

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



SUPPLEMENTUM

LXI. ÉVFOLYAM



2/2008

ERŐ ÉS VÉDELEM*



Amlodipin+Valsartan: Új kombináció a hipertónia kezelésére

EXFORGE®
amlodipine besylate/valsartan

NOVARTIS

NOVARTIS HUNGARIA Kft.
Budapesti Sorok Bldg. ul. 43-47 • H 1114
Tel.: 06 1 457 4500 • Fax: 06 1 457 4400
EXF10/0478

Exforge 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg filmtabletta
Egy filmtabletta 5 mg / 80 mg vagy 5 mg / 160 mg, vagy 10 mg/160 mg amlodipint és valsartant tartalmaz.

Terápiás javallatok – Esszenciális hipertónia kezelése. Az Exforge olyan betegek kezelésére javasolt, akiknek a vérnyomását amlodipin vagy valsartan monoterápiával nem lehet megfelelően kontrollálni.

Adagolás – Az Exforge ajánlott adagja napi egy tabletta.

Ellenjavallatok – A készítmény hatóanyagaival, dihidropiridin-származékokkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis vagy kolesztázis. Súlyos vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²) és dializált betegek esetében. Terhesség.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések – Nátrium- és/vagy volumendepléción esetén az Exforge kezelés megkezdése előtt ezen állapot rendezése, illetve a kezelés megkezdésekor szoros orvosi felügyelet javasolt. Enyhé-középsúlyos mértékben beszűkült vesefunkción esetén nem szükséges módosítani az Exforge adagját. Nincsenek adatok az Exforge alkalmazásáról kétoldali vesearteria szűkületben, illetve szoliter vese

esetben egyoldali vesearteriaszűkületben szenvedő betegek Exforge kezeléséről. Enyhé-középsúlyos mértékben beszűkült májfunkción, vagy epéltelzáródásban szenvedő betegek Exforge kezelése különös óvatosságot igényel. Más értágítók alkalmazásához hasonlóan, különös óvatosság szükséges az aorta vagy mitrális billentyű szűkület, illetve obstruktív hipertrófiás kardiomiopátia esetén. A tervezett terhességet megelőzően, illetve a terhesség megállapításakor a beteget át kell állítani megfelelő alternatív kezelésre. 18 éves kor alatt alkalmazása nem ajánlott.

Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók – Amennyiben valsartan kezeléssel egyidejűleg a kálium-szintet befolyásoló gyógyszert rendelnek a betegnek, a plazma kálium-koncentrációjának monitorozása javasolt.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások – A leggyakrabban megfigyelt nemkívánatos események: nasopharyngitis, influenza, fejfájás, oedema, gyengeség, kipirulás, szédülés, tachycardia, orthostatikus hypotonia, köhögés, torokfájás, hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, constipatio, erythema, izületi duzzanat, fájdalom, hátfájás. Ritka mellékhatások, melyek súlyosak lehetnek: túlérzékenység. Klinikai

vizsgálatokban az amlodipin, ill. a valsartan qoterápiá mellett jelentett nemkívánatos események, melyek súlyosak lehetnek: gastritis, gingivahyperplasia, gynecomastia, leucopenia, myalgia, pancreatitis, hepatitis, thrombocytopenia, vasculitis, neutropenia. Hősszű tavt. Klinikai vizsgálatokban NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenségben amlodipin a pulmonális oedema kockázatát növelte.

Megjegyzés – A forgalombáhozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007.01.17., száma(j): EU/1/06/370/001-033. A támogatásban, vagy az árakban bekövetkező változások a www.oep.hu honlapon, vagy az Egészségbiztosítási Közlönyben érhetők el. Bővebb információért kérjük, hogy olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását (2007.12.10.) is!

Kiszárlás	Fogy. ár	Támogatás	Térítés díj
Exforge 5/80 mg	6092 Ft	3351 Ft	2741 Ft
Exforge 5/160 mg	7618 Ft	4190 Ft	3428 Ft
Exforge 10/160 mg	7618 Ft	4190 Ft	3428 Ft

* Prof. Dr. Préda István Cardiologia Hungarica 2007; 37: 303-307

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS A
MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

III. Belgyógyászati kötelező szinten tartó tanfolyam

2008. október 1–4.

Európa Kongresszusi Központ, Budapest

Program és előadás-összefoglalók

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY
OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of
the Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. de Châtel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rác Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vásas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutí Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető
a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek
4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági
díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az
előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2008. Minden
jog fenntartva. A folyóiratban megjelent vala-
mennyi eredeti írásos és képi anyag közlési
joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464
INTERNET <http://www.tudomany-kiado.hu>

TUDOMÁNYOS PROGRAM

2008. október 1., szerda

8.45–9.00 **Megnyitó**

9.00–10.30 **Hematológia – Üléseelnök: Dr. Demeter Judit**

- A vasanyagcsere klinikai vonatkozásai, vashiány,
haemochromatosis (*Dr. Egyed Miklós*) 6
A mieloproliferatív betegségek korszerű
diagnosztikája és kezelése (*Dr. Demeter Judit*) 13
Újdonságok a limfoproliferatív betegségekről
(*Dr. Gadó Klára*) 17

10.30–11.00 *Kávészünet*

11.00–13.00 **Endokrinológia – Üléseelnök: Dr. Szathmári Miklós**

- Pajzsmirigybetegségek korszerű diagnosztikája és
terápiája (*Dr. Lakatos Péter*) 21
A csontanyagcsere betegségei – Osteoporosis
(*Dr. Szathmári Miklós*) 24
Endokrin hypertóniák korszerű diagnosztikája és
kezelése (*Dr. Tóth Miklós*) 28

13.00–14.00 *Ebédészünet*

14.00–15.30 **Hypertonia – Üléseelnök: Dr. Nagy Viktor**

- A hypertonia kórisméjének alapjai
(*Dr. Barna István*) 33
A hypertonia hatása a szívre és a keringésre
(*Dr. Kiss Róbert Gábor*) 37
A hypertonia kezelésének új megközelítése
(*Dr. Nagy Viktor*) 39

15.30–15.45 *Kávészünet*

15.45–17.15 **Immunológia – Üléseelnök: Dr. Fekete Béla**

- A humán papilloma-vírusfertőzés patogenezeise és
immunológiája (*Dr. Schaff Zsuzsa*) 42
Immunológiai betegségek kórisméjének alapjai
(*Dr. Kalabay László, Dr. Jakab László*) 44
A szisztémás autoimmun betegségek kezelési
lehetőségei (*Dr. Fekete Béla*) 49



PRETANIX®

INDAPAMID SR 1,5 MG

NAPONTA 1 TABLETTA

HATÉKONY VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS AZ EMELKEDETT SZISZTOLÉS VÉRNYOMÁSÚ BETEGEKBEN¹

- 24 órás vérnyomás kontroll napi 1x adagolással, 89%-os T/P arány²
- Progresszív és szignifikáns BKH csökkentő hatás³
- Anyagcsere semlegesség⁴

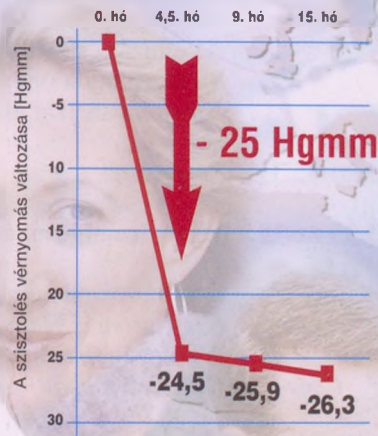
PRETANIX Komb®

indapamide 1.25 mg + perindopril 4 mg

HA A VÉRNYOMÁS MONOTERÁPIÁVAL NEM KONTROLLÁLHATÓ

- Hatékony és biztonságos kezelés a nagy rizikójú betegek számára⁵

Tartós szisztolés vérnyomáscsökkenés¹



Rövidített alkalmazási előírás

Pretanix retard filmtabletta

ATC C03B A11 (1,50 mg indapamid retard filmtablettaként). Terápiás javallata: Esszenciális hypertonia. Adagja naponta 1 tablettát, lehetőleg reggel, nem ésszerégy, vízzel bevéve. Nagyobb adag bevitelével az indapamid antihypertenzív hatása nem fokozható. Az indapamid a natrium reabszorpció gátlása révén, a diurézis vesiculibus proximális szakaszában hat. Az indapamid antihypertenzív aktivitása összefügg az artériás compliance javulásával és az arterioláris és perifériás rezisztencia csökkenésével. Az indapamid csökkentheti a bal kamra hypertrophiát. Rövid-, közép- és hosszútávú vizsgálatok igazolták, hogy az indapamid nem befolyásolja a lipidanyagcserét (trigliceridok, LDL- és HDL-koleszterin), az indapamid nem befolyásolja a szénhidrát anyagcserét még diabéteses hypertoniás betegekben sem. Ellenjavallatok: Szulfonamidokkal ill. a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Súlyos veseelégtelenség. Hepatitis, encephalopathia vagy a májfunkció súlyos zavarai. Hypokalaemia.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Beszűkült májfunkció esetén lassú csoportbeli diuretikumok hepatisis encephalopathiát okozhatnak. Karutlenő kombinációk: Litium. Fokozott óvatosságot igénylő kombinációk: antiaritmiás készítmények, melyek lassúságot okozhatnak; Digoxin. Diuretikum alkalmazása karutlenő terheesség esetén és soha nem alkalmazandó a litológus terheesség oedema kezelésére. Szoptatás alatt alkalmazása nem ajánlott (az indapamid kiválasztódik az anyatejbe). Mellékhatások: A mellékhatások többsége így a kalcium hatások laboratóriumi paraméterek dózistagadó (lásd részletes alkalmazási előírás). Félhasználatosság időtartam: 2 év. Különleges tárolást nem igényel. Csomagolás: 30 filmtabletta PVC/Al fóliafóliákban dobozban. Orvosi rendelvényre kapható gyógyszerkészítmény (V). A forgalomba hozatali engedély jogosultja illetve száma: LFS LABORATORIES SERVIER, ÖGYI-T-6788/01. Az alkalmazási előírás ÖGYI-eng.szám: 2742941/04 (ellenőrzve 2005. május 27). A szőnyegvizuációs alapul elfogadott ára: 1237 Ft, a támogatás összege: 567 Ft, a léhészeti díj: 670 Ft (2008.04.01. i. közzététel alapján). A készítmény alkalmazása előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

Rövidített alkalmazási előírás

PRETANIX KOMB tabletták

30x 1,25 mg indapamid, 4,00 mg perindopril-terc-butilamin tablettaként. ATC kód: C09BA04. Terápiás javallatok: Esszenciális hypertonia kezelésére, azoknak a betegeknek, akiknek a perindopril önmagában nem volt elegendő a vérnyomás beállítására. Hatásmechанизmus: A két hatóanyag (perindopril és indapamid) együttes alkalmazásakor additív vérnyomáscsökkentő hatás érvényesül. Adagolás és alkalmazás: Adagja naponta egyszer egy tablettát Pretanix Komb, lehetőleg reggel, étkezés előtt.

Amennyiben lehetséges, ajánlott a hatóanyagot az egyes összetevőkkel - perindoprilal - egytérű szabottan beállítani. Súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance < 30 ml/min), a készítmény alkalmazása ellenjavallt. Mérsékelt súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance 30-60 ml/min), a maximális dózis naponta egy Pretanix Komb tablettát. Ha a kreatinin clearance 60 ml/min vagy nagyobb, az adagot nem szükséges módosítani. A kezelés során megfelelő gyakorisággal kell ellenőrizni a szérum kreatinin és kálium értékeit. Gyermekkorban a Pretanix Komb nem alkalmazható mivel a tolerálhatósága és a hatékonydózis vonatkozásban sem kombinációban, nincs elegendő klinikai tapasztalat. A készítmény ACE-gátlói tartalmaz ezért alkalmazása terheesség és szoptatás alatt ellenjavallt. Nem ajánlott kombinációk: Litium. Nemkívánatos hatások, mellékhatások a perindopril a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén csökkentheti az indapamid által okozott hypokalaemiát. A Pretanix Komb-ban keletkező 4%-nál észleltek hypokalaemiát (kálium szert < 3,4 mmol/l). Kizárólag orvos rendelvényehez kapható gyógyszer (V). Legfeljebb 30°C-on, eredeti csomagolásban tárolandó. A forgalomba hozatali engedély jogosultja és száma: Les Laboratoires Servier, ÖGYI-T-6831/01. Az alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma: 2006. szeptember 21. A köznyelvű szöveg jogosultja ára: 2062 Ft, a támogatás összege: 1461 Ft, a léhészeti díj: 601 Ft (2008.04.01. i. közzététel alapján). Alkalmazás előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírát!

1. Leonetti G. et al. CMRO 2005;25(1):37-46
 2. Ambrosioni E, Salari M, Degauite JP. J Hypertension 1998;16:1677-1684
 3. LIVE study Gosse P, Guez D, Guéret P, et al. J Hypertens 1998;16:531-535

4. Mallon JM, Asmar R, Ambrosioni E, et al. Arch Mal Colur Vaiss 1996; 89:27-38
 5. PROGRESS study Lancet 2001; 358:1033-1041.

1 tabletták naponta

Lezárás dátuma: 2008.01.10.

08 PTXK



2008. október 2., csütörtök

9.00–11.00 **Gastroenterológia – Üléelnök: Dr. Tulassay Zsolt**

Savfüggő kórképek korszerű kezelése (Dr. Hersényi László)	53
Gyulladásos bélbetegségek kezelése (Dr. Miheller Pál)	57
Coeliakia (Dr. Juhász Márk)	61
A vékonybél egyéb betegségei (Dr. Beró Tamás)	65
A pancreasbetegségek interdiszciplináris megközelítése (Dr. Langer Róbert)	72

11.00–11.30 *Kávészünet*

11.30–13.00 **Hepatológia – Üléelnök: Dr. Szalay Ferenc**

Nem alkoholos steatohepatitis (Dr. Szalay Ferenc)	75
Vírushepatitisek diagnosztikája és kezelése (Dr. Werling Klára)	77
A májcirrhosis szövődményei (Dr. Szalay Ferenc)	81

13.00–14.00 *Ebédészünet*

14.00–15.20 **Elkülönítő kórisme egyes kérdései – Üléelnök: Dr. Rácz Károly**

Az elhízás és elkülönítő diagnózisa (Dr. Békési Gábor)	86
Mellkasi fájdalom elkülönítő kórisméje (Dr. Andréka Péter)	92
Amyloidosis (Dr. Múzes Györgyi)	94

15.20–15.35 *Kávészünet*

15.35–16.15 **Vénás tromboembólia – Üléelnök: Dr. Losonczy Hajna**

A vénás tromboembólia epidemiológiai adatai a belgyógyászati betegek körében (Dr. Losonczy Hajna)	97
A belgyógyászati betegek vénás tromboembólia profilaxisa – klinikai tapasztalatok (Dr. Járai Zoltán)	100

16.15–17.15 **Képalkotó eljárások a belgyógyászatban – Üléelnök: Jakab Zsuzsa**

Az ultrahangvizsgálat távlati (Dr. Jakab Zsuzsa)	104
Képalkotó eljárások a belgyógyászatban: PET-CT (Dr. Györke Tamás)	109
A májkeringés non-invazív vizsgálata (Dr. Székely György)	115

2008. október 3., péntek

9.00–11.00 **Kardiológia – Üléelnök: Dr. Merkely Béla**

Akut coronaria szindróma (Dr. Becker Dávid)	118
Szívritmuszavarok (Dr. Merkely Béla)	121
A krónikus szívelégtelenség és gyógyszeres kezelése (Dr. Nyolczas Noémi)	125
Szívelégtelenség nem gyógyszeres kezelése (Dr. Apor Astrid)	128

11.00–11.30 *Kávészünet*

11.30–13.00	Genetika – Üléselnök: Dr. Igaz Péter	
	Bevezetés a klinikai genetikába (Dr. Beke Artúr)	130
	Genetikai tanácsadás, kockázatfelmérés (Dr. Gundy Sarolta)	134
	Onkogenetika (Dr. Igaz Péter)	137
13.00–14.00	<i>Ebédészünet</i>	
14.00–15.30	Nefrológia – Dr. de Châtel Rudolf	
	Glomeruláris és tubuláris vesebetegségek diagnosztikája (Dr. Barna István)	140
	A krónikus vesebetegség progressziója (Dr. Tislér András)	144
	Az uraemia tünetei és kezelése (Dr. Deák György)	148
15.30–15.45	<i>Kávészünet</i>	
15.45–16.30	A reumatológia aktuális kérdései – A köszvény diagnózisa és kezelése (Dr. Géher Pál) . . .	153
16.30–17.00	Klinikofarmakológiai alapismeretek (Dr. Kapocsi Judit)	156

2008. október 4., szombat

9.00–11.00	Onkológia – Üléselnök: Dr. Sréter Lídia	
	Fájdalomcsillapítás az onkológiában (Dr. Embey-Isztin Dezső)	161
	A nukleáris medicina diagnosztikai módszerei az onkológiában (Dr. Szilvási István)	164
	A gyomorrák onkológiai kezelése (Dr. Dank Magdolna)	168
	A célzott onkológiai kezelés újabb eredményei (Dr. Sréter Lídia)	173
11.00–11.30	<i>Kávészünet</i>	
11.30–12.45	Határterületi kérdések – Üléselnök: Dr. Halmos Tamás	
	A méhnyakrák elleni védőoltással kapcsolatos gyakorlati kérdések (Dr. Koiss Róbert)	177
	Szamárköhögés volt, van! ... Lesz? (Dr. Kulcsár Andrea, Dr. Kalácska Judith)	179
	Az inzulinrezisztencia csökkentése oki terápiával (Dr. Halmos Tamás)	181
12.45–13.45	<i>Ebédészünet</i>	
13.45–15.00	Infektológia – Üléselnök: Dr. Ludwig Endre	
	Hazai rezisztenciaviszonyok, és ami ebből következik (Dr. Székely Éva)	185
	Súlyos infekciók antibiotikumkezelése (Dr. Ludwig Endre)	187
	Az otthon szerzett tüdőgyulladás (Dr. Prinz Gyula)	190
15.00–15.15	<i>Kávészünet</i>	
15.15–17.30	Diabetológia és lipidanyagcsere – Üléselnök: Dr. Karádi István	
	Az 1-es típusú diabetes mellitus modern szemlélete (Dr. Hosszúfalusi Nóra)	193
	Új terápiás lehetőségek 2-es típusú diabetes mellitusban (Dr. Pánczél Pál)	200
	Az elsődleges obesitas (Dr. Palik Éva)	207
	A hyperlipidaemiák korszerű kezelése (Dr. Böröcz Zoltán)	211
	Kardiometabolikus kockázat (Dr. Karádi István)	216
17.30	Zárszó	

A VASANYAGCSERE KLINIKAI VONATKOZÁSAI, VASHIÁNY, HAEMOCHROMATOSIS

Dr. Egyed Miklós

Kaposi Mór Oktatókórház, Veszprém

A humán szervezet alapvető biokémiai reakcióihoz vasra és annak biztonságos használatára van szükség. Kémiai tulajdonságai, elektronburkának szerkezete különösen alkalmassá teszik oxidációs-redukciós folyamatok katalízisére (1. ábra).

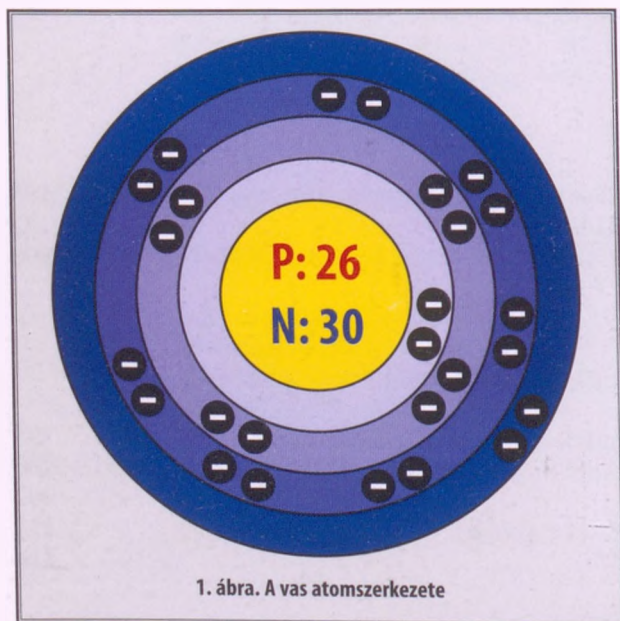
Az oxidatív anyagcsere enzimeiben központi szerepe van. Az oxigénnel való robbanásszerű vegyülése tette lehetővé a magasan differenciált szervezetek létrejöttét azáltal, hogy nagy mennyiségű oxigén kötése, szállítása és a szövetek közelében való leadása lehetőségessé vált. Felhasználását szolubilitási és toxicitási problémák nehezítik. Emiatt szállítása fiziológiás körülmények között szinte kizárólagosan fehérjékhez kötve történik, a szabaddá váló vas erősen mérgező. Biológiai membránokon való átjutása általában speciális „kapufehérjét” (ferroportin), valamint oxidációs-redukciós folyamatot, azaz elektroncserét igényel, ez utóbbit gyakran a réz biztosítja. A vasanyagcsere emiatt több ponton a rézhez kapcsolt.

A vasanyagcsere több ponton az immunrendszerhez kötődik. A vas alapvetően fontos baktériumok és egyéb fertőző ágensek életműködéséhez, és az immunrendszerünk vasanyagcserét befolyásoló működése talán arra irányul, hogy fertőzés esetén a baktériumok ne tudjanak a humán szervezet vaskészletéhez hozzáfutni. A szervezet vaskészletének

döntő hányada hem-vas formájában létezik és az oxigén szállításában, tárolásában van döntő jelentősége. A kataláz és peroxidáz enzimekben a H_2O_2 degradációjában, az akonitázban a trikarboxilsav-ciklusban, a ferrokeletázban a hem szintézisében, a citokrómokban az elektrontranszportban vesz részt. A felnőtt férfi szervezete 50 mg/ttkg, a nőé 35 mg/ttkg vasat tartalmaz.

A vasanyagcsere fontos lépései: duodenális abszorpció, macrophag-recirkuláció, plazmatranszport, sejtek vaskészlete, hem-szintézis, vasraktározás

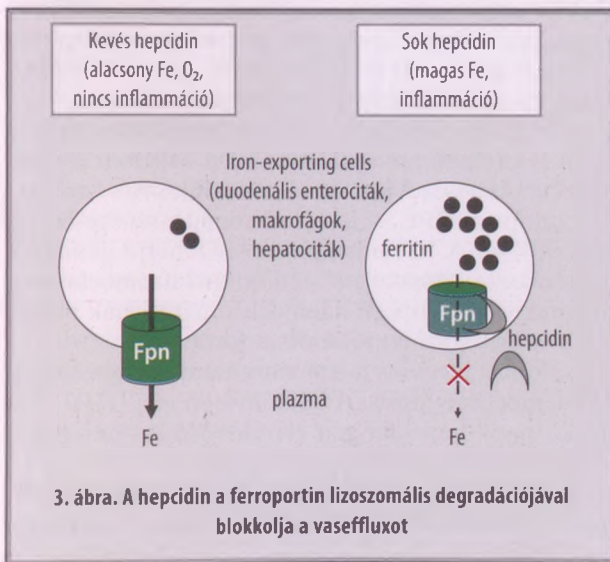
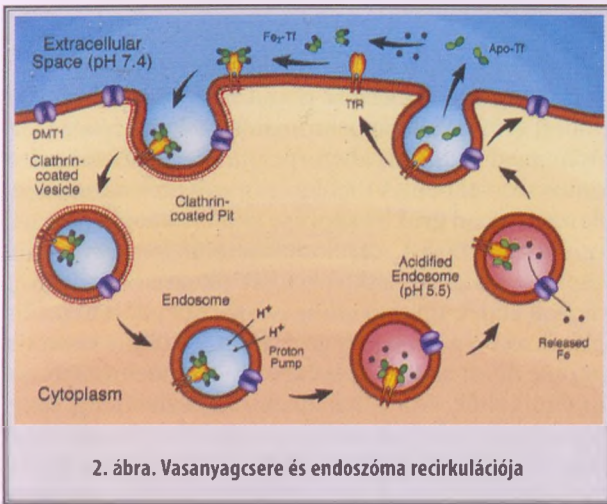
1. A vas felszívódása szinte kizárólagosan a duodenális enterocitákban történik, mert a savas környezet és a felszívódásért felelős struktúrák itt találhatóak. Felnőtt férfiban 1 mg a napi újonnan felszívódott vas, fertilis korú (menstruáló) nőben 2 mg. A napi vasforgalomnak csak mintegy 5%-a az újonnan felszívódott vas, a többi az előregedett vörösvérsejtek macrophagokban történő lebomlása során felszabaduló hem-vas recirkulációja.
2. 1 g hemoglobin 1 mg vasat tartalmaz, így a keringő vérünkben 1800–2400 mg vas található. Másodpercenként 2 millió előregedett vörösvérsejtünk bomlik le, zömében a lép és a csontvelő macrophagjaiban. A hem protoporfirin vázából a vas szabaddá válik és a molekula vas nélküli maradéka bilirubin formájában a vérbe kerül. A macrophagokból a vas hosszabb-rövidebb idő után felszabadul, transzferrinhez kötődik és a felhasználó sejtekhez – zömében erythroid elemekhez – kerül. A napi szükséglet döntő része, 95%-a recirkulál.
3. A vas a vérplazmába kerül, ahol a transzportfehérjéhez, a transzferrinhez kötődik. A transzportvas mennyisége rendkívül kicsi, fiziológiás körülmények között 3 mg, amely a szervezet közel 5000 mg teljes vastartalmának alig fél ezreléke. A napi 20–25 mg-os szükségletet a 3 mg-os transzportmennyiség úgy tudja kielégíteni, ha egy nap folyamán 7-8 alkalommal veszi fel és adja le a vasat az adott transzferrin-molekula, vagyis a transzport átlag 3 órás periódusokban történik. A vastranszport blokkolása a legfontosabb szabályozó hepcidin által egy óra alatt



1. ábra. A vas atomszerkezete

30%-kal is képes csökkenteni a transzportvas mennyiségét, és ezáltal az érő erythroid elemek vassal való ellátását.

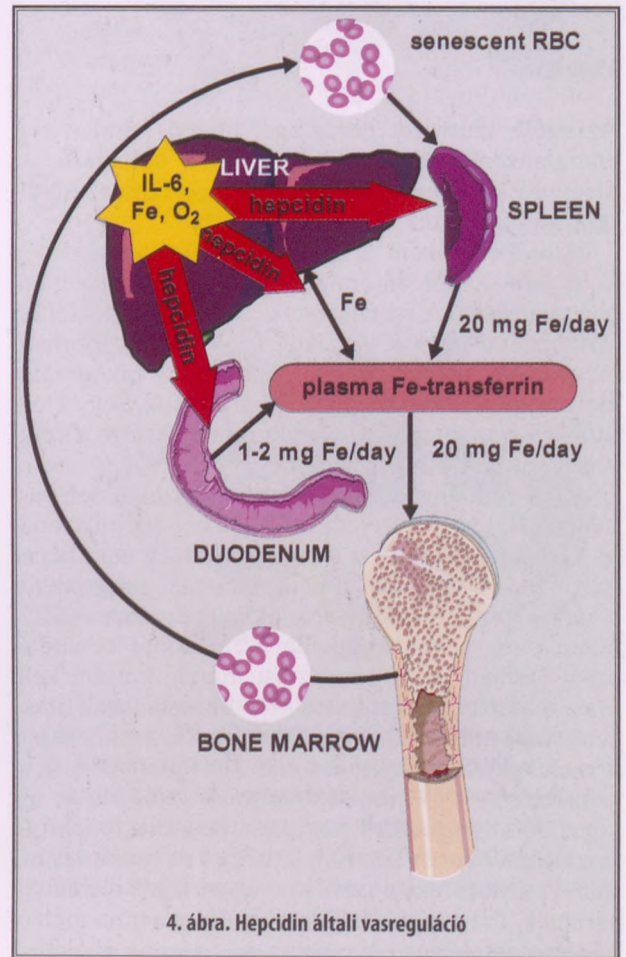
4. A sejtek vasfelvétele speciális folyamat (2. ábra). A vassal töltött transferrinnek a TFR-hez kötődését receptor-mediált endocytosis követi, amely a klatrin-borított hólyagocska invaginációjával kezdődik. A citoplazmába került vezikulába protonok lépnek be és ezáltal a pH 5-6 közé csökken. A savas környezet kiűzi a vasat a transferrinből, és erős apotranszferrin-transzferrinreceptor kötődést hoz létre. A felszabaduló ferri (Fe^{3+}) vasnak ferro (Fe^{2+}) formává kell redukálnia. A vas leadása után a vezikula a sejt felszínére kerül, ahol a pH 7,4 közegben az apotranszferrin leválik a receptorról. A normoblaszt vasfelvételét a hem bioszintézise határozza meg. Az intracelluláris hem mennyiségének csökkentése a sejt vasfelvételének fokozódásához, a hem-szint emelése, a vasimport csökkenéséhez vezet.



5. Hem-szintézis: szinte minden sejtünkben történik. Kitüntetetten fontos a májsejtek és főként az érő erythroid elemek hem-szintézise.
6. Az intracelluláris térben a vas szabadon is elhelyezkedhet, de gyökindukáló hatása miatt nagyon toxikus. Létezik egy átmeneti tárolási forma, amelyet „labile iron pool”-nak neveznek, amit a vas a raktárakba való kerülése előtt, ill. abból való kilépése során érint. Fontos komponens, mert a vas sejtben belüli hatásai, a vasforralom szabályozása döntően rajta keresztül történik. Az igazi „raktárvas”-nak két formája van: a ferritin és a hemosziderin. A ferritin-molekula négylevelű lóhere megjelenést mutat. Egyetlen gömb szerkezetű ferritin-molekula elméletileg 4500 vasatom tárolására képes, de a gyakorlatban 2000 alatti vasat tartalmaz.

A vasháztartás szabályozása

A fő szabályozó hormon, a hepcidin 25 aminosavból álló polipeptid molekula, 8 ciszteint tartalmaz, és ezek 4 diszulfid-hidat létrehozva kissé „létraszzerűvé” teszik a szerkezetét. Elsősorban a májsejtekben termelődik, de fertőzésekben a neutrophilekben és macrophagok-



ban is. Súlyos juvenilis haemochromatosisban a hepcidin gén homozigóta destrukcióját igazolták, ezzel bizonyították centrális szerepét a vasháztartásban. A hepcidin fokozott expressziója vashiányt okoz, azáltal, hogy blokkolja a duodenumból való felszívódást, a macrophagokból történő recirkulációt, a placentáris vastranszportot. A hepcidin eltérő sejteken kifejtett hatását azonos mechanizmussal hozza létre, a legfőbb vasexporter fehérjének, a ferroportinnak (Fpn) a megkötésével és degradációjával (3. ábra).

A duodenális enterocita bazolaterális membránján így szabályozza a sejt felszívott vastartalmának a vérbe való belépését, valamint a lép macrophagjainak lizoszómáiban a vörösvérsejtek lebontásából származó vas recirkulációját (4. ábra).

A hepcidin felfedezése előtt is ismert volt, hogy a gyulladáshoz vezető folyamatok a vas homeosztázisát erősen befolyásolják. Ma azt gondoljuk, hogy ez is a hepcidin szabályozásán keresztül valósul meg. Klinikai adatok bizonyítják, hogy a hepcidin expresszióját a plazma vasszintjének változásai, a hypoxia és az inflammatorikus folyamatok befolyásolják.

A hepcidin-expresszió zavarának meghatározó szerepe van haemochromatosisban. Az utóbbi évek új ismeretei a hemojuvelin és a 2. típusú transferrinreceptor szabályozó szerepére utalnak egy máig még nem teljesen tisztázott módon.

Vashiány

Az egész szervezet betegsége, hiszen minden sejt energianyerése károsodik, a hám, a kültakaró, az idegrendszer érintettsége mellett leginkább az erythropoiesis károsodik.

Másodpercenként 2 millió új vörösvérsejtünk lép ki a csontvelőből. 48 óráig még reticulocytá formájában található. A reticulocyták csökkent hemoglobintartalma tartható a vashiány legkorábban mérhető megbízható jelének. A reticulocytá 28 pikogramm alatti hemoglobintartalma arról árulkodik, hogy a legutolsó 3-5 napban már nem állt rendelkezésre a szükséges vasmennyiség. Azt, hogy a felszívódás zavara (primer vashiány, PID), vérvesztés (szekunder vashiány, SID) vagy a transzport blokkolása (funkcionális vashiány, FID) áll-e fenn, ez az érték nem képes megmondani, de ha a reticulocytaszám nagy, akkor a legvalószínűbb, hogy tartós okkult vérvesztés (SID) állhat fenn. Vasat leginkább vérrel lehet veszíteni, tehát vashiánynál a vérvesztést mindig kutatni kell. Ha a transferrin-szaturáció 16% alá esik (csak kevesebb mint minden 6. transferrin szállít vasat) akkor a csontvelő vasszükséglete már kielégítetlen, a hem szintézise és a globulináncok képzése csökken, az így képződött vörösvérsejt mikrocitotikus és hypochrom lesz. Korábban azt gondoltuk, hogy a szövetek vastartalmú enzimeit csak a vashiány súlyos, késői formában sérülnek, ma azt gondoljuk, hogy az anaemia mértékének megfelelően. A vashiányos anaemia általában

hosszú periódusú negatív vasforgalmat követően alakul ki. A test teljes vastartalmának csökkenése fontos folyamatokat indít el. Először a májsejtek, csontvelő, lép, máj macrophag raktárjai ürülnek ki. A raktárak kiürülése után a transzportált (plazma) vas is csökkenni kezd, ezáltal a legfőbb felhasználó, a csontvelő ellátása elégtelenné válik ahhoz, hogy kellő mennyiségű hemoglobint képezzen. A hosszú folyamatban 3 fontos állapotot különíthetünk el:

1. prelatens vashiány: a raktárak eltűnése, a szérumferritin csökkenése jellemző;
2. latens vashiány: a raktárak kimerültek, de a vér hemoglobintartalma még normálértékű, csökken a transferrin-szaturáció, emelkedett a transferrin, emelkedett a vörösvérsejtek szabad protoporfirinje, és emelkedett a szolubilis transferrinreceptor mennyisége (sTFR);
3. manifeszt vashiány: mikrociter anaemia észlelhető, a vastartalmú enzimek funkciózavara áll fenn (1. táblázat).

Haemochromatosis

A haemochromatosis a leggyakoribb genetikus hátterű betegség, kaukázusi populációban minden 200. embert érinti. A haemochromatosis a szükségletet tartósan meghaladó vas abszorpciója és depozíciója életfontos szervekben. A többletvas a szövetek mérgezését okozza szabad gyökök képzése által. A haemochromatosis májcirrhosist, cardiomyopathiát, endokrin szövetek és ízületek destrukcióját okozza. A betegség klinikai képét, típusait eddig is ismertük, de a hepcidin felfedezése és a vasanyagcserében betöltött centrális szerepe miatt az elmúlt években a haemochromatosis újraértékeltek. Ma a haemochromatosis eddigi meghatározását helyes legalább gondolatban kiegészíteni azzal, hogy a fokozott enterális vasfelszívást a hepcidin tényleges vagy funkcionális hiánya okozza, tehát az abszorpció fokozódása csak másodlagos (5. ábra).

A hepcidinexpresszió csökkenése, a molekulát funkcionálisan károsító mutációk és a ferroportin mutált (működésképtelen) formái vezetnek a hepcidin hatásának csökkenéséhez – haemochromatosishoz.

A haemochromatosis ezért ma legalább 4 altípusra lehet felosztani, amelyek közül 3 a hepcidin szisztémás csökkenésével jár. Az ajánlott felosztás szerint:

1. altípus: HFE – haemochromatosis. Az összes eset 90%-a. A haemochromatosis fehérje génmutációja okozza, „klasszikus” felnőttkori haemochromatosisnak vagy 1. típusú haemochromatosisnak hívják. Csak a kaukázusi populációban fordul elő.
2. altípus: juvenilis haemochromatosis vagy 2. típusú haemochromatosis. A hemojuvelin gén (HJV) 2 A típus vagy a hepcidin gén (HAMP) 2 B típus mutációja.
3. altípus: 2-es típusú transferrinreceptor (2-TFR) mutációja. Klinikailag a HFE haemochromatosisal egyezik.

4. altípus: ferroportin gén (SLC 40A1) mutációja: általában alacsony transferrinszaturáció és a macrophagokban durva vaslerakódás jellemzi.

1. táblázat. A vashiány okai

1. Csökkent felszívódás (PID)

- csökkent bevitel
 - vegetáriánus diéta
- elégtelen felszívódás
 - „achlorhydria”
 - reszekált gyomor
 - „coeliakia”
 - duodenális „bypass”
 - gyomor-pH-t emelő szerek
 - tannin, korpa

2. Fokozott vasvesztés (vérzés, haemoglobinuria) (SID)

- gasztrointesztinális vérzés
 - hiatus hernia
 - nyelőcsővarix-ruptura
 - ulcus pepticum
 - malignomák
 - haemorrhoidok
 - arteriovenosus fisztulák
 - inflammatorikus bélbetegségek
 - divertikulózisok, szalicilátok
 - bélférgesség
- urogenitális vérzés
 - menstruációs vérzés
 - urogenitális daganatok
- egyéb vérzések
 - orrvérzés
 - „herediter teleangiectasia” (Osler-kór)
 - önvéreztetés
 - „bronchiectasia”, tuberculosis
 - pulmonáris haemosiderosis
- haemoglobinuria
 - „paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria” PNH
 - intravazális haemolysis, TTP, HUS
 - sportolók extrém terhelése okozta mechanikus haemolysis
 - műbillentyű vagy „paravalvularis leak” okozta mechanikus haemolysis

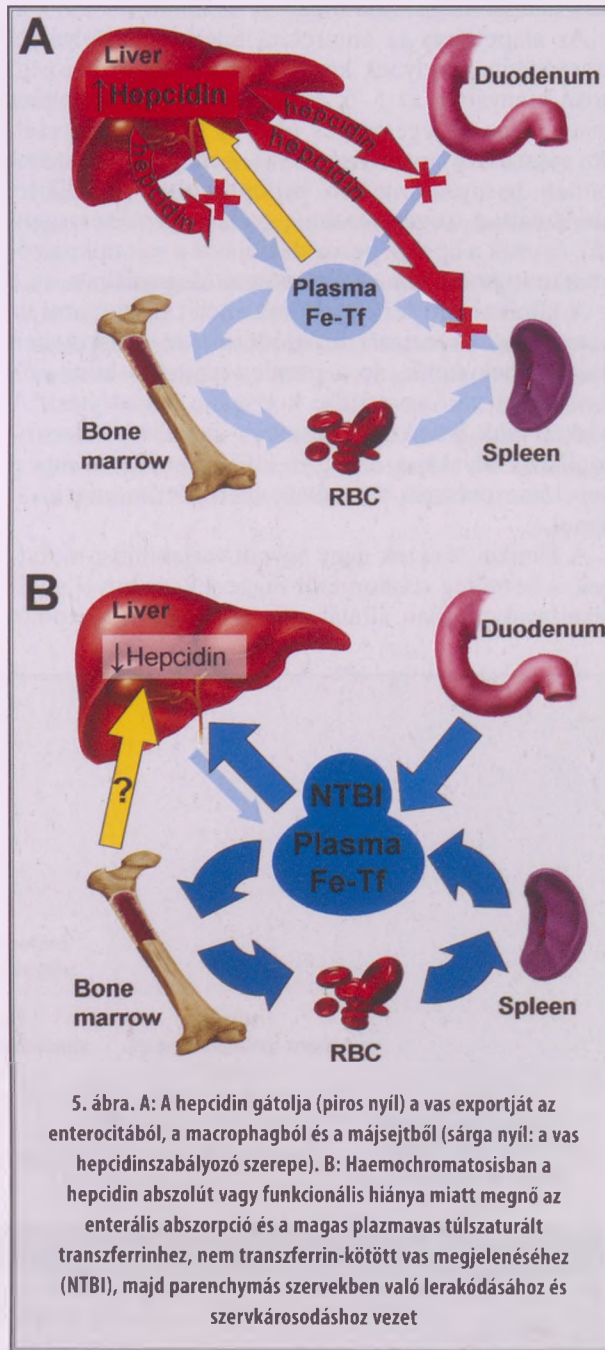
3. Fokozott felhasználás (serdülőkor, terhesség, szoptatás)

4. Az erythroid progenitorok rossz vasellátása – transferrinhiány, transferrinreceptor-ellenes antitestek

5. Abnormális vasforgalom

- „Cöruoplazmin, hephaestin” hiány
- Ferroportinmutáció következtében létrejött haemochromatosis

A betegség több ezer éve a keltákban bukkant fel, három fő tünetének a bőr bronzszerű elszíneződését, diabetes mellitust és a máj hipertrófiás cirrhosisát tartották. 1889-ben *von Recklinghausen* nevezte el haemochromatosisnak. 1974-ben autoszomális-recesszív öröklésmenetet, a HLA-A3 antigén nagy gyakoriságát igazolták, majd ezt a 6-os kromoszóma rövid karján lokalizálták. 1996-tól a HLA-A és HLA-B lokuszai között találták meg a lokuszát, és a HFE nevet kapta. A molekula erős homológiát mutat a HLA antigének nehézláncával, velük egyezően membránhoz kötött és a kötést béta-2-mikroglobulin teszi lehetővé. A



HFE-béta-2-mikroglobulin komplex a sejtmembrán transferrinreceptorainak transferrinhez való affinitását csökkenti nagyon jelentősen, ezáltal a sejtek vasfelvételét gátolja. A duodenális boholysejtek progenitoraiban és a retikuloendoteliális rendszer sejtjein expresszálódik. Pontos hatásmechanismusát ma sem ismerjük. A béta-2-mikroglobulin kötéshez, és ezáltal a molekula stabilizálásához diszulfidhíd szükséges, amelyet a haemochromatosis mai vizsgált eseteinek zömében egy pontmutáció (845G-A a 4. exonban) a 282 ciszteint tirozinra (C282Y) cserélve megsemmisít. Az instabil molekula elveszíti a TFR-blokkoló funkcióját és a napi szükségletet jelentősen meghaladó vasfelszívódás indul meg.

Az alapeltérés az enterocita fokozott vasfelvétele és exportja, amelynek következtében egyéb károsító noxa hiányában az 5.-6. évtizedre éri el a szervezet vastartalma az egészséges (4-5 g) közel tízszeresét. Az exszcesszív mennyiségű vas a májban, szívizomzatban, hasnyálmirigyben, hypophysisben rakódik le, ahol szabad oxigéntartalmú gyökök képzését segíti elő, és ezek a lipidek peroxidációjával a sejt mikroszómáit, mitokondriumait, lizoszómáit degradálják.

A klinikai kép férfi predomanciát mutat, ami az autoszomális-recesszív öröklődésment ismeretében meglepőnek tűnik, de a premenopauzális korú nők rendszeres vér/vasvesztése korrigálja a vastöltést. A kórkép csak homozigóta esetben alakul ki, heterozigótában csak akkor, ha egyéb HFE-mutációval vagy a hepcidinexpresszió zavarával, ferroportinmutációval társul.

A klinikai tünetek nagy egyedi variabilitást mutatnak, a betegség stádiumától függenek, és mivel a klinikai gyakorlatban általában a felfedezett, igazoltan

beteg családtagjait is vizsgáljuk, természetesen attól, hogy betegről vagy szűrt rokonáról van-e szó. A szűrővizsgálatokkal kiemelték 90%-a még tünetmentes. A már igazolt betegek 50%-a hasi fájdalomra, erőtlenségre, letargiára, 30-40%-a impotenciára, palpitációra panaszkodik és néhányan fogyásra. A vizsgálatok bőrpigmentációs eltérést, ízületi problémákat, hepatomegaliát, a májenzimek emelkedését igazolják. A májbiopszia cirrhosist, a vastartalom jelentős fokozódását bizonyítja. Diabetes, cardiomegalia, hypogonadismus alakulhat ki. Fontos diagnosztikus lehetőség a májbiopszia és a máj MRI-vizsgálata. Fiatal homozigótában, ha a ferritinszint nem magas, normális szöveti képet látunk. Ha már emelkedett a szérumszint, akkor általában a májsejtekben is megnőtt a lerakódott vas mennyisége, az MRI is emelkedett vasat igazol. Az 50 év körüli férfiak májbiopsziája már cirrhosist igazol. A férfi betegek 90%-ának betegsége felfedezésekor már cirrhosisa lehet, nőknél ez szinte elhanyagolható. A cirrhosis kialakulása a vas mennyiségétől függ, és akkor várható, ha az 1 g májszövetbe lerakódott vas meghaladja a 22 mg-ot (2,2%!). A cirrhosisos betegek 10-30%-ában hepatoma alakul ki (6. ábra).

A kivizsgálás algoritmus

Ténykedésünk kettős: a betegséget verifikáljuk és a már lerakódott vasmennyiséget, illetve a szöveti károsodásokat is összegezzük.

1. Klinikai jelek: asthenia, arthropathia, impotencia, bőrpigmentáció, hepatomegalia, cirrhosis, diabetes, cardiomyopathia, ferritinszint emelkedése.

C282Y homozigótáság, egyéb eltérés nélkül (normál plazma-transzferrinszaturáció és ferritin)	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%		Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%		Klinikai jelek, amelyek az életminőséget rontják (QL)	Klinikai jelek, amelyek életminőséget rontják (QL)	Manifeszt szervfunkciós zavarok, melyek korai mortalitásra (vital risk) utalnak, (cirrhosis, hepatoma, diabetes, cardiopathia).
	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%			
	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%	Emelkedett plazma-transzferrinszaturáció >45%	Emelkedett ferritin: férfi >300 mg/l, nő >200 mg/l	Emelkedett ferritin: férfi >300 mg/l, nő >200 mg/l	Emelkedett ferritin: férfi >300 mg/l, nő >200 mg/l
	C282Y homozigótáság	C282Y homozigótáság	C282Y homozigótáság	C282Y homozigótáság			
0. stad	1. stad	2. stad	3. stad	4. stad			

6. ábra. A haemochromatosis stádiumai

2. Transzferrinszaturáció: általában 80% feletti. Ma is igen fontos, mert a legkorábbi laborlelet. CRP-vel együtt végézzük, az inflammatoros reakció kizárására (ferritin is!).
3. HFE genetikai szűrés, a homozigótást is igazolni kell (C282Y/C282Y), ha ez igazolódott, egyéb diagnosztikus módszer nem kell.
4. A vastültöltődés meghatározása: szérumferritin-meghatározás – arányos a test vastöbblétével. 500 mg/l alatt enyhe, 500–1000 mg/l között mérsékelt, 1000 mg/l felett súlyos a vasexszcessus!
5. Stádium- és fenotípusvizsgálat, hogy a kezelés és követés lehetőségeit meghatározzuk.

A vizsgálatok jelentős része nem specifikus HFE haemochromatosisra, ezért értékelésük további magyarázatra szorul.

A kezelés lehetőségei

Általában a „vérrel vasat” elv érvényesül, tehát ma is elsődleges beavatkozás a vénaszekció. A vérlebocsájtásokkal 50 mg/l körüli ferritinszintet ajánlott elérni. A betegség 2. stádiumában meg kell kezdeni, ha lehet, hetente 400-500 ml egyszeri mennyiséggel folytatni a ferritin-célérték eléréséig. A vénaszekciókat 110 g/l Hb alatt nem szabad folytatni. Ha elértük az 50 µg/l ferritinértéket, akkor a fenntartó vérlebocsájtás 1–4 havonta történhet. A ferritinszint ellenőrzése minden második vénaszekciónál szükséges, a Hb-t lehetőleg a beavatkozás előtt közvetlenül mérjük. A rendszeresen

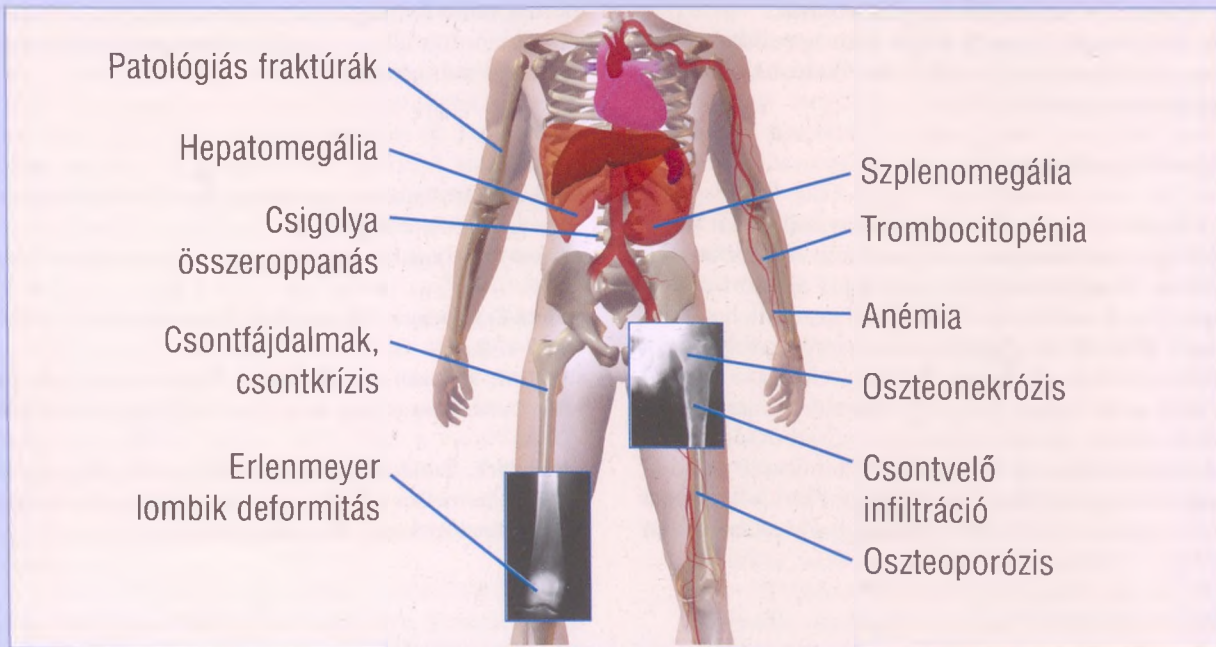
végzett vérlebocsájtások hatására a májenzimek normalizálódnak, a bőr pigmentációja csökken, az ízületi panaszok is javulhatnak, de a beteget fel kell világosítani, hogy minden tünet nem regrediálhat, hogy a hepatoma veszélye fennáll, a diabetes sem reverzibilis. Sajnos a ferroportineltérés eleve anaemiával jár és ott a vérlebocsájtásnak nincs szerepe, szubkután dezferoxamin-infúziók adása megkísérélhető.

Új lehetőséget kínál a deferazirox. A vizsgálatok szerint hosszú távon problémát okozó mellékhatásai nincsenek, így a vénaszekciók alternatívája lehet már az indukciós fázisban is, a target 50 µg/kg ferritinérték elérése utáni fenntartó kezelésben könnyen kiválthatja a phlebotomiákat. A gyógyszer nagyon ígéretesnek látszik és már elérhető.

Irodalom

- **Chisholm M:** Tissue changes associated with iron deficiency. Clin Haematol 1973; **2:** 303-321.
- **Egyed M:** A vasanyagcsere és betegségei. Semmelweis Kiadó. 2007.
- **Finch C:** Regulators of iron balance in humans. Blood 1994; **84:** 1697-1702.
- **Ganz T:** Hpcidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. Hematology ASH. Education Program Book, 2006; 29-36.
- **Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al.:** Hpcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004; **306:** 2090-2093.

Több szervrendszert érintő károsodás a Gaucher kór I típusában bármely életkorban megjelenhet



Gaucher betegség

- Progresszív, több szervrendszert károsító, krónikus lizoszomális tárolási betegség
- Egyszerű vérvizsgálattal kimutatható
- Évtizedekkel megrövidítheti az életet
- Kezelhető

genzyme

Genzyme Europe B.V. Képviselet
1124 Bp., Apor Vilmos tér 25-26.
Tel: (1) 310 74 40, Fax: (1) 310 74 41

Rövidített Alkalmazási Előírás

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Cerezyme 200 E per oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg Cerezyme 200 egységnyi* imiglucérazt tartalmaz.

4.1 Terápiás javallatok

A Cerezyme (imiglucéraz) olyan bizonyítottan diagnosztizált, nem neuropátiás (1. típus), vagy krónikus neuropátiás (3. típus) Gaucher-kórban szenvedő betegek hosszan tartó enzimsubstitúciós terápiájára javallott, akiknél a betegség klinikailag jelentős, nem neurológiai tünetekkel jelentkezik.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A terápiát a Gaucher-kór kezelésében gyakorlott orvosnak kell felügyelni. Feloldást és hígítást követően a készítményt 1-2 óra alatt intravénás infúzió formájában kell bejuttatni. A kéthetente egyszer adott, testsúly-kilogrammonkénti 60 E kezdeti adag a terápia első hat hónapja alatt a hematológiai és a viszerális tünetek javulásához vezetett, a további folyamatos alkalmazás pedig vagy megakadályozta a csontbetegség progresszióját, vagy annak javulását eredményezte.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény halóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Általános tünetek: mellkasi diszkomfort, láz, hidegrázás, fáradtság [ritka]. Légzőszervi rendellenességek: respirációs tünetek [gyakori]. Gyomor-, bélrendszeri rendellenességek: hányinger, hányás, hasmenés, hasi görcsök [ritka]. Központi és periférikus idegrendszer: fejfájás, szédülés [ritka]. Szív- és érrendszeri rendellenességek: cyanosis, hypotensio, tachycardia [ritka]. Bőr és bőrfüggelék: urticaria/angioedema, pruritus, bőrpír [gyakori]. Érzékszervi: az arc kipirulása [ritka]. Alkalmazás helyén fellépő rendellenességek: kellemetlen érzés, égő érzés, duzzadás, sterilitágy [ritka].

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üvegek 2 év.
6.4 Különleges tárolási előírások
2°C és 8°C közötti hőmérsékleten [hűtőszekrényben] tárolandó.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Genzyme Europe B.V., Goormeer 10, NL-1411 DD Naarden, Hollandia.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/97/053/001-002
Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

Amikor a Gaucher betegség gyanúja felmerül Önben, mint lehetséges diagnózis, végeztesse el egy egyszerű enzimtesztet is a tervezett laborvizsgálatokon túl.



Glucocerebrosidase enzyme activity assay

A MIELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK KORSZERŰ DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

Dr. Demeter Judit

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

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

A krónikus mieloproliferatív megbetegedéseken belül myelodysplasia-szindrómában (MDS) a különböző cytopeniák hátterében morfológiailag jelentős a dysmyelopoiesis (dysgranulopoiesis, dyserythropoiesis és megakaryocita-dysplasia morfológiai jeleivel a csontvelőben), míg az ún. klasszikus mieloproliferatív megbetegedésekben (polycythaemia vera, esszenciális thrombocythaemia, krónikus mieloid leukaemia és krónikus idopathiás myelofibrózis) a perifériás vérben (és a csontvelőben) egy vagy több mieloid sejt-féleség expanziója észlelhető.

A fejlődés fő iránya általában a mieloid megbetegedések minél pontosabb genetikai definíciója. A mieloproliferatív betegségek 2001-es WHO felosztásához képest a 2008. évi felosztási javaslat (1. táblázat) a krónikus mieloproliferatív betegségek fogalom helyett a mieloproliferatív neoplasia elnevezést használja, és előkészít egy új, az egyes entitások molekuláris patogenezisének alapuló felosztást. Belgyógyászati szempontból két fő tényezőt emelnek ki: az egyik a családi anamnézis felvételének jelentősége, a betegség családi halmozódásának kérdése, a másik, hogy hematológiai centrumban kell-e gondozni a beteget. A csontvelő-aspirátum és crista-biopsziás minta (citomorfológia és hisztológia, immunhisztokémia, metafázis-citogenetika, fluoreszcens in situ hibridizáció [FISH] és molekuláris biológia) és a klinikum összehangolt értékelése a klinikus hematológusokból és a hematopatológiai centrum tagjaiból álló team feladata.

Kezelési szempontok heveny mieloid leukaemiában

A beteg életkora döntő szerepet játszik, ettől is függ, hogy elviseli-e a beteg az indukciós kezelést, törekedhetünk-e komplett remisszióra, fiatal, 60 év alatti, sok centrumban 70 év alatti vagy akár 80 év alatti betegeknek kombinált kemoterápiát adunk általában egységesen 7+3 séma szerint (7 napig folyamatos citozin-arabinozid infúzió és ezen belül 3 napig ant-

raciklininfúziós kezelés), majd ha a kialakuló csontvelő-apláziát követően a normális hemopoiesis regenerálódik, vagy egy újabb indukciós kezelés, illetve 3 vagy 4 ciklus posztremissziós kezelés következik (nagy adag citozin-arabinozid infúziós adásával). Átütő és elérhető új kezelési lehetőség csak a heveny mieloid leukaemia promyelocytás típusában van (M3: a csupa transz reténsav [ATRA] a kóros sejtek differenciációját segíti elő, de ezt is kemoterápiával kell kombinálni). Létezik a CD33 mieloid antigén ellen irányuló monoklonális antitest, a gemtuzumab-ozogamicin, de ennek helyét a kezelésben még vizsgálják. Idős (60 feletti, 70 feletti? 75 feletti?) heveny mieloid leukaemiás betegek esetében a kezelési döntés individuális, figyelembe kell venni az életkor mellett a beteg általános állapotát, kísérő betegségeit, kedvőtlen citogenetikai tényezők meglétét vagy hiányát. Jó általános állapotú, idős betegeknek, különösen ún. kedvező citogenetikai lelet esetén még akár 75 éves kor felett is kuratív kemoterápia ajánlható a fenti standard protokoll felhasználásával. Ezzel szemben

1. táblázat. A mieloid neoplasziák WHO-felosztásának sémája

1. Akut leukaemia
2. Myelodysplasia-szindróma (MDS)
3. Mieloproliferatív neoplasziák
 - Krónikus mieloid leukaemia
 - Polycythaemia vera
 - Esszenciális thrombocythaemia
 - Primer myelofibrózis
 - Krónikus neutrophil leukaemia
 - Krónikus eosinophil leukaemia
 - Hypereosinophilia szindróma
 - Mastocytá-betegségek
 - Nem besorolható mieloproliferatív neoplasziák
4. Myelodysplasia/mieloproliferatív neoplasia (MDS/MPN)
 - Krónikus myelomonocytás leukaemia
 - Juvenilis myelomonocytás leukaemia
 - Atipusos CML
 - Nem besorolható MDS/MPN
5. Eosinophiliával és PDGFRA-, PDGFRB- és FGFR1-eltérésekkel járó mieloid neoplasmák
 - Mieloid neoplasmák társuló PDGFRA átrendeződéssel
 - Mieloid neoplasmák társuló PDGFRB átrendeződéssel
 - Mieloid neoplasmák társuló FGFR1 átrendeződéssel

idős betegeknek súlyos komorbiditás, kedvezőtlen citogenetika (multiplex citogenetikai eltérések) és indolens zajlású folyamat esetén elsősorban palliatív kemoterápia és szupportív kezelés javasolható.

A myelodysplasia-szindróma gyakorisága az életkor előrehaladtával nő

Amennyiben a perifériás vérben észlelt cytopeniák (anaemia, granulopenia, thrombocytopenia) háttérben myelodysplasia-szindróma áll, ennek kezelése ma sajnos még csak tüneti. A választott vérkészítmény-nyel történő vvt-szupportáció általános belgyógyászati feladat, aktív hematológiai kezelésre ezekben a betegekben nincs lehetőség. A thrombocytopenia miatt fontos, hogy a betegek ne kapjanak szalicilátot (pl. kardiológiai társbetegség miatt), sem NSAID-ot. Thrombocytapótlásra általában csak 10 G/l alatti thrombocytaszám alatt van szükség, illetve vérvézéses tünetek jelentkezése esetén. Más (lehetne) a helyzet az MDS speciális formájában, az anaemiával, thrombocytosisal és az 5-ös kromoszóma hosszú karjának deléciójával járó ún. 5q- szindrómában. Ebben a kórképben a transzfúziós igény jelentősen csökkenthető egy új „imid”, az eredetileg olcsó thalidomid (Contergan!) igen drága új analógjának, a revlimidnek az adásával. Ez a szer az EU-ban más indikációban (myeloma multiplex) már törzskönyvezve van. A szer hazánkban eddig még egyedi méltányosság keretében sem volt elérhető. Minden transzfúziódependens MDS-betegben igen jelentős vastúlterhelés alakul ki, ennek kezelésre a desferioxamin (Desferal) elhúzódó, sok óráig tartó iv. infúzióban való adása indokolt. Új lehetőség az deferasirox (Ex-Jade) orális vaskeláló szer, amely egyelőre csak igen szűk indikációs körben érhető el. Ez az első olyan orális szer, amely a jelentősen fokozott vasraktárak csökkentésére képes. A fenti kitekintés ellenére igaz, hogy a myelodysplasiás betegek túlnyomó többsége számára nincs aktív kezelési lehetőség. Ugyanakkor a myelodysplasiás betegek gyakorisága az életkor előrehaladtával jelentősen nő. Idős anaemiás betegen, ha a makrocytosis mérsékelt (MCV 10⁵ fl körüli), MDS is állhat a háttérben. A hematológus feladata a diagnosztika (B₁₂-szint meghatározása, a csontvelő morfológiai és citogenetikai vizsgálata). A belgyógyász, a háziorvos és a hematológus közt kb. 6 havonta történő konzultációt javaslunk a tüneti kezelés mellett.

A molekuláris genetika jelentősége a klasszikus mieloproliferatív megbetegedések diagnosztikájában

A krónikus mieloproliferatív betegségek krónikus lefolyású, összejeredetű klonális megbetegedések. A csontvelőben egy vagy több sejtvonal (vvt-képzés, fvs-képzés és/vagy vérlemezkéképzés) proliferációja jellemző. Az ebbe a csoportba tartozó kórképek sokszor évekig tartó lefolyást követően az esetek egy

részében heveny (általában mieloid) leukaemiába vagy myelofibrózisba alakulhatnak át. Az ún. klasszikus mieloproliferatív betegségek a krónikus mieloid leukaemia (Philadelphia-kromoszóma, t[9;22] [q34;q11], BCR/ABL pozitív) és az ún. Philadelphia-negatív krónikus mieloproliferatív neoplasiák: a polycythaemia vera (PV), az esszenciális thrombocythaemia (ET) és a krónikus, idiopathiás myelofibrózis (CIMF). E kórképek közös jellemzője a leukocytosis, a thrombocytosis és a hepatosplenomegalia, elkülönítésükben a csontvelő szövettani vizsgálatának (cris-ta-biopszia) és az egyes kórképekre jellemző citogenetikai és molekuláris eltérések meghatározásának van döntő szerepe.

Krónikus mieloid leukaemia (Philadelphia-kromoszóma, t[9;22] [q34;q11], BCR/ABL pozitív)

A krónikus mieloid leukaemia (CML) általában splenomegaliával, laboratóriumilag leukocytosisal, gyakran basophiliával jelentkezik. Diagnózisának sine qua non-ja a Philadelphia-kromoszóma t(9;22) (q34;q11), BCR/ABL pozitívítás, tehát a 9-es és 22-es kromoszóma közti transzlokáció következtében kialakuló fúziós gén, a BCR/ABL (a breakpoint cluster régió és az ABL protoonkogén fúziójából). A BCR/ABL fúziós gén terméke kóros tirozinkináz aktivitással rendelkezik. A csontvelőben jelentősen fokozott granulopoiesis, a BCR/ABL fúziós gén mennyiségi meghatározása akár 1 napon belül diagnózishoz vezet, a metafázis citogenetika eredménye pedig 3 napon belül rendelkezésre áll. A csontvelő-biopszia hisztológiai leletére kb. 10 napot kell várunk. A betegség krónikus fázisból akcelerált vagy blasztos fázisba való átalakulásakor további citogenetikai és molekuláris eltérések alakulnak ki.

A betegség klinikai tünetei a krónikus fázisban általában enyhék, akcelerált vagy blasztos fázisban azonban súlyosak, különösen nagyon nagy fehérvérsejtszám (200–300 G/l), anaemia vagy jelentős thrombocytopenia, ill. thrombocytosis esetén. A diagnosztika és a kezelési lehetőségek CML-ben szinte párhuzamosan fejlődtek. A korábbi citoredukciós kezelésekhez képest az 1980-as évek közepétől alkalmazott alfa-interferon már a betegek várható túlélésének szignifikáns növekedését a hematológiai válasz mellett különböző arányú citogenetikai választ (a Philadelphia+ oszlások arányának csökkenését, ritkán eltűnését) eredményezte. 1999 óta ismét, hogy a tirozinkináz-gátló kezelés (imatinib) igen eredményes CML-ben. A tirozinkináz-gátló a BCR/ABL tirozinkinázt gátolva hatásosan megszünteti a CML-es sejtek proliferációját és erősíti azok apoptózisát. Azóta az imatinib-mezilát (Glivec) az egész világon a CML első vonalbeli gyógyszere lett. Ma az imatinib-mezilát a CML mindhárom fázisában elsőként választandó szer, amely nemcsak hematológiai és citogenetikai, hanem molekuláris biológiai remissziót is eredmé-

nyez, sőt a kezelés eredményessége és a várható túlélés attól függ, hogy milyen mély a molekuláris válasz, hány log-gal sikerült csökkenteni a kóros fúziós transzkriptnek, a fúziós gén termékének a szintjét (ideális esetben 4 log-gal vagy még ez alá). A gyógyszer jelenlegi tudásunk szerint megszakítás nélkül, a beteg élete végéig kell szedni, de a várható túlélés olyan mértékben (évtizedekkel) megnőtt, hogy az még csak jósolható. A gyógyszerrel szemben különböző molekuláris mechanizmusokkal rezisztencia is kialakulhat: ilyen esetekben a második generációs tirozinkináz-gátlókkal (dasatinib, ill. nilotinib) való kezelés eredményes lehet.

A betegség egyetlen kuratív kezelési lehetősége továbbra is az allogén őssejtátültetés. Ennek ún. nem-mieloablátív válfaját krónikus mieloid leukaemiában *Kelemen Endre professzor* alkalmazta elsőként. A tirozinkináz-gátló kezelés kiemelkedően eredményes voltának felfedezése óta az Európai Perifériás Vér és Csontvelő Transzplantációs Csoport adatai (EBMT.org) szerint a (HLA-identikus) őssejt-transzplantáció alkalmazása CML-ben visszaszorult. Jelenleg hazánkban több mint 800 CML-es beteg részesül tirozinkináz-gátló kezelésben, a megjavult életkilátások miatt a betegség prevalenciája lényegesen megnőtt.

A JAK-2 V617F mutáció jelenősége a Philadelphia-negatív krónikus mieloproliferatív betegségekben

2005-ig semmilyen molekuláris genetikai vizsgálat nem állt rendelkezésünkre a Philadelphia-negatív krónikus mieloproliferatív betegségek diagnosztikájában. Ekkor viszont több, egymástól független kutatócsoport is leírta polycythaemia verában a JAK2V617F mutációt, amely a polycythaemia verában szenvedő betegek közel majdnem mindegyikében kimutatható. A mutáció a 9-es kromoszóma JH-2 pszeudokináz doménjén belül található. A mutáció következményeképpen a 617-es pozícióba valin helyett fenilalanin épül be, ami a tirozin folyamatos foszforizációjához vezet és ez erythrocytosist idéz elő. A JAK-2V617F mutáció a polycythaemia verán kívül az esszenciális thrombocythaemiában és a myelofibrózisban szenvedő betegek 30–50%-ában is kimutatható, de kóroki szerepe egyelőre nem tisztázott. A diagnosztikus (és gyakorlati) jelentősége abban áll, hogy a fenti három krónikus mieloproliferatív betegség (PV, ET és CIMF) diagnosztikájában a vérképtérések és a klinikum által indikált csontvelő-biopszián túl – de adott esetben az előtt – rendelkezésünkre áll egy olyan egyszerű, perifériás vérből (egy cső vérképes, EDTA-val alvadásgátolt vérből) elvégezhető vizsgálat, amelynek pozitív prediktív értéke egyértelmű. Ha a JAK-2 mutáció pozitív, biztosak lehetünk benne, hogy a betegnek krónikus mieloproliferatív betegsége (PV, ET vagy CIMF) van. A vizsgálat egyetlen PCR-reakció, amelyet pl. a Semmelweis Egyetem I. Patológiai Intézetében rutinszerűen végeznek.

Mindhárom fenti krónikus mieloproliferatív neoplasma esetében előfordulhat családi halmozódás. 458 felnőtt, sporadikusnak tűnő beteg esetében az anamnézis gondos és célzott felvétele kiderítette, hogy a PV-ben, ET-ben ill. krónikus idiopathiás myelofibrózisban szenvedő betegek 8,7, 6,0, ill. 8,2%-ában a családban (halmozottan) előfordult valamelyik Philadelphia-negatív krónikus mieloproliferatív neoplasma, ráadásul anticipációt is megfigyeltek, tehát a betegség a következő generációban fiatalabb életkorban jelentkezett, mint az első generációban.

A polycythaemia vera (PV) közel 100%-ban JAKV617F mutáció pozitív

A PV-ben a pancytosis (erythrocytosis, de sokszor leuko- és thrombocytosis) klinikai tünetei, illetve a fürdéskor jelentkező bőrvizketés vetik fel a betegség gyanúját. A szekunder polyglobuliától való elkülönítés egyértelműen belgyógyászati feladat. A kezelésben az elsődleges teendő az ismételt vérlebcsapás (és volumenpótlás), mellyel a hematokritot 45% alá kell szorítani. A gyógyszeres citoreduktív kezelés lehetőségei szűkek, ma csak hidroxürea adható (és adandó). A fokozott thromboshajlam miatt folyamatos, kis dózisu (100 mg/nap) aszpirinkezelésre van szükség.

Krónikus idiopathiás myelofibrózis (CIMF)-ban a rostsaporulat gátlása még nem megoldott

A krónikus idiopathiás myelofibrózis (CIMF) klonális őssejtbetegség, amelyre anaemia, a betegség hipercelluláris fázisában leukocytosis és thrombocytosis, majd leuko- és thrombocytopenia kialakulása, nagyfokú hepatosplenomegalia és általános tünetek (gyengeség, fogyás, léptáji nyomásérzés, láz) jellemzőek. A hepatosplenomegaliát és a leukoerythoblastos vérképet (a éretlen fvs- és vvt-alakok jelenlétét a perifériás vérkenetben) az extramedullárisan folyó vérképzés magyarázza. A kezelésben (citoredukció hidroxürea-val, autoimmun hemolitikus anaemia társulása esetén szteroid, a nagy lép okozta nyomási tünetek esetén lépbesugárzás) még nincs átütő új lehetőség. Számos szerrel, pl. az angiogenezist gátló hatású thalidomiddal történnek kezelési próbálkozások több-kevesebb eredménnyel. A kezelés tehát nagyrészt szupportív, a transfúzió (mint minden onkohematológiai betegségben) mindig választott vérkészítménnyel kell hogy történjen.

Esszenciális thrombocythaemiában fontos a kockázatbecslés

Az esszenciális thrombocythaemia (ET) fő jellemzője az emelkedett thrombocytaszám (általában 600 G/l felett), valamint az, hogy a haemopoesis a betegség egy részében klonális. A diagnózis kizárásos, elő-

ször a reaktív thrombocytosis számos lehetséges okát kell kizárni, majd a többi krónikus mieloproliferatív betegséget. Az ET tünetei részben vasomotortünetek (erythromelalgia, fejfájás, szédülés), részben változatos megjelenésű vérzéses tünetek. A kezelési ajánlás ET-ben a rizikócsoporthoz (kis, közepes és nagy thromboembolia-kockázat) szerinti besorolástól függ. A rizikócsoporthoz megkülönböztetésében az a fő szempont, hogy a beteg 60 évesnél fiatalabb vagy idősebb, szerepel-e az anamnézisben thrombosis, a thrombocytaszám 1,5 millió/mikroliter alatti vagy feletti és fennáll-e valamely ismert kardiovaszkuláris rizikótényező (2. táblázat) A thrombosishajlam csökkentésére thrombocytággregáció céljából mindhárom kockázati csoportban kis dózisú aspirin adása javasolt Citoredukciós kezelés elsősorban a nagy kockázati csoportban javasolt, jelenleg hazánkban csak hidroxürea adható (ill. hidroxürea-rezisztens esetekben egyedi engedéllyel anagrelid), holott például fertilis korú nőknél tervezett vagy fennálló terhesség esetén egyértelműen IFN-alfa-kezelés adható csak.

A fenti krónikus mieloproliferatív betegségek kezelése, gondozása hematológiai centrumok feladata, de a Philadelphia-negatív krónikus mieloproliferatív betegségek (PV, ET, CIMF) felismerését a belgyógyászok körében elősegíti, ha a klinikai tüneteken túl a hasi echográfián a lép méretének (esetleg akár diszkrét) megnagyobbodását keresik, illetve ha egy tervezett csontvelő-biopszia előtt JAK-2 mutáció vizsgálatát egyértelműen hematopatológiai centrumban kell végezni.) A diagnosztika fejlődésével várható, hogy e kórképekben is új perspektívák nyílnak a

kezelésben (például az újabb tirozinkináz-gátlók, ill. IMID-ek felfedezésével).

Irodalom

- **Balassa K, Demeter J:** Az idős onkohematológiai betegek kezelése. Magyar Belorvosi Archívum, közlés alatt
- **Bodó I:** Essentialis thrombocythaemia. In: Dank M, Demeter J: Hatóanyagok, készítmények, terápia: Fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Melinda, 2006; **435-442.**
- **Bödör Cs, Csomor J, Matolcsy A:** A krónikus mieloid leukaemia kezelésének molekuláris nyomkövetése. Hematológia – Transzfuziológia 2007; **40(Suppl. 1):** 103-105.
- **Demeter J:** A krónikus mieloid leukaemia modern diagnosztikája és kezelése. Hematológia – Transzfuziológia 2007; **40(Suppl. 1):** 106-111.
- **Kantarjian, H, O'Brien, S, Cortes, J, et al.:** Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. Cancer 2006; **106:** 1090.
- **Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al.:** Survival benefit with imatinib mesylate vs. interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2006; **108:** 1835-1840.
- **Masszi T:** Imatinibbel kezelt krónikus myeloid leukaemiás betegek követése: diagnosztikus és terápiás lépések. Hematológia és Transzfuziológia 2008; **41:** 25-27.
- **Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L:** Hematológiai betegségek atlasza. Medicina, 2006.
- **Udvardy M:** Krónikus myeloid leukaemia. Orvosi Hetilap 2005; **146:** 243-247.
- **Nahajevszky S, Kapás B, Adám E, Lovas N, Halm G, Gopcsa L, Tamáska J, Poros A:** Az életkor és a karyotypus prognosztikai jelentősége az akut myeloid leukaemia kezelésében: centrumunk eredményei. Orv Hetilap 2004; **145:** 167-172.
- **Rajnai H, Bödör Cs, Reiniger L, Timár B, Csernus B, Szepesi Á, Csomor J, Matolcsy A:** Új lehetőség a chronicus mieloproliferatív betegségek diagnosztikájában – a JAK2 mutáció kimutatása. Orv Hetilap 2006; **147:** 11-12.
- **Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H:** Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias N Engl J Med 2006; **354:** 2531-2541.
- **Tefferi A, Vardiman JW:** Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008; **22:** 14-22.

2. táblázat. Rizikócsoporthoz esszenciális thrombocythaemiában

Kis rizikó	60 év alatti életkor ÉS Anamnézisben nem szerepel thrombosis ÉS Thrombocytaszám 1,5 millió/mikroliter alatti ÉS Nem áll fenn ismert kardiovaszkuláris rizikótényező (dohányzás, hypertonia, obesitas)
Nagy rizikó	60 év feletti életkor Thrombosis az anamnézisben
Intermediér rizikó	Azok a betegek, akik sem a nagy, sem a kis kockázati csoportba nem illenek bele

ÚJDONSÁGOK A LIMFOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEKRŐL

Dr. Gadó Klára

Szent Rókus Kórház és Intézményei, Budapest

Malignus lymphomák

Non-Hodgkin-lymphomák (NHL)

A leggyakoribb hematológiai malignus betegség. Heterogén betegségcsoport, a WHO 2000-ben készített klasszifikációs rendszere B- és T-sejtekből kiinduló éretlen és érett sejtes alcsoportokra osztja. A B-sejtes kórfarmák jóval gyakoribbak, és rendszerint kedvezőbb prognózist jelentenek. Klinikai viselkedés szempontjából kis malignitású (low grade, indolens) és nagy malignitású (high grade, agresszív) csoportokat különböztetünk meg. Míg az indolens lymphomák kezelés nélkül is lassan progrediálnak, a terápiára kisebb arányban és kevésbé tartósan reagálnak, addig az agresszív lymphomák kezelés nélküli gyors progressziója figyelhető meg, a terápiára nagyobb arányban és tartósabban reagálnak, teljes gyógyulás is gyakrabban fordul elő.

A diagnózis alapja a nyirokcsomó szövettani vizsgálata. A szükséges kiegészítő vizsgálatok közül ma igen jelentős hangsúlyt kapnak az immunhisztokémiai, áramlás-citometriai, molekuláris biológiai és genetikai vizsgálatok, melyek a diagnózis alátámasztásán túlmenően az egyes beteg esetében a prognózis megítélését, a megfelelő terápia kiválasztást is elősegíthetik.

A teljesség igénye nélkül csak néhány, leggyakoribb kórfarmát tárgyalunk, a legutóbbi diagnosztikus és terápiás eredmények bemutatására helyezve a hangsúlyt.

CLL (krónikus limfoid leukaemia)

A leggyakoribb leukaemia, az életkor előrehaladtával gyakorisága növekszik. Morfológiailag éretlennek tűnő, de funkcionálisan nem megfelelő kis lymphocyták progresszív felszaporodása jellemzi a csontvelőben, nyirokcsövekben és a perifériás vérben. A perifériás vérben a CD5⁺/CD23⁺/CD19⁺ B-lymphocyták mennyisége eléri vagy meghaladja az 5 × 10⁹ G/l értéket. A klinikai állapot progressziója a tünetmentes lymphocytosistól a nyirokcsomó- és máj-lép megnagyobbodáson keresztül a pancytopenia okozta tünetekig terjedhet. Gyakoriak az infekciók és az autoimmun hemolitikus anaemia. A túlélés igen tág határok között változhat. A jelenleg is használatos Rai- (1. táblázat) és Binet-féle klasszifikációban figyelembe vett tényezőkhöz kívül számos új

prognosztikai tényező jelentősége is ismertté vált, amit a rizikóadaptált kezelési stratégia kialakításában hasznosíthatunk.

Prognózis

Rossz prognózist jelent az immunoglobulin nehéz lánc variábilis régió gén (IgVH) mutációjának hiánya, a ZAP-70-pozitivitás, CD38-pozitív immunfenotípus. A genetikai eltérések közül kedvezőtlen prognosztikai tényező a 12-es kromoszóma triszómiája, és a 11q deléción. A 17p deléción különösen kedvezőtlen, általában a p53 tumor szuppresszor gén mutációjával jár együtt, és a fludarabin-terápiával szembeni rezisztenciát jelzi előre.

További prognosztikai tényező a lymphocyták kettőződési ideje (kedvezőtlen az egy éven belüli lymphocytaszám-duplázódás), valamint a béta₂-mikroglobulin szintje (emelkedett koncentráció kedvezőtlen prognózis).

Kezelés

Tünetmentes beteget nem kell kezelni. A kezelés megkezdésének indikációja lehet: B-tünetek, nagy tumortömeg, csontvelő-elégtelenség, progresszív lymphocytosis jelenléte. Figyelemmel kell lenni (tekintettel arra, hogy a betegség gyakran idős embereket érint) az életminőségre, valamint a betegség prognózisára. Ezért minden esetben egyénre szabottan kell megtervezni a terápiát.

Ma első vonalbeli kezelésként fludarabin-mono-terápia vagy fludarabin-ciklofoszfamid kombináció választható. Nagyobb arányú, tartósabb terápiás

1. táblázat. Rai-stádiumbeosztás

Stádium a	Rizikószint	Rai-stádium a diagnóziskor	Átlagos túlélés (hónap)
0	alacsony	lymphocytosis >5 × 10 ⁹ /l	150
1	közepes	lymphocytosis + nyirokcsomó-megnagyobbodás	101
2		lymphocytosis + máj-, lép-megnagyobbodás	71
3	magas	lymphocytosis + anaemia	19
4		lymphocytosis + thrombocytopenia	19

választ és komplett remissziót eredményez, mint a klorambucil-monoterápia vagy az alkiláló szer alapú kombinációs kezelések (CVP, CHOP). Autoimmun hemolitikus anaemia esetében szteroid adása jön szóba (fludarabin maga is AIHA-t okozhat). 17p deléció esetén a fludarabin nem hatékony, ilyenkor alemtuzumab (anti-CD52 monoklonális antitest, MabCampath) javasolható.

