok számára, de körülményes és nehezen kivitelezhető a mindennapos gyakorlatban. Krónikus pancreatitisben a zsír-malabsorptio korai kimutatására kell törekedni. A manifeszt klinikai tünetekkel még nem járó zsír-malabsorptio esetén is pancreasenzim-szubsztitúcióra kell törekedni. Idült betegségekben igen gyakori az alultápláltság, amely növeli a morbiditást és a mortalitást. A klinikai gyakorlatban az alultápláltság gyakran nem kerül felismerésre. Ezért a tápláltsági fok és a tápláltsággal összefüggő lehetséges biomarkervizsgálatok rendszeres alkalmazására kell törekedni. A lehetséges új biomarkerek szenzitivitása, specificitása, diagnosztikus hatékonysága még nem egyértelmű. A tápláltsági pontértékek és a biomarkerek együttes alkalmazása hozzásegíthet ahhoz, hogy korábban felismerjük az alultáplált betegeket, akik számára hasznos lehet a táplálékkiegészítés, valamint a pancreasenzim-pótlás.

**Kulcsszavak:** maldigestio, malabsorptio, pancreas, tápláltsági állapot, biomarker, enzimpótlás, krónikus pancreatitis

Herszényi L: Practical evaluation of maldigestion and nutritional status

**SUMMARY:** Optimal digestion and absorption of nutrients requires a complex interaction among motor and secretory functions of the gastrointestinal tract. Digestion of nutrients is a prerequisite for absorption and occurs mostly via enzymatic hydrolysis. In this context, pancreatic enzymes play the most important part. The crucial role of pancreatic exocrine function is reflected by the detrimental maldigestion and malabsorption in patients with untreated pancreatic exocrine insufficiency, which is a typical complication of chronic pancreatitis. From a clinical point of view, steatorrhoea remains the most prominent digestive malfunction of pancreatic exocrine insufficiency. The “gold-standard” for diagnosis of steatorrhoea and of maldigestion remains the 72-h fecal fat excretion, however it is useful for clinical studies but not for the daily clinical practice. Early screening for fat malabsorption should be recommended in patients with chronic pancreatitis. Fat malabsorption, even if it does not cause recognizable clinical symptoms, merits pancreatic enzyme therapy. Malnutrition is highly prevalent in chronically ill patients affecting both morbidity and mortality. Malnutrition is often not identified in the clinical practice. Anthropometric indices and possible nutritional biomarkers should be evaluated. The sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of new possible nutritional biomarkers is not well established. The combined use of nutritional scores and biomarkers may help to identify patients who are malnourished or at risk of malnutrition and who may benefit from nutrition support or pancreatic enzyme supplementation.

**Key words:** maldigestion, malabsorption, pancreas, nutritional status, biomarker, enzyme supplementation, chronic pancreatitis

Magy Belorv Arch. 2006; 59. S125-129.

A pancreaselégtelenségnek primer és szekunder okait szokás megkülönböztetni (1. táblázat).

A krónikus pancreatitis a pancreas-parenchyma irreverzibilis pusztulásával, kötőszövet-képződéssel, gyakran meszesedéssel (kalcifikációval), több-kevesebb

gyulladásos infiltrációval kísért gyulladása, amelyet többnyire a fájdalom és a pancreasfunkció progresszív károsodása jellemzi. Klinikailag manifeszt betegség, illetve tünetek a pancreas exokrin funkciójának kb. 90%-os kiesésekor jelentkeznek. A pancreas igen je-

### 1. táblázat. A hasnyálmirigy-elégtelenség okai

#### Primer pancreaselégtelenség

- Krónikus pancreatitis
- Pancreas-agenesia
- Kongenitális pancreas-hypoplasia
- Schwachman–Diamond-szindróma
- Johanson–Blizzard-szindróma
- Felöttkori pancreas-lipomatosis vagy -atrophia
- Izolált lipázdeficiencia
- Pancreasreszekció utáni állapot

#### Szekunder pancreaselégtelenség

- A vékonybél-nyálkahártya eltérései: csökkentolecisztokinin (CCK)-felszabadulás
- Gastrinoma: az enzimek intraluminális károsodása
- Billroth II. reszekció utáni állapot: az enzimek nem megfelelő keveredése a táplálékkal, vagy csökkent hormontermelés
- Enterokináz-deficiencia
- Kwashiorkor: protein-kalória malnutritio

lentős funkcionális rezerv-kapacitással rendelkezik: a funkcionális zavart csak szignifikáns (kb. 90%-os) morfológiai károsodás esetén lehet klinikailag felismerni.<sup>8,20,23</sup>

### Maldigestio

Maldigestio („rossz emésztés”) alatt az emésztés bármely okból bekövetkező zavarát értjük, míg a malabsorptio („rossz felszívódás”) a tápanyagok nem megfelelő felszívódását jelenti. Fontos hangsúlyozni, hogy a maldigestio és a malabsorptio csupán tünetcsoport, mindig keresni kell a kiváltó etiológiai tényezőt.

A maldigestio legfontosabb okait a 2. táblázat foglalja össze. A lehetséges okok közül a csökkent pancreas-szekréció, ezen belül pedig a krónikus pancreatitis a legfontosabb etiológiai tényező.

A pancreas exokrin elégtelensége és a maldigestio 80% feletti arányban fordul pancreasbetegségekben (3. táblázat). Hangsúlyozni kell, hogy exokrin elégtelenséggel és maldigestioval extrapancreatikus kórképekben, így coeliakiában, diabetes mellitusban, Crohn-be-

tegségben, Zollinger–Ellison-szindrómában is számolni kell.<sup>2,3,9,11,24,27</sup>

A pancreas exokrin elégtelensége kezdetben klinikailag tünetmentes: enyhe vagy közepes elégtelenségben az emésztés és a felszívódás normális maradhat, ilyenkor nincsenek manifeszt tünetek. Klinikai manifesztáció csak a betegség késői szakaszában jelentkezik, ekkor már az exokrin parenchyma kb. 90%-a károsodott. A klinikai tünetek közül a zsírmaldigestio és -malabsorptio évekkel megelőzheti a fehérjeemésztési és -felszívódási zavart. Az exokrin elégtelenség és a maldigestio legfontosabb tünete a zsírszéklet (steatorrhoea). További fontos tünet a fogyás, a zsíróldékony (A, D, E, K) vitaminok hiánya, valamint a bakteriális túlnövekedés (bacterial overgrowth) szindróma.<sup>7,16</sup>

A steatorrhoea kvalitatív vizsgálata mikroszkópos vizsgálattal, a széklet szudánfestésével lehetséges. Ez a módszer azonban nem elég megbízható. A steatorrhoea diagnózisának „arany standardja” a kvantitatív 72 órás székletszirtartalom-meghatározás, amely hasznos a kli-

### 2. táblázat. A maldigestio okai

#### Csökkent pancreasszekréció

- Krónikus pancreatitis
  - Pancreasdaganat
  - Cysticus fibrosis
- #### Fizikokémiai zavar
- Rossz keveredés (gyomorreszekciót követően)
  - Enziminaktiváció
  - Alacsony pH (Zollinger–Ellison-szindróma)
- #### Kefeszegély enzimizavar
- Diszacharidáz-hiány (laktáz, szukráz-izomaltáz)

### 3. táblázat. A pancreas exokrin elégtelensége és a maldigestio előfordulási aránya

• Krónikus pancreatitis	80–90%
• Akut pancreatitis	>80%
• Pancreasrák	80–90%
• Cysticus fibrosis	55–100%
• Coeliakia	40%
• Diabetes mellitus	
– IDDM	25–80%
– NIDDM	15–73%
• Crohn-betegség	5–15%
• Zollinger–Ellison-szindróma	5–10%



nikai vizsgálatok számára, de körülményes és nehezen kivitelezhető a mindennapos gyakorlatban.<sup>7</sup>

Egy friss ausztrál közlemény szerint 429 ausztrál gasztroenterológusnak kiküldött kérdőív szerint az orvosok 82%-a tartotta fontosnak a 72 órás székletzsír-tartalom-vizsgálatot (véleményük szerint a legfontosabb indikációk: steatorrhoea gyanúja – 55%; krónikus hasmenés – 39%; fogyás – 29%). A kiértékelés során azonban a gasztroenterológusok csupán 26%-a értékelte megfelelően az eredményt, továbbá a teszt eredménye az orvosok kevesebb mint 50%-át befolyásolta a kezelés megválasztásában.<sup>18</sup>

A pancreas exokrin elégtelensége és a steatorrhoea igazolására egyéb vizsgálati módszerek is ismeretesek, mint pl. a szérumtripszinogén (tripszin) meghatározása, a székletelasztáz vizsgálata, kilégzési tesztek (bentiromid, pancreolauryl, <sup>14</sup>C-jelzett triolein tesz) (4. táblázat).<sup>4,6,10</sup>

Újabbán a steatorrhoea meghatározására a széklet savas (acid) steatocrit tesztet (AS) is javasolják.<sup>7</sup> Az AC teszt során a 24 órás székletgyűjtést követően az eredményt a lipid fázis/száraz széklet arányából térfogatszázalékban adják meg, a normális érték pedig 10% alatt van. Az AS teszt jól korrelál a drága kilégzési (pl. triolein) teszt eredményeivel. Az AS teszt szenzitivitása 100%, specificitása 95%. A rendelkezésre álló irodalmi

adatok szerint az AS teszt a korai zsírmaldigestio szűrésének hatékony módszere.

Krónikus pancreatitisben jelentős a (szubklinikus és manifeszt) steatorrhoea aránya. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a klinikailag manifeszt maldigestio csak fokozatosan alakul ki. Míg a krónikus pancreatitis fennállásának első 5 évében a klinikai steatorrhoea az esetek csupán 20%-ában van jelen, addig ebben az időszakban a kóros steatocrit már 60%-ban igazolható. Tízéves fennállás után is a klinikai steatorrhoea az esetek csupán 40%-ában manifesztálódik, míg a kóros steatocrit ekkor már eléri a 90%-ot.<sup>7</sup>

Ezek az adatok is arra utalnak, hogy krónikus pancreatitisben a zsír maldigestio-malabsorptio korai kimutatására kell törekedni. A manifeszt klinikai tünetekkel még nem járó zsírmalabsorptio esetén is pancreasenzim-szubsztitúcióra kell törekedni.

A gyakorlat szempontjából újabbán felmerül a „pankreatin-terápiás teszt” lehetősége is. A gastrooesophagealis refluxbetegségben (GERD) bevált „protonpumpa gátló (PPI)” terápiás teszt analógiájára, ex juvantibus bevezetett hatékony (25000 egység lipáztartalmú) enzimpótlás hatására bekövetkező klinikai javulás (a maldigestio tüneteinek enyhülése vagy megszűnése) indirekt módon az exokrin pancreaselégtelenség fennállására utalhat.<sup>15,17,26</sup>

#### 4. táblázat. A pancreas exokrin elégtelensége és a steatorrhoea igazolására alkalmazható módszerek

- » széklet szudánfestése
- » 72 órás székletzsír-tartalom-meghatározás
- » szérumtripszinogén (tripszin) meghatározása
- » székletelasztáz-vizsgálat
- » kilégzési tesztek:
  - bentiromid teszt
  - pancreolauryl teszt
  - <sup>14</sup>C-jelzett triolein teszt
- » széklet savas (acid) steatocrit (AS) teszt

#### 5. táblázat. A testtömegindex (body mass index – BMI) és a tápláltsági fok

Csoport	BMI
• Alultápiált	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>
• Normális testsúly	18,5–25 kg/m <sup>2</sup>
• Túlsúlyos	25–30 kg/m <sup>2</sup>
• Kövérség (I. osztály)	30–35 kg/m <sup>2</sup>
• Kövérség (II. osztály)	35–40 kg/m <sup>2</sup>
• Kóros kövérség	> 40 kg/m <sup>2</sup>

#### 6. táblázat. A tápláltsági pontrendszerek diagnosztikus hatékonysága

	SGA	INA	NRI
Szenzitivitás (%)	100	100	100
Specificitás (%)	59	92	46
PPV (%)	80	98	87
NPV (%)	100	100	100

SGA: Subjective Global Assessment; INA: Instant Nutritional Assessment; NRI: Nutritional Risk Index; PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték

#### 7. táblázat. A tápláltsági állapot előrejelzésére, illetve objektív megítélésére javasolt legfontosabb biomarkerek

- Prealbumin
- Albumin
- Hs-CRP
- B<sub>12</sub>-vitamin
- Folsav
- Tokoferol (alfa, gamma)
- C-vitamin
- IL-6
- IGF-1

hs-CRP: high sensitive C-reactive protein; IL-6: interleukin-6; IGF-1: insulin-like growth factor-1

A mindennapos gyakorlatban a pancreatogen maldigestio felismerése az esetek jelentős részében az alábbi leegyszerűsített szempontok szerint is lehetséges:

- a) az anamnézisben idült alkoholizmus vagy ismert krónikus pancreatitis szerepel;
- b) a klinikai tünetek jelenléte (steatorrhoea és fogyás);
- c) a krónikus pancreatitis képző eljárásokkal törődő diagnózisa;
- d) pozitív „pankreatin-terápiás teszt”.

### A tápláltsági állapot megítélése

Idült betegségekben és hospitalizált betegekben igen gyakori az alultápláltság, amely növeli a morbiditást és a mortalitást.<sup>12,25</sup>

A klinikai gyakorlatban gyakran nem ismerjük fel az alultápláltságot. Ezért a tápláltsági fok és a tápláltsággal összefüggő lehetséges biomarker-vizsgálatok rendszeres alkalmazására kell törekedni.

A tápláltsági fok objektívizálására leggyakrabban a testtömegindexet alkalmazzuk (Body Mass Index – BMI).<sup>14</sup> A BMI függvényében alultáplált, normális testsúlyú, túlsúlyos, kövér, valamint kórosan kövér csoportokat különböztetünk meg (5. táblázat).

Kezeletlen maldigestio esetén szignifikánsan csökken a BMI, míg kezelt maldigestio esetén a BMI csaknem megegyezik a kontrollcsoportéval.<sup>7</sup>

A tápláltsági fok meghatározására különböző pontrendszerek ismeretesek. Az egyik pontrendszer a „Malnutrition Universal Screening” (MUST), amely a BMI, a testtömegvesztés, valamint az akut betegség hatásának pontértékei alapján határozza meg az alultápláltság kockázatát. Ennek értelmében kis, közepes és nagy rizikójú csoportok különíthetők el.

Az irodalomban számos egyéb pontrendszer ismert. Közülük a Subjective Global Assessment (SGA) egy olyan pontrendszer, amely felméri az étkezési szokásokat, a BMI-változást, a klinikai adatokat (emésztőszervi tünetek, ödéma, ascites, dehidráció jelenléte), valamint megítéli a funkcionális kapacitást.

A Nutritional Risk Index (NRI) a szérum albumin-koncentrációja és a testsúly adataiból határozza meg a pontértékeket.

Az Instant Nutritional Assessment (INA) a szérum-albumin és a lymphocytaszám változása függvényében I. fokú (albumin >3,5 g/dl, lymphocytaszám <1500/mm<sup>3</sup>); II. fokú (albumin <3,5 g/dl, lymphocytaszám <1500/mm<sup>3</sup>) és III. fokú (albumin <3,5 g/dl, lymphocytaszám >1500/mm<sup>3</sup>) tápláltsági állapotot különböztet meg.

A tápláltsági pontrendszerek diagnosztikus hatékonyságát a 6. táblázat foglalja össze.

Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy az INA az egyik legegyszerűbb és leghatékonyabb pontrendszer.<sup>22</sup>

A tápláltsági állapot előrejelzésére, illetve objektív megítélésére az irodalom számos biomarkert javasol. A

legfontosabb biomarkereket a 7. táblázat tartalmazza. A biomarkerekkel kapcsolatban azonban a szenzitivitás, a specificitás, a diagnosztikus hatékonyság, a költség-hatékonyság, valamint a rutinszerű alkalmazás indikációja jelenleg még megválaszolásra váró kérdések.<sup>1,5,19,21</sup>

### Összefoglalás

Exokrin elégtelenségben a klinikailag manifeszt tünetek csak a betegség késői szakaszában, a pancreas exokrin funkciójának kb. 90%-os kiesésekor jelentkeznek. Krónikus pancreatitisben a zsír maldigestio-malabsorptio korai kimutatására kell törekedni. A manifeszt klinikai tünetekkel még nem járó maldigestio esetén is indokolt a pancreaszim-szubsztitúció. A klinikai gyakorlatban gyakran nehézséget okoz az alultápláltság korai felismerése. A tápláltsági pontrendszerek és vélhetően az újabban javasolt biomarkerek is hozzáegíthetnek az alultáplált betegek korai kiválasztásához, akiknél mielőbbi táplálékkiegészítésre, valamint enzimpótló kezelésre kell törekedni.

### Irodalom

1. Axelsson J, Qureshi AR, Divino-Filho JC, Barany P, Heimburger O, Lindholm B, Stenvinkel P: Are insulin-like growth factor and its binding proteins 1 and 3 clinically useful as markers of malnutritions, sarcopenia and inflammation in end-stage renal disease? Eur J Clin Nutr 2006; **60**: 718-726.
2. Boreham B, Ammori BJ: A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. Pancreatolgy 2003; **3**: 303-308.
3. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M: Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15.000 adults. Arch Intern Med 2001; **161**: 1989-1996.
4. Carroccio A, Verghi F, Santini B: Diagnostic accuracy of fecal elastase-1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Dig Dis Sci 2001; **46**: 1335-1342.
5. Charlton KE, Kolbe-Alexander TL, Nel JH: Development of a novel nutritional screening tool for use in older South Africans. Public Health Nutrition 2005; **8**: 468-479.
6. Czako L, Takács T, Farkas G: A széklet elasztáz-teszt diagnosztikus értéke exokrin pancreas elégtelenségben. Orv Hetil 1999; **140(34)**:1887-1890.
7. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Pharm D, Deviere J: Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2004; **99**: 1350-1354.
8. Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; **120(3)**: 682-707.
9. Forsmark CE: Chronic pancreatitis and malabsorption. Am J Gastroenterol 2004; **99**: 1355-1357.