Második vonalbeli kezelésként egy éven túli relapszus esetén az első kezelés ismételtető, vagy fludarabin-ciklofoszfamid rituximab (anti-CD20 monoklonális antitest, MabThera) vagy mitoxantron-kiegészítéssel. Választható alemtuzumab vagy nagy dózisú kemoterápia autológ perifériás őssejt-átültetés védelmében. Nagy rizikójú, jó általános állapotú betegek számára jelent lehetőséget az egyetlen kuratív, de nagy mortalitással járó terápiás modalitás, az allogén perifériás őssejt-transzplantáció. Csökkentett dózisú kondicionálás (RIC-HCT) mellett a transzplantációval járó mortalitás jelentősen csökkenthető.

A jóval ritkább (1%) T-sejtes CLL kezelésében purinanalógok (cladribin) és alemtuzumab alkalmazásának van szerepe. Prolimfociták transzformáció (Richter-transzformáció) esetén, mely agresszív viselkedésű, rossz prognózisú betegség, rituximabmal kiegészített kombinált kemoterápia, autológ őssejt-átültetés kísérhető meg.

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL)

A leggyakoribb NHL (30%), az agresszív lymphomák közé tartozik. Heterogén csoport. A betegség kezelés nélkül gyorsan progrediál, míg megfelelő kezelés alkalmazásával 40%-os gyógyulás érhető el.

Jellemző az általános tüneteken (láz, fogyás, fáradékonyság) és a nyirokcsomó-megnagyobbodáson kívül a gyakori extranodális érintettség (leggyakoribb a gasztrointesztinális traktus, a pajzsmirigy és a központi idegrendszer érintettsége). A diagnózis alapja a nyirokcsomó szövettani vizsgálata.

A stádiumbesorolásra az Ann Arbor-i rendszer használatos. A prognózis megítélése az IPI score (International Prognostic Index) alapján történik, az

életkor, a stádium, az LDH-érték, az érintett extranodális szervek száma és a klinikai állapot alapján.

Az újabb eredmények alapján egyéb tényezőket is figyelembe vehetünk. A centrum germinatívum eredetű B-sejtekből kiinduló betegségnél jobb terápiás válasz arányra lehet számítani, mint az aktivált B-sejtes eredet esetében. Rossz prognózist jelez továbbá a fokozott bcl-2-expresszió, a p53 mutáció jelenléte, míg a t(3;14) transzlokáció, a bcl-6-expresszió következményes fokozódásával kedvező prognosztikus tényező.

Kezelés

A standard kezelés 8 ciklus R-CHOP 21 napos ciklusokban. A rituximab anti-CD20 monoklonális antitest, mely a B-lymphocyták felszínén lévő CD20 antigénhez kötődve citotoxikus reakciót, a sejtek apoptózisát idézi elő. A CHOP protokoll rituximabmal történő kiegészítése jelentősen fokozta a terápiás választ, a komplett remisszió, valamint az eseménymentes és a teljes túlélés arányát. A kezelés intenzitása granulocyták kolónia stimuláló faktor adásával biztosítható.

Nagy rizikójú, fiatal betegeknél az első komplett remisszióban nagy dózisú kemoterápia, autológ őssejt-átültetés (HDC+ASCT) javasolható.

Relapszusba kerülő, vagy primer refrakter betegek kezelése második vonalbeli protokollok szerint történik, szintén rituximabmal kiegészítve (R-DHAP, R-ICE). Remisszióban HDC+ASCT végzendő (2. táblázat).

Idős, rossz általános állapotú betegeknél liposzomális doxorubicin alkalmazása mellett kevesebb mellékhatásra kell számítani.

Follikuláris lymphoma (FL)

Gyakori, kis malignitású lymphoma, az összes NHL kb. 22%-a. A diagnózis felállításakor az átlagos életkor 60–65 év. A malignus sejtklon a nyirokcsomó csíracentrumából származó centroblastok és centrocyták. Gyakori az extranodális, csontvelői érintettség.

A stádiumbesoroláshoz az Ann Arbor-i rendszert alkalmazzuk (3. táblázat). Patológiai szempontból a betegség súlyosságát (grading, 1–3) a centroblastok aránya alapján ítéljük meg. A grade 3 agresszív klinikai viselkedést mutat.

2. táblázat. Kemoterápiás protokollok

R-CHOP	rituximab, ciklofoszfamid, adriablasztin, vinkrisztin, prednizolon
R-CVP	rituximab, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon
R-DHAP	rituximab, dexametazon, ciszplatin, citarabin
R-ICE	rituximab, ifoszfamid, karboplatin, etopozid, meszna
FCM	fludarabin, ciklofoszfamid, mitoxantron
ABVD	adriablasztin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin
COPP	ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon, prokarbazin
VIM	ifoszfamid, meszna, mitoxantron, etopozid
Dexa-BEAM	dexametazon, karmusztin, etopozid, citarabin, melfalan

3. táblázat. Ann Arbor-i stádiumbesorolás

I. stádium	Egy nyirokcsomó-régió vagy egyetlen limfoid szerv, vagy egyetlen extralimfatikus szerv érintett.
II. stádium	Két vagy több nyirokcsomó-régió érintettség a rekesz azonos oldalán.
III. stádium	Érintett régiók a rekesz mindkét oldalán.
IV. stádium	Extralimfatikus szervek diffúz érintettsége, nyirokcsomó beszűrődése.

A prognózis megítélése a FLIPI pontrendszer (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) alapján történik, mely az életkort, a stádiumot, a hemoglobin- és LDH-értéket, valamint az érintett extranodális szervek számát veszi figyelembe.

A genetikai eltérések közül a t(14;18) transzlokáció jelenléte, mely fokozott bcl-2-expressziót eredményez, kedvezőtlen, míg a t(3;14) transzlokáció, fokozott bcl-6-expresszióval kedvező prognózist ígér.

Kezelés

Mivel a korán megkezdett terápia mellett sem jobbák a túlélési eredmények, fontos a kezelés megkezdésének időpontja. B-tünetek jelenléte, nagy tumortömeg, csontvelői működészavar, a betegség progressziója esetén indokolt a terápia megkezdése. A terápiás választás a prognózis alapján történik. Alacsony FLIPI pont, lokalizált betegség esetén elfogadható lokális radioterápia önmagában történő alkalmazása. Nagy FLIPI, nagy tumortömeg esetében szisztémás kezelésre van szükség (R-CVP, R-CHOP). Alkalmazható fludarabinalapú protokoll is (FCM). Idősebb betegek esetén fludarabin-, klorambucil-, rituximab-mono-terápia ajánlható. Fenntartó kezelésként interferon, rituximab adása jön szóba. Relapszus kezelésében a radioimmunoterápia alkalmazása új lehetőséget jelent. Az ibritumomab-tiuxetan anti-CD20 monoklonális antitesthez kötött, béta-sugárzó itrium-90 izotóp, mely a CD20-pozitív sejtekhez kapcsolódva a radioaktív sugárzás révén közvetlenül károsítja a tumorsejteket. A grade 3 FL kezelése a DLBCL kezeléséhez hasonló módon történik.

Hodgkin-lymphoma

Ritkább, mint az NHL. Éves incidenciája 2–3/100000 fő, gyakorisága jellegzetesen a 20-as életévekben és 60 éves kor körül a legnagyobb.

Szövettanilag a Hodgkin-sejt, illetve ennek kétmagvú változata, a Sternberg–Reed-sejt jellemzi, melynek csíracentrumból származó B-sejtes eredete bizonyított. Etiológiája nem tisztázott, a malignus transzformációban genetikai tényezőkön túlmenően az Epstein–Barr-vírusnak tulajdonítanak szerepet. A kezelés terén az utóbbi években végbement fejlődés eredményeként a betegség igen nagy arányban, az összes betege tekintve 75–80%-ban meggyógyítható.

Klasszifikáció

A szövettani kép alapján noduláris lymphocytá domináns, valamint klasszikus HL: nodular sclerosis, kevert cellularitású, lymphocytadepléciós, és lymphocytagazdag alcsoportokat különítünk el. Fialtanban leggyakoribb altípus a nodular sclerosis, a kevert cellularitású forma gyakorisága az életkor előrehaladtával nő. A többi alcsoport jóval ritkább.

Klinikailag fájdalomlan nyirokcsomó-megnagyobbodás és általános tünetek jellemzik. Az extranodális érintettség ritkább, mint NHL esetében. A stádium meghatározása az Ann Arbor-i rendszer cotswoldsi módosítása szerint történik (I–IV), a nyirokcsomó-érintettség kiterjedtsége mellett az általános tünetek jelenlétét (B), a nagy tumortömeget (X) és az extranodális betegséget (E) külön jelölik.

Rossz prognózist jelent a nagy tumortömeg, az 50 évnél idősebb beteg, gyorsult süllyedés, és a háromnál több érintett nyirokrégió, leukocytosis, lymphopenia, a férfi nem, vérszegénység, alacsony albuminszint. A Hasenclever–Diehl-pontrendszer e tényezőket figyelembe véve használható előrehaladott betegek prognózisának meghatározásában.

Kezelés

Szinte mindig kuratív célú. A rizikó nagyságának megfelelően 2–8 ciklus kemoterápia (ABVD, COPP), majd érintett mezős irradiáció javasolt.

Primer rezisztens betegség, relapszus esetén második vonalbeli protokollok (DHAP, ICE, VIM, Dexa-BEAM) alkalmazását követő remisszióban HDC és ASCT szükséges.

Myeloma multiplex

Monoklonális immunglobulint termelő malignus plazmasejtklon csontvelői burjánzása jellemzi. A második leggyakoribb hematológiai malignitás, idősebbekben gyakrabban fordul elő.

A diagnózis az emelkedett csontvelői plazmasejtarány, vagy plasmacytoma jelenléte, a szérumban, vagy a vizeletben kimutatható monoklonális Ig-szaporulat, és lítikus csontlézió jelenléte alapján állítható fel.

A klinikai képre jellemző a csontfájdalom, fáradékonyság, fogyás, az ismétlődő infekciók, a hiperviszkozitás és coagulopathia által okozott tünetek.

A laboratóriumi eltérések közül a gyorsult süllyedés, vérszegénység, emelkedett retenciós értékek,

4. táblázat. Myeloma multiplex stádium besorolása (ISS, International Scoring System)

Stádium	Kritérium	Átlagos túlélés (hónap)
I.	Se-B2M <3,5 mg/l Se-albumin >35 g/l	62
II.	Kettő között	45
III.	Se-B2M >5,5 mg/l vagy: Se-B2M <3,5 mg/l Se-albumin <35 g/l	29

Se-B2M: szérumban B₂-mikroglobulin

hypercalcaemia, emelkedett összfehérje-, LDH-, és CRP-érték emelendő ki.

A klinikai stádiumbesorolás a szérumalbumin és a B₂-mikroglobulin szintjének figyelembevételével a nemzetközi pontrendszer (ISS I-III) alapján történik (4. táblázat).

A túlélés igen változó: néhány hónaptól akár 10 évig is terjedhet. Ezért különösen fontos a prognosztikai faktorok meghatározása.

Az emelkedett B₂-mikroglobulin-, LDH-, CRP-érték, csökkent albuminszint, a plazmasejtek magas festődési indexe, a plazmoblasztos morfológia mellett ma a genetikai tényezők prognosztikai jelentősége is egyre inkább ismertté válik. Rossz prognózist jelent a 17p-deléció, a t(4;14), a t(14;16) transzlokáció jelenléte, a 13-as kromoszóma deléciója, és a hipodiploiditás.

Kezelés

Az új terápiás lehetőségek alkalmazása mellett a korábbi átlagos 3–4 éves túlélés ma eléri a 10 évet. A jelenlegi kezelési irányelvek az alábbiak:

A klinikai tüneteket nem okozó betegséget (smouldering, azaz „parázsló” myeloma) nem kell kezelni.

Első vonalbeli kezelésként autológ őssejtátültetésre alkalmas betegnek az angiogenezisgátló thalidomid javasolt, önmagában vagy szteroiddal történő kombinációban. Adható VAD protokoll szerinti kombinált kemoterápia vagy nagy dózisu szteroid. Kemoszenzitív betegség esetén remisszióban nagy dózisu kemoterápiát (HDC) alkalmazunk autológ őssejtátültetéssel. Amennyiben komplett remisszió 3 hónapon belül nem alakul ki, tandem transzplantáció végezhető. Rossz prognózisu fiatal beteg esetén allogén őssejtátültetés indokolt.

Relapszus, primer refrakter betegek kezelésében a bortezomibnak van nagy jelentősége. Az új hatásmechanizmussal rendelkező szer (proteaszómagátló) hatékonyságát a különböző kombinációkban való alkalmazás jelentősen fokozza. Idős, autológ transzplantációra nem alkalmas betegek kezelésében alkilálószerek (ciklofoszfamid, melfalan), prednizolonnak, újabban az igen hatékony és viszonylag kevés mellékhatással rendelkező immunmoduláns lenalidomidnak, valamint a thalidomidnak van szerepe.

A myeloma kezelésében a szupportív terápia (EPO, biszfoszfonát, plazmaferézis, fájdalomcsillapítás, hypercalcaemia kezelése) is rendkívül fontos.

A plazmasejt-diszkráziák egyéb formái

Szoliter, illetve extramedulláris plazmacytoma esetében a csontvelőben nem észlelhető plazmasejt-szapórolat. Ritkábban előforduló kórformák, prognózisuk és kezelésük is eltér a myeloma multiplexétől. A myelomás betegek kb. 10%-ában primer szisztémás amyloidosis alakul ki.

Irodalom

- **Domján Gy, Gadó K:** Plazmasejtes daganatok – Amyloidosis. In: Dank M, Demeter J (szerk.): Hatóanyagok, készítmények, terápia. Fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Melinda, 2006; 597-607.
- **Gleissner B, et al.:** Report of a workshop on malignant lymphoma: a review of molecular and clinical risk profiling. Br J Haematol 2008 May 19.
- **Hallek M, et al.:** International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111(12): 5446-5456.
- **Leich E, et al.:** Diagnostic and prognostic significance of gene expression profiling in lymphomas. APMIS 2007; 115(10): 1135-1146.
- **Martin P, et al.:** Novel and engineered anti-B-cell monoclonal antibodies for non-Hodgkin's lymphoma. Semin Hematol 2008; 45(2): 126-132.
- **Molnár Zs:** Hodgkin-lymphoma. In: Dank M, Demeter J (szerk.): Hatóanyagok, készítmények, terápia. Fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Melinda, 2006; 643-653.
- **Moreno C, Montserrat E:** New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. Blood Rev 2008; 22(4): 211-219.
- **San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC:** Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. J Clin Oncol 2008; 26(16): 2761-2766.
- **Tilly H, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group.** Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008; 19(Suppl 2): ii67-69.
- **Yeung J, Chang H:** Genomic aberrations and immunohistochemical markers as prognostic indicators in multiple myeloma. J Clin Pathol 2008; 61(7): 832-836.

PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK KORSZERŰ DIAGNOSZTIKÁJA ÉS TERÁPIÁJA

Dr. Lakatos Péter

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A pajzsmirigybetegek – a legenyhébb becslések szerint is – a hazai lakosság 6–8%-át érintik. Tekintettel a betegek nagy számára, minden szakorvos, de elsősorban a belgyógyász, gyakran találkozik pajzsmirigybeteeggel, ezért e betegségecsoport ismerete elengedhetetlen a klinikusok számára.

Diagnosztika

A pajzsmirigy fizikális vizsgálata a mai korszerű diagnosztikai eszközök világában sem nélkülözhető. A pajzsmirigy és környezetének megtapintása információt szolgáltat a mirigy méretéről, elhelyezkedéséről, a szerkezetéről, a benne lévő göbök természetéről, a mirigy környezetében lévő nyirokcsomókról stb. Természetesen az egész ember fizikális vizsgálata is fontos, hiszen a bőrjelenségek, szemtünetek, kardiális szimptomák stb., mind segíthetik a helyes diagnózis felállítását.

A laboratóriumi vizsgálatok fontos részét képezik a pajzsmirigybetegek diagnosztikájának. A hormonok koncentrációját elsősorban immunkémiai módszerekkel mérjük, amelyekhez különböző detektálási eljárások csatlakoznak (RIA, IRMA, ELISA stb.). A perifériás hormonok esetében szabadhormon-koncentrációt, azaz a nem kötött állapotban lévő hormon mennyiséget mérjük, mivel ez a biológiai szempontból hatékony, és amelyet nem befolyásolnak a kötőfehérjék koncentrációjában bekövetkező változások. A pajzsmirigy betegségei esetében az elsőként választandó laboratóriumi teszt a pajzsmirigy-működés megítélésére a szérum-TSH, amely mind a hiper-, mind a hipofunkcióra felvilágosítást ad. Ezt egészítheti ki a szabad T4 és T3 vizsgálata. A TSH-receptor-ellenes antitestek (TRAK vagy TRAb) meghatározása a Basedow–Graves-kór diagnózisát erősíti meg, illetve hasznos lehet a gyógyulás utáni esetleges recidíva esélyének megítélésére. Az anti-thyreoidea peroxidáz antitest (aTPO) mérése elsősorban Hashimoto-thyreoiditis gyanújakor nyújt segítséget, míg a tireoglobulin és az anti-tireoglobulin antitest vizsgálat a differenciált pajzsmirigydagánatok utánpótlásában használható.

A radiológiai eljárások közül a klasszikus röntgen még mindig alapvető eszköznek számít. Segítségével a pajzsmirigy árnyékát, a tracheára gyakorolt kompressziós hatást, nyeléspróbával kombinálva a nyelőcsődiszlokációt könnyen megítélhetjük. A radioaktív

izotópokat felhasználó szcintigráfia a pajzsmirigy leképezésében segít. Megállapíthatjuk a mirigy méretét, az esetleges göböket, és azok természetét (forró, meleg, hideg). A 24 órás jódfelvétel vizsgálata régebben a pajzsmirigy hiperfunkciójának eszköze volt. Ma már a keringésben lévő pajzsmirigyhormonok mérését használjuk erre a célra. Ugyanakkor, a 24 órás jódfelvétel hasznos a hyperthyreosisok radiojód-kezelése előtti jódfelvétel becslésére, hiszen ennek alacsony volta esetén értelmetlen a kezelés, mivel a radioaktivitás nem oda kerül, ahová szánjuk. Az ultrahang mára szintén alapvizsgálattá vált. A pajzsmirigy méretének, belső szerkezetének, a göbök nagyságának vizsgálatában elengedhetetlen. A komputertomográfia (CT) és a mágneses rezonancia (MR) a pajzsmirigy vonatkozásában ritkán szükséges, akkor is elsősorban a malignus tumorok kiterjedésének megítélésére, illetve metasztázisok keresésére. Újabban a pozitronemissziós tomográfia-CT (PET-CT) alkalmazása is segítséget nyújthat ez utóbbi vonatkozásban.

A pajzsmirigy aspirációs biopsziájakor (más néven: pajzsmirigy vékonytű-biopszia = fine needle aspiration biopsy = FNAB) sejteket szippantunk ki a vizsgálni kívánt pajzsmirigyterületről. Az eljárás egyszerű, kevésbé invazív, ritkán jár szövődémmel. Lehetőség szerint ultrahang-vezérelten végezzük, hogy biztosan a minket érdeklő elváltozás területéről származzon a minta, és egy alkalommal 2–3 mintát veszünk. Az ún. „hideg” (hormont nem termelő) göbök mindegyikéből mintát kell venni, hiszen ezek 5–6%-a is lehet malignus. Ugyanakkor számos felesleges műtétet kivált a módszer, hiszen bevezetése előtt minden „hideg” göb műtetre került. Sok hasznos adathoz lehet jutni a pajzsmirigy FNAB-vel malignitásra gyanús „meleg” (hormont termelő) göbök, thyreoiditis- vagy cysta-gyanús mirigy biopsziájával. Cysta esetén annak leszívásával nemcsak diagnosztikus, hanem egyben terápiás beavatkozást is végzünk. Manapság az FNAB-t ultrahang-vezérelten végezzük.

Pajzsmirigybetegek

Hyperthyreosis

A hyperthyreosis szindróma a pajzsmirigy hormon-túltermelésével járó kórkép, amelyben a pajzsmirigyhormonok fokozott hatásaival kell számolnunk. A szindróma hátterében több ok állhat:

- a. Autoimmun folyamat (TSH-receptor-stimuláló autoantitestek – Basedow–Graves kór).
- b. Benignus hormontermelő adenoma – autonóm (toxikus) adenoma (szoliter vagy multinoduláris).
- c. Jódterhelés által indukált hyperthyreosis – jód-*Basedow*.
- d. Thyroiditis korai szakasza (a follikuláris sejtek szétesésekor kiáramló hormonok okozta hyperthyreosis).
- e. Iatrogén (pajzsmirigyhormonok túladagolása).
- f. Extratireoidális pajzsmirigyszövet okozta hyperthyreosis.
- g. Differenciált malignus pajzsmirigy-tumor, illetve metasztázisai okozta hyperthyreosis.
- h. Hypophysaer adenoma (TSH) okozta hyperthyreosis.
- i. Trophoblast-tumorer

A felsorolt hiperfunkciók 98%-át az első két körkép okozza. A hyperthyreosis szindróma jellemző tünetei: tachycardia, nedves, meleg bőr, csökkent melegtolerancia, alvászavar, finomhullámú kéztremor, a szemek: kilátszó fehér sclera (Graefe-tünet), tág szemrés (Dalrymple-tünet), ritka pillacsapás (Stellwag-tünet), konvergenciagyengeség (Moebius-tünet). Az egy- vagy kétoldali exophthalmus kísérője lehet a Basedow–Graves-kórnak, azonban nem feltétlenül, ma az endokrin ophthalmopathiát önálló entitásnak kezeljük. A beteg étvágya jó, de ennek ellenére gyakran fogy. Nem ritka a hőemelkedés, hasmenés. A beteg ideges benyomást kelt, hangulatzavarok előfordulnak. Tapinthatunk strumát, de nem mindig.

Ha a fizikális vizsgálat felveti a hyperthyreosis lehetőségét, akkor a szérum-TSH mérése az elsőként választandó, amelyet szükség esetén kiegészítünk szabad pajzsmirigyhormonokkal (FT₄ és FT₃). Primer (pajzsmirigy-eredetű) betegségénél a TSH a feedback miatt szupprimált, a szabad pajzsmirigyhormon értékek emelkedettek. A TSH-receptor-ellenes antitestek (TRAb) jelenléte Basedow–Graves-kórra utal. Ha göböt tapintunk a pajzsmirigyben, scintigráfia és/vagy ultrahangvizsgálat ajánlott autonóm adenoma kiderítésére. Thyreoiditis gyanújakor a TPO antitestek szérumkoncentrációjának mérése segíthet autoimmun (Hashimoto-) thyroiditis diagnózisának felállításában. Az egyéb, hyperthyreosist okozó betegségek kiderítése speciális feladat, aminek részleteivel itt most nem foglalkozunk.

A hyperthyreosis (thyreotoxikus) krízis életveszélyes állapot, amelyben a pajzsmirigy-túlműködés tünetei erősek. Magas láz, gyengeség, izzadás, magas szívfrenkvencia (gyakran pitvarfibrilláció), keringési elégtelenség jellemzi. Szinte mindig kisebb-nagyobb fokú hypoadrenia is fennáll, amelynek észlelése és megoldása döntő lehet a betegség kimenetele szempontjából.

A hyperthyreosist kezelhetjük tiroosztatikus szerekkel, radiojóddal vagy sebészeti úton. A toxikus

adenomák esetében az elsőként választandó terápia a radiojód-kezelés. Basedow–Graves-kórban megkísérülhet az 1–2 éves tiroosztatikus kezelés, és annak sikertelensége után vagy recidíva esetén fordulhatunk a radiojóddhoz. Sebészeti megoldást csak speciális esetekben választunk, mint pl. kompressziót, diszlokációt okozó, nagy méretű strúma, terhesség alatti súlyos hyperthyreosis, befolyásolhatatlan amiodaron indukálta túlműködés stb.

Hypothyreosis

A pajzsmirigyhormonok csökkent szekréciójának a következménye száraz bőr, puffadt, myxoedemás küllem, meglassult mozgás, aluszékonyság, bánygú tekintet, elhízás, hulló haj és szőrzet (szemöldök laterális része hiányzik – Hertoghe-tünet), székrekedés jellemzi. Oka leggyakrabban megelőző autoimmun thyroiditis, műtét vagy radiojód-kezelés. Primer (pajzsmirigy-eredetű) hypothyreosisban a TSH emelkedett, a szabad pajzsmirigyhormon a normálnál kevesebb. Szekunder (hypophysaer) hypothyreosisban a szérum-TSH csökkent koncentrációt mutat, szintén alacsony szabadhormon-szintekkel. A kongenitális hypothyreosist mielőbb észlelni kell, mivel pajzsmirigyhormon hiányában a központi idegrendszer fejlődése súlyos zavart szenved és cretinismus lesz a következménye. Magyarországon minden újszülött szűrésen esik át a szülést követően. A hypothyreosis kezelésére l-tiroxint alkalmazunk 1,2–1,5 µg/tskg dózisban. Fiatal, egyébként egészséges egyénben a teljes szubsztitúciós adagot adhatjuk egy lépésben, azonban idősebb, főleg fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegekben ezt csak több lépésben, lassan emelt adagokkal tegyük.

Szubklinikus állapotok

A szubklinikus hyperthyreosis (szupprimált TSH, normális FT₄ és FT₃), valamint a szubklinikus hypothyreosis (emelkedett TSH, normális FT₄ és FT₃) könnyen és gyakran diagnosztizálható állapotok. Kezelni akkor kell, ha panaszt okoznak (pl. pitvarfibrilláció), vagy ha jelenlétük más rizikótényezőkkel együtt fokozott kockázatot jelent, pl. akut coronariaeseményre (szubklinikus hypothyreosis + aTPO-pozitivitás + hypotlipidaemia).

Eutireoid strúma

Eutireoid strumának nevezzük a pajzsmirigy megnagyobbodását normális pajzsmirigyfunkció mellett. A strúma lehet diffúz vagy göbös (noduláris, multinoduláris). Oka lehet jódhiány vagy egyéb, valószínűleg genetikai ok. A fizikális vizsgálat során különös figyelmet szenteljünk az esetleges légzési (stridor) és nyelési nehézségre utaló panaszoknak. Az euthyreosis igazolása után trachea légsáv felvétel és nyelésröntgen

végzendő, ha légzési és/vagy nyelési panaszok is jelen vannak. A jódiányos strómát jóddal kezeljük. Nem jódiányos eutireoid golyva esetén megkísérhető l-tiroxin-kezelés, kompresszió vagy diszlokáció meglehetősen ritka, sebészi megoldás választandó. Egyre inkább terjed a hatalmas eutireoid strumák nagy dózisú radiojód-terápiája is.

Thyreoiditisek

A pajzsmirigy akut gyulladása rendkívül ritka. Ilyenkor magas láz, nyaki fájdalom a jellemző. A szubakut thyreoiditis is szubfebrilitást, mérsékelt nyaki fájdalmat, duzzanatot, mirigy tájon nyomási érzékenységet okoz, amit gyorsult véresejtszám kíséri. Az aTPO antitestek nincsenek jelen. A szubakut thyreoiditist nem ritkán felső légúti hurut előzi meg. Kezelésében NSAID-ok adása elegendő, ritkán van szükség glukokortikoidra. A krónikus (limfocitás, autoimmun, Hashimoto) thyreoiditist még enyhébb panaszok kísérik, néha teljesen tünetmentes. Ilyenkor viszont az aTPO antitestek mindig nagy titerben találhatók a keringésben. A mirigy tönkremenetelével a betegség szinte kivétel nélkül hypothyreosisba torkollik. Glukokortikoid adása nem gátolja a folyamatot. A thyreoiditisek (beleértve a speciális formákat is, pl. silent, postpartum, Riedel- stb.) diagnosztikájában a pajzsmirigy vékonytű-biopsziájának van nagy jelentősége.

Pajzsmirigydaganatok

A pajzsmirigy daganatainak felosztása a következő:

- Benignus
 - Follikuláris adenoma
 - Egyéb (Hürthle-sejtes adenoma)
- Malignus
 - Differenciált
 - Papillaris cc. (Hürthle-sejtes tumor)
 - Follikuláris cc.
 - Medulláris cc.
 - Nem differenciált
 - Anaplasztikus cc.
- Ritka malignus tumorok
 - Fibrosarcoma
 - Carcinosarcoma
- Haemangioendothelioma, lymphoma, teratoma, metasztatikus

A hideg göbök 5–6%-a malignusnak bizonyul. A diagnosztika központi eszköze az FNAB. A benignus

follikuláris adenomát sokszor nem könnyű elkülöníteni a malignus daganattól. A differenciált daganatok „előnye”, hogy radiojódot halmoznak, így műtét után lehetőség van a pajzsmirigyszövet maradványainak eliminálására is, illetve az esetleges metasztatikus kezelésére. A betegek ezt követően TSH-szuppressziós dózisú l-tiroxin-kezelést kapnak, mivel a TSH ilyenkor növekedési faktorként a megbújó daganatszövet növekedését stimulálhatja. A követés során teljes test-szcintigráfiát, illetve szérumban a tiroglobulinszint mérését végzünk. Ez utóbbi emelkedése tumorrecidívára vagy metasztatikus jelenlétére utal. Régebben ezeket a vizsgálatokat az l-tiroxin négyhetes kihagyása után végeztük, azonban az ilyenkor kialakuló súlyos hypothyreosist a betegek rosszul tűrték. Másrészt a hetekre emelkedő TSH serkentette a daganatszövet növekedését is. Manapság az ellenőrző vizsgálatok előtt rhTSH-injekciót adunk (két egymást követő napon), amellyel a fenti problémákat elkerüljük. Mindezzel a differenciált pajzsmirigydaganatok 10 éves túlélése meghaladja a 90%-ot. Sajnos ez nem mondható el az anaplasztikus daganatokról, amelyek már általában metasztatizáltak a diagnózis pillanatában. Ilyenkor a műtét is már legfeljebb palliatív lehet. Nem igazán reagálnak kemoterápiára vagy irradiációra. A 3 éves túlélés kevesebb mint 10%. A pajzsmirigy C-sejtjeiből származó medulláris daganat „tumormarkere” az emelkedett szérumkalcitonin-szint, mivel a daganat differenciált jellege miatt az eredeti C-sejtre jellemző hormont termeli. Sőt, termelhet egyéb hormont is, mint pl. vazóaktív intesztinális polipeptidet (VIP), amire hasmenés hívhatja fel a figyelmet. Medulláris carcinoma esetén mindig mérlegetjük MEN-2 szindróma lehetőségét. Idejében operált (még nem metasztatizált) daganat esetén a 10 éves túlélés esélye 90%.

Irodalom

- Lakatos P, Takács I (szerk.): Pajzsmirigybetegségek a gyakorlat oldaláról. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (szerk.): William's Textbook of Endocrinology, 10th edition, Saunders, Philadelphia, 2003.
- Leóvey A, Földes J (szerk.): A pajzsmirigy és betegségei. In: Leóvey A (szerk.): A klinikai endokrinológia és anyagcsere kézikönyve. Medicina, Budapest, 2001; 227-360.
- Werner and Ingbar's The Thyroid. Lippincott, Williams & Wilkins, 9th edition, Braverman LE, Utiger RD (szerk.), Philadelphia, 2005.

A CSONTANYAGCSERE BETEGSÉGEI – OSTEOPOROSIS

Dr. Szathmári Miklós

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A betegség meghatározása, epidemiológiai adatok

Az osteoporosis a csont szilárdságának csökkenése, melynek következtében a csonttörési kockázat fokozódik. A csont szilárdságát alapvetően két tényező, az anyagi és a szerkezeti tulajdonságok határozzák meg. Az anyagi tulajdonságok közül meghatározó a csont ásványianyag-tartalma, emellett a szerves állomány, ezen belül annak legjelentősebb összetevője, a kollagén mennyisége és minősége is fontos tényező a csont teherbíró képessége szempontjából. A klinikai gyakorlatban a csontsűrűséget (BMD, bone mineral density) használjuk a betegség diagnosztizálására, mivel ennek mérésére pontos és jól reprodukálható módszerrel rendelkezünk. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) definíciója szerint osteoporosisról beszélünk, ha a csont felületi sűrűségének értéke az adott populációra jellemző fiatalkori csúcs-csontsűrűségtől az ehhez az értékhez tartozó szórás legalább 2,5-szeresével negatív irányban tér el. Ezt az értéket nevezzük T-score-nak. Ha a T-score értéke $-1,0$ és $-2,5$ közötti, akkor osteopeniáról beszélünk, ami az osteoporosis kialakulásának fokozott kockázatát jelzi.

A nagy nemzetközi felmérések adatai szerint az európai populáció kb. 7-9%-a érintett, ami hazai vonatkozásban azt jelenti, hogy Magyarországon kb. 800-900 ezer osteoporosisos beteg van. Az osteopenia, tehát az osteoporosis fokozott kockázata további 2 millió egyént érinthet. A betegség előfordulá-

sát genetikai és környezeti tényezők befolyásolják, a hazai populációra jellemző csontsűrűségértékek európai viszonylatban az alacsonyak közé tartoznak.

Míg az 50 évnél fiatalabb nők túlnyomó többségének normális a csontsűrűsége, addig a 80 éves nők 70%-ában alacsony csontsűrűség mérhető a femurnyakon, a lumbális gerincen vagy az alkaron. A csonttörések epidemiológiája a csontmennyiség fogyásának dinamikájával párhuzamosan változik. Az 50 éves nők életre szóló összesített törési kockázata valamivel nagyobb, mint 50%, tehát minden második 50 éves nő hátralévő életében törést szenved. Férfiak esetében minden ötödik egyén esik át csonttörésen 50 éves korától haláláig. Az egyes töréstípusok nemek szerinti aránya jelentősen eltérő.

Az osteoporosis típusai

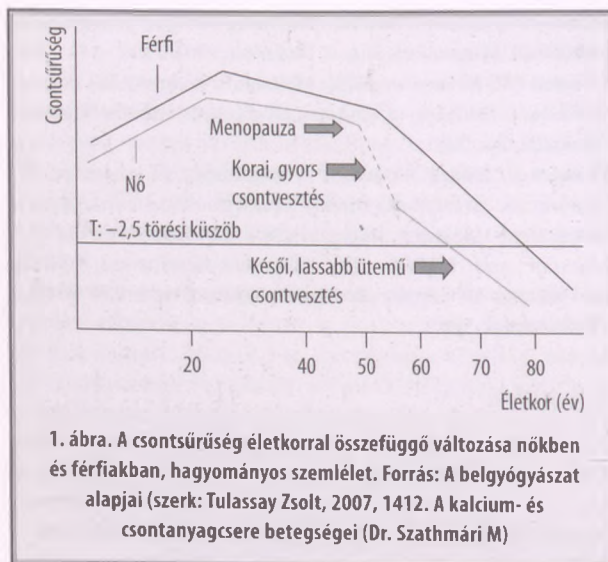
A generalizált osteoporosisok döntő többsége három nagy kórfomába sorolható be:

1. *Idiopathiás osteoporosis.* Fiatal felnőttek csontritkulása kimutatható kalciumanyagcsere-zavar vagy szekunder osteoporosis ok nélkül. A két nemet azonos arányban érinti, jellemzően trabekuláris csontvesztést okoz. Oka lehet az elégtelen IGF-1-elválasztás.
2. *Involúciós osteoporosis.* Két fontos kóroki tényezőre vezethető vissza, az egyik a csökkenő ösztrogéntermelés (férfiakban is), a másik az életkor előrehaladása.
3. *Szekunder osteoporosis.* A csontvesztés hátterében a fenti kórokoktól eltérő, más betegség fennállása igazolható. Gyakorisága növekszik, férfiakban az osteoporosis hátterében az esetek 50%-ában igazolható szekunder ok.

Az osteoporosishoz vezető csontvesztés

Egy adott időpontban az egyén csontsűrűsége két tényezőtől függ. Az egyik a fiatal korban elért maximális csontsűrűség, a másik az ezt követő csontvesztés mértéke. Ebből következően a csontritkulás két kóros folyamat következménye lehet: a normálisnál kevesebb csontépülés a pubertás körül, illetve a gyorsult csontvesztés felnőttkorban. A koraal összefüggő csontvesztést az 1. ábra mutatja be.

Látható, hogy általánosságban úgy tartják, hogy a nők osteoporosishoz vezető csontvesztése a menopauzával kezdődik, elsősorban a nemi hormonok szintjének



csökkenése miatt, a férfiaké pedig kb. egy évtizeddel később alakul ki az öregedés során. Újabban azonban a trabekuláris és kortikális csontvesztést külön mérni képes kvantitatív komputertomográfias módszerrel végzett longitudinális vizsgálatok azt igazolták, hogy a trabekuláris csont jelentős vesztese már fiatal felnőtt nőkben és férfiakban megkezdődik. Nők esetében a teljes élethosszra jellemző trabekuláris csontvesztés 37%-a, férfiakban 42%-a már 50 éves kor előtt lezajlik. Ugyanez a kortikális csontra vonatkozóan mindössze 6%-nak, illetve 15%-nak bizonyult. A mindkét esetben korán, megfelelő nemihormon-szint mellett megfigyelhető trabekuláris csontvesztés oka nem ismert. Újabb adatok szerint úgy tűnik, hogy a fiatal felnőtt nőkben a szérumszint mérése alkalmas lehet az alacsony csonttömegű egyének azonosítására.

A csontátépülés szabályozása

A csontátépülés mikroszkópikus multicelluláris egységekben (basic multicellular unit, BMU) zajlik, melynek sejtsejtes komponensei az osteoclastok, az osteoblastok és az osteocyták. Nem pontosan ismert szignálok hatására a multinukleáris osteoclastok tapadnak a csontfelszínhez, létrehozva a BMU-t, és megkezdődik a csontbontás, ami kb. 3–5 hét alatt zajlik le. Ezt követően a reszorbeált csontfelszínhez osteoblastok tapadnak, amelyek megkezdik az új csontmátrix képzését. Az új csontmátrix képződése, majd ezt követően annak mineralizációja 3–5 hónapig tart.

A csontbontó osteoclastok tevékenységének megindítója az osteoblastok által termelt receptor aktivátor NF- κ B-ligand (RANK-L). A RANK-L osteoclastokon található receptorához (RANK) kötődésének legfontosabb befolyásolója az ugyancsak osteoblasteredetű oszteoprotegerin. Az osteoclast-osteoblast kommunikáció a növekedési faktorok útján történik, melyek közül a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) a csontreszorpció során szabadul fel a csontmátrixból. A szisztémás hormonok, mint a parathormon és a nemi hormonok, valamint egyes citokinek (pl. a tumor nekrosis-faktor- α [TNF- α]) a RANK-L és oszteoprotegerin termelését befolyásolják. Más citokinek közvetlenül a csontépítésre hatnak. Mindezt kiegészíti a központi idegrendszer és a csontsejtek közötti kapcsolat. E tényezők szoros, jól szabályozott együttműködése szükséges a kiegyensúlyozott csontátépülés fenntartásához. Ha ez megbomlik – akár a csontbontás aránytalan fokozódása, akár a csontépítési aktivitás csökkenése miatt –, akkor csontvesztés a következmény, ami szisztémás osteoporosis kialakulásához vezethet.

Újabb adatok a csontátépülés sejtszintű szabályozásáról, és annak lehetséges terápiás vonatkozásai

A mezenchimális őssejtek praeosteoblastokká történő differenciálódásának első lépése a sejt felszíni

hormon- és citokinreceptorok kifejeződése, ami a Wnt (Wingless-int) és csont morfogenetikai proteinek (bone morphogenetic protein, BMP) hatására következik be. A BMP és a Wnt extracelluláris antagonistái gátolhatják a jelátvitelt. A Wnt-antagonista szklerosztin és Dickkopf-1 (Dkk-1) gátolja a Wnt fehérje receptorhoz kötődését, ezáltal akadályozva az osteoblastogenezist. Mindkét antagonistát az osteoblastok és osteocyták termelik. A szklerosztin feltétlenül szükséges a csontreszorpcióhoz, permisszív szerepe van az osteoclastok túlélésében és az osteoblastok differenciálódásában. Termelődésük gátlása az osteoblast felé történő sejt differenciálódás serkentésével új terápiás lehetőséget jelenthet a csökkent csontképzéssel járó betegségekben. A szklerosztin-gátlók anabolikus hatása még nem tisztázott, ha van ilyen, akkor a stroncium-raneláthoz hasonló hatású, egyezsere reszorpciót gátló és csontépítést serkentő vegyületről lehet szó.

A továbbiakban a praeosteoblast-osteoblast érési folyamat két legfontosabb serkentője a parathormon (PTH) és a növekedési hormon (GH). Mindkét szisztémás hormon az IGF-1-en keresztül fejti ki hatását, de a PTH-nak közvetlen mitogén hatása is van a preosteoblastokra. I. fázisú vizsgálatok tárgya olyan kalciolitikus szer alkalmazása, amely a kalciumszensor érzékenységét úgy változtatja, hogy már alacsonyabb szérumszint esetén bekapcsol, ezzel stimulálva az endogén PTH-termelést. Ilyen antagonisták alkalmazása esetén a PTH-szint néhány órára megemelkedik, majd visszatér a bazális szintre. További vizsgálatok tárgya, hogy ezek a vegyületek alkalmasak-e a szubkután PTH-kezelés kiváltására.

Az osteoclastok a pluripotens hemopoetikus őssejtekből származnak. Az osteoclast irányba történő differenciálódás első lépése a B-sejt-transzkripció modulátor (PU.1) hatására jön létre, miközben a sejt felszínen a c-fms receptor expresszálódik. Ezen a receptoron keresztül fejti ki a macrophag kolónia stimuláló faktor (M-CSF) proliferációt stimuláló hatását. Ezen a ponton még a B-lymphocytá irányba is folytatódhat a sejt fejlődése. A következő, és a sejt osteoclast irányba való elköteleződésének meghatározó lépése a sejt felszíni c-fos és RANK receptorok kifejlődése. A RANK/RANK-L/oszteoprotegerin rendszerbe több támadásponton lehet beavatkozni. A szintetikus oszteoprotegerin-mimetikum a korai vizsgálatok eredményei szerint valóban alkalmas a csontreszorpció gátlására, azonban az endothelsejtekben is expresszálódik, és humán vizsgálatok összefüggést találtak a szérumszintje, valamint a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás között. Mindezek miatt egy oszteoprotegerin-mimetikum vizsgálata során szigorú szív-érrendszeri tesztek végzése is szükséges. Egy másik lehetőség a RANK-L antitesttel történő gátlása. A monoklonális RANK-L antitest denosumab hathavonta 1×60 mg dózisban adva az alendronáttal megegyező mértékben csökkenti a csontreszorpciót

és növeli a csontsűrűséget. A klinikai vizsgálatokban a szer biztonságosnak tűnik, azonban a RANK-L knock-out egerek károsodott limfoid rendszerére és emlőmirigy-fejlődésére tekintettel még tisztázandó, hogy ilyen mellékhatásokkal kell-e számolni emberben a hosszabb távú kezelés során.

Az érett osteoclast hullámos felszínével pecsét-szerűen kötődik a csontfelszínhez. A sejt H⁺-ATP-áz pumpája savas közeget alakít ki a sejt alatt a csontfelszínen. A savas közeg biztosítja, hogy az osteoclast-enzimek – mint pl. a katepszin K – hasítsák a kollagént, valamint feloldják a hidroxapatit-kristályokat. A katepszin-K gátlói ígéretes antireszorptív hatású szerek, azonban a katepszin-K-null egerek nagyobb tömegű, de törékeny csontja kétségeket vet fel a klinikai használhatósággal kapcsolatban.

A központi idegrendszer és a csontanyagcsere közötti kapcsolat. Ennek egyik vonatkozása a neurohormonális úton történő szabályozás. A hypophysis neurohormonjai közül az FSH fokozott, illetve a TSH csökkent termelése közvetlen hatás útján fokozott csontbontási aktivitáshoz vezet. A másik, újabban megismert összefüggés az osteoblastok β₂-receptorai által közvetített, hypothalamikus leptinerg kontroll alatt álló szimpatikus beidegzés. Úgy tűnik, hogy a béta-adrenerg szabályozásnak szerepe van a csontanyagcsere cirkadián ritmusában. Több adat szerint az egyéb betegség miatt beállított béta-blokkoló kezelés nagyobb csontsűrűséggel és kisebb törési kockázattal társul.

A közeljövő új terápiás lehetőségeinek áttekintése után néhány újabb adatot sorol fel az 1. táblázat a már jelenleg is hozzáférhető terápiás lehetőségekről.

A biszfoszfonátok, ezek közül is elsősorban az orális alendronát és rizedronát a posztmenopauzális osteoporosis kezelésének első vonalbeli szereit. Ötéves biszfoszfonát-kezelést követően, stabil BMD és a közeljövőre vonatkozó kis töréskockázat esetén a kezelés felfüggesztése – rendszeres BMD-követéssel és a töréskockázat becsülésének fenntartásával – javasolható. A nagy törési kockázatú, idős, törésen már

átesett betegekben a biszfoszfonát-kezelés folytatása legalább tíz évig indokolt. Intolerancia vagy nem kellő együttműködés esetén az intravénás biszfoszfonát-kezelés ésszerű választás. Ilyen készítmény pl. a zoledronát, melyet évente egyszer 5 mg adagban elég alkalmazni. E kezelés mellett jelentős mértékű BMD-növekedés, valamint a kontrollcsoporthoz képest 70%-os vertebrális töréskockázat-csökkenés és 41%-os nem-vertebrális töréskockázat-csökkenés volt tapasztalható. Újabb adatok szerint a csípőtáji femurtörések relatív kockázatát is szignifikánsan, 40%-kal csökkenti a zoledronát-kezelés. Elérhető az intravénás ibandronát (3 mg háromhavonta egy alkalommal) is, melynek csontsűrűséget növelő hatása megegyezik az orális készítmény hatásával.

Intravénás zoledronát-kezelést követően átlagosan 11 nappal klinikai tünetet nem okozó, átmeneti hypocalcaemia kb. a betegek 1–1,5%-ában mérhető. Tumoros betegségben szenvedők intravénás biszfoszfonát-kezelése során ritkán, osteoporosis miatti orális biszfoszfonát-kezelés mellett elvértve (1 eset/100000 betegév becslült előfordulással) beszámoltak az állkapocscsont nekrozisának kialakulásáról. Az avaszkuláris nekrozis legtöbbször fogászati beavatkozást, helyi fertőzést vagy patológiás állkapocscsonttörést követően alakult ki. A biszfoszfonát-kezelés megkezdését megelőzően célszerű a fogászati vizsgálat, és lehetőség szerint a szükséges kezelések elvégzése. A zoledronáttal végzett klinikai vizsgálat igazolta, hogy az aktív kezelést kapó betegek 1,3%-ában fordult elő pitvarfibrilláció, szemben a placebo csoport 0,5%-os gyakoriságával. Az eredmény publikálása után az alendronáttal végzett multicentrikus vizsgálat eredményeit is újból elemezték, és kiderült, hogy bár nem szignifikánsan, de tendenciaszerűen az alendronát-kezelés során is fokozódott a pitvarfibrilláció előfordulása. Az ok nem ismert, további ilyen irányú vizsgálatok szükségesek.

A parathormon krónikusan nagy koncentrációban – ilyen van primer és szekunder hyperparathyrosisban

1. táblázat. Az anti-osteoporotikus kezelések töréscsökkentő hatása posztmenopauzális osteoporosisos nőkben

Gyógyszer	Új csigolyatörés	Első csigolyatörés	Csípőtáji törés	Nem-vertebrális törés
Alendronát	igen	igen	igen	igen
Rizedronát	igen	igen	igen	igen
Ibandronát	igen		nincs adat vagy nincs igazolt hatás	
Zoledronát	igen	igen	igen	igen
Raloxifen	igen	igen	nincs adat vagy nincs igazolt hatás	
Ösztrogén (+gesztagén)	igen	igen	igen	igen
Kalcitonin	igen		nincs adat vagy nincs igazolt hatás	
Stroncium-ranelát	igen	nincs adat vagy nincs igazolt hatás		igen
Teriparatid	igen	nincs adat vagy nincs igazolt hatás		igen

Forrás: Szathmári M: A kalciumanyagcsere betegségei – osteoporosis. In: Nagy E, Leóvey A, Rácz K, Paragh Gy (szerk.): Az endokrin- és anyagcsere-betegségek kézikönyve; megjelenés alatt

– fokozza a csontbontást. Az intermittálóan adagolt humán rekombináns PTH (a teljes hosszúságú 1–84 PTH és az 1–34 fragment egyaránt) azonban jobban fokozza a csontépítést, mint a csontbontást. A PTH stimulálja a praeosteoblastok csontépítő osteoblastokká történő érését. A hisztomorfometriai vizsgálatok fokozott csontképzést mutatnak a trabekuláris csontban, valamint a perioszteális csontfelszínen is. A kezelés első hónapjaiban a remodeling helyektől független csontképzés is igazolható, melyet nem kísér osteoclastaktiváció. A csontépítés a PTH-kezelés első hónapjában megkezdődik és maximumát a kezelés 6–9. hónapjában éri el. Mivel a csontremodelingben a csontképzés és a csontbontás egymáshoz kapcsolt folyamatok, a fokozott osteoblastaktivitás során kiválasztódó citokinek stimulálják az osteoclastokat. A csontreszorpció fokozódása a kezelés 6. hónapjában kezdődik és csúcsát a PTH-terápia 12. hónapjában éri el. Mindezek alapján a PTH-kezelés első 3–6 hónapjában a csontremodeling egységben egyértelműen pozitív egyensúly van, tehát a csontépítés meghaladja a csontbontást, majd kb. egy év után új egyensúlyi állapot alakul ki, a fokozott csontépítést fokozott csontbontás kíséri. Ennek megfelelően a BMD növekedése a PTH első hat hónapjában a legjelentősebb, a töréscsökkentő hatás azonban mégis csak hat hónap után mutatható ki. Ellentétben az antireszorptív szerekkel, a BMD-t növelő hatás nem tart évekig, hanem 18 hónap után megszűnni látszik. A PTH 1–34 napi 20 µg dózisban mind Európában, mind az Egyesült Államokban regisztrált gyógyszer a súlyos női és férfi osteoporosis kezelésére. A PTH-kezelés indokolt azokban a súlyos osteoporosisban szenvedő nőkben és férfiakban, akikben:

1. a T-score kisebb, mint $-3,5$;
2. a T-score kisebb, mint $-2,5$ és osteoporosisos eredetű törés lezajlott le;
3. akik nem tűrik a biszfoszfonát-kezelést, vagy annak relatív ellenjavallata áll fenn;
4. az általában hatékony antireszorptív kezelés mellett is csontvesztés és törés következik be.

A kezelés bevezetése előtt kötelező a szérumszámítás, foszfát, kreatinin, albumin, alkalikus foszfatáz aktivitás és 25OHD-vizsgálat, valamint a vizelet kal-

ciumürítés mérése. D-vitamin-hiány esetén a kezelés megkezdése előtt D-vitamin-pótlást kell adni. Primer vagy szekunder hyperparathyreosis fennállása esetén a PTH-kezelés ellenjavallt, még alacsony BMD esetén is. Hypercalcaemia, Paget-kór, ismeretlen eredetű szérumszámításos foszfatáz emelkedés, megelőző malignus betegség, vesekövesség, köszvény és veseelégtelenség ugyancsak a PTH-kezelés kontraindikációja. A PTH-kezelés alatt a klinikai vizsgálatok eredményei szerint a kalciumpótlás nem ellenjavallt, általában napi 500 mg kalcium és 400 NE D₃-vitamin alkalmazása indokolt. A szérumszámításos foszfatáz emelkedés kezelése alatt szükséges. Hypercalcaemia esetén a kalcium- és D-vitamin-pótlást el kell hagyni.

Néhány aktualitás a hazai osteoporosis-ellátásról: A 2005-ben aktív kezelésben részesülő 130–140 ezer osteoporosisos betegszám 2007 őszére 80 ezerre csökkent. A csökkenésben az osteoporosis-ellenes szerek támogatásának 90%-ról 70%-ra csökkenése, az osteoporosis-ellenes kezelést rendelő szakorvosok körének szűkülése, a denzitometriás mérések előnytelenül megváltozott finanszírozása, valamint a kezelési javaslatot képező T-score érték $-2,5$ -ről $-3,0$ -ra csökkentése játszott szerepet. Ez utóbbi két változtatást 2007-ben módosították, illetve visszavonták. A kezelték számának csökkenése bizonyosan a törések számának növekedéséhez vezet, ami az érintett betegek nézve többletmortalitással jár és a rövid ideig tartó megtakarítás hamar többletkiadást eredményez.

Pozitív változás, hogy az új szabályozásban nagyobb szerepet kap a fokozott csonttörési kockázat felismerése. Ha a betegnek még nem volt feltételezhetően osteoporotikus eredetű törése, akkor $-2,5$ alatti T-score esetén is szükséges legalább egy törési kockázati tényező jelenléte a kezelés elkezdéséhez (2. táblázat).

Ezek felismerése segíthet abban, hogy a valóban leginkább veszélyeztetett egyének kerülhessenek be a kezelték körébe.

Irodalom

- **Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP:** Medical progress: mechanism of anabolic therapies for osteoporosis. *N W Engl J Med* 2007; **357**(9): 905-916.
- **Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság vezetősége:** A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság szakmai ajánlása. *Ca és Csont* 2008; **1**: 3-68.
- **Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S:** A population-based assessment of rates of bone loss at multiple sites: Evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; **23**(2): 205-214.
- **Van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH, Balcells S, Brandi ML, Brixen KK, et al.:** Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA* 2008; **299**(11): 1277-1290.
- **Zaidi M:** Skeletal remodeling in health and disease. *Nature Med* 2007; **13**: 791-801.

2. táblázat. Törési kockázatot fokozó tényezők, amelyek kis csontsűrűségű, de még nem törött beteg esetében a kezelés javallatát alátámasztják

- Tartós glükokortikoid-kezelés
- Egyéb csontvesztésre hajlamosító betegségek (pl. hyperthyreosis, RA, IBD, hypogonadizmus, szervtranszplantáció után, KALB, 1-es típusú diabetes mellitus, Cushing-szindróma, anorexia nervosa, spondylitis ankylopetica stb.)
- Kezeletlen korai menopauza
- Kis testtömeg (BMI <22 kg/m²)
- Csípőtáji femurtörés a családi kórelőzményben

ENDOKRIN HYPERTONIÁK KORSZERŰ DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

Dr. Tóth Miklós

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az endokrin hypertoniák a renoparenchimás megbetegedésekhez társuló hypertoniák mellett a szekunder hypertoniák második legnagyobb/leggyakoribb alcsoportját képezik. A primer hyperaldosteronismust és a phaeochromocytomát tárgyaljuk részletesebben.

Primer hyperaldosteronismus

Az aldosterontermelő mellékvese-adenoma Conn általi első, 1955-ös közlése óta a primer hyperaldosteronismus prevalenciája és így az összes hypertoniás megbetegedés közötti relatív gyakorisága, diagnosztikája és elkülönítő diagnosztikája, optimális kezelési módja megújuló viták tárgya. A Conn-szindrómáról alkotott ismereteink – a betegség szűrésére használt aldosteron/renin hányados és az oldaliság meghatározására szolgáló eljárások (CT, szelektív mellékvese-katéterezés) egyre elterjedtebb alkalmazása következtében – az utóbbi egy évtizedben lényegesen bővültek, pontosabbá váltak. Az alábbiakban a primer hyperaldosteronismusra vonatkozó legújabb, ha lehet, konszenzusértekezleten elfogadott ismereteket és irányelveket foglaljuk össze.

A primer hyperaldosteronismus definíciója, felismerésének jelentősége

Primer hyperaldosteronismus (Conn-szindróma) alatt azon betegségek összességét értjük, amelyekben többé-kevésbé autonóm, rendszerint a renin-angiotenzin rendszer működésétől független aldosterontúltermelés igazolható. Az aldosterontúltermelés sóretenciót

okoz, rendszerint hypertoniára és nemritkán hypokalaemiára vezet. A primer hyperaldosteronismust okozó betegségeket az 1. táblázat mutatja, ezek között két betegség, az aldosterontermelő mellékvese-adenoma (APA) és a kétoldali idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA) adja az esetek messze túlnyomó többségét.

A primer aldosteronismusnak különös jelentőséget az ad, hogy ezekben a betegségekben – az esszenciális hypertoniásokhoz viszonyítva – a hypertonia súlyossága által indokoltnál is jóval gyakoribbak a kardio- és cerebrovaszkuláris események, és ezek a kórképek az esszenciális hypertoniától eltérő gyógyszeres, és nemritkán sebészi kezelést igényelnek.

A primer hyperaldosteronismus gyakorisága, klinikai jellemzői

Az összes hypertoniás beteg 10%-ánál primer hyperaldosteronismus igazolható, a Conn-szindróma eredeti definíciójával szemben a betegek többsége normokalaemiás, hypokalaemia csak 9–37%-ban mutatkozik.

A primer hyperaldosteronismus kórismézése

A kórismezés 3 fázisát célszerű elkülöníteni:

- a. szűrés,
- b. megerősítő (konfirmációs) vizsgálatok,
- c. differenciáldiagnosztika.

Nagyon fontos, hogy mind a szűrő, mind pedig a konfirmációs vizsgálatok idején a betegek – ha szükséges – megfelelő káliumpótlásban részesüljenek és normokalaemiások legyenek.

A primer hyperaldosteronismus szűrése

Jelenleg lényegében teljes konszenzus van abban a vonatkozásban, hogy a betegség szűrésére az aldosteron plazma renin aktivitás arányának (ARR) meghatározása javasolt. A legújabb irányelv nem tartja indokoltnak minden hypertoniás egyén szűrését. A szűrés a következő, célzott betegcsoportokban javasolt: közepesen vagy súlyosan, és különösen a terápiareszisztens hypertoniás egyének; spontán vagy diuretikum-indukált hypokalaemiás hypertoniás egyének; incidendálisan felfedezett mellékvese-daganatos betegek; 40 éves kor előtt fellépett hypertonia; fiatalkori súlyos hypertonia vagy cerebrovaszkuláris esemény, valamint primer hyperaldosteronismus a családi anamnézisben.

1. táblázat. A primer hyperaldosteronismus elkülönítő diagnosztikája

Sebészileg gyógyítható kórfarmák

- a. aldosterontermelő adenoma (APA) – csaknem mindig egy-, ritkán kétoldali
- b. primer unilaterális mellékvese-hyperplasia
- c. ektópiás aldosterontermelő daganat (gyakran ovarialis)
- d. aldosterontermelő mellékvesekéreg-carcinoma

Sebészileg nem gyógyítható kórfarmák

- a. kétoldali, idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA)
- b. 1-es típusú, familiáris hyperaldosteronismus (glükokortikoiddal gyógyítható hyperaldosteronismus)
- c. 2-es típusú, familiáris hyperaldosteronismus

Az ARR meghatározásának körülményei:

- a a vérvétel járóbetegben, 5–15 perc pihenés (ülés) után történik;
- a vizsgálatot megelőzően legalább 8 héttel elhagyandó gyógyszerek: spironolacton, triamteren, amilorid, epleronon;
- a vizsgálatot megelőzően legalább 2 héttel kihagyandó gyógyszerek: ACE-gátlók, diuretikumok, béta-blokkolók, centrális alfa-2-agonisták, dihidropiridin típusú kalciumantagonisták;
- az ARR meghatározását nem zavaró gyógyszerek: lassan oldódó verapamil készítmények, terazozin, prazosin, doxozozin, hydralazin.

Az ARR arány értékelése:

Ha az aldosteron és a plazmarenin aktivitás mértekegyisége ng/dl és ng/ml/óra, a 30-nál, de különösen az 40-nél is nagyobb ARR-t tekintjük kórosnak. Technikai, laboratóriumi vagy egyéb hiba gyanúja esetén az mintavétel ismétlendő. Egyes vizsgálok csak akkor tekintik kórosnak az ARR-t, ha egyidejűleg a plazmaaldosteron koncentrációja >15 ng/dl.

A primer hyperaldosteronismus megerősítése

Az ARR-meghatározás kitűnő szűrő módszer: nagy szenzitivitása miatt csaknem minden primer hyperaldosteronismusban szenvedő egyént detektál, viszont az ARR-pozitív eredménye nem ritkán ál-pozitív. Emiatt az ARR meghatározásával kiszűrt betegeknek a diagnózis megerősítését szolgáló négy vizsgálat legalább egyikének elvégzése szükséges (konfirmáció). Ezekkel a vizsgálatokkal az aldosterontermelés autonómiáját, ill. szuppresszibilitását vizsgáljuk. A használatos konfirmációs tesztek: per os sóterhelés, infúziós sóterhelés, fludrocortison-teszt, captopril-teszt. A tesztek kivitelezését és értékelését nem részletezzük. A konfirmációs tesztek pozitív eredménye esetén továbblépünk a szubtípus meghatározására.

A primer hyperaldosteronismust okozó betegség (szubtípus) megállapítása

Konfirmációs vizsgálatokkal is megerősített primer hyperaldosteronismus esetén további differenciáldiagnosztikai lépések szükségesek az optimális terápiás javaslat kialakításához (az 1. táblázatban felsorolt szubtípusok közötti választáshoz). Minden beteg esetében és első képkötő vizsgálatként indokolt a mellékvese-CT elvégzése, annak érdekében, hogy a mellékvesekéreg-carcinoma gyanúját keltő nagyméretű tumor fennállását kizárjuk. Nem javasolt, hogy a mellékvesék vizsgálatára CT helyett MRI-t alkalmazunk, ugyanis az MRI felbontóképessége rosszabb, a vizsgálat pedig költségesebb.

Amennyiben az esetleges műtéti megoldásba a beteg beleegyezik és annak nincs ellenjavallata, minden esetben javasolt a mellékvesék szelektív vénás katéterezése. Egyes vélemények szerint azonban nem

feltétlenül szükséges elvégezni a mellékvese-CT-vizsgálatot, ha a beteg 40 évnél fiatalabb, és a CT egyik oldali mellékvese-daganatot és ép ellenoldali mellékvesét ábrázol. Amennyiben nem sikerül mindkét oldali mellékvesevénát megkátéterezni, további, differenciáldiagnosztikára alkalmas, azonban jóval kevésbé szenzitív módszerek alkalmazhatók: jód-koleszterin szcintigráfia, poszturális teszt („furosemid plusz járkálás”), a 18-hidroxikortikoszteron meghatározása.

Húszéves életkor előtt manifesztálódott primer hyperaldosteronismus esetén glükokortikoidokkal gyógyítható hyperaldosteronismus gyanúja miatt genetikai vizsgálat elvégzése javasolt.

A primer hyperaldosteronismus kezelése

Műtéti kezelés

Az aldosterontermelő adenoma a primer hyperaldosteronismus leggyakoribb műtéti indikációja, hacsak lehet, mindig laparoszkópos technikával. A műtét eredményeként a hypertonia megszűnik a betegek mintegy 50%-ában, és lényegesen javul, könnyebben kezelhetővé válik a betegek csaknem 100%-ában. Aldosterontermelő adenoma esetén gyógyszeres kezelés csak akkor javasolt, ha műtéti ellenjavallat áll fenn, vagy a beteg ellenzi a műtétet.

A primer hyperaldosteronismus gyógyszeres kezelése

Minden, kétoldali mellékvese-eredetű primer hyperaldosteronismus (döntő többségükben: IHA), valamint nem műtéttel gyógyított egyoldali hyperaldosteronismus esetén aldosteronantagonista készítmény alkalmazása javasolt. A két választható készítmény (spironolacton, epleronon) közül jelenleg elsőként választandó a spironolacton, kedvezőbb ára, valamint az eplerononnak a primer aldosteronismusban való alkalmazásával kapcsolatos kevés tapasztalat miatt. A spironolacton naponta egyszer alkalmazható, kezdő dózisa 12,5–25 mg, 100 mg-ig lassú titrálással emelhető a napi adag. Az egyéb káliumspóroló diuretikumok kevésbé hatásosak, de jól használhatók a spironolacton-kezelés kiegészítésére, akár thiazid diuretikumokkal együtt is.

Phaeochromocytoma

A phaeochromocytoma 85%-ban a mellékvese velőállományából indul ki, az esetek 15%-ában a daganat extraadrenális, ez esetben paragangliomának nevezük. Az extraadrenális phaeochromocytomák leggyakrabban a szimpatikus dúláncban keletkeznek, az esetek túlnyomó többségében a hasi szakaszon. Mintegy 10%-ban kétoldaliak, ezeknek az eseteknek a hátterében rendszerint öröklődő kórkepek állnak.

A phaeochromocytomák biológiai viselkedése igen heterogén, kb. 10%-uk malignus és metasztázist ad. A

phaeochromocytomák biológiai viselkedése szövettani vizsgálattal vagy egyéb, jelenleg rendelkezésünkre álló vizsgálati módszerekkel sem jósolható meg. A malignitás egyetlen biztos kritériuma az áttétképződés.

A phaeochromocytoma incidenciája 3–8/millió/év, az összes hipertonia mintegy 0,1%-át okozzák.

Phaeochromocytoma kialakulására predisponáló örökletes szindrómák

A phaeochromocytoma az esetek többségében sporadikus, azaz az adott betegben véletlenszerűen kialakuló tumor. Jelenlegi ismereteink szerint azonban az összes phaeochromocytoma mintegy 20%-ában genetikailag determinált, rendszerint autoszomális dominánsan öröklődő betegség áll a háttérben.

- Multiplex endokrin neoplasia (MEN) 2. típusa: medulláris pajzsmirigy-rák, phaeochromocytoma, ritkában mellékpajzsmirigy-adenoma, ill. primer hyperparathyreosis társulása (RET protoonkogén mutációk).
- Hippel–Lindau-betegség: világos sejtes veserák, központi idegrendszeri és retina-haemangioblastoma, phaeochromocytoma halmozódása egy családon belül (VHL-gén mutációk).
- Neurofibromatosis 1-es típusa: tejeskávéfoltok a bőrön, kután neurofibromák, jó- és rosszindulatú, gyakran idegi eredetű daganatok társulása.
- Familiáris phaeochromocytoma: az érintett családban csak a phaeochromocytoma halmozódik, egyéb megbetegedés nem.
- Familiáris paraganglioma: multifokális, rendszerint extraadrenális, ritkábban adrenális phaeochromocytoma, a B és D típusú szukcinát-dehidrogenáz génjének mutációi okozzák (SDHB és SDHD).

A phaeochromocytoma klinikai tünetei és a szűrővizsgálatok indikációi

A három leggyakoribb tünet a fejfájás, verejtékezés és szívdobogásérzés. Az orvosi gyakorlatban legtöbbször hipertonia és még inkább a rohamokban jelentkező, illetve rosszullét során detektált súlyos vérnyomás-emelkedés kapcsán gondolunk phaeochromocytomára. A phaeochromocytomák mintegy 50%-a stabil hypertoniát okoz. Jellemző az ortosztatisz hipotonia, a rohamok idején testszerte jelentkező elsápadás és kollapszus. Az összes phaeochromocytoma mintegy 15–20%-a nem okoz sem hypertoniát, sem egyéb panaszt, phaeochromocytomás krízis azonban ezen daganatok műtéte során is kialakulhat.

Az alábbi esetekben indokolt elkezdni a phaeochromocytoma irányú laboratóriumi szűrővizsgálatot: phaeochromocytomára utaló klinikai tünetek, súlyos és/vagy terápiarezisztens hipertonia, nagyfokú vérnyomás-ingadozás, ortosztatisz hipotonia, béta-blokkolóra kialakuló paradox vérnyomás-emelkedés, meg-

nem magyarázott keringés-összeomlás, véletlenszerűen felfedezett mellékvese-daganat, invazív beavatkozások (műtét, angiográfia stb.) során észlelt paroxizmális hipertonia, phaeochromocytoma-műtét után évente, familiáris phaeochromocytomával járó betegségek potenciális génhordozói, évente.

A phaeochromocytoma kórismézése

A phaeochromocytoma gyanújának megerősítése, ill. elvetése mindig laboratóriumi vizsgálatokkal történik. Phaeochromocytomát igazoló laboratóriumi eredmények nélkül képalkotó vizsgálatokat végezni csak olyan, nagy rizikójú állapotokban indokolt, mint pl. phaeochromocytomára predisponáló hereditár állapotok és az anamnézisben szereplő phaeochromocytoma recidívájának gyanúja esetén.

Laboratóriumi diagnosztika

A phaeochromocytoma diagnosztikájában a legérzékenyebb és legfajlagosabb laboratóriumi módszer a metanefrin- és normetanefrin-meghatározás, vérplazmából és/vagy 24 órás gyűjtött vizeletből. Hasznos lehet a katekolaminok (dopamin, noradrenalin, adrenalin) plazmakoncentrációjának meghatározása, a vanillin-mandulasav (VMA) -ürítés egyedüli vizsgálata viszont kis szenzitivitása miatt ma már elavultnak tekinthető. A metanefrin/normetanefrin meghatározás további előnye, hogy eltérően a katekolaminoktól, a vizsgálati eredmény rohammentes időszakban vett minta esetén is megbízható.

Farmakológiai tesztek

A farmakológiai tesztek ma már csak nagyon ritkán használatosak a phaeochromocytoma diagnosztikájában, az eredmény megbízható értékeléséhez a plazma-katekolamin(metabolit)ok vizsgálata szükséges.

Lokalizációs vizsgálatok

Laboratóriumi vizsgálattal igazolt phaeochromocytoma esetében az első képalkotó vizsgálat CT vagy MRI egyaránt lehet. Első lépésben rendszerint a has és a kismedence vizsgálata történik, amit negativitás esetén a mellkas és a nyak vizsgálata követ. A CT-kontrasztanyagok közül a nem-ionizáló anyagok adása esetén nem fokozott a phaeochromocytomás krízis veszélye.

Az ajánlások nem egységesek abban a vonatkozásban, hogy CT-vel és MRI-vel lokalizált daganatok esetében mindig szükséges-e funkcionális képalkotó vizsgálatot végezni. A funkcionális képalkotó vizsgálatok közül phaeochromocytomára azok az eljárások specifikusak, amelyeknél a nyomjelző anyag felvétele a norepinefrin-transzporter jelenlétéhez kötött. Ilyen például a ¹²³I és ¹³¹I-dal jelzett meta-jódbenzil-guani-

din (MIBG)-szcintigráfia. A ¹³¹I-dal végzett MIBG-szcintigráfia a phaeochromocytomás betegek akár 15%-ában is ál-negatív lehet. Az MIBG felvételét számos gyógyszer gátolhatja, ezek a vizsgálat előtt 2 héttel elhagyandók (alfa- és béta-receptor-blokkolók, labetalol, kalciumcsatorna-blokkolók, reszerpin, triciklikus antidepresszánsok). A vizsgálat előtt a pajzsmirigy jódizotóp-felvételének megakadályozására a beteg lugolozása szükséges.

A pozitronemissziós tomográfia (PET) akkor specifikus phaeochromocytómára, ha nyomjelzőként 6-[¹⁸F]-fluorodopamin, [¹⁸F]-dihidroxifenilalanint, [¹¹C]-hidroxiefedrint vagy [¹¹C]-epinefrint használunk, ezek azonban ma Magyarországon nem hozzáférhetők.

Differenciáldiagnosztika

A phaeochromocytoma elkülönítő diagnosztikája során számos egyéb megbetegedésre kell gondolni. Ezek közül a leggyakoribbak: hyperthyreosis, klimax, pánikbetegség, alkoholemegvonás, szubarachnoideális vérzés, akut intermittáló porphyria, akut hasi katasztrófa, akut miokardiális infarctus, agydaganat, migrén, agybetegség, ólommérgezés, egyes kábítószeres (pl. kokain, LSD), aorta-disszekció és az epilepszia.

Genetikai diagnosztika

A phaeochromocytomák diagnosztikájának igen fontos eleme a háttérben esetlegesen álló öröklődő szindróma felismerése. Számos vizsgálat igazolta, hogy a látszólag sporadikus phaeochromocytomák jelentős része (15–25%) öröklődő kórképhez csatlakozik, ezért egyes ajánlások szerint még a sporadikusnak látszó esetekben is indokolt a VHL, RET, SDHB, és SDHD gének csírasejtes mutációinak keresése. Az öröklődő phaeochromocytomák közül a szukcinát-dehidrogenáz B (SDHB) mutációi okozta tumorkok gyakrabban, a MEN2 és a VHL-szindrómához társulók ritkábban malignusak.

A phaeochromocytoma kezelése

A phaeochromocytoma diagnózisának megállapítása egyúttal műtéti indikációt is jelent. Kivételt legfeljebb a diagnózis időpontjában már igazolhatóan többszörösen metasztatizáló phaeochromocytoma jelent. A gyógyszeres kezelésnek a preoperatív időszakban, általános állapotuk és/vagy kísérő betegségük miatt inoperábilis betegeknek, valamint metasztatizáló esetekben van szerepe.

Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelésben alapvető fontosságú a megfelelő alfa-receptor-blokkád. Ennek gyógyszere korábban a nem szelektív alfa-receptor-blokkoló fenoxibenzamin volt. Napjainkban a szelektív alfa-1-receptor-blok-

kolók (prazosin, doxazosin stb.) csaknem ugyanolyan jó hatással alkalmazhatók. A terápiát béta-blokkoló szerekkel kell kiegészíteni, különösen akkor, ha az alfa-receptor-blokkád kialakítása után is tachycardia, ill. szívritmuszavarok észlelhetők. Kiegészítő kezelésként kalciumantagonisták adhatók.

Alfa-receptor-blokkolók:

- fenoxibenzamin, kezdő adagja: 2×10 mg, maximális napi adag 160 mg

Szelektív alfa-1-receptor-blokkolók:

- prazosin, kezdő adagja: 3–4×1 mg, maximális napi adag 20 mg
- egyéb készítmények: urapidil, terazosin, doxazosin stb.

Béta-receptor-blokkolók

- alfa-receptor blokkolók mellett fennálló tachycardia/ritmuszavar esetén ajánlott

Kombinált alfa- és béta-receptor-blokkolók:

- labetalol (jelentős béta-receptor-blokkoló hatása miatt krízist provokálhat)

Kalciumantagonisták:

- leggyakrabban a gyógyszeres kezelés kiegészítésére alkalmazhatók

Műtéti előkészítés, műtéti technika

A pontos preoperatív diagnózis, a megfelelő preoperatív gyógyszeres kezelési lehetőségek, illetve a sebészeti és aneszteziológiai módszerek mai fejlettsége mellett a phaeochromocytoma-műtétek perioperatív mortalitása a legnagyobb tapasztalatokkal rendelkező sebészeti osztályokon 1% alatti. A műtét előtt minimum 2 héten át gyógyszeres (alfa- és béta-receptor-blokkoló) előkezelés, a hypovolaemia megszüntetése javasolt. Napjainkban a mellékvese-eredetű egyoldali phaeochromocytoma eltávolításának standard módszere a laparoszkópos teljes adrenalectomia. Az öröklődő szindrómákban gyakran szükségessé váló kétoldali adrenalectomiát követően természetesen gyakori a hypadrenia. Ennek elkerülésére igazoltan hereditér kórkép esetén teljes mellékvese-eltávolítás helyett szubtotális adrenalectomia végezhető, ami az azonos oldali recidíva esélyét nem növeli meg jelentősen.

Terhesség és phaeochromocytoma

Phaeochromocytomával szövődött terhesség igen magas anyai és magzati mortalitással jár. A daganat a 28. terhességi hét előtt műtétilag eltávolítandó. A 28. terhességi hét után felismert phaeochromocytoma esetén a terhesség kiviselése javasolt, alfa-receptor-blokkoló kezelés mellett. A szülés csak császármetszéssel engedhető meg.

Malig-nus phaeochromocytoma terápiaja

A metasztatizáló phaeochromocytoma gyógyszeres kezelésére az alfa- és szükség esetén béta-recep-

tor-blokkolók mellett a katekolaminok bioszintézisét gátló alfa-metil-tirozint (metyrosin), kombinált citosztatikus kezelést (ciklofoszfamid, vinkrisztin, dakarbazin kombináció), valamint az igen költséges, terápiás dóziszú ¹³¹I-MIBG kezelést alkalmazzuk. Fájdalmas csontmetasztázisok esetén lokális külső sugárkezelés javasolt.

Ajánlott irodalom

- Douma S, Petidis K, Doulas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C: Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; **371**: 1921-1926.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM: Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jun.
- Ilias I, Pacak K: Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 479-491.
- Pacak K: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 4069-4079.
- Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008; **26**: 613-621.
- Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**:1217-1225.

A HYPERTONIA KÓRISMÉJÉNEK ALAPJAI

Dr. Barna István

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A vérnyomásértékek és a kardiovaszkuláris megbetegedés kockázata között egyenes arányosság áll fenn. A hipertonia definíciója önkényes, a normotenzív tartományban is a legalacsonyabb vérnyomású emberek kardiovaszkuláris kockázata a legkisebb. Helyesen értelmezve a hipertonia azt a vérnyomásértéket jelenti, amely felett a kezelés inkább hasznos, mint ártalmas. A vérnyomásértékek jelentős spontán ingadozása miatt a hipertonia diagnózisának felállítását többszöri, különböző időpontokban történt vérnyomásmérésnek kell megelőznie. Hipertoniabetegségről beszélhetünk, ha a vérnyomás nyugalomban, 3 különböző (legalább egyhetes időközzel mért) értékének átlaga ≥ 140 Hgmm szisztolés, vagy ≥ 90 Hgmm diasztolés érték.

A magasvérnyomás-betegség diagnózisa, hasonlóan egyéb kórállapotokhoz, az anamnézis pontos felvételén, gondos fizikális, laboratóriumi és eszközös vizsgálatokon alapul.

Az anamnézis felvétele során meg kell ismerni a kardiovaszkuláris rizikófaktorokat, valamint a szövődményekre utaló egyéni adatokat és panaszokat:

- dyslipidaemia, diabetes mellitus, hyperuricaemia, metabolikus-szindróma,
- a dohányzási és alkoholfogyasztási szokások,
- táplálkozási szokások (az állati eredetű zsír bevitelének aránya, sófogyasztás, esetleges testsúlyváltozás stb.),
- fizikai aktivitás mértéke (számszerűen is szükséges tájékozódni).

Ki kell zárni a legfontosabb szekunder hipertonia-kórfarmák lehetőségét:

- familiárisan halmozott öröklődő vesebetegségek,
- krónikus húgyúti infekció, vérvizelés,
- testsúly- és alkatváltozások,
 - acromegalia,
 - hypothyreosis, hypercortisolismus,
 - horkolás (obstruktív alvási apnoe),
 - izomgyengeség (hypokalaemia, hypercortisolismus, thyroidea-diszfunkciók, hyperparathyreosis).

Rá kell kérdezni a hipertonia esetleges szövődményeire is:

- Agyi, illetve szemészeti szövődményeket jelezhet a fejfájás, szédülés, látásromlás, TIA, illetve az érzés- és mozgászavar bármely formája.
- Szívsvödményekre a palpáció-érzés, típusos mellkasi fájdalom, légszomj, lábszároedema, nycturia utalhat.

- A vese szövődményeit a szomjúságérzés, a polyuria, oliguria és haematuria egyaránt jelezheti.
- A perifériás érszűkültre a hűvös végtagok és intermittáló claudicatio utalhat.
- A gyógyszersedési szokások közül a hosszan tartó analgetikumszedés, fogamzásgátló, szimpatomimetikus hatású orrcseppek, szteroidok és nem-szteroid gyulladásgátlók, eritropoetin, ciklosporin szedésére, valamint a tiltott drogok használatára (kokain, amfetamin) kell rákérdezni.
- Adatokat kell gyűjteni a társbetegségekre és speciális állapotokra utaló panaszokra (gyermek-, időskor, obesitas, terhesség, illetve szoptatás, szexuális zavarok, alvászavarok, asthma bronchiale, COPD és esetleges gyógyszereik).

Hypertoniás beteg *fizikális vizsgálata* lényegében nem különbözik egyéb beteg vizsgálatától, azonban kiemelt fontosságú a szabályszerűen végzett vérnyomásmérés, illetve a vese- és az endokrin betegségekre utaló elváltozások keresése. A hipertonia okozta szövődményeket keresni kell, ezért az erek vizsgálata, és a neurológiai vizsgálat nem maradhat el.

Másodlagos hipertoniára utaló leggyakoribb eltérések:

- alkati jellemzők: Cushing-szindróma, hypo- és hyperthyreosisban;
- bőrelváltozások: neurofibromatosisban, vesebetegségekben;
- a megnagyobbodott vesék policisztás veséket, féldoldalon hydronephrosist jelezhetnek;
- érzőrejt hallhatunk coarctatio aortae, carotis sclerosis/stenosis, arteria renalis stenosis esetén.

Szövődményekre utaló leggyakoribb eltérések:

- a szívcsúslökés helye és nagysága, ritmuszavarok megítélése nem maradhat el;
- tüdő felett pangásos szörtyözörejek vagy lábszároedema jelenléte szívsvödményt jelenthet, tágult vena jugularis externa jelenlétét keresni kell;
- a perifériás erek pulzációjának hiánya vagy csökkenése, hűvös tapintatú végtagok és a hypoxiás bőrjelenség a perifériás erek nagyfokú károsodását jelzik.