10. **Glasbrenner B, Kahl S, Malfertheiner P:** Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; **14:** 935-941.
11. **Herrlinger KR, Stange EF:** The pancreas and inflammatory bowel disease. *Int J Pancreatol* 2000; **27:** 171-179.
12. **Higgins PA, Daly BJ, Lipson AR, Guo SE:** Assessing nutritional status in chronically critically ill adults patients. *Am J Crit Care* 2006; **15:** 166-176.
13. **Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stevinkel P, Lindholm B:** Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; **47:** 139-148.
14. **Kant AK:** Interaction of body mass index and attempt to loss weight in a national sample of US adults: association with reported food and nutrient intake, and biomarkers. *Eur J Clin Nutr* 2003; **57:** 249-259.
15. **Keller J, Layer P:** Pancreatic enzyme supplementation therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; **6:** 369-374.
16. **Keller J, Layer P:** Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; **54:** 1-28.
17. **Khalid A:** Witcomb DC: Conservative treatment of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; **14:** 943-949.
18. **Lust M, Nandurkar S, Gibson PR:** Measurement of faecal fat excretion: an evaluation of attitudes and practices of Australian gastroenterologists. *Int Med J* 2006; **36:** 77-85.
19. **Matteucci E, Passerai S, Mariotti M:** Dietary habits and nutritional biomarkers in Italian type 1 diabetes families: evidence of unhealthy diet and combined-vitamin deficient intakes. *Eur J Clin Nutr* 2005; **59:** 114-122.
20. **Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J:** Pancreatitis. *Lancet* 2003; **361:** 1447-1455.
21. **Neuhouser ML, Patterson RE, King IB, Horner NK, Lampe JW:** Selected nutritional biomarkers predict diet quality. *Public Health Nutrition* 2003; **6:** 703-709.
22. **Pablo AMR, Izaga MA, Alday LA:** Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr* 2003; **57:** 824-831.
23. **Pap Á:** A pancreas betegségek. In: Lonovics J, Tulassay Z, Varró V (szerk): *Klinikai gasztroenterológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2003.*
24. **Sidhu S, Tandon RK:** Chronic pancreatitis: diagnosis and treatment. *Postgrad Med J* 1996; **72(848):** 327-333.
25. **Singh H, Watt K, Veitch R, Cantor M, Duerksen DR:** Malnutrition is prevalent in hospitalized medical patients: are housestaff identifying the malnourished patient? *Nutrition* 2006; **22:** 350-354.
26. **Singh VV, Toskes PP:** Medical therapy for chronic pancreatitis pain. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; **5:** 110-116.
27. **Strate T, Knoefel WT, Yekebas E, Izbicki JR:** Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int J Colorectal Dis* 2003; **18(2):** 97-106.

# AZ ENZIMPÓTLÓ KEZELÉS JAVALLATAINAK BŐVÜLÉSE

Dr. Pap Ákos

MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet, III. Belgyógyászati Osztály, Gasztroenterológia, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Mind a savas, mind a proteolitikus inaktiválás szempontjából a lipáz a legérzékenyebb pancreasenzim. Az enzimpótló kezelés legfőbb javallata a relatív vagy abszolút lipázhiány, amely az alkoholos krónikus pancreatitis típusos eltérése. A kvantitatív Lipiodol próba, szonda alkalmazása nélkül, pontosan megadja a lipáz kiesésének mértékét, és az optimális szubsztitúcióhoz szükséges pankreatin-készítmény dózisének. Az idiopathiás pancreaselégtelenség legkönnyebben igazolható amidázhiány azonban még gyakrabban járul hozzá a puffadás, meteorizmus, flatulencia tünetegyütteséhez, és kimutatása kétfázisú keményítőterheléssel nemcsak 90%-os érzékenységgel, de fokozott specifitással igazolja az enzimpótló kezelés létjogosultságát, ráadásul az optimális pankreatin-készítmény dózisének is nagy pontossággal jelzi. A pankreatin nukleotidáz-dezoxinukleotidáz aktivitása a vékonybél-kontamináció által okozott szerzett laktózintolerancia kezelésében jelent új lehetőséget, pancreaselégtelenség nélkül is. Kombinálása dezinficienssekkel, majd probiotikumokkal tovább javítja az eredményeket. Az étel elégtelen keveredése az epe- és pancreasnedvvel motilitási zavarokban, posztoperatív állapotokban, daganatokban a protein-kalória elégtelenség kezelése és a fájdalom mérséklése érdekében próbákban is gazdag pankreatin alkalmazását teszi szükségessé. Mindez az indirekt pancreasfunkciós próbák új generációjának alkalmazását igényli a modern képalkotó eljárások korában is.

**Kulcsszavak:** kétfázisú indirekt pancreasfunkciós próbák, krónikus pancreatitis, pancreasrák, kontaminált vékonybél, pankreatinkezelés

## Pap Á: ENLARGEMENT OF INDICATIONS FOR ENZYME REPLACEMENT THERAPY

**SUMMARY:** The most sensitive pancreatic enzyme in response to acidic as well as proteolytic inactivation is lipase. Relative or absolute lipase insufficiency typically provoked by alcoholic chronic pancreatitis indicates enzyme replacement therapy most frequently. The quantitative Lipiodol test demonstrates grade of lipase insufficiency without tube placement and gives the optimal dose of pancreatin for substitution therapy. However, amylase insufficiency of idiopathic pancreas disorders provokes meteorism and bloating even more frequently. Its demonstration with two-phase starch loading (sensitivity >90% with an increased specificity) can prove the need for replacement therapy with indication of optimal dose of pancreatin for therapy. Nucleotidase and desoxy-nucleotidase activity of pancreatin gives a new opportunity for treatment of bacterial overgrowth and secondary lactase insufficiency also in patients without pancreatic damage. Its combination with disinfectants then probiotics further ameliorates the results. Motility disorders with insufficient mixture of bile and pancreatic juice with the meal in response to postoperative states and cancer with protein-caloric malnutrition and pain need replacement therapy with high protease containing pancreatin. Individual therapy of pancreatic disorders necessitates a new generation of indirect pancreatic function tests even in the era of the modern imaging techniques.

**Key words:** 2-phase indirect pancreatic function tests, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, bacterial overgrowth, pancreatin therapy

Magy Belorv Arch. 2006; 59. S130-135.

A pancreaselégtelenség szubsztitúciós kezelése pankreatin-készítményekkel több mint 100 éves múltra tekint vissza.<sup>19</sup> A klasszikus indikációkat a krónikus pancreatitis, mucoviscidosis, a műtét utáni állapotok motilitási zavaival potenciált pancreaselégtelenség és az akut pancreatitis következtében<sup>3</sup> változó ideig fennálló enzimhiány képezik. A pancreas által termelt közel 20féle enzimfehérjéből (1. táblázat) a betegség természete

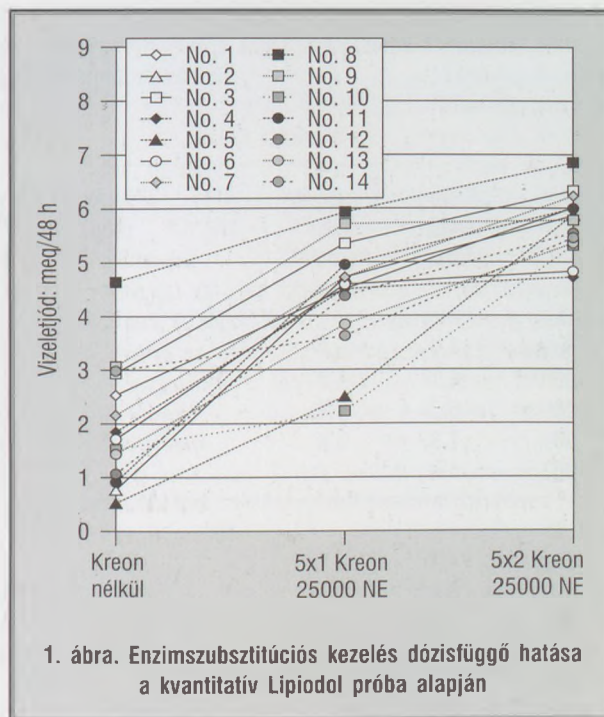
és a pancreaselégtelenség jellege alapján más és más enzimek pótlása indokolt: így a súlyos elégtelenségben domináló steatorrhoea kezelésére nagy lipáz-tartalmú, a fájdalommal járó recediváló pancreatitisben magas proteáz-aktivitású pankreatin-készítményekre lenne szükség.<sup>12</sup> A fehérjetartalmú ételhez ugyancsak proteáz-túlsúlyú, míg a zsírtartalmú ételhez természetesen lipáz-túlsúlyú szubsztitúciót kell alkalmazni. Az amidáz

### 1. táblázat. Pancreasenzimek

- Proteolitikus enzimek
  - a. endopeptidázok (tripszinogén, kimotripszinogén, proelasztáz)
  - b. exopeptidázok (prokarboxipeptidáz A, B, proaminopeptidáz)
- Amilolitikus enzimek
  - alfa-amilázok
- Lipolitikus enzimek
  - lipázok és eszterázok
- Nukleolitikus enzimek
  - ribonukleázok, dezoxiribonukleázok

aktivitás optimalizálására nem sok erőfeszítés történt eddig, mert általános vélekedés szerint a szénhidrátok emésztését nemcsak a pancreas, hanem a viszonylag stabil nyálamiláz is biztosítani tudja.

*In vitro* inkubálási kísérletekkel elsők között igazoltuk, hogy nemcsak a savas inaktiválás akadályozza a hatékony enzimpótló kezelést, ami elsősorban a lipáz és amiláz aktivitását veszélyezteti a gyomor-passzázs alatt, hanem a pankreatin oldódása során az enterokináz hatására aktiválódó proteolitikus enzimek (tripszin és kimotripszin) még jelentősebben fenyegetik a lipáz és kisebb mértékben az amiláz túlélését a gasztrointesztinális tranzit során.<sup>2,13</sup> Csak a pankreatin gyors keveredése a fehérje és zsírdús étellel képes megvédeni a rendkívül érzékeny lipázt a proteolitikus inaktiválódástól a duodenumban, és biztosítani a steatorrhoea teljes eliminálását súlyos pancreaselégtelenségben. Az ép vagy regenerálódott pancreas a bevitt étel összetételéhez történő csodálatos alkalmazkodással biztosítja az optimális enzimarányokat, így egészségesebben a lipáz és amiláz proteolitikus inaktiválódásával alig kell számolni. A szubsztitúcióra használt sertés-pankreatin azonban közel tízszer magasabb proteolitikus enzim-

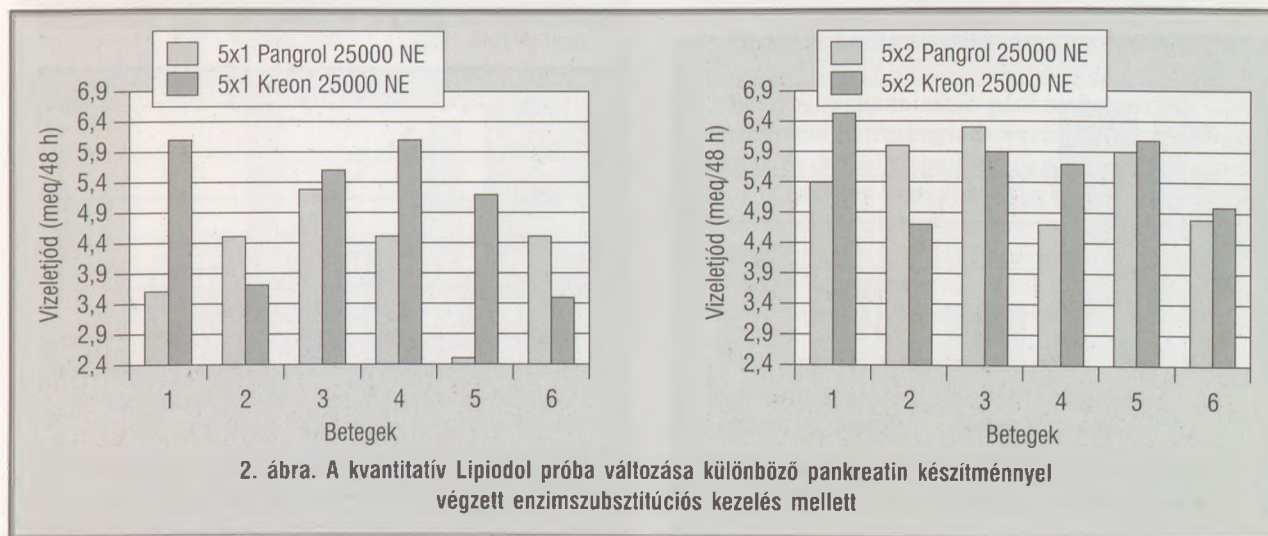


1. ábra. Enzimszubsztitúciós kezelés dóziszfüggő hatása a kvantitatív Lipiodol próba alapján

arányokat tartalmaz (a szarvasmarhapankreatin még rosszabb), így tökéletes zsíremésztést pancreaselégtelenségben csak individualizált enzimpótló kezeléssel érhetünk el.

### A kvantitatív Lipiodol próba alkalmazása a klinikai gyakorlatban

Az egyéni gyógyszerbeállítás kiváló eszköze a laboratóriumunkban nemrég kifejlesztett „kvantitatív” Lipiodol próba, amelynek során a klasszikus, diagnosztikus Lipiodol-terhelésnek<sup>14</sup> megfelelő Lipiodol Ultrafluid jódozott mákolaját (0,1 ml/kg) az öt étkezésnek megfelelően szétosztott 100 g zsírt tartalmazó ételbe keverjük



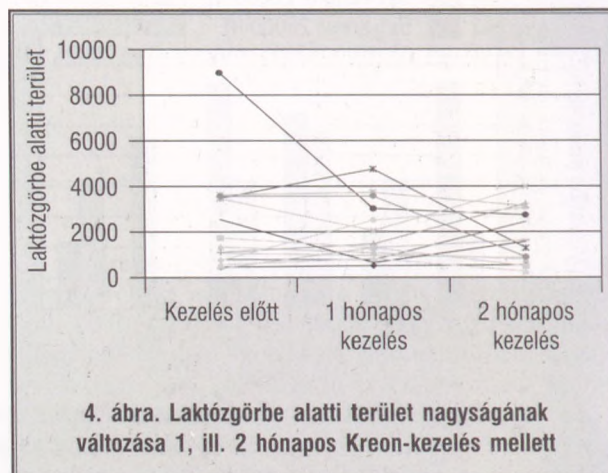
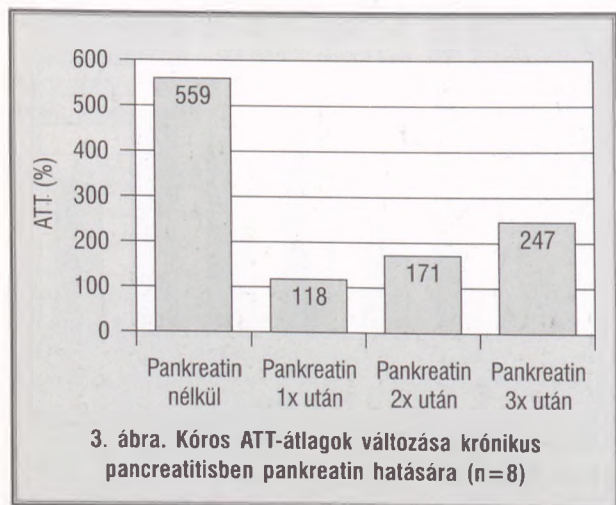
2. ábra. A kvantitatív Lipiodol próba változása különböző pankreatin készítménnyel végzett enzimszubsztitúciós kezelés mellett

**2. táblázat. A keményítőterhelés eredményének (ATT) változása növekvő dózisu pankreatinnal funkcionális motilitási eltérés és kontaminált vékonybél szindróma esetén**

	Pankreatin nélkül			Pankreatin 1x után		Pankreatin 2x után		Pankreatin 3x után		
	Cukor-terhelés (mmol/l)	Keményítő nélkül (mmol/l)	ATT (%)	Q. Lipiodel-próba (mEq/48h)	Keményítő nélkül (mmol/l)	ATT (%)	Keményítő nélkül (mmol/l)	ATT (%)	Keményítő nélkül (mmol/l)	ATT (%)
P. Á.			250	8,7		223		223		
Éhgy.	4,9	5,0			4,8		4,3			
30'	9,1	6,2			6,1		5,2			
60'	6,6	5,4			6,1		5,6			
90'	7,3	5,8			5,8		4,9			
120'	5,0									
K. L.			181			462		462		
Éhgy.	4,3	4,1			4,4		4,5			
30'	8,8	5,7			5,2		5,3			
60'	7,1	4,1			4,5		4,7			
90'	5,0	4,6			3,9		5,0			
120'	5,0									
B. I.			118	5,2		146		640		94
Éhgy.	5,2	5,2			4,5		4,6		4,7	
30'	8,9	6,9			6,0		5,1		5,3	
60'	5,9	6,5			5,5		5,1		6,1	
90'	5,9	5,3			5,0		4,4		4,6	
120'	4,3									

be, és a beteg 2 nap alatt gyűjtött vizeletét vizsgáljuk 12 órás frakciókban. A teljes ürített jódtartalomból a zsíremésztésről egész napi képet kapunk.<sup>21</sup> A vizsgálat a klasszikus Van de Kamer-módszerrel azonos értékű,<sup>13</sup> de nem igényel székletgyűjtést és homogenizálást, ráadásul jodidselektív elektródával néhány perc alatt elvégezhető. A kvantitatív Lipiodol próbával a korábbi eredményeinket<sup>15</sup> megerősítve igazoltuk, hogy súlyos

pancreaselégtelenségben (20% feletti steatorrhoea) a Kreon 25000 dózisfüggő módon javítja a zsíremésztést (1. ábra). A betegek egy részénél 5x1 kapszula már közel optimális hatású, de a legtöbb betegben a napi 5x2 kapszula további javulást eredményez. A módszer tehát kiválóan alkalmas az egyénre szabott enzimpótló kezelés beállítására és a különböző pankreatin-készítmények összehasonlítására. A 2. ábrán jól látható, hogy ugyanazon betegekben többször az 5x1 Kreon, keve-



sebszer az 5×1 Pangrol volt hatékonyabb és a dózis növelésével az eredmények közeledtek egymáshoz. A 4. sz. beteg esetében az is megfigyelhető, hogy már 5×1 kapszula Kreon optimális zsíremésztést eredményezett és a dózis további emelése nem javította, hanem kissé rontotta az eredményt a proteolitikus inaktiválás következtében.<sup>15</sup>

### Kétfázisú keményítőterhelés alkalmazása a klinikai gyakorlatban

A „kétfázisú” indirekt pancreasfunkciós próbák alkalmazásával az egyéb pancreaszim�ek szubsztitúciója is optimálisra közelre állítható be. A keményítőterhelés pankreatin nélkül 90%-os érzékenységu indirekt próba,<sup>24</sup> optimális dózisú pankreatin adásával megismételve specifitása is jelentősen javul, hiszen csak az elégtelen amilázszekréció pótlása eredményezheti az ATT-érték javulását, az álpozitív keményítőterhelés a gyomorürülés lassulása miatt vagy kontaminált vékonybél szindrómában 1–2 kapszula pankreatinra nem