Minden hypertoniás betegnél el kell végeznünk a *kémiai laboratóriumi alapvizsgálatokat*. A vizelet vizsgálatával a renális eredetű hypertoniák nagy valószínűséggel kizárhatók. A vérkép vizsgálatával a renális eredetű anaemia, illetve polyglobulia, esetleges

krónikus alkoholfogyasztás kerülhet felismerésre. Az ionok a mellékvesekéreg betegségeinek diagnosztikájában nyújthatnak segítséget. Az egyéb kémiai laborvizsgálatok eredménye az általános kardiovaszkuláris kockázat megítélésében nélkülözhetetlenek.

A szekunder hipertonia gyanújának felvetésekor, az egyéb rizikófaktorok tisztázására és az esetleges célszervkárosodások megállapítására *bővített kivizsgálásra* van szükség, az alábbiakat is meg kell határozni. A hormonvizsgálatok az esetleges endokrin eredet kizárására alkalmasak. A nagy aldoszterinszint mellett szupprimált renin aktivitás primer hyperaldosteronismusra jellemző. Renovaszkuláris hipertoniában legtöbbször az aldoszteronszint és a renin aktivitás egyaránt emelkedett. A kortikoszteroidok indukálta hipertoniák közül a Cushing-szindróma a leggyakoribb. A katekolamin-függő hipertoniák általában adrenalin és/vagy noradrenalin szecernálnak folyamatosan vagy időszakosan. Hyperthyreosis esetén többnyire izolált szisztolés hipertoniát, emelkedett perctérfogatot és megnövekedett pajzsmirigyhormon-szinteket találunk. Hypothyreosisra jellemző az izolált diasztolés hipertonia és a perifériás ellenállás növekedése csökkent perifériás hormonszintek mellett. Az ösztrogén indukálta hipertoniákban megnő az angiotenzinogén termelődése a májban, és ez fokozza az érfalak érzékenységét a katekolaminokkal szemben. Hyperparathyreosisra a hypercalcaemia okozta vazokonstrikció jellemző. A GFR-értéknek a plazma kreatininkoncentrációja alapján történő számítására a *Cockcroft és Gault* által ajánlott formulát használjuk.

Eseti vérnyomásmérés

A pontos vérnyomásmérés során a beteg a mérés előtt 30 perccel nem fogyaszthat koffeintartalmú italt, nem dohányozhat, és legalább 5 percig nyugodt körülmények között kell lennie. A mérés során az alkar legyen a szív magasságában megtámasztva, a könyök enyhén behajlítva. A mandzsettát a felkar közepére kell helyezni úgy, hogy alsó széle a könyökhajlat felett legyen 2–3 cm-rel. A vérnyomásmérés során a mandzsetta elfogadott leengedési sebessége 2–3 Hgmm/sec. A vérnyomásértékeket 2 Hgmm-es pontossággal kell megadni. Egy alkalommal legalább 2 ismételt mérés történjen, és akkor fogadható el a kapott érték, ha a két mérés értéke között a különbség kevesebb, mint 5 Hgmm (!). A két ismételt mérés között legalább 3 perc teljen el.

A forgalomban lévő félautomata, illetve automata készülékek használata előtt meg kell győződni azok pontosságáról, és azokat hitelesített higanyos vérnyomásmérővel kell legalább évente egy alkalommal validálni (csak validált műszert javasolt használni – „A” evidencia). Azonos méretű mandzsetta használata esetén a nagyobb körfogatú karon az artéria összenyomásához nagyobb nyomás szükséges, ezért

ekkor a valóságosnál magasabb vérnyomást mérünk. (túl keskeny, vagy túl rövid mandzsetta esetén 20–30 Hgmm-rel is nagyobb értéket mérhetünk). A mandzsetta mérete 12,0–14,0 cm széles és 50,0–60,0 cm hosszú legyen, és a felfújható résznek (tömlőnek) át kell érnie a karkörfogat 2/3 részét. A hipertonia diagnosztikájának megállapításához két vagy több, legalább egy hét különbséggel mért vérnyomásérték átlagának kell meghaladnia a kritikus szintet (140/90 Hgmm). A hipertonia megerősítésére első alkalommal mindkét karon, ülve, állva és fekve, valamint az alsó végtagokon is meg kell mérni a vérnyomást, ez különösen fontos idős és diabeteses hipertoniás betegeknek. Ha a két karon mért érték között több mint 14–16 Hgmm a különbség, akkor ennek tisztázására egyéb vizsgálatot is kell végezni. A vérnyomást ebben az esetben a magasabb értéket mutató karon kell mérni, és a vérnyomás jellemzésére a továbbiakban a magasabb értéket kell használni. A pontos vérnyomásmérés legfontosabb része a hitelesített mérőműszerrel, standard körülmények közt történő mérés. A vérnyomásmérést követően a kezelőorvosnak szóban és írásban is tájékoztatnia kell betegét a mért és az elérendő vérnyomásértékekről.

Az ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM)

Az ABPM alkalmazása a nemzetközi, európai, valamint a Magyar Hypertonia Társaság ajánlásában is egyaránt mindennapos klinikai módszerként javasolt a magasvérnyomás-betegség diagnosztikájában. ABPM-méréssel a napi 125/80 Hgmm-nél nagyobb átlagvérnyomásérték esetén hipertonia véleményezendő. (A nappali átlag normálértéke ennél mintegy 5 Hgmm-rel magasabb, az éjszakai átlag pedig ugyanennyivel alacsonyabb). A napszaki vérnyomás-ingadozást jelző diurnális index érték 10 és 20% közt tekinthető normálisnak. A vérnyomás-monitorozást csak nemzetközi előírásoknak megfelelően hitelesített mérőműszerrel szabad végezni. A monitorozás ne pihenőnapon történjen, a vizsgálat során a vizsgált egyén vezessen eseménynaplót.

Az ABPM indikációi közül kiemelhető:

- „fehérvörcsöny”-hipertonia gyanúja (felesleges kezelés elkerülhető),
- nokturnális hipertonia gyanúja (rizikóbecslés, diabetes, időskori hipertonia, bizonyos szekunder hipertoniák esetén),
- autonóm diszfunkció gyanúja (diurnális ritmus megítélése),
- rezisztens hipertonia (kifejezett „fehérvörcsöny-hatás” okozhat látszólagos terápiareszisztenciát),
- epizodikus hipertonia gyanúja (phaeochromocytoma, pszichés tenzióemelkedéshez társuló, illetve eseti vérnyomásméréssel nem igazolható vérnyomáskiugrások, egyedi vérnyomásprofil meghatározása),

- az antihipertenzív kezelés során feltételezett hipotenzív esemény (carotis sinus hyperaesthesia, angina pectoris, antihipertenzív szer okozta vérnyomásesés, kollapszus, periodikus asthma cardiale esetén),
- veszélyeztetett terheség,
- gyógyszerhatás értékelése (reggeli gyors vérnyomás-emelkedés, vérnyomás-variabilitás, a terápia 24 órás hatásának ellenőrzése).

A kombinált EKG- és vérnyomás-monitorozás (Cardiotens) vizsgálat javallatai:

- paroxizmális nokturnális dyspnoe, nokturnális angina,
- kezeléssel összefüggő hipotenzív tünetek,
- hypertonia és angina pectoris,
- kollapszusok vizsgálata (sinuscsomó-betegség, carotis-hyperaesthesia),
- alvási apnoe szindróma gyanúja.

Felesleges a vizsgálat, ha az eseti szisztolés vérnyomásérték meghaladja a 180 Hgmm-t, részben terápiás konzekvencia hiányában, részben a mandzsetta „elviselhetetlen” erős szorítása miatt, valamint nem megbízható az ABPM ritmuszavar (pitvarfibrilláció, gyakori ES) esetén.

Önvérnyomásmérés

A beteg vérnyomásértékének pontos ismerete az optimális hypertoniagondozás előfeltétele. A beteg vérnyomásának nyomonkövetésére ezért igen hasznos, ha azt a szokásos napi aktivitás közben, esetleg valamely tünet megjelenésekor is mérni tudja. Számos vizsgálat bizonyítja, hogy az otthoni mérésorozat több információt ad a betegről, a betegségről és annak prognózisáról, mint a havonként-kéthavonként végzett eseti mérés.

A betegek otthoni vérnyomásmérése során mért értékek rendszerint alacsonyabbak, mint az orvos, illetve az egészségügyi személyzet által mért értékek. Az átlagos különbség az önvérnyomásmérés és a rendelői vérnyomásmérés során meghatározott értékek között a szisztolés értékben 10–20 Hgmm, a diasztolés értékben 5–10 Hgmm. A magas vérnyomás küszöbértéke otthoni önvérnyomásmérés esetén 135/85 Hgmm, vagy efölötti érték, a normotenzio felső határértéke pedig 130/80 Hgmm. Az Európai és a Magyar Hypertonia Társaság Vérnyomásmérési Munkacsoportjának ajánlása szerint az önvérnyomásmérés egy héten át naponta kétszer, reggel és este ajánlott, alkalmanként 2–2 mérést javasolt. (Az első nap mérési eredményei nem értékelendők). A mérési sorozat átlagos esetben háromhavonta ismétlendő. Fontos a beteg előzetes kiképzése, amire kellő időt kell szánni. A képzésnek egyaránt ki kell terjednie a vérnyomás-variabilitás formáira és mértékére, a vérnyomásmérés módszerére, a vérnyomásmérő készülék kiválasztására (csuklón és ujjon mérő készülékek kerülése), és a mért adatok rögzítésére, értékelésére,

valamint a terápia önkényes módosításának kerülésére.

A gyakori önvérnyomásmérés buktatókat is rejt-het magában, mert gyengülhet a beteg-orvos kapcsolat. A túlzottan aggodalmaskodó beteg függő viszonyba kerülhet vérnyomásértékével, különösen, ha a mért értéket egyedül (félre)értelmezi. A nem pontos műszerrel, nem kellő gondossággal végzett mérések értékei miatt a beteg önhatalmúan változtat(hat) gyógyszerelésén, és ezzel valós veszélybe sodorhatja önmagát. Hangsúlyoznunk kell tehát, hogy az önvérnyomásmérést ne a rendelői vérnyomásmérés helyett, hanem kizárólag a mellett alkalmazzuk.

Telemedicinális vérnyomás-monitorozás

Az otthoni önvérnyomás-monitorozás során nyert adatok közlésének tudományos vizsgálatokban történt ellenőrzése során az a meglepő eredmény született, hogy a betegek csaknem fele „kozmetikázsa”, leggyakrabban szépíti a vérnyomásnaplóba írt adatokat. Ezen túlmenően a betegek önvérnyomásmérési fegyelme (adherenciája) is kívánnivalókat hagy maga után. Ezeket a problémákat segít a telemedicinális vérnyomás-monitorozás. A speciális vérnyomás-monitorot a beteg otthonában csatlakoztatja a telefonhálózatához, a központ ezután telefonon beprogramozza a készüléket. Ennek nyomán a készülék hangjelzéssel emlékezteti a beteget a vérnyomás mérésének időpontjára. A mérést követően az adatok automatikusan továbbítódnak a központba, ahol a mérési eredményeket számítógépen feldolgozzák, azaz az ABPM-nél leírtakhoz hasonlóan grafikus és statisztikusan (átlag, szórás, maximális és minimális érték) is értékelik, majd havonta elküldik a betegnek és orvosának egyaránt. Amennyiben a vérnyomás egy határértéket meghalad, akkor a 24 órán át üzemelő központ erről soron kívüli értesítést küld. A rendszer előnye az eredményesebb vérnyomás-beállítás kevesebb rendelői vizit mellett.

További diagnosztikus vizsgálatok

Alapvizsgálatok: minden olyan vizsgálat, amely a kockázati állapot megítélésére és a célszervkárosodás megállapítására lehetőséget nyújt (EKG, echokardiográfia, hasi ultrahangvizsgálat, duplex Doppler-[nyaki, végtagi artériák] és szemészeti vizsgálat).

Bővített kivizsgálás: mellkasröntgen, ABPM, Holter-EKG, ultrahangvizsgálat (kismedencei és a pajzsmirigy ultrahangos vizsgálata is).

- Izotópvizsgálatok: statikus, illetve dinamikus veseszintigráfia (captopril, furosemid provokációval), pajzsmirigyszintigráfia,
- CT (mellékvese, kivételesen: has, agy, tüdő, artériák),
- MR (sella, mellékvese stb.),

- arteriográfia (DSA, Seldinger-féle), CT-angiográfia, MR-angiográfia, szelektív vénakatéterezés hormonmeghatározások céljából.

Konziliáriusi vizsgálatok:

- endokrinológiai,
- nefrológiai,
- neurológiai,
- nőgyógyászati, urológiai,
- sebészeti,
- szemészeti (periméteres színes látótér-, fluoreszcein-angiográfias vizsgálat is).

Farmakológiai vizsgálatok:

- dexamethason-szuppressziós teszt (plazmakortizol alap és szupprimált értéke),
- metopyron-teszt vagy CRF-teszt a (plazma-ACTH/11-dezoxikortizol mérésével),
- exogén ACTH-stimulációs tesztek (kortizol, 17-hidroxiprogesteron mérésével),
- plazmarenin és aldosteron-stimulációs, illetve szuppressziós tesztek,
- orális glukóztolerancia-teszt (75 g glukóz) a növekedési hormon-szint csökkenésének mérésével.

Irodalom

- Az artériás hipertonia kezelésének irányelvei 2007. Az Európai Hypertonia Társaság (ESH) és Európai Kardiológiai Társaság (ESC) Munkacsoportja az artériás hipertonia kezelésére. *J Hypertension*, 2007; 25: 1105-1187.; *Hypertonia és Nephrológia* 12 (S1) 1-84.
- **Barna I (szerk.):** MHT Vérnyomásmérési Munkacsoportja. A vérnyomás mérése. *Granum* 9.1-10. 2005. Hippocrates VIII/2. 2006; 56-66.
- **Farsang C (szerk.):** A Hypertonia kézikönyve. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2002; 167-237.
- **Farsang Cs, Alföldi S:** Ambuláns vérnyomás-monitorozás és gyakorlati alkalmazása, Medintel Kiadó, Budapest, 1995; 13-186.
- **Kiss I (szerk.):** A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, a Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. Nyolcadik kiadás 2008. január *Hypertonia és Nephrologia* 2008; 12(S2): 85-156.
- **Parati G, Mancina G (szerk.):** A vérnyomás mérése a laboratóriumtól a klinika gyakorlatig. Melánia Kiadó. Budapest 2002; 2-70.
- **Tulassay Zsolt (szerk.):** A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007; 589-592.

A HYPERTONIA HATÁSA A SZÍVRE ÉS A KERINGÉSRE

Dr. Kiss Róbert Gábor

HM Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály

A magasvérnyomás-betegség népegészségügyi következményei óriásiak és a betegség jelentősége a fejlődő világban tapasztalható elhízás és egészségtelen életmód terjedése révén inkább nő. A hypertonia a stroke legjelentősebb rizikófaktora, de az egyik legfontosabb kockázati tényezője a coronariabetegségnek is. Nagyon kevés olyan betegség van a mai civilizált világban, amelyik ilyen kevésbé sikeresen kezelhető lenne, mint a hypertonia. A betegek csak mintegy harmada kap elfogadható mértékű kezelést, kétharmada alulkezelést, kezeletlen, vagy éppenséggel a betegség felismerése sem történt meg. A hypertonia kezelésének sikere esetén kapott adatokból leolvashatjuk a betegség igazi jelentőségét: a jól kezelt hypertoniások között a szívelégtelenség előfordulása csaknem felére csökken, míg az ischaemiás szívbetegség eseményei jelentősen (20–30%-kal) ritkulnak a kezeletlenekhez képest.

Szívelégtelenség

Az összes keringési betegség között a hypertonia a szívelégtelenség legfontosabb kockázati faktora. Olyan, önmagukban súlyosabb betegségek, mint pl. a szívinfarktus utáni állapot, csak a hypertonia után következnek a sorban, egyszerűen azért, mert a hypertonia igen gyakori, a kor előrehaladtával a populáció felét érinti.

A hypertonia által okozott szívelégtelenség mechanizmusai: a balkamra-hypertrophia, a balkamra-dilatáció, a ritmuszavarok, a relatív mitrális elégtelenség, a hypertonia talaján kialakult coronariakeringési zavar, vagy végül a manifeszt coronariabetegség.

Balkamra-hypertrophia

Felismerése EKG-val, de pontosabban és sikeresebben echokardiográfiás módszerrel történhet. Nem feltétlenül jár együtt a hypertoniával, bár az évekig kezeletlen hypertoniások között lényegében mindig megtaláljuk. Nem csak a myocytá-hypertrophia, hanem az extracelluláris mátrix felszaporodása jellemzi. A hypertrophiában részt vesz a coronaria-vasculatura is, a coronariaarteriolák fala megvastagszik, elsősorban a médiaréteg. A hypertrophia először relaxációs zavart okoz, mely a szív diasztolés diszfunkcióját, a diasztolés típusú szívelégtelenséget válthatja ki. Ennek iskolapéldája az idős, hypertrophiás, de nem dilatált szívű matróna, akinél láz, foyadékterhelés

megtartott szisztolés funkció mellett is tüdővízenyőig terjedő fokú heveny szívelégtelenséget tud okozni. A hypertrophia által létrehozott kóros keringési mechanizmusok egyike a myocardium relatív ischaemiája, mely klasszikus értelemben vett coronariabetegség megléte nélkül is képes myocardium-ischaemiára jellegzetes tüneteket, panaszokat és EKG-eltéréseket okozni, fizikai terhelés, de méginkább interkurrens betegség, láz, anaemia, műtéti megterhelés esetén. A hypertrophiás szív diasztolés zavara révén a végdiasztolés nyomás megnő, a szubendokardiális coronariakeringés mértéke romlik, az amúgy is megvastagodott szívizomzatban kis terhelésre is ischaemiás szubendokardiális réteg képződik. Az oxigén célba juttatását a felszaporodott extracelluláris mátrix is némileg akadályozza.

Az adrenerg státus hypertoniásokban igen sokszor már a betegség kezdetén is fokozott, ezt a hypertonia egyik kiváltójaként is ismerjük, forrása az életvitelen és hajlamon túlmenően a viscerális zsírszövet felszaporodása, a zsírszövet által termelt mediátorok (leptin). Ez a fokozott adrenerg státus a hypertrophia kialakulását, a diasztolés funkciózavar létrejöttét egyaránt sietteti. A hypertrophia kialakulása után a fokozott adrenerg státus, a fokozott szisztémás rezisztencia, mely a hypertonia alapvető velejárója, a már zavart diasztolés működésű szívre fokozódó terhet ró. A hypertoniás szívbántalom következő lépése a dilatáció, a végszisztolés volumen megnövekedése a Starling-törvény mentén. Így képes a szív a perctérfogatot, a szervezet szöveti keringését fenntartani. Ez a kompenzációs lépés azonban már átvezet a szisztolés diszfunkció irányába, előbb-utóbb az ejekciós frakció csökkenése is megjelenik, ha a dilatáció túlhaladja a Starling-görbe optimum pontját. Ilyenkor a dilatáció következtében gyakran megjelenik a funkcionális, dilatációs eredetű mitrális elégtelenség is, mely drámaian gyorsan képes a klinikai állapot romlását, a tünetes szívelégtelenség megjelenését létrehozni, a ritmuszavarok, elsősorban a pitvarfibrilláció megjelenésével együttesen.

Pitvarfibrilláció

A hypertoniás beteg diasztolés funkciózavara révén a bal pitvari töltőnyomás már korán emelkedni kezd. A pitvar dilatációja pedig a pitvarfibrilláció egyik legfontosabb triggerre. További trigger a fokozott adrenerg státus, a szekunder hyperaldosteronismushoz társuló

elektrolitzavarok, hypokalaemia, továbbá a hypertonia gold standard szereként még ma is emlegetett K-vesztő diuretikumok mellékhatásai. A hypertoniások között a pitvarfibrilláció már az 50-es életévekben viszonylag gyakori, de az idősebb populációban a 8–10%-ot is eléri. A hypertoniás betegen bekövetkező pitvarfibrilláció nem csak a tachycardia, tachyarrhythmia miatti további szívfunkcióromlás miatt veszélyes, hanem a szisztémás és pulmonális embolizáció forrása is, ezért kumarinkezelést indokol.

Ischaemiás szívbetegség

A hypertoniás beteg myocardiumának oxigenellátása sokszor még makroszkóposan ép coronariák esetén is szuboptimális a balkamra-hypertrophia és a coronaria-vasculatura eltérései révén. A hypertonia azonban főszerepet játszik a coronaria-atherosclerosis rizikófaktorai között. A coronariabetegek mintegy kétharmada hypertoniás. A hypertonia – mely általában egy csokor, egymással összefüggő jól ismert kardiovaszkuláris rizikófaktor része – részben előrejelzi a vaszkuláris működés funkcionális, később patomorfológiai zavarát. A hypertoniásokon az érbetegség korai őrszemei: a microalbuminuria, a szemfenéki kép és férfiaknál az erectilis diszfunkció megjelenése. Az atherosclerosis komplex folyamatai, az oxidált LDL-koleszterin lerakódása és a plakk-képződés a fokozott adrenerg státus, a vaszkuláris integritás gyulladással mediátorokon keresztül megvalósuló sérülése, természetesen csak részben magyarázhatók a hypertoniabetegség elemeivel. Kétségtelenül azonban mind az atherosclerosis, mind pedig az atherothrombosis szempontjából a hypertonia kulcsszereplő.

Kamrai ritmuszavarok, hirtelen halál

A hypertonia önmagában ugyan ritkán vezet szívhalálhoz, azonban előbb részletezett kórfolyamatai képesek olyan tágult, hipertrofizált, szisztolés funkciójában súlyosan sérült bal kamrát eredményezni, mint végstádiumú szívbetegséget, ahol a kamrai arrhythmia keletkezésére az extrém adrenerg túlsúly, a regionális myocardium-ischaemia, a megromlott

szisztolés működés okozta coronariaperfúziós zavar, a kamrai ingervezetési zavarok, az elektrolitzavarok együttese hajlamosít. A kamrai elektromos ektópiás működésből generalizált, életet fenyegető komplex kamrai arrhythmia keletkezik, ami hirtelen halálhoz vezethet. A hypertonia okozta ritmuszavarok megelőzéséhez hozzátartozik az időben megkezdett kezelés éppúgy, mint a helyes gyógyszerválasztás.

Nagyérkatasztrófák, dissectio, aneurysma

A hypertoniás beteg rettegett szövődménye az aorta-dissectio, aortaruptúra. Utóbbi legtöbbször évek alatt lassan növekvő aneurysma területében következik be. Típusos megjelenési formája a hirtelen erőlködés kapcsán fellépő vérnyomáskiugrás által triggerelt esemény. Kezelése, ha a beteg eléri az érsebészeti központot, műtéti. Megelőzése viszont a hypertoniás beteg megfelelő életmódjának kialakításával, célterekre kezelésével, valamint a nagyerek célzott képalkotó vizsgálatával lehetséges. Fontos tudni, hogy az artériás aneurysmások kezelése gerince a béta-blokkoló kell hogy legyen, mely a pulzushullám meredekségének a mérséklése révén lassítja az aneurysma progresszióját. A tünetmentes, de mérete révén műtetre érett aneurysmában szenvedő betegnek pedig érsebészeti műtetre van szüksége, még tünetmentes esetben is.

Összefoglalás

A hypertoniabetegség pusztító következményeinek, szövődményeinek kezelése a betegség késői stádiumában kevés sikerrel kecsegtet. Elsőrendű cél a hypertoniás betegek felderítése és célérték szerinti kezelése, ami az egyik legnehezebb, de korunkban az egyik legfontosabb feladat. A sikeresen kezelt betegek arányát emelni kell. Ez szűrővizsgálatokat, életmódi tanácsadást éppúgy jelent, mint rigorózus gyógyszeres kezelést. Az első számú prioritás a hypertoniabetegség kezelésében a célérték elérése. Ha elértük, a második számú prioritás lehet a beteghez, betegségéhez illeszthető megfelelő gyógyszer, gyógyszerek kiválasztása.

A HYPERTONIA KEZELÉSÉNEK ÚJ MEGKÖZELÍTÉSE

Dr. Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

2003-ban, majd 2007-ben jelent meg az Európai Hypertonia és Kardiológus Társaság első és második közös hypertoniaajánlása. Sokan gondoltuk azt, hogy 4 év alatt talán már elegendő új ismeret gyűlik össze ahhoz, hogy érdemes legyen átdolgozni az első kiadást. Ezek után csupán egy év telt el, és mindenki meglepetésére számos ún. mérföldkő-tanulmány jelent meg, amelyek alapjaiban átforgatták a hypertonia kezelését.

A kezelés célja

A hypertonia annyira elterjedt az egész Földön és a vérnyomás nagyságával a kardiovaszkuláris morbiditás/mortalitás olyan egyértelmű, folyamatos összefüggést mutat, hogy a WHO szerint a magasvérnyomás-betegség világszerte az első számú halál oka tényező. A klinikai adatok szerint a várható kimeneltel illetően nem lehet különbséget tenni a szisztolés és a diasztolés vérnyomás között (legalábbis 55 éves korig biztosan nem), ezért a hypertonia súlyossági beosztásánál, illetve a kezelés során mindkét értéket egyaránt figyelembe kell venni.

A hypertoniát azonban egyre kevesebben tartják egyszerű kockázati tényezőnek, vagyis az artériás rendszerben uralkodó, egy határértéket meghaladó nyomásérték nagyságának, hanem inkább egy komplex kardiovaszkuláris szindrómának, amelynek etiológiájában számos genetikai és környezeti tényező játszik szerepet, kifejlődése során a szervi szövődmények kerülnek előtérbe, s végül egyik fő felelőse a korai elhalálozásnak. Ezért a magasvérnyomás-betegség kezelése sem merülhet ki önmagában a vérnyomás egyszerű csökkentésében, hanem egyazon időben kell kezelni a kockázati tényezőket (elsősorban nem gyógyszeres módszerekkel), a szövődményeit és a társbetegségeit pedig úgy, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelésben rejülő előnyöket maximálisan ki kell használnunk.

Sajnos az általánosságban meghatározott célvérnyomást (<140/90 Hgmm) a hypertoniás populáció olyan kicsi aránya éri el (5–37%) ami a prognózist illetően komoly aggodalomra ad okot. Pedig egyrészt a nagy klinikai tanulmányok szerint a vérnyomáscsökkentő kezelés a szélütés incidenciájának 35–40%-os, a szívinfarktusának 20–25%-os és a szívelégtelenségnek több mint 50%-os csökkenését eredményezi, másrészt pedig a legújabb ajánlás szerint nem egyszerűen a célértéket kell elérni, hanem a maximális haszon (életkilátás javítása!) elérése érdekében a vérnyomást

éppen annyival kell az alá csökkenteni, amennyit a beteg még elvisel.

Diabetesben és nagy/igen nagy kockázat esetén, ha már szövődmény is kimutatható (szélütés, szívinfarktus, veseműködési zavar, proteinuria), a célérték <130/80 Hgmm. Időskorban és társuló diabetesben a kezelést különös gonddal, fokozatosan kell végezni, hiszen fennáll az életfontosságú szervek perfúzióját csökkentő, ezért azt mindenképpen elkerülendő ortostatikus hypotonia esélye.

Az elmúlt időben ismét előtérbe került a „J-görbe hipotézis”, ezért sokan kedvezőtlennek tartják a túl alacsony vérnyomást.

A hypertonia nem gyógyszeres kezelése

A módszertani levelek a 120/80 Hgmm-ig terjedő vérnyomást „optimálisnak” vagy „normálisnak” nevezik, a hypertoniát pedig a $\geq 140/90$ Hgmm vérnyomásértékkel határozzák meg. E két érték közötti egyéneknél azonban a jövőbeni hypertonia kifejlődésének kockázata éppen kétszer akkora, mint a 120/80 Hgmm alattiakban, ezért körükben az életmódot biztosan módosítani kell, sőt sokan eljárnak a gyógyszeres kezelés gondolatával is. Kiderült ugyanis az (TROPHY-tanulmány, 130–139/85–89 Hgmm-es vérnyomástartomány, túlsúlyos betegek, 16 mg candesartannal két évig történő kezelés), hogy a magas normális vérnyomásban bevezetett gyógyszeres kezelés több mint felével csökkenti a hypertonia fellépésének kockázatát.

Mindenkinek figyelnie kellene a helyes életvitelre, ha viszont a vérnyomás már meghaladja a 120/80 Hgmm-et, akkor következetesen kellene törekedni az életmód megváltoztatására. A gyógyszeres kezelést pedig azért kell a nem gyógyszeres módszerekkel kiegészíteni, mert egyrészt ezek kombinált vérnyomáscsökkentő hatása felér az egy gyógyszerrel elérhető kezeléssel, másrészt pedig a terápiarezisztencia is gyakran áttörhető, pl. csupán a sóbevitel megszorításával.

A nem gyógyszeres kezelés összetevői a következők (zárójelben az igazolt szisztolés vérnyomáscsökkenés nagysága):

- dohányzás elhagyása (bár nem vérnyomáscsökkentő, de a kardiovaszkuláris kockázatot erőteljesen csökkenti),
- súlycsökkentés, majd az elért testsúly megtartása (–5 – –20 Hgmm/10 kg fogyás): az optimális BMI

(<25 kg/m²) elérése vagy fenntartása, de határérték felett legalább 5 kg fogyás,

1. táblázat. A speciális vérnyomáscsökkentő kezelésre különösen ajánlott szerek az új európai ajánlás szerint (ACE-g: angiotenzinkonvertáló enzim gátló, ARB: angiotenzin II 1-es receptorának blokkolója, BBI: béta-receptor-blokkoló, CaA: kalciumcsatorna-blokkoló, ESRD: végstádiumú vesebaj, ISH: izolált szisztolés hypertonia)

Szubklinikus szervkárosodás	
• Balkamra-hypertrophia	ACE-g, CaA, ARB
• Panaszmentes atherosclerosis	CaA, ACE-g
• Microalbuminuria	ACE-g, ARB
• Veseműködés zavara	ACE-g, ARB
Klinikai esemény	
• Korábbi szélütés	bármelyik vérnyomáscsökkentő
• Korábbi szívinfarktus	BBI., ACE-g, ARB
• Angina pectoris	BBI, CaA
• Szívelégtelenség	diuretikum, BBI, ACE-g, ARB, antialdoszteron szer
• Recurrens pitvarfibrilláció	ARB, ACE-g
• Permanens pitvarfibrilláció	BBI, nondihidropiridin CaA
• Tachiaritmiák	BBI
• ESRD/proteinuria	ACE-g, ARB, kacsdiuretikum
• Perifériás érbetegség	CaA
• Bal kamra szisztolés funkciózavar	ACE-g
Állapot/szindróma	
• Terhesség	CaA, metildopa, BBI
• Fekete rassz	diuretikum, CaA
• ISH (idős kor)	diuretikum, CaA
• Metabolikus szindróma	ACE-g, ARB, CaA
• Diabetes mellitus	ACE-g, ARB
• Glaucoma	BBI
• ACE-g indukálta köhögés	ARB

- alkoholbevitel csökkentése: a túlzott alkoholbevitel csökkentése erőteljesen csökkenti a vérnyomást (-2 – -10 Hgmm), férfiak 25 g, nők 12,5 g alkoholnál ne fogyasszanak többet naponta,
- konyhasóbevitel megszorítása (-2 – -8 Hgmm): a konyhasóbevitel legyen ≤6 g/nap (≤100 mEq/l Na, ≤2,6 g Na),
- dinamikus fizikai aktivitás fokozása (-4 – -9 Hgmm): már a napi 30–60 perc könnyű séta is kedvező hatású, kiegészítve rövid időtartamú erőteljesebb fizikai aktivitással, pl. 10–15 perces kocogással, de később a legegyszerűbb dinamikus fizikai aktivitásformák (gyaloglás, futás, úszás, kerékpározás stb.) végzése javasolt minden nap 60 percen keresztül
- a DASH diéta betartás (-8 – -14 Hgmm): a friss gyümölcs- és zöldségfogyasztás legyen >300 g/nap, az étrend legyen gazdag káliumban, kalciumban, feldolgozás nélküli magvakban, oldékony rostokban, a felhasznált tejtermékek legyenek zsírszegények, valamint általában a zsírbevitel legyen koleszterinben és telített zsírokban szegény.

Az életmód megváltoztatása sajnos csak rövid távú eredménnyel kecsegtet, a betegek egyszerűbbnek tartják a tabletták bevételét.

A hypertonia gyógyszeres kezelése, alapelvek

A gyógyszeres kezelés alapelvei a következők:

- napi egyszeri adagolású, 24 órás hatású készítmények alkalmazása javasolt, mivel az ilyen készítmények javítják a beteg együttműködési készségét és csökkentik a vérnyomás napszaki ingadozását,
- a kezelés megkezdésekor a mellékhatások csökkentése érdekében a gyógyszerre jellemző legkisebb hatékony dózis alkalmazása szükséges,

2. táblázat. A fontosabb vérnyomáscsökkentő osztályok főbb kontraindikációi az új európai ajánlás szerint (ACE-g: angiotenzinkonvertáló enzim gátló, AV: atrioventrikuláris)

Gyógyszercsoport	Kontraindikáció	
	Abszolút	Relatív
Thiazid diuretikum	Köszvény	Metabolikus szindróma, glukózintolerancia, terhesség,
Antialdoszteron (káliumpóroló) diuretikum	Veseelégtelenség, hyperkalaemia	
Béta-receptor blokkoló	Asthma bronchiale, II./III. fokú AV-blokk	Perifériás artériabetegség, metabolikus szindróma, glukózintolerancia, sportolók és fizikailag aktív egyének, krónikus obstruktív légúti betegség
Kalciumcsatorna-blokkoló (dihidropiridinek)		Tachiaritmiák, szívelégtelenség
Kalciumcsatorna-blokkoló (verapamil-diltiazem)	II./III. fokú AV blokk, szívelégtelenség	
ACE-gátló	Terhesség, hyperkalaemia, kétoldali veseartéria-szűkület, angioneurotikus oedema	
Angiotenzinreceptor-blokkoló	Terhesség, hyperkalaemia, kétoldali veseartéria-szűkület	

- amennyiben a beteg már egy gyógyszer kis dózisa is megfelelően reagál, de a célvérnyomást még nem érte el, akkor jó tolerancia esetén a gyógyszer dózisének növelése célszerű,
- ha egy bevezetett gyógyszer individuális hatékonysága rossz, akkor egy másik hatóanyagcsoportba tartozó gyógyszerre javasolt áttérni, vagy célszerű azonnal kombinációs kezelést kezdeni,
- két gyógyszer kis dózisban történő alkalmazása nemcsak a reagálók számát növelheti meg, hanem gyakran csökkenti a mellékhatások gyakoriságát,
- ha az aktuális vérnyomás a célértéket 20/10 Hgmm-rel meghaladja, azonnal kombinációs kezelést kell bevezetni,
- a fix kombináció általában előnyösebb a betegek együttműködésének (compliance) javítása miatt,
- törekedni kell a vérnyomás mielőbbi, legfeljebb három hónap alatti normalizálására.

A betegek vérnyomása egy gyógyszerrel viszonylag ritkán normalizálható, ezért a kezelést gyakran helyes két összetevő kis dózisából álló kombinációval megkezdeni. A II. és III. súlyossági fokozatú hipertóniában, valamint nagy és igen nagy kockázat esetén nem is érdemes monoterápiával próbálkozni. Így válhat okafogyottá az ún. első választható gyógyszer elve, s helyére egyre inkább az első választható gyógyszer-kombináció elve kerül. A hatékonyság növelése és a mellékhatások csökkentése érdekében a leginkább megfelelő kombinációk a következők:

- tiazid diuretikum ACE-gátlóval, angiotenzinreceptor-blokkolóval,
- kalciumcsatorna-blokkoló angiotenzinreceptor-blokkolóval, ACE-gátlóval, és a dihidropiridin kalciumantagonista alcsoport béta-receptor-blokkolóval.

Manapság nem tekinthető optimálisnak a béta-receptor-blokkolóból és tiazid diuretikumból álló kombináció, mert egyértelműen rontja az anyagcserét.

A hipertonia gyógyszeres kezelése, speciális szempontok

A gyógyszerválasztáskor speciális szempontok is érvényesülhetnek, így az individuális kezelés során ismereni kell a vérnyomáscsökkentő hatáson kívüli fő és lehetséges indikációkat (1. táblázat), illetve kontraindikációkat (2. táblázat).

Kiegészítő kezelés hipertóniában

Az új európai ajánlás nagyon fontos további szemléletet sugall a gyakorló orvosoknak, ha már a kivizsgálás során amúgy is megtörtént a hipertóniás beteg kardiovaszkuláris kockázatának felmérése, akkor gyakorlati okok miatt kötelező a teljes körű prevenció alkalmazása:

- vérnyomáscsökkentő kezelés,
- lipidcsökkentő kezelés,
- thrombocytáaggregáció-gátlás,
- megfelelő glikémiás kontroll.

A vérnyomás csökkentése közismerten jóval egyszerűbb, mint a célérték elérése, de ez vonatkozik az antilipid és az antiglikémiás kezelésre, sőt a thrombocytáaggregáció gátlására is. A globális preventív szemlélet értelmében csak az optimális kezelési stratégia eredményezheti a hazánkban sajnálatosan nagy kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás visszaszorítását.

Irodalom

- **Kiss I. (szerk.):** A hipertonia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2008; **12(S2):** 85-156.
- **Mancia G, de Backer G:** Az artériás hipertonia kezelésének irányelvei, 2007. (ESH/ESC 2007.) *Hypertonia és Nephrologia* 2008; **12(S1):** 1-84.
- **Tulassay Zs (szerk.):** A belgyógyászat alapjai. Medicina Budapest, 2007.

A HUMÁN PAPILLOMA-VÍRUS (HPV)-FERTŐZÉS PATOGENEZISE ÉS IMMUNOLÓGIÁJA

Dr. Schaff Zsuzsa

Semmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet, Budapest

A HPV jellegzetességei, típusai

A HPV kicsiny, cirkuláris DNS-szálból és azt körülvevő kapszid fehérjékből álló vírus. Számos típusa ismert, melyek közül 100 körüli az emberre is patogén. Az emberi fertőzést okozó vírusok közül egyes típusok a bőrön és nyálkahártyákon okoznak jóindulatú elváltozást, elsősorban szemölcsöket. Bizonyított azonban, hogy más típusok rosszindulatú daganatok kialakulásához vezethetnek, elsősorban a méhnyak, hüvely, szeméremtest, penis, húgycsőnyílás, végbél, garat, nyelöcső környékén.

A malignus daganatot okozó képességük alapján a HPV-típusokat ún. nagy kockázatú („high grade”) és kis kockázatú („low grade”) csoportokba sorolják. Mindkét típus jelentős, ugyanis az ún. kis kockázatúak (HPV-6, -11, -40, -42, -44, -54) felelősek a genitáliákon nem ritka condylomák, gégepapillomák stb. kialakulásáért, ami népegészségügyi szempontból jelentős. A nagy kockázatúak (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -45, -52, -58) főleg a méhnyak rákelőtti és rákos elváltozásainak és a fent említett szervek karcinómáinak a kialakulásáért felelősek.

A HPV-fertőzés kialakulása, az általa okozott megbetegedések, különös tekintettel a méhnyakrákra

A vírus okozta daganatok az emberi tumorerő csaknem 15%-ért felelősek, ezen belül a HPV a tumorerő 6,1%-át okozza. Ezen daganatok közül kiemelkedő mind morbiditás, mind mortalitás tekintetében a méhnyakrák, melyet gyakorlatilag a HPV okoz. Hazánk az EU-tagállamok között második/harmadik helyen áll mind a gyakoriság, mind a halálozás tekintetében. Ez évente kb. 1500 új eset felismerését és 500 nő elvesztését jelenti. A HPV-fertőzést követően azonban hosszú idő – 10–15 év – telik el a tumor kialakulásáig. A daganat előtti elváltozás, az ún. „cervicalis intraepithelialis neoplasia” (CIN I, II, III) és az in situ carcinoma (CIS) nyomon követhető ezen idő alatt. Az utóbbi években egyre fiatalabb korosztály felé tolódik el a fertőzés és az ezt követő daganat kialakulása.

A HPV elsősorban nemi érintkezés útján, beleértve az orális-genitális átvitelt is, fertőz. Azonban egyéb átviteli utak is lehetségesek, bár ritkák. Számos tényező, így dohányzás, promiszkuitás, egyéb vírus-

vagy bakteriális fertőzés fennállása, immunhiányos állapot (HIV, gyógyszer), táplálkozási és genetikai stb. együttható kockázati tényező. A HPV a laphámsejteket (keratinocitákat) fertőzi elsősorban, különösen a bazális rétegben elhelyezkedőket. A sejtek érésével párhuzamosan halad a vírusrészecskék érése is. Először az ún. korai antigének („early”, E antigén), majd a késői („late”, L1, 2) antigének termelődnek. Az utóbbiak közül különösen az L1-es jelentős, mivel ez a fokozottan immunogén és a jelenlegi vakcinákban is ez található. Az E antigének közül a legfontosabb az E6, 7, melyek a vírus onkoproteinjei, azaz a daganat kialakulásáért felelős gének. Ezek termékei a tumorsuppresszor génekkel, így a p53 és a RB géntermékekkel interferálnak.

A fertőzés sokáig rejtve maradhat a fertőzés helyén a nyálkahártya sejteiben, majd – ismeretlen okból – ún. produktív fázisba lép. Ennek következtében nagy mennyiségű vírus kerül a környezetbe, a női genitáliák esetén leggyakrabban a hüvelybe. Ezen stádiumban a fertőzőképesség igen nagy. Az esetek egy részében azonban a HPV-DNS intergalódhat a fertőzött sejt DNS-ébe, elindítva a korábban említett onkoproteinek és más mechanizmusok segítségével a daganatos átalakulást. A fertőzést követően a víruskibocsátás „normális” esetben három hetet vesz igénybe. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a fertőzést követően valamely lézió is megjelenik, az hetektől-hónapokig tarthat.

A HPV és a szervezet immunválasza

A HPV számos tulajdonsága következtében a HPV-re adott celluláris (T-sejtek) és a humorális (B-sejtek, antitestképzés) immunválasz gyenge és erősen típus-specifikus. Ennek oka számos, kiemelendő, hogy a vírussal fertőzött sejtek közül az érett sejtekben elhelyezkedők, a „legfelszínebbek” hordozzák csak a leginkább immunogén L1 proteint. Ezen sejtek leválnak a hámrétegről, így a bennük lévő HPV-L1 nem fejtheti ki erősen az immunogén hatását. Ezen sejtek eleve „halálra vannak programozva természetes úton”, azaz nem a vírus öli el azokat. A HPV-fertőzés során nincs viraemia, azaz vírusrészecskék nem kerülnek a keringésbe. Nincs citolízis, és többnyire citopatogén hatás sem, csupán a jellegzetes koilocyták (üres udvarral körülvelt, maggal bíró sejtek) jelennek meg. Mivel a HPV-részecskék a leváló hámsejtekkel

eltávoznak a felszínről, nincs gyulladás sem, nincsenek gyulladásos citokinek, azaz nincs „vészjelzés”, mely riasztaná az immunrendszert. Ennek ellenére a HPV-fertőzött hámsejtek I. típusú interferon (IFN)-szekréciót indítanak el. A nagy kockázatú típusok rendelkeznek viszont olyan képességgel, hogy gátolják, vagy legalábbis deregulálják az IFN gének expresszióját és az E6, 7 onkoproteinek közvetlenül interakcióba lépnek az IFN jelátviteli rendszerrel.

Ezen „gyengének” ítélt immunválasz is elegendő azonban erős immunrendszerű egyéneknél a fertőzés eliminálására. A nagy kockázatú típusok esetében 8–14 hónap, a kis kockázatúaknál 5–6 hónap elegendő erre. Azonban, ha az immunrendszer nem képes a vírus eliminálására, perzisztáló fertőzés alakul ki. Ezen esetekben számolhatunk a cervikális (és egyéb lokalizációjú) léziók progressziójára.

A HPV elleni védekezés a vakcina alkalmazásával

A fentiek alapján olyan vakcina alkalmazása célszerű, mely nem fertőző, azaz nem tartalmaz DNS-t, erősen immunogén (L1-et tartalmaz) és a lehető legtöbb HPV-típus, de legalábbis a leggyakoribb típusok ellen véd.

Jelenleg Magyarországon két vakcina áll rendelkezésre. Az egyik a HPV-6, -11, -16, -18 típusok, a másik a HPV-16, -18 ellen nyújt védekezést. Az oltóanyag a HPV kapszid fehérjéjét (L1-et) tartalmazza, melyet géntechnológiai úton állítottak elő. Az immunogén hatás fokozására a fehérjét cirkuláris „virus-szerű” („virus-like”) részecskékké alakították és megfelelő vívőanyaggal (adjuváns) keverve forgalmazzák. A

vakcinák „csomagolásán” tehát az L1 VLP (virus like particle) jelölés látható.

Számos klinikai vizsgálatban bizonyították a vakcina hatásosságát. A korrallal előrehaladva csökken a vakcina immunogén hatása, így a legcélszerűbb fiatal, 9–16 éves korban adni. A jelenlegi szabályozás szerint 9–15 éves lányok és fiúk, valamint 16–26 éves nők esetében célszerű alkalmazni, intramuszkulárisan. A teljes védettséghez 3 oltás szükséges, 0, 2. és 6. hónapban. A hormonális fogamzásgátlók nem befolyásolják az immunválaszt. Terhesség alatt nem javasolt. Részletes leírás a vakcinák „Alkalmazási előírásában” olvasható.

A legújabb vizsgálatok igazolták, hogy a vakcina nemcsak a felsorolt négyféle vírus ellen nyújt védettséget, hanem keresztreakció révén a HPV-31 és -45 nagy kockázatú típusokkal szemben is, bár kisebb mértékben.

A HPV-6, -11, -16, -18 elleni oltóanyag a vizsgálatok alapján megelőzi a méhnyak, a hüvely és a vulva rákelőtti és rákos lézióit, valamint a genitális szemölcsök kialakulását. Egyéb lokalizáció esetében nem történt átfogó klinikai hatásossági elemzés, bár ilyen tanulmányok folyamatban vannak.

Figyelmeztetés

A vakcina adása nem jelent védelmet számos ritkábban előforduló HPV-típus ellen, így nem helyettesíti a citológiai méhnyakszűrést és gyanú esetén a HPV-típezést. Női betegeknek feltétlenül hangsúlyozzák a rákszűrésen való részvételt, a vakcina adásától függetlenül.

IMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEK KÓRISMÉJÉNEK ALAPJAI

Dr. Kalabay László,⁽¹⁾ Dr. Jakab László⁽²⁾

(1) Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A tanfolyam keretében a poliszisztémás autoimmun kórképek és a primer vasculitisek diagnosztikáját foglaljuk össze. A reumatoid arthritisről (RA) a reumatológiai előadásban lesz szó. A terjedelmi korlátok miatt hivatkozunk a témát részletesen tárgyaló magyar és angol nyelvű könyvfejezetekre.

A poliszisztémás autoimmun betegségek

A hazai statisztikai adatok szerint a hazai népesség 5%-a szenved valamilyen autoimmun betegségben. A korai diagnózis felállítása igen fontos, mivel e betegségek a kórlefolyás legelején kezelhetők a legeredményesebben.

A poliszisztémás autoimmun kórképek mindegyikének és a primer vasculitisek többségének diagnosztikus kritériumrendszere van. A mindennapi gyakorlatban érdemes ezekben a kritériumokban gondolkodnunk, mert szenzitivitásuk és specificitásuk 90% körüli. A diagnózis felállítása csak megfelelő klinikai panaszok/tünetek és laboratóriumi/képpalkotó vizsgálati eredmények együttes teljesülése esetén lehetséges. E kritériumok pontos ismerete segít az elkülönítő diagnosztikában. Sok esetben csak a nem differenciált autoimmun betegség (NDC) diagnózisa állítható fel és csak hosszabb nyomon követéssel lehet a differenciált autoimmun betegség kórisméjét felállítanunk. Más esetekben overlap szindrómát diagnosztizálunk, amikor is egyszerre több autoimmun kórkép fennáll.

Az autoantitestek vizsgálata

Szűrésre ma a humán HEp-2 sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcenciás (IF) vizsgálatot használ-

1. táblázat. Az antinukleáris antitest pozitivitással járó állapotok

- Poliszisztémás autoimmun betegségek
- Autoimmun betegek családtagjaiban, tünetek nélkül
- Gyógyszer indukálta formák, SLE nélkül
- Krónikus májbetegségek, tüdőfibrosis, primer pulmonális hipertónia, 1-es típusú diabetes mellitus, autoimmun pajzsmirigybetegségek
- Leukaemiák, lymphomák, szolid tumorok – paraneoplasztikus jelenség!
- Infekciók: malária, schistosomiasis, trypanosomiasis, tuberculosis, lepra, *Salmonella*, *Klebsiella*, EBV, HIV
- A normál populáció 1–2%-ában

juk. Az ANA számos betegségben lehet pozitív (1. táblázat). Az 1:40 körüli titer klinikai panaszok, tünetek hiányában nem diagnosztikus, ezzel szemben a magas (1:160–1:200) titer további laboratóriumi vizsgálatokat tesz szükségessé. Az ANA festődési mintázatának önmagában nincs diagnosztikus jelentősége (2. táblázat).

2. táblázat. A poliszisztémás autoimmun betegségek diagnosztikájában használt legfontosabb antinukleáris antitestek

Antitest	Társuló betegségek, megjegyzések
Anti-natív (ds)DNS	SLE (>95%). Specifikus SLE-re. Ismételten negatív eredmény kizárja az aktív SLE-t. Aktivitási marker.
Anti-hisztin	Gyógyszer indukálta lupusra (>95%) specifikus, mononucleosis infectiosában is (5–10%) ritkán kimutatható. Alacsony titer az egészségesek 1–2%-ában is előfordul.
Anti-centromer	lcSSc, CREST-szindróma (40–80%). Raynaud-szindróma PSS-be való alakulását jelezheti.
Anti-ENA	Gyűjtőnév
Anti-SSA (Ro)	SLE (40–50%), Sjögren-szindróma (85–90%), SCLE (60–100%), Neonatális lupus: újszülött (90%), anya (100%).
Anti-SSB (La)	Primer Sjögren-szindróma (70–75%), SLE (20–25%), SCLE (23–80%), Neonatális lupus (70%).
Anti-Sm	SLE (15–30%). Specifikus SLE-re, CNS, vese- és bőrléziót jelez.
Anti-Scl-70	PSS (30–70%), CREST (10–20%). dcSSc-t, rossz prognózist jelez. Raynaud-szindróma PSS-be való alakulását jelezheti.
Anti-Th RNP	PSS (14%). lcSSc-t jelez.
Anti-U1RNP	SLE (35–40%), MCTD (95–100%, magas titer). SLE-ben bőr- és nyálkahártya léziót jelez.
Anti-U3RNP, anti-fibrillarin	PSS (25–30%). dcSSc és lcSSc, myositis, pulmonális hipertónia.
Anti-Jo-1	DM/PM (20–25%). Anti-szintetáz szindróma.
Anti-Ku	SLE (10%). SLE/PSS/myositis overlap-ot jelezhet
Anti-Mi2	DM (15–20%). PM-ben ritka.
Anti-PM/ScI	PSS (3%), PM (8%). „Sclerodermatomyositis” overlap-ot jelezhet (25%).
Anti-PCNA	SLE (3%). Vese-, CNS-érintettséget, társult lymphomát jelez.
Anti-RNS polimeráz	PSS (5–40%). Diffúz sclerodermát jelez.

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

A betegség incidenciája 5–10/100 000/év, prevalenciája 70/100 000.

Diagnosztikus kritériumok:

1. pillangó-erythema,
2. diszkoid bőrelváltozások,
3. fotoszenzitivitás,
4. szájnyálkahártya-fekélyek,
5. arthritis,
6. pleuritis/pericarditis,
7. lupus nephritis (proteinuria >0,5 g/nap, cilinderrek az üledékben),
8. neuropszichiátriai tünetek,
9. hematológiai eltérések (hemolitikus anaemia, leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia),
10. immunszerológiai eltérések (anti-DNS, anti-Sm, anti-kardiolin, lupus antikoaguláns, korábban álpozitív syphilis-szerológiai teszt),
11. ANA-pozitivitás.

A diagnózis felállításához a 11 kritériumból legalább 4 megléte szükséges a betegség kórlefolyása során. SLE-ben az 5 éves túlélés 95%, a 10 éves pedig 85% körül van. Az aktivitás mérésére az ún. SLEDAI index szolgál.

Alcsoportok az SLE-n belül

Szubakut kután lupus erythematosus (SCLE): Jó prognózisú alcsoport. A betegség bőrtünetei dominálnak. Kifejezett fényérzékenység, SSA-pozitivitás a jellemző.

Diszkoid lupus erythematosus (DLE): Benignus lefolyású bőrbetegség, mely az esetek 10%-ában szisztematizálódhat.

Neonatalis lupus szindróma: Az első félévben jelentkezik, anyai antitestek okozzák. Generalizált bőrlézió, anaemia, thrombopenia, kongenitális szívblokk, anti-SSA, -SSB pozitivitás. Fogamzóképes nőkben ezért SSA és antifoszfolipid antitest jelenlétét is vizsgálni kell.

Gyógyszer-indukálta SLE: A vese, a központi idegrendszer és a bőr érintettsége viszonylag ritka. Antihisztin antitestek detektálhatók. A következő gyógyszerek válthatják ki: hidralazin, prokainamid, kinidin, INH, penicillamin, kaptopril, hidantoin-származékok és szulfonamidok. A tünetek a gyógyszer elhagyását követően általában visszafejldnek.

3. táblázat. A lupus nephritis újabb klasszifikációja (ISN/RPS)

- I. Minimális mezangiális lupus nephritis
- II. Mezangiális proliferatív lupus nephritis
- III. Fokális lupus nephritis
- IV. Diffúz lupus nephritis
- V. Membranózus lupus nephritis
- VI. Előrehaladott szklerotizáló lupus nephritis

Időskori LE: Sokszor tünetszegény, a lefolyás benignusabb. Gyakori a társulása Sjögren-szindrómával. Daganatok kizárása kötelező!

ANA-negatív SLE: Jellemző a fotoszenzitivitás. Ízületi érintettség, polyserositis, hematológiai eltérés előfordulhat. Gyakori az anti-SS-A, ritkábban az anti-SS-B pozitivitás.

Szekunder antifoszfolipid szindróma: SLE-hez 30–40%-ban társul. A szekunder antifoszfolipid szindrómás esetek felében SLE az alapbetegség.

Az SLE központi idegrendszeri (CNS) tünetei részben neurológiai (epilepszia, agyideg lézió, perifériás neuropathia, stroke/TIA, extrapiramidális mozgászavar, migrén, myelitis transversa, Guillain-Barré-szindróma), részben pszichiátriai (organikus pszichoszindróma, diffúz encephalopathia, dementia, orientációs vagy percepciózavar, pszichózis, neurózis, depresszió, schizophrénia, mánia) eredetűek lehetnek. Az agyi vasculitis megítélésére koponya-MR elvégzése, lumbális liquorból az intrathecalis Ig-szintézis meghatározása szükséges. Az anti-riboszomális antitest pozitivitás CNS-érintettséget jelez.

A veseérintettség SLE-ben minimális proteinuria és microhematuria, nephrosis-szindróma vagy progresszív vesebetegség képében jelentkezhet. Veseérintettség klinikai vagy laboratóriumi jelei esetén célszerű elvégezni a vesebiopsziát, mert a diffúz proliferatív nephritis aggresszív immunosuppresszív kezelést igényel (3. táblázat). A szövettani anyag értékelése során jelölni kell a tubuláris atrophia mértékét, az atherosclerosis súlyosságát, az aktív, illetve szklerotizált, fibrinoid nekrozist mutató glomerulusok százalékos arányát.

Sjögren-szindróma

A betegség 0,5–3% gyakoriságban fordul elő.

Diagnosztikus kritériumok:

1. Szemtünetek (szemszárazság, idegentest-érzés, mükönny rendszeres napi használata).
2. Szájtünetek (szájszárazság, visszatérő nyálmirigyduzzanat, gyakori folyadékfogyasztás száraz ételekhez).
3. Pozitív szemészeti tesztek (Schirmer-teszt: <5 mm/5 perc, bengálvörös r teszt),
4. Kisnyálmirigy-biopszia szövettani kiértékelése során legalább egy lymphocyt-fókusz (>50 sejt/4 mm²) kimutatható.
5. Nyálmirigy-érintettség jelei (pozitív nyálmirigy-szcintigráfia, parotis-sziolográfia, csökkent nem stimulált nyálszekréció: <1,5 ml 15 perc alatt).
6. Autoantitestek (anti-SS-A vagy anti-SS-B) jelenléte a szérumban.

Primer Sjögren-szindróma diagnózisának feltételei:

- a hatból négy kritérium teljesül, köztük a 4. vagy a 6. pozitív;
- a négy objektív kritériumból (3., 4., 5., 6.) három teljesül.

A szekunder Sjögren-szindróma okai: RA, SLE, PSS, DM/PM, MCTD, primer biliáris cirrhosis (PBC), krónikus autoimmun hepatitis (CAH), Basedow-kór, Hashimoto-thyreoiditis, poliendokrin autoimmun szindrómák. A tartós nyálmirigy-duzzanat, nyirokcsomó-megnagyobbodás, alacsony C4-szint és krioglobulin-pozitivitás malignus lymphoma fennállására utalhat!

Szisztémás sclerosis (PSS, SSc)

A betegség prevalenciája 4–126/1 000 000, incidenciája 1,2–19/1 000 000.

Diagnosztikus kritériumok:

A. Major kritérium: Proximális scleroderma: a bőr szimmetrikus megvastagodása, megkeményedése az ujjakon és a MCP, ill. MTP ízületektől proximális bőrterületeken is.

B. Minor kritériumok:

1. sclerodactylia,
2. ujjbegy-ulcusok, csillaghegek, ujjbegyatrophia,
3. bibasilaris pulmonális fibrózis.

A diagnózishoz a major vagy 2 minor kritérium megléte szükséges. Kapillármikroszkóppal óriáskapillárisok, avaszkuláris területek figyelhetők meg. A diffúz kután formában (dcSSc) a Raynaud-szindrómát egy éven belül követik a bőrelváltozások. A törzs és a végtagok proximális része is érintett, tüdő-, szív-, vese- és gyomor-bél rendszeri érintettség jelentkezik. Anti-Scl-70 antitest pozitívítás van a betegek 30%-ában. A limitált kután formában (lcSSc) a Raynaud-szindrómát csak évek múlva követik az egyéb tünetek. Ide tartozik a CREST szindróma. SSc esetében mindig ki kell zárunk malignus folyamat fennállását.

Kevert kötőszöveti betegség (MCTD)

A betegség prevalenciája 5/100 000.

Diagnosztikus kritériumok:

1. Szerológiai: Anti-U1 RNP autoantitest magas titerben.
2. Klinikai tünetek:
 - a. Raynaud-jelenség,
 - b. kézhatduzzanat az ujjak orsószerű megvastagodásával vagy sclerodactylia,
 - c. synovitis (polyarthrititis-polyarthralgia),
 - d. myositis (CPK emelkedéssel, EMG-vel vagy biopsziával igazolt),
 - e. acrosclerosis (proximális SSc tüneteivel vagy anélkül).

A diagnózis a szerológiai pozitívítás mellett 4 klinikai tünet fennállása esetén mondható ki.

Polymyositis/dermatomyositis (PM/DM)

A betegség incidenciája 0,1–1/100 000/év, prevalenciája 1–6/100 000/lakos.

Diagnosztikus kritériumok:

1. a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége,
2. szérum-CPK-, LDH-, aldolázemelkedés,
3. EMG: kis amplitúdójú, polifázisos hullámok, magas frekvenciájú tüskék, spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok,
4. pozitív izombiopszia: mononukleáris sejt infiltráció, fagocitózis, nekrosis, izomrostok degenerációja és regenerációja, kapilláriselzáródás, kötőszövet felszaporodása,
5. bőrtünetek: heliotrop rash (a felső szemhéj lilás elszíneződése), Gottron-papula (kézháton az MCP és PIP ízületek felett vörhenyes papula), Gottron-jel (a térd felett hámló lilásvörös macula) és V tünet (erythema az arcon, a nyakon és a ruhakivágásnál).

Diagnózis: definitív DM: 1, 2, 3, 4-ből 3 fennáll + bőrtünet, valószínű DM: 1, 2, 3, 4-ből 2 fennáll + bőrtünet, lehetséges DM: 1, 2, 3, 4-ből 1 fennáll + bőrtünet, definitív PM: 1, 2, 3, 4-ből 4 fennáll, valószínű PM: 1, 2, 3, 4-ből 3 fennáll, lehetséges PM: 1, 2, 3, 4-ből 2 fennáll. Idős betegben a myositis hátterében malignitás fennállását mindig ki kell zárni.

A myositisre specifikus antitestek (MSA) alapján egymástól jelentősen eltérő alcsoportok különíthetők el. Az antiszintetáz-szindróma akut kezdődik, arthritis, intersticiális tüdőérintettség, láz, szerelőkéz, Raynaud-jelenség jellemzi. 75%-ban PM, 25%-ban DM képében jelentkezik. Myositisre specifikus antiszintetáz antitestek (Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-O, anti-RJ) mutathatók ki. A szteroidra adott válasz mérsékelt, a dózis csökkentésére relapszus jelentkezik. Az 5 éves túlélés 70%. Az anti-SRP (signal recognition particle) szindróma nagyon akut kezdetű, elsősorban PM képében jelentkezik, és szív-érintettséggel jár. Anti-SRP antitestek mutathatók ki. Az 5 éves túlélés 25%. Az anti-Mi2 szindróma DM tüneteivel lép fel, anti-Mi2 antitest mutatható ki. Az 5 éves túlélés 100%. További alcsoportok: gyermekkori myositis, amyopathiás DM, overlap myositis, zárványtestes myositis, eosinophil fasciitis, eosinophilia-myalgia szindróma, paraneoplasiás myositis.

Antifoszfolipid-szindróma (APS)

Diagnosztikus kritériumok:

Klinikai kritériumok:

1. Artériás, vénás vagy kísér-trombózis egy vagy több alkalommal bármely szervben.
2. Terhességi morbiditás:
 - a. morfológiailag normális magzat halála a 10. terhességi héten vagy később,
 - b. súlyos preeclampsia, eclampsia miatt, vagy súlyos placenta-elégtelenség kapcsán bekövetkező koraszülés a 34. hét előtt
 - c. megmagyarázhatatlan vetélés a 10. terhességi hét előtt három vagy több alkalommal – anyai

anatómiai, hormonális, ill. mindkét szülő kromoszomális okainak kizárásával.

Laboratóriumi kritériumok (egymástól legalább 6 hetes időközzel mérve):

1. IgG és/vagy IgM típusú anti-kardiolipin antitest (ACLA) közepes vagy magas titerben ismételten 6 héten belül,
2. lupus antikoaguláns ismételt kimutathatósága 6 héten belül,
3. thrombocytopenia.

A diagnózis alapja legalább 1 klinikai és 1 laboratóriumi kritérium fennállása. Primer APS-ben nem igazolható alapbetegség, szekunder APS leggyakrabban SLE-vel társul.

Antifoszfolipid antitest vizsgálata javasolt a következő esetekben: autoimmun betegség gyanúja, artériás és/vagy vénás trombózis, familiáris halmozódás, visszatérő jellegű, 45 év alatt kezdődik, minimális provokációs hatásra jön létre, magzati veszteséggel társul, szokatlan helyen alakul ki, kumarin által indukált bőrnekrozis esetében. Az antifoszfolipid katasztrófa szindróma gyors lefolyású, több szervet (leggyakrabban tüdő, agy, bőr, vese) súlyos állapot.

Kiváltó okai: infekciók, gyógyszerek (ACE-gátlók, orális antikoncipienszek, thiazidok), sebészeti beavatkozások, trauma, terhesség, gyermekágy, szülés és az antikoaguláns kezelés hirtelen megszüntetése.

Nem differenciált collagenosis (NDC)

A tartósan fennálló, egyéb okkal nem magyarázható klinikai tünetek és immunszerológiai eltérések, melyek autoimmun betegség fennállására jellemzők, de a diagnosztikus kritériumok alapján nem lehet egyetlen specifikus autoimmun kórkép diagnózisát sem felállítani. Az NDC kialakulóban levő poliszisztémás autoimmun betegség előfázisának tekinthető.

Klinikai tünetei és laboratóriumi eltérései: polyarthralgia/polyarthritis, Raynaud-jelenség, myalgia/myositis, bőrkiütés, serositis, keratoconjunctivitis sicca, központi idegrendszeri tünetek, légzőszervi eltérések, perifériás neuropathia, gyorsult vvs.-süllyedés, ANA és citoplazma-ellenes antitest pozitívítás.

A diagnózis 2 klinikai és 1 laboratóriumi kritérium meglétekor állítható fel.

Primer szisztémás vasculitisek

Jelenleg a klinikai és hisztopatológiai jellegzetességeken alapuló Chapel Hill-i osztályozást használjuk, mely figyelembe veszi az érintett erek méretét, az immunszerológiai markereket és a károsodott szövetben lévő elváltozásokat. A felosztás:

- I. Nagyerek vasculitise:
 1. óriássejtes arteritis,
 2. Takayasu-arteritis.
- II. Közepes méretű erek vasculitise:
 1. polyarteritis nodosa (PAN),

2. Kawasaki-kór.

III. Kiserek vasculitise:

1. Wegener-granulomatosis (WG),
2. Churg–Strauss-szindróma,
3. mikroszkopikus polyangitis (MPA),
4. Schönlein–Henoch-pupura,
5. esszenciális cryoglobulinaemiás vasculitis,
6. kután leukocitoklasztikus vasculitis.

Óriássejtes arteritis (arteritis temporalis, giant cell arteritis, GCA)

Éves incidenciája 50 év felett 7–33/100 000 lakos.

Diagnosztikus kritériumok (szenzitivitás: 93,5%, specificitás: 91,2%):

1. a betegség kezdete 50 év felett,
2. jellegében, lokalizációjában „új” fejfájás,
3. az a. temporalis nyomásérzékenysége vagy csökkent pulzációja (egyéb okra vissza nem vezethetően),
4. gyorsult vérsejtsüllyedés (≥ 50 mm/ó),
5. biopszia (mononukleáris vagy granulomatosis gyulladás, többmagvú óriássejtekkel).

A diagnózis: 3 vagy több kritérium megléte esetén állítható fel. A polymyalgia rheumatica jellemző klinikai tüneteivel gyakran társul. Hyperfibrinogenaemia (8–10 g/l) és emelkedett CRP (80–100 mg/l) jellemző. Az a. ophthalmica és az aortaív átáramlásának megítélésére color Doppler, CT, MR, angiográfia adhat segítséget.

Takayasu-arteritis (TA)

Prevalenciája 0,26–0,62/100 000 lakos. A gyulladás az aortát és a belőle kiinduló nagyereket érinti.

Diagnosztikus kritériumok:

1. 40 év alatti betegség kezdet,
2. végtag-claudicatio,
3. az a. brachialis pulzációja csökkent,
4. a felső végtagon mért vérnyomás-különbség a 10 Hgmm-t meghaladja,
5. az aorta vagy az a. subclavia lefutása mentén zörej hallható,
6. arteriográfián stenosis és/vagy okklúzió mutatható ki.

Három vagy több kritériumtünet fennállásakor állítható fel a TA diagnózisa. Kifejezetten gyorsult vérsejtsüllyedés, láz, a gyengült vagy eltűnő pulzus, ischaemiás értünetek a jellemzők.

Polyarteritis nodosa (PAN)

Szisztémás szegmentális nekrotizáló vasculitis.

Diagnosztikus kritériumai:

1. 4 kg-ot meghaladó testsúlycsökkenés,
2. livedo reticularis fennállása,
3. heretáji fájdalom vagy nyomásérzékenység,
4. myalgia és/vagy izomgyengeség,
5. mono- vagy polyneuropathia,

6. 90 Hgmm feletti diasztolés vérnyomás,
7. emelkedett vérurcanitrogén és/vagy -kreatinin,
8. hepatitis B-vírus kimutathatósága,
9. arteriográfia során aneurysma és/vagy okklúzió igazolható
10. Szövetteni eltérés szegmentális érgyulladást jelez: a közepes méretű erek falában granulocyták, mononukleáris sejtek mutathatók ki. Láz, anaemia, leuko- és thrombocytosis, változatos szervi manifesztációk (vese, perifériás idegrendszer, bőr, tüdő, szív, herék) fennállása esetén kell gondolni PAN-ra.

A diagnózis 3 vagy több kritérium fennállásakor állítható fel.

Kawasaki-szindróma

Ötéves kor alatt jelentkező akut, antibiotikumra nem reagáló lázas betegség, mukokután nyirokcsomó-szindróma, mely a coronariák dilatációjával és aneurysmák kialakulásával szövődhet.

Antineutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA)-asszociált vasculitisek

Ebbe a csoportba a Wegener-granulomatosis (WG), a Churg–Strauss-szindróma (CSS) és a mikroszkopikus polyangitis (MPA) tartozik. A neutrophil granulocyták plazmájában több mint 30-féle fehérje ellen mutatják ki ANCA termelődését. A c-(citoplazmatikus) ANCA típusosan a proteináz 3 (PR3) ellen termelődik. Előfordulás: WG: 75–90%, MPA: 25–35%, CSS: 10–15%, CAH: 45% (itt anti-aktin). A p-(perinukleáris) ANCA leggyakrabban a mieloperoxidáz (MPO) ellen termelődik. Előfordulás: colitis ulcerosa: 40–80%, szklerotizáló cholangitis: 60–84%, RA: 30–70%, CSS: 55–60%, MPA: 50–60%, Crohn-betegség: 10–40%, CAH: 33–90%, SLE: 20–30%, WG: 10–15%.

Wegener-granulomatosis (WG)

Nekrotizáló vasculitis. *Diagnosztikus kritériumok* (szenzitivitás: 88,2%, specificitás: 92%):

1. nazális vagy orális gyulladás (ulceráció, ill. gennyes, véres orrváladék),
2. kóros mellkas-rtg (nodulák, fix infiltrátumok, cavitatio),
3. mikrohematúria (látóterenként >5 erythrocyta vagy vvs-hengerek),
4. szövettan (az artériafal és/vagy a perivaszkuláris terület granulomatosis gyulladása).

A diagnózis felállításához minimum 2 kritérium megléte szükséges. A c-ANCA specificitása 90%, titerének változása a betegség aktivitási markerének tekinthető.

Churg–Strauss-szindróma (CSS)

Szintén nekrotizáló vasculitissel jár.

Diagnosztikus kritériumok:

1. a beteg anamnézisében asthma bronchiale szerepel,
2. 10%-ot meghaladó eosinophilia a perifériás kenetben,
3. mono- vagy polyneuropathia,
4. pulmonális infiltrátumok,
5. sinusitis,
6. hisztológiai vizsgálat eosinophil sejtek szöveti infiltrációját mutatja.

A diagnózis felállításához legalább 4 kritérium megléte szükséges. A CSS-es betegek többségében p-ANCA-pozitivitást észlelünk.

Mikroszkopikus polyangitis (MPA)

A kis és közepes méretű artériák és vénák ANCA-asszociált nekrotizáló vasculitise. Fő szervi manifesztációi: vese, tüdő, felső légutak, bőr, izomzat, gyomor-bél traktus, idegrendszer, szem. Jellemző marker autoantitest a p-ANCA.

Esszenciális cryoglobulinaemiás vasculitis

II. és III. típusú cryoglobulinaemiában figyelhető meg. Progrediáló glomerulonephritis, motoros neuropathia, szív- és gyomor-bél rendszeri rendellenességek, bőrnekrózis, ujjperc-elhalás jellemzi. Poliszisztémás autoimmun betegségek, ill. HCV-fertőzés állhat a háttérben.

Kután leukocitoklasztikus vasculitis

Palpábilis purpura, IgG-, IgM-, C3-lerakódás, az érfal leukociták infiltrációja, belszeri érintettség hiánya jellemzi. Legtöbbször gyógyszer vagy fertőzés áll a háttérben.

Urticaria vasculitis

A krónikus csalánkiütés az esetek 10%-ában urticaria vasculitis, másik 30%-ban autoimmun betegség: anti-IgE antitest vagy IgE-t kötő receptor váltja ki. A normocomplementaemiás (CH50, C3, C4) forma legtöbbször primer, immunkomplex-lerakódás okozza. A hypocomplementaemiás urticaria vasculitis leginkább szekunder, SLE-hez társuló folyamat. Anti-C1q antitest a hypocomplementaemiás vasculitis 100%-ában, a membranoproliferatív glomerulonephritis 88%-ában, SLE-ben 17–58%-ban mutatható ki. SLE-ben veseérintettséget jelez.

Irodalom

- Czirják L (szerk.): Klinikai Immunológia. Medicina, 2006; 119-191.
- Kasper DL, et al. (szerk.): Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th McGraw-Hill, 2005; 2071-2131.
- Tulassay T (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Medicina, 2007; 1171-1204.

A SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Dr. Fekete Béla

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika

A leggyakrabban előforduló szisztémás autoimmun kórképek kezelésével kapcsolatos alábbi összeállítás szervesen kapcsolódik e betegségek diagnosztikájával foglalkozó előadás összefoglalójához. Az ajánlott terápiás eljárások elsősorban a Harrison's Principles of Internal Medicine 16. kiadásának és a 2006-ban megjelent Klinikai Immunológia (szerkesztette Czirják László) megfelelő fejezetein alapulnak, de figyelembe vettem néhány megalapozott terápiás közlemény adatait is.

A tárgyalt betegségekre vonatkozó, hazai gyakorlatban is ajánlható biológiai, illetve kísérletes gyógymódokat az adott kórképeknel megtalálja az olvasó.

1. Szisztémás lupus erythematosus (SLE) kezelése

1.1. Leggyakrabban használt gyógyszerek, dózisok

1.1.1. Glukokortikoidok (GC) (prednizonon, metilprednizonon – MP): 0,5–2 mg/tskg/nap induló dózis, ill. 0,07–0,3 mg/tskg/nap fenntartó dózis; súlyos esetekben 1000 mg/nap iv. MP (állapottól függően napokig).

1.1.2. Ciklofoszfamid (CY): 7–25 mg/tskg/hónap 6 hónapon át (+ húgyhólyagvédelem MESNA alkalmazásával).

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

1.1.4. NSAID, szalicilátok (maximális dózisok).

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

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

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

1.2.1. Glukokortikoidok (GC)

a. 0,5–2 mg/tskg/nap 4–6 hétig, vagy

b. 1000 mg/nap 3×, majd 0,5–1 mg/tskg/nap 4–6 hétig;

c. dóziscsökkentés az aktivitás függvényében;

d. fenntartó adag: 5–10 mg/nap vagy 10–20 mg/másnaponta (hónapokig, évekig); relapszus esetén átmeneti dózisémelések,

e. GC-kezelést befolyásoló tényezők figyelembevétele (!)

1.2.2. Ciklofoszfamid (CY) a fenti GC-kezeléssel kombinálva (!)

a. 500 mg/m² CY iv. havonta, 6 hónapig, majd még két negyedévi dózis,

b. a GC+CY indukciós kezelést követően opcióként – CY helyett – AZ (2–3 mg/tskg/nap) 2 évig,

c. ciklosporin-A (2,5–5 mg/tskg/nap): GC-rezisztens cytopenia esetén ajánlott,

d. mikofenolát mofetil (plusz GC): 2–3 g/nap. kb. 1 évig (hatásos, de hazánkban erre nincs törzskönyvezve).

e. methotrexat (MTX): nephritisben nem vált be (SLE-s arthritisben javasolt),

f. leflunomid: vizsgálat alatt (hatásosnak ígérkezik).

1.3. Antifoszfolipid-szindróma – APS (véna- vagy artériás trombózis és/vagy ismételt vetélés, és legalább két alkalommal antifoszfolipid antitest – aPL – pozitívítás)

a. tromboembóliás epizód esetén: heparin, LMW heparin (utóbbi előnyösebb), majd meghatározatlan ideig kumarin származékok (INR: 3,0!);

b. katasztrofális APS (CAPS) esetén: infekciókontroll, antikoagulánsok, plazmaferézis, IVIG-kezelés;

c. NB: az aPL és lupus antikoaguláns (LA) szintjei nem függenek szorosan össze a trombózis kázatával.

1.4. Mikrovaszkuláris trombotikus krízis (hemolízis + thrombocytopenia + mikrovaszkuláris trombózis (vese, agy és más szövetek)

a. plazmacsere vagy

b. plazmaferézis,

c. GC és/vagy citosztatikumok nem hatásosak.

1.5. Lupus dermatitis

a. UV-fény elleni védelem (napvédők: legalább 15 SPF, de optimális a 30+),

b. helyi GC: arca közepes, egyéb területeken nagyobb dózisok,

c. retinoidok,

d. szisztémás GC (kiterjedt, viszkető, bullózus, ulceráló formák),

e. hidroxichloroquin, MTX, AZ, dapson, thalidomid, helyi tacrolimus.

1.6. SLE és terhesség (normális fertilitás, 2–3-szoros vetelési ráta, amely összefügg a betegség aktivitásával és az aPL és a nephritis jelenlétével)

- a. mérsékelt betegségaktivitás esetén: minimálisan szükséges GC-dózisok,
- b. relapszus esetén: „aggresszív” GC-kezelés, szülés előrehozása, ill. abortusz (a relapszus kockázatát a vese-, szív- és agy érintettsége fokozzák),
- c. anti-Ro esetén: foetalis kardiális monitorozás,
- d. aPL jelenléte esetén: LMWH + kis dózisu aszpirin.

1.7. Preventív kezelések SLE-ben

- a. influenza- és pneumococcus-vakcináció,
- b. osteoporosis-prevenció,
- c. hypertonia, arteriosclerosis, obesitas, hyperglykaemia és dyslipidaemia kontrollja.

2. Sjögren-szindróma kezelése

2.1. Száraz szem

- a. helyi stimuláció (ciklikus adenzin-monofoszfát, ciklosporin-A),
- b. szisztémás stimuláció (3×5 mg pilokarpin, 3×30 mg cevimelin),
- c. nedvesítés (műköny, elektrolitok, saját vérplazma szemcsepp),
- d. ductus nasolacrimalis elzárása, lágy kontaktlencse, corneatranszplantáció,
- e. elkerülendő: dohányfüst, száraz, szeles levegő, antikolinerg szerek, diuretikumok.

2.2. Száraz száj

- a. szájhygiéné minden étkezés után, fluoridos fogápolás,
- b. nedvesítés: gyakori vízivás, öblögetés,
- c. helyi stimuláció: cukormentes rágógumi, pasztilla,
- d. orális candidiasis: helyi nystatin, clotrimazol.

2.3. Parotidduzzanat

- a. lokálisan nedves meleg alkalmazása,
- b. antibiotikumok, analgetikumok,
- c. állandósult, kemény duzzanat esetén lymphoma kizárása.

2.4. Extraglanduláris manifesztációk

- a. arthritis: hidroxichloroquin (200–400 mg/nap) vagy methotrexat (MTX) (7,5–25 mg/hét) plusz GC (<10 mg/nap),
- b. Raynaud-jelenség: kezelés, mint szisztémás sclerosisban,
- c. renális tubuláris acidózis: bikarbonát adása,
- d. vasculitis: standard kezelések,
- e. lymphoma: standard kezelések,
- f. experimentális kezelés: rituximab (anti-CD20 monoklonális antitest).

3. Szisztémás sclerosis (SSC) kezelése

3.1. Leggyakrabban használt gyógyszerek

- a. d-penicillamin: ajánlható (125 mg/másnaponta; nagyobb dózis nem előnyös),
- b. ciklofoszfamid (CY): tüdő- és bőr manifesztációkban hatásos lehet,
- c. immunszuppresszió és őssejt-transzplantáció: hatásos, de sok a mellékhatás,
- d. glukokortikoidok indikációi: korai bőrtünetek oedemas fájisa és/vagy ízületi és íngyulladás (<10 mg/nap); myositis, pericarditis: 20–30 mg/nap (gyorsan csökkentendő, MTX/AZ hozzáadása szóba jön); NB. 15mg/nap fölötti tartósabb adagolás veszélye: sclerodermás renális krízis,
- e. kolchicin: bizonytalan hatású,
- f. rekombináns humán INF γ : minimális előnyök, sok mellékhatás,
- g. INF α : nem hatásos,
- h. rekombináns humán relaxin: nem vált be,
- i. klorambucil, azathioprin (AZ), ciklosporin, MTX, 5-FU: nincs egyértelmű jó hatás,
- j. minocyclin, thalidomid, etanercept: hatásosságuk bizonytalan,
- k. thrombocyta-ellenes terápia: hatástalan.