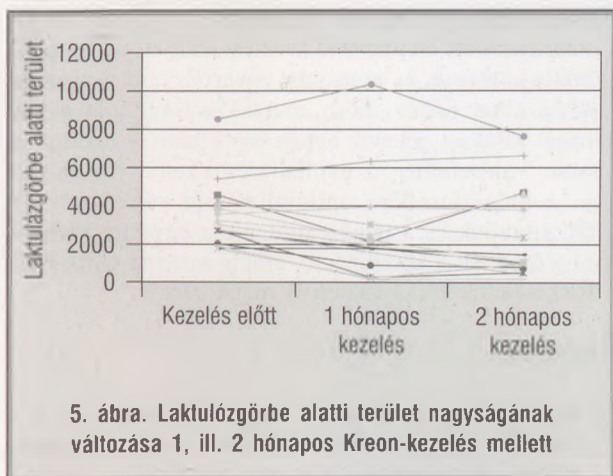
változik szignifikánsan (2. táblázat). Krónikus pancreatitisben azonban (3. ábra) optimális dózisú pankreatin adása után közel normálissá vált a keményítőterhelés eredménye, míg az adag növelésével dózisfüggően romlott az ATT eredménye, bár a gyógyszer nélküli értékhez képest még a háromszoros adag is jobb eredményt adott. Súlyos pancreaselégtelenségben 300–400 mg pankreatin, enyhe insuficienciában 150–200 mg-nak megfelelő amiláz tekinthető optimálisnak. Ennél nagyobb adagok hatékonysága romlik, mert a proteolitikus inaktiválás az amiláz túlélését rontja. A kétfázisú keményítőterhelés tehát alkalmas az egyénre szabott enzimpótló kezelés beállítására és a proteolitikus inaktiválás hatásának csökkentésére a szénhidrátemésztés vonatkozásában.

### A pancreasrákos beteg enzimszubsztitúciós kezelése

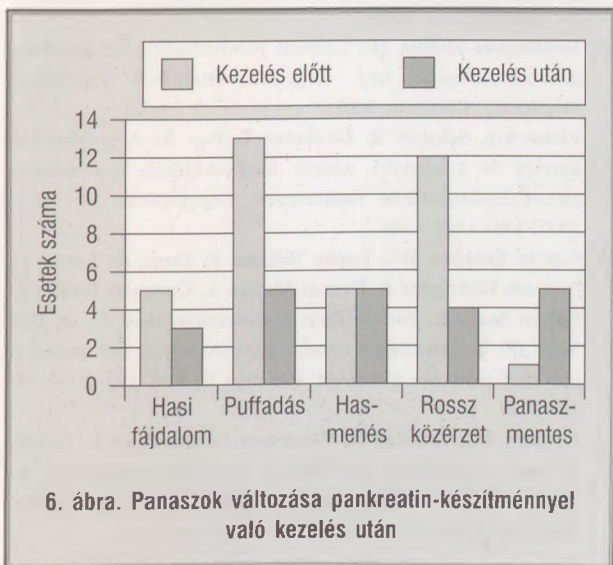
A pancreasrákos beteg enzimszubsztitúciós kezelése, főleg kiegészítő mesterséges táplálással,<sup>9</sup> nagymértékben hozzájárul ahhoz, hogy az alultápláltság, illetve daganatos cachexia elhatalmasodását késleltessük.<sup>23</sup> Ez annál is fontosabb, mert az inoperábilis pancreas-carcinoma adjuváns kemoterápiája nem igazán hatékony és a sebészi palliáció szerepét mind az epeút-, mind a duodenumszűkület megoldásában az endoszkópos palliáció vette át az utóbbi években.<sup>5,8,11,20</sup> Az endoszkópos pankreatológus feladata az, hogy az életminőség javítását a gyorsan bekövetkező végzetes progresszióig minimum 2000 kcal kiegészítő táplálékkal, 5–6-szori étkezéssel, kötött szénhidrátokkal, könnyen emészthető zsírokkal, fehérjékkel, szükség esetén inzulinnal, az étkezéshez adott 5–6-szor 25000 egység lipáz tartalmú pankreatinnal, a gyomorürülést elősegítő hideg kalóriadús tápokkal, szükség esetén Metoclopramid vagy Domperidon adagolásával biztosítsa. Az évi több mint 1500 új eset optimális kezelése a krónikus pancreatitis incidenciájához fogható feladatot ró a szakorvosokra és a gondozást vállaló házi orvosokra.

### A vékonybél-kontamináció pankreatinterápiája

A vékonybél-kontamináció pankreatinterápiája a pancreaszekréció antibakteriális enzimjeinek: a ribonukleázoknak és dezoxiribonukleázoknak a jótékony hatásán alapul. Kísérletes vizsgálatokban a pancreaszekréció leköltésével létrehozott súlyos pancreaselégtelenség sertés modelljében igazolták néhány éve,<sup>6</sup> hogy a szubsztitúciós kezelés képes meggyógyítani a súlyos elégtelenséggel járó vékonybél-kontaminációt. Korábban klinikai megfigyeléseink alapján<sup>1</sup> arra a következtetésre jutottunk, hogy a súlyos pancreaselégtelenségben tapasztalt ritkább vékonybél-kontamináció a nagy dózisú enzimpótló kezelés jótékony hatásának tulajdonítható, míg enyhe pancreatopathiában a pankreatinterápia mellőzése a gyakori laktóztolerancia oka. A laktóztoleranciát, amely a populáció közel 30%-át érinti, az esetek harma-



5. ábra. Laktulázgörbe alatti terület nagyságának változása 1, ill. 2 hónapos Kreon-kezelés mellett



6. ábra. Panaszok változása pankreatin-készítménnyel való kezelés után

dában veleszületett recesszíven öröklődő laktózenzimhiány okozza, az esetek nagyobb részében azonban az intesztinális kefeszegély gyulladásának következménye, baktérium-túlnövekedés, intesztinális fertőzések, krónikus gyulladásos bélbetegségek (Crohn-betegség, colitis ulcerosa), coeliakia, illetve funkcionális bélbetegség miatt. A bakteriális túlnövekedés patomechanizmusa összetett: a neurohumorális szabályozás, főleg az interdigestív motilitás elégtelensége, melyhez a gyomor, epe és pancreas szekréciójának elégtelen ciklikus növekedése társul,<sup>10</sup> a baktériumok túlzott elszaporodásához és aszcedáló fertőzéshez vezet. Az emésztés elégtelensége további jó táptalajt képez a vastagbél patológiás flórájának, melyet az immunológiai mechanizmusok elégtelensége<sup>16</sup> és pszichológiai tényezők súlyosbítanak. A pancreasnedv nukleolitikus enzimjei optimális antibakteriális hatásukkal és az emésztés tökéletessé tételével járulnak hozzá a normális bélflóra fenntartásához. A H<sub>2</sub>-teszt laktulóz- és laktózterheléssel széles körben elérhető, nem invazív eljárás a vékonybél-kontamináció által okozott laktóztolerancia igazolására.<sup>17</sup> Funkcionális bélbetegségben, lényeges pancreaselégtelenség nélküli egyéneknél (Lundh-teszt) a szerzett laktóztolerancia befolyásolására 5×1 Kreon 25000 kapszulát alkalmaztunk 2×1 hónapos kezelés formájában.<sup>22</sup> A H<sub>2</sub>-tesztet a kezelés előtt és az 1 hónapos, majd 2 hónapos kezelés után ismételt elvégeztük. A laktózgörbe alatti terület (AUC) több mint 50%-kal csökkent a pankreatin hatására és a funkcionális betegségekre jellemző placebo-effektus ellenére alacsony maradt a második hónap végén is (4. ábra). A laktulózgörbe esetén ezt a változást nem láttuk (5. ábra). Meggyőző volt a szubjektív változás is, különösen a meteorizmus, rossz közérzet és a fájdalom csökkent kifejezetten (6. ábra).

### A dyspepsiás betegek életminősége

A dyspepsiás betegek életminősége közismerten rossz, a kérdőívek tanulsága szerint a betegek állapotukat a pszichológiai általános jóllét szempontjából rosszabbnak ítélik meg, mint az életet fenyegető szívbetegségben és angina pectorisben szenvedők.<sup>4</sup> Minden kezelés, így a pancreatikus is, amely hozzájárulhat ahhoz, hogy ez az orvoshoz fordulás szempontjából legigényesebb betegcsoport életminősége javuljon és az egészségügyi szolgálatok terhelése csökkenjen, nagy figyelmet érdemel. Fontos, hogy további, jól kontrollált, multicentrikus vizsgálatokban tisztázzuk az ilyen kezelések valódi értékét. Eredményeinket alátámasztja Levin ME és mtsai ez évi prezentációja,<sup>7</sup> amelyben 16 egészséges önkéntesben a magas zsírtartalmú táp (Pulmocare®) hatását vizsgálták a nauseára, gyomorteltségre, puffadásra és hasi diszkomfortra és elektrogasztrográfiás mioelektromos aktivitásra placeboval szemben. A zsírdús táp által okozott dyspepsiás teltségérzést 280 mg savrezeptens lipáz (Amano Enzyme, USA) csökkenteni tudta anélkül, hogy a gyomor mioelektromos aktivitása normalizálódott volna. A kontaminált vékonybél szindróma

antibakteriális kezelése mellett a zsíremésztés optimalizálása is hozzájárulhat a pankreatinterápia jótékony hatásához a funkcionális kórképekben.