3.2. Raynaud-szindróma

- a. elkerülendő: hideg, huzat, légkondicionálás, amfetamin, ergotamin, béta-blokkolók,
- b. előnyös: tartós nifedipin, nitroglycerin paszta, sildenafil, losartan, ketanserin, szerotonin reuptake gátlók, iloprost, alprostadil, endothelin-1 receptor antagonisták, pentoxifyllin, ganglion bloká, cervikális és/vagy digitális szimpatektomia, arteria ulnaris revaszkularizáció,
- c. bőrápolás (hidrofil krém, olajos fürdő, torna, masszázs, ujjvédő, fekélyek kezelése, calcinosis (warfarin).

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

3.4. Intesztinális pseudoobstrukció: oktreotid

3.5. Arthritis: NSAID, GC, fizioterápia

3.6. Alveolitis: CY, GC (korai esetek), N-acetilcisztein

3.7. Tüdőinfekciók: antibiotikum, Pneumovax-, influenzaoltás

3.8. Pulmonális hypertonia: oxigén, antikoaguláció, Ca-szatorna-blokkoló, prosztaciklin (epoprostenol), transzplantáció, endothelin-1-receptor-blokkoló (Bosentan)

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

4. Eosinophil fasciitis: perzisztáló esetekben kis- vagy közepes dózisú GC

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

- a. GC: 0,5–3 mg/tskg/nap 1 hónapig, majd csökkentés (–5 mg másnaponta),
- b. AZ: 2–3 mg/tskg/nap vagy MTX: 7,5–25 mg/hét (mérsékelt súlyos esetekben),
- c. CY: 2–3 mg/kg/nap (súlyos esetekben, pulmonális érintettségben),
- d. ciklosporin-A: 5 mg/tskg/nap, majd 2,5–3,5 mg/tskg/nap,
- e. IVIG: juvenilis DM, refrakter esetek,
- f. fizioterápia, gyógytorna: passzív átmozgatás, inak melegítése, ülés és állás 'tanulása', orthosis (Achilles-ín), nyakrögzítő, légzési fizioterápia, izometriás gyakorlatok, korai aktív torna, izotóniás torna.

6. Kevert kötőszöveti betegség kezelése

Mint a szindrómát képező betegségek kezelése.

7. Szisztémás vasculitisek kezelése

7.1. Wegener-granulomatosis (WG)

7.1.1. Indukciós kezelés (kb. 3–4 hónap):

- a. GC: 1 mg/tskg/nap, max. 80 mg/nap; súlyos esetben 250–1000 mg MP iv napokig),
- b. CY: 2 mg/tskg/nap po., vagy 15–20 mg/tskg iv. két hetente-havonta) hasonló hatékonyságú; utóbbi alkalmazás előnye a ritkább infekció és leukopenia, hátránya a több relapszus,
- c. MTX és AZ: közel azonos remissziós ráta 6 hónapra, de később több relapszus (nephritisben jobb a CY),
- d. mikofenolat mofetil (MMF): 2–3 g/nap (hatásos, de hazánkban erre nincs törzskönyvezve),
- e. alemtuzumab (CAMPATH-1H), infliximab, rituximab: hatásosnak ígérkező experimentális kezelések.

7.1.2. Fenntartó kezelés formái:

- a. a beteg a remisszió elérése után még minimum 1 évig kap CY-t (1,5–2,0 mg/tskg/nap po., vagy 15–20 mg/kg/hó iv. dózisban),
- b. 3–4 hónapos CY-al végzett indukciós kezelés után AZ-ra lehet (0,5–3 mg/tskg/nap) átváltani, és legalább 1–2 évig adni. A 3. hónapban történt váltás ugyanolyan eredményt ad, mintha a beteg a megfigyelési időszakban (18 hónapig) CY-t szedtek volna,
- c. előzetes eredmények alapján valószínűleg ugyanilyen jó lesz a MMF-ra való váltás is. Jelenlegi indikációja: AZ kezelés alatt bekövetkező relapszus,

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

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

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

7.4. Mikroszkopikus polyangiitis: mint WG

7.5. Churg–Strauss-szindróma: GC, vagy mint WG

7.6. Takayasu artéritis: GC 40–60 mg/nap, esetleg MTX-el kombinálva, angioplastica

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

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

7.9. Esszenciális kevert cryoglobulinaemia: INFa +ribavirin (HCV+ esetekben), GC, plazmacsere

7.10. Behçet-szindróma: helyi GC, thalidomid (100 mg/nap), aszpirin (325 mg/nap), INFa, kolchicin, szisztémás GC, AZ, ciklosporin-A

8. Polychondritis recidivans

- a. GC: 40–60 mg/nap (csökkentés után fenntartó dózis: 10–15 mg/nap),
- b. intralezionális GC,
- c. Dapson,
- d. refrakter esetekben: citotoxikus gyógyszerek,
- e. szívbillentyűműtét, tracheostomia.

9. Rheumatoid arthritis és rokon kórképek

Külön előadás keretében hangzott el.

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

Nyugalom éjjel-nappal, elérhető áron



Pantacid

pantoprazol 20mg, 40mg, 14x, 28x, 56x

Speciális kötődés, stabilitás

	közfinanszírozás alapján elfogadott ár	normatív támogatás összege	beteg térítési díj normatív támogatás esetén	emelt, indikációhoz kötött támogatás	beteg térítési díj emelt, indikációhoz kötött támogatás esetén
Pantacid 20 mg 14x	998	549	449	898	100
Pantacid 20 mg 28x	1 995	1 097	898	1 796	199
Pantacid 20 mg 56x	3 991	2 195	1 796	3 592	399
Pantacid 40 mg 14x	1 983	1 091	892	1 785	198
Pantacid 40 mg 28x	3 967	2 182	1 785	3 570	397
Pantacid 40 mg 56x	7 935	4 364	3 571	7 142	793

Forrás:

A feltüntetett, 2008. október 1-től érvényes árra vonatkozó adatokat a www.oep.hu oldalakon hozzáférhető adatok alapján közöltük. (lakossági tájékoztató_20081001_v1.xls)

Az adatok visszavonásig érvényesek.

Az anyag lezárásának dátuma: 2008. szeptember 16.

Pantacid 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta
Pantacid 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta
 ATC-kód: A02B C02
20 mg, illetve 40 mg pantoprazol tablettánként

Terápiás javallatok: Pantacid 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta: • Reflux betegség enyhe formáinak gyógyítása és tüneti kezelése • Reflux oesophagitis tartós kezelése és a kiújulás megelőzése • Gasztrooduodenális fekélyek prevenciója, tartósan nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelésre szoruló betegeknek • Pantacid 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta: • Helicobacter pylori eradikációja gyomor- és nyombélfekély esetén, két megfelelő antibiotikummal kombinálva • Nyombélfekély • Gyomorfekély • Közepesen súlyos és súlyos fokú reflux oesophagitis • Zollinger-Ellison szindróma és más, krónos hiperszekréciós állapotok

Adagolás és alkalmazás: Pantacid 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta: Enyhe reflux betegség és tüneti kezelés: Szokásos adagolás: naponta 20 mg pantoprazol Reflux oesophagitis tartós kezelése és a kiújulás megelőzése: Fenntartó adag naponta 20 mg pantoprazol. Ha recidíva következne be, a napi adag 40 mg-ra emelhető. A relapsus gyógyulása után a napi adag ismét 20 mg-ra csökkenthető. Gasztrooduodenális fekélyek prevenciója, tartósan nem szelektív, nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelésre szoruló betegeknek: Szokásos adagolás: naponta 20 mg pantoprazol • Pantacid 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta: Helicobacter pylori eradikáció: Nyombél- és gyomorfekélyben szenvedő, Helicobacter pylori pozitív betegek esetén a kórokozót kombinált kezeléssel kell eradikálni a) 40 mg pantoprazol naponta kétszer+1000 mg amoxicillin naponta kétszer+500 mg klaritromicin naponta kétszer b.) 40 mg pantoprazol naponta kétszer+500 mg metronidazol naponta kétszer+500 mg klaritromicin naponta kétszer c.) 40 mg pantoprazol naponta kétszer+1000 mg amoxicillin naponta kétszer+500 mg metronidazol naponta kétszer Gyomor- vagy nyombélfekély vagy reflux oesophagitis: Naponta 40 mg pantoprazol. Az adag esetenként naponta kétszer 40 mg pantoprazolra emelhető. Zollinger-Ellison szindróma és más, krónos hiperszekréciós állapotok tartós kezelése: A kezdi dózis naponta kétszer 40 mg pantoprazol. A dózis átmenetileg megemelhető 160 mg fölé, de csak a gyomorsav szekréció megfelelő kontrolljához szükséges időtartalom. Súlyos májfunkció zavar esetén: a dózist másodnapként 1 tablettára kell redukálni (40 mg pantoprazol kétnaponta). Ezekben az esetekben a májenzimek monitorozása szükséges. Idős, illetve csökkent veseműködésű betegek: kezeléskor a pantoprazol napi dózisa általában nem haladhatja meg a 40 mg-ot. A Helicobacter pylori kezelése kivételt képez: az idős betegekét is a pantoprazol szokásos dózisával (2x40 mg/nap) kell kezelni, egy héten át. **Ellenjavallatok:** A pantoprazol nem adagolható a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység esetén. Helicobacter pylori eradikációja, közepes vagy súlyos máj- vagy vesefunkció romlásban szenvedő betegeknek. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Súlyos májfunkciós zavarban szenvedő betegeknek a pantoprazol kezelés során a májenzimeket rendszeresen ellenőrizni kell! Nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-k) okozta gasztrooduodenális fekélyek megelőzésére a pantoprazol csak olyan betegeknek alkalmazható, akik tartósan nem szteroid gyulladásgátló kezelésben részesülnek, és akiknél lokálisan fennáll a gyomor-bélrendszeri panaszok kialakulásának veszélye. A pantoprazol a kialakuló hypo- vagy achlorhydria következtében csökkentheti a B₁₂-vitamin (cianokobalamin) abszorpcióját. Ezt hosszantartó kezelés során figyelembe kell venni azon betegek esetében, akik csökkent B₁₂-vitamin készlettel rendelkeznek vagy akiknél csökkent B₁₂-vitamin felszívódás lehetőségére utaló kockázati tényezők állnak fenn! A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a gyomor-fekélyhez hasonló tünetekkel járó rosszindulatú daganat jelenlétét, ill. a nyelőcső malignus megbetegedését, mivel a pantoprazol kezelés a malignitás okozta panaszokat csökkentheti, így a diagnózis megállapítását késleltetheti! Gyermekek kezelésére vonatkozó tapasztalatok nem állnak rendelkezésre. Pantoprazol rendelése terhes vagy szoptató nőknél csak abban az esetben indokolt, ha a várható terápiás előny meghaladja a magzati illetve a csecsemő veszélyeztetettségét! **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A pantoprazol csökkentheti vagy fokozhatja egyes pH-tal függő felszívódású gyógyszerek (pl. ketoconazol) biohasznosulását. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Epigastriális panaszok, hasmenés, székrekedés, flatulencia, hányinger, perifériás ödéma képződés, testhőmérséklet-emelkedés, sárgasági előidéző súlyos hepatocelluláris károsodás, májelégtelenséggel vagy anélkül, allergiás reakciók, anaphylaxiás shock, májenzim érték emelkedés, emelkedett triglicerid-szintek, izomlajdalom, fejfájás, szédülés, látászavar, mentális depresszió, intersticiális nephritis, viszketés, bőrkiütés, urticaria, angioödéma, súlyos bőrreakciók, mint pl.: Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme, Lyell-szindróma, fényérzékenység

Csomagolás típusa és kiszerelése:
 14 db, 28 db és 56 db tableta Al/Al bubarek fóliában és dobozban.
A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:
 Actavis Hungary Kft. 4032 Debrecen, Bartha B. u. 7.
A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA:
 20 mg OGYI-T:20337/01-03 (14x, 28x, 56x); 40 mg OGYI-T:20337/04-06 (14x, 28x, 56x)
Alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előiratot!
 Alkalmazási előirat engedélyezésének dátuma: 2008.02.28.
 Actavis Hungary Kft. 4032 Debrecen, Bartha Boldizsár utca 7. Tel.: (52) 431-313 Fax: (52) 431-315

SAVFÜGGŐ KÓRKÉPEK KORSZERŰ KEZELÉSE

Dr. Hersényi László

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gyomor sósavválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetilkolin és a gasztrin. A savtermelés végső lépcsője a H^+/K^+ ATP-áz, az ún. „protonpumpa”. A savszekréciót fokozó három mediátor (gasztrin, hisztamin, acetilkolin) egymással összefüggésben van. A hatékony savszekréciógátlás 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 sejt canalicularis membránjának szintjén a H^+/K^+ ATP-áz enzimet („protonpumpát”), amely a savszekréció folyamatának utolsó lépése. Az alábbiakban röviden áttekintjük a savfüggő betegségekkel kapcsolatos legfontosabb gyakorlati szempontokat.

Gastrooesophagealis reflux betegség (GERD)

A korábbi definíció értelmében 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 makroszkóposan is észlelhető nyálkahártya-elváltozásokat, reflux oesophagitist okozhat.

A GERD új meghatározása (Montreal definíciója) értelmében a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a betegnek kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége.

A GERD korábbi osztályozása során megkülönböztettünk nem-erozív (NERD) és erozív refluxbetegséget (ERD), külön csoportot képezett a szövődményes ERD (fekély, strictura, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma). A régi osztályozás morfológiai alapú, endoszkópia-orientált szemléletet tükrözött.

A GERD új osztályozása (Montreal-klasszifikáció) alapvetően tünetorientált beosztás, kevésbé támaszkodik az endoszkópos eltérésekre. Az új klasszifikáció értelmében két nagy tünetcsoportot:

1. oesophagealis szindrómát és
2. extraoesophagealis szindrómát különböztetünk meg.

Az oesophagealis szindrómán belül tünetekkel járó és nyelőcsősérüléssel járó szindrómákról beszélhe-

tünk, míg az új klasszifikáció értelmében az extraoesophagealis szindróma bizonyított (egyértelmű) és javasolt (lehetséges) összefüggések alcsoportjait tartalmazza.

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 tranzienst alsó nyelőcső-sphincter relaxációs (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 (gyomorsósav, epe, pancreasnedv, volumen) egyensúlyának megbomlása következtében jön létre. A sósavból származó hidrogén-ion rediffúziója nyálkahártya-necrosist okoz, az epesavak, tripszin pedig fokozzák a nyálkahártya savval szembeni érzékenységét és a nyálkahártya-károsodás mértékét. 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:

1. valóban reflux okozza-e a tüneteket;
2. milyen fokú a nyálkahártya-károsodás;
3. igazolható-e strukturális elváltozás-szövődmény.

A gyomorerégés és a savas regurgitáció annyira jellegzetes tünetek, hogy meglétük 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 van szükség.

A nyelési 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 többcsatornás intralumunális impedancia (multichannel intraluminal impedance-MII) a nyelőcső-funkció és a GERD megítélésének modern 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.

Kezelés

A GERD kezelése diétás és életmódbeli változtatásokból, gyógyszeres kezelésből, 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, önmagukban rendszerint nem elégségesek.

A GERD gyógyszeres kezelése során a nyelőcső perisztaltikájának és a LES működésének prokinetikus szerekekkel történő befolyásolása és a gyomor-sav-szekréció savszekréció-gátlókkal történő csökkentése jön szóba.

A jelenleg rendelkezésre álló prokinetikus szerekek (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 H2RA-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 kezdettől fogva a 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 gyógyszer dóziszra kell törekedni. A fenntartó kezelés rendszerint megegyezik a „step down” kezelési stratégiával.

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

1. a Barrett-nyelőcső kialakulásának alapjául szolgáló reflux oesophagitis kezelése;
2. 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 oesophagitis esetén mindig gondolni kell gyógyszerek (pl. antibiotikumok: doxycyclin, clindamycin; nem-szteroid gyulladásgátló; kálium-só; vas-szulfát; kinidin; biszfoszfónát) által okozott ún. „pill”-oesophagitisre. Terápiás sikertelenség esetén a beteg nem megfelelő együttműködését is feltétlenül számításba kell venni.

Súlyos, gyógyszeres kezelésre refrakter GERD esetében, valamint szövődőmények megjelenésekor műtéti beavatkozás szükséges. A laparoszkópos anti-reflux műtét azon fiatal betegek körében is egyre inkább el fog terjedni, akik nem vállalják a hosszúságú, 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-kezelésével, de a műtét során csekély 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.

H. pylori-asszociált peptikus fekélyek

A PPI-szerek önmagukban is hatékonyan meggyógyítják a gyomor-, ill. a nyombélfekélyeket. A H2RA-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 elegendő a peptikus fekélyek gyógyulásához.

A *H. 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 diszpeptiás 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 dóziszfüggő, az ASA dózisének növelése exponenciálisan fokozza a kockázatot, de a kis dózisu (100 mg) ASA szedése is 2,5-szeres relatív kockázattal jár. A vérzés kockázata gyakorlatilag független az ASA típusától.

Gasztroenterológiai szempontból fontos gyakorlati kérdés a fokozott kockázatú („high risk”) betegcsoport meghatározása. A kis-átlagos kockázatú beteg-

csoportba azok a 65 év alatti, aszpirint nem szedő betegek tartoznak, ahol az anamnézisben nem szerepel korábbi felső tápcsatornai esemény. Újabban 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 (gasztroprotektív) 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. A coxibok alkalmazása nagy körültekintést igényel ismert kardiovaszkuláris kockázati tényezők jelenléte (diabetes mellitus, hypertensio, hyperlipoproteinaemia, dohányzás) esetén. A fenti 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 (gasztroprotektív). 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 újráverzés kockázatát az ASA mellett alkalmazott PPI-védelem jobban csökkenti, mint a ticlopidin- vagy a clopidogrel-monoterápia. A prosztaglandin-analóg misoprostolnak dóziszfüggő módon a gyomor- és nyombélfekélyekkel szemben védő hatása van, de alkalmazásának határt szabnak a dóziszfüggő 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 gyomor-nyálkahártyát. 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 hagyomá-

nyos 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 alternatívája a hagyományos NSAID-szerrel együtt alkalmazott PPI-alapú gyógyszeres profilaxis. Nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén a nem NSAID-típusú fájdalomcsillapítást is mérlegelni kell.

Irodalom

- **Abraham NS, Castillo DL, Hartman C:** National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **28**: 97-107.
- **Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al.:** Canadian association of gastroenterology GERD consensus group. Canadian consensus conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults-update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; **19**: 15-35.
- **Chiba T, Sato K, Kudara N, et al.:** Upper gastrointestinal disorders induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology* 2008; **16**: 16-20.
- **Coté GA, Rice JP, Bulsiewicz W, et al.:** Use of physician education and computer alert to improve targeted use of gastroprotection among NSAID users. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1097-1103.
- **Dent J:** Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 4-16.
- **Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P:** Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2**: CD003840.
- **Hersényi L, Tulassay Z:** A nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés felső tápcsatornai mellékhatásainak gyógyszeres megelőzése. *LAM* 2005; **15(Suppl. 1)**: 15-20.
- **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.
- **Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, et al.:** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; **56**: 772-781.
- **Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al.:** Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 872-882.
- **Scheiman KM, Yeomans ND, Talley NJ, et al.:** 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.
- **Schilling D, Kiesslich R, Galle PR, Riemann JF:** Endoluminal therapy of GERD with a new endoscopic suturing device. *Gastrointest Endosc* 2005; **62**: 44-47.
- **Selgrad M, Kandulski A, Malferteiner P:** Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis* 2008; **26**: 210-214.
- **Shaheen NJ, Dulai GS, Ascher B, et al.:** Effect of a new diagnosis of Barrett's esophagus on insurance status. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 577-580.
- **Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al.:** A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago workshop. *Gastroenterology* 2004; **127**: 310-330.
- **Tulassay Z, Stolte M, Sjölund M, et al.:** Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients. *Eur J Gastroenterol* 2008; **20**: 526-536.
- **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.:** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1900-1920.
- **van Oijen MG, Dieleman JP, Laheij RJ, et al.:** Peptic ulceration are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 309-313.
- **Wilklund I, Carlsson J, Vakil N:** Gastro-esophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 18-28.

GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSE

Dr. Miheller Pál

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gyulladáisos bélbetegségek kezelése gyakran nehéz feladat. A kezelés hatékonyságának megítélése kihívást jelent a diagnózishoz segítő radiológus és szövettanász kollégák, illetve a kezelést megtervező gasztroenterológus és az azt segítő belgyógyász, illetve háziorvos számára egyaránt.

Az utóbbi időben számos, a kezelést alapvetően befolyásoló szemléletváltozás is bekövetkezett. A legfontosabb talán az, hogy a korábban a gyengébb hatású és kedvezőbb mellékhatás-profilú gyógyszereket előtérbe helyezők, majd azok hatástalansága esetén a hatékonyabb, de veszélyesebb gyógyszereket bevezető, úgynevezett felépítő kezelési séma mellett megjelent a leépítő kezelési szemlélet is. Ez utóbbi esetben a betegség megjelenésekor, korán alkalmazunk biológiai vagy immunszupprimáns hatású gyógyszereket, majd a hatékonyság függvényében próbáljuk a kedvezőtlenebb mellékhatásúakat lassan kivenni a terápiás sorból. Úgy tűnik, hogy mindkét stratégia alkalmazható, jelenleg nem teljesen ismerjük azokat a kórijóslati tényezőket, melyek pontosan meghatároznák, hogy az adott beteg esetében melyik kezelési szemlélet a legcélravezetőbb.

Jelentős szemléletformáló változás, hogy a gyulladáisos bélbetegségek (inflammatory bowel disease – IBD) kezelésével kapcsolatban is egyre több, a bizonyítékokon alapuló orvoslás elveinek megfelelő klinikai gyógyszervizsgálat eredménye jelenik meg. E vizsgálatok a hatékonyságot különféle mérőszámokkal jellemzik. A gyógyszervizsgálatokban alkalmazott objektív mérőszámok a napi gyakorlatba is kezdenek átszivárogni. Egyre többet használjuk a különböző klinikai, endoszkópos és szövettani indexeket. Az egyre növekvő betegszám miatt a betegek állapotának napi követését segíti az egyes mérőszámok alkalmazása. Ugyanakkor hasznos tudományos szempontból is, hiszen az objektív laboratóriumi paraméterek mellé standardizált klinikai, radiológiai vagy szövettani mérőszámok párosításával a betegség aktivitása jobban megíthető, így a kezelés változtatásának szükségessége megalapozottabbá válhat. Végül, jogos igénye a finanszírozónak, hogy az alkalmazott kezelése költséghatékonyságának mérésekor az egzakt pénzügyi paramétereket egységesített és elfogadott klinikai indexekkel vehesse össze.

Bármely mérőszám alkalmazásakor azonban nem szabad megfeledkezni arról az újabb szemléletváltásról, amely a terápia célját határozza meg. Úgy tűnik, hogy a hosszú távú betegségfolyást, a szövődmények

kialakulásának valószínűségét, a sebészi beavatkozások szükségességének számát a nyálkahártya gyulladása befolyásolja a leginkább. Az orvos célja tehát valószínűleg a nyálkahártya mielőbbi és minél hosszabban tartó gyógyulásának elérése. Nem szabad azonban megfeledkezni a beteg céljáról sem. Egyre inkább teret nyer az a szemlélet, mely szerint a beteg kívánságát kell figyelembe venni a kezelés céljának meghatározásakor, ez pedig legtöbbször a jó életminőség.

AZ IBD kezelésekor indukciós és fenntartó kezelést különböztetünk meg. Hatékony indukciós kezelést könnyű alkalmazni, hiszen a szteroid dózisának optimalizálásával, a biológiai szerekekkel, végső soron a műtéttel biztos sikert érhetünk el a legtöbb esetben. Annál nehezebb tartós, mellékhatás-szegény, kielégítő életminőséget biztosító fenntartó kezelést biztosítani.

Tekintettel arra, hogy a két fő IBD-típus, a Crohn-betegség (Crohn's disease – CD) és a colitis ulcerosa (ulcerative colitis – UC) kezelésében nagyjából azonos gyógyszereket használunk, a jelen összefoglalóban az egyes gyógyszer-csoportok főbb indikációit és alkalmazási módját fogom ismertetni, felhívva a figyelmet a két betegség közti esetleges eltérésekre. Mindkét betegségnél figyelembe kell venni a kezelés közvetlen célját (indukciós vagy fenntartó kezelés), a betegség súlyosságát és a betegség kiterjedtségét.

Aminoszalicilátok

A sulphasalazin 3–6 g-os napi adagban hatékony a vastagbél CD-ben, vékonybél-érintettség esetén azonban nem.

A mesalazin minden farmakokinetikájú változatát korábban hatékonyan tartották a kis aktivitású, vékony- és vastagbél-lokalizációjú CD kezelésében, azonban az újabb metaanalízisek eredményeinek ismeretében bármely lokalizációjú CD-ben megkérdőjelezett a mesalazinok terápiás hatékonysága az indukciós és fenntartó kezelésben. Műtétileg indukált remisszió fenntartásában hatékonyságuk kérdéses.

A mesalazin-származékok hatékonyak UC indukciós kezelésében, a különböző farmakokinetikájú készítmények között nincs különbség. A mesalazinok és a sulphasalazin egyformán hatékonyak UC kezelésében, előbbieknél kedvezőbb a mellékhatás-profiljuk. UC fenntartó kezelésében az 5-ASA-származékok hatékonyak, ilyen célból legalább 1 g dózisban kell adagolni.

UC esetében a betegség kiterjedésétől függően előnyös a topikus 5-ASA-készítmények (klizma, kúp) alkalmazása indukciós és fenntartó kezelés céljából is. A topikus mesalazin-készítmények hatékonyabbak a topikus szteroidoknál.

Az 5-ASA származékoknak jelentős a szerepük az IBD-hez asszociált kolorektális rák megelőzésében.

A sulphasalazin 10–45%-ban okoz mellékhatásokat, ezek előfordulása a dózis növelésével egyre gyakoribbá válik. Leggyakrabban hányinger, hasi fájdalom és fejfájás jelentkezik. Mesalazinnal kapcsolatban mintegy 15%-os mellékhatás-gyakoriságról számolnak be. Leggyakrabban hasmenés, fejfájás, hányinger és thrombopenia fordul elő.

Antibiotikumok

Értékelhető eredmények IBD kezelésében metronidazollal és ciprofloxacinnal vannak.

Metronidazol: Luminális CD kezelésében a metronidazol nem hatékony. Végbél-táji fisztulák kezelésében alkalmazható, maximum hat hónapig, vagy a mellékhatások megjelenéséig. Leggyakrabban paraesthesia kell számítanunk tartós metronidazol-kezelés esetében.

A metronidazolnak fulmináns UC-ben vagy toxikus megacolon konzervatív kezelésében lehet szerepe.

Ciprofloxacín: Ciprofloxacín alkalmazása mutat bizonyos hatékonyságot luminális CD kezelésében, ennek mértéke megegyező a mesalazin indukciós hatékonyságával. Metronidazol és ciprofloxacín kombinációja a szteroid indukciós kezelés hatékonyságától elmarad.

A ciprofloxacinnak fulmináns UC vagy toxikus megacolon konzervatív kezelésében lehet szerepe.

Az antimycobacter kezelések csak azokban az esetekben voltak hatékonyak CD indukciós kezelésekként, amikor a terápiát szteroiddal egészítették ki.

Összességében tehát elmondható, hogy CD kezelésében az antibiotikumoknak csak igen korlátozott szerepük van. Ilyen esetek a széptikus szövődmények, a vékonybél bakteriális kontamináció-szindróma gyanús és a perianális szövődménnyel társuló esetek.

Kortikoszteroidok

A kortikoszteroidok alkalmazása luminális CD esetében hatékony indukciós kezelési lehetőség 0,5–0,75 mg/ttkg dózisban. A hatékonyság a dózis emelésével növekszik, 1 mg/ttkg dózis elérésekor azonban a tovább emelkedő szérumkoncentráció nem társul klinikai hatékonyság-fokozódással.

A szájon át alkalmazott, de lokálisan ható budesonid elsősorban a terminális ileum és a felszálló vastagbél érintettsége esetében hatékony, ez a hatékonyság azonban elmarad a szisztémás hatású kortikoszteroidokétól. Tekintettel a budesonid kedvező mellékhatás-profiljára, ileális vagy ileocolikus lokalizációjú,

nem súlyos CD esetén elsőként választandó szerként jön szóba. A budesonid dózisa 9 mg/nap.

Az orálisan vagy parenterálisan alkalmazott szteroidkezelés hatékonyan indukál remissziót UC-ben.

Minden szteroidkezeléssel kapcsolatosan érvényes ajánlás a lassú leépítő kezelési forma. Szisztémás szteroidkezelésnél ez heti 10 mg-os prednizolon-ekvivalens szteroiddózis-csökkentést jelent, majd a napi 20 mg elérésekor a csökkentés mértékét heti 5 mg-ra kell mérsékelni. A budesonidot mint indukciós kezelést négy hétig kell alkalmazni, majd 2 hetente 3 mg-mal csökkentve kell leépíteni.

Sem a szisztémás, sem a lokális szteroidkezelés nem elfogadott mint fenntartó terápia IBD-ben. Ez alól kivétel lehet a csökkentett dózisu (napi 6 vagy 3 g-ot alkalmazó) budesonid-kezelés. Tartósan kis dózisu budesonid-kezelésben részesülők esetén a szisztémás mellékhatások kialakulása ugyanis kétséges.

A szteroidkezelés legjelentősebb mellékhatása a csontanyagcsere károsítása mellett az infekciókra való fogékonyság, és a perioperatív szepszis előfordulási gyakoriságának növekedése. Hirtelen elhagyás következtében súlyos hypadrenia vagy agyi nyomásfokozódás tünetei alakulhatnak ki.

Biológiai szerek

Jelenleg hazánkban két biológiai szer érhető el CD kezelésére, míg UC-ben csak az infliximab használható. A CD-ben alkalmazható infliximab (IFX – Remicade) és adalimumab (ADA – Humira) mellett várhatóan a jövőben más anti-TNF-molekulák, illetve más támadáspontú biológiai készítmények is bekerülnek a kezelési fegyvertárunkba.

Infliximab

Az IFX hatékony luminális és perianális dominanciájú CD kezelésében egyaránt. Biológiai kezelésben általában a középsúlyos-súlyos, más kezelésre nem reagáló, szteroidrezisztens vagy szteroidfüggő, illetve újabban, a leépítő szemléletnek megfelelően a fiatal, rossz kórjóslati tényezőkkel bíró (súlyos, esetleg szteroidra nem is reagáló első fellángolás, fiatal beteg stb.) CD-betegeket részesítjük. Az IFX dózisa 5 mg/ttkg, mely hatásvesztés esetén 10 mg/ttkg-ra emelhető. Indukciós kezelésként a 0., 2. és 6. héten alkalmazzuk, majd a 10–12. héten mérjük fel a hatékonyságot. Hatékony indukciós kezelés esetén 8 hetente fenntartó kezelést alkalmazunk. Hatásvesztés esetén a fenntartó kezeléseket köztes időintervalluma csökkenthető.

Az infliximab gyermekkori CD-ben is hatékony és alkalmazható kezelés.

Colitis ulcerosában csak az infliximab az elfogadott, gyakorlatban is alkalmazható biológiai kezelés. Hatékonyan indukál remissziót a közepesen súlyos és súlyos UC esetében, alkalmazásával elérhető a nyálkahártya gyógyulása, illetve rövid távon elkerülhető

a műtét is. Dózisa a CD-ben alkalmazottal megegyezően 5 mg/ttkg. Indukciós kezelésként ugyanúgy a 0., 2. és 6. héten alkalmazzuk, majd hatékony indukciós kezelés esetén a 14. héttől 8 hetente alkalmazunk fenntartó kezelést.

Adalimumab

Az adalimumab humán anti-TNF készítmény. Alkalmazható lumenális és fistulázó CD indukciós és fenntartó kezelésére is. Indukciós kezelésként 160 vagy 80 mg kezdődózsist követően 2 hét múlva 80 mg-ot adunk sc. injekció formájában. Hatékony kezelés esetén 2 hetente 40 mg sc. ADA-bal folytatjuk a kezelést. Indikációs köre megegyezik az IFX-bal.

Az IFX hatásvesztése esetében az ADA-kezelés javasolt.

Colitis ulcerosa ADA-kezelésének hatékonyságáról nagy klinikai tanulmány eredménye még nem áll rendelkezésre.

Primer anti-TNF hatástalanság esetében nem várható, hogy a készítmények közti váltás terápiás haszonnal jár.

Az egyes anti-TNF készítmények hatékonyságát közvetlenül összehasonlító klinikai tanulmányok még nem születtek.

Meg kell jegyezni, hogy a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, ha adott anti-TNF szerrel kezelést kezdünk, akkor a dózisemlést és az intervallumcsökkentés lehetőségét is ki kell használni, mielőtt a hatásvesztést megállapítva másik anti-TNF szerre térnénk.

Az anti-TNF szerek legfenyegetőbb heveny szövődésének a lappangó fertőzések fellángolása. Különösen nagy körültekintéssel kell eljárunk a tuberculozis kizárása érdekében. A malignitások, köztük a lymphomák előfordulási gyakoriságát az anti-TNF szerek jelentősen nem növelik. A kockázat további csökkentése érdekében valószínűleg kerülnünk kell a thiopurinok (ill. más immunsuppresszív szerek) és anti-TNF szerek együttes alkalmazását.

Immunszupprimáns szerek

Klasszikusan két hatóanyagot értünk az immunszupprimáns kezelés alatt IBD-ben: a thiopurinokat és a methotrexatot. Egyéb immunmodulátor kezelésnek is lehet némi szerepe IBD kezelésében, de hazánkban ezeket csak elvétve alkalmazzuk. A ritkán használt szerek közül a legjelentősebb a ciklosporin (CsA).

Thiopurinok

Hazánkban elsősorban az azathioprin (AZA) thiopurinanalóg, mely széles körben elterjedt. 6-mercaptopurint általában csak az AZA-intolerancia esetén próbálunk alkalmazni.

Az AZA kezelés aktív CD indukciós kezelésében hatékony, bár az igen elnyújtott hatáskezdet miatt (6

hét – 6 hónap) ezt főleg azok a klinikai tanulmányok igazolják, ahol az indukciós kezelés időtartamát hosszabb intervallummal határozták meg. Sürgős indukciós kezelésre biztosan nem alkalmas. Bevezetése mégis indokolt súlyos relapszus esetén, hiszen ez rossz kórházi jel, és a betegek hosszú távon biztosan immunszupprimáns kezelésre fognak szorulni. Indokolt még szteroid függőség (két szteroid-kezelést igénylő relapszus egy éven belül, vagy ha 15 mg prednizonon-ekvivalens dózisu szteroid dózis alá csökkentve a beteg relapszussal reagál) esetében, illetve posztoperatív remisszió megtartása érdekében.

Colitis ulcerosa AZA kezelésével kapcsolatban kevesebb adat áll rendelkezésre, ezek alapján azonban hatékony immunmodulátor készítménynek tekintjük ebben az indikációban is. Indikációs köre UC-ben a CD-ben említettekkel megegyező, legnagyobb jelentősége azonban a szteroid-spóroló hatásában van.

Az AZA dózisa 2–2,5 mg/ttkg. A céldózsist lehet egy lépcsőben, vagy felépítő stratégiával elérni. Mindkét esetben a leukopenia monitorozása (első hónapban hetente, a 2–3. hónapban havonta, majd 3 havonta) szükséges.

Az AZA leggyakoribb mellékhatásai az influenza-szerű tünetek, legfenyegetőbb pedig a leukopenia és a heveny hasnyálmirigy-gyulladás.

Methotrexat

Indokolt a methotrexat (MTX) alkalmazása, ha a beteg az AZA kezelésre nem reagál, vagy intoleráns a thiopurinokkal szemben. A MTX szubkután, intramuszkulárisan vagy per os alkalmazott, heti 25 mg-os adagja hatékony lehet CD kezelésében. Kisebb dózisban (15 mg/hét) CD kezelésében a MTX nem hatékony. Indukciós kezelésként elsősorban intramuszkuláris vagy szubkután dozírozás javasolt, per os kezelésre való áttérés a fenntartó kezelés során elfogadott.

MTX indukciós alkalmazásával még kevesebb tapasztalat van UC-ben mint az AZA kezeléssel. A tanulmányokban alkalmazott dózisok és beviteli módok (orális, sc. vagy im.) eltérőek, ezért ezek értelmezése nehézkes, AZA hatástalanság vagy intolerancia esetében alkalmazása megpróbálható.

A MTX leggyakoribb mellékhatása a hányinger, hányás, hasmenés és stomatitis, ezek nagyrészt kivédhetők nem egy időben adagolt napi 5 mg folsav alkalmazásával. Legfenyegetőbb mellékhatásként a pneumonitisre és a hepatotoxicitásra kell felhívni a figyelmet. A korábban 5 g MTX összdózis elérésekor javasolt májbiopszia rutinszerű végzése nem indokolt.

Ciklosporin

A kalcineurin-gátló hatású ciklosporin (CsA) CD kezelésében nem bizonyult hatékonynak.

UC kezelésben 2 mg/ttkg iv. alkalmazása hatékony indukciós kezelés, a nagy dózisu (4 mg/ttkg)

CsA-kezelés ennél nem hatékonyabb. A kisebb dózis alkalmazásakor ritkábban alakulnak ki mellékhatások, melyek közül a legjelentősebb a nefrotoxicitás és az opportunistá fertőzések iránti hajlam fokozása. A CsA-kezelés UC-ben a biológiai szerek korában hátérbe szorult.

Irodalom

- **Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO):** European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; **2**: 63-92.
- **Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. for European Crohn's and Colitis Organisation:** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; **55(Suppl 1)**: i36-58.
- **Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO):** European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; **2**: 24-62.
- **Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. for European Crohn's and Colitis Organisation:** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; **55(Suppl 1)**: i16-35.

COELIAKIA

Dr. Juhász Márk

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A coeliakia (gluténszenzitív enteropathia, nem-trópusi sprue, lisztérzékenység) a vékonybél leggyakoribb malabszorpcióhoz vezető betegsége, melyet genetikailag fogékony egyénekben az étkezéssel bevitt gabonafélék (búza, rozs, árpa és zab) glutén frakciója idéz elő. A toxikus hatásokért a búzafehérje gluténfrakciójának alkohol-oldékony komponense, a gliadin tehető felelőssé, de a rozs (secalin), az árpa (hordein) és valószínűleg a zab (avenin) prolaminfrakciói is toxikusak coeliakiás betegekben. A nyálkahártya-károsodás patomechanizmusára jelenleg az ún. kétszakaszos elmélet az elfogadott, mely szerint a genetikailag meghatározott látens coeliakiára rakódik rá egy második károsító hatás, ami lehet megnövekedett gliadinterhelés és/vagy – főképp virális eredetű – fertőzés hatására kialakult permeabilitási zavar. Molekuláris mimikrinek nevezzük azokat az infekció által elindított autoimmun folyamatokat, melyek az infekció lezajlása után is fennmaradnak, sőt progrediálhatnak – a kórokozók ilyen esetben az ún. „hit and run” szerepet töltik be. Lisztérzékeny egyénekben a T-lymphocyták által mediált boholykárosodás alakul ki a vékonybélben és betegség-specifikus autoantitestek termelődnek a 2-es típusú szöveti transzglutamináz (tTG) ellen. Az antitestek nemcsak a vékonybélben, hanem szöveti transzglutaminázt vagy rokon transzglutamináz fehérjéket tartalmazó más szervekben is lerakódhatnak. A vékonybélben észlelhető boholyatrophia és gyulladás tartós és pontosan betartott gluténmentes diéta mellett megszűnik, a transzglutamináz elleni antitestek termelése leáll, és azok idővel kiürülnek a szervezetből.

A coeliakia HLA-asszociált betegség, a coeliakiások kb. 90%-a DQ2-pozitív, kb. 5%-a DQ8-pozitív. Ebből következik a HLA-fenotipizálás gyakorlati interpretációja, mely szerint a DQ2- és DQ8-negatív egyéneknél a coeliakia elvethető.

A coeliakia diagnosztikájában a szövettan továbbra is „sine qua non” szerepet tölt be. A típusos szövettani eltérések (intraepiteliális lymphocytá szaporulat, crypta-hyperplasia, boholyatrophia) alapján a szövettani károsodás mértékét az ún. Marsh-klasszifikációval írjuk le. A ritka, de tökéletesen nem kivédhető fals pozitív szerológiai eredmények miatt az egész életen át tartó gluténmentes diétát csak típusos szövettani lelet birtokában rendelhetjük el. A diagnózis felállítását jelentősen megkönnyíti, de a szövettant nem helyettesíti a szerológiai módszerek eredményeinek, illetve a klinikum és a társuló betegségek spektrumának figyelembevétele. A gluténmentes diéta be nem

tartásának hosszú távú szövődményei közül gyakorisága és jelentősége miatt az osteoporosis, a mindkét nemet fenyegető fertilitási zavarok, és a rosszindulatú daganatok fokozott kockázata emelendő ki.

A coeliakia szűrésének létjogosultsága

Egy betegség nagy tömegekre kiterjesztett szűrésének létjogosultságát a WHO 5 kritérium teljesülésekor ismeri el.

1. A mindennapi klinikai gyakorlatban a betegség korai felismerése akadályokba ütközik

A felnőttkori coeliakia egyik fő jellegzetessége, hogy gyakran atípusos vagy extraintesztinális formában manifesztálódik, így a kezdeti tünetek megjelenésétől számítva a betegség diagnosztizálásáig napjainkban is sokszor évek telnek el. Ezért a szerológiai vizsgálatokkal végezhető case-finding stratégia gasztroenterológián kívüli fontos területei a hematológiai (vashiány), az endokrinológiai (diabetesgondozás, pajzsmirigybetegségek), immunológiai (IgA-hiány, autoimmun betegségek), bőrgyógyászati, fogászati, szülészeti-nőgyógyászati és a pszichiátriai rendelések. A szeropozitívnak talált személyeknél a diagnózis felállításához vékonybél-biopszia elvégzése szükséges.

2. A betegség az átlagnépességben jelentős morbiditást okozó gyakori betegség legyen

A coeliakia iránti éberség fokozódásának és a szerológiai módszerek tökéletesedésének köszönhetően a fejlett társadalmakban a coeliakia prevalenciáját ma már 1:100 gyakoriságúnak tartják. A legfrissebb európai multicentrikus vizsgálat adatai szerint a coeliakia még ennél is gyakoribb, azaz a lakosság több mint 1%-át érinti. Ez természetesen nem a típusos coeliakiás esetek gyakorisága, hanem az ún. „coeliac trait”, azaz a coeliakia valamennyi lehetséges penetranciájú manifesztációjának összesített prevalenciaértéke. A családtagok vizsgálatával a diagnosztizált betegek száma mintegy 20%-kal növelhető.

3. A betegség szűrésére alkalmazott vizsgálatok szenzitivitása és specificitása 100% közeli legyen

A kezdeti, ma már elavultnak tekinthető szerológiai módszereket felváltó ún. endomysium elleni antitest

(EMA) vizsgálat szenzitivitása és specificitása megfelelt ennek a követelménynek. Az immunfluoreszcencia elvén alapuló eljárás nagy hátránya azonban, hogy bonyolult és nagy szakértelmet igényel, továbbá a speciális szubsztrátigénye miatt kifejezetten drága. Az elmúlt évtizedben az EMA-t egyre jobban kiszorítja az ún. szöveti transzglutamináz-ellenes antitest vizsgálat (az angol elnevezésből: tTG), melynek megbízhatósága megközelíti az EMA-ét, de lényegesen egyszerűbb és olcsóbb. Ez a teszt ELISA módszeren alapszik. Az antitestek kimutatására ma már egyszerű, ujjbegyvérből is kivitelezhető gyorsteszt is vannak, melyek néhány perc alatt a rendelőben vagy otthon is elvégezhetők. Ismételten hangsúlyozni kell, hogy a betegség egyértelmű diagnózisának felállításához a jelenleg elfogadott nemzetközi irányelvek szerint változatlanul elengedhetetlen a vékonybél szövettani vizsgálata. Az ún. felszívódási tesztek (pl. xilózteszt, keményítőteszt) és a gliadin antitest vizsgálatok (AGA) nem elég érzékenyek és ma már nem ajánlottak.

4. A betegség kezelése mindenki számára elérhető legyen

A gluténmentes diéta, noha az átlagosnál nagyobb terhet ró az érintett egyénre, illetve családjára, legfeljebb kis kompromisszumok árán, de mindenki számára kivitelezhető.

5. A betegség fel nem ismerése nehezen kezelhető, súlyos szövődmények kialakulásához vezet

A lehetséges szövődmények közül csak a legfontosabbakat kiemelve, a kezeletlen coeliakiás betegek körében szignifikánsan nagyobb az osteoporosis, az infertilitás, és egyes rosszindulatú daganatok (elsősorban a vékonybél-lymphoma) kialakulásának kockázata. Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy következetesen betartott diéta mellett a szövődmények, illetve a társuló betegségek kifejlődésének veszélye nem nagyobb, mint az átlagnépességben.

Megállapíthatjuk, hogy a coeliakia esetében mindegyik kritérium teljesül, vagyis a kórkép szűrése feltétlenül indokolt. A szűrés gyakorlati megvalósulása azonban számos problémát vet fel. Logisztikai és finansziális megfontolások miatt véletlenszerűen kiválasztott nagy populációk szerológiai szűrése nem megoldható. Ezért a költséghatékonyságot is szem előtt tartva az ún. „case finding” technika követendő, vagyis a szerológiai szűrést három csoportra szűkítjük, melyek:

- a klinikum alapján gyanús esetek,
- a coeliakiával ismertén társuló betegségek, és
- a coeliakiás betegek elsőfokú rokonainak köre.

Az ellátók teendői

Az alapellátásban dolgozó családorvosok, a belgyógyászok és a társdiszciplínák művelőinek a coeliaki-

ás betegekkel kapcsolatos teendőit három csoportra oszthatjuk.

1. Gondoljunk a coeliakiára!

Milyen betegeknél merüljön fel a panaszok/tünetek hátterében coeliakia lehetősége?

Az előző fejezetekben leírtaknak megfelelően számos esetben kell felmerüljön a coeliakia gyanúja. Típusos esetben, mely főképp a gyermekkori eseteknél gyakoribb, a krónikus hasmenés, meteorismus, hasi fájdalom és a malabszorpciós tünetek alapján valamilyen hamarabb gondolunk e kórképre. A coeliakia azonban, különösen felnőttkorban, a legváltozatosabb tünetek képében jelentkezhet. Gyakran ezeknek a betegeknek semmilyen hasi panaszuk nincs, ezért alapvető azon extraintesztinális tünetek (pl. vashiányos anaemia, osteoporosis, alacsony termet, fogzománc-rendellenesség, ataxia, idiopathiás hypertansaminaemia, habituális vetélés, infertilitás, dermatitis herpetiformis stb), illetve társuló betegségek (pl. 1-es típusú diabetes mellitus, autoimmun thyreoiditis, szelektív IgA-hiány, Sjögren-szindróma, rekurrens stomatitis aphthosa, alopecia areata, primer biliáris cirrhosis, Down-kór, Addison-kór, depresszió, idiopathiás dilatatív cardiomyopathia stb.) ismerete, melyek fennállása esetén következtethetünk a háttérben lappangó coeliakia lehetőségére. Látható, hogy nagyon széles a spektrum, ezért egy dolgot feltétlenül hangsúlyozni kell: a szelektálás nem a családorvos feladata! Bármelyik fenti tünet vagy kórkép észlelésekor a beteget az aktuális diszciplína képviselőjén kívül gastroenterológushoz is el kell irányítani. Az alapellátásban tevékenykedők a coeliakia esetében sem találati arány szerint dolgoznak, ezért nem számít, hogy mennyi beutalásra jut egy felismert coeliakiás beteg. A költséghatékonyság jegyében meg kell jegyezni, hogy a kerülő utak nélküli, megfelelő helyre történt beutalással számos felesleges konzíliumtól menthetjük meg a beteget és a társadalombiztosítást is, továbbá az előző fejezetben részletezett elveknek megfelelően, az első lépés a szerológiai vizsgálat elvégzése, mely ma már nem nevezhető jelentős kiadásnak.

Hová kell beutalni a coeliakiára gyanús beteget?

Jelenleg Magyarországon a legtöbb városi kórházban, és kivétel nélkül minden megyei kórházban, oktatókórházban és egyetemi klinikán működik gastroenterológiai ambulancia. A beutalásnál azonban célszerű figyelembe venni azt a tényt, hogy akárcsak a gyulladáshoz vezető bélbetegségek esetén, az egyes gastroenterológus szakorvosok tapasztalata a coeliakia terén sem egységesen gazdag. A beteg érdekében javasolt ezért a területileg illetékes szakambulancián vagy egyéb gastroenterológiai centrumban tájékozódni, melyik

gasztroenterológus kolléga specializálódott a coeliakiás betegek gondozására. A felnőttkori coeliakia fentiekben taglalt jellegzetességeiből ered, hogy sok esetben a beteget ellátó gasztroenterológus egyfajta koordinátori szerepet tölt be, és a beteg gondozása során rendszeresen kell a társszakmák képviselőivel konzultáljon. Ez a komplex feladat a nagyobb megyei vagy egyetemi központokban nyilvánvalóan egyszerűbben kivitelezhető.

2. Az elsőfokú rokonok szűrése

Coeliakiás betegek elsőfokú rokonai között a coeliakia tízszer gyakrabban fordul elő, mint az átlagnépességben. Ebből következik, hogy az index személy saját és két „szomszédos” generációjában (tehát a testvérek, szülők és gyermekek körében is) szerológiai szűrést kell végezni minden elérhető családtagnál. Coeliakiás betegeket gondozó gasztroenterológus kollégák beteganyagának kb. 20–25%-át olyan betegek teszik ki, akiknek családjában további lisztérzékeny betegek is vannak. Különösen fontos ezért az adott család több tagját is személyesen ismerő és gondozó családorvos szerepe, aki a legalapvetőbb információk ismertetésével, pozitív ráhatással a család vonakodó vagy tájékozatlan tagjait is képes meggyőzni a szűrés fontosságáról.

3. A gluténmentes diéta

A coeliakiás beteg nehézségei sokszor nem érnek véget a helyes diagnózis megszületésével, sőt sokuk szerint az igazi gondok csak ekkor kezdődnek. A gluténmentes diéta hibátlan betartása ugyanis, kiváltképp kezdetben, nagy odafigyelést igényel. Mind a speciális (gluténmentes) lisztféleségek, mind a készételek lényegesen drágábbak a hagyományos élelmiszereknél, és beszerzésük, különösen a kisebb településeken mai napig komoly problémát jelent. Az öt-tíz évvel ezelőtti helyzethez képest is ma már örövendetesen gyarapodott a gluténmentes termékeket gyártó és forgalmazó nagy- és kiskereskedők száma.

A gluténmentes diéta napról napra történő megtervezése és kivitelezése komoly feladat, melynek nehézségét csak az arra rászorulóknak képesek megítél-

ni. Be kell ismernünk, hogy ebben a kulcsfontosságú gyakorlati kérdésben a coeliakiás betegek alapvetően nem ránk számíthatnak. Érdemi segítséget a kérdésben jártas dietetikusok, a gluténmentes termékek forgalmazására szakosodott kereskedők, és leginkább a már régóta gluténmentes diétát követő coeliakiás betegek tudnak nyújtani. A frissen felfedezett coeliakiás betegek a diagnózisuk és annak terápiás konzekvenciáinak hallatán kisebb sokkon esnek át, ezért nem elhanyagolható a gasztroenterológus és a családorvos felelőssége, hogy ezek a betegek ne izolálódjanak a rájuk zúduló információkkal és terhekkel. Mind a pszichés stressz feldolgozásában, mind a praktikus tanácsok szolgáltatásában kiemelkedő szerepet tölt be Magyarországon a coeliakiás betegek érdekvédelmi egyesülete, a L.É.O.E. Honlapjukon (www.liszterzeken.hu) sok hasznos információt találhat minden érdeklődő.

Végezetül pontokba szedve a legfőbb üzeneteket:

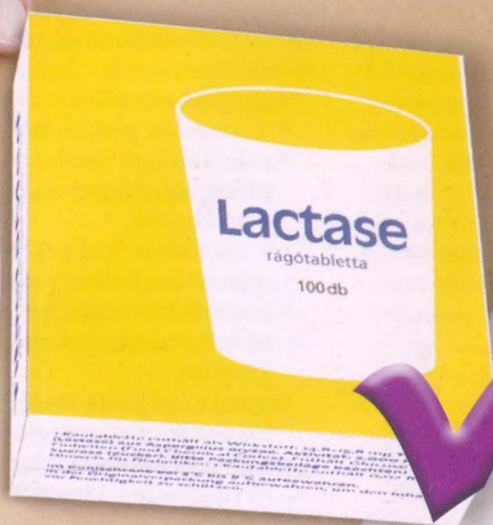
- a coeliakia gyakori betegség,
- a felnőttkori coeliakia diagnosztizálása (az atípusos esetek gyakorisága és sokszínűsége miatt) nem könnyű,
- a coeliakiás betegek felismerése és gondozása sokszor multidiszciplináris kooperációt igényel,
- a coeliakiára gyanús esetek megszürése ezért nem a családorvos, hanem a gasztroenterológus feladata,
- igazolt coeliakia esetén az elérhető összes elsőfokú rokont szerológiai módszerrel szűrni kell,
- a gluténmentes diétát egész életen át kell követni (a gyakran tapasztalt tévhitell ellentétben, a coeliakiát nem lehet „kinőni”!),
- a gluténmentes diéta a coeliakiás betegek 90–95%-ában teljes tünetmentességet eredményez,
- a gluténmentes diéta következetes betartása esetén a társuló betegségek megjelenésének és a szövődmények kialakulásának kockázata nem nagyobb, mint az átlagnépességben.

Irodalom

- **Juhász Márk (szerk.):** Coeliakia – a közös kihívás. Semmelweis Kiadó, 2008.

Lactase rágótabletta:

direkt enzimpótlás



A laktózintolerancia tüneteinek kezelésére

- ✓ **klinikai vizsgálatokkal igazolt hatékonyság:** a Lactase rágótabletta természetes, 2000 FCC enzimtartalma szignifikánsan csökkenti a gasztrointesztinális panaszokat.
- ✓ **gyors felszabadulás, azonnali hatás:** laktóz fogyasztása előtt elrágva a Lactase rágótablettát, azonnali a hatás. Egy rágótabletta kb. 10g laktóz lebontásához elegendő enzimet tartalmaz.
- ✓ **a 100x kiszereelés általános támogatással rendelhető:** térítési díj: 2.177.-Ft/100darab

Javallat: Laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsonhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. • Lactase rágótabletta 100x fogyár: 4.837 Ft Beteg térítési díj: 2.177 Ft • További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot vagy hívja információs irodánkat: Strathmann GmbH & Co. KG képviselő: 1133 Budapest, Ipoly utca 5/F Telefon: (36-1) 320-2865 Telefax: (36-1) 320-2867

A VÉKONYBÉL EGYÉB BETEGSÉGEI

Dr. Beró Tamás

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászat-Gasztroenterológiai-Kardiológiai Osztály, Pécs

Csecsemőkben, gyermekkorban a vékonybél-betegségek tünetei hamarabb jelentkeznek, mint felnőttkorban. Ekkor a vékonybél hosszúsága és a már kifejlődött adaptatív kapacitása miatt a betegségeinek tünetei későn alakulnak ki, így diagnosztikája és a pontos diagnózis felállítása is hosszú időt késhet.

A vékonybél a gasztrointesztinális traktus legnehezebben vizsgálható szerve. A funkcionális és képalkotó (hasi ultrahang, natív hasi rgt., szelektív enterográfia, szelektív angiográfia, hasi CT, hasi MRI, PET) vizsgálatok mellett legjelentősebb az endoszkópos vizsgálat. A vékonybél anatómiai helyzete miatt azonban csak speciális endoszkópok – kapszulás endoszkóp, push enteroszkóp vagy kettős ballonos enteroszkóp – számára elérhető. Ezek az endoszkópos módszerek ma még nehezen hozzáférhetők, használatuk és az értékelés speciális szakértelmet igényel. A kapszulás enteroszkópia a beteg számára kevésbé megterhelő, de hisztológiai vizsgálatra szövettani minta nem nyerhető. A mintavétel ma már nemcsak a szövettani diagnózis megállapításához szükséges, hanem abból molekuláris biológiai módszerekkel specifikus diagnózist állapíthatunk meg. Ezeknek terápiás konzekvenciája is lehet. A vékonybél megbetegedéseinek a diagnózisa gyakran késik, ami meghatározza a kimenetelüket is. Valódi előfordulásuk minden bizonnyal jóval meghaladja a felismert eseteket.

A teljességre való törekvés nélkül előadásomban egy-egy kórképet elemzek részletesebben.

Felnőttkori laktózintolerancia

A laktózintolerancia rendkívül széles körben elterjedt betegség, a világ lakosságának nagobbik fele érintett. Háttérben a laktóz felszívódási zavara áll, ezt a vékonybél-nyálkahártya epiteliális sejteinek keveségében lokalizálódó laktázenzim (β -galaktozidáz) relatív vagy abszolút hiánya okozza. A tejcukor a laktázenzim hatására glukózra és galaktózra hidrolizálódik. Ez a két monoszacharid aktív transzporttal szívódik fel a vékonybélből. A felnőttek jelentős részében az enzim aktivitása a 3–5. életévtől fokozatosan csökken, s 20 éves korban már csak egytizede a csecsemőkorban kimutatható aktivitásnak.^{1,2} Az enzimaktivitás-csökkenés recesszív autoszomális öröklődési menetet mutat.³ Ezeknél a felnőtteknél alakul ki nagyobb mennyiségű tej vagy tejtermék fogyasztását követően a laktózintolerancia klinikai képe. Ez az állapot/betegség tehát felnőttkori laktáz-elégtelen-

ségnek is nevezhető. Laktózintolerancián a klinikai tünetekkel társuló laktózemésztési zavart értjük. Ennek megfelelően felnőtteknél gyakori a hypolactasia vagy a nagyon alacsony laktázaktivitás a vékonybél-nyálkahártyában; ez a világ népességének körülbelül 33–55%-át érinti. A genetikailag programozott hypolactasia így nem betegségnek, hanem a humán fiziológia egy tipikus állapotának tekinthető. Ennek ellenére táplálkozás-élettani problémákat, betegségeket okoz.^{4,5}

Epidemiológia

A laktózhány a leggyakoribb örökletes humán enzimdefektus, a világ lakosságának több mint felét érinti.^{6,7}

Az ázsiai és afrikai lakosság túlnyomó része – 80–90% – nem képes a laktózt hidrolizálni. Európában egyértelmű észak-dél gradiens figyelhető meg a laktózintolerancia prevalenciájában (1. táblázat).

A laktózintolerancia formái

Két formát különíthetünk el:

1. Elsődleges

- Veleszületett laktázhány: Ritka betegség, autoszomális recesszív öröklődés-menetet mutat. Születéstől kezdve súlyos hasmenés uralja a kórképet.
- Koraszülöttek laktázhánya: A laktázaktivitás a születéskor (40. hét), ill. röviddel utána éri el a maximumát. Terminus előtt született újszülötteknél relatív laktázhány áll fenn, ez bizonyos idő után rendeződik.
- Primer felnőttkori laktázhány: A betegség elsődleges felnőttkori formája a leggyakoribb. A felnőttek jelentős részében az enzim aktivitása a 3–5. életévtől fokozatosan csökken, s 20 éves korban már csak egytizede a csecsemőkorban kimutatható aktivitásnak.

1. táblázat. A laktózintolerancia prevalenciája Európában

Észak-Európa	2%
Németország	15–20%
Magyarország	15%
Földközi-tengeri térség	25%

2. Másodlagos

Olyan betegségek idézik elő, melyek károsítják az epiteliális sejtek kefeszegélyét. Pl. coeliakia, Crohn-betegség, irradiációs enteritis, gyógyszer okozta nyálkahártya-károsodás, baktérium-vírus-parazita által okozott infekció. Gyorsult bélpaszszázs: rövid-bél-szindróma, postgastrectomiás állapot, bakteriális túlburjánzás.

Kórismezés

Klinikai tünetek: Laktázhányban a bélben maradó laktózt a bélbaktériumok metabolizálják, aminek következtében erjedési termékek képződnek (hidrogén, szén-dioxid és rövid szénláncú zsírsavak, pl. ecetsav, vajsav, propionsav) és ezek változatos klinikai tüneteket okozhatnak.

A betegek felfúvódásról, teltségérzésről, hánygerről, hányásról, heves bélgörcsökről, hangos bélkorgásokról, bélzubogásról, flatulenciáról és ozmotikus hasmenésről panaszkodnak. A széklet híg, habos, savanyú szagú, nemritkán csípős végbéltáji fájdalmat okoz. A tünetek jelentkezése és súlyossága dózisfüggő, a laktázaktivitás mértékének a függvénye, de befolyásolja a gyomor ürülése, az intesztinális tranzitidő és a vastagbél-baktériumok tevékenysége is.

Per os laktósterhelési próba: Gyermekeknél 1-2 g/tskg, felnőtteknél 50 g laktózt tartalmazó oldat elfogyasztása után regisztrálják a klinikai tüneteket és a vércukorszinteket a 0–60–120. percben. Megfelelő laktázaktivitás esetén a vércukorszint legalább 1 mmol/l-rel a kiindulási érték fölé emelkedik.

H₂-kilégzési próba: A terhelő dózis mint a per os terhelés esetén. H₂-koncentrációmérés a kilégzett levegőben a 0–30–60–90–120–240. percben, laktázenzimhiány (pozitív H₂-kilégzési teszt) esetében a mért H₂-koncentráció 20 ppm-mel meghaladja a kiindulási értéket.⁸

Széklet-pH: A széklet-pH és a tejsavképződés mérése: A szénhidrátok bakteriális bomlása következtében a bélben különböző savanyú lebomlási termékek keletkeznek – tejsav, acetecetsav, kis mennyiségű hangyasav, propionsav, izovajsav és izovaleriánsav –, ennek következtében a széklet pH-ja csökkent, s ez könnyen meghatározható. A teszt nem specifikus.

Genetikai vizsgálat: Rutinszerűen még nem elérhető vizsgálata. Az LCT gén polimorfizmusának (pl. 13910 C/T) bizonyítására polimeráz láncreakción alapuló genetikai vizsgálmódszerek állnak rendelkezésünkre. Az eddig elvégzett összehasonlító vizsgálatokban a génteszt érzékenysége (92%) és specifitása (96%) összehasonlítható volt a H₂-kilégzési próbáéval.^{9,10,11} Genomiális DNS-t a bucca nyálkahártyájáról vett kenetből vagy alvadásgátlás céljából EDTA-val kezelt teljes vérből izolálhatunk.

Kimutatták, hogy az elsődleges felnőttkori laktózintoleranciában szenvedő betegek LCT génjének szabályozó elemeiben, a 2q21 lokuszon egy nukleoti-

dot érintő polimorfizmusok („single nucleotide polymorphism”, SNP) fordulnak elő.^{12,13} Ezek az SNP-k nem magában az LCT génben található, hanem több mint 10000 bázispárral a gén 5' vége előtt, egy másik gén (MCM6, azaz minichromosome maintenance 6) intronjában. Döntő jelentőséggel bír a timidin cserélődése citozinra a 13910-es helyen.

- 13910 T/T: nincs hajlam a tejcukor-intoleranciára;
- 13910 T/C: van maradék laktázaktivitás;
- 13910 C/C: genetikai hajlam a tejcukor-intoleranciára.

Terápia

Laktózmentes vagy laktózszegény diéta: A legkézenfekvőbb módja a laktóz részleges vagy teljes elvonása. A mindennapi gyakorlatban hasznos segítséget nyújt a Magyar Táplálékallergia és Táplálékintolerancia Adatbank gondozásában készülő terméklista, amely beszerezhető az Allergia Adatbank Alapítványtól.

Minden embernek van saját tejfogyasztási tűrőképessége, ezt bizonyos határok között maga alakíthatja ki. A lényeg, hogy csökkentjük a bevitt laktóz mennyiséget. Ez könnyen elérhető, ha csökkentjük, ill. megszüntetjük a tejtermékek laktóztartalmát. Jelentősek a savanyú tejtermékek, ezek tejcukortartalma 25–40%-kal kevesebb, például a joghurt 100 g-ja 3,4 g laktózt tartalmaz.

Csecsemőknek speciális, csökkentett laktóztartalmú vagy laktózmentes tápszert adjunk. A gyermekek és felnőttek étrendjéből a laktóz kezdeti teljes kiiktatása javasolt, majd fokozatosan, kis mennyiségű tejes ételek bevitelével bővíthető a diéta, az egyéni tolerancia határáig. Érdemes a tejet naponta többször, kis mennyiségben fogyasztani, vagy egyéb ételekkel együtt bevinni, mert ez esetben nem alakulnak ki a laktózintolerancia tünetei.

Enzimpótló kezelés: Az orvos a laktózintoleráns betegek részére enzimpótló rágótablettát (Lactase) írhat fel. Ebből 15–30 perccel a laktóztartalmú étel vagy tejtermék elfogyasztása előtt kell a bevitelre szánt laktóz mennyiségével arányos tablettát elrágni (1 rágótablettában lévő enzimmennyiség 10 g laktózt képes lebontani, ami pl. 2 dl tejben van). A Lactase rágótablettát 100 db-os kiszerelésű 55%-os normatív támogatással rendelhető.

Whipple-kór

Ritkán előforduló, multiszisztémás érintettségű, változatos klinikai tünetekkel járó, idült lefolyású, kezelés nélkül fatális kimenetelű fertőző megbetegedés. A betegséget először 1907-ben az amerikai patológus, *George Hoyt Whipple* írta le részletesen.¹⁵ Kórokozója a *Tropheryma whipplei* elnevezésű Gram-pozitív 1–2,5 × 0,25 μm nagyságú, pálca formájú baktérium.

A bakteriális fertőzés kóroki szerepe 1961-től ismert, a kórokozót 1991–92-ben, teljes génszerkezetét 2003-ban azonosították. A Whipple-baktérium izolálása 1997-ben, tenyésztése 2000-ben valósult meg. Ekkor véglegesítették a kórokozó jelenlegi nevét. Hazánkban élőben diagnosztizált megbetegedést először *Beró és mtsai* közöltek.¹⁶ Későbbiekben további magyar közlések is születtek, melyek összefoglalták a betegséggel kapcsolatos újabb ismereteket.^{17,18}

A bakteriális fertőzés valószínűleg gyakori, a betegség azonban csak hajlamosító immunológiai tényezők mellett alakul ki. A Whipple-kór macrophag megbetegedésként értelmezhető, jellegzetes a szöveti macrophag infiltráció, a citoplazmájukban perzisztáló és replikálódó baktériumok alapján elsődlegesnek tűnik a mononukleáris-phagocita rendszer kisiklott működése. A klinikai kép sokszínű. Jellegzetes tüneti triász a fogyás, krónikus hasmenés és ízületi fájdalom, amelyhez elhúzódó, intermittáló láz és lymphadenopathia társulhat. A változatos klinikai kép súlyossága a többszervi érintettség függvénye. A gyomor-bél rendszer mellett leggyakrabban a mozgásszervek érintettek (arthritis, myalgia), de gyakori az idegrendszer, a szív-ér rendszer, a tüdő, a bőr és nyirokszervek megbetegedése is. A fertőzés gyanúja esetén elsőként választandó vizsgálat a felső pánendoszkópia. Ennek során a disztális duodenum-mucosa jellegzetes képét, speciális diffúz, sárgásfehér plakkokat láthatunk a gyakran erythemás, sérülékeny, helyenként erodált nyálkahártyán. A Whipple-kór igazolásának klasszikus módja a biopsziás minták PAS-festése, specifikus eszköze pedig a kórokozó PCR-rel történő igazolása. Kezelés (hatásos antibiotikum) nélkül a betegség halálos kimenetelű. A megfelelő antibiotikum kiválasztása és a terápia időtartama napjainkban is empirikus ajánlásokon alapul. Az aktuális ajánlások bevezető 2 hetes parenterális penicillin G + streptomycin, alternatívaként 3. generációs cephalosporin vagy carbapenem-kezelés után tartós (akár 1-2 éves) per os trimetoprim-sulphamethoxazol (napi 2×160 mg/800 mg) terápiát javasolnak. A megfelelő, javasolt hosszúságú antibiotikus kezelés ellenére a relapszusok gyakorisága 2–33%. Legrosszabb prognózisúak a központi idegrendszert is érintő kórformák. Mivel bizonyos neurológiai tünetek maradandók lehetnek, a kezelés célja ezek megelőzése. A kezelés befejezése után a betegek szorosan követendők a panaszok recidívájának észlelése céljából.

Bakteriális túlnövekedés

Normálisan a vékonybélben csak kis számú baktériumot találunk. Bármilyen okból bekövetkező bakteriális túlnövekedés többféle mechanizmussal vezethet felszívódási zavarhoz. Az epesavak bakteriális lebontása elégtelen micella-képződéshez vezethet, ami steatorrhoeával járó csökkent zsírfelszívódást eredményez. A baktériumok saját anyagcseréjük során

beépítik a B₁₂-vitamint, így vitaminhiány alakulhat ki. A baktériumok elszaporodása közvetlenül is károsíthatja az epithelsejteket és a kefeszegélyt, tovább károsítva a fehérjék és szénhidrátok felszívódását. A fel nem szívódott epesavak és szénhidrátok a vastagbélbe jutva ozmotikus és szekretoros hasmenéshez vezetnek.

A bakteriális túlnövekedés okai:

1. A gyomor achlorhydriája.
2. Vékonybél-pangást előidéző anatómiai rendellenességek (afferens kacs-szindróma, vékonybél-diverticulum, obstrukció, vak-bélkacs szindróma, irradiációs enteritis).
3. Vékonybél-motilitási zavarok (scleroderma, diabeteses enteropathia, krónikus intesztinális pseudoobstrukció).
4. Gastrocolikus vagy enterocolikus fistula (Crohn-betegség, malignoma, sebészi reszekció).
5. Egyéb rendellenességek (AIDS, krónikus pancreatitis).

Idősekben észlelt felszívódási zavarban gyakran bakteriális túlnövekedés van a háttérben, melynek oka valószínűen a csökkent gyomoraciditás és/vagy a csökkent intesztinális motilitás.

Bakteriális túlnövekedésre kell gondolni minden hasmenés, steatorrhoea, fogyás vagy makrociter anaemia esetén, főleg ha a betegben hajlamosító tényezők is fennállnak.

A diagnózist biztosan a proximális jejunum tartalmának a leszívása és tenyésztése alapján állapíthatjuk meg. A vizsgálat nehézkes, nem mindenhol elérhető. Egy noninvazív vizsgálat segíthet még a diagnózisban, ez a kilégzési C-14-xilóz teszt, vagy a H₂ laktulóz kilégzési teszt.

Kezelésében, amennyiben lehetséges, a bakteriális túlbujrázást előidéző anatómiai eltérést korrigálni kell. Gyógyszeres terápiában széles spektrumú, az enterális aerob és anaerobok ellen ható antibiotikummal végzett 1-2 hétig tartó kezelés vezethet eredményre (naponta 2×200 mg ciprofloxacín, vagy kombinált terápia naponta 3×250 mg metronidazol + 2×1 trimetoprim sulphamethoxazol). A fel nem szívódó antibiotikum, a rifaximin napi 3×400 mg-os dózisban szintén hatásos és kevesebb mellékhatása van, mint a más felszívódó antibiotikumoknak.²⁰

Rövidbél-szindróma

A rövidbél-szindróma felszívódási zavarral járó kórkép, mely a vékonybél jelentős részének eltávolítása után alakul ki. Okai: felnőttekben a Crohn-betegség, a mezenterialis infarctus, az irradiációs enteritis, a volvulus, tumorreszekció és a trauma. A malabszorpció fajtája és mértéke az eltávolított bélszakasz hosszától és elhelyezkedésétől függ, valamint a maradék bél alkalmazkodásának a mértékétől is.

Klinikailag a terminális ileum reszekciója sokkal súlyosabb metabolikus eltérésekhez vezet, mint a jejunum reszekciója. Terminális ileum reszekciója esetében az itt felszívódó epesavak és B₁₂-vitamin malabszorpciója jön létre. Ezekben a betegekben havonta intramuszkulárisan B₁₂-vitamin-injekció adása javasolt. Az epesavak felszívódási zavara a vastagbélben fokozott szekréciót okoz, ami vízserű hasmenéshez vezet. Ez a helyzet epesavkötő gyantákkal (cholestyramin) – napi 3×2–4 g étkezés közben – kezelhető. A kialakuló epesav-malabszorpció steatorrhoeához és a zsírban oldódó vitaminok felszívódási zavarához vezet. A kezelésben alacsony zsírtartalmú diéta, a vitaminok pótlása és közepes szénláncú zsírok adása javasolt. A fel nem szívódott zsírsavak kalciumhoz kötődnek, csökkentve annak felszívódását, ezáltal elősegítve az oxalátok abszorpcióját. Oxaláttartalmú vesekövek alakulhatnak ki. A kezelésben jelentős a kalcium orális pótlása. Az epehólyagban gyakran koleszterintartalmú kövek alakulnak ki az epesavak mennyiségének csökkenése miatt. Azokban a betegekben, akiknek a Bauchin-billentyűjét is eltávolították, bakteriális túlnövekedés jöhet létre a vékonybélben, tovább súlyosbítva a felszívódási zavart.

Primer vékonybél-daganatok

A vékonybél képezi a gasztrointesztinum hosszának 75%-át, felszínének 90%-át, igen magas a sejtmegújulási arány, mégis a daganatai igen ritkák, az összes gasztrointesztinális daganat 3–6%-át képezik.²¹

Mi lehet ennek az oka?

1. Nincsenek jelen a bakteriális metabolizmus karcinogén termékei.
2. Gyors a tranzitidő, így rövidebb a karcinogének bélfallal történő kontaktusának az ideje.
3. A nagy mennyiségben termelődő vékonybélnedv felhígítja a lúminális irritatív ágenseket.
4. Kiseb az intesztinális lumenben a baktériumkolónia-szám.
5. Az alkalikus pH nem teszi lehetővé bizonyos karcinogének aktiválódását.
6. A vékonybélnedvben nagy koncentrációban van jelen a sIgA.
7. Magasabb a vékonybélben a benzil-peroxidáz szintje.
8. A bélfallban jelen lévő GALT barrier védő funkciója.

Mikor gondoljunk vékonybél daganatra?

1. Ha visszatérő, kellő okkal nem magyarázható hasi fájdalomról panaszodik a beteg.
2. Intermittálónan jelentkező intesztinális obstrukció esetén, ha az anamnézisben nem szerepel IBD vagy hasi műtét.
3. Időskori bél intususceptio esetén.
4. Krónikus, ismétlődő intesztinális vérzés esetén, még akkor is, ha a radiológiai és az endoszkópos vizsgálatok eredménye negatív.

Diagnózis

Fizikális vizsgálat: kis daganat esetében lehet negatív. Nagy tumor esetén tapintható rezisztencia, subileus, ileus esetén tágult bélkacsok, hangos bélkorgások hallhatók, intenzív perisztaltika látható. Malignus tumor esetében a fogyás jelei, anaemia, hepatomegalia, icterus, ascites, nyirokcsomók és splenomegalia észlelhető.

Laboratóriumi leletek: hipokróm, mikrociter anaemia gyakori. Magas ALP, GGT, sebi, Vater-papilla obstrukció, májmetasztázis esetében észlelhető. A plazma emelkedett szerotonin- és 5-OH-indolecetsavszintje mutatható ki carcinoid szindrómában. Dysproteinaemia, abnormális IgA-fragmentek mutathatók ki mediterrán lymphoma esetében.

Képpalkotó módszerek: hasi ultrahang, izolált vékonybél-rtg, entero-clysis, angiográfia, CT-, MRI-, PET-vizsgálatok jelentősek.

Endoszkópos vizsgálatok: Felső pánendoszkópia, kolonoszkópia, ERCP, kettős ballonos enteroszkópia, biopsziák, kapszulas enteroszkópia.

Lymphoma-staging keretében csontvelő biopszia, laparotomia, splenectomia, perifériás nyirokcsomó-excizió, májbiopszia, immunhisztokémia, molekulárbiológiai és genetikai vizsgálatok segítik a diagnózist.

Benignus daganatok: a vékonybél-daganatok 36%-a.

A jó- és rosszindulatú daganatok kiindulhatnak a vékonybél valamennyi szöveti komponenséből. A benignusak lehetnek adenomák, benignus GIST tumorok, haemangiomák, lymphangiomák, fibromák, neurofibromák, Schwann-sejt-tumorok.

Az esetek több mint felében a benignus daganatok tünetmentesek. Nagy daganatok parciális vagy teljes bélelzáródást okozhatnak intususceptio vagy volvulus révén.

Hiperplasztikus polypok: szoliter vagy multiplex előfordulású mucosanövekmény. Nem malignizálódik, könnyen eltávolítható endoszkópia során.

Adenomák: 3 típusa van: adenomatózus polypok, Brunner-mirigy-adenoma, villózus adenoma. Intraluminálisan növekednek, szoliter és multiplex előfordulásúak.

A benignus daganatok 25%-át képezik.

Gardner-szindróma (colon-polyposis, csonttumorok, lágyrész-tumorok) részeként a duodenumban lehet multiplex pre-malignus polyposis.

Peutz-Jeghers-szindróma: (multiplex intesztinális polyposis, mukotután melanindepozíció, melyhez társulhat ovarium-, emlő-, pancreas-, here-, uterus-rák).

Autoszómálisan öröklődő hamartomatosus polyposis: Az intesztinális carcinoma kifejlődésének 15-szörös a rizikója. A szindróma oka a 19p13.3 karon lokalizálódó STK11/LKB1 gén mutációja. 57 éves korig a betegek 50%-a meghal carcinomás betegségben.

A korai diagnózis fontos, a betegeket szorosan kell gondozni.

Évente: emlő-, has-, kismedence-, testisvizsgálat, vérkép, pancreas-UH, kismedence- és hereUH-vizsgálat, Papanicolau-kenet.

Kétévente: Felső pánendoszkópia, kolonoszkópia sz. e. polypectomia, vékonybél-rtg-vizsgálat.

Mammográfia 25, 30, 35, és 38 éves korban, majd 2 évente 50 éves korig, ezt követően évente.

Sebészi beavatkozás szükséges intususceptio, bélelzáródás, bélvérzés, extraintesztinális carcinoma kifejlődése esetében.

Leiomyoma: A bélfal simaizom alkotóiból indul ki, főleg intramurális elhelyezkedésű. A mucosa ulcerációjára révén bélvérzést okozhat.

Lipomák: Leggyakrabban a disztális ileumban és a Bauchin-billentyű környékére lokalizálódnak.

Angiomák: Nem igazi neoplasiák, de lényegesek, mert gyakran okoznak intesztinális vérzést. Formái: teleangiectasia és haemangioma. Osler-Rendu-Weber-szindróma: nem hereditær multiplex intesztinális teleangiectasia. Dg: kapszulas enetroszkópia, angiográfia. Terápia: műtét.

Malignus daganatok: a vékonybél daganatok 64%-a.

A daganatokra hajlamosító tényezőket három csoportba különíthetjük el:

1. Hereditær állapotok (FAP, Gardner-szindróma, Peutz-Jeghers-szindróma, HNPCC, Von Recklinghausen-betegség).
2. Immunhiányos állapotok (HIV-infekció, gyógyszeres immunszuppresszió, veleszületett immunhiány szindrómák)
3. A mukozális barrier károsodásával járó állapotok (Crohn-betegség, coeliakia, *H. pylori*-infekció).

A rosszindulatú tumorok különböző formáinak előfordulási aránya esetszériánként változó, leggyakoribbnak az adenocarcinomákat tartják, amelyek fő előfordulási helye a duodenum (periampulláris tumorok) és a jejunum, amelyet feltehetően a carcinoid tumorok, majd a primer lymphomák és a gasztrointesztinális stromális tumorok (GIST) követnek. A carcinoidot és a GIST tumorokat szemimalignus tumorként tartják számon lassabb növekedésük és esetenként alacsonyabb metasztatizáló hajlamuk alapján.

Adenocarcinoma: A vékonybél tumorok 64%-a malignus, ennek 40%-át képezi az adenocarcinoma. A colon-adenocarcinomához hasonlóan a vékonybél-adenocarcinomák is premalignus adenomákból alakulnak ki. Kialakulásában jelentős a K-ras mutáció és a p53 tumor szuppressziós gén expressziójának szerepe. Előfordulása az 60–70-es években a leggyakoribb. Főleg a duodenumra lokalizálódnak, okozhat peptikus fekélyszerű tüneteket, ha a periampulláris régióra terjed, akkor elzáródásos sárgaságot okozhat. Alsóbb szakaszon tünetmentes lehet mindaddig, amíg

bélelzáródás tüneteit vagy intesztinális vérzést nem okoz. Terápiájában a daganat és a környezeti nyirokcsomók sebészi eltávolítása az elsődleges.

Carcinoid: amíg kicsi nem okoz tüneteket. A nagy daganat obstrukciót, intesztinális vérzést okozhat. Hormonálisan aktív, szerotonint termelő epiteliális tumorok, melyek a Lieberkühn-crypták argentaffin sejtjeiből indulnak ki. Fő lokalizációjuk az appendix és a terminális ileum. Legtöbbjük tünetmentes, alacsony malignitású, de invazív lehet és metasztatizál adhat a regionális nyirokcsomókba, paraaortikus nyirokcsomókba és a májba carcinoid szindrómát eredményezve (kipirulás, hasmenés, bronchospasmus, pulmonális stenosis). Terápia: elsődleges a sebészi eltávolítás. Kemoterápia: 5-fluoro-uracil + streptozocin, 30%-os válaszreakció. Gemcitabin (Gemzar), irinotecan (Campto) kipróbálás alatt áll. Radioterápia: eredménytelen.

Egyéb: alfa-interferon, oktreotid a tüneteket javítja, a tumortömeget nem csökkenti.

Cyproheptadin, H₂-blokkolók, székletfogók adhatók. A carcinoid májmetasztázisai májreszekciót, esetleg májtranszplantációt tehetnek indokolttá.

A GIST tumorok az utóbbi időben az érdeklődés homlokterébe kerültek a velük kapcsolatban jelentősen kibővült hisztopatológiai ismeretek és diagnosztika, illetve az ezzel kapcsolatban megváltozott kezelhetőségük alapján.^{22,23,24}

Tünetek: gyakran tünetmentes egyébként a daganat elhelyezkedésétől függően: (hasi fájdalom, diszkomfortérzés, gasztrointesztinális vérzés, vérszegénység, étvágytalanság, súlyvesztés, hányinger). Leggyakrabban a májba és a peritoneum felé ad metasztatizál.

A diagnózist az esetek 69%-ában a tünetek, 21%-ában sebészi műtét vagy endoszkópos vizsgálat során véletlenül, 10%-ában a kórboncolás során állítják fel.

Immunhisztokémia:

CD117 (c-Kit receptor tirozin-kináz); pozitív az esetek >95%-ában.

CD34 (mesenchymal/haematopoietic precursor cell marker); pozitív az esetek 60–70%-ában.

Vimentin és SMA (smooth muscle actin); pozitív az esetek 15–60%-ában.

GIST nem expresszálja a dezmin és az S-100-at.

c-KIT génmutációk közül a leggyakoribb az exon 11 mutációja (55–70%).

GIST-malignitási potenciál: minél nagyobb a tumortömeg és a mitózisszám, annál magasabb a malignitás foka.

Terápia:

1. Elsődlegesen választandó a sebészi eltávolítás. Ötéves túlélés malignus GIST esetében 28–60%. Rekurrens/metasztatikus GIST esetében a túlélés 10–20 hónap.
2. Kemoterápia: 7% a terápiás válasz.
3. Sugárterápia nem eredményes.

A PANCREASBETEGSÉGEK INTERDISZCIPLINÁRIS MEGKÖZELÍTÉSE

Dr. Langer Róbert

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A hasnyálmirigy első leírása tudomásunk szerint a görög *Herofilosz* nevéhez fűződik Krisztus előtt 300-ból. A pancreas nevet négy évszázaddal később az efeszosi *Rufusz* adta, azonban még közel 1800 évet kellett várni ahhoz, hogy a gyógyítását fizikailag is megkezdjék: *LeDentu* 1862-ben perkután aspirációt kísérelt meg. Ezt ma invazív radiológiai eljárásnéven végeznénk, és a beteg gyógyításában minden bizonynyal belgyógyászon kívül sebész, a fent említett radiológus és patológus is részt venne. Tekintettel arra, hogy egy külső és belső elválasztású mirigyről van szó, a gasztroenterológus és az endokrinológus egyaránt saját területének tekinti ezt a retroperitoneális helyzetű szervet. Minél több ismeret halmozódik fel a hasnyálmiriggyel kapcsolatban, annál szélesebb lesz a kutatók spektruma az infektológustól kezdve a gyermekgyógyászon át az élettanászig és a molekuláris biológiával foglalkozókig a korábban említett diszciplínákon túlmenően.

Bár az ókor óta ismert volt a pancreas gyulladása, de a 19. század közepéig operatív beavatkozásra nem került sor a gyógyításában. Ekkor azonban felvetették, hogy a gangrénás pancreas, illetve a tályogképződés műtéti indikációt jelent. 1901-ben a Johns Hopkins Hospitalban *Opie* mint patológus *Halsted*, a híres sebész akut pancreatitisben elhunyt betegben a Vater-papillába ékelődött követ mutatott ki és ezt a betegség okaként írta le.¹

Az akut pancreatitis etiológiájának 90%-ában vagy alkohol, vagy epekövesség szerepel. *Acosta* akut pancreatitisben szenvedő betegeket székletében tudta kimutatni a köveket, az alkoholos csoportban ez nem volt megtalálható.² A további okok között a hyperlipidaemia, hypercalcaemia, genetikai okok, az ischaemia és a Wirsung-vezeték elzáródásának különböző formái, valamint fertőzések, gyógyszerek szerepelnek, és a pancreas traumái, melyek közül interdiszciplináris jelentősége miatt kiemelkedik az endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia, az ERCP.³ A betegség lefolyása 90%-ban enyhe, önmagát limitáló betegség (oedemás pancreatitis), de 10–15%-ban nekrozissal járó, még mindig igen nagy mortalitású, sebészi kezelést igénylő betegség lehet, melynek a szövődésményei (a szepszis és többszervi elégtelenség) vezethetnek a beteg halálához. A Ranson-féle score rendszer prognózisban jelent irányelvet a nem epekő kiváltotta betegség esetén.⁴ A műtéti indikációt ma már a CT-lelet alapján állítjuk fel leginkább, de diagnosztiki-

kus bizonytalanság esetén, a másodlagos fertőzések kezelése miatt, az epeúti rendellenességek korrigálására és a maximális szupportív kezelés mellett romló vagy nem javuló állapotban abszolút javallata van a sebészi beavatkozásnak.⁵ Ez legtöbbször necrectomiát, lavage-t és drainage-t jelent az epeúti műtét mellett. A szupportív kezelésben továbbra is a szomatostatinanalóg oktreotidnak van nagy jelentősége a gyulladás mértékének csökkentésében.⁶

Krónikus pancreatitisben a radiológiai leletnek van nagy jelentősége, mind az ultrahang, mind a CT-vizsgálat igazolhatja a 95%-ban specifikus kalcifikációt az ERCP pedig a „chain of lakes” elváltozást strikturákkal, duktális tágulatokkal, kőképződéssel és pseudocystákkal. A konzervatív terápia három fő pillére a fájdalom kontrollja, az endokrin és exokrin insuficiencia kezelése. Az invazív terápia az EST térhódításával nagy reményeket keltett, ma inkább limitált az alkalmazása.⁷ Sebészi megoldás a Wirsung-vezeték drenálása pancreatico-jejunostomiával, de szükség lehet a pancreas reszekciójára vagy szubtotális eltávolítására is.⁸

A Wirsung-vezeték folyamatosságának megszakadása különböző okok miatt belső vagy külső fistulához vezethet. A pancreas műtéteit követően mintegy 25%-ban lehet pankreatokután fistula, mely, ha napi 200 ml feletti hozammal bír, akkor fokozottan veszélyeztetett a beteg szövődésmények kialakulására, úgyszólván mint szepszis, a folyadék- és elektrolitháztartás zavarai és a bőr exkoriációjára. A fistulák kezelése is komoly interdiszciplináris kihívás lehet, melyben az ERCP a sérülés helyét meghatározó fő diagnosztikus eszköz a sebészi beavatkozás előtt. Ez azonban csak a végső megoldás, a legtöbb fistula konzervatív módon kezelhető és záródik a standard terápiára. A belső fistulák legtöbbször pseudocysta-képződéssel járnak, melyek diagnosztikájában a radiológus van nagy segítségére. Spontán is feloszívódhatnak, de a mérettől függően akár radiológiai, vagy sebészeti beavatkozásra is szükség lehet, mely a külső drainage-től a pseudocysta üreges szervbe (gyomor, jejunum) való szájaztatását is jelentheti.

A pancreas legnagyobb mortalitással járó megbetegedése a rák, melynek 90%-a adenocarcinoma. Az Egyesült Államokban évente közel 30000 új esetet diagnosztizálnak, mortalitását csak a tüdő-, kolorektális, emlő- és prosztaták haladja meg. A Vater-papilla közeli tumort az angolszász irodalom periampulláris adenocarcinomának hívja és differenciáldiagnosztikai problémát jelent az ampulla, a duodenum és a disz-

tális epeutak tumora elkülönítésében. A testsúlycsökkenés, a hasi fájdalom mellett a fő tünet a sárgaság, hasznos a CA 19-9 tumormarker a diagnózisban és a követésben is. A periampulláris tumor prognózisában jobb, mint a test- vagy a farokdaganat túlélése, mert az utóbbiak általában csendesen nőnek és a diagnózis időpontjában már inoperábilis kiterjedést mutathatnak. A sebészi megoldás a Whipple által 1935-ben publikált pancreatoduodenectomia különböző módosításokkal.⁹ A periampulláris rák 5 éves túlélése 20% körül is lehet reszekció esetén, a test és farok lokalizációjánál csak sporadikus túlélésről számolnak be. Sokszor csak palliatív a sebészi megoldás a passzáz és az epe elvezetésére.¹⁰ Az adjuváns terápia az onkológus részéről nagy kihívás, mert a túlélést potenciálisan növelő eljárások, mint az intraoperatív besugárzás vagy neoadjuváns kemoterápia stb. eddig nem váltották be a várt reményeket. A pancreas ritkább tumoros elváltozásai a cystadenocarcinoma és az acinus sejtes carcinoma, melyek kezelése hasonló az adenocarcinomáéhoz. Az exokrin pancreas benignus elváltozásai, mint a cystadenoma vagy a papilláris tumor szintén sebészi beavatkozást igényelnek. Az endokrin daganatok ritkák, és az általuk termelt hormonnál vannak elnevezve: insulinoma, gastrinoma, VIPoma, glucagonoma, somatostatinoma. Különlegességük, hogy lehetnek extrapancreatikus elhelyezkedésűek, vannak tünetmentes daganatok, és lehetnek igen változatos tünetekkel járók. Biológiai viselkedésük alapján a benignustól a malignusig széles skálán jelentkeznek, ennek megfelelően a kezelésük is egyéni és szoros konzultációt igényel a team tagjai között. A pancreasban jelentkezhet primer non-Hodgkin-lymphoma is, itt a kemoterápiának van elsődleges jelentősége, kiterjesztett sebészi reszekcióra nincs szükség.

Az elvesztett funkció pótlásának immáron technikailag megoldott módja a szervátültetés. Az interdisciplináris együttműködés az alapfeltétele a pancreas-transzplantációnak, mely mára hazánkban is elérhető reális terápiás célkitűzéssé vált.

Az 1-es típusú cukorbetegség az egyik leggyakoribb idült megbetegedés gyermek- és serdülőkorban. A cukorbetegek között az átlagos népességhez hasonlítva huszonöt-ször gyakoribb a vakság, tizenhét-ször az idült veseelégtelenség, ötször a végtelhalás és amputáció és kétszer a szívbetegség. Életkilátásuk egyharmada az átlagos populációnak egy korábbi felmérés szerint.

1-es típusú diabetes esetén a hasnyálmirigyben található, inzulint termelő szigetsejtek elpusztulnak és a szervezet nem képes a cukor- és szénhidrát-anyagcsere szabályozására.

Ezen funkció pótlására történtek kísérletek már több mint száz éve is. 1891-ben egy Williams nevű brit orvos birka hasnyálmirigy-kivonatát ültette egy diabeteses kómában szenvedő fiatalember bőre alá. Sajnos 3 nap múlva a beteg meghalt, a szövettani vizsgálat elhalt sejteket mutatott. Mintegy 30 évvel

később, 1922-ben Banting és Best felfedezték az inzulint, amit Nobel-díjjal is jutalmaztak. Számos állatkísérletet követően 1966-ban Amerikában kezdődött a hasnyálmirigy-átültetés klinikai története Richard Lillehei úttörő munkájával, azonban 1978-ig mindössze 64 ilyen műtét történt. Számos technikai probléma nehezítette a jó eredmények elérését. 1978 után mégis egy másik oldalról érkezett segítség: a ciklosporin alkalmazása áttörést hozott nem csak a vese-, máj- és szívtranszplantáció terén, hanem megteremtette a hasnyálmirigy-átültetés rutinná válásának lehetőségét is. 1983-ban egy technikai újítás, a hasnyálmirigy külső elválasztásának hólyagba való drenálása adott új lendületet a vese és hasnyálmirigy együttes átültetésének. 1988-ban pedig egy akkor új perfúziós oldat, a University of Wisconsin (UW) bevezetése tett lehetővé nagyobb műtéti számot és jobb eredményeket.

A sebésztechnikai fejlődés és az egyre korszerűbb gyógyszeres kezelés mára azt eredményezte, hogy több mint 30000 pancreastranszplantációról számoltak be világszerte, csak az USA-ban évi 1600 átültetés zajlik.

Elsősorban a vesetranszplantációra szoruló 1-es típusú diabeteses betegek számára ideális a kombinált transzplantáció, ugyanis ők a vese miatt amúgy is kapják az immunosuppresszív gyógyszereket. A hasnyálmirigy egyedüli átültetését csak az összes belgyógyászati módszer kimerülése után javasolják a szakemberek, amikor az előjelek nélküli hypoglykaemia és gyakori kómás állapotok miatt a beteg életminősége elfogadhatatlan. Az esetek döntő többségében vesével együtt történik az átültetés, azonban egyre gyakrabban vesetranszplantáció után, és csak ritkán a pancreas egyedül.¹¹

A pancreastranszplantáció célja az inzulinmentesség elérése és a diabetes szövődményeinek megelőzése, ezzel az életminőség javítása.

Ideális esetben már a műtét alatt vagy az azt követő órákban normalizálódik a vércukor, megteremtve ezzel annak a lehetőségét, hogy stabilizálódjon hosszú távon a retinopathia, javulhasson a vesekárosodás és az idegrendszeri szövődmények egy része. Ezek az eredmények sokszor csak évek múltán lesznek kezelhetőek, a leglényegesebb azonban a beteg életminőségének radikális javulása. Egy addig urémiás, heti három alkalommal a géphez kötött ember a napi négyeszeri inzulinadagolás mellett a folyadékháztartás, valamint diéta szigorú kontrollja helyett minőségi életet folytathat. Tükrözi ezt a tényt az az adat is, hogy a vesetranszplantáltaknál is jóval magasabb arányban kezdenek ismét dolgozni ezek a betegek.

Jelenleg egy 1-es típusú, 50 év alatti diabeteses beteg várható átlagos élettartama művesekezeléssel 8 év. Kadáver vesetranszplantációval 13 év, élő donoros vesetranszplantációval 20 év, a vese és hasnyálmirigy együttes átültetésével 23 év – a megvakulás, amputálás és szívinfarktus minimális esélyével, magyarán egy minőségi élet kilátásával.¹²

1974-ben történt az első szigetsejt-átültetés. Míg azonban 2000-ig közel 20000 teljes hasnyálmirigy-átültetésről számoltak be, addig szigetsejt-transzplantáció kevesebb, mint 500 kísérlet volt, ugyanis a legjobb technikával is csak kb. 10% volt az inzulinmentesség egy éve után, de fogalmazhatunk úgy is, hogy 90% kudarc volt az esély. A beavatkozást sok szakember munkája előzi meg, hiszen a sebész eltávolítja az agyhalott hasnyálmirigyét, majd a szerv egy izoláló laboratóriumba kerül, ahol kb. 8 óra hosszat dolgoznak azon, hogy kinyerjék az inzulint termelő sejteket. Ezt megelőzően donor és recipiens között keresztpróbát végeznek vérből, hogy a kilökődés esélyét a minimumra csökkentsék. A beavatkozás kockázata kicsi, hiszen helyi érzéstelenítésben, radiológiai osztályon elvégezhető. A sejteket a beteg májába juttatják, ahol azok megtapadva ugyanúgy fejtik ki hatásukat, mint eredeti helyükön. Ezt követően a beteg csak néhány órás kórházi megfigyelést igényel.¹³

A korábbi eredményekhez képest jelentős áttörést hozott a kanadai edmontoni munkacsoport munkája, akik betegeiknél 85%-os egyéves inzulinmentességet értek el.¹⁴ Sikerük titka, hogy az addig használt, a szigetsejteket is károsító immunszuppressziós kezelést hatékonyabb gyógyszerkombinációra változtatták, a beültetendő szigetsejtek számát megnövelték és technikai újításokat vezettek be az izolálást illetően. Az eddigi tapasztalatok alapján elmondhatjuk, hogy a szigetsejt-átültetés sikeresen kivitelezhető akár távoli izoláló centrum esetén is, mint a Budapest-Genf együttműködés igazolta.¹⁵ Az elmúlt néhány évben robbanásszerű fejlődésen átment eljárás azonban a hosszú távú sikerekkel még várat magára, az edmontoni adatok szerint 5 év múlva már csak a betegek 10%-a inzulinmentes. Hogy mi az oka a funkcióvesztésnek, nem tisztázott. Reménykeltő, hogy újabb átültetések végezhetőek ugyanannál a betegnél, megfelelő feltételek teljesülése esetén.

Ideális esetben a szigetsejt-átültetés az inzulin adásának lehetne alternatívája, és a szövődmények megelőzésére is alkalmas lenne, de ettől ma még nagyon messze vagyunk, ez jelenleg csak elméleti lehetőség. A reális megítélés szerint ez egy ígéretes, reményt keltő beavatkozás lehet a jövőben.

Irodalom

1. Yeo CJ, Cameron JL: The pancreas In: Sabiston DC Jr: Textbook of Surgery WBSaunders, Philadelphia, 1997; 1152.

2. Acosta MJ, Rossi R, Ledesma CL: The usefulness of stool screening for diagnosing cholelithiasis in acute pancreatitis. A description of the technique. *Am J Dig Dis* 1977; **22**: 168.
3. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP: Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy vs. conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; **8618**: 979.
4. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DE, Fink SD, Eng K, Spencer FC: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; **139**: 69.
5. Popik E, Magyar A, Szily J, Szinay Gy: Az akut pancreatitis kezelési elvei és gyógyítási eredményei. *Magy Seb* 1990; **43**: 109.
6. Tulassay Z: Somatostatin and the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol*. 1998; **228(Suppl)**: 115.
7. Steer ML, Waxman I, Freedman S: Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1482.
8. Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien PA: Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002; **236**: 137.
9. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, Dooley WC, Coleman J, Pitt HA: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; **221**: 721.
10. Tihanyi TF, Pulay I, Winternitz T, Flautner L: Pancreatic head mass: how can we treat it? Tumor: surgical treatment. *JOP* 2000; **1(3 Suppl)**: 171.
11. Sutherland DE, Gruessner RW, Gruessner AC: Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. *World J Surg* 2001; **25**: 487.
12. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B: The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; **71**: 82.
13. Máthé Z, Langer R, Bucher P, Berney T, Morel P, Perner F, Járny J: A pancreas szigetsejt-allotranszplantáció új eredményei. *Orv Hetil* 2004; **145**: 1053.
14. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type-1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; **343**: 230.
15. Langer RM, Máthé Z, Doros A, Máthé Zs, Weszelits V, Filó A, Bucher P, Morel P, Berney T, Járny J: Successful islet after kidney transplantations in a distance over 1000 kilometers: Preliminary results of the Budapest-Geneva collaboration. *Transplant Proc* 2004; **36**: 3113.

NEM ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS (NASH)

Dr. Szalay Ferenc

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Definíció

A nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) összefoglaló megjelölése azoknak a különböző eredetű és patomechanizmusú betegségek által okozott klinikai és diffúz szövettani eltéréseknek, amelyek nagyon hasonlóak az alkohol által okozott, zsírmájban zajló gyulladáshoz, de az alkoholfogyasztás biztosan kizárható. A NASH tehát nem etiológiai diagnózis. Újabban a metabolikus szindróma részjelenségének tekintik.

Jelentőség

A NASH a fejlett országok legtöbbszörében, pl. az USA-ban a kóros májbetegségek egyik leggyakoribb oka. Az elmúlt két évtizedben az obesitas, a diabetes előfordulásának növekedésével párhuzamosan a NASH-esetek száma is növekszik.

Klinikai gyakorlati szempontból fontos entitás, mert az átlagos populációban a zsírmáj előfordulása eléri a 20%-ot, a NASH-é a 3%-ot, továbbá a NASH-esetek kb. egyötöde cirrhosisba megy át. Ma már elfogadott, hogy az ún. kriptogén cirrhosis esetek egy része NASH következtében alakul ki. A betegség súlyosságának megítélésére nemzetközi grading and staging rendszer kialakításán dolgoznak.

A NASH általában a már meglévő makrovezikuláris zsírmáj talaján alakul ki, többnyire valamilyen további károsító hatás („second hit”) vagy az alapmechanizmus kiterjedése következtében. A spektrum széles a nem-alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver, NAFL) és a NASH között.

Patomechanizmus

A patomechanizmus a legtöbb esetben multifaktoriális, de még nem tisztázott minden részletében. Különböző etiopatogenetikai faktorok, mint az obesitas, 2-es típusú diabetes mellitus, hyperlipidaemia, jejuno-ilealis bypass, jelentős mértékű és főleg gyors fogyás, coeliakia, teljes parenterális táplálás, bizonyos gyógyszerek, vastárolási és más anyagcsere-betegségek, inzulinrezisztencia, különböző mechanizmus útján hozzák létre az eltéréseket. Genetikai tényezőknek hajlamosító szerepe van.

A sejtkárosodáshoz és gyulladáshoz vezető komplex folyamatban jelentős tényező az inzulinrezisztencia, a hyperinsulinaemia, amit független rizikófaktornak tartanak. Lehetséges, hogy a hibás inzulin szig-

nál-átvitel miatt megnövekedett CYP2E1 hajlamosít az oxidatív stresszre, ami ismert jelenség diabetesben. Ugyanakkor a kontrainzuláris hormonok, az angiotenzin-II és a leptin, a fibrogenézisben játszhatnak szerepet.

Több adat utal az endotoxinok szerepére, amelyek a Kupffer-sejtek, monocyták és más gyulladássos sejtek TNF-alfa-képzésének fokozása útján okoznak gyulladást. Diabetesben a csökkent bélmotilitás hozzájárul a bakteriális túlburjánzáshoz, ami végül TNF-alfa-indukciót okoz. Egyéb kemokineknek és citokineknek is fontos szerepe lehet, továbbá fontos a pro- és antiinflammatorikus citokinek egyensúlyának zavara. A leptinszint magasabb, a védő adiponektin szintje alacsonyabb NASH-ban.

Obesitas

Régi megfigyelés, hogy kövér embernek a mája is zsíros. Kövérekben a NASH rizikója hatszor nagyobb, mint a soványakban, továbbá a kövérség összefügg a fibrózis súlyosságával. A pontos mechanizmus nem ismert, de több mediátornak is szerepe lehet. A viscerális zsír felszaporodása és annak mértéke szorosabban összefüggést mutat a transzaminázokkal, mint a BMI-érték.

A patomechanizmus legfontosabb tényezőjének az oxidatív stresszt tartják, pontosabban a prooxidáns és antioxidáns egyensúly megbomlását. Az oxidatív stressz, a keletkező szabad gyökök és aktív metabolitok szerepe kettős: a fokozott lipidperoxidáció révén direkt membrán- és májsejtkárosító hatása van, továbbá indirekt úton aktiválja a gyulladássos választ, ami perpetuálja a sejtkárosodást és a fibrózist.

Éhezéskor, a testsúly csökkenésekor a májsejtekben nagy mennyiségben jut zsírsav, az energiaszerzés fő útja a zsírsavak béta-oxidációja, ami két helyen, a mitochondriumokban és a peroxisómákban zajlik. NASH esetén a mitochondriumok károsodása részben következmény, de ugyanakkor ok is, a szabad gyökök generálása révén. A lipidperoxidációs termékek károsítják az elektrontranszportot a légzési láncban, ami további reaktív oxigénintermedierek (ROI) képződéséhez és további peroxidációhoz vezet.

A peroxisómákban a nagyon hosszú szénláncú zsírsavakból hidrogén-peroxid keletkezése közben rövidebb szénláncúak képződnek, amelyek béta-oxidációja a mitochondriumokban folytatódik. Az így keletkező hidrogén-peroxid fokozza az oxidatív stresszt. A mik-

roszomális rendszerben omega-oxidáció zajlik. A májsejtek magjában lévő peroxiszóma proliferátor-aktivált receptornak (PPAR-alfa) kulcsszerepe van a sejt energia-homeosztázisában, a zsírsavoxidáció szabályozásában. Állatkísérletekből extrapolálható, hogy a PPAR-alfa vagy az általa regulált enzimszisztéma működési zavarának szerepe lehet a NASH kialakulásában.

A kórlefolást befolyásoló tényezők

Cirrhosis kialakulása. A betegség lefolyása függ az alapbetegségtől, a másodlagos károsító hatásoktól, a kiváltó ok és a folyamat kezelésétől, illetve a kezelésre adott választól. Kezelés nélkül az esetek közel 20%-ában a steatohepatitist cirrhosis követi, és a prognóziást ilyenkor már a cirrhosis és annak szövődésménei határozzák meg. Hepatocelluláris carcinoma (HCC) kialakulását leírták NASH következtében kialakult májcirrhosisban.

A májkárosító hatások következménye súlyosabb meglévő NASH esetén. Különösen azok a kémiai anyagok, alkohol és gyógyszerek okozhatnak NASH esetén súlyosabb májkárosodást, amelyek metabolizációja a citokróm P-450 rendszerben a CYP2E1 és a CYP4A1 útján történik. A nem-szteroid gyulladásgátlók is ide tartoznak.

NASH esetén a kardiovaszkuláris betegségek kockázata nagyobb. A vizszerális zsírfelhalmozódás mind a NASH, mind a vaszkuláris betegségek szempontjából fokozott kockázati tényező.

A hepatitis C vírus fertőzés inzulinrezisztenciát okozó hatása révén is súlyosbíthatja a NASH lefolyását.

NASH esetén az alkoholfogyasztás további súlyosbító tényező, a fibrózis és cirrhosis felé vezető folyamatot provokálja és gyorsítja.

Diagnózis

Bár valójában a szövettani vizsgálat alapján lehet biztonsággal megállapítani a steatohepatitist és annak mértékét, a mindennapi klinikai gyakorlatban a diagnózis a klinikai, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok alapján is felállítható.

A laboratóriumi adatok közül a transzaminázok emelkedése jelzi a membránintegritás károsodását, a magasabb vércukor-, triglicerid- és húgysavszint utal a metabolikus zavarra, az UH-vizsgálattal kimutató hepatomegalia és fokozott reflektivitás, a „nagy fényes máj” mutatja a fokozott zsírfelhalmozódást a májban. Az AST/ALT (GOT/GPT) hányados általában 1-nél kisebb, ami alkoholos steatohepatitisben egynél gyakran nagyobb.

A differenciáldiagnosztika feladata az egyéb eredetű betegségektől való elkülönítés.

Kezelés

A betegségnek bizonyítottan hatásos oki kezelése nincsen. A kezelés célja a rizikófaktorok csökkentése. Fontos a megfelelő diéta, a testsúly fokozatos csökkentése és az életmód változtatása, a fizikai aktivitás fokozása. A gyors fogyás a zsírmáj fokozódását okozhatja. Az étrendben nem elegendő a zsír- és a szénhidrát-fogyasztás korlátozása, hanem a napi kalóriabevitel redukciója is szükséges. Az izomaktivitás fokozása a diétás előírások betartásával együtt mérsékelheti az inzulinrezisztenciát.

Tapasztalat szerint nagy probléma, hogy az eredményes testsúlycsökkentést követően a betegek jelentős részében egy idő után ismét visszaáll a régi testsúly. A gyógyszeripar még nem talált olyan gyógyszert, ami ezt a problémát megoldaná.

Gyógyszerek közül az inzulinrezisztenciát csökkentő antidiabetikumok és a lipidcsökkentők segíthetnek. Számos tanulmányban vizsgálták az antioxidánsok, az ursodeoxicholsav, vitaminok, glitazonok, pentoxiphillin és más gyógyszerek hatását, de a végeredményt illetően nem egyértelműek az eredmények.

Extrém esetekben bariátriai sebészi megoldásokkal lehet csökkenteni a súlyfelesleget, a máj fokozott zsírtelhelését.

A probiotikumok kedvező hatását figyelték meg állatkísérletekben és néhány humán tanulmányban, aminek elméleti alapja a motilitásra, a bélflórára és az enterális eredetű toxinok proinflammatorikus citokinek képződésére gyakorolt kedvező hatás.

Irodalom

- **Balogh Z, Sira L, Paragh Gy:** A NASH kezelése. *Metabolizmus* 2005; **111:** 164-169.
- **Fehér J, Hagymási K:** A nem alkoholos steatohepatitis kezelése. *Orv Hetil* 2004; **175:** 631-634.
- **Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ:** Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *May clin Proc* 1980; **55:** 434.
- **Marie Reid B, Sanyal AJ:** A nem alkoholos steatohepatitis kivizsgálása. *Eur J Gastroenterology and Hepatology Magyar Kiadása* 2005; **9:** 205.
- **Szalay F:** Nem alkoholos steatohepatitis In: Tulassay Zs (szerk.): *A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó, 2007; 947-950.*
- **Takamatsu S, Noguchi N, Kudoh A, et al.:** Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; **55:** 609-614.

VÍRUSHEPATITISEK DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

Dr. Werling Klára

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A hepatitis vírusfertőzések globális népegészségügyi problémát jelentenek a világon. A hepatitis B vírus (HBV) a két évtizede bevezetett védőoltás ellenére közel 400 millió ember hordozza. A hepatitis C vírus (HCV) fertőzöttek száma közel 170 millió a világon. Krónikus vírushepatitis talaján májzsugor, májelégtelenség és májrák alakulhat ki. A betegségek korai felismerésével, eredményes kezeléssel a vírusfertőzés megszüntethető, a betegséggel összefüggő halálozási arány csökkenthető.

Vírushepatitisek diagnosztikája

Hepatitis B vírusfertőzésnél szerológiai vizsgálatok – HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, IgG – segítenek megállapítani, hogy a beteg tünetmentes hordozó, kezelést igénylő májbeteg, vagy fertőzéstől mentes, védett.

HBV-DNS jelenléte megerősíti a fertőzés fennállását. A kezelés előtt fontos meghatározni a vírus mennyiségét, melynek csökkenése segít a kezelés hatékonyságának megítélésében. HBV-DNS-re pozitív, de HBeAg-re negatív betegek („precore mutánsok”) nehezebben reagálnak a kezelésre. Az 1. táblázat foglalja össze a szerológiai vizsgálatok jelentőségét. HBV fertőzésnél ki kell zárni egyidejű hepatitis D vírus (HDV) fertőzés fennállását.

HCV-fertőzést az anti-HCV és a HCV-PCR tesztek pozitivitása igazolja. Spontán gyógyuló fertőzés esetén pozitív anti-HCV mellett a HCV-PCR negatív. Fals pozitív anti-HCV teszt előfordul autoimmun betegségekben, fals negatív teszt immunszuppresszióknál, transzplantációknál, krónikus veseelégtelenségben, dializáltaknál, HIV-pozitívknál lehet.

1. táblázat. Szerológiai vizsgálatok értelmezése B vírushepatitisben

- HBsAg: fennálló fertőzés
- HBeAg: aktív vírusreplikáció
- anti-HBc IgM: akut vagy reaktiválódó krónikus fertőzés
- anti-HBc IgG: korábban lezajlott fertőzés
- anti-HBc IgG és anti-HBs: korábbi fertőzés
- anti-HBe: szerokonverzió
- anti-HBs: védettség
- HBV-DNS: aktív vírusreplikáció
- HBV-DNS-pozitív, HBeAg-negatív: precore mutáns

Immunszerológiai eltérések gyakran előfordulnak krónikus C vírus hepatitisben. Az ANA a betegek 15–20%, az SMA 15–20%, az LKM-1 5–10%, az AMA 1–2%-ánál és cryoglobulinaemia 40–50%-ánál igazolható.

A vírushepatitisek differenciáldiagnosztikájában az alkohol okozta májbetegségek, a nem alkoholos eredetű zsírmáj, a gyógyszer okozta májkárosodások, autoimmun májbetegségek és a haemochromatosis jönnek szóba.

HBV kezelése

1. Interferonok

Az interferonterápiára jobban reagálnak azok, akiknek alacsony a vírus-DNS-szintjük, emelkedett az alanin-aminotranszferáz (ALT)-értékük. Az INF-kezelés előnye az, hogy a gyógyszerrel szemben nem alakul ki rezisztencia. A kezelés során számos mellékhatás jelentkezhet, amelyek súlyos esetekben a gyógyszer dózisének csökkentését, a terápia leállítását is szükségessé tehetik.

A standard INF ajánlott dózisa 5 millió egység (IU) naponta, vagy 10 millió IU hetente háromszor. A javasolt kezelési idő HBeAg-pozitív betegeknek 6 hónap, HBeAg-negatív esetekben legalább 12 hónap.

A pegilált interferonok farmakológiai tulajdonságaik révén hatékonyabbak, mint a hagyományosak. Az elhúzódóbb felszívódásnak és a hosszabb felezési időnek köszönhetően jelentősen növekedett az antivirális hatásuk. A peginterferon-alfa-2a (PEG-INF) heti egyszeri adással folyamatos vírusellenes hatást biztosít.

HBeAg-pozitív betegek PEG-INF kezelésének hatása kétszerese a hagyományos INF-nak, amely HBeAg eltűnésében, a HBV-DNS-szint csökkenésében és az ALT-érték normálissá válásában mérhető.

2. Nukleozid- és nukleotidanalógok

A nukleozidanalóg lamivudin (LMV) beépül az újonnan szintetizálódó DNS-láncba, ezzel kompetitíven gátolja a vírus reverz transzkriptáz és DNS-polimeráz enzimeket, megállítja a vírus-DNS szintézisét. A gyógyszer ritkán okoz mellékhatást. Normális veseműködés esetén a lamivudin dózisa per os 100 mg naponta. HBeAg szerokonverzió után minimum 4–6 hónapig javasolt a terápia folytatása, így csökkent-

2. táblázat. Krónikus B vírushepatitis kezelésének ajánlása

HBeAg	HBV-DNS	ALT	Kezelési javaslat
Pozitív	>20000 IU/ml	>2× emelkedett	PEG, LMV, ADV, ETC adható
Negatív	>2000 IU/ml	>2× emelkedett	PEG, LMV, ADV, ETC adható, hosszabb idejű kezelés javasolt
Pozitív	>20000 IU/ml	normál	megfigyelés: 3–6 havonta
		<2× emelkedett	>40 év, szövettan: gyull., fibrosis → kezelés
Negatív	>2000 IU/ml	normál	PEG, LMV, ADV, ETC adható
		<2× emelkedett	szövettan: gyull., fibrosis → kezelés
Pozitív	<20000 IU/ml	2× emelkedett	PEG, LMV, ADV, ETC adható
Negatív	<2000 IU/ml		szövettan: gyull., fibrosis → kezelés
Pozitív	<20000 IU/ml	normális	megfigyelés, kezelés nem kell
Negatív	<2000 IU/ml		

PEG: pegilált interferonok; LMV: lamivudin; ADV: adefovir dipivoxil; ETC: entecavir; ALT: alanin aminotranszferáz

hető a relapszus aránya. HBeAg-negatív esetekben egy évnél hosszabb kezelési idő ajánlott. A gyógyszer hatékonysága növelhető a terápiás idő meghosszabbításával, de a lamivudinrezisztencia kialakulása korlátozza a szer alkalmazását. Májzsugorban a LMV-kezelés jelentősen javítja a klinikai lefolyást, lassítja a betegség előrehaladását, csökkenti a májrák kialakulását mind a kompenzált, mind a dekompenzált májbeteggekben.

Az *adefovir dipivoxil* (ADV) egy nukleotidanalóg. A gyógyszer gátolja mind a reverz transzkriptáz, mind a DNS-polimeráz enzimeket, s leállítja a DNS szintézisét. Ajánlott napi dózisa 10 mg per os. Az eddigi vizsgálatok tapasztalata alapján az ADV hatékonynak bizonyult a krónikus B vírushepatitisben, a lami-

vidinrezisztens eseteket is beleértve. A gyógyszerrel szemben ritkán alakul ki rezisztencia, de 5 éves terápia során ez elérheti a 28%-ot.

Az entecavir orálisan adható guanozinanalóg, javasolt dózisa napi 0,5 mg. Klinikai vizsgálatok hatékonynak találták lamivudinrezisztenciában is, ahol az ajánlott napi adag 1 mg. Kevés mellékhatása van, a betegek jól tűrik. Entecavirral szembeni rezisztencia kialakulását csak lamivudinrezisztencia fennállása esetén észleltek, amely a betegek 7%-ában alakult ki.

A krónikus B vírushepatitis kezelési ajánlását a 2. táblázat foglalja össze.

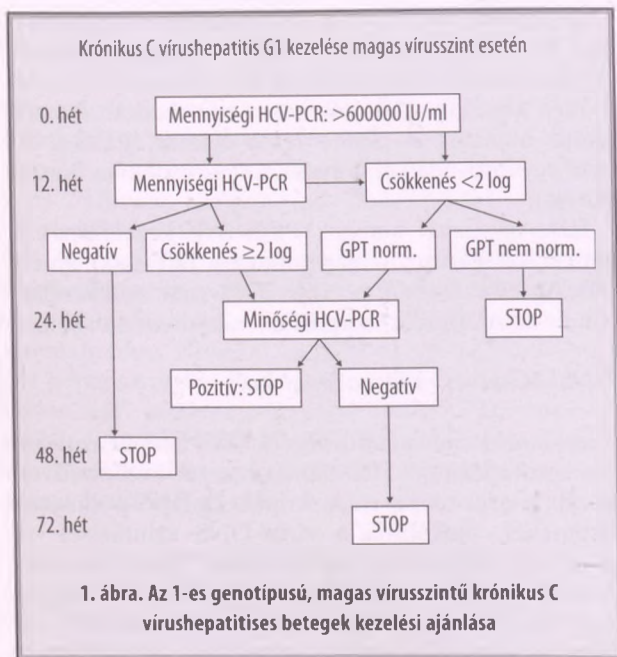
HCV kezelése

A krónikus C vírushepatitis kezelésének arany standardja a *pegilált interferon és ribavirin* kombinált kezelése. A ribavirin nukleozidanalóg, beépül a újonnan szintetizált DNS-molekulába, megállítja a vírus szaporodását, fokozza a helper T-sejtek aktivitását és a vírusok eliminációját, szinergista hatású az interferonnal.

Gyógyszerek dózisa: hetente egyszer 1,5 µg/tskg peginterferon-alfa-2b inj. sc., vagy heti 1×180 µg peginterferon-alfa-2a inj. sc és napi 10,6 mg/tskg (800–1200 mg) Ribavirin tbl.

A krónikus C vírushepatitis kezelését az elmúlt évektől egyénre szabottan végezzük, melyet befolyásol a vírus mennyisége és genotípusa, a kötőszövet átépülésének mértéke és a víruskinetika. Ez utóbbi azt mutatja, hogy a kezelés alatt a vírus milyen gyorsan tűnik el a beteg véréből. Az alacsony vírusszintű, 4. hétre vírusmentes betegekben (gyorsan reagálók = RVR) a terápia időtartama lerövidíthető 24 hétre.

A 12. hétre HCV-PCR-negatív betegeknek a 48 hetes kezelés ajánlott. A lassan reagálóknál, akiknél a



HCV-RNS csak a 24. hétre válik negatívvá, hosszabb, 72 hetes kezelés szükséges.

Az 1-es genotípusú, magas vírusszintű betegek kezelési ajánlását az *1. ábra* foglalja össze. A 2-es, 3-as genotípusú betegeknél történtek próbálkozások a kezelési idő 24 hétről 16 hétre történő lerövidítésére, kevés sikerrel. A rövidebb kezelési idő növelte a visszaesők arányát, ezért féléves kezelés javasolt.

Irodalom

- **Dalmi L, Gervain J, Horváth G, Hunyady B, Ibrányi E, Makara M, Pár A, Szalay F, Tornai I, Telegdy L:** Protokoll a krónikus vírushepatitisek antivirális kezelésére. *Orv Hetil* 2008; **149(3):** 129-135.
- **Lok ASF, McMahon BJ:** Chronic hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007; **45:** 507-539.
- **Strader D,B, Wright T, Thomas DL, Seeff LB:** Diagnosis, management and treatment of Hepatitis C. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2004; **39:** 1147-1171.

Nagy dózisú silymarin:

Hegrimarin[®]

kapszula



- védi a májat a toxikus károsodástól
- támogatja a májfunkciót
- segíti a túlterhelt májsejtek regenerációját

Máriatövis
(Silybum
marianum L.)

Vény nélkül kapható gyógyszer, keresse a patikákban! Hatóanyag: a máriatövis száraz kivonata. **Szokásos adagja:** napi 2x1 kapszula. **Szakmai információk**

Strathmann KG Képviselete, Telefon: (1) 320-2865, Fax: (1) 320-2867



STRATHMANN

A MÁJCIRRHOSIS SZÖVŐDMÉNYEI

Dr. Szalay Ferenc

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A cirrhosis különböző eredetű idült májbetegségek irreverzibilis stádiuma, amit a máj egész területén zajló májsejt-, májlebenyke- és érszerkezeti pusztulás, regenerációs göbök kialakulása és kötőszövetes átépülés jellemez. Dekompenzált cirrhosisról beszélünk, amikor a folyamat abba a stádiumba ér, amikor a parenchimas vagy vaszkuláris elégtelenség klinikai tünetei jelentkeznek, amelyeket az alapbetegség szövődményeinek tekintenek.

A májcirrhosis szövődményei a prognózist nagymértékben befolyásolják. Előfordul, hogy csak a szövődmények kapcsán derül ki a májbetegség. A szövődmények oka a májparenchyma-sejtek számának és működésének megváltozása, a máj szerkezetének és keringésének megváltozása, ami további változások sorozatát indítja el, jórészt a cirrhosis etiológiájától függetlenül. Mindegyik komplikáció továbbiakat indukálhat, pl. az ascites spontán bakteriális peritonitist, a vérzés encephalopathiát. Egy betegben több szövődmény is lehet egyszerre. A májsejtpusztulás következménye a sárgaság, az oedema, a coagulopathia és számos metabolikus funkciózavar. A fibrózis és az érstruktúra disztorziója vezet a portális hypertoniához és következményeikhez, mint az oesophagus varix vérzés és a splenomegalia. Az ascites és a hepatikus encephalopathia keletkezésében szerepe van mind a hepatocelluláris elégtelenségnek, mind a portális hypertoniának.

Az utóbbi években a szövődmények hatékony kezelése javította a túlélést, és a májtranszplantáció új lehetőséget nyitott a gyógyításra.

A májcirrhosis súlyosságának megítélése

A cirrhosis súlyosságának megítélésére többféle pontrendszert használnak. A Child–Pugh-féle osztályozás öt paraméter (szérum bilirubin, albumin, protrombin, encephalopathia fokozata és ascites) figyelembevételével A, B és C stádiumot különít el. Használatos a Mayo Klinika által kidolgozott módosított MELD (Model for Endstage Liver Disease) pontrendszer is, ami a szubjektív elemektől függetlenül, a szérum kreatinin-, bilirubin- és protrombin- (INR)-értékeket veszi figyelembe. Egy matematikai képlet alapján számolható ki a súlyossági fok. Hasonló pontrendszert dolgoztak ki a gyermekek számára (PELD), amely az életkort és a fejlődésbeli visszamaradást is figyelembe veszi.

A májműködés rezerv kapacitásának megítélése fontos a prognózis, és a transzplantáció indikációjának megállapításához.

Oesophagus varix vérzés

A varixvérzés a májcirrhosis rettegett szövődménye, a mortalitás egyik fő oka. A vérzés a cardia körüli vénatágulatokból, legtöbbször a nyelőcső, ritkábban a gyomor tágult vénáinak rupturájából származik. A tágult kollaterálisokban lévő nagy nyomás miatt rövid idő alatt nagy vérvesztés következhet be. Enyhébb szivárgó vérzés is lehet, de ez inkább eróziókból származik. Ha a vena portae-ban a nyomás meghaladja a 12 Hgmm-t, akkor ugrásszerűen megnő a varixvérzés kockázata.

A cirrhosisban szenvedők több mint egyharmadában jelentkezik varixvérzés. Az első vérzés halálhozása a Child-féle stádiummal mutat összefüggést. Child A stádiumban kisebb, mint 10%, a C stádiumban 50%. Recidív vérzés egy éven belül, még profilaktikus kezelés ellenére is a betegek közel felében, profilaxis nélkül 70%-ában jelentkezik.

Májcirrhosisos beteg gasztrointesztinális vérzése nem mindig varixből származik, ezért fontos a minél korábbi endoszkópos vizsgálat, de az akut szakban a teendők azonosak. A portális hypertoniával kísért májcirrhosishoz hipertenzív gastropathia is társulhat, ami a nyálkahártya fokozott sérülékenységgel jár, és fokozza az erózióképződés és a krónikus vérzés lehetőségét. A nem-szteroid gyulladásgátlók vérzést okozó hatása májcirrhosisban fokozott.

Sajnos nincs biztos előrejelzője az oesophagus varix rupturának, bár az endoszkópos vizsgálattal a nyelőcsőben látható „cseresznyevörös folt” utal a fokozott vérzéskockázatra. Ilyen esetekben indokolt a primer preventív kezelés.

Vezető tünet a haematemesis, a melaena, a tachycardia, a tenziócsökkenés. Masszív vérzésre utal, ha a pulzus 100 felett van, ha a tenzió alacsony, vagy ha ülő helyzetben a szisztolés nyomáscsökkenés meghaladja a 20 Hgmm-t. A beteget minél hamarabb intenzív osztályra kell juttatni. Fontos az időfaktor. A vérzés mielőbbi megszüntetése, a sok megelőzése vagy kezelése a legsürgősebb feladat. Ez is az a sürgősségi helyzet, amikor a kezelést már a diagnosztikus beavatkozások előtt meg kell kezdeni: parenterális folyadékpótlás, transfúzió, szomatostatin, terlipresszin adása. A vérzés megállítását még a beteg szállítása előtt meg lehet kísérelni ballonos szondák (Sengstaken – Blackmore vagy Linton) segítségével. Mivel a varixvérzés legtöbbször májcirrhosis következménye, a koagulációs faktorok alacsony szintje

miatt friss fagyasztott plazma és alvadási faktorok adására is szükség lehet.

Özofagasztrószkóppal nemcsak a vérzésforrás helye állapítható meg, hanem egyúttal meg is szüntethető a vérzés ligációval, szklerotizációval, klip felhelyezésével, termikus koagulációval vagy más módszerrel. Az endoszkópos technikák fejlődésének köszönhetően, varixvérzés miatt ma már ritkán van műtetre szükség.

Az újabb vérzés megelőzését *szekunder prevenció*-nak nevezik. Ennek eszköze az időnként megismételt szklerotizáció és a nem-szelektív béta-blokkolókkal történő gyógyszeres kezelés. A béta-blokkolók csökkentik a vena portae-ban a nyomást, és ezzel az újabb vérzés kockázatát. A még nem vérzett, portális hipertóniában szenvedő cirrhotikus betegek *primer prevenciója* egyedi megítélést igényel. Ha vannak a fenyegető vérzésre utaló jelek, akkor elvégezhető a szklerotizáció, de általában először a gyógyszeres kezelést tartják indokoltnak. A nem szelektív béta-blokkolók adagja egyéni. A cél, hogy a pulzusszám a kiindulási érték 25%-ával csökkenjen, de ne legyen 60/min alatt. A főleg intraktábilis ascites miatt behelyezett transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt (TIPS) csökkenti a portális nyomást és a vérzés kockázatát, de alkalmazására csak ritkán és a transzplantáció kivárásáig, áthidaló megoldásként kerül sor.

Ascites

A májcirrhosisban az ascites megjelenése rossz prognosztikai jel.

Diagnózis

Az ascites megállapítása a klasszikus fizikális módszerekkel könnyű, ha az elég nagy mennyiségű. Az ultrahangvizsgálat pontosabb és érzékenyebb, jobb oldalfekvésben már 30 ml is kimutatható. Az ascites első jelentkezésekor, bármilyen kézenfekvő is, hogy a cirrhosis dekompenzációja lehet az ok, a diagnosztikus punkciót el kell végezni. Csak így lehetséges az exszudátum és a transzudátum elkülönítése. Az újabban használt módszer, a szérum-ascites albumingradiens (a szérum és az ascites albuminkoncentrációjának különbsége, SAAG) meghatározása, pontosabb elkülönítést tesz lehetővé. Ha a gradiens meghaladja az 11 g/l-t, az 97%-os pontossággal jelzi, hogy az ascites oka portális hipertónia. A kisebb érték ellene szól. A citológiai és néhány laboratóriumi vizsgálat a malignus eredetet, a fehérvérsejtszám és mikrobiológiai vizsgálatok az infekciós eredet diagnózisát segítik.

Ascitist a cirrhosison kívül más betegség is okozhat, amelyeket a differenciáldiagnosztikában számításba kell venni, mint például: carcinosis peritonei, primer májrák vagy májmetasztázis, pancreatitis, Budd-Chiari-szindróma, vena portae trombózis, tuberculo-

sis, súlyos szívelégtelenség, akut vírushepatitis, nem hepatikus eredetű súlyos hypalbuminaemia.

Patomechanizmus

Az ascites keletkezésében számos tényezőnek van szerepe, amelyek közül a két legfontosabb: a szinuszoidális hipertónia és a nátriumretenció. A portális hipertónia miatt a zsigeri kapillárisokban nő a hidrosztatikai nyomás, ami a hypalbuminaemiával és a fokozott nyirokképződéssel együttesen hozzájárul a szabad hasúri folyadék képződéséhez. Az ascites képződésében jelentős tényező, a hiperkinetikus keringést is okozó, fokozott centrális szimpatikus tónus (magas adrenalin-, noradrenalin-szint), a szplanchnikus artériás vazodilatáció, az aktivált renin-angiotenzin rendszer okozta szekunder hyperaldosteronismus és a következményes nátrium- és vízretenció, a csökkent ADH-szekréció és az atriális natriuretikus peptid iránti csökkent érzékenység.

Kezelés

Az ascites kezelésében célszerű a lépcsőzetesség és a fokozatosság elvét követni. Ha van ismert kiváltó faktor, mint például diétahiba vagy a korábbi víz-hajtó gyógyszerek kihagyása, akkor ezeket korrigálni kell. Kórházi kezelésre csak ritkán van szükség. Enyhébb esetekben az ágynyugalom is elegendő. A kezelésben kulcsfontosságú a só megszorítása, a napi NaCl-bevitel lehetőleg ne haladja meg a 2 g-ot. A következő lépés a folyadékbevitel csökkentése. Napi 1000 ml folyadék fogyasztása még nem fokozza az ascitist és a diuresist, de a hyponatraemia kivédésére többnyire elegendő. Ha a só- és folyadékmegszorítás nem hoz eredményt, akkor aldosteron-antagonistát (spironolakton) vagy a disztális tubuluson ható víz-hajtót (triamteren, amilorid) kell adni. Ha ez sem elegendő, akkor a proximális tubuluson ható víz-hajók (furosemid) adása jön szóba. Az aldosteron-gátló dózisát fokozatosan kell emelni a szükséges minimális adagig. A maximális napi mennyiség ne haladja meg a 400 mg-ot. Fontos a szérum káliumszintjének ellenőrzése. Furosemidből is kis adaggal (40 mg) kell kezdeni, a maximális napi mennyiség 160 mg. Fontos számításba venni, hogy a peritoneum folyadékfelszívó képessége a napi egy litert nem haladja meg, tehát az ennél nagyobb mennyiségű diuresis már nem az ascitesből, hanem az extracelluláris térből származik. Az erőltetett víz-hajtás azotaemiát, hypokalae-miát és alkalosist okozhat, ami fokozza a hepatikus encephalopathia kockázatát. Ígéretes, új gyógyszeres kezelésnek látszik a vazopresszin 2 (V2)-receptor-antagonisták alkalmazása, ami hatékonyan csökkenti az ascitist a kacsdiuretikumok hyponatraemiát okozó hatása nélkül.

A konzervatív, gyógyszeres kezelés eredménytelen-sége esetén terápiás hascsapolás a következő lép-

cső. Egyszerre nagyobb mennyiség is lebecsájtható. A hypovolaemia elkerülése érdekében, főleg hypalbuminaemia esetén, célszerű humán albumin infúziót adni. Az előrehaladott cirrhotikus betegek kisebb részében az ascites gyógyszeres kezelésre „refrakter” lesz, vagy hascsapolás után gyorsan újratermelődik. Ilyenkor segíthet a TIPS (transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt) beültetése, noha az encephalopathiás epizódok gyakoriságát fokozza. Kifejlesztettek különböző peritoneo-juguláris, egyirányú áramlást biztosító szelepes műanyag shunt-öket, amelyeket a nem ritka komplikációk (infekció, a shunt trombóza, disszeminált intravaszkuláris koaguláció) miatt ritkábban alkalmaznak. Végleges megoldást csak a májtranszplantáció hozhat.

Spontán bakteriális peritonitis (SBP)

Súlyos szövődmény. Az ascites megjelenése utáni első évben az esetek 20%-ában jelentkezik, a mortalitás 50% körüli. Ha az addig egyensúlyban lévő beteg állapota látható ok nélkül hirtelen romlik, lázas lesz, hasa érzékenyebbé válik, oliguriás lesz, vagy encephalopathia tünetei jelentkeznek, mindig gondolni kell erre a lehetőségre.

A diagnózis hagyományos kritériumai:

1. az ascitesben a granulocyták száma nagyobb, mint 250/μl,
2. az ascitesből baktérium tenyésztett ki (leggyakrabban *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella* vagy anaerobok),
3. nincs nyilvánvaló intraabdominális fertőzésforrás.

Ha a bakteriális tenyésztési eredmény negatív, akkor a kritériumok:

1. az ascitesben a neutrophilek száma nagyobb, mint 500/μl,
2. nincs nyilvánvaló fertőzésforrás,
3. a beteg egy hónapon belül nem kapott antibiotikumot,
4. a sejtszámemelkedés más okkal nem magyarázható.

A patomechanizmusban szerepet játszik a bélfal permeabilitásának fokozódása, bizonyos humorális faktorok és a Kupffer-sejtek csökkent baktériumeliminációs kapacitása. Eredményes antibiotikus kezelés (harmadik generációs cefalosporinok, norfloxacin) ellenére, a remisszió után a SBP az esetek több mint felében egy éven belül visszatér.

Hepatitis encephalopathia

A hepatitis encephalopathia a májbetegség következtében kialakuló központi idegrendszeri károsodás, komplex szindróma, amelyet a májbetegség tünetei mellett neuropszichés és neuromuszkuláris eltérések jellemeznek. Társulhat akut és krónikus májelégtelenséghez. Klinikai megjelenését tekintve lehet akut és

reverzibilis, vagy krónikus és progresszív. Súlyos esetekben irreverzibilis kóma, halál fordulhat elő. Az akut epizódok változó gyakorisággal térhetnek vissza.

A portoszisztémás encephalopathia (PSE) a hepatitis encephalopathiának az a formája, amelyik portális hipertóniához, a májcirrhosis vaszkuláris dekompenzációjához társul, és rendszerint valamilyen precipitáló faktor váltja ki.

Patogenezis

A hepatitis encephalopathia keletkezésében fontos tényező a hepatocelluláris károsodás és/vagy az intra- és extrahepatikus shunt képződés, ami miatt a portális vér a májat elkerülve, közvetlenül a szisztémás keringésbe jut. A bélből felszívódó különböző toxikus anyagok a központi idegrendszerben metabolikus zavart okoznak. Mai ismeretek szerint az idegi működés megváltozását az astrocytasejtek oedemája és károsodása okozza, aminek kiváltásában számos toxikus anyag vesz részt.

Legfontosabb toxikus faktor az ammónia felszaporodása. Normális körülmények között a fehérjelebontás termékeként keletkező ammóniát a máj az ureaciklus révén karbamiddá alakítja, és ezzel méregteleníti. Portális shuntkeringés vagy májelégtelenség esetén ez a méregtelenítés elmarad. Encephalopathiás betegekben, bár nem minden esetben, a vér ammóniaszintje magas, ami az epizód elmúltával csökken.

Más toxikus metabolitok, mint mercaptánok (a metionin intesztinális metabolizmusa révén keletkeznek), rövid szénláncú zsírsavak és fenol, az aromás és elágazó láncú aminosavakból képződő hamis neu-

1. táblázat. Hepatitis encephalopathiát kiváltó okok

- Fokozott nitrogénterhelés
- Gasztrointesztinális vérzés
- Túlzott fehérjefogyasztás
- Azotaemia
- Székrekedés
- Elektrolit- és anyagcsere-zavar
- Hypokalaemia
- Alkalosis
- Hypoxia
- Hyponatraemia
- Hypovolaemia
- Gyógyszerek
- Altatók, nyugtatók
- Diuretikumok (lásd elektrolit-zavarok)
- Egyéb okok
- Infekció
- Műtét
- Krónikus májbetegséghez társuló akut májbetegség
- Májbetegség progressziója
- Portoszisztémás shunt (TIPS)

rotranszmitterek (pl. oktopamin), az agyban a gátló gamma-amino-vajsav (GABA) felszaporodása, az endogén benzodiazepinek megváltozott anyagcseréje, a GABA-receptorok ammónia és diazepinek általi aktiválása, a vér-agy gát fokozott permeabilitása mind szerepet játszhatnak a komplex folyamatban. Újabban a bazális ganglionokban fokozott mangán-depozíciót figyeltek meg, de ennek pontos szerepe nem tisztázott.

Az egyébként egyensúlyban lévő májcirrhotikus betegen a hepatikus encephalopathiát többnyire valamilyen provokáló esemény vagy faktor váltja ki, mint a gasztrointesztinális vérzés, az étkezéssel fokozott fehérjebevitel, székrekedés, túlzott diuretikus kezelés, hypokalaemia, uraemia, infekció, és a központi idegrendszerre ható gyógyszerek, főleg szedatívumok adása (1. táblázat).

Klinikai tünetek

A hepatikus encephalopathia klinikai megjelenése igen változatos, súlyossága a látens vagy szubklinikus formától (ez csak speciális pszichometriás tesztekkel diagnosztizálható) a mély kómáig terjed. Kezdetben sokszor csak pszichés tünetek, nyugtalanság, álomság, az alvás-ébredés ritmusának megváltozása, a szellemi teljesítőképesség hanyatlása, a számolási képesség romlása, depresszió, máskor eufória, agresszivitás, viselkedési zavarok, kritikátlan magatartás jelzik a betegséget. Később letargia, álomság, dezorientáció, neurológiai tünetek, mint flapping tremor, a kézírás jelentős rosszabbodása jelentkezik. A szomnolencia, a beszédartikulációs zavarok, a flapping tremor fokozódása, a stupor, a hiperaktív reflexek, a betegség progressiójára utalnak. Amikor a beteg már nem ébreszthető és fájdalomingerekre sem reagál, az már kóma, az encephalopathia IV. stádiuma (2. táblázat).

Diagnózis

A kórisme a jellemző klinikai tüneteken, a tudatvigilanciájának és az intellektuális működések vizsgálá-

latán, az egyszerű pszichometriás próbák, a számösszekötési és az íráspróba pozitívításán, a flapping tremor és a hyperammoniaemia, valamint a precipitáló faktorok igazolásán alapul. Az EEG-vizsgálatra a mindennapi klinikai gyakorlatban nincs szükség. A flapping tremor megállapításához legalább egy percig kell figyelni a beteg kinyújtott, enyhén dorzalflektált kezét. Az I. és II. stádiumban használható a fényfelvillanási próba, annak a frekvenciának a meghatározása, amelyik mellett a beteg folyamatosan látja a villogó fényt. Az állapot változásának regisztrálására igen olcsó és hasznos vizsgálat az íráspróba, amelynek során ugyanazt a szöveget kell a betegnek naponta leírni. Az írás külleméből egyszerű ránézéssel megállapítható a változás.

A diagnózis fontos eleme az egyéb betegségek kizárása. Számos betegség, főleg az akut vagy krónikus alkohol-intoxikáció, a szedatív vagy altató gyógyszerek túladagolása, delirium tremens, Wernicke-encephalopathia, Korsakov-pszichózis, Wilson-betegséghez társuló neurológiai szindróma utánozhatja a hepatikus encephalopathiát. Ki kell zárni a szubdurális haematoma, a meningitis, a hypoglykaemia és más metabolikus encephalopathia lehetőségét. Ez különösen nehéz, ha az ilyen betegnek májbetegsége is van. Nincs olyan laboratóriumi vagy klinikai adat, amelyik önmagában bizonyítaná a hepatikus encephalopathiát. A vér magas ammóniaszintje támogatja a diagnózist, de a normális érték nem zárja ki.

Kezelés

A cél kettős, a kiváltó ok megszüntetése és az ammóniaszint csökkentése. Fontos a bél dekontaminálása, főleg a vastagbél kiürítése, aminek legolcsóbb eszköze a magas beöntés, tehát a coecumig terjedő tisztítás. Az ammóniaképzés csökkentése érdekében az étrendben a fehérjebevitel csökkentése, átmenetileg teljes szüneteltetése szükséges. A hosszú ideig tartó teljes fehérjemegvonás helytelen, mert fehérjebevitel nélkül a szervezet a sajátját használja fel, ami tovább súlyosbítja a hypalbuminaemiát. A laktulóz, egy fel nem szívódó diszacharid kedvező hatása több tényezőnek köszönhető. Egyrészt ozmotikus hashajtó, másrészt a baktériumok által történő lebontása során a vastagbélben csökken a pH, ami gátolja az ammónia felszívódását, továbbá úgy változtatja meg a bélflórát, hogy az ammóniatermelő baktériumok száma csökken. Az adagolás egyéni, annyit kell adni, hogy a betegnek naponta 2–4-szer legyen lágy széklete. A bélbaktériumok visszaszorítására a választandó gyógyszer a rifaximin (Normix), ami gyakorlatilag nem szívódik fel és nincs toxikus hatása. Súlyos esetekben szükség lehet plazmacserére, a modern abszorpciós elven alapuló eszközök alkalmazására vagy májtranszplantációra. A műtéti ágthidaló megoldásként különböző, humán- vagy sertéshepatocy-

2. táblázat. A hepatikus encephalopathia stádiumai és tünetei

Stádium	Klinikai jellemzők
0.	csak pszichometriás próbákkal kimutatható eltérések
I.	apathia vagy nyugtalanság, az alvási ritmus megfordul, meglassult intellektualitás, csökkent számolási készség, romló kézírás, apraxia, eufória, viselkedési zavarok
II.	letargia, álomság, dezorientáció, flapping tremor
III.	szomnolencia, stupor (de még ébreszthető), hiperaktív reflexek, beszéd-artikulációs zavar, zavartság, flapping tremor
IV.	kóma (fájdalomingerekre sem reagál)

tákat is tartalmazó, speciális kapilláris rendszerekkel működő extrakorporális eszközöket fejlesztettek ki. Használatuk még kísérleti fázisban van.

Hepatorenális szindróma (HRS)

Súlyos fokú vesefunkció-zavar következménye, ami heveny vagy krónikus májbetegség dekompenzációjához társul. Ritkán (10–15%) reverzibilis lehet. Maga a vese morfológiailag ép, amit az is bizonyít, hogy májtranszplantáció után helyreáll a veseműködés, sőt az ilyen betegből származó vese átültetés után jól működik. Csaknem mindig asciteses betegeknél, többnyire terápiarezisztens ascites esetén lép fel. A portális hipertonia, az intrahepatikus shuntok, a szplanchnikus vazodilatáció, a hypovolaemia, a szimpatikus idegrendszer túlsúlya, a különböző mediátorok mind szerepet játszanak a patomechanizmusban. A csökkent veseáramlás (RBF) és glomerulusfiltráció (GFR) miatt a beteg oliguriás (vizelet <500 ml/nap), a vizelet nátriumtartalma igen kicsi (<10 mEq/24 ó), a vizelet ozmolaritása magas, a szérum kreatinin- (>150 µmol/l) és karbamidszintje emelkedett, a szérum-Na-szint alacsony (<130 mEq/l).

A HRS 1-es típusát a gyors progresszió jellemzi, a szérumkreatinin a duplájára vagy 220 mikromol/l fölé emelkedik két héten belül. Többnyire valamilyen provokáló faktor, például spontán bakteriális peritonitis mutatható ki a háttérben.

A HRS 2-es típusa lassan progrediál, a kreatinine-melkedés sokáig csak mérsékelt fokú (>133 mikromol/l), refrakter asciteshez szokott társulni. Ascites esetén rosszabb a prognózis, mint az ascites nélküli esetekben.

A korrekt diagnózishoz hozzátartozik a következők kizárása: sokk, aktuális bakteriális infekció, nefrotoxikus gyógyszerek, gasztrointesztinális (hányás, hasmenés miatt) vagy renális folyadékvesztés. Albumininfúziók segíthetnek, terlipresszin adható, de legtöbbször csak a májátültetés segíthet.

Hepatopulmonális szindróma

Ez a szindróma a pulmonális rendszer excesszív vazodilatációjának következménye, amely az oxigéndiffúzió csökkenésével, hypoxiával jár. A portális hipertóniával járó végstádiumú cirrhotikus betegek 4–17%-ában fordul elő. A májátültetés az egyetlen hatásos kezelés.

Gyakori infekciók

Májcirrhosisban a baktériumok elleni védekezőképesség csökkent. Hospitalizált cirrhotikus betegek közel felében bizonyítható bakteriális fertőzés, amely sokszor atípusos tünetekkel jár. Gyakoriságban a spontán bakteriális peritonitist a húgyúti és légúti infekciók követik. Terminálisan nem ritka a Gram-negatív szepszis. A gyakori infekciókat magyarázza a RES csökkent működése, a komplement- és akut fázis proteinek szintézisének zavara, a granulocyták csökkent működése, a bélmucosa és hörgőhám fokozott átteresztőképessége. A portális kollaterális keringés miatt a máj és Kupffer-sejtek szűrőfunkciója csökkent. Az infekciók sokszor láz nélkül zajlanak, általános állapotrosszabbodás esetén erre a lehetőségre is gondolni kell.

Hepatocelluláris carcinoma

Bizonyított, hogy a primer hepatocelluláris carcinoma (HCC) nemcsak az onkogén vírusoknak tartott HBV és HCV által okozott cirrhosisban, hanem haemochromatosisban, Wilson-kórban és alkoholos cirrhosisban is gyakoribb. Fogyás, láz, magas ALP, GGT és alfa-fötóproteín vérszint emelkedése jelezheti a malignus transzformációt. A májrák kialakulása esetén sebészi eltávolítás, májtranszplantáció, a tumorszövet elroncsolása (etanol injekció a tumorba, radiofrekvenciás abláció), onkológiai gyógyszeres kezelés (sorafenib) jöhet szóba a daganat nagyságától, elhelyezkedésétől, a máj és a beteg állapotától függően.

Irodalom

- **Erőss BM, Székely Gy, Nemesánszky E:** A hepaticus encephalopathia kezelésének újabb lehetősége: irodalmi adatok és saját tapasztalatok LAM 2006; 15: 552-556.
- **Guadalupe Garcia-Tsao, Arun J. Sanyal, Norman D. Grace, William Carey, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology:** Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007; 46: 922-38.
- **Kupcsulik P:** A krónikus májbetegségek szövődménye: ascites. Háziorvosi Továbbképző Szemle 1996; 1: 128-131.
- **Szalay F:** A májcirrhosis és szövődményei. In: Tulassay Zs (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó, 2007; 962-971.
- **Szalay F:** A máj-cirrhosis szövődményei. Miért alakulnak ki és hogyan kezelhetők? Kommentár Brendan M McGuire, Joseph R Bloomer cikkéhez. Orvostovábbképző Szemle 2000; 7: 87-89.

AZ ELHÍZÁS ÉS ELKÜLÖNÍTŐ DIAGNÓZISA

Dr. Békési Gábor

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Meghatározás

Az obesitas/elhízás a test abszolút vagy relatív zsírtartalmának megnövekedését jelentő, növekvő prevalenciájú, krónikus kór állapot. Más kifejezéssel élve obesitasban a normálisnál nagyobb testtömegnél kerül egyensúlyba a kalóriabevitel és -szükséglet. A WHO adatai szerint a tíz legsúlyosabb egészségügyi probléma csoportjába tartozik, és túl az orvosi szempontokon számos szociális, gazdasági, pszichológiai és esztétikai vonatkozása is van.

Az obesitas mérésére használt módszerek

A zsírtartalom eloszlása és normális értéke pontosan nem határozható meg. A különböző életkorokban más és más százalékos arány nevezhető fiziológiásnak: a születéskor 12%-os zsírtartalom fél éves korra 30% körüli értékre emelkedik, majd ezután csökken. Felnőttkorban férfiaknál 15–18%-ot, nőknél 20–25%-ot tartunk optimálisnak.

Az elhízás mértékének megítélésére önmagában a testtömeg nem alkalmas, hiszen nem obes, izmos alkattól egyének esetén tévedésre adhat okot. A legelterjedtebben alkalmazott paraméter a testtömegindex (BMI), amely a testsúly és a méterekben kifejezett testmagasság négyzetének a hányadosa. Relatív független a testmagasságtól, és szoros összefüggést mutat a zsírtartalommal. 18,5 kg/m² alatt soványságról beszélünk, 18,5–24,9 közé esik a normális tartomány, 25–29,9 BMI-értékek mellett túlsúlyról van szó, 30 kg/m² felett obesitással állunk szemben, ami 34,9-ig első fokú, 39,9-es értékig másodfokú, és 40 kg/m² felett harmadfokú. Más szóval ez utóbbi állapotot morbid obesitásnak is nevezzük. Megjegyzendő, hogy azonos BMI-érték mellett a nők zsírtömege nagyobb a férfiakénál.

A zsírszövet gyarapodása lehet egyenletes vagy csak részleges. A nőkben az elhízás általában a csípőre, míg férfiakban a hasra lokalizálódik, de mindkét nemben előfordulhat az ellenkező nemre jellemző forma is (gynoid, illetve android típus). Az előbbi variáns szinonimái: perifériás, alsó testféli, szubkután, gluteofemorális, és körte alakú, az utóbbit ugyanakkor centrális, viscerális, felső testféli, abdominális vagy alma alakú nevekkkel is illeti a szakirodalom. Viscerális obesitasban a derék-csípő hányados (waist hip ratio – WHR) megnövekszik. A normális érték felső határa férfiakban 1, nőkben 0,9. A derékbőség mérési helye a köldök szintje, a csípőbőséget a tompor vonalában mérjük.

A hasi zsírszövet megítélésére a derékbőség vizsgálata is alkalmas. Ennek normális értéke férfiakban 94, nőkben 80 cm.

Az elhízás jellemzésére használható még a bőrredővastagság mérése, a denzitometria (DXA – dual X-ray absorptiometry), valamint a CT- és MRI-technika, illetve az elektromos impedanciavizsgálat. Tájékozódásra még ma is alkalmas módszer a Broca-képlet használata (centiméterekben kifejezett testmagasság – 100 és ebből az értékből 10% levonva).

Epidemiológia

Számos vizsgálati eredmény támasztja alá a közismert tényt, hogy a fejlett országokban a felnőttek körében az elhízás előfordulása évről évre, progresszív módon növekszik. Az újabb adatok azt mutatják, hogy az obesitas a gyermekkor és a fejlődő országok vonatkozásában is egyre nagyobb népegészségügyi problémát jelent.

Hazánkban átlagosan 48% körüli a túlsúlyosak aránya, de kor és végzettség szerinti megosztást követően akár 64% feletti gyakoriság is található (diploma nélküli, vezető beosztású férfiak körében).

A gyermekkori elhízás késői következményei is egyre nyilvánvalóbbakká válnak: a kövér gyermekek 40–80%-ában az elhízás felnőttként is állandósul. A gyermekkori obesitas jelentkezési idejét illetően az évek előrehaladtával egyre inkább növekszik a majdani felnőttkori elhízás kockázata. A pubertás idején tapasztalható elhízás a későbbi súlytól függetlenül is fokozza a majdani morbiditási-mortalitási számadatak nagyságát.

Az Egyesült Államokban a huszadik század utolsó két évtizedében az elhízás prevalenciája megduplázódott (14,5% vs. 30,5%). Jelenleg a húsz év feletti amerikaiak több mint 60%-ának 25 kg/m² feletti a BMI értéke, és 4,7%-uknál extrém fokú obesitással állunk szemben.

Az említettek közül egyértelműen látható, hogy az elhízásnak akárcsak a legsúlyosabb formája is a diabetes mellitus gyakoriságával vetekedik, és ez a tény számos, igen fontos következtetés levonására kell hogy készítse az egészségügy valamennyi szereplőjét.

Patogenezis

Az obesitas egyértelműen multifaktoriális kór állapot. Kialakulásában genetikai, környezeti, táplálkozási

tényezők bírnak a legfontosabb szereppel, de az iskolázottság, a szociális helyzet és az életmód hatása is igen lényeges.

A genetikai háttér meghatározó voltát támasztják alá azok az adatok, amelyek szerint az obesitas örökölhetősége más, szintén nagy prevalenciájú betegségekkel való összehasonlításban (diabetes mellitus, coronariasclerosis, emlőcarcinoma, alkoholfüggőség, skizofrénia) az első helyen áll.

A monogénes örökletes eltérések csoportjába tartozik a Prader-Willi-szindróma, a Laurence-Moon-Biedl-szindróma (részletesebben később) és a retinitis pigmentosa, valamint a polydactylia által kísért obesitást magában foglaló Bardet-Biedl-szindróma is.

Monogénes elhízáshoz vezetnek még a leptin gén, a leptinreceptor gén, a proopiomelanokortin (POMC) és melanokortin-4-receptor gének mutációi is, hiszen úgy az adipocytákban termelődő leptin (hypothalamikus hatású polipeptid), mint az ennek aktiváló hatására az említett agyi struktúrában a POMC-ból lehasítódó alfa-MSH csökkenti a táplálékfelvételt és növelik az energialeadást, azaz anorexigén hatásúak. A leptin továbbá gátolja az anabolikus tulajdonságú, tehát orexigén neuropeptidek, a neuropeptid Y (NPY) és az agouti-related protein (AGRP) nucleus arcuatusbeli termelését is. Mindezeknek nem mond ellent, hogy elhízottak körében általában magas leptinszint észlelhető anélkül, hogy ennek étvágycsökkentő hatása érvényesülne. (Relatív leptindeficiens alcsoport létét is ugyanakkor többen feltételezik.) Nyilvánvaló tehát, hogy leptinrezisztenciával állunk szemben. Érdekes megfigyelés, hogy ezen rezisztentia kifejezettebb az alacsony születési súlyú későbbi elhízottak között. Bár a leptin fokozza a NO termelését, és inzulinérzékenyítő hatása is van, a centrális szimpatikus aktivitásra és a tubuláris só-visszaszívásra kifejtett fokozó szerepe miatt hozzájárul az artériás hipertonia kifejlődéséhez. Ezenkívül inflammatorikus, trombotikus és aterogén hatását is leírták, tehát független kardiovaszkuláris kockázati tényezőnek tekintendő.

A testsúly szabályozásában részt vevő fehérjéket meghatározó körülbelül 40 gén polimorfizmusa, illetve bizonyos polimorfizmusok kapcsolódása állhat a poligénes eredetű obesitas hátterében.

Egészséges testsúlyú szülők gyermekeinél az obesitas kialakulásának esélye csekély, 10% alatti. Ha az egyik szülő elhízott, a gyermek számára a kockázat 50%. Mindkét szülő túlsúlyossága a veszélyeztetettséget a gyermek szempontjából már 80%-ra fokozza. Több ikerkutatói eredmény is azt mutatja, hogy esetleges örökbefogadás esetén az obesitas szempontjából sokkal inkább a biológiai szülők adottsága a meghatározó, és nem a nevelőszülők testsúlyviszonyai.

Áttekintve a további kórélettani folyamatokat megállapítható, hogy a táplálékfelvételt követő hőtermelés-fokozódás a túlsúlyosak egy bizonyos részében

kisebb. Ez az eltérés az eredményes testsúlyredukción követően is fennmarad. A jelenség hátterében részben inzulinrezisztencia, részben pedig a szimpatikus idegrendszer csökkent reaktivitása áll.

Túlzott kalóriabevitel hatására a mitokondriumok NADH-képzése fokozódik, ami megnövekedett szabadgyök-termelés által oxidatív stresszhez vezet.

A testsúly egészséges szinten való tartása alapvetően az energiafelvétel és -leadás egyensúlyának függvénye. A túlsúlyos egyének akár 50%-os mértékben is gyakran alábecsülik táplálékbevitelük mértékét.

A relatíve kisebb mennyiségű táplálékbevitel melletti súlygyarapodás élettani variációként alacsony metabolikus ráta vagy a zsírokhoz képest fokozott mértékű szénhidrát-oxidáció lehetőségét veti fel.

A civilizációs ártalomként ismert mozgásszegény életmód és a nem megfelelő, szénhidrát- és zsírdús táplálék-összetétel patogenetikai szerepe jól ismert, és ezek egyértelműen felelősek az obesitas rohamosan növekvő gyakoriságáért. Rövid összefoglalónkban ennek további részletezésére nincs mód.

Meg kell említeni, hogy az elhízás kóroktanával kapcsolatos irodalmi adatok részletes ismertetése messze túlmutatna a jelen munka keretein, itt csak valóban a legalapvetőbb ismeretek vázolása lehetséges.

Diagnózis, differenciáldiagnózis

Az obesitas diagnózisának objektív megállapítását a már részletezett mérőmódszerekkel – legegyszerűbben a BMI meghatározásával – végezzük. A zsírszöveti eloszlás megítélése kiegészítésként a haskörfogat mérésével történhet.

Az eddig ismertetett, primer okok mellett számtalan egyéb kóros állapotot, valamint bizonyos gyógyszerek alkalmazását is kísérheti a testtömeg patológiás növekedése.

Cushing-kórban, illetve szindrómában a glukokortikoid szintjének különböző okú emelkedése (mellékvese- vagy hypophysis-eredetű, ektópiás ACTH- vagy CRH-termelés, iatrogén Cushing-szindróma) szerteágazó változásokat okoz a fehérje-szénhidrát-zsír-nukleinsav anyagcserében és a só-víz háztartásban. Az inzulin hatásának antagonizálásával vércukorszint-emelkedéshez, a fehérjék katabolizmusa révén izomatrófiához, a zsírsavak mobilizálása által kóros zsírszövet-eloszláshoz vezet. Az arc, a temporális, nyaki, szupraklavikuláris és háti régió zsírral kitöltött, ugyanakkor a végtagok szubkután zsírszöveve megkevesbedik, és a bőr sérülékennyé válik. A mineralokortikoid-receptorokon is érvényesülő hatás eredményeként Na- és vízretenció jelentkezik. A Cushing-szindrómának számos egyéb, igen jól ismert tünete van még (striák, polyglobulia, osteoporosis, pszichés tünetek stb.), amelyek megkönnyítik a helyes diagnózis igazolását. Az endokrinológiában széles körben alkalmazott hormon-meghatározások eredményei (a

vizelet szabad kortizol, a szérumkortizol napszaki ritmusa, szuppressziós és stimulációs próbák) egyértelmű, objektív érveket jelentenek a Cushing-szindróma mellett vagy azzal szemben. A határérték feletti vizelettel való kortizolürítés, a kortizolszekréció cirkadián ritmusának megszűnése és a szupprimálhatóság hiánya endogén Cushing-szindrómát bizonyítanak.

Hypothyreosisban meghatározó tényező az anyagcsere-folyamatok általános lassulása. A pajzsmirigyhormonok ugyanis növelik a fehérjeszintézist, serkentik az anyagcserét, a szövetek növekedését, és fokozzák a glukóz- és aminosavtranszportot. Hiányukban jellemző a hidrofil tulajdonságú glukózaminoglikán fokozott akkumulációja az intersticiális térben (a bőrben és az izomzatban egyaránt). A beteg arca, szemhéja, keze és lába duzzadt, a bőr hűvös, száraz, sápadt, térszta tapintatú. Jól ismertek az egyéb hypothyreotikus tünetek, amelyek segítséget jelentenek a betegség felismerésében (hidegintolerancia, fizikai és pszichés meglassultság, bradycardia, obstipatio stb.). Alacsony T3-T4 szintek és az eredettől függően emelkedett vagy csökkent TSH-érték esetén a pajzsmirigy csökkent működése bizonyítottan tartható. TRH-tesztet végezhetünk a hypothalamus működésének megítélésére, a primer hypothyreosis jellegének eldöntésében pedig az antitestvizsgálatokra támaszkodhatunk (peroxidáz [TPO] és tireoglobulin [Tg] elleni antitestek).