### A jövő útjai

Az enzimpótló kezelés klasszikus indikációi mellett az utóbbi években a javallatok bővülésének lehettünk tanúi. Az akut pancreatitis utáni állapotok végre kikerültek a kontraindikációk közül, de még nem tisztázott mennyi idő alatt regenerálódik a pancreas exokrin állománya és mekkora dózisu enzimszubsztitúciót igényel a beteg a regenerálódás során. A pancreasszekréció és -regenerálódás feedback szabályozása alapján feltételezhető,<sup>18</sup> hogy kissé alulszubsztituált kezelésre van szükség, bár a fájdalmas recidívák megelőzésére proteínáz készítményekre is szükség lehet.

Az étkezéshez és a betegség fázisaihoz alkalmazkodó pankreatin-készítményekre égető szükség lenne, de a gyógyszeripar egyelőre csak a lipáz arányának növelésére áll készen. A könnyen elvégezhető, nem-invaszív, kétfázisú indirekt pancreasfunkciós próbák egyre inkább alkalmassá válnak arra, hogy az egyénre és alkalomra szabott enzimpótló kezelést irányítsák. A funkcionális kórképek és motilitási zavarok jobb megértése hozzájárulhat ahhoz, hogy a pankreatinterápia ebben a nagy kihívást jelentő betegcsoportban is szerephez jusson. Valószínűleg a gyulladáscsökkentő n-3 zsírsavak, a baktériumflóra optimalizálását végző pre- és probiotikumok és a pankreatinterápia együttes élettani hatása lehet az a kombináció, amely a várva várt sikert a funkcionális kórképekben is meghozhatja.

### Irodalom

1. Balgha V, Pap Á, Berger Z: A krónikus pancreatitis és a vékonybél-kontamináció összefüggéseinek vizsgálata H<sub>2</sub>-teszt alkalmazásával. *Lege Artis Med* 1993; **3**: 454-457.
2. DiMagno EP, Pap Á: Treating pancreatic insufficiency. *Contemp Int Med* 1994; **6**: 72-86.
3. Dominguez-Muñoz JE: Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons. Blackwell Publishing, Magdeburg, Germany, 2005.
4. Fodor Gy, Schwab R, Gyökeres T, Pap Á: A prokinetikus kezelés és a kognitív terápia hatásosságának monitorozása elektrogasztrográfiával funkcionális dyspepsiában. *Orv Hetil* 2005; **146**: 1393-1398.
5. Garcia Sanchez MV, Lopez Vallejos P, Perez de Luque D, Naranjo Rodriguez A, Hervas Molina A, Gonzalez Galilea A, Calero Ayala B, Padillo Ruiz J, Solorzano Peck G, de Dios Vega JF: Biliopancreatic tumors: patient survival and quality of life after palliative treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; **96**: 305-314.
6. Gregory PC, Tabeling R, Fassmann C, Kamhuus J: Therapy of pancreatic exocrine insufficiency: New experimental data. In: Büchler MW, Malfertheiner P (editors): *Chronic Pancreatitis*. Blackwell, Oxford, 2001.



7. **Levine ME, Gopal VD, Yanchis S, Koch KI:** The effect of lipase supplementation on upper gastrointestinal symptoms and gastric myoelectrical activity induced by a high fat meal in healthy volunteers. *Gastroenterology* 2006; **4:** 600 (A-T2045).
8. **Lindsay JO, Andreyev HJ, Vlavianos P, Westaby D:** Self-expanding metal stents for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction in patients unsuitable for surgical bypass. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19:** 901-905.
9. **Löhr MJ, Heinemann V, Friess H:** Pancreatic cancer Uni-Med Verlag, Bremen, Germany, 2005.
10. **Magee DF, Naruse S, Pap Á:** Vagal control of gallbladder contraction. *J Physiol* 1984; **355:** 65-70.
11. **Mittal A, Windsor J, Woodfield J, Casey P, Lane M:** Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. *Br J Surg* 2004; **91:** 205-209.
12. **Pap A, Szilagyi V, Marosi E:** A pancreaselégtelenség kezelése egy magas lipáz aktivitású készítménnyel. *Orv Hetil* 1997; **10:** 601-604.
13. **Pap Á, Varró V:** Proteolytic inactivation of lipase as possible cause of the uneven results obtained with enzyme substitution in pancreatic insufficiency. *Hepato-Gastroenterol* 1984; **31:** 47-50.
14. **Pap Á:** Pancreasfunkciós próbák gyakorlati kivitelezése. In: Varró V (szerk.): *Gastroenterologia. Medicina, Budapest, 1997;* 650-651.
15. **Pap Á, Varró V:** Replacement therapy in pancreatic insufficiency with a new pankreatin preparation respecting the physiological ratio of lipase/trypsin activity. *Hepato-Gastroenterol* 1988; **35:** 83-86.
16. **Pap Á, Demeter P:** Probiotikumok a diétás kezelés hatékony kiegészítői a gasztroenterológiában. *Hippocrates* 2006; **március-április-május:** 78-81.
17. **Pap Á:** Idült hasmenések: ozmotikus forma. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2004; **7:** 544-547.
18. **Pap Á:** A Pancreas regenerációjának jelentősége a krónikus pancreatitis kifejlődése és progressziója során. *Doktori értekezés, Szeged, 1989.*
19. **Rudmann MA:** 100 years of pancreatic enzyme substitution. In: Büchler MW, Malfertheiner P (editors): *Chronic Pancreatitis.* Blackwell, Oxford, 2001.
20. **Santagati A, Ceci V, Donatelli G, Pasqualini MJ, Silvestri F, Pitasi F, Sportelli G, Fiocca F:** Palliative treatment for malignant jaundice: endoscopic vs surgical approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003; **7:** 175-180.
21. **Schäfer E, Németh É, Varga M, Schwab R, Burai M, Pap Á:** Quantitative Lipiodol test for replacement of the fecal-fat analysis. *Pancreatology* 2003; **3:** 209-269 (A-89).
22. **Schäfer E, Németh É, Schwab R, Diófalvi K, Burai M, Pap Á:** Effect of a pankreatin preparation on intestinal bacterial overgrowth in mild to moderate chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; **4:** 458 (A).
23. **Stratton RJ, Green CJ, Elia M:** Disease-Related Malnutrition: an evidence-based approach to treatment, CABI, UK, 2003.
24. **Wittmann T, Pap Á, Varró V:** A keményítő terhelés értéke a pancreas functionális diagnosztikájában. *Magyar Belorv Arch* 1977; **30:** 330-334.

# Lansoptol<sup>®</sup>

kapszula 15 mg, 30 mg

lansoprazol

A legkedvezőbb árú  
PPI Magyarországon.

Gyors

Biztonságos

Megbízható

## Európa vezető generikus lansoprazolja

Lansoptol  
lansoprazol

15 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula, 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

**Adagolás és az alkalmazás:** A kapszulákat egészben, folyadékkal kell lenyelni. A kapszulák kiüríthetők, azonban a tartalmukat nem szabad szétvágni vagy összetörni. Az egyidejűleg elfogyasztott táplálék lassítja és csökkenti a lansoprazol felszívódását. Ez a gyógyszer éhgyomorra bevéve a leghatásosabb. A savelválasztás optimális gátlásának elérése, és ennél fogva a panaszok leggyorsabb enyhítése és a mielőbbi gyógyulás érdekében a lansoprazolt a reggeli étkezés előtti kell bevenni. Ha napi kétszeri adagolás szükséges, akkor a második dózist az esti étkezés előtti kell bevenni.

**Hívombéltékély:** A javasolt dózis 1×30 mg naponta, 2 héten keresztül. Az az idő alatt nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszert változatlan dózissal, további 2 héttel kell szedni. **Gyomorfekély:** A javasolt dózis 1×30 mg naponta, 4 héten keresztül. A fekély általában begyógyul 4 hét alatt. Az az idő alatt nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszert változatlan dózissal, további 4 héttel kell szedni. **Reflux oesophagitis kezelése:** A javasolt adag 1×30 mg naponta, 4 héten keresztül. Az adag legfeljebb 180 mg-os dózissal alkalmazták. Ha a szükséges napi dózis meghaladja a 120 mg-ot, akkor azt két részletben kell bevenni. **Reflux oesophagitis megelőzése:** A javasolt adag 1×15 mg naponta. Szükség esetén az a dózis napi 30 mg-ra növelhető. **Zollinger-Ellison szindrómá:** A javasolt kezdő adag 1×60 mg naponta. Az adagolást a beteg szükségleteihez kell igazítani, és a kezelést addig kell folytatni, amíg szükséges. Naponta legfeljebb 180 mg-os dózissal alkalmazták. Ha a szükséges napi dózis meghaladja a 120 mg-ot, akkor azt két részletben kell bevenni.

**Méi- és veselégtelenség:** Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a szükséges módosítani az adagolást. Azonban a szokásos 30 mg-os napi adagot ezeknél a betegeknek nem szabad túllépni. Az anyhe, közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek óvatosan kell alkalmazni a lansoprazolt. Ernye fokú májkárosodásban a napi adag legfeljebb 30 mg lehet. Közepes mértékű májkárosodásban ezt napi 15 mg-ra kell csökkenteni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, az adatok hiánya miatt a lansoprazol alkalmazása nem javasolt. **Gyermekek:** A lansoprazol nem ajánlott gyermekek számára, mert ebben a populációban a készítmény hatásosságát és biztonságosságát nem bizonyították. **Időskorúak:** Idősebb korban a lansoprazol eliminációja lelassul, ezért szükség lehet arra, hogy a kezelést az egyéni szükségletekhez igazítsa. 15-30 mg-os dózissal végezzék. Azonban a napi adag időseknél nem haladhatja meg a 30 mg-ot. **Ellenjavallatok:** Lansoprazollal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A gyomor-, nyombéltékély és a reflux-oesophagitis kórméltéi endoszkópiával vagy más, megfelelő diagnosztikai eljárással kell megerősíteni. Reflux-oesophagitisben nem feltétlenül észlelhető fekélyképződés és/vagy látható nyálkahártya-károsodás, ezért bizonyos esetekben önmagában az endoszkópia nem feltétlenül bizonyul elegendőnek. Gyomorfekély lansoprazol-kezelésének

elkezése előtt ki kell zárni a rosszindulatú gyomordaganat lehetőségét, mert a lansoprazol elhedi a tüneteket, és ezáltal késleltetheti a diagnózis felállítását. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A citokróm P450-nel kapcsolatba kerülő gyógyszerek. Mivel a lansoprazol a máj citokróm P450-nel kapcsolatban álló enzimszisztémán (CYP2C19 és CYP3A4 izoenzim) metabolizálódik, ezért fennáll a lehetsége, hogy kölcsönhatásba lép más, ugyan ezen enzimszisztémán keresztül metabolizálódó gyógyszerekkel. **Terhesség és szoptatás:** Nincsenek lansoprazol expozícióval kapcsolatos, terhességre vonatkozó klinikai adatok. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A lansoprazol alkalmazása terhesség alatt nem javasolt. Állatkísérletek kimutatták, hogy a lansoprazol kiválasztódik a tejbe. A szoptatás folytatására/megszakítására, illetve a lansoprazol kezelés folytatására/megszakítására vonatkozó döntést a szoptatás gyermek számára jelentett haszna, illetve a lansoprazol-kezelés anyja számára jelentett előnyének a figyelembe vétele alapján kell meghozni. **A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre** A lansoprazol kismértékben vagy mérsékeltan befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** émelygés, hasmenés, hasfájdalom, székrekedés, ekcéma, urticaria, viszketés, kiütés, fáradtság.

### Kiszárolás és rendelkezés

Lansoptol 15 mg 28x gyomornedv-ellenálló kemény kapszula OGYI-T-200 64/03  
fogyasztói ár: 2024 Ft, térítési díj: 252 Ft, 646 Ft  
Lansoptol 30 mg 28x gyomornedv-ellenálló kemény kapszula OGYI-T-200 64/07  
fogyasztói ár: 3936 Ft, térítési díj: 491 Ft, 1256 Ft

Csak nyévre adható gyógyszer. Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást  
OGYI. eng. száma: OGYI-T-200 64/001-008

**Az információ** 2006. augusztusában lett összeállítva

További információért forduljon a gyártóhoz



KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
1036 Budapest  
Pacsirtamező u. 3.  
Tel.: (+36 1) 355 84 90, 224 04 28  
Fax: (+36 1) 214 95 20

# A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 41. NAGYGYŰLÉSE

*Időpont:* 2006. november 9–11.

*Helyszín:* Novotel Budapest Centrum (Régi Hotel Palace), Budapest, Rákóczi út 43–45.

## *Előzetes program*

2006. november 9., csütörtök

- 10.00–10.05 Megnyitó  
10.05–11.05 I. főtéma: Belgyógyászati krízisállapotok (*Rácz Károly*)  
11.05–12.00 II. főtéma: Sürgősségi ellátás aktuális kérdése (*Forster Tamás*)  
Ritmuszavarok ablációs kezelése (*Tóth Kálmán*)  
A korszerű sürgősségi osztály (*Mezőfi Miklós*)  
12.00–12.30 State of art előadás  
Helicobacter pylori „A Nobel-díjas baktérium” (*Rácz István*)  
15.00–17.00 Csatlakozó és szabad előadások  
17.30–18.30 Poszterek vitája

2006. november 10., péntek

- 9.00–10.15 III. főtéma: Az atherosclerosis regressziója (*Karádi István*)  
10.15–11.30 IV. főtéma: Farmakogenetika (*Lonovics János*)  
A farmakogenetika általános szempontjai (*Róna Kálmán*)  
Farmakogenetika gyulladássos bélbetegségekben (*Hagymási Krisztina*)  
11.30–12.00 *Kávészünet*  
12.00–13.00 Közgyűlés  
14.00–15.00 Szatellita szimpózium  
15.00–16.00 A belgyógyászati beteg: kérdések és tanulságok  
Moderátor: *Szalay Ferenc*  
16.00–18.00 Csatlakozó és szabad előadások  
17.30–18.30 Poszterek vitája

2006. november 11., szombat

- 8.00–8.45 Poszterek elhelyezése  
9.00– State of art előadások  
1. A biológiai kezelés lehetőségei (*Czirják László*)  
2. Thyreoiditisek (*Konrády András*)  
3. Pszichiátriai eltérések belgyógyászati betegségekben (*Janka Zoltán*)  
4. A belgyógyászati eltérések bőrtünetei (*Török László*)  
5. Belgyógyászati betegségek és a csont (*Szathmári Miklós*)  
6. Colorectalis rákszűrés jelene és jövője (*Hersényi László*)  
7. Gyógyszer okozta májkárosodás (*Szalay Ferenc*)  
8. Myelodysplasia (*Udvardy Miklós*)  
13.00– Elnöki összefoglaló

Előadás/poszter összefoglalók beküldése elektronikus úton: [www.gastroent.hu](http://www.gastroent.hu) honlapon keresztül, az MBT 41. Nagygyűlés címszó alatt. Papíron is lehet absztraktot beküldeni. Címmel, szerzőkkel együtt maximum 2300 karakter.

Technikai szervező: Felabor Hungary Kft., Dr. Szalay Ferenc  
Tel.: 215-1224, vagy tel./fax: 210-1007  
E-mail: [gastro@gastroent.hu](mailto:gastro@gastroent.hu) vagy [szalay@bell.sote.hu](mailto:szalay@bell.sote.hu)

# COVEREX® *Komb.*

perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg



## Kontroll nélkül a játék sem megy

térítési díj:

~~2091 Ft~~

**312 Ft**

**COVEREX® Komb. tableta rövidített alkalmazási előírás:**

**Hatóanyag:** 4 mg perindopril ill. 1,25 mg indapamid tablettánként. **Javallatok:** Esszenciális hipertónia kezelésére azoknak a betegeknek, akiknek a perindopril önmagában nem volt elegendő a vérnyomás beállítására. **Adagolás és alkalmazás:** Adagja naponta egyszer egy tableta lehetőleg reggel, étkezés előtt. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével vagy más ACE gátlóval szembeni túlérzékenység. Angioneurotikus ödéma a kórelőzményben. Terhesség és szoptatás. **Mellekhatások:** Klinikai tanulmányokban a betegek 2-4%-ában figyelték meg 12 hetes kezelés után a szérum kálium szint csökkenését, de az sohasem csökkent 3,4 mmol/l-nél alacsonyabbra. Perindopril: Fejfájás, gyengeség, szédülés, hangulatcsökkenés és/vagy alvászavarok, izomgörcsök, hipotónia, bőrkírtés, epigastriális fájdalom, étvágytalanság, hányinger, száraz köhögés. Indapamid: Májelégtelenség esetében lehetséges hepaticus encephalopathia kialakulása. **Csomagolás:** 30 db tableta. Csak vényre kiadható gyógyszer! Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 4415/40/2002.

*Kérjük, hogy rendelés előtt olvassa el az alkalmazási előírást!*

Coverex Komb. fogyasztói ár: 3119,- Ft, TB támogatás: 2807,- Ft, térítési díj: 312,- Ft. Egészségbiztosítási kódlöny 2006. június 29.

EGIS Gyógyszergyár Nyrt. – Orvosi információs osztály  
Felelős kiadó: Dr. Czire Zoltán,  
1146 Budapest, Hungária krt. 179-187. Tel.: 469-22-22, Fax: 383-92-59,  
E-mail: mid.opr@egis.hu, honlap: www.egis.hu



A Magyar Belorvosi Archívumban (MBA) elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkák közlése célszerű. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor.

Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületei működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatainak közlését, *könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

Az MBA szerkesztősége magáévá teszi a folyóiratok szerkesztési irányelveiként javasolt nemzetközi egységes követelményrendszert (Br Med J. 1988; 296: 401-405.).

## Szerzőség

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

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

## Ismételt közlés

Azonos munka szövege, eredeti közleményként, egyidejűleg nem közölhető más magyar folyóiratban. Eredeti közleményt először hazai folyóiratban célszerű megjelentetni, s azután kerüljön sor idegen nyelven történő megjelentetésre.

## Orvosi helyesírás

A nem magyar (latin-görög) eredetű szavak írása az MTA Orvosi Szaknyelvi és Helyesírási Bizottsága által kiadott irányelvek szerint történjen. (Magy. Belorv Arch-Híradó. 1988; 2: 9.) A diagnózisok mindenkor a latin nyelv szabályai, az orvosi köznyelvben megszokottan használt ragozott idegen szavak utolsó szótagja pedig a magyar helyesírás szabályai szerint szerepeljen.