A hypothalamus tumora és sérülése esetén is több differenciáldiagnosztikai szempont merül fel. Ismert, hogy a hypothalamus számos életfontosságú, vegetatív működés központja, általa integrálódik többek között a táplálékfelvétel és az energiaegyensúly (gondoljunk csak a leptin szerepére), benne található a központi neuroendokrin szabályozás. Összetett működésének zavara akár daganat (primer vagy metasztatikus – pl. emlőcarcinoma –, sella-tájéki folyamat), akár sérülés miatt igen szerteágazó tünetegyüttest okoz. Ezek között kiemelt helyet kap a testsúly kóros irányba történő elmozdulása.

Mivel az egyes anatómiai képletek topográfiaiban igen közel vannak egymáshoz, egy esetleges hypothalamikus daganat vagy történés egyidejűleg több központ működészavarát is eredményezheti. A betegek szomnolensek, fejfájásról, hányásról panaszkodnak. Adipsia, polydipsia, hypo/hyperthermia és tachycardia is jelentkezhet. Piramidális és extrapiramidális zavarok, obstrukciós hydrocephalus, epilepsziás jelenségek is diagnosztizálhatók. Endokrinológiai oldalról a hypopituitarismus gazdag tünetegyüttesével és diabetes insipidusszal, valamint hyperprolactinaemiával (gátlás kiesése) és annak következményeivel állhatunk szemben. A hormonvizsgálatok és tesztek hosszú sora (főként hypophysishormon-meghatározások és úgynevezett rezerv vizsgálatok), valamint a képalkotó technikák (CT, MR) segíthetnek az eligazodásban.

Fröhlich-kórban is jelentős elhízás észlelhető. Heterogén az etiológiája. Társulhat a hypothalamus károsodását okozó organikus elváltozásokhoz

(tumor, gyulladás), de jelentkezhet ezek nélkül is. A legfrissebb adatok alapján a leptinnek, illetve a leptinreceptoroknak is lehet patogenetikai jelentősége. Feltehetőleg az éhség-jóllakottság központban található, valamint a GnRH-t termelő neuronok zavaráról lehet szó. A tünetegyüttes tehát hypogonadismusból, késői pubertásból és elhízásból áll.

Laurence-Moon-Biedl-szindróma fennállása esetén az autoszomális, recesszív módon öröklődő hypothalamikus működési zavar következtében elhízás és a GnRH-hiány miatt kialakuló hypogonadotrop hypogonadismus jön létre. További tünetek még az ujjak fejlődési zavara, ritkán diabetes insipidus és a felnőttkorra legtöbbször vaksághoz vezető retinitis pigmentosa. A feltűnő és ritka tünetegyüttes alapján nem merül fel komolyabb differenciáldiagnosztikai probléma.

A Prader-Willi-szindróma szintén szerteágazó, különös klinikai képet mutathat. Az 1:20000-hez prevalenciájú betegség genetikai hátterében a 15. kromoszómán található delécio vagy transzlokáció mutatható ki. Csecsemőkorban izomhipotónia, később pedig a gyermekkorban hyperphagia és extrém fokú elhízás alakul ki. Aránytalanul kis kéz és láb, mandulavágású szem, háromszög alakú száj, szűk koponyaátmérő és genu valgum is jellemző. További kísérő tünetek még a csökkent pigmentáció, a szellemi visszamaradottság, különféle magatartási és alvászavarok, valamint az alacsonynövés. Elmarad a pubertás, és centrális hypogonadismus jön létre. A felsorolt tünetek alapján a diagnózis felállítása nem okoz nehézséget.

Bulimia nervosában a központi idegrendszer szerotoninerg működése és a vékonybélből történő kolecisztokinin-felszabadulás érintettek. A főleg fiatal nőkben és a fejlett országokban növekvő gyakorisággal jelentkező, részben genetikailag is determinált betegség során epizodikus evési rohamok jelentkeznek, amiket sokszor hánytatás, hashajtó- és diuretikum-abusus követ. Számos egyéb pszichés alteráció is kíséri a tüneteket. Ezek közül kiemelendők a depressziós epizódok esetleges szuicid kísérletekkel, bizonyos szexuális zavarok, valamint a drog- és alkoholfüggőség. Pszichiátriai oldalról megközelítve a betegeknek a pszichológiai fejlődés orális szakaszába történő, időnkénti „visszazuhanásáról” van szó. A kézhát esetleges sérülései, a frontális fogak erodáltsága, a megnagyobbodott nyálmirigyek, valamint az amidálszint-emelkedés és az elektrolitszintek eltérései a hánytatási epizódok következményének tarthatók. Az anamnézis gondos felvétele és az említett jelek alapján a diagnózis nem lehet kérdéses.

Insulinoma észlelésekor az inzulint termelő elváltozás az esetek döntő többségében a pancreas szigetsejtjeiből indul ki, az ektópiás forma ritka. A malignitás sem gyakori, 5 cm felett kell gondolnunk rá. Ha az elváltozás multiplex, MEN-1 szindróma lehetősége merül fel. A magas inzulinszint mellett fokozott glukózebeépülés miatti hypoglykaemia rendszeres evésre

készíti a beteget, ami súlygyarapodáshoz vezet. A neuroglycopenia gyakran sok félreértéshez is vezető tünetegyüttese (zavartság, konvulzió, ataxia, bénulás, látási zavar stb.) főleg éhezéskor vagy fizikai terhelésre jelentkezik. Az alacsony vércukorszintet kísérő katekolamin-kiáramlás izzadást, tachycardiát eredményezhet.

Egészséges egyénben a glukózsint csökkenése az inzulinprodukciónak mérséklését vonja maga után, ez insulinoma esetén elmarad, és az éhezési próba során az inzulin-glukóz hányados 0,3 felett alakul. Inzulinrezisztencia esetén is magas a tört értéke, de a vércukorszint éhezés után sem csökken. A tolbutamid-dal serkentett inzulinelválasztás és az inzulinadással végzett C-peptid-szuppresszió vizsgálatára veszélyességük miatt csak ritkán kerül sor. Az UH és a CT korlátozott értékűek a diagnózisban, az endoszkópos és intraoperatív szonográfia, az MRI-technika, valamint a szelektív arteriográfia és a portális vénák inzulin szintjének mérése jelentik a legkorszerűbb lehetőségeket.

Pickwick-szindróma alatt kardiorespiratorikus insufficienciát értünk extrém obesitas kíséretében. Nem egységes az álláspont abban a tekintetben, hogy az alveoláris hipoventilláció az obesitas következménye, vagy a két elváltozás társulásáról van-e szó. Úgy tűnik, hogy inkább egy közös központi idegrendszeri anomália áll a háttérben. A szindróma a beteg aluszékonysága, cyanosisa és jellegzetes habitusa alapján könnyen diagnosztizálható.

Morgagni-szindómáról klimax körüli nőknél megjelenő úgynevezett „paraendokrin” tünetegyüttes jelentkezésekor beszélünk. Jellemző a hypothalamikus típusú, egész testre kiterjedő elhízás, a hypertostosis frontális kapcsolatra hozott fejfájás. Hypertonia, diabetes vagy csökkent glukóztolerancia és mérsékelt hirsutismus is fennállhat. Időnként pszichés zavarok is felléphetnek. A szindróma eredete és beillesztése a belgyógyászati betegségek rendszerébe polémia tárgyát képezi. A diagnózist oldalirányú koponya-rtg-felvétellel tudjuk biztosítani.

Növekedési hormon-hiány: A GH stimulálja a fehérjeszintézist, nitrogénretenciót okoz, fokozza a lipolízist, antagonizálja az inzulin hatását, és ezáltal rontja a glukóztoleranciát. Hatására fokozódik a lineáris csontnövekedés és az izomtömeg, megkevesbedik a hasi zsírszövet mennyisége, ugyanakkor Na-, K- és vízretencióhoz, valamint a szérum foszfát koncentrációjának emelkedéséhez is vezet. Hypothalamus/hypophysis betegségekben szenvedőkben (műtét, daganat, gyulladáshoz és infiltratív elváltozások – úgymint meningitis, abscessus, tuberculosis, sarcoidosis, hypophysitis, amyloidosis), trauma, szubarachnoideális vérzés, izotópkezelés után, illetve gyermekkorban kimutatott és kezelt GH-hiányt követően feltétlenül indokolt a GH-termelő képesség laboratóriumi megítélése. Ebből a célból inzulinintolerancia-tesztet vagy GHRH adását követő GH-szint-meghatározást

végezhetünk. Mindkét módszernél egészséges esetben 3 ng/ml feletti GH-értékeket várunk.

Policisztás ovárium szindrómában (PCO) komplex, nem minden részletében tisztázott hormonális és anyagcsere-zavarral állunk szemben. A tünetegyüttes legfontosabb összetevői a krónikus anovulációval kapcsolatban álló infertilitás, ami gyakran az ováriumok multiplex, cisztózus elváltozásával és hyperandrogenizmussal jár együtt. Metabolikus oldalról jellegzetes a viscerális típusú elhízás, a hyperinsulinaemia és inzulinrezisztencia, valamint hyperlipidaemia és hypertonia jelenléte is. A kép sok tekintetben hasonlít a metabolikus szindrómára, de PCO-ban legalábbis a tünetek egy része jóval korábban, már a pubertás idején, de mindenképpen a fiatal felnőttkorban jelentkezik, továbbá az inzulinrezisztencia és a hyperandrogenismus társulása igazából a PCO sajátossága. A laboratóriumi vizsgálatok közül a magas LH-szint, illetve LH-FSH arány, az emelkedett tesztoszteron-, DHEAS- és androsztendion-értékek, illetve a magas bazális inzulin koncentráció (ami orális glukóztérhelésre fokozott mértékű növekedéssel reagál) jellemző. Hüvelyi UH-vizsgálat lehet még segítségünkre.

Hypogonadismus fennállásakor is észlelünk zsírszövet-eloszlási eltéréseket. Az androgének extragenitális hatásai közül az erősebb csontozat, fejlettebb izomzat és vékonyabb szubkután zsírszövet emelhető ki számos egyéb, a maskulin habitus kritériumainak tartott jellegzetesség mellett. Eredettől függetlenül (hypo/hypergonadotrop hypogonadismus) a csökkent androgénszintek mellett egyfajta nőies alkatot, vastagabb bőr alatti zsírpárnát észlelhetünk fizikálisan. A diagnózis tisztázásához a megfelelő diszkrecióval történő kikérdezésen és fizikális vizsgálaton túl szükségesek lehetnek bizonyos hormonmeghatározások is (tesztoszteron, nemi hormon kötő globulin – SHBG –, LH és FSH). Egy-egy esetben androsztendion-, dihidrotesztoszteron-, dehidroepiandrosteron-, ösztrogén-, 17-hidroxi-progeszteron- és hCG-meghatározásokra, illetve a tesztoszteron hCG-vel, az LH-FSH GnRH-val és a GnRH klomifen-citráttal történő stimulációjára is szükség lehet. Szonográfias és aspirációs citológiai eljárások is igénybe vehetők a pontosabb diagnózis érdekében.

Madelung-zsírmag alatt a nyak bőr alatti zsírszövetének ismeretlen eredetű, diffúz hyperplasiáját értjük.

Dercum-betegség: Más néven adipositas dolorosa. Generalizált adiposittal jár, a bőr alatti zsírszövet visszatérő, nem szuppuratív gyulladásának enyhe variációjára.

Lipodystrophia progressiva: Ismeretlen eredetű zsírszövet-eloszlási zavar. A beteg felső testfele kifejezetten sovány, míg az alsó végtagokon zsírszövet-szaporodás észlelhető. Amenorrhoea és virilizációs tünetek kísérhetik.

Hízás szempontjából veszélyeztetett csoportok a pozitív családi anamnézisűek, a terhesek (a szexuál-

szteroidok megváltozott aránya), a menopauzába kerülők és a dohányzásról leszokók (az utóbbi két esetben számos pszichés tényező is szerepet játszik).

Elhízáshoz vezető gyógyszerek: fenotiazinok: triciklikus antipszichotikumok, amelyek gátló hatást fejtenek ki a dopamin (DA) -receptoron. Centrális támadásponttal fokozzák a táplálékfelvételt, és ezáltal növelik a testsúlyt. Orexigén hatásukban H_1 -receptor-blokkoló képességüknek is szerepe van. (Az erősen antihisztamin clozapin – Leponex – talán a leginkább hízáshoz vezető készítmény.) Néhány képviselőjük hypothalamo-hypophysealis szinten hatva cushingoid tüneteket okoz, és így vezet súlyfelesleghez. A csoport két általános ismert tagja a klorpromazin (Hibernal) és a haloperidol. A lítium (Liticarb) hypothyreosist okozó mellékhatása által vezet súlyfelesleghez.

Triciklikus antidepresszánsok (imipramin – Melipramin –, amitriptylin – Teperin): Az említett antipszichotikumokhoz hasonló mellékhatás-spektrummal rendelkeznek. Újabb képviselőik: clomipramin (Anafranil) és mirtazapin (Remeron).

Antiepileptikumok: A gyakran használt valproát (Convulex) esetében az elhízás oka ismeretlen. A carbamazepin (Stazepin, Tegretol) csoport fokozott antidiuretikus hormon felszabadulás által vezet vízretencióhoz és testsúlynövekedéshez.

Prazosin (Minipress): α_1 -receptor-bénítő antihipertenzívum, amely folyadékretenció révén okozhat súlyfelesleget.

Inzulin és szekretagógjai: A fokozott glukózbeépítés orexigén hatása nyilvánvaló.

Glükokortikoidok adásával iatrogén Cushing-szindróma hozható létre.

Antikoncipiensek: Az ösztrogéneknek a renin szubsztrát közvetítésével érvényesülő (fokozza az angiotenzinogén májbeli termelését) folyadékretináló hatása ismert.

Tireosztatikumok hatására az addig fokozott anyagcsere meglapul, a beteg pedig a megszokott nagyobb kalóriabevitelről nehezen áll át.

Béta-blokkolók tartós adása is testsúlynövekedéshez vezethet a szimpatikus aktivitás érvényesülésének csökkenése útján.

Az obesitas szövődményei

A BMI-érték emelkedésével a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának esélye exponenciálisan növekszik. 35 kg/m² érték felett a relatív kockázat 40-szeres.

Az abdominális zsírszövet sajátos anyagcsere-tulajdonságokkal rendelkezik. Nagyobb mértékben mobilizálja a zsírsavakat, amik azután fokozott mennyiségben kerülnek a májba és az izomzatba. Hatásukra csökken a vázizomzat glukózfelhasználása, a májsejtekben pedig nő a glukóz- és trigliceridképzés mértéke. Fokozódik továbbá a hepatocyták inzulinrezisz-

tenciája, csökken az inzulin lebontásának mértéke és a HDL-koleszterin termelődése. A magas szabadzsírsav-szint egyenes következménye a máj zsíros degenerációja, a steatosis hepatis megjelenése.

Az obes egyénben a felszaporodott zsírtömeg ellátása nagyobb keringő térfogatot tesz szükségessé, ugyanakkor a zsírszövet sűrű érrendszere fokozza a perifériás ellenállást, és a kezdeti paraszimpatikus túlsúly után bizonyos fokú szimpatikotonia is jellemző az obesitasra. Ezen hatások eredőjeként törvényszerű a hypertonia jelentkezése és egyúttal a szívizomzat terhelésének jelentős fokozódása. A hypertonia és a Na- és Ca-koncentráció inzulinrezisztencia miatti intracelluláris növekedése a simaizom-kontraktilitás erősödéséhez és ezáltal a vaszkuláris rezisztencia további fokozódásához vezet.

A fokozott szabadzsírsav- és trigliceridkoncentráción túl a „small dense” LDL aránya is nő a már említett HDL-szint-csökkenés mellett, tehát úgynevezett aterogén dyslipidaemiával állunk szemben. Gyakran találkozunk hyperuricaemiával is az obes betegeknel. Minden tényező együtt van tehát ahhoz, hogy az elhízás a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás egyik alapvető kockázati tényezője legyen.

Megjegyzendő, hogy a perifériás típusú obesitas az elmondottakkal szemben inkább vénás keringési eltérésekhez, mechanikus, degeneratív mozgásszervi elváltozásokhoz vezet, illetve esztétikai problémákat okoz.

Az endokrin rendszer részéről obesitasban az ACTH- és kortizolszekréció fokozódását, a növekedési hormon termelésének csökkenését látjuk. Csökken továbbá a nemi hormont kötő fehérje, az SHBG és a progeszteron, valamint férfiakban a tesztoszteron szintje.

Elhízott egyéneknél nagyobb gyakorisággal fordul elő cholelithiasis, az egészséges súlyúakhoz képest pedig gyakrabban jelentkeznek különböző daganatok, úgymint emlő-, endometrium- és prostatacarcinoma, valamint az egyre nagyobb népegészségügyi problémát jelentő kolorektális malignus folyamatok.

Külön említést érdemel, hogy elhízottak körében egyértelműen nagyobb a szervezet oxigenizációját rontó és ezért több szempontból is komoly kockázati tényezőként értékelendő alvási apnoe gyakorisága. Ennek hátterében a felszaporodott zsírszövet miatt gátolt hasi és mellkasi légzés, a garat körül mechanikus akadályt okozó nyaki zsírtöbblet és garatizom-reményesség áll. Feltételezhető továbbá egyelőre még nem pontosan tisztázott, központi idegrendszeri eltérés kóroki szerepe is.

A kezelés lehetőségei

A sikeres testsúlycsökkentésnek több támadáspontúnak kell lennie. Szükséges az energiabevitel és raktározás mérséklése, valamint az energialeadás fokozása is. Bár a visszafogott kalóriabevitel alapvetően fontos,

az úgynevezett nulladiéta a vázizomzatot és a szív-izomsejteket is érintő katabolizmus miatt hátrányos, sőt veszélyes is lehet (ritmuszavarok).

(A kalóriaszükséglet megítélésére egyébként az úgynevezett Owen-formula használható, amely figyelembe veszi a nemet, a testsúlyt és az életmódot egyaránt. Férfiak esetében minimum 1300 kcal-val, nőknél 1000 kcal-val kell számolnunk.) A túl intenzív és szinte törvényszerűen későbbi visszahízással járó fogyókúra szintén nem javasolt, mivel hullámzóan változó, instabil anyagcsereállapothoz vezet. Szerencsére a morbiditási kockázat szempontjából fontosabb vizsceláris zsírszövet jobban reagál a diétás kezelésre, mint a gluteális elhelyezkedésű adipocyták. Tájékoztató adat, hogy 1 kg-nyi testsúlycsökkenéshez 7500 kcal leadása szükséges, tehát heti 1 kg-os súlycsökkenés napi 1000 kcal energiadeficitet tételez fel.

Általánosságban tanácsolható, hogy az összkalória-bevitel legfeljebb 30%-a legyen zsír, 58%-ot tegyen ki a szénhidrátok aránya (lehetőleg komplex formában), és a fehérjék részesedése így körülbelül 12%-nak adódik. Napi legalább 35 g élelmi rost bevitelére szükséges, ami a teltségérzet fokozásával mérsékli az étvágyat, és egyben csökkenti a szénhidrát és zsírnemű anyagok felszívódását, mivel ezeket részben megköti.

A testmozgás fokozása szükséges és ésszerű eszköze a fogyókúrának, de tudatában kell lennünk annak, hogy érdemi energialeadás csakis rendszeres és sportértékű fizikai aktivitástól várható. Példaként ide kíváncsodik, hogy fél kg-nyi zsírtömeg leadásához körülbelül 6 km séta vagy több mint három óra kocogás szükséges.

A hatóságilag jóváhagyott gyógyszeres kezelés lehetőségei közül elsőként a centrálisan ható sibutramin (Reductil 10, ill. 15 mg-os kapsz.) említhető meg. A szer gátolja a noradrenalin és a szerotonin újrafelvételét, jóllakottságérzést okoz, és termogenetikus hatása is van. A perifériásan ható, lipázgátló tulajdonságú orlistat (Xenical 120 mg-os kapsz.) a trigliceridhez hasonló szerkezetű, és kötődve az enzim aktív centrumához gátolja a zsírok glicerinnre és zsírsavakra történő bomlását. Hatására a táplálékkal bevitt zsírok körülbelül harmada a széklettel emésztetlenül ürül. Mindkét szer széleskörű alkalmazásának gátját képezi a készítmények magas ára.

A közeli jövő ígéretei közé tartozik a melanokortin MC4-receptor-agonista MSH fragment (gondoljunk az utóbbi táplálékfelvételt csökkentő hatására) és az anabolikus hatású neuropeptid NPY receptorális antagonistáinak várható bevezetése. Az igazoltan fokozott táplálékfelvételt indukáló, hypothalamikus lokalizációjú endokannabinoidok CBI receptorát

gátló rimonabanthoz komoly remények fűzhetők. A kolecisztokinin (CCK) gyomorürülést gátló és táplálékfelvételt csökkentő hatásából kiindulva a CCK-receptorokra ható szerek közül is jó eredmény várható.

További terápiás lehetőségek még az eddigiek sikertelensége esetén az intragasztrikus ballon kezelés, morbid obes betegeknek, különösen már rövid távon is kockázatot jelentő társbetegségek fennállásakor a ghrelin gátlása által étvágycsökkentő hatású horizontális és vertikális gasztroplasztika vagy a laparoszkópos gyomorszűkítő műtét.

Az eredményes fogyókúrát követően megmaradó szöveti elváltozások szükség esetén plasztikai megoldásokkal korrigálhatók.

Összegzés

Az obesitas nagy prevalenciájú, krónikus, progresszív kór állapot, és mint ilyen egy életen át tartó gondozást tesz szükségessé. Ugyanakkor szembe kell néznünk azzal a ténnyel, hogy az elhízásellenes kezelés hosszú távú hatásossága még sok tekintetben megoldatlan probléma. Ennek hátterében az obesitas krónikus, az életet végig kísérő jellege felismerésének hiánya, szocioökonómiai vonatkozások és számos társuló megbetegedés (kardiovaszkuláris, respiratorikus, mozgásszervi, emésztőrendszeri, endokrinológiai és neuropszichiátriai) állnak. Az utóbbiak kezelésére alkalmazott gyógyszerelés nem egyszer az eredményes fogyókúra ellen hat.

További gátat jelentenek még az egészségügyi személynzet speciális, ilyen irányú képzésének hiányos volta, a nem megfelelő sajtónyilvánosság, bizonyos hiedelmek-attitűdök és a terápiás lehetőségek nem kellő elérhetősége is szerte a világon.

Ezen akadályok felismerése, az ellenük való küzdelem vezethet csak az elhízott betegek oly gyakori önértékelési zavarainak megszüntetéséhez, jobb és tartósabb együttműködéséhez és ezzel az obesitas kezelésének hosszú távú sikerességéhez.

Irodalom

- **Flier JS, Flier EM:** Obesity. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw Hill Edition, 2005; 422.
- **Kaila B, Raman M:** Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. Can J Gastroenterol 2008; **22(1)**: 61-68.
- **Mauro M, Taylor V, Wharton S, Sharma AM:** Barriers to obesity treatment. Eur J Intern Med 2008; **19(3)**: 173-180.
- **Orzano AJ, Scott JG:** Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence-based review. The Journal of the American Board of Family Practice 2004; **17**: 359-369.
- **Tulassay Zs (szerk.):** A belgyógyászat alapjai. Medicina, 2007; 1603-1611.

MELLKASI FÁJDALOM ELKÜLÖNÍTŐ KÓRISMÉJE

Dr. Andréka Péter

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet

Szív- és nagyéredetű mellkasi fájdalom

A szíveredetű mellkasi fájdalom elkülönítése a mellkasi fájdalmat okozó egyéb eltérésektől feltehetően az egyik leggyakoribb és talán legnehezebb kardiológiai feladat, hiszen döntésünkkel számos invazív és költséges vizsgálóeljárásnak tehetjük ki a betegeket. A differenciáldiagnózist sokszor igen nehézé teszi, hogy igazi anginás betegek is viszonylag gyakran előfordulnak a mellkasi fájdalmat okozó egyéb eltérések is (1. táblázat).

Angina pectoris

Angina pectorisnak (latin, angere = szorítani, fojtani, pectus = mell) vagy stenocardianak (görög, stenosis = szűk, cardia = szív) a szívizom ischaemiája által kiváltott mellkasi fájdalmat nevezzük. Az oxigénhiány természetesen létrejöhet az oxigénkínálat csökkenése (pl. ischaemiás szívbetegség vagy coronariaspazmus) vagy az oxigénigény jelentős megnövekedése (extrakardiális okok: anaemia, láz, hypoxia, hyperthyreosis, hypovolaemia, magasságbetegség, szén-monoxid-mérgezés, methaemoglobinaemia; kardiális okok: kifejezett tachycardia vagy bradycardia) révén még ép coronariarendszer esetén is. A bal kamra hypertrophiájával járó megbetegedésekben (hypertonia, hypertrophiás cardiomyopathia, aortastenosis) szintén gyakran jelentkeznek angina pectorisnak megfelelő mellkasi fájdalom.

A névadó Heberden első, 1772-es, leírása már meglehetősen pontosan jellemezte a fájdalmat, bár azóta ismereteink sokat gyarapodtak. Az anamnézis felvétele kapcsán koncentrálnunk kell a fájdalom jelentkezésének módjára, lokalizációjára, kisugárzására, jellegére, időtartamára, megszűnésének körülményeire és a kísérő tünetekre.

A jelentkezés módja szerint megkülönböztetünk effort angina pectorist, amit fizikai terhelés vált ki. Stabil az angina pectoris, amíg a mellkasi fájdalom következetesen azonos terhelés hatására jelentkezik. Gyakran találkozunk azzal a panasszal, hogy amíg a séta kiváltja a mellkasi fájdalmat, addig a sík terepen végzett nyugodt kerékpározás nem. Ennek az az oka, hogy a kerékpározás kisebb fizikai megterhelést jelent, mint a séta. Előfordul, hogy az effort angina csak a közvetlenül pihenés után végzett munkára jelentkezik és később nem (first effort vagy warm-up angina pectoris). A jelenség létrehozásában az ischaemiás prekon-dicionálásnak tulajdonítunk szerepet. Az anginás mellkasi fájdalom kiváltásában fontos szerepe lehet még

az emocionális stressznek, egy nagyobb étkezésnek vagy a hidegbe történő kilépésnek. Ismeretes, hogy a dohányzás anginás betegen rohamot válthat ki, de leír-tak vizelet alkalmával megjelenő mellkasi fájdalmat is. Az utóbbi idők egyik fontos felfedezése a „linked angina”, aminek a nyelőcső disztális részébe jutó savas reflux által kiváltott igazi anginás mellkasi fájdalmat nevezzük. Az utóbbi időben igazolták, hogy a nyelőcső disztális részébe került sósav jelentősen csökkenti a coronariarendszer vérátáramlását azokban a betegek-ben, akikben vagy coronariabetegség, vagy metaboli-kus szindróma igazolódott. Az a tény, hogy szívtransz-plantáción átesett betegeknél elmarad a nyelőcsőbe jutott sósav coronariaátáramlást csökkentő hatása azt igazolja, hogy reflex mechanizmusról van szó.

A nyugalomban vagy egyre kisebb terhelésre jelentkező, hosszabb, intenzívebb mellkasi fájdalmat instabil anginának vagy – az új nomenklátúra szer-int – akut coronaria szindrómának nevezzük. Itt kell megemlítenünk az ST-elevációval járó, gyakran kam-rai ritmuszavar által kísért Prinzmetal- vagy variáns anginát is. A háttérben ebben az esetben coronaria-spazmus állhat, ami általában szintén nem az egész-séges, hanem a meszes coronariákat érinti.

Az anginás mellkasi fájdalom típusosan retroszter-nális, de a betegek egy részében a mellkas mindkét felét érintheti, bár időnként csak bal oldalon, rit-kábban csak jobb oldalon jelentkezik. Általában egy

1. táblázat. A mellkasi fájdalom okai

Kardiológiai okok:	Gastroenterológiai okok:
• Szívizominfartus	• Gastrooesophagealis reflux
• Angina pectoris	• Oesophagusspazmus
• Pericarditis	• Duodenális/ventrikuláris ulcus
• Aortadissectio	• Pancreatitis
• Szívelégtelenség okozta májtok-feszülés	• Epekövesség
• Pulmonológiai okok:	Egyéb:
• Pulmonális embólia	• Interkosztális neuralgia
• Pneumothorax	• Tietze-szindróma
• Pleuropneumonia	• Bornholm-betegség
• Pleuritis	• Lépinfartus
Szont- és izomeredetű fájdalom:	• Szubfrenikus abscessus
• Szegycsont- vagy bordatörés	• Herpes zoster
• Spondylarthrosis	
• Periarthritis humeroscapularis	

nagyobb, egy-két tenyérnyi, területet érint és a pontos helyét nehéz megmondani. Ha a beteg egy ujjal pontosan meg tudja határozni a mellkasi fájdalom helyét, az rendszerint nem angina, sokkal valószínűbb, hogy az ilyen fájdalom mozgásszervi eredetű. Atípusos esetekben az angina bal kari, bal lapocka tájéki, epigasztriális, nyaki vagy esetleg bal oldali állkapocsfájdalom képében is jelentkezhet, mellkasi fájdalom nélkül.

Típusosan a fájdalom kisugárzik a bal vállba és a bal kar ulnaris oldalán keresztül a gyűrűsujjba (digitus cordis), de kisugározhat a nyak felé, a bal mandibuláris régióba, az epigastriumba, ritkán a jobb vállba. A fájdalom alatt ezek a területek hyperaesthesiások vagy zsibbadtak, paraesthesiások lehetnek. Nem jellemző a mandibula feletti vagy az epigastrium alatti területekre való kisugárzás.

A típusos anginás fájdalom fokozatosan, néhány perc alatt éri el a maximumát. A fájdalom jellege szorító, markoló, égő, nyomó, de nem szokott szűrés-szerű lenni. Mély belégzés és a testhelyzet változtatása nem befolyásolja. A fájdalom intenzitása terjedhet az egészen enyhe, nyomó érzéstől a heves, markoló szorításig. A nagy fájdalom idején a beteg többnyire sápadt, az addig végzett tevékenységét abbahagyva mozdulatlanra mered, kezeit ökölbe vagy a mellére szorítja, felületesen lélegzik.

A típusos anginás mellkasi fájdalom rendszerint 2–10 percig tart. A nagyon rövid, néhány másodperces mellkasi fájdalom általában nem angina. A típusos, de 20 percnél hosszabb, esetleg nyugalomban jelentkező mellkasi fájdalom már az akut coronaria szindrómára jellemző. Az órákig tartó, típusos mellkasi fájdalmat szívizominfarctus okozhatja.

A típusos anginás mellkasi fájdalom pihenésre vagy sublingualis nitrátra 2-3 perc alatt szűnik. Az azonnal megszűnő mellkasi fájdalom nem jellemző. A 10 perc után sem enyhülő mellkasi fájdalom általában nem krónikus stabil angina, ebben az esetben már akut coronaria szindrómára, szívizominfarctusra, esetleg extrakardiális eredetre kell gondolnunk. Differenciáldiagnosztikai problémát okozhat, hogy a nyelvcsőspazmus által kiváltott mellkasi fájdalom is csökkenhet nitrátra.

Az anginás mellkasi fájdalmat gyakran kíséri verejtékezés, hányinger, hányás, kifejezett fulladás. A beteg többségénél a roham alatt megsemmisülés-érzéssel társuló halálfélelem is jelentkezik. Főleg idős betegeknél az effort dyspnoe – mellkasi fájdalom nélkül is – fontos tünete lehet a koszorúérbetegségnek, és anginaekvivalensnek tekinthető. Oka az ischaemiás roham alatt megemelkedő bal kamrai töltőnyomás lehet.

A típusos angina pectoris jellemzői:

1. retroszternális fájdalom vagy diszkomfort,
2. a panaszt terhelés vagy emocionális stressz váltja ki.
3. nyugalomban vagy nitrát hatására a fájdalom 2-3 perc alatt megszűnik.

Atípusos angina pectoris esetén a három jellemzőből csak kettő van jelen. Extrakardiális mellkasi

fájdalom esetén a jellemző panaszok közül csak egy, vagy egy sincs jelen.

Pericarditis

Általában az akut pericarditis is erős mellkasi fájdalommal jár, bár a rheumatoid arthritist kísérő pericarditis leggyakrabban fájdalom nélkül, csak mellkasi diszkomfort képében jelentkezik. A fájdalom oka a pericardium, a szomszédos pleura, a nervus phrenicus vagy az epikardiális coronariákat kísérő szimpatikus idegek gyulladása, esetleg a pericardium lemezeinek szálagos összenövése és dörzsölődése lehet. A mellkasi fájdalom általában hosszan tartó, szűrő jellegű, ami belégzésre, köhögésre élesen, késszűrés-szerűen erősödik. Időnként a betegek dörzsölésszerű fájdalomról számolnak be. A pericarditises eredetű mellkasi fájdalmat a mellkas mozgásai fokozhatják. Pericarditis esetén típusosan a mellkasi fájdalom felülve és előre hajolva enyhül. A fájdalom kisugárzásának típusos lokalizációja a musculus trapezius széli része, de kisugározhat az egyik vagy mindkét vállba, az állkapocsba, a bal lapocka területére vagy esetleg az epigastriumba.

Perikardiális fluidum jelentkezése esetén a mellkasi fájdalom megszűnhet, mert a pericardium fal és zsigeri lemezei eltávolodnak egymástól.

Aortadissectio

Aortadissectiónak nevezzük az aorta intimájának berepedésével járó kórállapotot, aminek során a bejutó nagy nyomású vér a media területén hosszanti irányú repedést hoz létre, kialakítva egy valódi és egy állument az aortán belül. A kórképre hirtelen kezdődő, óriási fájdalom a jellemző, ami általában azonnal eléri a maximális intenzitását. A fájdalom tépő, hasító, ritkábban éles, szűrő jellegű. Nagyon jellemző lehet a kórképre, ha a fájdalom az aorta lefutása mentén migráló jellegű, azaz követi a progrediáló dissectiót.

A fájdalom lokalizációja segíthet a dissectio helyének megállapításában. Ha csak mellkasi fájdalom jelentkezik (vagy a legerősebb fájdalom mellkasi), a betegek több mint 90%-ánál a dissectio csak az aorta ascendens érinti. Abban az esetben, ha a fájdalom csak lapocka tájéki (vagy a legerősebb fájdalom lapocka tájéki), a betegek több mint 90%-ánál a dissectio csak az aorta descendens mellkasi szakaszát érinti. A nyak, a torok, az állkapocs és az arc fájdalma az aortaív érintettségére utal, a hát, a has és az alsó végtagok fájdalma pedig az aorta descendens érintettségét vetik fel.

Komoly differenciáldiagnosztikai problémát okozhat, hogy a coronariaszajadékok érintettsége anginás mellkasi fájdalommal is járhat. A mellkasi fájdalommal együttesen neurológiai tünetek jelentkezése az arteria carotisba vagy carotisokba terjedő dissectióra utal, a két felső végtag közötti pulzus- vagy vérnyomás-különbség pedig az arteria subclavia vagy subclaviák érintettségének lehetőségét veti fel.

AMYLOIDOSIS

Dr. Múzes Györgyi

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az amyloidosis általánosságban az érintett fehérjék (tercier) térszerkezetében bekövetkező (kóros) strukturális változás következménye, mely a különböző szervekben és szövetekben (elsősorban az extracelluláris térben, de olykor intracellulárisan is) oldhatatlan amiloidfibrillumok lerakódását eredményezi. A prekursor molekula biokémiai jellemzőitől függően a fibrillumok lokálisan vagy szisztémásan deponálódnak, olykor nyilvánvaló klinikai következmények nélkül, máskor súlyos kórformákat okozva. Az amiloidfibrillumok azonos másodlagos konformációval és sajátos ultrastruktúrával rendelkeznek. A betegség folyamatosan változó osztályozása a prekursor és a képződő amiloid fehérjék alapján történik, klinikailag pedig szisztémás és lokalizált formák különíthetők el. A generalizált forma háttérben elhúzódó fertőzés (pl. tbc, lepra, osteomyelitis, bronchiectasia), autoimmun- és egyéb idült gyulladásos állapotok (pl. rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, Crohn-betegség), rosszindulatú daganatok, genetikai vagy iatrogén eredet állhat, míg a lokalizált és az ún. szerv-limitált amyloidosis elsősorban az öregedés folyamatával, valamint a cukorbetegséggel függ össze. A kétségtelen biokémiai és klinikai eltérések ellenére a különféle amyloidosis-típusok patofiziológiai háttere számos tekintetben azonos. Így valamennyire jellemző a prekursor fehérje emelkedett koncentrációja, a sajátos genetikai háttér, a fibrillumok károsodott proteolízise, és az extracelluláris mátrix eltérései. A heterogén betegségecsoport rendszerezésére vonatkozó legutóbbi ajánlást a Nemzetközi Amyloidosis Társaság 2007-ben fogalmazta meg. Az egyes kórformák előfordulási gyakorisága lényegesen változott az elmúlt évtizedekben. Míg az 1970/80-as években az AA/AL arány 1:0,6 – 1:3 között ingadozott (és háttérbetegségként főleg pyogen fertőzést vélelmeztek), addig 1990 óta az AA/AL arány 1:17 – 1:38-ra módosult. (A jelentős eltérés az idült fertőzések csökkenő számára, valamint az AL-forma intenzívebb felismerésére vezethető vissza.)

Szisztémás amyloidosisformák

Könyvülánc amyloidosis (AL): A szisztémás amyloidosisok között leggyakoribb az AL forma (ún. primer idiopathiás és myeloma-asszociált amyloidosis), ahol a fibrillumok monoklonális immunglobulin könnyvülánc fragmentumból épülnek fel. Myeloma a betegek <20%-ában fordul elő, míg fennmaradó

hányaduk egyéb monoklonális gammopathiában, könnyvülánc-betegségben vagy éppen agammaglobulinaemiában szenved. Amyloidosis a myeloma multiplexben szenvedő betegek 15–20%-ában igazolható. A csontvelői plazmasejt-dyscrasia, a monoklonális sejt-populáció jelenléte folyamatos λ/κ -könyvülánc vagy immunglobulin-fragmens képződéséhez vezet, amely – együttesen a károsodott proteolízissel – AL amyloidosist eredményez. A $\lambda:\kappa$ arány általában 2:1, míg a normál immunglobulinszintézisre, valamint myelómára éppen a fordítottja érvényes.

Amiloid-A amyloidosis (AA): Az AA amyloidosis (szekunder, reaktív vagy szerzett forma) elsősorban krónikus gyulladásos állapotok (elhúzódó infekciók, autoimmun és daganatos betegségek) következményeként lép fel. A gyulladás akut fázis reakciója során a citokinek közül főleg a TNF- α és az IL-1 β stimulálja a májban az amiloid-A termelését. Ritkán az AA-protein genetikai háttérű, familiáris depozíciója is előfordulhat az ún. hereditér periodikus láz szindrómában. (Az idetartozó kórképek a familiáris mediterrán láz, a TNF-receptor-asszociált periodikus láz-szindróma, a Muckle-Wells-szindróma és a familiáris hideg urticaria.)

Hereditárius amyloidosis: A számos ismert (többnyire szisztémás megnyilvánulású) familiáris amyloidosis-forma háttérben a fehérjeszerkezet változását és fibrillumképződést eredményező génmutáció állhat. A hereditér kórképek az AL amyloidosishoz képest ritkábban fordulnak elő. A következő proteinprekursor- és amyloidosis-altípusok különíthetők el: transztiretin (ATTR), apolipoprotein A1/A2 (AApoA1/A2), cisztatin C (ACys), gelsolin (AGel), fibrinogén α -lánc (AFib), lizozim (Alys). Bár a mutáns fehérjék a születéstől jelen vannak, mégis tünetek általában csak a 3.-4. évtizedben jelennek meg. A szerteágazó klinikum többnyire neuropathia, nephropathia, cardiomyopathia, dementia formájában manifesztálódik. Az ATTR a leggyakrabban mutatózó familiáris kórforma. Az első ismert mutáció a 30. pozícióban metionin/valin cserének felelt meg (V30M), de azóta már >80 TTR variánsot igazoltak. Klinikailag a V30M mutáció 30–50 éves korban kezdődő progresszív polyneuropathiát, ortosztatikus hypotoniát, míg a T60A – idősebbekben – a polyneuropathia mellett súlyos cardiomyopathiát is eredményez. AApoA1-nél az egyes variánsok (főleg a G26R, W50R, L60R, L75P, L90P, L174S) elsősorban perifériás neuropathia formájában mutatkoznak. Az AApoA2 altípus-

nál dominál az amiloid-nephropathia. AGel mutáció (D187N, D187Y) esetén a kezdeti cornea-dystrophia és a kraniális neuropathia a lefolyás során perifériás neuropathiával, disztrofiás bőrtünetekkel is társul. Az Alys variánsnál főként nephropathiával kell számolni. Az AFib forma ún. hereditær nem-neuropathiás amiloid-nephropathiának felel meg.

A β 2M-amyloidosis: A hosszan tartó hemodialízis-kezelést követően fellépő, súlyos csont-ízületi eltérésekhez vezető amyloidosis esetében a fibrillumok a szérumban kóros mennyiségben felszaporodó β 2-mikroglobulinból épülnek fel.

Lokális amyloidosisformák

Polipeptid hormon eredetű amyloidosis: Amiloiddepozitumok gyakran kimutathatók hormontermelő szövetekben és daganatokban. Hereditær amiloid szindrómában, a pajzsmirigy medulláris carcinomájában az amiloid kalcitoninból (Acal) áll. Idősebb korban a hypophysisben nem ritka a prolaktin-eredetű amiloid (APro) lerakódása. Amilin, vagyis szigetsejt amiloid polipeptid (AIAPP) 2-es típusú diabetesben a betegek közel 90%-ában, valamint insulinomában is deponálódik. A molekula valószínűleg hozzájárul a β -sejt-funkció károsodásához.

Kardiovaszkuláris amyloidosis: Az ateromatózus plakkokba AApoA1, az aorta tunica mediájába AMed (amiloid medin, mely a simaizom laktadherinjéből származik), a pitvarokba pedig AANF (amiloid átrialis nátriuretikus faktor) rakódhat le, és ezzel valamennyi formában kardiális elégtelenségre hajlamosít.

Alzheimer-kórral társuló amyloidosis: Alzheimer-kórban, sőt Down-szindrómában is az agyi erek falában, a kognitív centrumok microglia-állományában, a degeneratív (senilis) neuronplakkokban nagy mennyiségű β -amiloid protein (A β) (esetleg tau fehérje [ATau]) igazolható. A prekuzormolekulát (A β PP) érintő mutációk és az Alzheimer-kór familiaritása között szoros összefüggést feltételeznek.

Prionbetegségek: A neurodegeneratív kórképek adott csoportjával, az ún. átvihető spongiform encephalopathiával asszociálódó prionok a fertőző fehérjék sajátos családját képviselik. Humán vonatkozásban a kuru, a Creutzfeldt–Jacob-betegség, a Gertsman–Straussler–Scheinker-szindróma és a fatális familiáris insomnia sorolható ebbe a csoportba. A betegségek átvitele speciális, már amiloidfibrillum sajátosságú vagy éppen azzá konvertálódó prion protein variáns (APrP) révén valósul meg.

Klinikai tünetek

Az amyloidosis nem egységes betegség, klinikai megnyilvánulásai a jellegzetes fehérje biokémiai termélete, szöveti tropizmusa alapján rendkívül szerteágazóak lehetnek. Az AA és AL szisztémás formáiban

gyakran proteinuria az első tünet, míg a hereditær kórképekben a perifériás neuropathia. AA és AL amyloidosisra az organomegalia is jellegzetes lehet, (főként a májat, vesét, lépét, szívet érintően), míg a hereditær kórképekben általában nem fordul elő.

A veseérintettség, mely többnyire irreverzibilis, az enyhe proteinuriától a súlyos nephrosisig terjedhet, és idővel többnyire végzetes kimenetelű. A hypertonia ritka, ez alól csak a hosszú ideje fennálló amyloidosisformák jelenthetnek kivételt. Renális tubuláris acidosis és vesevéna-trombózis is előfordulhat. Az amiloid lokális lerakódása az uretert és a hólyagot is érintheti. A kardiális amyloidosis cardiomegaliával, cardiomyopathiával társul, és jórészt befolyásolhatatlan szívelégtelenséghez vezet. A myocardium mellett amiloiddepozíció az endocardiumot, a billentyűket és a pericardiumot is érintheti. Bár a perikardiális fluidum ritka, gyakori dilemma a konstriktív pericarditis vs. restriktív cardiomyopathia elkülönítése. Az EKG-n low voltage, atrio- és intraventrikuláris vezetési zavar, különböző fokú blokkok, változatos aritmiaák jelentkezhetnek. Echokardiográfia során kicsiny vagy normális méretű bal kamra mellett a fal szimmetrikus megvastagodása, a septum hypokinesise látszik, míg 2D vizsgálatkor jellemző lehet az infiltrált részletek diffúz hiperreflektivitása, az ún. „granuláris csillogás”. Kardiális amyloidosis gyakori a szisztémás AL és a familiáris típusokban, de az AA csoportban szinte alig fordul elő. A lokalizált formák közül az AANF a pitvarokat, míg az AMed az aortát károsíthatja. Idegrendszeri eltérésként perifériás neuropathia, ortosztatikus hypotonia, sphincter-diszfunkció a heredofamiliáris formákra jellegzetes. A kraniális idegek általában megkíméltek, károsodásukat főleg az AGel típusban írták le. Karpális alagút szindróma szinte valamennyi amyloidosis-változatban kialakulhat, mégis főként az AL és az A β 2M csoportra jellemző. AL amyloidosis a nazális sinusokat, a géget és a tracheát is involválhatja, de az esetek közel 30%-ában elsősorban pulmonális manifesztációt eredményez, következményes ventilációzavarral. Gyomor-bél rendszeri érintettség valamennyi szisztémás formában gyakori, az egyes szervekben kimutatható direkt amiloidlerakódásnál éppúgy, mint az autonóm idegek amiloidinfiltrációjával kísért másodlagos eltéréseknél. A tünetek többnyire fekélyképződésben, obstrukcióban, felszívódási zavarban, hasmenésben, fehérjevesztésben, vérzésben nyilvánulnak meg. Primer- és myeloma-asszociált AL-formákban az amiloid jellemzően a nyelvben is deponálódik, de macroglossia nem mindig alakul ki. A GI rendszer amyloidosisa a szekunder/reaktív AA típusban is előfordulhat. Bár a hereditær ATTR forma kivételével gyakori a hepatomegalia, a májérintettség, mégis májfunkciós eltérés (főként fokozott SAP/GGT) általában csak a késői stádiumban lép fel. A lép amyloidosisa jellemzően nem társul hyperspleniával. Primer AL amyloidosisban különösen jellemzők lehetnek a bőrtünetek,

melyek nem viszkető, puhább tapintatú papula vagy plakk formájában mutatkoznak, különösen a hajlatok, az arc és a nyak bőrén. Bár amiloiddepozíció a pajzsmirigyet (és alkalmanként az egyéb belső elválasztású mirigyeket is) érintheti, mégis ritka a valódi endokrin funkciókárosodás. Lokális amiloidinfiltráció azonban szinte mindig kísérő tünete a medulláris pajzsmirigy-carcinomának, de a mellékvesében és a hypophysisben is kialakulhat. A pancreas β -sejt-amiloid (AIAPP) 2-es típusú diabetesre jellegzetes, és bizonyítottan elősegíti a szigetsejt-funkció károsodását. Amiloiddepozíció az ízületeket, a synoviumot és a porcot többnyire csak ritkán, pl. az A β 2M formában károsítja. Ún. amiloid-arthritis főleg az AL változatban fordul elő, és számos tekintetben emlékeztet a rheumatoid arthritisére. Az izmok amiloidinfiltrációja pseudomyopathiához vezethet. Jellemző tünete lehet az ún. vállövi jel.

Diagnózis

A képekalkotó diagnosztika (egyre szélesebb spektrumú) elemeivel feltárható részletes morfológiai elváltozások között nincsen amiloidinfiltrációra egyértelműen specifikusnak tartható elváltozás. A kórkép felismeréséhez elvben nélkülözhetetlen, hogy a beteg észlelésekor számoljunk lehetséges fennállásával. Egyértelmű diagnózishoz csak hisztológiai vizsgálat vezethet. A megfelelő szövetminta szokványos hematoxin-eozin festésekor az amiloiddepozitumok eozinofil festődést, míg kristályibolyával metakromáziát mutatnak. Amiloid jelenlétére utal, ha a minták a kongóöröst megkötik, ami polarizált fényben típusos almazöld színű kettőstörést eredményez. Elektronmikroszkóp alatt az amiloid jellemzően finom fibrilláris struktúrájú. Szisztémás amyloidosis gyanújakor biopsziás mintavételre mindenekelőtt a has szubkután zsírszövege, a rectum- és a szájnyálkahártya, a n. suralis, a csontvelő, esetleg a vese, (ritkán az endomyocardium) jöhet szóba. Az amiloid kimutatása után a következő lépcső a jellemző protein pontos biokémiai azonosítása (szérum és immunoelektroforézis, immunfixáció, immunhisztokémia, DNS- és fehérjevizsgálatok, mutációanalízis segítségével).

Kezelés

A szisztémás amyloidosis általában lassan progrediáló, kezelés nélkül fatális megbetegedés. Az átlagos túlélés AL amyloidosis esetén kb. 12 hónap, míg a familiáris formáknál kb. 7–15 év. Kezelése máig megoldatlan. A terápia elméletileg

1. a prekursor fehérje termelésének csökkentésére,

2. az amiloidfibrillumok lerakódásának gátlására, és
3. a már meglévő depozitumok lízisének vagy mobilizációjának elősegítésére irányulhat, de a hereditér kórképeknél a génmanipuláció jövőbeni szerepével is számolni lehet.

A gyakorlatban az AL formában kombinált kemoterápia (elsősorban melphalan + kortikoszteroid, esetleg dózis-intenzív melphalan-kezelés, olykor thalidomid, bortezomib) ajánlott, de allogén és autológ (össejt-) csontvelő-transzplantáció is szóba jön. Familiáris ATTR amyloidosisban a mutáns fehérjeszintézis májtranszplantációval korrigálható, de renális érintettség esetén is mérlegelhető a vesetranszplantáció. Az AA amyloidosis terápiajában alapvető eleme a kiváltó (primer) kórkép megfelelő kezelése. A kolchicin hatékonyságát elsősorban familiáris mediterrán láz esetében igazolták. Hasonlóképpen az amiloidlerakódás mértéke az egyre inkább elterjedő célzott biológiai kezeléssel, vagyis monoklonális anticitokin (TNF/IL-1) antitestek alkalmazásával is csökkenthető.

Irodalom

- Ebert EC, Nagar M: Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 776-787.
- Gertz MA: The classification and typing of amyloid deposit. *Am J Clin Pathol* 2004; **191**: 794-800.
- Hazenberg BP, van Gasteren H, Bijzet J, et al.: Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis. *Neth J Med* 2004; **62**: 121-128.
- Jeyashekar NS, Sadana A, Vo-Dinh T: Protein amyloidose misfolding: mechanisms, detection, and pathological implications. *Methods Mol Biol* 2005; **300**: 417-435.
- Kholova I, Niessen HW: Amyloid in the cardiovascular system. *J Clin Pathol* 2005; **58**: 125-133.
- Lachmann HJ, Hawkins PN: Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol* 2006; **6**: 214-220.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al.: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2361-2371.
- Rajkumar SV, Gertz MA: Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2413-2415.
- Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN et al.: Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis *Amyloid* 2005; **12**: 1-4.
- Westermark P: Aspects of human amyloid forms and their fibril polypeptides. *FEBS J* 2005; **272**: 5942-5949.
- Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS et al.: A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007; **14**: 179-182.

A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA EPIDEMIOLÓGIAI ADATAI A BELGYÓGYÁSZATI BETEGEK KÖRÉBEN

Dr. Losonczy Hajna

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika

A vénás tromboembólia (VTE) magában foglalja a mélyvénás trombózist (MVT) és a pulmonális embóliát (PE). Világszerte az egyik legnagyobb népegészségügyi teher, mivel a betegség recidívára hajlamos, hosszú távú morbiditást okoz, mely jelentős kezelési költséggel jár. Ismert komplikációi a poszttrombotikus szindróma (PTS), a krónikus vénás elégtelenség (az esetek egyharmadában) és a pulmonális hipertónia (4–5%-ban).^{1,2} A VTE gyakran klinikai tünetek nélkül zajlik, ezért a diagnózis felállítása nehéz és a betegség első tünete sokszor a hirtelen halál. A boncolással megállapított PE kevesebb mint felét diagnosztizálják élőkben. A PE-t túlélő betegek körében mindössze 29%-ban állapítanak meg MVT-t. A tünetmentes MVT jelenléte azonban szorosan összefügg a belőle kialakuló és már tüneteket okozó MVT-sal, ami fokozza a halál rizikóját.³ A rendszeres boncolások idejéből származó adatok szerint minden nem fatális, tüneteket okozó PE-ra két és fél boncoláskor felderített PE esik.^{4,5} Posztmortem tanulmányok szerint a PE a kórházi halálozás 10%-át teszi ki,⁵ melynek mindössze negyede történik műtétek után.⁶ A klinikai tüneteket okozó VTE 50–70%-a, a fatális PE-k 70–80%-a nem-sebészi betegekben alakul ki.

A VTE kialakulásában alapvetően ma is a Virchow-triász tényezői a meghatározók: az érfal károsodása, a vér áramlási viszonyainak és a vér összetevőinek megváltozása. Ezek közül gyakran két tényező egyidejű fennállása esetén alakul ki VTE.

Az akut belgyógyászati betegségek miatt hospitalizált betegek VTE-rizikója az általános populációhoz viszonyítva 8-szor nagyobb és az összes VTE-s megbetegedés 2/3-át teszi ki.^{4,6} Ezen betegek körében a VTE és proximális MVT gyakorisága 10,9–14,9%, közel azonos, mint a nagy műtéten átesett betegekben.¹⁰ Világszerte törekszenek megfelelő rizikóbecslő kérdőívek kidolgozására. Meg kell különböztetni a VTE-kockázatot hordozó betegségeket és a beteg egyéni rizikófaktorait, hogy a javasolt profilaxis hatásos, a rizikóhoz adaptált lehessen.^{7,10,11} Az evidenciá alapú, általánosságban elfogadott nagy kockázatot hordozó belgyógyászati betegségek a következők: akut miokardiális infarctus, akut szívelégtelenség, aktív tumor citosztatikus kezelése, akut súlyos fertőzések, krónikus obstruktív tüdőbetegség kiújulása, reumás betegségek, melyek a gerincet és az alsó végtagokat érintik, ischaemiás stroke, paraplegia. A beteg rizikófaktorait tekintve evidencia alapján nagy

kockázatot jelentenek a következők: lezajlott VTE, daganatos betegség, 74 év feletti kor. További konszenzuson alapuló evidenciákkal alátámasztott egyéni rizikófaktorok: hosszas immobilizáció, 80 év feletti életkor, visszeres lábak, obesitas, hormonkezelés, terhesség/gyermekágy, nephrosis-szindróma, dehidráció, thrombophilia, thrombocytosis.^{6,10} A rizikófaktorok felmérése után pontrendszerrel kell eldönteni, hogy a beteg VTE-rizikója milyen súlyos és milyen profilaxis ajánlott.

A daganatos betegség és a VTE összefüggése régóta ismert. Az aktív szolid tumorok és a malignus hematológiai betegségek súlyos komplikációja a VTE, mely elérheti a 60%-os gyakoriságot a tumor típusától és az alkalmazott kezeléstől függően. A kemoterápiás kezeléseket a rizikót 6,5-szeresre fokozzák. Aktív tumorban a szimptomás VTE előfordulása 15–20%, a rizikó 6-szor nagyobb, a recidíva 3-szor több. A posztoperatív MVT kockázta 36%, 1,5–3,6-szor több, mint a nem daganatos betegekben. A boncoláskor igazolt VTE aránya 50%. A VTE gyakran aszimptomás, vagy csak kevés tünetet okoz. Minden hetedik hospitalizált tumoros beteg PE-ban hal meg.

Hazánkban korábban a VTE gyakoriságára vonatkozó retrospektív klinikai epidemiológiai vizsgálatot végeztek 1973–82 között. Adataikból a VTE incidenciája 123/100000/évnél adódott.⁸ Később halálozási statisztikákon alapuló adatokat tartalmazó epidemiológiai vizsgálat történt.⁹ Az utóbbi a WHO vénás betegségek által okozott mortalitás statisztikai évkönyvein – mely lehetővé tette a más országokkal való összehasonlítást –, továbbá a Központi Statisztikai Hivatal VTE-val kapcsolatos halálozási számításain alapult, és a következő eredményekre vezetett. Magyarországon a VTE okozta halálozás 3 periódusát lehet megkülönböztetni. 1970–1990 között a mortalitás a 9 európai országban és az Egyesült Államokban (Ausztriát kivéve, ahol feltűnően magas volt) nem tért el jelentősen; 10–12/100000 között mozgott, ez hazánkban 10,8/100000 volt. Később azonban az európai országokban és az USA-ban is jelentősen csökkent, mialatt hazánkban 19,8/100000 lakosra emelkedett, Európában a legmagasabb volt. 1991–1998 között ez a szám nálunk fokozatosan csökkent 10,5/100000-re, mely megfelelt az 1970-es értéknek, de még mindig a legtöbb, az osztrák és német adatok kb. kétszerese volt. Az évi VTE-halálozás 1999–2002 között stagnált, ez évi 1000 VTE miatt

meghalt beteget jelent. Ennek oka összetett: a népesség öregedése, az invazív sebészeti beavatkozások fokozódása, a malignomák arányának emelkedése, a daganatellenes új gyógyszerek, a hormonális kezelések, továbbá a profilaxis és a kezelés nem megfelelő alkalmazása, stb.

Nemzetközi kitekintésben a MVT éves incidenciája korábbi vizsgálatok szerint esemény/betegéven kifejezve: Észak-Amerikában és Európában (megközelítőleg): 160/100000. A tünetekkel járó, nem halálos PE: 20/100000 (melyből pulmonális hipertonia alakulhat ki), a boncolással igazolt PE: 50/100000. A lábszárfekély prevalenciája 300/100000, amelynek kb. 25%-a MVT következménye. A krónikus vénás insuficiencia éves költsége a nyugat-európai országokban 600–900 millió euró, mely az egészségügyre fordított éves költségvetés 1-2%-át teszi ki.⁶

Az Európai Unió hat országában felmérés alapján becslést végeztek, a 2007-ben megjelent VITAE vizsgálat keretében a tüneteket okozó éves VTE-eseményekről.¹² Vizsgálták a nem halálos és visszatérő VTE, a szövődményes poszttrombotikus szindróma, a pulmonális hipertonia (PH) továbbá a VTE miatti halálozás gyakoriságát, majd az adatokat extrapolálták az EU 25 tagállamára. Az eredményeket esemény/100000 betegéven és esetszámban is kifejezve: a MVT incidenciája 148/100000/betegév (465715 beteg) volt. A PE: 95/100000/betegév (295982 beteg) volt. Az összes nem halálos VTE-esemény 234/100000/betegév (761697 beteg), a PTS: 128/100000/betegév (395673 beteg), a PH: 1,3 /100000/betegév (4135 beteg) volt. A VTE miatti halál 119/100000 betegév (370012 beteg), közülük a diagnosztizált és kezelt VTE: 7%, a hirtelen halálhoz vezető PE: 34%, a nem diagnosztizált VTE/PE: 59% volt. Európában ~0,7 millió a mélyvénás trombózis és 0,4 millió a tüdőembólia prevalenciája évente. A VTE miatti halálozás (543454) több, mint az AIDS (5860), mellrák (86831), prosztatarák (63636) és a közúti balesetek (53599) miatti összesített halálozás. Az eredmények szerint a PE nagyobb incidenciája miatt az összes VTE-esemény Európában több volt, mint Amerikában.

Az egész világra kiterjedő releváns adatokkal szolgált egy 2008-ban közölt nemzetközi, obszervációs, keresztmetszeti vizsgálat, melynek célja a VTE-veszélyeztetettség prevalenciájának felmérése az akut kórházi ellátásban. Az egynapos felmérésbe a sebészeti és belgyógyászati osztályon fekvő betegeket vonták be. Az ACCP 2004. évi irányelv kritériumai alapján megállapították a VTE szempontjából veszélyeztetett betegek közül a hatásos profilaxisban részesülők arányát.¹³ Az ENDORSE vizsgálatba (Nemzetközi epidemiológiai nap a vénás trombózis kockázatának felmérésére akut kórházi kezelésben részesülő betegek körében) a világ 32 országának 358 kórházát vonták be, köztük volt Magyarországról kilenc kórház. Az adatok alapján a kórházi betegek

nagy része (51,8%) a VTE szempontjából világszerte veszélyeztetett. Hazánkban ez az arány 39,9% volt. A sebészeti és belgyógyászati betegek megoszlása globálisan 64,4, illetve 41,5%; hazánkban 58,2%, illetve 30,8% volt. Világszerte az ajánlottól ritkábban alkalmaznak profilaxist, mint az kívánatos volna, mert a VTE-rizikó esetén a sebészeti betegek közel 41%-a és a belgyógyászati betegek 60%-a profilaxis nélkül marad; hazánkban ez az arány 13%, illetve 72% volt. A belgyógyászati VTE-veszélyeztetett betegeknek tehát csak kis része kapja meg a hatásos profilaxist, ami gyors intézkedést követel, míg a sebészeti betegek körében örvendetesen sok, a nemzetközi összehasonlításban élenjáró a VTE-profilaxis alkalmazása.

Világszerte egységes a törekvés arra, hogy minden akut belgyógyászati betegnél a kórházi felvételkor rutinszerűen el kell végezni a VTE-rizikóbecslést és a rizikó csoportnak megfelelő trombozisz-profilaxist kell alkalmazni a teljes kórházi tartózkodás alatt. Az ENDORSE felmérés adatai rávilágítanak arra, hogy feltétlenül szükséges a széleskörű kórházi stratégiák (protokollok) bevezetése, amely tartalmazza a betegek VTE-kockázatának rendszeres felmérését és a megfelelő dózisz és időtartamú profilaxis alkalmazásának elrendelését.^{6,10} A kórházba került betegeknek különösen nagy a VTE kockázata, mely a kórházi távozás után is fennáll. Ma már rendelkezésre állnak a hatásos VTE-profilaxis farmakológiai és mechanikai módszerei. Ezt a célt különböző okokból mégis nehéz elérni, pedig köztudott, hogy a PE a leggyakoribb megelőzhető halálok. Ezért felfrissített erőforrások szükségesek a tájékoztatásban és az oktatásban, amit össze kell kapcsolni motiváló tényezőkkel, az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések ismertetésével és a kórházakban felszerelt hozzáférhető számítógépes, elektronikus figyelőrendszerrel.

Irodalom

1. Wille-Jorgensen P, Joergensen LN, Crawford M: A symptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2005; **93**: 236-241.
2. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al.: Thromboembolic pulmonary hypertension study group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2257-2264.
3. Stein PD, Henry JW: Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; **108**: 978-981.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al.: Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based cohort study. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 445-453.
5. Linblad B, Sternby NH, Bergqvist D: Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; **302**: 709-711.

6. **Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al.:** Prevention and treatment of venous thromboembolism international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; **25**: 101–61.
7. **Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al.:** Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; **133**: 381-453
8. **Pfliegler Gy, Huczman Gy, Misz M és mtsai:** Mély véna thrombosisos betegek kórlefordásának és a betegség epidemiológiájának elemzése (1973-1982). *Orv Hetil* 1985; **126**: 67-70.
9. **Sándor T:** A vénás tromboembóliák epidemiológiája Magyarországon. *Magyar Orvos* 2007; **12**: 43-46.
10. **Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al.:** A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; **341**: 793-800.
11. **Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al.:** Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 750-759.
12. **Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA Jr, et al.:** Venous thromboembolism in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; **98**: 756-764.
13. **Cohen AT, Tapson VF, Bregmann JF et al.:** Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; **371**: 387-329.

A BELGYÓGYÁSZATI BETEGEK VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA PROFILAXISA – KLINIKAI TAPASZTALATOK

Dr. Járai Zoltán

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A vénás tromboembólia (VTE) a kórházban fekvő belgyógyászati betegek körében is jelentős morbiditási és mortalitási tényező. Előfordulási aránya ebben a betegcsoportban – bár ez nem széleskörűen ismert – az általános sebészeti osztályokon fekvőkörhöz hasonló: profilaktikus kezelés nélkül a felmérések szerint a belgyógyászaton hospitalizált betegek 10–26%-át érinti,¹ a nagyobb százalékértékek a belgyógyászati intenzív osztályokat jellemzik. Pulmonális embolizáció a kórházi halálozás 10%-ért felelős, és a fatá-

lis pulmonális emboliák 75%-a pedig belgyógyászati betegekben következnek be.² A VTE gyakorisága, jellemző tünetmentessége, ugyanakkor a hozzá társuló fokozott morbiditási és mortalitási kockázat egyaránt a profilaktikus kezelés szükségességét igazolja, ugyanakkor világszerte, így hazánkban is jellemzően jelentősen elmarad a preventív kezelés mértéke az ajánlásokban megfogalmazott és megkívánt szinttől.

A belgyógyászati betegek vénás tromboembólia kockázata

A *Rudolf Virchow* által leírt prediszponáló tényezők ugyanúgy jellemzők ma, mint a 19. században: nagy a vénás tromboembólia kockázata vénás sztázis, endoteliális sérülés és hiperkoagulábilis állapotok esetén. Számos epidemiológiai tanulmány igazolta, hogy vénás tromboembólia szempontjából fokozott kockázatot jelenthetnek bizonyos betegre jellemző tulajdonságok (így az időskor, obesitas, immobilitás), illetve bizonyos betegségekre jellemző tulajdonságok (így malignus betegség, pangásos szívelégtelenség, gutaütés, nemrégiben lezajlott miokardiális infarctus, akut, súlyos infekció) megléte.³ A belgyógyászati osztályokon hospitalizált betegek többségében egyszerre több kockázati tényező van jelen, és úgy tűnik, hogy a kockázat fokozódása kumulatív jellegű.⁴ A vénás tromboembólia leggyakoribb kockázati tényezőit az *1. táblázat* mutatja.⁵ A kockázati tényezők ismeretével együtt is nehéz azonban azt megjósolni, hogy melyik beteg fog elszervenndni akár halálos pulmonális embolizációt, ezért a vénás tromboembólia profilaxisának létjogosultsága ma már megkérdőjelezhetetlen.

Belgyógyászati betegek vénás trombózis prevenciója – klinikai vizsgálatok eredményei

A trombózisprofilaxisnak vannak fizikai és/vagy farmakológiai eszközei. Az intermittáló pneumatikus kompressziós eszközök, valamint a kompressziós harisnyák és rugalmas pólyák alkalmazásával kapcsolatban randomizált klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. A pneumatikus kompresszióknak hátránya, hogy a beteg ágyhoz kötöttségét növeli, ami paradox módon egyesek szerint a vénás tromboembólia veszélyét akár növelheti is, de bizonyos körökben (pl. spinális lézió) – amikor a beteg amúgy is immobilis – a tapasztalatok szerint jótékony hatá-

1. táblázat. Hospitalizált belgyógyászati betegek VTE kockázati tényezői⁵

Jelentős (biztos) kockázati tényezők

- Anamnézisben szereplő mélyvénás trombózis vagy pulmonális embólia
- Családban halmozódó VTE
- Akut fertőzés
- Malignus betegség
- 75 évnél idősebb kor
- Pangásos szívelégtelenség
- Stroke
- Elhúzódó immobilitás (> 4 nap)
- Terhesség és a szülést követő időszak (gyermekágy)
- Akut és krónikus tüdőbetegség
- Akut gyulladási betegségek (reumatológiai megbetegedések)
- Gyulladásos bélbetegségek
- Sokk

Valószínű kockázati tényezők

- Nagy dózisu (?) ösztrogénkezelés
- Obesitas (BMI > 25 kg/m²)
- Varicositas
- Szerzett vagy hereditár thrombophilia
- Heparin-indukált thrombocytopenia

Lehetséges kockázati tényezők

- Paraproteinaemia
- Myeloproliferatív betegségek
- Egyéb polycythaemia
- Paroxizmális nokturnális hemoglobinuria
- Dysfibrinogenaemia
- Hyperhomocysteinaemia
- Szepszis
- Behcet-kór
- Nephrosis-szindróma
- 41 évnél idősebb életkor
- 1 hónapon belül lezajlott szepszis

sú. A rugalmas harisnyák alkalmazását az ajánlások általában javasolják, elsősorban mint a farmakológiai kezelés kiegészítőjét, annak helyettesítésére csak az LMWH-kezelés abszolút ellenjavallata esetén jön szóba.^{4,6,7}

A farmakológiai prevencióval kapcsolatosan az elmúlt 20 évben végzett klinikai vizsgálatok elsősorban sebészeti betegekben zajlottak, kevés figyelmet szentelve a belgyógyászati betegek prevenciójára. Két nagy, multicentrikus klinikai vizsgálat, a MEDENOX (Prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin)⁸ és PREVENT (Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patient Trial)⁹ azonban egyértelműen igazolta a profilaxis fontosságát a belgyógyászati betegcsoportban is.

A MEDENOX vizsgálat során az enoxaparin két különböző adagjának (20 mg és 40 mg) hatékonyságát hasonlították össze placebóval 1102 akut, belgyógyászati betegségben szenvedő, hospitalizált betegen. A kezelést 6–14 napig (medián: 7 nap) folytatták. Klinikai végpont az 1–14 nap között jelentkező VTE (venográfiával vagy duplex ultrahangvizsgálattal igazolt mélyvénás trombózis, vagy dokumentált pulmonális embólia) volt. A követési idő 3 hónap volt. A VTE incidenciája szignifikánsan kisebb volt a 40 mg enoxaparin kapó csoportban, mint a placebóval kezeltben (5,5% vs. 14,9%, RR=0,37, p<0,001), és ez az előny három hónapon keresztül fennállt. A 20 mg enoxaparin kapó csoportban nem volt szignifikáns különbség a VTE gyakoriságban a placebócsoporthoz képest. Mivel a betegek túlnyomó többségében (92%) a VTE meglétét venográfiával igazolták, a tünetmentes krurális trombózisok is igazolást nyertek.

Sem a vérzésem szövődmények, sem egyéb mellékhatás tekintetében nem volt különbség az enoxaparin és a placebót kapó csoport között.⁸

A nagy betegszámot felölelő klinikai vizsgálatban, a PREVENT-ben a kezelés 14 napig tartott. A 3706 beteg vagy 5000 NE dalteparint, vagy placebót kapott, a vizsgálat végpontja a 21. napig lezajlott klinikailag releváns vénás tromboembólia esemény (tünetes mélyvénás trombózis, pulmonális embólia, hirtelen halál, vagy kompressziós ultrahangvizsgálattal igazolt tünetmentes proximális mélyvénás trombózis) volt. Az alkalmazott diagnosztika különbségéből adódóan természetesen a VTE-arány ebben a vizsgálatban kisebb volt, mint a MEDENOX-ban, de itt is az aktív kezelést kapó csoportban kisebb volt a VTE-arány (2,77% vs. 4,96%, RR=0,55, p=0,002). A VTE-arány különbözőségéhez hozzájárult az a tény is, hogy a MEDENOX-ban részt vevő betegek nagyobb kockázatúak voltak (nagyobb arányban voltak az idősek, malignus betegségben, fertőző betegségben szenvedők, és akiknek az anamnézisben VTE szerepelt). A PREVENT vizsgálatban sem volt a vérzésem szövődemény vagy egyéb mellékhatás tekintetében különbség az aktív hatóanyagot kapó és a placebócsoport között.⁹

Az EXCLAIM (EXTended CLinical prophylaxis in Acutely Ill Medical patients) eredményeit az ISTH XXI. kongresszusán mutatták be 2007-ben. Az akut belgyógyászati betegek körében ez volt az első nemzetközi, multicentrikus, prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat, amelyben a prolongált, kórházi távozás utáni LMWH-profilaxist értékelték. 5105 három napot nem meghaladóan mozgáskorlátozott, előre meghatározott belgyógyászati betegségben szenvedő beteget választottak be

2. táblázat. Kockázatbesorolás a hazai konszenzusnyilatkozat alapján⁶

Kis kockázat

- Életkor <70 év
- Immobilizációval nem járó megbetegedések kockázati tényező nélkül

Közepes kockázat

- Bármely életkorban, 72 órán túl immobilizált beteg, kockázattal

Nagy kockázat

- Életkor > 70 év és immobilizáció, illetve ezeken kívül
- Ischaemiás stroke
- Szívelgtelenség (NYHA III-IV)
- Sokk
- Gyulladásos bélbetegség
- Hemodialízis
- Miokardiális infarctus
- Nephrosis-szindróma
- Tartós lélegeztetés
- Súlyos COPD
- Diabetéses hiperosmoláris kóma
- VTE a kórelőzményben
- Thrombophilia súlyos formái

3. táblázat. Betegségek és állapotok hospitalizált belgyógyászati betegekben, melyekben javasolt a VTE-profilaxis (nemzetközi konszenzusnyilatkozat)⁷

40 év feletti kor, immobilitás és/vagy az alábbi akut betegségek

- Akut miokardiális infarctus
- Szívelgtelenség (NYHA III/IV)
- Terápiát igénylő aktív malignus betegség
- Heveny légúti betegség (légzési elégtelenség)
- Krónikus légúti betegség akut exacerbációja
- Szövődményes akut fertőzőes betegség
- Gyulladásos bélbetegség
- Szepszis
- Akut reumás betegségek (akut arthritis, csigolyakompresszió)
- Ischaemiás stroke
- Paraplegia

Immobilitás, egyéb akut belbetegség és az alábbi predisponáló tényező

- Anamnézisben szereplő VTE
- Anamnézisben szereplő malignus betegség
- 75 év feletti életkor

a vizsgálatba. A nyílt fázisban minden beteg 10 ± 4 napig 40 mg enoxaparin-t kapott, ezután további 28 ± 4 napig enoxaparin- vagy placebocsoportba randomizálták őket (kettős vak fázis). Az összes VTE-esemény relatív kockázata 44%-kal volt kisebb az enoxaparin-csoportban a placebohoz képest (2,8%, ill. 4,9%; $p=0,0011$). A szimptomás VTE relatív kockázatának 73%-os (0,3%, ill. 1,1%; $p=0,0044$); a tünetmentes, proximális MVT relatív kockázatának 34%-os csökkenését (2,5%, ill. 3,7%; $p=0,0319$) észlelték. A 38 napos enoxaparin-profilaxis tehát szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult a 10 naposnál. A major vérzések aránya nagyobb volt a prolongált profilaxist kapó csoportban a placebohoz hasonlítva (0,6% vs. 0,15%, $p=0,019$). Az összesített eseményráta azonban alacsony volt és nem volt különbség az összesített mortalitásban a két csoport között (10,1% vs. 8,9%, $p=0,179$). A prolongált enoxaparin-profilaxis mellett a nettó klinikai előny kedvezőbb volt, mint a placebocsoportban. Egy VTE-esemény megelőzéséhez 46, egy major vérzés bekövetkezéséhez 224 beteget kellett profilaxisban részesíteni.¹⁰

Korábbi klinikai vizsgálatok alapján a nem frakcionált heparinok is alkalmasak lehetnek a trombo-

zisprofilaxis biztosítására,¹¹ azonban a klinikai gyakorlatból alkalmazási nehézségek, gyakoribb vérzéses szövődmények és a heparin indukálta thrombocytopenia gyakoribb előfordulása miatt kiszorulóban vannak.⁵

Érdemes megemlíteni, hogy az LMWH-k különböznek kémiai struktúrájukban, így az egyik LMWH-val nyert evidencia nem extrapolálható automatikusan a többi LMWH-ra.¹²

A belgyógyászati betegek vénás trombózis profilaxisa az ajánlások tükrében

Az evidenciák tükrében a jelenleg érvényes ajánlások többsége a vénás tromboembólia kockázatbecslését javasolja minden hospitalizált, akut belgyógyászati betegségben szenvedő beteg esetében. A kockázatbecslés alapja az akut belgyógyászati betegség formája, illetve az egyéb kockázati tényezők megléte. A 2. táblázat a hazai konszenzusnyilatkozat kockázatbesorolását,⁶ a 3. táblázat pedig több nemzetközi társaság (International Union of Angiology, Union Internationale de Phlébologie, International Surgical Trombózis Forum, European Venous Forum) konszenzusos ajánlását mutatja be.⁷

A profilaxis céljára – bár a különböző ajánlások nem egységesek e tekintetben – általában az evidenciával rendelkező készítményeket javasolják (4. táblázat).

Összefoglalás

A VTE annak ellenére, hogy hatékony profiltikus eszközök állnak rendelkezésünkre, jelentős morbiditási és mortalitási tényező maradt a belgyógyászati osztályokon hospitalizált betegek körében. Ennek egyértelműen fő oka a trombozisprofilaxis nem kellően széleskörű alkalmazása. A hazai és nemzetközi ajánlások határozottan állást foglalnak az indikációs kört illetően, azonban a gyakorlat ezen ajánlásokat nem követi, és ez nemcsak hazánkra igaz, hanem világszerte megfigyelhető. Minden belgyógyászatra kerülő beteg esetében fontos a kockázatbesorolás elvégzése, melynek alapján az előnyök és hátrányok gondos mérlegelését követően dönthetünk a trombozisprofilaxis megkezdéséről az ajánlásokban javasolt kezelési stratégiák alkalmazásával.

Irodalom

- Oger E, Bressollette L, Nonent M, Lacut K, Guias B, Couturaud F, Leroyer C, Mottier D: High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost* 2002; **88**(4): 592-597.
- Turpie AGG, Leizorovicz A: Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients: a clinical update. *Postgrad Med J* 2006; **82**(974): 806-809.

4. táblázat. VTE-profilaxis alkalmazására javasolt készítmények és az ajánlás foka (ahol feltüntették)

A. Magyar konszenzusnyilatkozat

- A kockázatbecslés alapján közepes vagy nagy kockázatú csoportban javasolt a profilaxis
- LMWH: profiltikus adagban a választott készítmény ajánlata szerint tskg-ra és vagy a rizikó mértékéhez illesztve (1A)
- UFH: napi 2×100 NE/tskg heparin-Ca (1A)
- Kompressziós elasztikus harisnya: kiegészítő kezelés, vagy farmakológiai profilaxis kontraindikációja esetén (1C+)
- Orális antikoaguláns: tartós alkalmazásnál, cél-INR: 2–3, lupus antikoaguláns pozitív vagy egyéb kockázati tényező esetén 2,5–3,5, tartósan
- Malignus betegségben szenvedőkben az LMWH-kezelést kell előnyben részesíteni

B. American College of Chest Physician

- LMWH (1A)
- Kis dózsisú UFH (1A)
- Mechanikai profilaxis (kompressziós harisnya/pneumatikus kompresszió): kiegészítő kezelésként vagy farmakológiai profilaxis kontraindikációja esetén (1C)

C. Nemzetközi konszenzusnyilatkozat

- UFH: 3×5000 NE (1A)
- Enoxaparin 1×40 mg (1A)
- Dalteparin 1×5000 NE (1A)
- Mechanikai profilaxis (kompressziós harisnya/pneumatikus kompresszió): kiegészítő kezelésként vagy farmakológiai profilaxis kontraindikációja esetén (1C)

Rövidítések: UFH: nem frakcionált heparin, LMWH: kis molekulású heparin

3. **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd:** Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; **160(6)**: 809-815.
4. **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG:** Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126(3 Suppl)**: 338S-400S.
5. **Spyropoulos AC:** Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest* 2005; **128**: 958-969.
6. **Pfliegler Gy (szerkesztő):** A thromboemboliák megelőzése és kezelése. Magyar konszenzusnyilatkozat. 2006.
7. **Nicolaides AN (chairman):** Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. *Int Angiol* 2006; **25**: 101-161.
8. **Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N:** A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; **341(11)**: 793-800.
9. **Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ:** PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; **110(7)**: 874-879.
10. **Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AGG, Yusen RD:** Late breaking clinical trial: Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM Study. [Abstract] *J Thromb Haemost* 2007; **5(Suppl 2)**: Abs: O-S-001.
11. **Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR:** Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; **26**: 115-117.
12. **J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM:** Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol* 1998; **82(5B)**: 3L-10L.

AZ ULTRAHANGVIZSGÁLAT TÁVLATAI

Dr. Jakab Zsuzsa

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Hazánkban közel négy évtizede használjuk a klinikai ultrahangdiagnosztikát. Az ultrahangvizsgálat a mindennapok orvosi gyakorlatának alapvető, nélkülözhetetlen része lett.

Érdeemes elgondolkodni, hogy milyen szerepet fog játszani az ultrahangdiagnosztika a jövőben az egyéb, egyre szélesebb körben hozzáférhető újabb képalkotó módszerek mellett, mint a multislice CT, dual-source CT, MRI, speciális izotópdiagnosztikai vizsgálatok, PET-CT stb.

A kérdésre választ kaphatunk, ha áttekintjük a jelenlegi tendenciákat az ultrahangdiagnosztika fejlesztése terén.

Miniaturizálás

A berendezések ára csökken, egyre inkább gyakoriak a kis méretű, laptop nagyságú készülékek. A miniaturizálás tovább folytatódik, kívánatos és megállíthatatlan folyamat, már léteznek tenyérynyi (palmtop) nagyságú készülékek is.