További útmutatások találhatóak az Orvosi Helyesírási Szótárban (Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992). Egyazon közleményben következetesen kell alkalmazni a magyar vagy a klasszikus írásmódot. A gyógyszerek neve a dolgozat címében csak nemzetközi néven szerepelhet, a szövegben az első alkalmazáskor zárójelben közölhető a gyári név is.

## Lektorálás

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektornak. A lektor személye – ha kívánja – felfedhető a szerzőnek.

## Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 25 sor), két példányban beküldeni. Amennyiben a cikk számítógépes szövegszerkesztővel készült, kérjük a cikk szövegét tartalmazó mágneslemezt is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) megküldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

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

## Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. Mikrofotókon célszerű feltüntetni a nagyítás mértékét és a festési módszert. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével. Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

## Összefoglalás

Kérjük a kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. személyt használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az

összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük.

### Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: Green J, Jost TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. *N Engl J Med* 1994; 331: 13–121.

Könyv, monográfia idézésének módja: pl.: Wilson SE, Williams RA (szerk.): *Vascular Surgery* 2<sup>nd</sup> ed. Grune Stratton, London, 1986. Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. A folyóiratok nevének rövidítése a PubMed szerint történjen. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

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

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

### Curriculum vitae

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

### Etikai elvárások

Humánbiológiai vizsgálatnak minősülő klinikai tanulmányokhoz a regionális szakmai-etikai bizottság jóváhagyására a Betegek és módszerek fejezetben kell hivatkozni (*Magy. Belorv Arch-Híradó*. 1988; 1: 7.).

A kézirat egyik példányán szerepeljen a közlemény megjelenését támogató intézet(ek) vezetőjének aláírása.

### E számunk hirdetői

Egis Rt.	Coverex Komb.	138
GlaxoSmithKline Kft.	Avandamet	Inzert
Janssen-Cilag Kft.	Eprex	78
Janssen-Cilag Kft.	Pariet	4
Janssen-Cilag Kft.	Velcade	74
Krka Képviselet	Lansoptol	136
Medicon Kft.	Budenofalk, Salofalk, Ursofalk	9
Medisan Hungary Kft.	Normix	11
MSD Kft.	Fosamax	102
MSD Kft.	Hyzaar	Borító II
Richter Rt.	Atorvox	Borító IV
Solvay Pharma Kft.	Kreon	118
Teva Rt.	Refluxon	Borító III

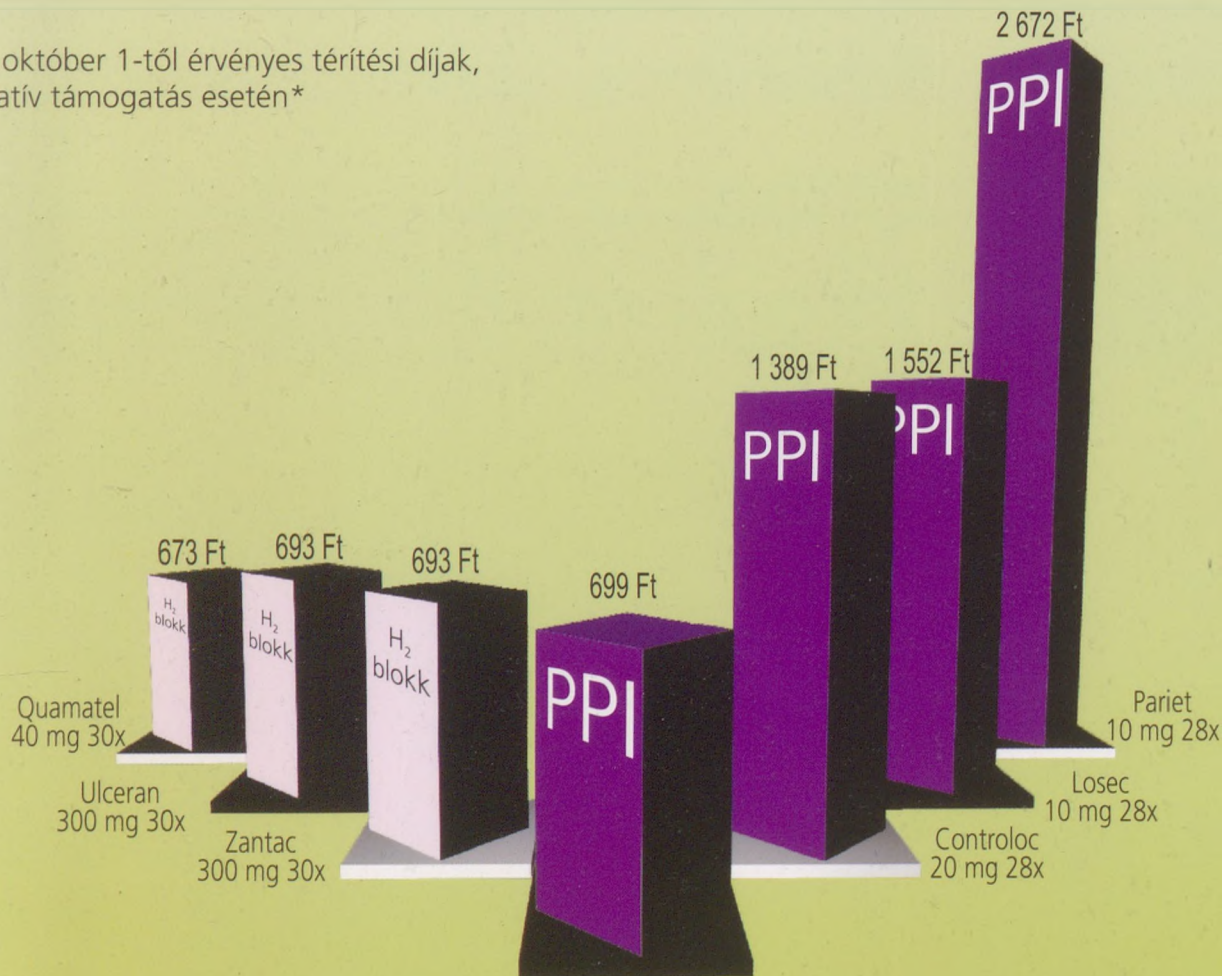
# A protonpumpa gátlók új árgenerációja

15, 30 mg  
kapszula  
7x, 14x, 28x, 56x

Lansoprazole

www.teva.hu

2005 október 1-től érvényes térítési díjak,  
normatív támogatás esetén\*



REFLUXON

15 mg 28x

szségbiztosítási közlöny IV. évf. 9. sz.\*

**Indikációk:** - Gastro-oesophagealis reflux betegség (GORD) gyógyítása és hosszú távú kezelése. - Duodenalis ulcus gyógyítása fenntartó kezelése. - A savtermeléssel összefüggő dyspepsiával kapcsolatosan jelentkező refluxszerű tünetek (pl. gyomorégés) a fekélyszerű tünetek (pl. felső epigastriális fájdalom) enyhítése. - Benignus gyomorfekély gyógyítása. - A NSAID okozta benignus tricularis ulcusok, duodenalis ulcusok kezelése és megelőzése. - *H. pylori* eradikálása a gasztrointesztinális rendszer felső szakából, a megfelelő antibiotikumokkal kombinációban.

**Ellenjavallatok:** A lansoprazol alkalmazása ellenjavalt a lansoprazol kapszula hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. Terhesség. Szoptatás. Gyermekkor (elegendő klinikai tapasztalatok hiányában). Rosszindulatú gyomorfekély, malignus oesophagus megégedés. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A leggyakrabban észlelt mellékhatás a fejfájás, tremor, álmatlanság, candidiasis, szédülés, fáradtság, rossz közérzet, hasmenés, obstipatio, hasi fájdalom, hányinger, hányás, puffadás, dyspepsia, flatulencia, száraz vagy fájdalmas száj és torok, bőrkiütés, urticaria és pruritus.

**TEVA**  
Magyarország

# ATORVOX<sup>®</sup>

atorvastatin



## Zene ereinknek

Korszerű statin terápia a Richtertől



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431 5987 [www.richter.hu](http://www.richter.hu)

**Gyógyszerkészítmény megnevezése:** Atorvox 10 mg filmtabletta, Atorvox 20 mg filmtabletta, Atorvox 40 mg filmtabletta. **Hatóanyag összetétel:** 10 mg, 20 mg, 40 mg atorvastatinum tablettánként. **Terápiás javallatok:** hypercholesterinaemia, cardiovascularis megbetegedés megelőzése. **Ellenjavallatok:** bármely összetevővel szembeni ismert túlérzékenység, aktív májbetegség, ha a szérum-transzaminázok koncentrációja tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkedik, myopathia, terhesség, szoptatás, fogamzóképes, a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára. **Mellékhatások:** obstipatio, flatulentia, dyspepsia, émelygés, hasmenés, allergiás reakciók, álmatlanság, fejfájás, szédülés, paraesthesia, bőrkütiés, pruritus, myalgia, arthralgia, ritkán myopathia, asthenia, mellkasi fájdalom, hátfájás, perifériás oedema. **Rendelhetőség:** csak vényre adható ki. **TB támogatás:** 10 mg 3064 Ft/doboz, 20 mg 5690 Ft/doboz, 40 mg 6827 Ft/doboz. **Teljes ár:** 10 mg 3500 Ft/doboz, 20 mg 6500 Ft/doboz, 40 mg 7799 Ft/doboz. **Térítési díj:** 10 mg 436 Ft/doboz, 20 mg 810 Ft/doboz, 40 mg 972 Ft/doboz. **Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma:** 19 922/40/2005. **További részletes információkat az alkalmazási előírás tartalmaz!**