A hordozható kis méretű készülékek jelentős szerepet játszanak a sürgősségi ellátásban, az intenzív osztályokon. Az újabb berendezések technikai paraméterei jelentősen javultak, egyre jobb a felbontóképességük és nemcsak kétdimenziós gray-scale, de color Doppler-ultrahangvizsgálat is végezhető. A készülékek nagy teljesítményű háttértárral rendelkeznek, a képtárolás, a kórházi hálózatra, illetve internetre csatlakoztatás lehetséges. A laptopokhoz hasonlóan a készülékek mind hálózatról, mind akkumulátorról is működtethetők.

Kb. tíz éve a traumatológiai, intenzív sürgősségi ultrahangellátásban megjelent egy új fogalom, a FAST (focused assesment of sonography for trauma). Ennek lényege, hogy a speciálisan kiképzett orvos célzott, korlátozott ultrahangvizsgálatot végez.

A legfontosabb eldöntendő kérdés, hogy van-e szabad hasi folyadék, pleurális vagy perikardiális folyadékfelszaporodás, vérzésre utaló jel. Gyakori feladat az epehólyag-betegség (hydrops, akut cholecystitis), hasi aortaaneurysma kimutatása.

Döntő fontosságú a koraterhesség, extrauterin graviditás időben történő felismerése.

Csecsemőknél, gyermekeknél bél-invagináció, here- vagy ováriumtorzió, akut appendicitis szintén a sürgősségi ellátás tipikus ultrahangdiagnosztikai feladata.

A sürgősségi ultrahangvizsgálatok esetén nagyon fontos a vizsgáló orvos megfelelő képzettsége, mert

egy jó vagy egy rossz döntés alapvetően befolyásolja a beteg sorsát.

A hordozható készülékek ma még nem olcsók, áruk 15–50 ezer USD között változik.

A zsebben hordható kicsi készülékek, „szkópok” alapvető célja, hogy a fizikális vizsgálat pontosságát növeljék. Évek óta hangoztatott elképzelés, hogy az ultrahangvizsgálat a fizikális vizsgálat része legyen, mintegy sztetoszkópként használja a vizsgáló orvos. Természetesen az analógia távoli, hiszen az ultrahang orvosi alkalmazása sokkal összetettebb, mint egy sztetoszkópé. A kis méretű készülékek azonban tájékoztató jellegű vizsgálatokra megfelelhetnek.

A miniaturizálási törekvés magukat a transzducerket is érinti, egyre kisebb méretű endovaszkuláris, laparoszkópiás és transoesophagialis vizsgálófejek jelennek meg.

Új transzducertípusok, új képalkotási technikák, a vizsgálatok optimalizálása

Az elmúlt évtizedben a technikai fejlődés az ultrahangdiagnosztikában jelentős újdonságokat eredményezett, aminek köszönhetően olyan minőségű, felszereltségű készülékeket használhatunk, melyekről régebben csak álmodhattunk.

Néhány, a legújabb gépeknél már a gyakorlatban is alkalmazható eredmény:

Új piezoelektromos anyagok: Új piezoelektromos kristályokat fejlesztettek ki, melyeket széles sávú transzducerekben alkalmaznak. Segítségükkel javul az axiális felbontás, a magasabb frekvenciák jobb laterális felbontást adnak a köztérben, az alacsonyabb frekvenciák pedig jobb penetrációt biztosítanak a távotérbe.

Nagyon sok *túlsúlyos, kövér beteget* vizsgálunk, akiknél az ultrahangvizsgálat sokszor korlátozott értékű a vastag hasfal, felszaporodott szubkután zsírszövet miatt, a képfelbontás nem optimális, a mélyebb rétegek rosszul vagy egyáltalán nem ábrázolhatók. A nagy súlyú betegek számos esetben egyéb képalkotó módszerrel sem vizsgálhatók, mert a CT és MR berendezések vizsgálólappja csak korlátozott mértékben terhelhető.

A *C5-1 transzducer* (Philips) kombinálja az új kristálytechnológiát (PureWave) egy speciális technikával (tissue aberration correction), mely a hanghullám különböző szöveti rétegekben mérhető eltérő sebességértékeit detektálja. Az ultrahang más sebességgel terjed a szubkután zsírrétegben és a májban. A hang-

sebesség korrekciója jelentősen javítja a képminőséget, a szövetek, szervek jobban elkülöníthetők, a szervkontúrok élesebbek.

Az új piezoelektromos anyagoknak köszönhetően egyre több lehetőség van a kifejezetten magas (20 MHz feletti) frekvenciájú fejekkel történő képalkotásra.

A magas frekvenciájú transzducereket a dermatológiában, sztomatológiában és a váz-izom rendszer vizsgálatában alkalmazzák.

Ezekkel a fejekkel igen kis áramlási sebességet is (0,5 mm/s alatt) mérhetünk 100–300 mikron átmérőjű erekben. Az 50 MHz feletti frekvencia és a 3D képalkotás kombinációja például lehetővé teszi a cornea és a szem elülső szegmentjének pontos vizsgálatát, precíz biometriai méréseket.

Szono-CT (real time compound technika): A B-képek minőségének javítását, az érfalak állapotának, a plakkok szerkezetének, méretének pontosabb megítélését célozza a szono-CT, melynek alkalmazásával a parenchimas szervek ábrázolása is jelentősen javul. A módszer lényege, hogy többirányú ultrahangnyalábbal történik a képalkotás és a több, különböző szögből felvett ultrahangkép egyetlen képben van egyesítve. Klinikai előnyei a megnövekedett képkontraszt, zajcsökkentés, a szöveti határok jobb felismerése, a „körüljárt” struktúrák szebb ábrázolóódása.

Beállítási paraméterek (automatikus) optimalizálása: Korszerű készülékeknél a belső automatika általában a transzducer, a vizsgálandó régió megválasztásával és a beteg testalkatának figyelembevételével egy a gyártó által optimálisnak vélt értékre állít egy sor paramétert. A vizsgáló kényelmét, a vizsgálat gyorsítását szolgálja ez a lehetőség.

Panoráma-ultrahangkép: A panoráma-ultrahangkép a transzducer lassú, folyamatos hosszanti mozgásával jön létre, az egyes képek folyamatosan egymás mellé kerülnek. Igen demonstratív ultrahangképek készíthetők, melyeken egy összefüggő nagyobb anatómiai régió (pl. pajzsmirigy, máj, érkeplet) képe látható. A klinikusokkal történő konzultációt nagyon jól segíti ez a lehetőség.

Szonoelasztográfia (strain imaging), FibroScan

A gyulladáshoz vezető folyamatok különböző formái, a tumorkok a szöveti struktúra keményebbé, rugalmatlanabbá válását okozhatják. A fizikális vizsgálat, a tapintás fontos információt adhat egy tapintható elváltozás természetének megítélésére.

Egy képlet, egy szerv esetleg fizikális vizsgálatnál nem is észlelhető keménysége, rugalmassága a szonoelasztográfiával vizsgálhatóvá vált. A kutatók már több mint egy évtizede dolgoznak kvantitatív eljárás kidolgozásán a szövetek elaszticitásának vizsgálatára, úgy látszik, hogy az utolsó néhány évben a módszer elérte a klinikai alkalmazhatóságot.

A szövetek elaszticitása megváltozásának mértékét a rugalmassági együttható megváltozása jellemzi.

A szonoelasztográfia a szövetek rugalmasságának, elaszticitásának mérése ultrahang segítségével. A vizsgálat során a vizsgálandó területet a transzducerrel minden egyéb eszköz nélkül finoman összenyomják. Ennek következtében az alatta levő lágyabb szövetek jobban, a keményebbek, tömöttebbek kevésbé nyomódnak össze, és ezek a változások a hagyományos B-képen a színekódolt ábrázolás segítségével megkülönböztethetők. A nyomás következtében a szövetek nyaláb irányban nemcsak összenyomódnak, hanem keménységüktől függően oldalra, laterális irányban pedig kiterjednek. Sokéves fejlesztői munka után a Hitachi jelent meg egy autokorrelációs szoftverrel, mely mind az axiális, mind a laterális méretváltozást a kiinduló mérethez képest kvantitatíve is kiértékeli, és a keményebb struktúrákat kék, a lágyabb szöveteket piros színnel jelzi a B-képen. Mivel a keménységi értékekben átmenetek is jelen vannak, a színekódolás ennek megfelelően színárnyalatokat produkál. A jóindulatú elváltozások jellemzően puhák, rugalmasak, míg a rosszindulatú folyamatok kemények, merevek. A különböző szöveteknek jellegzetes színmintája van.

Az irodalomban növekvő számú közlemény található az emlő, pajzsmirigy, prostata, nyirokcsomók, izmok, inak, bőr szonoelasztográfiás vizsgálatáról. Felhasználható a módszer a jó- és rosszindulatú (főként a két cm-nél kisebb, nehezen karakterizálható) képletek biztonságosabb elkülönítésére, így az intervenciós beavatkozások, biopsziák száma csökkenthető. Alkalmazható a friss és szervült thrombus közötti differenciálásra, izom-inrupturák, leválás, tapadási elégtelenség vizsgálatára, a regeneráció fokának megítélésére. Kóros folyadékgyülemek szerkezete jobban ábrázolható szonoelasztográfiával, kijelölhető a biztos punkció helye.

Nagyon izgalmas és ígéretes lehetőség a máj fibrotikus átalakulásának vizsgálata szonoelasztográfiával.

A májfibrozis kimutatása és főleg a fibrotikus szövet mennyiségi megítélése képalkotó módszerekkel kutatott, de nem megoldott probléma. Az ultrahangvizsgálat értéke limitált és erősen befolyásolt a technikai problémák (obesitas, ascites, rossz kooperáció), szubjektivitás által.

A krónikus májbetegségek jellegzetessége a progresszív fibrózishoz, illetve cirrhosisba történő átalakulás. A fibrózis kimutatása, fokának pontos meghatározása fontos a betegség prognózisának megítélésében, a kezelési terv kialakításában.

A májfibrozis pontos értékelésében a „gold standard” a májbiopszia, mely invazív, fájdalmas beavatkozás, komplikációkkal járhat (vérzés, ptx, haemotórax, epe-peritonitis, haemobilia, vese-bél sérülés, infekció), ismétlési lehetősége korlátozott. A komplikációk száma ultrahangvezérléssel csökkenthető.

A biopszia eredményét is befolyásolhatja a mintavételi hiba, a vizsgálók közti variabilitás.

Fontos lenne egy olyan nem-invazív módszer kidolgozása, melynek nagy a diagnosztikus pontossága a

fibrózis/cirrhosis kimutatásában, súlyossági fokának meghatározásában.

A szonoelasztográfia alkalmazásával számos közlemény foglalkozik és igen biztató eredményekről számolnak be a krónikus májbetegségek vizsgálatában.

Kétféle elasztográfiás módszer alkalmazható a máj vizsgálatára.

Az egyik – a régebbi – a *tranziens elasztográfia* vagy *FibroScan*, mely a máj rugalmasságát, merevségét egy viszonylag egyszerű készülék segítségével méri. A műszerhez egy vibrációs eszköz csatlakozik, melynek csúcán egy transzducer helyezkedik el. A vibrátorból alacsony frekvenciájú rezgések indulnak ki a szövetekbe, melyek ott rugalmas nyírófeszültséget okoznak, ami hullámformában terjed tovább. A keletkező hullámok sebessége mérhető, mely szoros kapcsolatban van a szöveti rugalmassággal. Minél keményebb a szövet, annál gyorsabb az elhajló hullám terjedése. A máj rugalmasságát/merevségét kilopascal (kPa)-ban adják meg.

Foucher és mtsai 711 krónikus májbeteg tranziens elasztográfiás vizsgálatát végezték el, eredményeiket a patológiai eredményekkel (METAVIR rendszer) hasonlították össze. Szignifikáns korrelációt találtak a máj mért rugalmassági értékei és a fibrózis stádiumai között. A 17,6 kPa-t találták határértéknek a cirrhosis kimutatására (pozitív prediktív és negatív prediktív érték 90%). A rugalmasság mértéke szignifikáns korrelációt mutatott a klinikai, biológiai és morfológiai paraméterekkel is. Jellegzetes rugalmassági értékeket találtak a cirrhosist kísérő komplikációk kialakulása esetén, mint 2/3 stádiumú varicositas, nyelöcsővérvzés, ascites, HCC. Azt találták, hogy a tranziens elasztográfia hatékony, reprodukálható módszer a fibrózis/cirrhosis diagnózisához, súlyossági fokának meghatározásához, csökkentheti a biopsziák számát.

A másik, újabb elasztográfiás módszer a *real-time elasztográfia*, mely a fejezet elején leírt metodikát alkalmazza. *Friedrich-Rust és mtsai* 79 krónikus májbeteg és 20 egészséges önkéntes májvizsgálatát végezték el a módszerrel. Az elasztográfia eredményeit (elasticity score) a biopsziás eredményekkel és a laborparaméterekkel hasonlították össze. A módszert 80% szenzitivitásúnak és 78,6% negatív prediktív értékűnek találták a fibrózis kimutatásában. Az elaszticitási értékeket nem befolyásolta az esetleges steatosis.

Az elasztográfia ígéretes, ultrahangon alapuló nem-invazív módszernek látszik a májfibrózis vizsgálatában.

Ultrahang-kontrasztanyagok

Az ultrahang-kontrasztanyagok (UKA) kb. egy évtizede jelentek meg a klinikai gyakorlatban, a legújabb kontrasztanyag-családot alkotják. Az UKA a szövetekből visszaérkező jeleket erősítik fel. A szokásostól eltérő információ feldolgozása, megjelenítése újabb szoftverek kifejlesztését hozta magával. Ezekkel a

programokkal ma még csak az igazán korszerű készülékek rendelkeznek, a napi rutinban hazánkban még nem terjedtek el.

Az UKA intravénásan alkalmazhatók hasonlóan a CT/MR vizsgálatoknál használt kontrasztanyagokhoz. Az UKA azonban mind összetételükben, mind hatásmechanizmusukban eltérnek a CT/MR kontrasztanyagoktól. Az UKA közös sajátossága, hogy mikrobuborékos rendszerűek. A buborékok levegőt vagy egyéb gáznemű anyagot tartalmaznak, valamilyen vivőanyaghoz kötöttek és stabilizáltak. A mikrobuborékok igen kicsiny méretűek (2–6 mikron alatti), ezért átjutnak a tüdő kapilláris rendszerén és megjelennek az artériás oldalon a keringésben. Az UKA részben az intravaszkuláris echókat, Doppler-jeleket erősítik fel, részben megváltoztatják a parenchimaszervek reflektivitását. Az UKA intravénás beadás után az érrendszerben maradnak, ellentétben a jódos kontrasztanyagokkal, melyek gyorsan kijutnak az extracelluláris térbe. A CT/MR vizsgálatokhoz hasonlóan a keringésdinamika megfigyelhető az UKA beadása után, így például májdaganatok artériás, vénás és parenchimas fázisban egyaránt vizsgálhatók, következtethetünk a góc természetére. A kontrasztanyagok bizonyos csoportja ún. májspecifikus kontrasztanyag, a Kupffer-sejtekben fagocitálódik, a sinusokban tárolódik. E tulajdonságuk lehetővé teszi a RES elemeket tartalmazó szövet/góc elkülönítését ezeket nem tartalmazó képletektől, vagyis a daganatos gócok jobban felismerhetőkké válnak, könnyebben karakterizálhatók. Az intravaszkuláris echók erősítésének köszönhetően az ultrahang-kontrasztanyagokkal jobban látható a szervek normális érstruktúrája, megfigyelhető a tumoros gócok vaszkularizációja.

Három fizikai jelenséget használunk a kontrasztanyag vizsgálatoknál: reflexió, rezgés és a buborékdestrukcióval keletkező jelek értékelése. A kívánt hatás a mechanikai index, a kimenő ultrahangteljesítménnyel befolyásolható.

Az ultrahangjeleket speciális szoftverrel (kontrasztharmonikus ábrázolás) detektáljuk, és a kapott képeket megjelenítjük.

Számos UKA van forgalomban, melyek közül leginkább a SonoVue (Bracco) kén-hexafluorid tartalmú anyag – mely különösen stabil – látszik alkalmasnak a vaszkuláris fázisú vizsgálatok végzésére.

A legtöbb kontrasztanyag vizsgálatot a májdaganatok kimutatására, illetve a kezelés eredményességének mérésére (tumorabláció monitorizálása) végezték.

Az UKA alkalmazása növeli az ultrahangvizsgálat szenzitivitását és specificitását gócos májbetegségekben. A hagyományos ultrahangvizsgálat szenzitivitása gócos májbetegségek kimutatásában 51–74% között mozog, az UKA alkalmazásával 78–93%-ra növekszik. A vizsgálatok szerint kontrasztanyaggal 3 mm-nél kisebb metasztatizisok is kimutathatók, így a módszer nemcsak eléri, hanem felül is múlja mind a CT-, mind az MR-vizsgálat feloldóképességét.

A mikrobuborékok tranzitideje – a májon való áthaladás időtartama – kiszámítható a bolusinjekció után, így felvilágosítást kaphatunk a májműködésről, amit alkalmazni lehet a cirrhosis és a májmetasztázisok korai felismerésére. Az idő-intenzitás görbék (UKA telődési és kimosási ideje az idő függvényében) jellemezhetik egy adott daganat keringésdinamikáját.

A máj gócos betegségeinek vizsgálatán kívül még számos területen vannak kedvező tapasztalatok az UKA alkalmazásával.

A vesebetegségek vizsgálatában az UKA segítenek a tumoros és variációs elváltozások elkülönítésében, a komplikált cysták és neoplasiák differenciálásában, a transzplantált vesében kialakuló szövődmények kimutatásában. Meggyőző eredmények születtek a gyermekkori vizeletreflux (VUR) sugárzás nélküli kontrasztanyag vizsgálatával kapcsolatban. Ebben az esetben az UKA alkalmazása intrakavitálisan történik.

Az UKA javítja a pancreastumorok kimutathatóságát és karakterizálását, az erekhez való viszony megítélését. Különösen biztatók az eredmények, ha az ultrahangkontrasztanyagot endoszkópos ultrahangvizsgálat során alkalmazzák.

Tompa hasi sérülések esetén UKA-kal a máj, vese, lép sérülése, az esetleges aktív vérzés kimutatható, bizonyos esetekben kiválthatja az irradációval és jódos kontrasztanyag adásával járó CT-vizsgálatokat.

Fontos terület a cerebrovaszkuláris keringés kontrasztanyag vizsgálat is a teljes elzáródás, vagy a nagyfokú stenosis elkülönítésére, illetve a transzkranialis color Doppler-vizsgálatokkal nem ábrázolható agyi erek megjelenítésére, agyi perfúziós vizsgálatokra.

Az onkológiában az UKA alkalmazása számos új lehetőséget kínál. UKA-kal a kemoterápiás kezelés hatékonysága biztonságosabban megítélhető lehet. A daganat kontraszterősítését mennyiségileg mérhetjük a négydimenziós ábrázolással, ez a módszer a daganaton belüli vértérfogat változásait is jelezheti. A keringési jellemzők változásai, a kóros erek számának csökkenése, a kezelés eredményességét mutathatják meg. A daganatos érrajzolat változásának kimutatása az angiogenezist gátló tumorkezelés hatásának lemérésében látszik ígéretes lehetőségnek.

A kontrasztanyagok másfajta, újabb távlatokat is nyitnak. A buborékok gyógyszereket vihetnek a célsejtek felé, akár daganatsejtek, akár fehérvérsejtek roncsozhatók ily módon, de trombolitikus gyógyszereket is alkalmazhatunk az ultrahang-kontrasztanyagokkal kombinálva. Egy további cél az, hogy a kontrasztanyag ne csak gyógyszereket juttasson a kívánt helyre, hanem a génterápiában is használható legyen: az elképzelések szerint segítségével gének juttathatók a célsejtekbe, és ezzel újabb terápiás lehetőségek elé nézünk.

Az eddig elvégzett vizsgálatok alapján elmondható, hogy az UKA alkalmazása biztonságos, kevés mellékhatása, nem nefrotoxikus, rossz vesefunkció, obstrukció esetén is alkalmazható, anaphylaxiás reakció 0,001%-ban fordul elő, allergiás reakciók sokkal

ritkébbak, mint a CT/MR kontrasztanyagoknál, többször ismételhető. Kontraindikációt a súlyos kardiopulmonális és súlyos coronariabetegségek jelentenek. Terhesség, szoptatás idején, 18 éves kor alatt nem alkalmazzuk az UKA-t.

3D/4D képalkotás, multiplanáris rekonstrukciók (MPR)

Igen nagy érdeklődés kíséri a háromdimenziós és többsíkú (multiplanáris) ábrázolást. Még mindig fejlődőben lévő technika, az igazán jó minőségű 3D rekonstrukciós felvételek minősége csak a legkorszerűbb készülékek alkalmazásával éri el a primer felvételekét. A képalkotás sebessége ma már a real-time 3D (4D) ábrázolást is lehetővé teszi. Ez esetben folyamatosan látjuk a transzducer mérete által meghatározott szervtérfogatot. A 4D-biopszia például a tű biztonságos, előben és térben megfigyelhető vezetését teszi lehetővé.

A 3D módszer legnagyobb előnye, hogy olyan új síkokat láthatunk, melyeket egyébként nem tudunk megjeleníteni. Ezt mind a gray-scale, mind a color 3D-technikában kamatoztathatjuk. Bonyolult anatómiai struktúrák, fejlődési variációk, egyes daganatok és környezetük viszonya a többsíkú rekonstrukciókon megbízhatóbban elemezhetőek lehetnek.

Mindenki találkozott már a magzati háromdimenziós ultrahangvizsgálattal, amely elsősorban az anya-magzat kapcsolat kialakításában és nem az orvosi diagnosztikában értékes. A 3D/4D leképezés lehetőségei ennél sokkal többet adhatnak, a technika a radiológiai és kardiológiai diagnosztikában egyre fontosabb kiegészítő módszerré válhat:

- magzati fejlődési rendellenességek vizsgálata, főtális echokardiográfia;
- uterusfejlődési rendellenességek többsíkú ábrázolása, virtuális cisztoszkópia;
- epeutak, májkapu környéki érkepletek térbeli ábrázolása, májdaganatok és környezetének vizsgálata;
- egyes ízületi betegségek 3D ábrázolása;
- csecsemő agy vizsgálata;
- emlőgócok 3D megjelenítése, 3D UH-vezérelt biopszia;
- endoszonográfia: prostata-, rectumtumorok vizsgálata;

Újabb lehetőség az egyes képletek térfogatának pontos mérése. Daganatok térfogat változását lehet ily módon követni pl. kemoterápiás kezelés alatt. Az UKA klinikai felhasználásának is újabb lehetőséget adhat, ha a kontraszthatást objektíven egy leképezett volumenben tudjuk mérni, elemezni.

A felsorolt korszerű ultrahangdiagnosztikai módszereken, fejlesztéseken túl még néhány egyéb szempont, amely alapján bizonyosak lehetünk abban, hogy az ultrahangvizsgálat az újabb képalkotó eljárások mellett sem veszít a jövőben jelentőségéből:

- Számottevő előnye az egyéb képalkotó módszerekhez képest, hogy nem jár sugárterheléssel, a betegek számára a legkevésbé megterhelő, komfortosabb egyéb vizsgálatokhoz képest, többször ismételhető, a leginkább hozzáférhető a képalkotó eljárások között. Terhes nők, gyermekek esetében, továbbá a muszkuloskeletális, vaszkuláris és kardiológiai vizsgálatokban az ultrahangdiagnosztika különösen fontos szerepet játszik, alapvizsgálat.
- Különös előnye továbbá az ultrahangvizsgálatnak, hogy végzése során szoros az orvos-beteg kapcsolat, lehetőség van a beteggel való folyamatos kommunikációra, a beteg kiegészítő fizikális vizsgálatára, míg az egyéb képalkotó módszerek személytelenebbek, sok esetben nem történik közvetlen orvos-beteg találkozás.

Irodalom

1. **Harkányi Z, Morvay Z:** Ultrasonográfia. Minerva Kiadó, Budapest, 2006.
2. Clinical Applications of Hitachi Real-Time Tissue Elastography. MEDIX Supplement. December 10. 2007. HITACHI Medical Corporation.
3. **Borbola Gy, Kardos K, Tasnádi T:** Az emlő betegségeinek vizsgálata szonoelasztográfiával. Magyar Radiológia 2008; **82**: 27-33.
4. **Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, et al.:** Real-Time Elastography for Noninvasive Assessment of Liver Fibrózis in Chronic Viral Hepatitis. AJR 2007; **188**: 758-764.
5. **Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al.:** Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Gut 2006; **55**: 403-408.
6. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – Update 2008. EFSUMB study group. Ultraschall in der Medizin. European Journal of Ultrasound 2008; **29**: 28-44.
7. **Sidhu PS:** A gócos májeltározások ultrahangvizsgálata-Új korszak küszöbén állunk? Gasztoenterológia 2003; **5**: 319-324.
8. **Claudon M, Tranquart F, Evans DH, et al.:** Advances in ultrasound. In: Baert A.L. (ed.): Ultrasound Syllabus. Categorical Course ECR 2002. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2002; **2-13**.

KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK A BELGYÓGYÁSZATBAN: PET-CT

Dr. Györke Tamás

Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika és PET-CT Orvosi, Diagnosztika Kft.,
OITI PET-CT Központ, Budapest

A PET-módszerről általában

A PET-CT módszer tulajdonképpen a pozitronemissziós tomográfia (PET) továbbfejlesztett változata, ezért a PET-CT részletes ismertetése előtt célszerű a PET-módszer általános tárgyalása.

A nukleáris medicinában alkalmazott nyomkövetés azon alapul, hogy a minimális (pikomoláris) mennyiségben beadott radioaktív izotóppal megjelölt anyagok (radiofarmakonok) az anyagcserét farmakológiailag nem befolyásolják, ugyanakkor megfelelő eszközökkel mérhetővé, ill. ábrázolhatóvá válnak. A pozitronemissziós tomográfia során pozitronsugárzó radioaktív izotópokkal jelölt anyagok leképezése történik. Pozitronbomlás esetén a kisugárzott pozitron nagyon rövid út megtétele után annihilálódik egy elektronnal, és energiájuk két ellentétes irányú, nagy energiájú gamma-fotonná alakul. A PET-kamerában gyűrűszerűen elhelyezkedő detektorrendszer egymással szemben elhelyezkedő, koincidencia módba kapcsolt detektoregységei ezeknek a fotonpároknak az egyidejű (néhány ms-os időn belüli) detektálását végzik, meghatározva azt az egyenest, amelynek mentén az annihiláció bekövetkezett. Megfelelő mennyiségű annihilációs esemény rögzítése után matematikai algoritmus segítségével kiszámítható az adott detektorgyűrű által leképezett testszeleten belül az annihilációs események térbeli elhelyezkedése. A PET-kamerákban több detektorgyűrű helyezkedik el egymás mellett, ezáltal egyidejűleg a PET-kamera axiális látómezejének egészéről, a test 20 cm körüli hosszúságú szeletéről készíthetők rétegfelvételek. Úgynevezett egésztest-vizsgálat (általában a törzs, a koponyabázistól a combtőig terjedő szakasz vizsgálata) során a páciens tengelyirányú elmozdításával egymás után kerül sor több, egymással szomszédos látómező leképezésére. Végeredményben a test tetszőleges szakaszának aktivitáseloszlásáról háromdimenziós adathalmazt nyerünk, amit különböző síkú (általában transzverzális, koronális és szagittális) rétegeképek, vagy ezeket összegezve akár vetületi képek formájában jeleníthetünk meg. A nukleáris medicina humán alkalmazásai között a pozitronemissziós tomográfia jelenleg – eltekintve egy-egy ritkábban használt, speciális módszertől – a legnagyobb érzékenységű és legjobb térbeli feloldóképességű (5–6 mm) módszer.

A szén, az oxigén és a nitrogén pozitronsugárzó radioaktív izotópjai segítségével a természetes mole-

kulákkal kémiaiilag teljesen megegyező nyomjelző anyagok is szintetizálhatók. Ezáltal a PET-módszerrel *in vivo* tanulmányozhatók a különböző fiziológiás vagy kóros biokémiai és metabolikus folyamatok. Ezeknek az izotópoknak a felhasználását bonyolítja, hogy fizikai felezési idejük nagyon rövid, csupán néhány perces (^{11}C : 20 perc, ^{15}O : 2 perc, ^{13}N : 10 perc). A PET-módszer széleskörűbb rutinszerű klinikai elterjedése a hosszabb (110 perces) felezési idejű ^{18}F -izotóp, ill. konkrétan az ^{18}F -izotóppal jelzett glukózanalóg, a ^{18}F -fluoro-dezoxi-glukóz (FDG) radiofarmakon bevezetésével vált lehetővé. A hosszabb felezési időnek köszönhetően ugyanis a radiofarmakon felhasználása egyszerűbb és néhány száz kilométeres körzetben szállítható is. Az FDG alkalmazása azért is kedvező, mert egy metabolikus csapda jelenség miatt az intenzív glukózmetabolizmust folytató sejtekben felhalmozódik és ezáltal egyszeri leképezéssel a metabolizmus foka megállapítható. Arról van ugyanis szó, hogy az FDG a glukózzal kompetitív módon, glukóztranszporterek segítségével jut a sejtekbe, ahol a hexokináz FDG-6-foszfátá foszforilálja, de ez a glukózzal ellentétben a glukóz-6-foszfátáz enzimnek már nem szubsztrátja, a további metabolizmusban nem vesz részt, így felhalmozódik a sejtekben. Idővel egyensúlyi állapot alakul ki, ekkor elkészítve egy ún. statikus PET-felvételt (általában a felvételek elkészítésére a radiofarmakon beadása után 60 perccel kerül sor), az adott területen detektálható FDG-dúsulás mértéke arányos a glukózmetabolizmus intenzitásával.

Az FDG-PET-vizsgálat klinikai alkalmazásai

Mivel a leggyakoribb PET-mérések a szervezet glukóanyagcseréjével kapcsolatosak, azon szervek vizsgálatára alkalmas, melyek metabolizmusa eleve magas (szív, agy) és az anyagcsere-változások jelentős diagnosztikus értékkel bírnak. Tumoros elváltozások legnagyobb részében jelentős anyagcsere-növekedés figyelhető meg,¹ ebből adódik a PET onkológiában betöltött kiemelkedő szerepe. Ennek megfelelően a túlnyomó többségben világszerte a glukózmetabolizmust ábrázoló FDG radiofarmakkal végzett klinikai PET-vizsgálatokra legszélesebb körben onkológiai indikációval kerül sor (kb. 85%), kisebb részben neuropszichiátriai (kb. 10%) és kardiológiai (kb. 5%) kórképek esetén.²

Természetesen a glukózmétabolizmuson kívül a kutatásban és a klinikai gyakorlatban egyéb biológiai funkciók specifikus megjelenítésére alkalmas radiofarmakonok is rendelkezésre állnak.

Az onkológiai alkalmazások részletesen, valamint az FDG-n túli, egyéb radiofarmakonok szerepe ugyanezen szupplementumban máshol, *Szilvási István* írásában kerülnek tárgyalásra.

A neuropszichiátriában leginkább az epilepsziás góc preoperatív lokalizálására és az Alzheimer-kór korai bizonyítására alkalmazható hatékonyan az FDG-PET-vizsgálat.

A kardiológiában az infarktuson átesett, de revaszkularizációs beavatkozással megmenthető életképes szívizomszövet kimutatására használható költség-hatékony módon az FDG-PET-vizsgálat. Az eljárás lehetővé teszi a myocardium glukózanyagcseréjének mérését, ami a szívizomzat egyes régióinak életképességét tükrözi. Hogy a szívizomzat elegendő FDG-t vegyen fel, a vizsgálat előtt a beteg infúzióban egyszerre kap inzulint és glukózt („insulin-clamp”). Ennek hatására a myocardium glukózfogyasztásra áll át. A vizsgálattal ki lehet mutatni a myocardium hibernált részeit. Ezek a területek, bár az őket ellátó erek nagyfokban beszűkültek, életképesek. A hibernált szívizmot nagymértékű funkciócsökkenés és a perfúziós myocardium szcintigráfián kiterjedt perfúziókiesés jellemzi, ugyanakkor a glukózmétabolizmus megtartott. A hegesedésekkel szemben ezeknek a területeknek a funkcionális állapotát javíthatja a revaszkularizáció.³

Tekintettel arra, hogy az aktivált macrophagok is dúsírtják az FDG-t, az FDG-PET-vizsgálat gyulladós folyamatok érzékeny megjelenítésére is képes, jól hasznosítható gyulladós góccok kimutatására, például az ismeretlen eredetű lázas állapot (FUO) eredetének a tisztázására. Egy összefoglaló tanulmány szerint az FDG-PET-vizsgálat a FUO-esetek 25–69 százalékában járult hozzá a végső diagnózis felállításához. Fertőző betegség esetén a körülírt hasi és mellkasi gyulladásokat, különböző lágyrész-gyulladásokat és a krónikus osteomyelitist nagy biztonsággal lehet diagnosztizálni. Negatív vizsgálat esetén gyakorlatilag kizárhatók az ortopédiai protézisekkel kapcsolatos szeptikus gyulladások. Az aszeptikus gyulladások közül a nagyér-vasculitis diagnózisában fontos a PET-vizsgálat, és hasznosnak látszik egyéb betegségek, mint például a gyulladós bélbetegség, sarcoidosis és fájdalommentes szubakut thyreoiditis megjelenítésében. Tumoros láz esetén oki tényezőként általában Hodgkin-kór és agresszív non-Hodgkin-lymphoma mellett kolorektális rák és sarcomák kerülhetnek detektálásra. Az FDG-PET-vizsgálat potenciálisan kiválthat más vizsgálati módszereket FUO esetén, annál is inkább, hogy például a jelölt fehérvérsejt szcintigráfiával összevetve, a betegségek szélesebb spektrumának diagnózisára nyújt lehetőséget.⁴

A PET-CT módszer

A nukleáris medicinai módszerek, így a pozitronemissziós tomográfia is a különböző funkciók, benignus és malignus elváltozások széles variációjának biokémiai, molekuláris feltérképezését nyújtja. Az anyagcsere funkcionális változásai általában jóval megelőzik a szövetek kimutatható morfológiai elváltozásainak kialakulását, ezért a funkcionális változások tanulmányozása korábbi és pontosabb diagnózist tesz lehetővé. A korábbiakban számos tanulmány bizonyította például az onkológia területén, hogy az FDG-PET-vizsgálat szenzitivitása és specifitása az egyéb morfológiai képalkotókénál jelentősen nagyobb, ill. a PET-vizsgálat nagymértékben hozott terápiás relevanciájú diagnosztikus változást az egyéb vizsgálatokhoz képest.⁵

A PET-vizsgálat nagy érzékenysége részben annak köszönhető, hogy nagy biológiai kontraszt mellett tudjuk elkülöníteni a megjelenítendő kóros folyamatokat a normális szövetekben és szervekben zajló, a kórosnál jelentősen kisebb intenzitású folyamatoktól. Ennek következtében (mivel a normális anatómiai képletek alacsony aktivitásuk miatt egymástól alig különülnek el) a strukturális, anatómiai viszonyok megjelenítésében a PET-technika elmarad a morfológiai képalkotóktól, holott a diagnosztika és a terápiás beavatkozások szempontjából a funkcionális elváltozások pontos lokalizálásának kiemelkedő fontossága lenne.

A hibrid készülékek megjelenése előtt is nagy jelentősége volt a funkcionális és morfológiai vizsgálati eredmények közös értékelésének, ami vagy a két különböző vizsgálat felvételeinek egymással szembevetésével, összehasonlításával, vagy a két önálló modalitás különböző időben készült felvételeinek utólagos, ún. szoftveres regisztrációjával, vagyis egyesítésével, majd fuzionált megjelenítésével történhetett. (Térbeli regisztráció alatt azt a folyamatot értjük, amikor két különböző képalkotó modalitású vagy azonos modalitású, de különböző időpontban készült vizsgálat eredményét egy közös háromdimenziós térbeli koordinátarendszerbe illesztjük és ezáltal a két vizsgálat felvételei egymással fedésbe hozhatók. Képfúzió során a már regisztrált felvételek egymásra vetítésével azok egyidejű, közös megjelenítése történik.)

Nyilvánvaló, hogy a regisztráció akkor hajtható végre a legpontosabban, ha a két, regisztrálandó vizsgálat a vizsgált személy elmozdulása nélkül, azonos testhelyzetben és azonos vagy csaknem azonos időben történik. Ez a feltétel, az ún. hardveres regisztráció lehetősége teljesül a hibrid berendezésekkel, így a PET-CT készülékkel végzett vizsgálatok esetén. Az integrált PET-CT módszer a kor magas technikai színvonalának megfelelő PET- és CT-technológiát egyetlen készülékben egyesíti, ami a strukturális és metabolikus információk szimultán identikus meg-

jelenítését biztosítja. A készülék PET és CT komponense közös axiális tengely mentén elcsúsztatva, egymás után van elhelyezve, a vizsgálat során a közös vizsgálóasztalon fekvő beteg axiális irányú elmozdításával a két vizsgálat közvetlenül egymást követően, a vizsgált személy azonos testhelyzetében történik. Az értékelés során egymás mellett kerülnek megjelenítésre a CT- és PET-vizsgálat egymással identikus metszetei, valamint az ezeknek megfelelő fúziós kép.

A PET-CT nemcsak a pontos térbeli lokalizálás miatt jelent fejlődést a hagyományos, önálló PET-vizsgálatokhoz képest, hanem a CT-alapú gyengítési korrekció (attenuation correction, AC) lehetősége miatt is. Arról van szó, hogy az annihiláció során keletkező γ -fotonok energiája a szöveten való áthaladás közben elnyelődés és szóródás miatt gyengül. A mélyen fekvő szövetekből érkező fotonoknak, mivel nagyobb utat tesznek meg a szöveteken át, kisebb az esélyük arra, hogy elérjenek a detektorokig, és detektálásra kerüljenek. A gyengülés mértéke a helyileg változó minőségű szövetek és anyagok denzitásával is egyenesen arányos. A PET-kamera által detektált aktivitáseloszlás tehát nem a radiofarmakon valós szöveti eloszlását jeleníti meg, a tényleges eloszlás megismeréséhez gyengítési korrekcióra van szükség. Ez valamely testen kívül elhelyezkedő forrásból érkező sugárzás segítségével történhet, amely mintegy gyengítési térképet készít a vizsgált személyről. A hagyományos PET-készülékek esetén ^{68}Ge vagy ^{137}Cs sugárforrást alkalmaznak az elnyelési mintázat megismerésére, ennek a felvételnek az elkészítése egésztest-vizsgálat esetén további 10–20 percet vesz igénybe. A CT-készülék azonban lényegesen gyorsabban és jobb minőségben képes transzmissziós felvételhez juttatni bennünket (átlag 20 mp felnőtt személyről készített felvétel esetén), miközben értékes anatómiai információkat is szolgáltat.⁶

A PET-vizsgálatok kvantifikálására is csak elnyelés-korrigált felvételeken van lehetőség. Abszolút kvantifikálásra általában csak kutatási körülmények között van szükség. Az általános klinikai gyakorlatban a szöveti radiofarmakon-eloszlás számszerű jellemzésére az ún. standard felvételi érték (standardized uptake value, SUV) alkalmazható. Ennek meghatározása során az egyes területeken belül meghatározott radiofarmakonaktivitás-koncentrációt elosztjuk az injektált radiofarmakon összaktivitásával és a testtömeggel. Az így nyert SUV-értékek azt jelzik, hogy a vizsgált régióban hányszorosan haladja meg a jelzőanyag koncentrációja azt az értéket, amit egy feltételezett, az egész testtömegben való teljesen egyenletes eloszlás esetén lehet mérni.⁷

Összességében tehát, PET-CT-t alkalmazva a CT-alapú szöveti elnyelési korrekciónak, valamint a korszerű PET-detektorok nagyobb érzékenységének köszönhetően a PET-vizsgálati idő jelentősen, 30–40%-kal rövidült, ami a módszer áteresztőképessége mellett a beteg komfortérzésének és kooperációjának a szempontjából is fontos.⁸

Jelenleg egy átlagos, a törzsről készült, úgynevezett egész test PET-CT vizsgálat felvételi ideje a beteg testtömegétől és az alkalmazott vizsgálati protokolltól függően 20–30 perc, ill. egy PET-CT kamera évi 4000–6000 vizsgálat elvégzésére alkalmas.

A PET-CT során az anatómiai lokalizáláshoz és a gyengítéskorrekcióhoz elegendő csak kis sugárterhelés-többletet okozó, ún. kis dózisu (low dose) CT elkészítése. (Az egésztest-sugárterhelés low dose CT esetén 1–4 mSv, míg teljes dózisu, ún. diagnosztikus CT esetén 14–19 mSv, az FDG-PET sugárterhelése pedig 5,7–7 mSv.⁹) Fontos tudni, hogy a fenti CT-vizsgálat a rekesz körüli elmozdulásból eredő regisztrációs műtermékek kiküszöbölésére nem légzésszünetben, hanem felületes légzés mellett történik. Magyarországon általában nem történik a PET-CT vizsgálatok során diagnosztikus, intravénás kontrasztanyag CT-vizsgálat, de a belek azonosítására per os kontrasztanyagot rutinszerűen alkalmaznak.

A low dose CT az esetek többségében alkalmas arra, hogy a különböző CT-morfológiai eltérések időbeli morfológiai és méretbeli változását korábbi strukturális képalkotó felvételekkel összehasonlítva megítéljük, valamint korábbi intravénás kontrasztanyag CT- vagy MR-vizsgálatok segítségével szolgálhatnak a PET-CT során készült natív CT-n nehezen megítélhető eltérések további tisztázásához. Ezért fontos, hogy a vizsgálat értékelése során a korábban készült keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok képi dokumentációja is rendelkezésre álljon. Hasonlóképpen javasolható, hogy további képalkotó kontrollvizsgálatok esetén a PET-CT CT-felvételeivel való összehasonlítás is történjen meg, amennyiben ez klinikailag releváns információ-többletet eredményez.

A PET-CT klinikai előnyei

A PET-CT készülékek gyors klinikai elterjedése a harmadik évezred eleje óta folyamatosan tart (2001-ben telepítették az első, kereskedelmi forgalomba került PET-CT készüléket Zürichben) és manapság újonnan önálló PET-készüléket a gyártók gyakorlatilag nem értékesítenek.¹⁰ Hasznosságáról széleskörű tapasztalatok az onkológiai alkalmazás területén állnak rendelkezésre. Az adatok arra utalnak, hogy az integrált PET-CT szenzitívebb és specifikusabb, mint az összetevő modalitások önmagukban, és valószínűsíthetően igaz ez a különböző időpontban készült PET- és CT-vizsgálatok együttes értékelésével összevetve is. A legjelentősebb hatása a PET-CT-nek az önálló PET-hez képest abban mutatkozik meg, hogy a különböző, egyértelmű vagy bizonytalan PET-eltérések pontos lokalizálásával és a morfológia hozzárendelésével segít elkülöníteni a különböző benignus, illetve fiziológiás, valamint a malignus funkcionális jelenségeket, ezáltal csökkenti a bizonytalan vagy álpozitív leletek számát, növeli a fajlagos

ságot. Egy tanulmányban kimutatták, hogy PET-tel detektálható elváltozások esetén az esetek kb. kétharmadában volt szükség a CT-adatokra a megfelelő specificitás érdekében.¹¹ Emellett a PET-től származó funkcionális információk segítenek a nem egyértelmű CT-eltérések karakterizálásában, például a nyirokcsomók esetében. A CT-vizsgálat értékének növekedése azért is kézenfekvőnek látszik, mert a PET-radiofarmakon felfogható egy igen magas funkcionális szenzitivitású és specificitású, újfajta „kontrasztanyagként” is. Néhány esetben, például disszeminált pulmonális metasztázisok esetén, amikor a metasztázisok mérete túl kicsi ahhoz, hogy PET-tel is detektálhatók legyenek, a CT is képes a PET-CT vizsgálat érzékenységét növelni. Fentiek következtében általánosan elfogadottá vált, hogy a tumor staging területén a PET-CT sokkal pontosabb, mint a CT és a PET egyedül, vagy akár a két vizsgálatmódszer együttes értékelése.¹²⁻¹⁵

Tapasztalható annak a nézetnek a növekvő térhódítása is, hogy az egész testet és az összes szervrendszert funkcionálisan és morfológiailag is feltérképező, és további vizsgálatokat feleslegessé tevő PET-CT vizsgálat ne az összes egyéb képalkotó vizsgálat után, hanem már a diagnosztikus fázis elején történjen, mivel sokszor már önmagában is elegendő információt szolgáltat a további tennivalók megítéléséhez. Ezáltal a pontos diagnózis hamarabb, kevesebb vizsgálat igénybevételével és összességében kisebb költséggel lenne megállapítható. Célszerűnek tűnne, hogy a szükséges intravénás kontrasztanyagot diagnosztikus CT-vizsgálat is a PET-CT vizsgálat részeként kerüljön elvégzésre. Nem utolsósorban ez az algoritmus hozzásegíthetne a betegeket terhelő sugárterhelés csökkentéséhez is.¹⁰

Magyarországi PET-CT ellátottság, OEP által finanszírozott vizsgálatok beutalási rendje

Különböző szakmai anyagok hazánkban évi 20000–25000 onkológiai PET-vizsgálat szükségességéről számolnak be. Az ezt eredményező számítások a magyarországi betegségstatisztikák és a nemzetközi irodalom által bizonyítottan hatékony PET-vizsgálati indikációk összevetésén alapulnak.¹⁶

Magyarországon a Debreceni Orvostudományi Egyetemen 1994-ben helyezték üzembe a közép-európai régióban az első PET-kamerát, ill. PET-központot. A fejlődés 2005 folyamán vett újabb lendületet, amikor két új, korszerű PET-CT kamerával felszerelt PET-központ létesült Budapesten magánberuházás formájában (OITI PET-CT Központ és Pozitron Diagnosztika PET-CT Központ). Magyarország harmadik PET-CT központja 2006 nyarán nyílt meg a Kecskeméti Megyei kórházban. Időközben a debreceni PET-kamera helyett is PET-CT készüléket telepítettek a DEOEC (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum) Nukleáris Medicina Intézetben, szintén magánberuházás részeként.

Kezdetben az új PET-CT központok csak magán-erős, ill. alapítványi finanszírozású vizsgálatokat végeztek, majd 2006 márciusában a debreceni mellett a két budapesti PET-központ OEP-befogadása is megtörtént és az OEP által finanszírozott PET-vizsgálatok száma is jelentősen növekedett a 2005. évi 1000 körüli esetszámhoz képest, továbbá a finanszírozandó vizsgálatok mennyisége kormányhatározat formájában 2012-ig előre rögzítésre került. A finanszírozandó vizsgálatok száma 2008-ban 8900, majd évenkénti egyenletes növekedéssel 2012-ben a 12000

1. táblázat. EüM-rendelet alapján a PET-CT vizsgálat az alábbi indikációkban számolható el

Indikáció megnevezése	BNO csoport
Fej és nyaki indikációk	C00-C14, C30-C32
Az agy és a gerincvelő rosszindulatú és ismeretlen viselkedésű daganatai	C70-72, D42-43
Pajzsmirigyrák	C73H0
Szoliter pulmonális nodulus differenciáldiagnosztika*	R91H0
Nem kissejtes tüdőrák (NSCPC)	C34
Nyelőcsőrák	C15
Colorectalis carcinoma	C18-C21
Lymphoma**	C81-83, C8510-C8590
Melanoma malignum	C43
Emlőrák	C50
Méhnyakrák	C53
Epilepszia műtét előtti kivizsgálása 18 év alatt***	G400Q, G4030

*Csak abban az esetben, ha biopszia nem végezhető és más módszerrel a diagnózis nem tisztázható.

**Non-Hodgkin-lymphomáknál csak az agresszív típus esetében.

***Csak abban az esetben, ha a betegség terápiarezisztens, a góc egyéb módon nem diagnosztizálható és a beteg műtétre vár.

körüli esetszámot éri el, ami a jelenleg szükségesnek ítélt mennyiségnek a felét tenné ki.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás elveit figyelembe véve, a bizonyíthatóan költséghatékony, valamint a várhatóan releváns terápiás konzekvenciával járó vizsgálatok a különböző országokban – így Magyarországon is – kis eltéréseket tartalmazó, de alapvetően hasonló indikációs lista alapját képezik, és az így indikálnak tartott vizsgálatok költsége megtérítésre kerül, azok többnyire rutinszerűen használhatók.

Az OEP által finanszírozott PET-CT diagnosztikai ellátás Magyarországon kizárólag várólista alapján nyújtható, az országos várólistát a 287/2006. (XII.23.) Kormányrendelet alapján az Országos Vérellátó Szolgálat Központja (OVSZK) működteti. A vizsgálatokra a beutalás hat regionális Várólista Bizottságon keresztül történik. A Várólista Bizottság feladata elbírálni, hogy a kezdeményezett vizsgálat társadalombiztosítás általi költségviselése indokolt-e. Az elbíráláshoz rendelkezésre áll Magyarországon is a korábban már említett indikációs lista, amit az érintett szakmák közösen dolgoztak ki és többször publikáltak.^{17,18} Az onkológiai, nukleáris medicinai és radiológus társaságok interdiszciplináris konszenzus-szerű megbeszélésén 2005 szeptemberében az onkológiai indikációk vonatkozásában egy további ajánlás is megfogalmazásra került, ami átmenetileg „hivatalos” indikációs listává is vált. Nemzetközi összehasonlításban a leglényegesebb eltérés az volt, hogy a fenti, hazai indikációs listák egyetlen kórképet sem zártak ki, és minden olyan kérdést potenciálisan indikációnak tekintettek, mely a hagyományos eljárásokkal a nem tisztázható esetek fogalmkörébe esett.

2007. január 1-től azonban csak bizonyos, nevesített BNO-kódokhoz tartozó betegségekben végezhető OEP-finanszírozott PET-vizsgálat. A16/2008 (I. 31.) Kormányrendelet értelmében továbbá a vizsgálatot csak a járóbeteg-szakellátás és a fekvőbeteg-gyógyintézet klinikai onkológus, hematológus, idegsebész, valamint neurológus szakorvosa kezdeményezheti. A 22/2008 (V. 26.) EüM-rendelettel módosított 62/2007 (XII. 29.) EüM-rendelet alapján a kézirat írásakor PET-CT vizsgálat az *1. táblázatban* felsorolt indikációkban számolható el.

A fentiek tanulmányozásával megállapítható, hogy a 2007. január 1. előtti állapottal szemben jelenleg OEP által finanszírozott formában számos, PET-tel jól vizsgálható betegség esetében nincs lehetőség PET-CT vizsgálatra. Ezek közé tartozik néhány daganatos betegség (pl. here- és ováriumtumrok, magas grádusú sarcomák, ismeretlen eredetű primer tumor), a kardiológiai vizsgálatok, valamint a gyulladáshoz kapcsolódó vizsgálatok. Jelenleg Magyarországon PET-CT vizsgálatok rutinszerűen csak FDG radiofarmakonnal történnek.

A PET-CT vizsgálati kéréshez szükséges egységes kérőlap a finanszírozott PET-CT központok honlap-

járól tölthető le (<http://www.pet.dote.hu>, <http://www.petct.hu>, <http://www.pet.hu>) és értelemszerű kitöltés után a kérőlaphoz mellékelte tájékoztatóban feltüntetett, illetékes regionális Várólista Bizottsághoz kell eljuttatni. A papíralapú vizsgálatkérő lap kitöltéséhez célszerű az országos várólista internetes honlapjáról (www.ovsz.hu, www.pet.dote.hu) elérhető online vizsgálatkérő lehetőséget is felhasználni. Ezzel a vizsgálatkérés elbírálása gyorsabbá válik (mivel az összes szükséges adat már a kitöltéskor a várólista adatbázisba kerül) és a vizsgálatkérő könnyen nyomon tudja követni kérésének sorsát. A vizsgálati kérés pozitív elbírálását követően a beteg országos várólistára kerül, ill. a gyakorlatban a vizsgálatot végző PET-központ időpontegyeztetés céljából felveszi a beteggel a kapcsolatot. A vizsgálati kérés elutasítása esetén a vizsgálatot kérő orvost levélben értesítik.

Természetesen lehetőség van PET-CT vizsgálat végzésére önerős költségviseléssel is, ha a társadalombiztosítási támogatáshoz a vizsgálat indikációja nem kellően megalapozott, vagy például tünetmentes páciensek esetében felmerülő korai diagnosztikai igény esetén. (Jelenleg a PET-CT vizsgálat ára 250000 Ft.)

Interdiszciplináris együttműködés jelentősége

Azzal, hogy a PET-, ill. PET-CT vizsgálatok szélesebb körű elérhetősége Magyarországon is megvalósulni látszik, szükségessé válik a metodikával szorosabb kapcsolatba kerülő szakemberek, valamint a szélesebb orvostársadalom vonatkozó ismereteinek elmélyítése is. Csak akkor használhatók ki a módszer előnyei, ha kellő tájékozottsággal rendelkeznek a vizsgálatot kérő klinikusok és az indikálás, valamint az értékelés során az interdiszciplináris szemlélet gyakorlattá válik. Természetesen a PET-CT vizsgálatok szélesebb elterjedése a magyar nukleáris medicinai és radiológus szakmákat is kihívások elé állítja a megfelelő – a PET-módszer hosszabb magyarországi tradíciójának köszönhetően jelenleg még éppen kielégítőnek tűnő – szakember-ellátottság igényével, valamint a két szakterület korábbinál szorosabb együttműködésének szükségességével.

Irodalom

1. Warburg O, Posener K, Negelein E: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Biochemische Zeitschrift 1924; **152**: 319-344.
2. Trón L: A pozitronemissziós tomográfia és a magyar PET-program. Orv Hetil 2002; **143**(Suppl. 3): 1235-1240.
3. La Rosée K, Baer FM: Vitalitätsdiagnostik nach Herzinfarkt. Dtsch Med Wochenschr. 2004; **129**: 1017-1022.
4. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK: 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. J Nucl Med. 2007; **48**: 35-45.
5. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al.: A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001; **42**(5 Suppl): 1S-93S.

6. **Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T:** X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003; **33**: 166-179.
7. **Lengyel Zs, Fekésházy A, Kálvin B és mtsai:** Standard PET-vizsgálati protokollok. *Orv Hetil* 2002; **143(Suppl. 3)**: 1243-1248.
8. **von Schulthess GK:** Cost considerations regarding an integrated CT-PET system. *Eur Radiol* 2000; **10**: S377-380.
9. **Brix G, Beyer T:** PET/CT: dose-escalated image fusion? *Nuklearmedizin*. 2005; **44 (Suppl 1)**: S51-57.
10. **von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF:** Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology*. 2006; **238(2)**: 405-422.
11. **Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, et al.:** Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; **31**: 1456-1461.
12. **Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al.:** Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2500-2507.
13. **Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, et al.:** Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 4357-4368.
14. **Keidar Z, Haim N, Guralnik L, et al.:** PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med* 2004; **45**: 1640-1646.
15. **Kamel IR, Cohade C, Neyman E, et al.:** Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdom Imaging* 2004; **29**: 663-668.
16. **Kálvin B, Fekésházy A, Lengyel Zs és mtsai:** Költség-hatékony onkológiai PET-vizsgálatok. *Magy Onkol* 2002; **46**: 203-223.
17. **Borbély K:** A PET-vizsgálatok klinikai aspektusai. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 1998; **51**: 274-280.
18. **Borbély K:** A pozitronemissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. *Orv Hetil* 1999; **140**: 171-178.

A MÁJKERINGÉS NON-INVÁZÍV VIZSGÁLATA

Dr. Székely György

Szent János Kórház, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

A májkeringés megítélésben az ultrahangvizsgálat jelenti az abszolút non-invazív módszert. A sugárterheléssel és kontrasztanyag adásával járó módszerek megfelelő indikáció alapján követhetik. A vizsgálat technikája egyre egyszerűbb, amely során kiszűrhetők a patológiás eltérések. A portális hipertensio megítélésben a duplex Doppler- és a color Doppler-vizsgálat mint első eszközös módszer szerepel. Kimutatható a portális vagy hepatikus rendszer trombóza, a paraumbilikális kollaterálisok, a megfordult áramlás (reverse flow), egyéb spontán shuntok a lépkapuban, a cardia és a gyomor körül, a retroperitoneumban és a kismedencében. Mérhető a portális áramlási sebesség és kimutatható cirrhosis hepatitisban ennek csökkenése. TIPS és májtranszplantáció előtt, annak követésére elengedhetetlen módszer.

A color Doppler- („color velocity imaging”) vizsgálat a vörösvértestek egy csoportjának helyzetváltozását határozza meg két, egymást követő adóimpulzus között eltelt idő alatt. Ennél a módszernél az áramlás iránya színekódolt, növekszik a térbeli felbontás, és a képfrekvencia is magasabb lehet, így a nagyobb áramlási sebességek mérésének nincs elvi határa, és mód van egyes hemodinamikai paraméterek kvantitatív értékelésére.

A power Doppler-eljárás az áramló vörösvérsejtek által keltett Doppler-jel energiáját ábrázolja színekódoltan. A vaszkularizáció kimutatása érzékenyebb a hagyományos color Doppler-módszernél, ezért lassú áramlású, kis kanyargós erek is könnyen és jól ábrázolhatók. Az áramlás sebességét és irányát azonban e módszer nem érzékeli. Gócos elváltozások vaszkularizációjának kimutatására, a környező erek diszlokációjának értékelésére alkalmas módszer.

A hasi erek színes áramlásmérése megfelelő indikációval értékes információkat nyújt a keringési viszonyokról. A kétdimenziós vizsgálatához korábban a fekete-fehér Doppler-áramlásmérés csatlakozott, majd a módszer triplex vizsgálatáá egészült ki (szimultán színes és kétdimenziós mintavétel).

A kvalitatív áramlásmérés színes módszerrel már könnyen kivitelezhető, de a sebességspektrum görbe felvétele még pontosabbá teszi az áramlás irányának meghatározását. Az áramlásértékek kvantitatív (sebesség- és flowmérés) meghatározása még nem került be a napi gyakorlati munkába, és a számítások hibalehetőségei miatt a technika további fejlesztésére is szükség van.

A fő indikációt a portális hipertonia és szövődményei képezik. Az áramlás megléte vagy hiánya, irányának megváltozása viszonylag könnyen megállapítható. A vena portae trombózisának gyanúját megerősíti, ha a portális erekből nem kapunk Doppler-jelet. A thrombus ugyanis nem mindig mutatható ki a kétdimenziós vizsgálat során. Előfordul a thrombus szélén csökkent áramlás is. Vena lienalis, vena mesenterica superior tágulat és a vena portae ún. kavernózus tágulata is jellemző lehet. Vena portae trombózt okozhatnak hasi gyulladákos, tumoros folyamatok és hematológiai kórképek (thrombocytosis). A színes Doppler-vizsgálat alacsony áramlást mutat, amely elkülöníti a tágabb epeutaktól. Tágabb paraumbilikális véna (korábban rekanalizált vena umbilicalisnak nevezték) color vizsgálattal reverse (hepatofugális) áramlással a portális hipertonia biztos diagnózisát jelenti. Spontán portosisztémás kollaterálisok mutathatók ki triplex módszerrel a lépkapuban, a cardia és a gyomor körül, a retroperitoneumban és a kismedencében. Egyértelműen igazolható a kétdimenziós vizsgálattal is felvetett spontán intrahepatikus kollaterálisok jelenléte is. Cirrhosis hepatitis esetén az áramlási sebesség csökkenhet a vena portae főtörzsben és vénás pulzáció nem látható. TIPS-, korábban portosisztémás shunt műtéten átesett betegek vizsgálata még akkor is informatív a portális keringés regisztrálásával, ha a műtéti shunt közvetlenül nem hozható látótérbe. A TIPS sztent viszont mindig jól ábrázolható. Májtranszplantáció előtt szűrővizsgálatként (portális trombózis kimutatására) és a műtött betegek ellenőrzésére, szövődmények gyanúja esetén is felhasználják Budd–Chiari-szindrómában ugyancsak fontos módszer az áramlás hiányának regisztrálására.

A flow-mérés pontosságáról még megoszlanak a vélemények. Foglalkoztak egyes gyógyszerek (prop-ranolol, glukagon, pitresszin) hatásának vizsgálatával is. Étkezés hatására egészséges személyeken a portális flow megnövekszik, májbetegségben ez elmaradhat. A májreszekció eredményének color Doppler-ellenőrzése is kivitelezhető. Doppler-vizsgálattal igazolhatók a máj ereinek anatómiai variációi, az atípusos lefutású vagy tágabb epeutak elkülöníthetők a portális erektől.

A vena hepatica rendszerének vizsgálata hasznos kvalitatív adatokkal szolgál az áramlási viszonyokról. A szabályos görbe trifázisos, hasonló a v. jugularis spektrumgörbéhez. Kardiális pangásnál magas

amplitúdók, venookkluzív betegségek, Budd–Chiari-szindróma esetén az áramlás hiánya regisztrálható. Diffúz májbetegségek esetén is elkülöníthetők egymástól a normális és patológiás görbék (deformált vagy teljesen lapos, ún. flat flow típusú görbe). A vizsgálat érzékenysége és specificitása még vitatott. Obesitas, nem cirrhotikus eredetű ascites is okozhat lapos hepatikus görbét. Transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt (TIPS) diszfunkciójának megítéléséhez is használják a v. hepatica görbe analízisét.

Az arteria hepatica rendszerének vizsgálata technikailag nehezebb az ér viszonylag kis keresztmetszete miatt. Cirrhosisban, portális hipertenzióban és portális trombózisban a keresztmetszet megnő, az áramlás fokozódik. Májtranszplantált betegek ellenőrzésében fontos a vizsgálat, mivel stenosis, trombózis minél korábbi kimutatása szükséges. A vaszkuláris rejekció jeleinek kimutatása nem mindig sikerül és nagy tapasztalatok igényel.

Ritka, de sebészi szempontból fontos az arteria hepatica valódi vagy pseudoaneurysmáinak felismerése.

A B-flow technika az utóbbi években került kifejlesztésre. Alapja, hogy minden képvonalban két, ellenkező fázisú adóimpulzust bocsátanak ki. Az ezekről nyert echójeleket megfelelő súlyozással összeadják. Így az álló struktúrákról származó echók egymást csaknem eliminálják, míg a mozgó struktúrákról érkező echók szembetűnően ábrázolódnak. Lassú áramlás esetén a korábbi módszerekhez képest érzékenyebb és gyorsabb az eljárás.

A háromdimenziós (3D) ultrahangtechnika az egyes metszési síkokat egy tengely körül elforgatva és digitálisan feldolgozva három egymásra merőleges síkban képes ábrázolni és térben rekonstruálni. Az egyes metszési síkok külön is behívhatók és tetszés szerinti tengely körül elforgathatók.

A hagyományos kétdimenziós ún. real time ultrahangvizsgálat során készített sorozatmetszetek a célszervet mindig egy síkban vizsgálják, míg a térbeli ábrázolás olyan sorozatmetszeteket kíván, amelyeket komputeres módszerrel koordinálva térhatású jellegű képet kapunk.

A komputertomográfia és a mágneses rezonancia vizsgálat által nyújtott leképezési rendszer lehetővé teszi a háromdimenziós ábrázolást és a velük szerzett tapasztalatok jelentősen gyarapodtak az utóbbi években. A technika azonban drága, sugárterheléssel jár és időigényes. Ezért merült fel az ultrahangdiagnosztika háromdimenziós formájának kifejlesztése, amelynek technikai alapjai némileg különböznek az előbbi módszerektől.

A készülék tartalmaz egy mikroprocesszor-komputer rendszert, egy ultrahang video-jel digitalizáló rendszert, magas felbontású monitort, 3D transzducert (3,5–7,5 MHz között) és kétdimenziós alapkészüléket.

A sorozatmetszet-technika három ortogonális metszetből, az aktuális síkhoz képest longitudinális, transzverzális és ún. c-sík (a transzducer felszínével párhuzamos) síkokból áll. Lineáris algoritmikus interpoláció útján dolgozza fel a rendszer az aktuális metszeteket. Az alapkoncepció az, hogy a metszési síkot egy tengely körül elforgatva sorozatmetszeteket kapunk, amelyek digitálisan tárolhatók. A forgástengely a korábbi készülékeknél álló, később a testfelszínen fekvő lett, a forgástengely nincs benne az ábrázoló képben, hanem felette van. Az időegység alatt előállított metszetsorozatokat általában egy piramis alakú információhalmazt adnak, amely hasonlatos egy törzsénél a testfelszínre fektetett és kitárt könyvhez. A metszési síkok egzakt térbeli pozícióját a transzducer vezérlőegysége tárolja. A sorozatmetszetek ún. transzparencia jellegű komputeres feldolgozáson mennek át. Ez azt jelenti, hogy a megjelenő metszet előtti, már feldolgozott metszetet kihátrányítva, az adott szerv térbeli, áttetsző, üvegszerű formában jelenik meg. A térbeli kép felbontása kb. 0,5 mm. Természetesen a metszési síkok külön is behívhatók és folyamatosan léptethető a kép, ami során olyan elváltozások is megfigyelhetők, amelyek a kétdimenziós vizsgálatnál elkerülnek a figyelmet. A síkok tetszés szerinti tengely körül elforgathatók és a háromdimenziós rekonstrukciós kép is bármely irányból vizsgálható („forgatható”), így adja a leginkább térhatású benyomást.

A vizsgálat technikája: a 3D fejjel először a megfigyelt terület hagyományos, kétdimenziós szkennelését végezzük el, majd az optimális kép elérése esetén hozzuk működésbe a 3D felvételi módot, és eközben (a beteg visszatartott légzése alatt) a transzducert fixáljuk a testfelszínen.

A monitoron néhány másodperc múlva megjelennek a három fő tengely mentén előállított metszeti képek, amelyek még nem térhatásúak, de tartalmaznak valamennyi raktározott információt. A monitoron látható három síkbeli metszet és a kiválasztott síkok diagramja. Ebben a felvételi módotban tehát az egyes síkokat külön vizsgálhatjuk. Ezt követően a 3D rekonstrukciós módot aktiválva (bizonyos idő múlva) megjelenik a vizsgált régió térhatású ultrahangképe.

A máj érrendszere igen jól ábrázolható, a tágulatok, az áramlás irányának megváltozása a színkódolt 3D módszerrel még részletesebben tanulmányozható. A máj gócos elváltozásainak volumetriája és a környező erek pontosabb ábrázolása és térbeli megjelenítése hasznos információ a sebészi és onkológiai kezelés során. A TIPS és a portohepatikus shuntök látványosan ábrázolhatók 3D color Doppler-eljárással.

A kontrasztanyag ultrahangdiagnosztika szintén az utóbbi évek izgalmas területe. Sajnos, a kontrasztanyag és a vizsgálathoz szükséges nagy teljesítményű UH-készülék magas költségei akadályai a metodi-

ka elterjedésének. Ábrázolható az artériás fázis és a gócos elváltozások vérellátása, ami a karakterizálást segíti.

A hagyományos CT-eljárásokhoz képest a máj érellátásának detektálásában szinte forradalmi változást hozott a multidetektoros CT-angiográfia. Kontrasztanyag beadása után készült artériás fázisú képekből háromdimenziós angiográfias rekonstrukció készül, amely a máj anatómiájának részletes ábrázolását teszi lehetővé. A májsebészeti beavatkozás során észlelt eredményekkel egyeznek a preoperatív talált eltérések. A CT-portográfia során derül fény a nem is oly ritka portális fejlődési rendellenességek, variációk fennállására. Ezek együtt járhatnak gócos elváltozásokkal is (adenoma, follikuláris noduláris hyperplasia, haemangiómák).

A multiarteriális fázisú dinamikus kontrasztos mágneses rezonancia vizsgálat kimutatja cirrhosisban a nem neoplasztikus hipervaszkuláris pszeudoléziókat, amelyeknek oka vaszkuláris shuntölődés. E módszerrel ezek elkülöníthetők a HCC-től. Kontrasztanyag adásával a gócok ábrázolása és vaszkularizációjuk megítélése tovább javul.

Az intervenciós radiológiai módszerek a portális hipertensio szövődményeinek és a máj tumorainak diagnosztikáján túl a terápia alapvető eszközei. A máj keringésének detektálása e beavatkozások előtt meghatározza a kezelési stratégiát. A hagyományos angiográfias módszerek mellett a szelektív kanülálás és a kemoembolizáció technikája folyamatosan fej-

lődik. A TIPS-kezelés az oesophagus varix vérzések definitív megoldását jelenti, és a májtranszplantáció egyik előkészítő beavatkozása lehet.

Összefoglalás: A máj keringésének megítélése az ultrahangdiagnosztika fejlődésével egyre jelentősebb szerepet kap a non-invazív vizsgálatok között. A máj érrendszere igen jól ábrázolható, a tágulatok, az áramlás irányának megváltozása a duplex és a szinkódolt Doppler-, valamint a 3D módszerrel még részletesebben tanulmányozható. A CT és MR, valamint az intervenciós radiológiai módszerek és a kontrasztanyagok eljárások magas költségük miatt csak előzetes ultrahangdiagnózis után, megfelelő indikáció esetén javasoltak.

Irodalom

- **Gebel M:** Ultrasound in Gastroenterology and Hepatology. Blackwell Science, Berlin, 2000.
- **Harkányi Z, Morvay Z (szerk):** Ultrasonográfia, Minerva, Budapest, 2006.
- **Székely Gy:** A hasi erek triplex ultrahangvizsgálata. In: Szebeni Á (szerk.): Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika. Medicina, 2003; 281-286.
- **Székely Gy:** A háromdimenziós (3D) ultrahangdiagnosztika klinikai alkalmazásai. In: Szebeni Á (szerk.): Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika. Medicina, 2003; 361-363.
- **Székely Gy, Szilvás Á:** Májbetegségek Doppler- és háromdimenziós UH vizsgálata. Krónikus májbetegségek. Hepatológia CD-ROM, ed. Falk Pharma 2004.

AKUT CORONARIA SZINDRÓMA

Dr. Becker Dávid

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ, Budapest

Az akut coronaria szindróma minden, infarctus és halál szempontjából fokozott rizikót jelentő ischaemiás szívbetegség gyűjtőfogalma. Idetartozik az instabil angina és az ST-elevációval nem járó, nem ST-elevációs miokardiális infarctus (NSTEMI), illetve az ST-elevációs miokardiális infarctus (STEMI). Előbbi kettőt nem ST-elevációs akut coronaria szindrómának hívjuk. A miokardiális infarctus redefiníciója óta az NSTEMI-ACS-es csoporton belül megnőtt az NSTEMI-s esetek aránya.¹ A Q vagy non-Q miokardiális infarctus fogalma az infarctus akut szakának végén mondható meg, a patológiás Q-hullám kialakulásától függően. Az NSTEMI-ACS az esetek nagyobb részében nem teljes coronaria-okklúzió, és az esetek nagyobb részében non-Q infarctus lesz belőle. Természetesen a STEMI korszerű kezelése (idejében végzett PCI) esetén is nagyobb az esély, hogy non-Q infarctus lesz a végső diagnózis. Az ST-elevációs miokardiális infarctus kezelésének algoritmusosa az elmúlt években kikristályosodott, mára egyértelmű kezelési elvekről beszélhetünk. A betegség kezelésének alapelveit számos nemzetközi és hazai közlemény foglalja össze.²⁻⁵

Első ellátás

Az ACS minden formájában rendkívül fontos szerepe van a beteg első ellátását végző orvosnak, a megfelelő időben elvégzett invazív kivizsgálásnak és revaszkularizációnak. Azt, hogy melyik beteg mikor kerüljön invazív ellátásra, az első ellátó dönti el.

STEMI

Az ST-elevációs miokardiális infarctus esetén a diagnózis gyors felállítása a legfontosabb. Típusos mellkasi fájdalom és az összetartozó EKG-elvezetésekben 1, ill. mellkasi elvezetésekben 2 mm-es ST-eleváció elég, nem szükséges a laborvizsgálatok eredményének megvárása. A legfontosabb kérdés az időablak, a panaszok kezdete és az első orvosi találkozás között eltelt idő. Minden 12 órán belüli ST-elevációs miokardiális infarctus esetében „A” ajánlás (tehát kötelező!) a reperfúziós kezelés. Az elmúlt évtizedek vitája, miszerint lízis vagy primer PCI a választandó kezelési mód, mára eldőlt.⁶ Mind az európai, mind az (újabb) amerikai kardiológiai társaság ajánlása egyértelműen fogalmaz: primer PCI a választandó kezelés, amennyiben az intervenció 90 percen belül elérhető. Az elmúlt években végzett újabb vizsgálatok, illetve a

RIKS-HIA regiszter adatai alapján már az első két órában is, nagyobb késlekedés esetén is a primer PCI a választandó kezelési mód. A két órán túli esetekben ez a késési idő tovább növekszik, a reperfúzióig eltelt idővel ollószerűen.⁷ Hazai viszonyokra adaptálva tehát azt lehet mondani, hogy a 12 órán belüli STEMI-s betegek nagy részének ma primer PCI-ben kell részeseülnie, és csak a betegek néhány százaléka lehet(ne) az, akit első ellátásként trombolízissel kezelnek.

Amennyiben a beteg mégis trombolitikus kezelésben részesült, annak sikertelensége esetén ún. rescue PCI elvégzése szükséges. Az eredménytelenség kritériuma a perzisztáló mellkasi fájdalom mellett a legnagyobb ST-eleváció kevesebb, mint 50%-os redukciója a 45–90. percben. A rescue PCI „hasznát” elemző vizsgálatok metaanalízise szignifikáns különbséget mutat a rescue PCI javára (PCI/kontroll: halálozás: 7,3% vs. 10,4%; szívelégtelenség: 12,7% vs. 17,8%; reinfarctus: 6,1% vs. 10,7%).⁸ A sikeres lízis után 24 órán belül végzett „rutin”, vagyis tünetektől függetlenül, automatikusan elvégzett PCI is hasznos (SIAM, LPLS, GARCIA-1, CAPITAL-AMI). 24 órán túl már ischaemia/klinikum vezérelte PCI-nek van igazolt előnye (DANAMI 1). A 3. és 28. nap közötti „rutin”, panaszmentes betegekben végzett okkludált coronaria PCI-je nem járt előnnyel.⁹

Kardiogén sokk esetében hosszabb időablakkal 36 óráig (és elsősorban a 75 évnél fiatalabb betegek esetében) van bizonyított haszna az emergenciális PCI-nek. Intraaortikus ballonpumpa alkalmazásával és teljes revaszkularizációra való törekvéssel számottevően javítható az amúgy igen rossz prognózisú betegek túlélése (kórházi halálozás gyógyszeres kezeléssel: 32,5%, PCI-vel: 18,8%).¹⁰ A korábbi nézetektől eltérően a 75 évnél idősebb betegek prognózisa is javítható, ezen betegek mintegy 50%-a túléli az akut infarctust PCI segítségével, és a kórházat elhagyók 75%-a egy év múlva is él.¹¹ Az utóbbi évek nagy szenzációjának induló, de sajnos bukással végződött reperfúziós kezelési mód volt a trombolízissel facilitált PCI. Korábbi, kis esetszámú, kedvező eredményű vizsgálatok után két nagy, randomizált vizsgálat is kudarcra végződött, a trombolízissel facilitált PCI-s csoportban magasabb volt a halálozás.¹²

NSTEMI-ACS

Széles körben elterjedt nézet, hogy a STEMI „veszélyesebb” kórkép, mint az ST-elevációval nem járó akut

coronaria szindróma. Ennek ellenkezőjét több vizsgálat is igazolta: *Montalescot és mtsai* 2151 STEMI-s és NSTEMI-s beteg prognózisát vizsgálva egyforma kórházi mortalitás (4,3% vs. 4,6) mellett az egyéves halálozást az NSTEMI-s betegek csoportjában szignifikánsan nagyobbak találták (9,0% vs. 11,6%).¹³ Egy másik vizsgálat a kórházi és az egyéves végpontokat vizsgálta PCI-vel kezelt STEMI-s és NSTEMI-s betegek között. A kórházi, rövid távú prognózis tekintetében a mortalitás magasabb volt a STEMI-s betegek között (4,0% vs. 1,4%, $p=0,004$), de az egyéves utánkövetésnél a különbség eltűnt (7,3% vs. 5,5% $p=0,16$).¹⁴ Több, ezzel a témával foglalkozó közlemény kiemeli, és ezt saját tapasztalatunk is megerősíti, hogy az NSTEMI-s betegek a STEMI-s betegekhez képest idősebbek, több a súlyos társbetegség, és angiológiailag is teljesen más populációt jelentenek: sokkal ritkább a teljes koszorúér-elzáródás, viszont sokkal több a (súlyos) többág-betegség, illetve a főtörzsszűkület. Nem csak angiológiailag, de klinikailag is heterogén ez a betegcsoport, az „enyhe” instabil angina pectoristól a súlyos, kardiogén sokkal szövődött esetig terjed a skála. Tovább színesíti a képet, hogy a körbefutó ág (CX) teljes okklúziója az esetek egy részében ST-depresszióval jár. Mindezek alapján látható, hogy rendkívül fontos az NSTEMI-ACS-es betegek rizikó meghatározása, és azon esetek kiválasztása, akiknél azonnali vagy sürgős invazív kivizsgálás és revaszkularizáció szükséges. A kérdés annál is fontosabb, mert a legpontosabb rizikó meghatározást maga a diagnosztikus koronarográfia jelenti. Az NSTEMI-ACS esetén az időablak nem a legfontosabb tényező, bár természetesen az sem hanyagolható el.

Az NSTEMI-ACS rizikó meghatározásánál néhány klinikai adat és non-invazív teszt eredményének birtokában következtetni tudunk a várható rövid és hosszú távú prognózisra is.

Korai rizikó meghatározás

Rövid távú prognózist meghatározó tényezők:

- anamnézis, rizikófaktorok, fájdalom jellege, időtartama, visszatérő volta, adekvát gyógyszeres kezelésre adott válasz;
- EKG – 12 elvezetés, kiegészítő elvezetések, ST szakasz monitorozása, EKG ismétlése panaszok visszatérése esetén, ill. 6 és 24 óra múlva;
- troponin meghatározás (érkezéskor, negativitás esetén 6–12 óra múlva meg kell ismétlni);
- rövid és középtávú rizikó meghatározása;
- echokardiográfia (falmozgás-zavar, balkamra-funkció, esetleges mechanikus szövődmények, ill. differenciáldiagnózis);
- panaszmentes esetben, a fenti tesztek negativitása esetén elbocsátás előtt terheléses EKG.

Hosszú távú prognózist meghatározó tényezők:

- életkor,
- szívelégtelenség,

- diabetes mellitus,
- csökkent balkamra-funkció,
- megelőző coronaria-revaszkularizáció,
- dinamikus EKG eltérés/változás,
- veseelégtelenség,
- főtörzs / három ág betegség.

Látható, hogy számos tényező együttese alapján becsülhető meg az adott beteg kockázata. Több „rizikó-kalkulátor” ismert, közülük az európai populációt legjobban jellemző GRACE modell használata ajánlható leginkább. Erre „on-line” is lehetőség van (<http://www.outcomes.org/grace>). A GRACE modell által meghatározott értékek alapján kis, közepes, nagy kockázatú csoportok állíthatók fel: kis rizikójúnak számít az a beteg, akinek a várható kórházi halálozása 1%, az elbocsátás és 6 hónap közötti mortalitása 3% alatt van; nagy, akinél ez a két érték 3%, ill. 8% feletti. A kettő közötti csoport a közepes rizikójú csoport.^{15,16}

Invazív kivizsgálás, kezelés

A rizikó státusz felmérése alapján a legfontosabb kérdés, hogy kit és milyen gyorsan kell invazív kivizsgálásra juttatni. Ebben egyértelmű ajánlás született, az ESC NSTEMI-ACS ajánlása a mérvadó.¹⁷ Invazív kivizsgálás szükségessége szempontjából három csoportba sorolhatók a betegek:

1. azonnali invazív kivizsgálás;
2. korai invazív kivizsgálás (72 órán belül);
3. kezdeti konzervatív kezelés, pozitív non-invazív tesztek, visszatérő fájdalom, a rizikó státusz megváltozása esetén végzendő invazív kivizsgálás.^{18,19}

Sürgős (azonnali) invazív kivizsgálás szükséges:

- terápia refrakter angina,
- hemodinamikai instabilitás,
- életveszélyes ritmuszavar (VF/VT) esetén.

Korai (72 órán belüli) invazív kivizsgálás szükséges:

- emelkedett troponinérték,
- dinamikus változó ST-T eltérések,
- diabetes mellitus,
- csökkent vesefunkció,
- EF < 40%,
- korábbi MI, CABG vagy 6 hónapon belül PCI,
- közepes-nagy GRACE-rizikó,

Elektív, non-invazív tesztek eredményétől, további klinikumtól függően szükséges invazív kivizsgálás:

- nincs visszatérő angina,
- nincs szívelégtelenség,
- nincs EKG eltérés/változás,
- nincs emelkedett troponin (beérkezéskor és utána 6–12 órával).

Összefoglalás

Az STEMI-s betegek ellátása során a legfontosabb kérdés az időablak. Minden 12 órán belüli ST-elevációs

miokardiális infarktuszos beteget reperfüziós kezelésben kell részesíteni, ez hazánkban ma a betegek döntő többségénél PCI kell(lene), hogy legyen. Az NSTEMI-ACS prognózisa hosszabb távon ugyanolyan, mint az ST-elevációs miokardiális infarktuszé. Nagyon fontos a beteg érkezéskor történő pontos kivizsgálása, a korai és hosszú távú rizikó meghatározása. A terápiarefrakter, hemodinamikailag instabil, illetve malignus ritmuszavarral szövődött eseteket azonnali, a közepes-nagy rizikójú betegeket korai invazív kivizsgálásban kell részesíteni.

Irodalom

- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP: Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36(3)**: 959-969.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al.: Management of akute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Akute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; **24(1)**: 28-66.
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al.: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; **117(2)**: 296-329.
- Merkely B: Akut miokardiális infarktusz ellátása az ESC-guideline alapján hazánkban. Háziorvosi Továbbképző Szemle 2006; **11(6)**: 549-552.
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al.: Sirolimus-cluting vs. uncoated stents in akute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; **355(11)**: 1093-104.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for akute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; **361(9351)**: 13-20.
- Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L: Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolízis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; **296(14)**: 1749-1756.
- Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD: Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for akute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; **139(6)**: 1046-1053.
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al.: Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; **355(23)**: 2395-2407.
- Urban PM, Freedman RJ, Ohman EM, Stone GW, Christenson JT, Cohen M, et al.: In-hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 2004; **94(2)**: 181-185.
- Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, Berger PB, Holmes DR, Jr.: Outcomes of elderly patients with cardiogenic shock treated with early percutaneous revascularization. *Am Heart J* 2004; **147(6)**: 1066-1070.
- Primary vs. tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation akute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; **367(9510)**: 569-578.
- Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandt A, et al.: STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in akute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; **28(12)**: 1409-1417.
- Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, Selzer F, Williams DO: Comparison of outcome in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation akute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2007; **100(2)**: 190-195.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al.: A validated prediction model for all forms of akute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; **291(22)**: 2727-2733.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al.: Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with akute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; **333(7578)**: 1091.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation akute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; **28(13)**: 1598-1660.
- Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Dijkstra L, et al.: The prognostic value of markers of inflammation in patients with troponin T-negative chest pain before discharge from the emergency department. *Am J Med* 2003; **115(7)**: 521-528.
- Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Tijssen JG, et al.: Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41(4)**: 596-602.

SZÍVRITMUSZAVAROK

Dr. Merkely Béla

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ, Budapest

1. Pitvarfibrilláció

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakrabban előforduló tartós ritmuszavar a klinikai gyakorlatban, mely a szívritmuszavarok miatt bekövetkező hospitalizáció mintegy harmadáért felelős. A prevalencia 0,4–1% a teljes populációra vonatkoztatva, 80 év felett 8%, a férfi/nő arány 1,5/1-hez. A reumás vagy vitiumhoz társuló PF aránya csökken, a betegek egyre nagyobb hányadánál egyéb strukturális szívbetegség talaján alakul ki a ritmuszavar (ischaemia, hypertonia). A pitvarfibrilláló betegek mortalitása mintegy kétszerese a sinusritmusban levő csoporthoz képest.

A PF kezelése során három cél elérésére kell törekedni: megfelelő antikoaguláció segítségével csökkenteni kell a tromboembóliás szövődmények gyakoriságát, a kamrai frekvencia kontrolljával megfelelő nyugalmi és terhelési pulzusszámot kell biztosítani, illetve egyes esetekben törekedni kell a sinusritmus helyreállítására (ritmuskontroll).

Antikoaguláció

A morbiditás és mortalitás fő oka PF-ban a tromboembolizáció által okozott ischaemiás stroke. Az ischaemiás stroke kockázata 2–7-szeresére nő, átlagosan évi 5% (reumás PF esetén a rizikó 17-szeres). A PF miatt bekövetkező éves stroke-incidencia 50–59 éves korban 1,5%, 80–89 éves korban 23,5%. A stroke kockázatát PF-ban számos tényező, illetve társbetegség képes növelni.

Fiatal betegnél, lone PF esetén (strukturális szívbetegség nélkül jelentkező PF) nem szükséges antikoaguláció. A CHADS2 pontrendszer alkalmazásával az antikoagulációhoz szükséges optimális módszer kiválasztható (aszpirin vagy orális antikoaguláció).

Magyarországon orális antikoaguláció céljából a nemzetközileg leggyakrabban alkalmazott warfarint általában acenocoumarollal helyettesítik, azonban e szer klinikai hatékonyságáról kevesebb adat áll rendelkezésre. Orális antikoaguláció hatására az ischaemiás stroke kockázata 61%-kal csökken a nagy klinikai tanulmányok metaanalízise alapján, míg aszpirin esetén 19%-kal. Aszpirin és warfarin kombinálása nem célszerű, az utóbbi alkalmazása önmagában is elegendő pitvarfibrilláló ISZB-s betegeknél mind a stroke, mind az új coronariaesemények prevenciója céljából. Az orális antikoaguláció kis molekulású heparinnal helyettesíthető szükség esetén (elektív műtét).

Kardioverzió során a periprocedurális tromboembolizáció kockázata 1–5%, megelőzően legalább háromhetes terápiás dózisu antikoaguláció mellett <1%, ezért 48 órán túl fennálló PF kardioverziója előtt antikoaguláció bevezetése szükséges. Transoesophagealis echokardiográfia segítségével azonosítható a bal fülcese trombózisa, így negatív esetben a kardioverzió heparinnal történő antikoagulációt követően elvégezhető. A sinusritmus helyreállítása nem jelenti a pitvari mechanikus funkció azonnali javulását, ezért sikeres kardioverzió után is szükséges folytatni az antikoaguláns kezelést négy hétig.

Frekvenciakontroll

Ép pitvar-kamrai átvezetés esetén PF során nagy frekvenciájú (100–130/perc), irreguláris kamrai ritmus jelentkezik, mely a beteg egyik fő panaszja lehet. A kamrai frekvencia csökkentése céljából a pitvar-kamrai átvezetést lassító szerek adása célszerű. Elsőként választható szerek a béta-blokkolók (lehetőleg intrinsic szimpatomimetikus hatás nélkül: propranolol, metoprolol, bisoprolol stb.), hatásosságukat számos klinikai tanulmány támasztja alá. Szintén elsőként választhatóak a non-dihidropiridin típusú, kardioszelektív kalcium-antagonisták (verapamil, diltiazem). A korábbi években szívelégtelen pitvarfibrilláló betegeknél gyakran alkalmazott digitális-készítmények (digoxin, digitoxin) kevésbé hatékonyak frekvenciakontrollra akut PF-ban, illetve nem képesek kivédeni a terhelés hatására bekövetkező tachycardiát. Kardioverzió céljából adott amiodaron önmagában adva is alkalmas lehet frekvenciakontrollra béta-blokkoló hatása miatt. Akcesszorikus köteg jelenléte esetén (WPW-szindróma) nem ajánlott béta-blokkolót vagy kalcium-antagonistát alkalmazni, mivel az AV csomón történő átvezetés gátlásával nő a preexcitáció mértéke, akár kamrafibrilláció is felléphet.

Nyugalomban 60–80/perc, közepes terhelésnél 90–115/perc szívfrekvencia elérésére kell törekedni. A gyógyszeres kezelés hatástalansága esetén az AV csomó ablációja és pacemaker beültetése javítja az életminőséget és a terhelhetőséget.

Ritmuskontroll

A sinusritmus helyreállításának leghatékonyabb módszere az R hullámmal szinkronizált, nagy energiájú (200–360 J) egyenáramú elektromos impulzussal

végrehajtott kardioverzió. Elektromos kardioverzió elsőként választható kezelési mód lehet 48 órán belüli epizódus esetén. Sürgős kardioverzió szükséges szívelégtelenség, hypotonia, súlyos angina pectoris esetén. A beavatkozás előtt a szérum káliumszintjét ellenőrizni kell. Habár az akut siker esélye nagy (70–99%), a relapszus kockázata nem elhanyagolható. Egy éven túli perzisztáló PF esetén a sinusritmus fennmaradásának esélye igen kicsi. A relapszus rizikófaktorai a hipertonia, 55 évesnél idősebb kor, 3 hónapot meghaladó időtartamú PF, tág pitvarok, szívelégtelenség, 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakció, lassult fülceseáramlási sebesség. Antiaritmiás gyógyszeres előkezeléssel növelhető a sinusritmus fennmaradásának időtartama. Amiodaron-, flecainid-, ibutilid-, propafenon-, kinidin- vagy sotalol-előkezelés bizonyítottan növeli a sinusritmus fennmaradásának időtartamát.

A gyógyszeres kardioverzió hatékonysága a ritmuszavar fennállásának időtartamával fordítottan arányos. A társbetegségeken kívül a gyógyszer kiválasztását a ritmuszavar fennállásának időtartama is befolyásolja. Ügyelni kell a proaritmia veszélyére (QT-megnyúlás talaján kialakuló kamrai tachycardia, magas frekvenciával átvezetett pitvari flutter). Az első PF-epizódus gyógyszeres kardioverzióját érdemes monitorozás mellett végezni, ismételt relapszus esetén egyes gyógyszereket a beteg ambulánsan is használhatja a paroxizmus jelentkezésekor (pill-in-the-pocket módszer).

Relapszus esetén a sinusritmus fenntartása céljából tartósan antiaritmiás gyógyszer adása válhat szükségessé. A választandó módszert a társbetegségek befolyásolják. Első választandó kezelés I/C vagy kombinált hatású antiaritmiás gyógyszer lehet (sotalol, amiodaron), ezek hatástalansága esetén katéteres abláció választható. Hosszú távú antiaritmiás gyógyszereszedés mellett nagyobb a gyógyszer-interakciók, proaritmia veszélye.

Mivel a nagy klinikai vizsgálatok nem mutatták ki sem a ritmus-, sem a frekvenciakontroll felsőbbrendűségét a másikkal szemben, ezért jelenleg a kezelőorvos joga eldönteni, hogy a betegnél törekszik-e a sinusritmus helyreállítására, vagy megelégszik a frekvenciakontrollal. Az AFFIRM vizsgálat alcsoport-analízise alapján frekvenciakontroll előnyösebb 65 évnél idősebb betegeknél, illetve szívelégtelenség hiányában (a ritmuskontroll egyetlen alcsoportban sem volt hatékonyabb a frekvenciakontrollnál). A jelenlegi klinikai gyakorlatban idős, sok társbetegséggel rendelkező betegnél általában frekvencia-, fiatal, panaszos, paroxizmálisan pitvarfibrilláló betegnél ritmuskontrollra törekszünk.

Nem antiaritmiás gyógyszerek a PF kezelésében

A LIFE vizsgálatban a losartan, a CHARM vizsgálatban a candesartan csökkentette a PF incidenciáját

hypertoniás, balkamra-hypertrophiával, ill. szívelégtelenséggel bíró betegeknél. Tizenegy nagy klinikai vizsgálat metaanalízise alapján az ACE-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmasak a PF rizikójának csökkentésére primer prevenciók alkalmazás esetén. A sztatinterápia csökkenti a PF incidenciáját ischaemiás szívbetegségben.

Új antiaritmiás gyógyszerek

A PF kezelésében a régebbi antiaritmiás gyógyszerek nem kielégítő hatékonysága, proaritmiás hatása és mellékhatásprofilja miatt nagy igény van újabb gyógyszerek fejlesztésére. Napjainkban számos, főleg III-as típusú, illetve kevert hatású antiaritmiás gyógyszer klinikai vizsgálata zajlik.

Az ibutilid III-as típusú antiaritmiás szer. Akut kardioverzió során hatékonysága nagy, pitvari flutter esetén is elsőként választható szer.

A dronedaron az amiodaronhoz hasonló hatásmechanizmusú, azonban lényegesen kedvezőbb mellékhatás-profillal bíró szer. Az EURIDIS-ADONIS vizsgálat igazolta hatékonyságát a sinusritmus fenntartására. A DAFNE vizsgálatban sem proaritmiás, sem szervkárosító hatása nem volt, az ERATO vizsgálatban a mellékhatásai nem különböztek a placebótól. Ugyancsak az ERATO vizsgálat jelentős kamrai frekvenciát csökkentő hatást igazolt, a terhelhetőség csökkenése nélkül.

2. Kamrai tachyarrhythmiák, hirtelen szívhalál

Kamrai extraszisztolék

Tünetmentes kamrai extrasystolia strukturálisan ép szív esetén is gyakori, kezelés nem szükséges. Panaszok esetén elsődleges a kiváltó ok eliminációja (elektrolitzavar, túlzott kávé- vagy alkoholfogyasztás), perzisztáló panaszok esetén béta-blokkoló kezelés alkalmazható. Strukturális szívbetegség és tüneteket okozó kamrai extrasystolia esetén szintén elsődleges az elhárítható okok kiküszöbölése (ischaemia, szívelégtelenség). Gyógyszeresen első szerként béta-blokkolók alkalmazhatók, hatástalanság esetén ezek mellett amiodaron vagy sotalol.

Kamrai tachycardia, kamrafibrilláció

A természetes eredetű hirtelen halál legnagyobb hányada szíveredetű, leggyakoribb közvetlen oka malignus kamrai tachyarrhythmia: kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció. A betegek döntő hányadánál a hirtelen szívhalál (HSZH) hátterében strukturális szívbetegség áll: ischaemia, cardiomyopathia, vitium stb. A primer prevenció, illetve az eseményt túlélte betegek szekunder prevenciója rizikóstratifikáció alapján történik. Nagy rizikójú betegeknél implantálható kardioverter-defibrillátor (ICD) beültetése szükséges.

Monomorf kamrai tachycardia leggyakrabban reentry eredetű, kezelésében egyes esetekben abláció is alkalmazható. Polimorf kamrai tachycardia, vagy torsades de pointes háttérben gyakori az ionháztartás zavara, ekkor ennek rendezése elsődleges cél.

Béta-blokkoló kezelés csökkenti a HSZH rizikóját postinfarctusos betegekben, a hatás fokozottabban érvényesül alacsony ejekciós frakció esetén, de szívelégtelenség hiányában is igazolt hatékonysága. A klinikai vizsgálatok eredményei alapján a béta-blokkolók kivételével az antiaritmiás gyógyszerek nem alkalmasak a HSZH primer prevenciójára. Egyes esetekben azonban kiegészítő kezelésként alkalmazhatóak: amiodaron, sotalol és azimilid ICD-s betegeknél csökkenti az adekvát és inadekvát sokkok gyakoriságát. ICD-terápiára nem alkalmas betegeknél a béta-blokkoló kezelés hatástalansága esetén amiodaronnal vagy sotalollal ki lehet egészíteni a kezelést.

ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók és aldosteronantagonisták a reverz remodeláció során az aritmia-szubsztrát modifikálásával csökkentik a HSZH (és az egyéb kardiális mortalitás) rizikóját szívelégtelen betegeknél. Thrombocytáaggregáció-gátló és antikoaguláns szerek szívelégtelen betegeknél csökkentik a HSZH rizikóját, feltehetőleg a coronariatrombózis incidenciájának csökkentése révén (SOLVD vizsgálat). Nagy aritmiarizikójú szívbetegségben a sztatínok csökkentik az életveszélyes kamrai tachycarrhythmia incidenciáját (AVID vizsgálat alcsoport-analízis).

3. Ablációval kezelhető aritmiák

Atrioventrikuláris nodális reentry tachycardia

A paroxizmális szupraventrikuláris tachycardiák leggyakoribb formája, nőknél gyakoribb, általában nem társul strukturális szívbetegséggel. A ritmuszavar típusos formájának alapja a pitvar-kamrai csomó és a perinodális szövetek által kialakított kettős elektrofiziológiai tulajdonságú terület: egy lassabb vezetésű, rövidebb refrakteritású és egy gyorsabb vezetésű, magasabb refrakteritású ingerületvezető pályán megfelelő kapcsolási idejű pitvari vagy kamrai extraszisztolés reentryn alapuló ritmuszavart indít. Általában paroxizmális, a frekvencia 140–250/perc, az életkor előrehaladtával a rohamok során a szívfrekvencia csökken, gyakoriságuk nő, incessant forma alakulhat ki.

A paroxizmus megszüntetésére elsőként vagus-mánőverek javasoltak (Valsalva-mánőver, carotis-massage), ezek hatástalansága esetén adozin, verapamil vagy diltiazem. Profilaktikusan adva leghatékonyabb a flecainid és a propafenon, azonban strukturális szívbetegség esetén nem adhatók. Orális verapamil és propranolol a rohamok gyakoriságát szintén csökkenti. Számos egyéb antiaritmiás gyógyszer is hatékony (digoxin, prokainamid, kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol, dofetilid), azonban mellékhatás-profiljuk miatt e célból ma már nem ajánlottak.

Az ablációs kezelés biztonságossága és hatékonysága miatt ma már elsőként választható terápia AVNRT-ben, mely a későbbi antiaritmiás kezelést szükségtelenné teszi.

AV reentry tachycardia

Anterográd preexcitációt jelentő delta-hullám a populáció mintegy 0,2%-nál megfigyelhető, a kizárólag retrográd vezető járulékos nyálábok prevalenciája nem ismert. Anterográd preexcitáció és paroxizmális AV reentry tachycardia együttes előfordulása a Wolf–Parkinson–White- (WPW-) szindróma. A paroxizmusok alapja a pitvart és kamrát elektromosan fiziológiásan összekötő His-kötegen felül legalább egy járulékos nyáláb jelenléte, melyek segítségével megfelelő kapcsolási idejű pitvari vagy kamrai extraszisztolés pitvar-kamrai reentry tachycardiát indíthat. Ortodrom tachycardia esetén a kamra a His-köteg felől aktiválódik, leggyakrabban 140–240/perc frekvenciájú reguláris keskeny QRS tachycardiát okozva. Antidrom tachycardia esetén a kamra a járulékos köteg felől aktiválódik, széles QRS tachycardia alakul ki.

Alacsony refrakteritású köteg pitvarfibrilláció esetén igen magas kamrai frekvenciához vezethet, akár kamrafibrilláció is kialakulhat. A hirtelen szívhalál kockázata nagyobb, amennyiben a paroxizmális tachycardia során előfordul 250 ms-nál rövidebb RR intervallum. További rizikófaktorok a tüneteket okozó tachycardia, több járulékos köteg jelenléte, Ebstein-anomália vagy a WPW-szindróma családi halmozódása.

Ortodrom tachycardia megszüntetésére vagus-mánőverek, adozin, verapamil, diltiazem alkalmazhatóak. Ezek hatástalansága esetén szóba jöhet béta-blokkolók, amiodaron vagy digoxin alkalmazása. Antidrom, széles QRS tachycardia esetén az AV csomó vezetését rontó szerek (verapamil, diltiazem, béta-blokkolók) ellenjavalltak, mivel nem zárható ki több akcesszorikus köteg jelenléte. Elsőként választandó a flecainid, ibutilid vagy prokainamid, esetleg DC kardioverzió. Adozin hatékony lehet, de pitvarfibrilláció kialakulása esetén igen magas kamrai frekvencia alakulhat ki, ezért WPW-szindrómában csak monitorozás mellett javasolt alkalmazni.

Propafenon, flecainid, sotalol, amiodaron és verapamil hatékony a paroxizmusok számának csökkentésében. A verapamilt nem javasolt önmagában adni profilaktikusan, mivel pitvarfibrilláció kialakulása esetén magas kamrai frekvenciához vezethet anterográd preexcitáció esetén. Ritka, jól tolerált rohamok esetén és kizárólag retrográd vezető köteg esetén ambulánsan jó hatásfokkal alkalmazható 120 mg diltiazem és 80 mg propranolol bevétel a roham indulásakor (pill-in-the-pocket módszer).

Tüneteket okozó WPW-szindróma esetén az abláció elsőként választható, nagy rizikó esetén elsőként választandó kezelés, melyet követően antiaritmiás kezelés nem szükséges.

Fokális pitvari tachycardia

A ritmuszavar prevalenciája 0,3%. Strukturális szívbetegségben gyakoribb (ischaemia, digitális-túladozás), de ép szív mellett is előfordulhat. Tünetmentes, paroxizmális formája benignus, kezelést nem igényel. Perzisztáló formája a magas kamrafrekvencia miatt tachycardiomyopathia kialakulásához vezethet.

Akut kezelése során elsőként a kamrafrekvencia csökkentésére kell törekedni iv. béta-blokkoló, verapamil vagy diltiazem adásával. A ritmuszavar nehezen befolyásolható, megkísérelhető adenozin, verapamil, diltiazem, prokainamid, flecainid, propafenon, amiodaron vagy sotalol alkalmazása. Profilaktikusan béta-blokkolók vagy kalciumantagonisták hatékonyak lehetnek, hatástalanságuk esetén disopyramid, flecainid, propafenon, sotalol vagy amiodaron adható. Incessant vagy gyakori, panaszokat okozó forma esetén katéteres abláció választandó.

Multifokális pitvari tachycardia leggyakrabban tüdőbetegség, elektroliteltérés vagy ischaemia hatására alakul ki. Ez a forma általában gyógyszerrefrakter, a kiváltó ok eliminációja a ritmuszavart megszüntetheti. Profilaktikusan kalciumantagonisták hatékonyak lehetnek.

Macroreentry pitvari tachycardia, pitvari flutter

A ritmuszavar anatómiailag definiálható szubsztrát talaján alakul ki. A jobb pitvari cavotricuspidalis isthmust érintő reentry kör esetén pitvari flutter alakul ki. Szívsebészeti beavatkozást követően heg-reentry tachycardia jelentkezhet.

Hemodinamikailag rosszul tolerált esetben akut kezelésre elektromos kardioverzió javasolt. A gyógyszeres kezelés elsődleges célja a kamrafrekvencia kontrollja béta-blokkoló vagy kalcium-antagonista alkalmazásával. A ritmuszavar gyógyszeres megszüntetésére leghatékonyabb az intravénás ibutilid. Megkísérelhető flecainid, propafenon, sotalol, prokainamid vagy amiodaron alkalmazása.

A relapszus gyakori, ezért pitvari macroreentry tachycardia vagy pitvari flutter esetén ablációs kezelés ajánlott. A relapszusok gyakoriságának csökkentésére dofetilid alkalmazható. Hatástalanság esetén amiodaron vagy sotalol, illetve béta-blokkolóval vagy kalciumantagonistával kombinálva kinidin, propafenon, prokainamid vagy disopyramid megkísérelhető.

Összefoglalás

A szívritmuszavarok kezelése során elsődleges cél a szövődmények és a hirtelen szívhalál kockázatának

csökkentése. Tünetmentes, kis kockázatú esetben specifikus kezelés nem szükséges. Panaszokat okozó ritmuszavar esetén a kezelés megválasztásakor figyelembe kell venni a terápia mellékhatásait is. Számos ritmuszavar esetén a nem-gyógyszeres kezelés (abláció, pacemaker) háttérbe szorította az antiaritmiás gyógyszerek alkalmazását, míg más esetekben – szív-éltelenség – a nem-gyógyszeres és gyógyszeres kezelés kombinációja szükséges.

Irodalom

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(7): e257-354.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385-484.
- Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003;108(15): 1871-909.

A KRÓNIKUS SZÍVELÉGTELENSÉG ÉS GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Dr. Nyolczas Noémi

Állami Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály

A krónikus szívelégtelenség nagy prevalenciájú, és nagy mortalitású kórkép. A felnőtt lakosság mintegy 3%-a, a 65 év feletti korosztály 6–10%-a szenved szívelégtelenségben. Szemben más kardiovaszkuláris kórképekkel a prevalencia folyamatos növekedése észlelhető. Az elmúlt évtizedek terápiás sikerei ellenére a szívelégtelenség mortalitása napjainkban is a közepes malignitású daganatos betegségek halálozásának felel meg. A szívelégtelenségben szenvedő betegek 25–30%-a a diagnózis felállítását követő 2,5 éven belül meghal. Ezek az adatok egyértelművé teszik, hogy a szívelégtelenség rendelkezésünkre álló terápiás lehetőségeinek ismerete és megfelelő gyakorlati alkalmazása alapvető fontosságú. Terápiás törekvéseink célja a beteg tüneteinek csökkentése, életminőségének javítása, a betegség progressziójának lassítása, a hospitalizáció és a mortalitás csökkentése.

Az elmúlt évtizedekben a krónikus szívelégtelenség kezelése jelentős változáson ment át, döntően a patofiziológiai ismeretek bővülése miatt. A kezelés első vonalbeli szerepévé a neurohormonális antagonisták váltak. Továbbra sem nélkülözhetők azonban a terápiából a klasszikus diuretikumok és a digitális valamint a bal kamra tehermentesítését az előbbi kezelési módokon túl lehetővé tevő direkt vazodilatátorok. Igen nagy számú randomizált, kontrollált vizsgálatból származó evidencia határozza meg e kezelési lehetőségek megfelelő helyét és szerepét a szívelégtelenség kezelésében, melyeket részben nemzetközi, részben hazai irányelvek foglalnak össze.

A krónikus szívelégtelenség kezelési gyakorlatát jelenleg a 2005-ben publikált ESC és AHA/ACC ajánlás, valamint a minden évben megújításra kerülő haza irányelvek határozzák meg.^{1,2,3} Új európai ajánlás megjelenése 2008 szeptemberében várható.

Gyógyszeres kezelési lehetőségek szisztolés szívelégtelenségben

Neurohormonális antagonisták

ACE-gátlók és béta-receptor-blokkolók

A krónikus szívelégtelenség kezelésének első vonalbeli szerepe változatlanul az ACE-inhibitorok (ACEi) és a béta-receptor-blokkolók (BB). Mind az ACEi-k, mind a BB-k vonatkozásában a nagy tanulmányokban vizsgált, bizonyítottan kedvező hatású készítmények valamelyikét kell alkalmazni, lehetőleg az ezekben a

vizsgálatokban meghatározott céldózisokban, vagy a beteg által tolerált legnagyobb adagokban. Törekedni kell minél hamarabb az optimális dózisú ACEi + BB kombináció alkalmazására. Amennyiben nem sikerül mindkét szer esetében a céldózist elérni, a BB céldózis elérését kell preferálni.

Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB)

ARB alkalmazható ACEi-intolerancia esetén, ha az intolerancia oka tűrhetetlen köhögés vagy angiooedema. Amennyiben az intolerancia oka hypotonia vagy vesefunkció romlás, nem ésszerű az ACEi-t ARB-re váltani, hiszen az ARB-k hipotonizáló, illetve vesefunkció-romlást okozó mellékhatása megegyezik az ACEi-k ilyen jellegű hatásával. Ezekben az esetekben az ésszerű terápiás alternatívát a direkt vazodilatátor kombináció alkalmazása jelenti.

Az ARB-k másik indikációs területét az jelenti, amikor a beteg az optimális kezelés ellenére panaszos marad, de valami miatt aldosteronantagonista kezelést nem kaphat. Az ACEi-k, az aldosteronantagonisták és az ARB-k együttes alkalmazása ugyanis olyan mértékben növeli a hyperkalaemia és a vesefunkció károsodásának veszélyét, hogy mai tudásunk szerint a három szer együttes alkalmazása nem javasolható.

A rendelkezésünkre álló evidenciák alapján ma krónikus szívelégtelenségben alkalmazható ARB-k: a valsartan és a candesartan.

A jelenleg folyamatban lévő HEAAL vizsgálat a kis és a nagy dózisú losartan hatásait hasonlítja össze krónikus szívelégtelenségben.

Aldosteronantagonista kezelés

Az ACEi-k és BB-k mellett harmadik neurohormonális szerként aldosteronantagonistát kell alkalmazni. A RALES tanulmány⁴ eredményei alapján NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenségben, az EPHEBUS vizsgálat⁵ eredményeinek megfelelően diabetesszel, illetve szívelégtelenség tüneteivel járó szisztolés bal kamra-diszfunkcióval szövődött akut miokardiális infarctust követően. A RALES tanulmányban spironolaktont, az EPHEBUS vizsgálatban szelektív aldosteronreceptor-antagonista eplerenont alkalmaztak.

Enyhe krónikus szívelégtelenségben (NYHA II) a jelenleg folyó EMPHASIS tanulmány vizsgálja az eplerenon hatását.

Vizsgálatok újabb neurohormonális antagonistá szerekkel

A vazopresszinantagonisták közül a tolvaptannal végzett EVEREST tanulmány⁶ rövid távon kedvezően befolyásolta a folyadékretenciával összefüggő tüneteket, miközben nem károsította a vesefunkciót, nem okozott hypotóniát, s kedvezően befolyásolta a hyponatraemiát. Hosszú távon azonban semleges hatású volt a morbiditásra és a mortalitásra. Mindezek ellenére a vazopresszinantagonisták alkalmazása ígéretes terápiás alternatívának tűnik, hiszen egy olyan diuretikus hatású gyógyszercsoportról van szó, amely nem rendelkezik a klasszikus diuretikumok kedvezőtlen mellékhatásaival (nem okoz vesefunkció-károsodást, ioneltéréseket, disztális tubuláris hypertrophiát).

Egy új neurohormonális antagonistá, a direkt renin-inhibitor aliskiren krónikus szívelégtelenségben végzett fázis II vizsgálatban (ALOFT tanulmány)⁷ biztonságosan alkalmazhatónak bizonyult. Alkalmazása során nem károsodott a vesefunkció, nem alakult ki hyperkalaemia, miközben jelentős mértékben csökkent a mitrális regurgitáció mértéke, és a bal pitvari töltőnyomás. Azt, hogy az aliskiren rövid távú alkalmazása során észlelhető BNP-, illetve NT-proBNP-csökkenés konvertálódik-e kedvező morbiditási és mortalitási hatásokká, a jelenleg folyamatban lévő ATMOSPHERE vizsgálatból fogjuk megtudni.

A nátriuretikus peptid analógok közül a nesiritid (humán rekombináns BNP) a közelmúltban befejeződött FUSION II vizsgálatban⁸ a placebohoz képest nem csökkentette az öszmortalitást és a kardiorenális okú hospitalizációt.

Kombinált értágító (hydralazin/dihydralazin és nitrát) kezelés

Alkalmazásuk javasolt ACEi-, illetve ARB-intolerancia esetén, elsősorban akkor, ha az intolerancia oka hypotónia vagy vesefunkció-romlás, hiszen a direkt vazodilatátor kombináció az ACEi-nál és az ARB-nél kisebb fokú hypotóniát okoz, kevésbé rontja a vesefunkciót és nem okoz hyperkalaemiát.

Az optimális kezelés ellenére is tünetes betegek-nél javasolt a kezelést hidralazin, illetve dihydralazin – nitrát kombinációval kiegészíteni. A direkt vazodilatátor kombináció ebben az esetben aldosteronantagonisták mellett is alkalmazható, az ARB-ekkel ellentétben. A közelmúltban befejeződött A-HeFT vizsgálatban⁹ az előbbi értágító kombináció az optimális gyógyszeres kezeléshez hozzáadva robosztus (43%-os) mortalitás-csökkenést eredményezett. Kétségtelen, hogy a tanulmányt afroamerikai betegek-nél végezték, de feltételezhető, hogy ha kisebb mértékben is, de pozitív hatás várható nem afroamerikai betegekben is.

Digitáliskezelés

A diuretikumok, ACEi-k vagy ARB-k, aldosteronantagonisták és BB-k mellett is tünetes betegek kezelését javasolt digitálissal kiegészíteni. Fontos azonban megjegyezni, hogy a digitálissal végzett vizsgálatok utólagos elemzései¹⁰ azt igazolták, hogy 1,0 ng/ml fölötti digoxinszint mellett növekedett a mortalitás, mind a placebohoz, mind a 0,5–0,9 ng/ml digoxinszintű betegcsoport halálozásához képest. S a legutóbbi időkig rutinszerűen alkalmazott digoxindózis mellett gyakran 0,9 ng/ml feletti a betegek szérumanak digoxinszintje. Mindez arra figyelmeztet bennünket, hogy a digoxin alkalmazása mellett a széruman digoxinszintjét ellenőrizni kell, és kis digoxindózisokat (0,0625 mg, 0,125 mg) kell alkalmaznunk.

Béta-blokkoló kezelés ellenére is magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrilláció esetén a frekvencia-csökkentésben a digoxinnak fontos szerepe lehet, de a frekvencia csökkentéséhez szükséges dózis növelheti a betegek halálozásának kockázatát.

Diuretikumkezelés

A szívelégtelenség legtöbbször folyadékretenciával jár együtt, melynek megszüntetésére diuretikumokat kell alkalmaznunk. Kerülni kell azonban a széles körben megfigyelhető diuretikum- (elsősorban kacsdiuretikum) abúzust. Törekedni kell a folyadékabúzus-retenció megszüntetéséhez szükséges legkisebb diuretikumdózis alkalmazására. Fontos, hogy szekvenciális nefronblokkádót alkalmazzunk, részben a diuretikumkezelés hatékonyságának növelése, részben a disztális tubuláris hypertrophia elkerülése céljából. A diuretikumkezelés során megfigyelhető mellékhatások kiküszöbölésében, illetve diuretikumrezisztencia esetén jelenthetnek a későbbiekben terápiás alternatívát a vazopresszin-antagonisták, az adozinreceptor-blokkolók, a nátriuretikus peptid analógok, illetve a veno-venosus ultrafiltráció.¹¹

Gyógyszeres kezelési lehetőségek diasztolés szívelégtelenségben

A diasztolés szívelégtelenség kezelése bizonyítékokkal lényegesen kevésbé alátámasztott, mint a szisztolés szívelégtelenség kezelése. Mai ismereteink szerint az alapbetegség (pl. ischaemiás szívbetegség, hypertónia) evidenciákon alapuló optimális kezelése mellett, a frekvencia normalizálására, a kisvérköri nyomás csökkentésére, szükség esetén a folyadékretenció megszüntetésére kell törekedni.

Jelenleg egyetlen olyan vizsgálati eredménnyel sem rendelkezünk, amely diasztolés szívelégtelenségben bármely terápiás beavatkozás vonatkozásában a mortalitás csökkentését eredményezte volna. A CHARM PRESERVED vizsgálat¹² a candesartan szívelégtelenség miatti hospitalizációt csökkentő hatását iga-

zolta. A jelenleg folyamatban lévő vizsgálatok közül az I-PRESERVE az irbesartan, a TOPCAT és az ALDO-DHF a spironolakton hosszú távú hatását értékeli diasztolés szívelégtelenségben.

Irodalom

1. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *JACC* 2005; 46(6): e1-82.
2. Swedberg K, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
3. Czuriga I, Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N, Préda I: A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. *Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelve. Kardiológiai Útmutató* 2007. Budapest, Medition Kiadó 117-155.
4. Pitt B, et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
5. Pitt B, et al.: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
6. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr., et al.: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1319-1331. Epub 2007 Mar 25.
7. Cleland JGF, Tageldien A, Khaleva O, et al.: Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1070-1073.
8. Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL: Clinical trials update from the American College of Cardiology 2007: ALPHA, EVEREST, FUSION II, VALIDD, PARR-2, REMODEL, SPICE, COURAGE, COACH, REMADHE, pro-BNP for the evaluation of dyspnea and THIS-diet. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 740-745.
9. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al.: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-2057.
10. Ali Ahmed, et al.: Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178-186.
11. Constanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al.: Ultrafiltration vs. intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(6): 675-83. Epub 2007 Jan 26. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(10): 1136.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K. et al.: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.

SZÍVELÉGTELENSÉG NEM GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Dr. Apor Astrid

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ, Budapest

A szívelégtelenség prevalenciája világszerte nő, a felnőtt lakosság 1-2%-át érinti, és a kórházi felvételek mintegy 5%-áért felelős.¹ A diagnózis megállapítását követő első évben a betegek mintegy 40%-a meghal, a következő években pedig 10%-os mortalitással számolhatunk. A betegség prognózisa igen kedvezőtlen, annak ellenére, hogy az elmúlt két évtizedben jelentős előrelépést jelentett a terápiában a neurohumorális blokádnak fontosságának felismerése: béta-blokkolók, ACE-inhibitorok, angiotenzinreceptor-blokkolók és mineralokortikoid receptor blokkolók kerültek alkalmazásra. A betegek egy részénél hirtelen szívhalál lép fel, másoknál a szívelégtelenség progressziója a halálokat okozza. A jobb funkcionális stádiumban lévőknél az ösztromortalitás 50–66%-a hirtelen szívhalál, a rossz funkcionális stádiumban lévőknél ez az arány jóval kisebb: 5–30%. A szívelégtelenség eszközös kezelésére tett első kísérletek mintegy másfél évtizeddel ezelőtt azon a felismerésen alapultak, hogy a szívelégtelen betegek jelentős részénél kialakuló bal Tawara-szár-blokk és következményes mechanikus disszinkrónia a kamrai szimultán ingerlésével csökkenthető (biventrikuláris pacemaker terápia = reszinkronizációs kezelés = CRT), valamint a szívbe implantálható kardioverter defibrillátorok (ICD) eredményesen védnek az életet veszélyeztető kamrai aritmiákkal szemben. Szívelégtelenségben a különböző szívüregek működésében több szinten figyelhető meg disszinkrónia (atrioventrikuláris és interventrikuláris disszinkrónia), valamint aszinkrónia van a bal kamra egyes szegmenseinek kontrakciójában is (intraventriculáris aszinkrónia), ami a pumpaműködés hatékonyságát igen jelentősen csökkenti.² Az aszinkron szívizomműködés oka részben az elektromos ingerületterjedés zavara – legtöbbször bal Tawara-szár-blokk formájában –, valamint az intramurális ingerületterjedés és az elektromechanikai kapcsolódás károsodása a beteg szívizomzatban. A patomechanizmus bonyolultságára jellemző, hogy az elektromos disszinkrónia nem jár automatikusan mechanikus disszinkroniával és fordítva.³ Reszinkronizációs pacemaker-terápia során a jobb pitvarba, a jobb kamrában és a sinus coronariusban ültetett elektródákkal történő ingerléssel csökkenthető a disszinkrónia. A megnyúlt PQ intervallum és a következményes bal kamrai telődési idő csökkenés korrigálható a pitvar-kamrai impulzusok optimális időzítésével (AV-delay). A legnagyobb késést mutató bal kamrai szegmens sinus coronariuson keresztüli pre-excitációjával pedig mérsékelhető

a kamrák közötti és a bal kamrán belüli disszinkrónia. A sikeres CRT feltétele a betegek megfelelő kiválasztása a mechanikus disszinkrónia igazolásával, a bal kamrai elektróda optimális pozicionálása a legnagyobb késést mutató hegszövetmentes területre, és a készülék optimális beállítása (AV-delay, VV-delay). A jelenleg érvényes biventrikuláris pacemaker (Biv-PM) indikációs kritériumok teljesülése esetén (bal kamrai ejekciós frakció $\leq 35\%$, QRS szélesség 120 m/sec, optimális gyógyszeres terápia mellett fennálló NYHA: III-IV stádiumú szívelégtelenség) a Biv-PM implantáción átesett betegek mintegy 30%-ánál nem figyelhető meg a kívánt eredmény (non-responderek), ezért igen fontos a betegek optimális kiválasztása a mechanikus aszinkrónia igazolásával.⁴ Erre alkalmas képalkotó vizsgálmódszer az echokardiográfia és a kardiális MR-vizsgálat. Szöveti Doppler-echokardiográfiával (TDI) elemezhetjük a különböző myocardiumszegmensek deformitását (nyúlás, rövidülés), valamint mozgási sebességét térben és időben, a szív ciklus adott fázisaiban, a QRS-komplexumhoz viszonyítva. A legjobb csúcskategóriás echokészülékek 2 vagy 3 dimenziós rekonstrukcióban, szinkronizálva jelenítik meg a bal kamrai deformitást (strain, strain rate imaging) vagy kontrakciós sebesség időbeli inhomogenitását. CRT után igazolható a koordinált, szinkron kontrakció helyreállása. Ezen technikával határozható meg az optimális bal kamrai elektródapozíció, de rendelkezésünkre állnak elektro-anatómiai térképező rendszerek is (non-contact mapping) a legnagyobb késést mutató, de nem blokkolt vagy lassult ingerületterjedésű zónához tartozó szegmensek meghatározására.⁵ A készülék és az elektródák implantálását követően a leghatékonyabb működés elérése céljából időről időre szükséges a programozható paraméterek (AV-delay, jobb és bal kamrai szekvenciális ingerlés: VV-delay) optimális beállítása.⁶ A reszinkronizációs kezelésre jól reagáló betegeknél a hemodinamikai paraméterek és státusz azonnali és kései javulásával párhuzamosan a klinikai kép javulását is megfigyelhetjük. A szinkronizált szívizom összehúzódás következtében javul a bal kamrai kontraktilitás és az ejekciós frakció, csökken a funkcionális mitrális regurgitáció, növekszik a diasztolés telődési idő és a verővolumen, hosszú távon pedig a dilatált szívüregek és bal kamrai volumenek csökkenése (revers remodelling) figyelhető meg.⁷ A CRT hatékonyságát elemző nagy nemzetközi randomizált tanulmányok (MUSTIC-SR, MIRACLE, COMPANION, CONTACT-CD...) mindegyike kimu-

tatta a betegek maximális O₂-fogyasztásának (peak VO₂) növekedését, a funkcionális stádium javulását, a mortalitás csökkenését és a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számának csökkenését.⁸ A jelenleg zajló tanulmányok főleg azt vizsgálják, hogy mennyire effektív a CRT krónikusan pitvarfibrilláló betegekben, keskeny QRS esetén, valamint hogy milyen szerepe lehet a még jó funkcionális stádiumú betegeknek (NYHA: II) a betegség progressziójának megállításában (MADIT-CRT).

Számos nemzetközi tanulmány igazolta, hogy mind az ischaemiás, mind a non-ischaemiás cardiomyopathiákhoz társuló szívelégtelenség esetén jelenleg a leghatékonyabb terápiát az életet veszélyeztető malignus kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál kivédésében a beültethető kardioverter defibrillátorok jelentik.⁹ Az első tanulmányok postinfarctusos, csökkent balkamra-funkciójú betegek primer prevenciójában igazolták az ICD hatékonyságát (MADIT-I, MUST), majd a további vizsgálatok kimutatták, hogy bármilyen etiológiájú szívelégtelenség és súlyosan csökkent bal kamra szisztolés funkció (EF: ≤35%) esetén igen jelentős mortalitáscsökkenés, 20–30% várható ICD-implantációval, ami jóval meghaladja a gyógyszeres antiaritmiás kezelés (cordaron, sotalol) hatékonyságát (AVID, COMPANION, SCD-HeFT). Az első prospektív tanulmány, amely a kombinált ICD-CRT kezelés eredményeit vizsgálta, a MIRACLE-ICD vizsgálat volt. Ezt további vizsgálatok követték, és bár a nemzetközi ajánlások még nem teljesen körvonalazódtak, kombinált ICD-CRT kezelés javallt azon betegeknek, akiknél a CRT indikációs kritériumok mellett ICD-terápia I. osztályú indikációja is fennáll.

A legmodernebb kétüregű ICD-k eszköspecifikus algoritmusokkal rendelkeznek a legoptimálisabb ritmusérzékelés és azonosítás (sensing, discrimination), az antitachycardia ingerlés és defibrilláció céljából. A tachycardiák közötti diszkriminációt a készülék különböző jellemzők alapján végzi, mint pl. frekvenciazóna, a kialakulás jellege (hirtelen vagy folyamatos) ciklushossz-variabilitás, pitvari, kamrai elektromos aktivitás viszonya és a QRS-komplexumok morfológiai jellemzői. A készülékek pacemakerként viselkednek bradycardia esetén, kamrai aritmia észlelésekor pedig először antitachycardia ingerléssel, majd alacsony energiájú kardioverzióval vagy nagy energiájú defibrillációval avatkoznak be. A beállított program szerint a készülék először kevésbé agresszív, az észlelt kamrai tachycardia frekvenciáját meghaladó szapora kamrai ingerléssel próbálja meg a ritmuszavart megszüntetni (burst) és csak ezt követően ad le

növekvő energiájú sokkokat szükség esetén. Az ICD reguláris, félévenkénti lekérdezését és programozását tapasztalt elektrofiziológus végzi azzal a céllal, hogy a készülék által nyújtott biztonság megőrzése mellett a beteg életminőségét rontó inadekvát sokkterápia ne történjen.¹⁰

Meggyőző evidenciák támasztják alá a szívelégtelen betegek eszközös kezelésének hatékonyságát reszinkronizációs pacemakerrel és ICD-vel. A mortalitás, a kórházi ápolások számának csökkenésével, a betegek életminőségének javulásával ezek az igen drága eszközös kezelési módok költséghatékonyak optimális betegkiválasztás és gondozás esetén.

Irodalom

1. **Ellery S, Williams L, Frenneaux M:** Role of resynchronisation therapy and implantable cardioverter defibrillators in heart failure. *Postgrad Med J* 2006; **82**: 16-23.
2. **Burri H, Lerch R:** Echocardiography and patient selection for cardiac resynchronization therapy: a critical appraisal. *Heart Rhythm* 2006; **3(4)**: 474-479.
3. **Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JWH, et al.:** Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 2153-2167.
4. **Bleeker GB, Cheuk-Man Yu, Nihoyannopoulos P, de Sutter J, Van de Veire N, Holman ER, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ:** Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2007; **93**: 1339-1350.
5. **Lambiase PD, Rinaldi A, Hauck J, Mobb M, Elliott D, Mohammad S, Gill JS, Bucknall CA:** Non-contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2004; **90**: 44-51.
6. **Naqvi TZ, Rafique AM, Peter CT:** Echo-driven V-V optimization determines clinical improvement in non responders to cardiac resynchronization treatment. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; **4**: 39.
7. **St John Sutton M, Keane MG:** Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2007; **93**: 167-171.
8. **McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH:** Cardiac Resynchronization Therapy for Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Systematic Review. *JAMA* Jun 2007; **297**:
9. **Schoenfeld MH:** Contemporary Pacemaker and Defibrillator Device Therapy: Challenges Confronting the General Cardiologist. *Circulation* 2007; **115**: 638-653.
10. **Gehi AK, Mehta D, Gomes JA:** Evaluation and Management of Patients After Implantable Cardioverter-Defibrillator Shock. *JAMA* 2006; **296(23)**: 2839-2847.

BEVEZETÉS A KLINIKAI GENETIKÁBA

Dr. Beke Artúr

Semmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A klinikai genetika, a genetikai tanácsadás napjainkra fontos részévé vált a gyógyításnak, a betegellátásnak. A molekuláris és citogenetikai háttérrel felszerelt és az invazív beavatkozások (genetikai amniocentézis, chorionboholy-mintavétel) lehetőségét is biztosító intézmények, genetikai tanácsadások egyre több esetet látnak el. Nő a prenatálisan ellátott esetek száma. Ennek oka az életkor, a biokémiai paraméterek, az ultrahangszűrések alapján indokoltá váló kromoszóma-vizsgálatok nagyobb számán túl, a monogénesen öröklődő betegségek egyre nagyobb arányában biztosítható diagnosztikus lehetőségek. Nagy számban képezi a genetikai tanácsadás indokát a teratogén ártalom miatti aggodalom (infekció, gyógyszeresedés, egyéb ártalom kockázata), a terhelő szülészeti és családi anamnézis, az anyai alapbetegség, immunonológiai kórképek, a különböző asszisztált reprodukciós eljárások, a habituális vetélések, valamint az ultrahangeltérések miatti konzílium.

A prenatális diagnosztika (ultrahang-, citogenetikai, molekuláris genetikai, szerológiai, mikrobiológiai vizsgálatok) mellett egyre nagyobb szerepe lesz a preimplantációs genetikai diagnosztikának, melynek során a genetikai centrumok az asszisztált reprodukciós osztályokkal együttműködve biztosítják a preembriók beültetése előtt a megfelelő genetikai vizsgálat lehetőségét.

Autoszomális domináns öröklődés

Az autoszomális dominánsan öröklődő betegségek (1. táblázat) esetén egy beteg gén is elegendő a kórkép manifesztációjához, tehát a betegség nem csak a homozigótákban, de a heterozigótákban is megjelenik. Többségük esetén a tünetek csak a megszületés

1. táblázat. Autoszomális domináns öröklődés

Megbetegedés	Géntérképezés
Achondroplasia	4p16.3
Dystrophia myotonica	19q13.2-q13.3, rare: 3q
Familiáris colonpolyposis	5q21-q22
Huntington-betegség	4p16.3
Hypercholesterolaemia	19p13.2-p13.1
Osteogenesis imperfecta	7q22.1, 17q21.31-q22.05
Policisztás vesebetegség (adult típus)	16p13.11pter, 4q21-q23

után vagy a gyermekkorban, esetleg csak a felnőttkorban jelentkeznek. A megszületéskor várható arányuk 10/1000 (1%). Molekuláris genetikai vizsgálattal vagy ultrahangvizsgálattal a betegségek egy része prenatálisan diagnosztizálható.^{1,2,3}

Autoszomális recesszív öröklődés

Az autoszomális recesszív módon öröklődő betegségek manifesztációjához két beteg gén jelenléte szükséges, ezért ezen kórképek csak a homozigótákban jelennek meg (2. táblázat). Az egy beteg gént hordozó heterozigóták tünetmentesek lesznek. A homozigótákban megjelenő kórképek többnyire súlyosak, gyakran csecsemőkorban, gyermekkorban halálos kimenetelűek. A posztnatális életben már korán súlyos tüneteket okozhatnak. A születéskor várható előfordulásuk: 2,5/1000 (0,25%). Egyes szubpopulációkban ez az arány magasabb is lehet.

2. táblázat. Autoszomális recesszív öröklődés

Megbetegedés	Géntérképezés
Cisztikus fibrosis	7q31.2
Galactosaemia	9p13
Haemoglobinopathiák	
Hypothyreosis	11p15.5, 16pter-P13.3
Mucopolysaccharidosis	
• I. típus	4p16.3
• II. típus	17q25.3
• IIIa. típus	17q21
• IIIb. típus	14. Chr.
• IV. típus	16q24.3
• VI. típus	5q11-Q13
• VII. típus	7q21.11
Phenylketonuria	12q24.1
Sphingolipidosis	
• Nieman-Pick-betegség	18q11-Q12
• Fucosidosis	1p34
• Gaucher-kór	1q21
• Gangliosidosis	3p21.33
• Tay-Sachs-kór	15q23-Q24
• Sandhoff-betegség	5q13
• Sialidosis	6p21.3
• Krabbe-betegség	14q24.3-Q32.1
• Metakromatikus leukodystrophia	22q13.31qter

Molekuláris genetikai vizsgálattal és biokémiai módszerekkel a betegségek egy része prenatalisan diagnosztizálható.^{4,5,6} A prenatalis diagnosztika lehetőségeit jól példázza a cisztás fibrózis, mely esetében a családok általában már terhelő anamnézis mellett jelentkeznek a genetikai tanácsadáson. Az öröklődés lappangó jellege folytán általában az előzményben már beteg gyermek szerepel, és ezért merül fel a következő terhességben a prenatalis diagnosztika.

X-hez kötött recesszív öröklődés

X-hez kötött recesszív öröklődés esetén a beteg gént hordozó heterozigóta leányok tünetmentesek lesznek, vagy csak enyhébb tünetek figyelhetők meg náluk (3. táblázat). A megbetegedés a fiú magzatoknál manifesztálódik (hemizigóták). A betegségek lehetnek enyhék vagy súlyosak. A születéskor várható előfordulásuk: 1,5/1000 (0,15%). Az intrauterin magzat nemének meghatározása mellett molekuláris genetikai vizsgálattal a betegségek egy része prenatalisan diagnosztizálható.^{7,8}

A súlyosabb kórképek közé tartozó Duchenne muszkuláris dystrophia prenatalis diagnosztikája esetén, amennyiben igazolódik a beteg gén, a házaspárok csaknem valamennyi esetben a terhesség megszakítását kérik, ismerve a családban már korábban előfordult megbetegedés kórlefolyását és következményeit.

3. táblázat. X-hez kötött recesszív öröklődés

Megbetegedés	Géntérképezés
Duchenne muszkuláris dystrophia	Xp21.2
Fragilis X szindróma	Xq27.3
Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány	Xq28
Haemophilia A és B	Xq28 and Xq27.1-q27.2
Hydrocephalus	Xq28
Lesch-Nyhan-szindróma	Xq26-q27.2
Szintévesztés	Xq28

4. táblázat. X-hez kötött domináns öröklődés

Megbetegedés	Géntérképezés
Aicardi-szindróma (corpus callosum agenesia és chorioretinalis rendellenesség)	Xp22
Goltz-szindróma (fokális dermális hypoplasia)	X
Incontinentia pigmenti	Xq28
Ornitin-transzkarbamiláz-hiány	Xp21.18
Orofaciodigitalis szindróma I.	Xp22.3-p22.2
Pseudohypoparathyreosis I. típusú Albright-osteodystrophia)	Xq28
D-vitamin-rezisztens rachitis (hypophosphataemia)	Xp22.2-p22.18

Az X-hez kötött recesszív öröklődés másik jellemző példája a haemophilia A és B, amelyek a VIII., ill. IX. faktor hiányával járnak. A kórkép prenatalis diagnosztizálása esetén a házaspárok közel 50%-a a terhesség megszakítása mellett dönt, annak ellenére, hogy a kórképek az esetek többségében kezelhetőek, egyensúlyban tarthatóak, és az esetek többségében a megfelelő életvitel biztosítható.

X-hez kötött domináns öröklődés

Ezen ritka kórképekre jellemző, hogy a betegség mindkét nemből manifesztálódik. Rendkívül kedvezőtlen kihatással lehetnek az életkilátásokra. A hemizigóta fiú magzatoknál a kórképek súlyosabbak, míg a heterozigóta leányokban változó súlyossággal fordulnak elő. Bizonyos esetekben a beteg fiú magzatok méhen belül elhalnak. A születéskor várható előfordulásuk rendkívül kicsi. Egy részüknél molekuláris genetikai vizsgálattal a betegség prenatalisan diagnosztizálható (4. táblázat).^{9,10}

Kromoszóma-rendellenességek

A kromoszóma-rendellenességeknek nevezzük a speciális eljárásokkal, fénymikroszkóp segítségével kimutatható számbeli (aneuploidiák) és szerkezeti eltéréseket. A számbeli és szerkezeti eltérések lehetnek duplikációk/triszómiák, deléciók/monoszómiák és egyéb átrendeződések a kromoszómákon. A kiegyensúlyozott kromoszóma-átrendeződések nem okoznak

5. táblázat. A kromoszóma-rendellenességek előfordulása

Valamennyi megtermékenyült petesejt	7,5–10%
Spontán vetélések	
• Korai	60%
• Középidős	6%
Halvaszülések	4–5%

6. táblázat. Kromoszóma-rendellenességek előfordulása születéskor

Pericentrikus inverzió	1/100
Kiegyensúlyozott transzlokáció (reciprok transzlokáció és centrikus fúzió azonos arányban)	1/500
21-es triszómia (Down-szindróma)	1/700
47,XXY	1/1000 fiú
47,XYY	1/1000 fiú
47,XXX	1/1000 leány
Kiegyensúlyozatlan transzlokáció	1/2000
45,X0	1/2500 leány
18-as triszómia	1/3000
13-as triszómia	1/5000

megbetegedést, azonban az utódoknál kiegyensúlyozatlan átrendeződések fordulhatnak elő.

A kiegyensúlyozatlan átrendeződések és az autoszomális triszómiák súlyos multiplex malformációs szindrómákat és szellemi fogyatékossgot okozhatnak. Magas a méhen belüli elhalás aránya. Az általuk okozott betegségek többnyire súlyosak, az esetek egy részében a posztnatális étellel összeegyeztethetetlen elváltozásokkal társulnak. A nemi kromoszómák számbeli eltérése (aneuploidiaja) esetén nem emelkedik számottevően a perinatális mortalitás, kivéve az X-monoszómiát (X0).

A korai vetélések esetén a kromoszóma-rendellenességek aránya 60%, a középidoős vetélések esetén 6%, míg a halvaszülések esetén 4–5% (5. táblázat). A kromoszóma-rendellenességek születéskor várható előfordulását a 6. táblázat foglalja össze.

Ultrahangos szűrővizsgálattal észlelt gyanús elváltozások, a biokémiai szűrések során észlelt kockázatot növelő paraméterek és az életkor alapján elvégzett citogenetikai vizsgálatok segítségével diagnosztizálhatók a rendellenességek. A társuló rendellenességek vizsgálatában fontos szerepe van az echokardiográfiának.

Multifaktoriális kóreredit

Azokat a kórképeket soroljuk ide, ahol több gén és a külső tényezők együttes hatása tehető felelőssé az elváltozások kialakulásáért.^{11,12} Ilyen mechanizmus vezet az izolált fejlődési rendellenességek létrejöttéhez, de számos civilizációs betegség és pszichiátriai megbetegedés is hasonló okokra vezethető vissza. Az esetek nagy részében enyhe kórképekről van szó, azonban kis részben súlyos kórképek (pl. szívfejlődési rendellenességek, záródási rendellenességek) jöhetnek létre. Az elváltozások egy része már méhen belül, ultrahangvizsgálattal kimutatható, így ezen esetekben a prenatális diagnosztika lehetősége adott (7. táblázat).

Teratogén ártalmak

A teratogén ártalmak hatására zavart szenvedhet a sejtek differenciálódása, proliferációja, de közvetlen sejtelhalást is okozhatnak a károsító tényezők. A teratogén ártalom klinikai következménye lehet emb-

7. táblázat. Multifaktoriális kóreredit

<ul style="list-style-type: none">• Ajak- és szájpadhasadék• Veleszületett szívfejlődési rendellenességek• Oesophagus-atresia• Hypospadiasis• Velőcső-záródási rendellenességek• Omphalocele• Potter-szindróma (bilaterális veseagenesia)	5q11.2-q13.3
---	--------------

rió/magzat elhalás (és vetélés), retardáció, magzati fejlődési rendellenesség vagy gyulladás.

A koraterhességben alkalmazott gyógyszeres kezelés és/vagy rtg-vizsgálat az esetek döntő többségében csak kis kockázatot jelent. A terhesség alatt lezajlott infekciók nagy része nem jelent számottevő genetikai kockázatot. A fertőzések egy része (toxoplasmosis, cytomegalovirus, rubeola) bizonyos százalékban embriopathiát vagy foetopathiát okozhat.

Az anyai metabolikus faktorok (az anya érintettsége esetén) hatással lehetnek a magzat/újszülött állapotára:¹³

- diabetes mellitus (hyperglykaemia) (MF),
- phenylketonuria (hyperphenylalaninaemia) (AR),
- dystrophia myotonica,
- alultápláltság, anaemia,
- kábítószer-függőség,
- dohányzás.

A rendszeres ultrahangvizsgálat, az echokardiográfia és flowmetria biztosítja a terhesség megfelelő nyom követését és az esetleges elváltozások kiszűrését. Infekciók esetén a szerológiai vizsgálatok mellett a kórokozó DNS anyai vérből vagy a magzatvízből történő kimutatása is rendelkezésünkre áll. A toxoplasmosis esetében ma már lehetőség van a terhesség alatti antibiotikum-kezelésre, mely jelentős mértékben csökkentheti a magzati érintettség előfordulását.

Preimplantációs genetikai diagnosztika

A preimplantációs genetikai diagnosztika lehetővé teszi azon házaspárok számára, akik nem kívánják a terhesség-megszakítás pszichés terhét vállalni, hogy az IVF útján fogant terhességekben már a beültetés előtt, 8 sejtés stádiumban 1-2 sejt kinyerésével genetikai vizsgálatot végezzünk, és csak az egészséges preembriók kerüljenek beültetésre. Ilyen esetekben javasolt a prenatális diagnosztika elvégzése is, hiszen a beültetést követően is létrejöhetnek mutációk, aneuploidiaik.

Preszimptomás genetikai diagnosztika

Speciális genetikai tanácsadási szituációt jelentenek azon megbetegedések, ahol a tünetek csak idősebb korban jelentkeznek (pl. Huntington-betegség). Ilyen esetekben a terhesnél úgynevezett preszimptomás diagnosztika jön szóba. A diagnosztika során első lépésben a még tünetmentes anyánál – aki nem tudja, hogy hordozza-e a beteg gént – történik molekuláris genetikai vizsgálat.

Irodalom

1. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J: Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. Hum Mutat 1994; 3: 121-125.

2. **Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, et al.:** Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotid (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; **68**: 799-808.
3. **Defesche JC, Kastelein JP:** Molecular epidemiology of familial hypercholesterolaemia. (Letter) *Lancet* 1998; **352**: 1643-1644.
4. **Crawford DC, Meadows KL, Newman JL, Taft LF, Pettay DL, Gold LB, et al.:** Prevalence and phenotype consequence of FRAXA and FRAXE alleles in a large, ethnically diverse, special education-needs population. *Am J Hum Genet* 1999; **64**: 495-507.
5. **Dankert-Roelse JE, Meerman GJ:** Screening for cystic fibrózis – time to change our position? (Editorial) *New Eng J Med* 1997; **337**: 997-999.
6. **Elsas LJ, Langley S, Steele E, Evinger J, Fridovich-Keil JL, Brown A, et al.:** Galactosemia: a strategy to identify new biochemical phenotypes and molecular genotypes. *Am J Hum Genet* 1995; **56**: 630-639.
7. **Green PM, Montandon AJ, Bentley DR, Gianelli F:** Genetics and molecular biology of haemophilias A and BBlood Coagulation Fibrinolysis 1991; **2**: 539-565.
8. **Yau SC, Bobrow M, Mathew CG, Abbs SJ:** Accurate diagnosis of carriers of deletions and duplications in Duchenne/Becker muscular dystrophy by fluorescent dosage analysis. *J Med Gen* 1996; **33**: 550-558.
9. **Grompe M, Caskey CT, Fenwick RG:** Improved molecular diagnostics for ornithine transcarbamyase deficiency. *Am J Hum Genet* 1991; **48**: 212-222.
10. **Landy Sj, Donnai D:** Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993; **30**: 53-59.
11. **Bronstein M, Zimmer EZ, Gerlis L, M Lorber, A Drugan, A:** Early ultrasound diagnosis of fetal congenital heart defects in high risk and low risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 225-229.
12. **Grevengood C, Shulman LP, Dungan JS, Martens P, Phillips OP, et al.:** Severity of abnormality influences decision to terminate pregnancies affected with fetal neural tube defects. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1994; **9**: 273-277.
13. **Eisensmith RC, Woo SL:** Molecular genetics of phenylketonuria: from molecular anthropology to gene therapy. *Advances in Genetics* 1995; **32**: 199-271.

GENETIKAI TANÁCSADÁS, KOCKÁZATFELMÉRÉS

Dr. Gundy Sarolta

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Charles van Doren „A tudás története” (1992, A History of Knowledge, New York: Ballantine Books) c. könyvében azt írja, hogy az emberi tudás fejlődését több évszázaddal előre meghatározó két nagy kataklizma-szerű eseménysorozat a Kr. e. 4. évszázad környékén kicsúcsosodó görög kultúra és filozófia, valamint a jelenkori genetika. Egyetlen tudományág sem büszkélkedhet az emberiség életét, életminőségét, lehetőségeit befolyásoló olyan mértékű dinamikus fejlődéssel, mint a genetika. A DNS kettős spirál szerkezetének felfedezése óta csak alig több mint fél évszázad telt el, de napjaink kedélyeit már a klónozott Dolly bárány, a génmódosított élelmiszerek fogyasztásának igenlése vagy felháborodó elutasítása, a genetikai manipulációk Pandora szelencéjének esetleges felnyílása és annak előre nem látott következményei borzolják. Egyesek azért küzdenek, hogy az emberiség hasznára manipulálják a géneket, mások viszont – talán joggal? – reszketnek, nehogy a gének manipuláljanak bennünket. A ráktól és az egyéb betegségektől tartó ember ugyanakkor egyre nagyobb várakozással tekint saját genetikai ujjlenyomatának megfejtésére, hogy diagnosztikai és gyógyulási esélyeit latolgatva reméljen. Akárhová tekintünk az orvostudományban, szinte mindenütt a genetikába ütközünk, hiszen elvben minden betegség az öröklött tényezők és a környezet kisebb-nagyobb arányú egymásra hatásából ered. Az embert pedig mi sem érdekli jobban, mint családtagjai és a maga testi és szellemi egészségének fenntartásához ezen arányok ismerete, az egyik vagy a másik tényező túlsúlyából eredő kockázat, különösen akkor, ha ugyanaz a betegség sújtja őt és közeli rokonait. Ekkor fordul genetikai tanácsért.

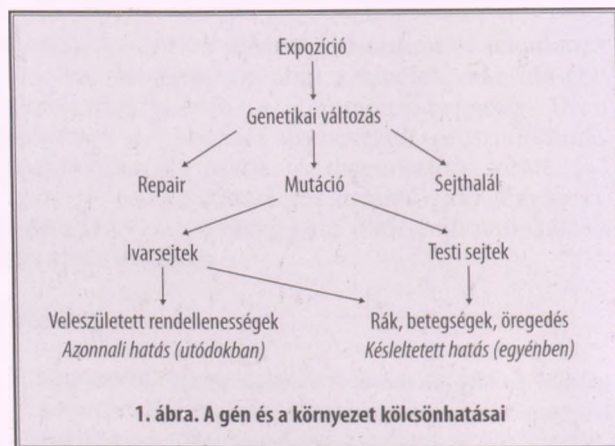
A gén–gén és a gén–környezeti kölcsönhatások határozzák meg a betegségekkel szembeni fogékonyságunkat, és a genetikai tényezők aránya bármily kicsiny is legyen, ahhoz mindig kellően szignifikáns, hogy a betegségek genetikai komponenseinek feltárása ne váljon megkerülhetővé. Ez olyan távlatokat nyit, ami reményeink szerint orvosnak és betegnek egyaránt segít a betegségről alkotott kép tisztább megítélésében, és később a megfelelő, egyénre szabott terápiák kiválasztásában. A jelenleg elterjedt gyógyító módszerek – bár evidenciákon alapulnak – mégis csak konfekcionáltak, amit az egyéni genetikai eltérésekhez alkalmazkodó megelőző, szűrő- és gyógyító eljárások fognak majd fokozatosan felváltani. Ezt a szemléletet már sokan magunkénak valljuk, és mel-

tán reméljük, hogy eljön az az idő, amikor nem csak a megszállott humángenetikusok – sokszor a megkurtított pályázati pénzekből –, hanem a betegségek összefüggéseire mélyebben tekintő szakemberek is annyit és arra tudnak költeni, amit a valódi igény megkíván. Ehhez azonban mindenképp előbb mind több humángenetikus szakorvosra (ráképzéssel 2 év!), szakaszszisztemre és e diszciplínában is jártas szakemberre van szükség.

A genetikai tanácsért fordulóknak mindenképp el kell magyarázni, hogy az emberi betegségek néhány kivételtől eltekintve nem osztályozhatók csak környezeti vagy csak genetikai eredetűre. Míg a betegségek zöme, főleg a szív- és érrendszeri betegségek, vagy a rák multifaktoriális kórereditű, a ritka kórképek közé tartozó pl. Huntington-choreát valóban csak egyetlen gén hibája okozza. A gén–környezet kölcsönhatásokat az 1. ábrán mutatjuk be, mintegy leegyszerűsítve, hogy semmi gond nincs, ha öröklött hibajavító (repair) rendszereink képesek jótékonyan öröködni a genetikai anyag hibamentes kontinuitásán, vagy ha a természetes sejthalállal (apoptózis) elpusztul a rossz információt hordozó sejt. A kulcsszó mindig a mutáció, akár a testi, akár az ivarsejtekben jön létre, akár a külső, akár a szervezeten belüli expozíciók hatására. A következmény a beteg (fejlődési rendellenesség), a rák és az öregedés.

Mi is hát a mutáció? A DNS-ben bekövetkező, tartósan rögzülő és átörökíthető változás, ami genetikai betegséghez vagy betegségre hajlamosító állapothoz vezet.

És tulajdonképpen mi a rák? Alapvetően egy sejt-szintű genetikai betegség, abban az értelemben, hogy



1. ábra. A gén és a környezet kölcsönhatásai

valamely szerv egyetlen testi (szomatikus) sejtjében olyan mutációs kaszkád jön létre, ami elindítja a daganatos sejtek burjánzását. Más szóval a mutált sejtek akár több mutáció szerencsétlen együttállása következtében alakítják ki a daganatos klónt. Annak megítélésével, hogy rákkockázatunk „csak” populációs szintű-e, vagy örökletes eredetű, a genetikai tanácsadás foglalkozik.

A jobbra környezeti expozíciók hatására a „véletlenszerűen” kialakuló sporadikus daganatok szerzett mutációk következményei. Az összes daganatok kb. 90%-a indukálódik ilyen módon. A kiváltó mutagén, és/vagy karcinogén ágens lehet kémiai (ipari, foglalkozási, táplálkozási stb.), fizikai (ionizáló és nem ionizáló sugárzások) vagy biológiai (bakteriális, vírusos) eredetű, illetve ezek kombinációja. A kísérletes és epidemiológiai alapon bizonyítottan rákkeltő anyagok listáját, amelyek kedveznek az ilyen mutációk kialakulásának, a Nemzetközi Rákügnökség (International Agency for Reserch on Cancer; <http://www.iarc.fr/>) évről évre folyamatosan közli.

Egyes családokban a sporadikus daganatok is előfordulhatnak halmozottan, és ha nincs kellő pontossággal felvett anamnézis, a szakember tévútra juthat, hacsak még gondosabb elemzés után ki nem deríti, hogy inkább a közös környezetnek (azonos táplálkozási szokások, erős dohányzás, azonos foglalkozási expozíció, közös lakóter stb.), mintsem a genetikai háttérnek van nagyobb szerepe a rák kialakulásában. A környezeti faktorok által indukált sporadikus daganatok manifesztációjába természetesen számos, az egyéni fogékonyságot módosító egyéb tényezők is beleszólnak: pl. a nem malignus betegségek (köztük a veleszületett genetikai rendellenességek) jelenléte, a túlsúly, a mozgáshiány, a szervezet immunállapota, a beteg kora és neme, etnikai hovatartozása, pszichés állapota, de természetesen az illető genetikai állománya is. A rákfogékonyságot módosíthatják pl. a kis penetranciájú (áthatoló képességű) genetikai variánsok is, ahol egyetlen gén mutációja egymagában ugyan csekély kockázatot jelent, de ha sok variáns jelenik meg, ezek kockázatomódosító hatása összeadódhat. Pl. ha az egyén környezeti karcinogéneket metabolizáló vagy detoxikáló enzimek csak kis aktivitással vannak jelen (öröklött polimorfizmusuk következtében), a rákhajlam már fokozódik. A kis penetranciájú gének kutatása folyamatosan bővül.

A daganatoknak egy jóval kisebb hányada (kb. 5–10%) azonban öröklött ivarsejti mutációk jelenlétéhez köthető. Ilyenkor a beteg minden egyes testi sejtjében egy olyan öröklött mutációt hordoz, amihez ha élete folyamán további mutációk társulnak, akkor az illető egyén hajlama egy adott daganattípussal szemben megsokszorozódik.

Az ilyen daganatok megjelenése általában családi halmozódást mutat, és a rákhajlam öröklésére a mendeli szabályok érvényesek. A rákfogékonyság tehát

domináns, recesszív vagy nemhez kötött öröklésmentet követ. Domináns öröklődés esetén egyetlen mutáns allél is elegendő a rákhajlam átöröklésére. A mutáns allélt (is) hordozó szülőtől a transzmisszió valószínűsége 50%. Az örökletes emlő-, petefészek-, a nem polipózusos vastagbél- és végbélrák stb. hajlama így öröklődik.

Ha mindkét szülőtől csak a mutált allélek adódnak át a gyermekekbe, azok 25%-ában öröklődik az autoszomálishan recesszív rákhajlam (pl. a nagyon ritka Fanconi-anaemia, Bloom-szindróma, ataxia telangiectasia stb.). Említésre méltó még számos olyan daganat is, amelyek ugyan nem követik a mendeli hasadási törvényeket, de előfordulásukban fellelhető a családi halmozódás. Ilyenek a nemhez, vagy éppen az X-kromoszómahoz kötött betegség-hajlamok (pl. BRCA2 génre heterozigóta nők magasabb emlőrákkockázata vagy az X-hez kötött limfoproliferatív szindróma).

A sporadikus és az örökletes daganatok manifesztációjában talán az első legszembetűnőbb különbség a páciensek kormegoszlása. Míg az előzőek inkább az idősebb korúakat, az utóbbiak a fiatal korosztályt veszélyeztetik, hiszen a fiatalnak már eleve minden sejtjében ott található a csírasejt-eredetű mutáció, amihez relatíve könnyebb „hozzászerezni” újabb mutációkat. Örökletes daganatok gyanúja merül fel akkor, ha:

- a daganatok családi halmozódásában mendeli öröklésment figyelhető meg
- szokatlanul korai életkorban jelenik meg a tumor,
- ugyanazon személy több szervében keletkezik primer daganat,
- különösen elsőfokú rokonokban (szülő, testvér, gyermek) azonos a daganat,
- páros szervek esetében bilaterális daganat van egy személyben.

A gyakorló orvosnak ma még szakmai kihívást jelent, hogy mely esetekben küldje betegét genetikai tanácsadásra, de ha a fenti, örökletes daganatok kritériumait kielégítő gyanú felmerül, akkor minden esetben. De ezt kívánja meg minden egyéb kétes eshetőség is, amikor a beutaló orvos feltűnő családi daganathalmozódást észlel, és nem tudja eldönteni, hogy a daganatok véletlenszerűen (pl. klaszterként), vagy gyanúsán együttálló etiológiai tényezők fennállása miatt alakultak ki. Ebben segít az onkogenetikai tanácsadás, ami genetikai és/vagy onkológiai központokban történik több diszciplína szakembereinek szigorú bevonásával. A klinikus és a genetikus szakembergárda együttműködése igen fontos, mert a genetika szinte naponta bővülő új kutatási eredményeit kell a prevenció, az onkológiai diagnosztika és a terápia gyakorlatába integrálni. (Nem véletlen, hogy a genetikai protokollok a módszerarzenál bővülésének kritériumával fenntartják az állandó változás lehetőségét).

Hogy történik a genetikai tanácsadás?

A genetikai tanácsadáson megjelent páciensnél először felveszik az egyéni és a családi anamnézist, majd a családfa felrajzolásával annak elemzését végzik el. Anyai és apai ágon, lehetőleg 3 generációra vonatkoztatva kell beszerezni az információkat, ami tartalmazza a családtagok számát, a beteg/betegek korát a daganatos megbetegedés időpontjában, a daganatok szövettanát, a nem beteg (tünetet nem mutató) családtagok számát, nemét és korát. A rákkockázat felmérésével megállapítják, hogy sporadikus vagy örökletes daganattal állunk-e szemben. A sporadikus daganatok esetében a rákkockázat népszerűségi szintű (ezt jól körvonalazzák egy adott ország rákmorbiditási-mortalitási regiszterei). Familiáris daganatoknál a rákkockázat már fokozottabb, de az örökletes daganatszindrómák esetében (pl. örökletes retinoblastoma, örökletes emlő- és petefészekrák, örökletes nem polipózusos vastagbél- és végbélrák, multiplex endokrin neoplasia I-es típus stb.) a hajlamosító gének (onkogének funkciónyeréses, szuppresszorgének funkcióvesztéses mutációja révén) korábban említett mendeli öröklésmenete miatt már intenzív szűrést kell végezni. Az onkogenetikai ilyenkor meghatározza, hogy lehetőség van-e DNS-teszt elvégzésére, vagyis egy adott rákszindrómára specifikus gén (onkogén vagy szuppresszor gén) vagy kromoszóma-mutáció (pl. Burkitt-lymphoma konzekvens t[8;14] kromoszóma-aberrációja) vizsgálata szükséges-e, és ennek tudományosan megalapozott érzékenysége, prediktív értéke és költség-hatékonysági (cost-benefit) feltételei rendelkezésre állnak-e. Ha a beteg családjában (egyenes ági rokonaiban) kimutatható a hajlamosító gén mutációja, akkor az illető rákkockázata nagy. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a mutáns gén hordozójánál biztosan kifejlődik a daganat, hiszen mint a fentiekben említettük, még számos mutációt kell elszenvednie a target szerv ugyanazon sejtjében. Az öröklött rákhajlam molekuláris diagnózisa általában a nagy áthatoló képességű (penetranciájú) rákra hajlamosító gének kimutatását szolgálja. A pozitív eredmény a mutáció hordozóját/hordozóit azonosítja, a negatív eredmény pedig azt jelzi, hogy a megbetegedést nem az adott gén öröklött mutációja

okozta a betegnél vagy a családjában. Az ő kockázatuk populációra jellemző nagyságú, de nem zárja ki, hogy a DNS-bankban elhelyezett mintában – a géntechnika fejlődésével – majd más hajlamosító gént is tudnak azonosítani.

A kockázat csökkentéséről, a megelőzés lehetőségeiről (pl. rendszeres mammográfia, kolonoszkópia), a beteg követéséről vagy az intervencióról a genetikai véleménye alapján a gondozó orvosnak kell gondoskodnia. A tanácsadásra jelentkező egyének pedig a genetikai vizsgálatokban való részvételéről – tájékoztatást követően – önmagának kell döntenie.

Nem lenne teljes a genetikai tanácsadásról alkotott kép, ha elhallgatnánk, hogy a DNS-teszteket sajnos sokszor kritikátlanul alkalmazzák és számos „magánlaboratórium” azt kereskedelmi árucikként „forgalmazza”.

Arról, hogy kik és kiknek milyen indikációval ajánlhatják a vizsgálatokat, és az eredményeket miként kell értelmezni, a beteget (és/vagy családját) hogyan kell követni, a Klinikai Genetikai Szakmai Kollégium által kidolgozott módszertani levelek, valamint a XXI/2008. sz. humángenetikai törvény nyújt információt.

Irodalom

- **Evans DG:** Genetic predisposition to cancer. *Cancer Trials and Services* 2007; 50-54.
- **Gundy S:** Kémiai és fizikai tényezők szerepe a daganatok kialakulásában. *Magyar Onkológia* 2006; 50: 5-18.
- **Jacobs LA, Giarelli E:** A model of survivorship in cancer genetic care. *Seminars in Oncology Nursing* 2004; 20: 196-202.
- **Offit K:** *Clinical Cancer Genetics, Risk Counseling and Management.* Wiley Liss, New York, 1998.
- **Oláh E:** Molekuláris genetikai szűrővizsgálatok javallatai és korlátai az onkológiában. *Focus Medicinæ* 2003; V.2: 33-40.
- **Oláh E:** Örökletes rákok. In: Tulassay Z (szerk.): *A belgyógyászat alapjai.* Medicina, Budapest, 2007; 1659-1663.
- **Pagon RA:** Genetic testing for disease susceptibilities: consequences for genetic counseling. *Trends in Molecular Medicine* 2002; 8: 306-307.
- **Ponder BAJ, Cavenee WK, Solomon E:** *Genetics and Cancer.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995.

ONKOGENETIKA

Dr. Igaz Péter

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Túlzás nélkül állítható, hogy a genetika valamennyi belgyógyászati betegségben szerepet játszik. A felnőttkori betegségek terén a genetikai mechanizmusok által egyik legnagyobb mértékben befolyásolt betegségcsoport a daganatos betegségek. A sporadikus daganatok döntő többségének kialakulásában számos gén, ill. környezeti tényező játszik szerepet, miáltal ezeket poligénes betegségeknek tartjuk. Ismertek azonban olyan öröklődő monogénes daganatszindrómák is, ahol egy gén mutációi felelősek a betegség kialakulásáért. Ezen monogénes betegségek, bár nem gyakoriak, mind kutatási, mind klinikai szempontból nagy jelentőségűek, mivel diagnózisuk és követésük több speciális kérdést vet föl.

Didaktikai szempontból először a monogénesen öröklődő daganatszindrómákat tárgyaljuk. Valamennyi daganatos betegség háttérében elsősorban két fő géntípus: az ún. protoonkogének és tumorszuppresszor gének hibái játszanak szerepet. Az öröklődő daganatok kialakulásában a szervezet minden sejtjében jelen lévő csírasejtes mutációk játszzák a fő szerepet. A mutációk másik fő típusa a szomatikus mutációké, amelyek nem csírasejt-eredetűek, ezért nincsenek valamennyi sejtben jelen. A mutációk érinthetnek egy nukleotidot (pontmutációk), kromoszómákat, ill. a genomot is. A mutációk mellett nagy jelentőségük van a genetikai polimorfizmusoknak is, amelyek jóval gyakoribbak (populációs gyakoriságuk >1%), nagyon változatosak és számos betegség patogenezisében, ill. a hajlam meghatározásában van szerepük.

A protoonkogének kóros aktivációja, míg a tumor szuppresszor gének kóros gátlása szerepet játszik a sejtek rosszindulatú elfajulásában, ill. a daganat növekedésében. Számos öröklődő betegséget ismerünk, ahol a protoonkogének vagy a tumorszuppresszor gének mutációi vezetnek változatos daganatszindrómák megjelenésére. Ahhoz, hogy a tumorszuppresszor gének hibája daganatra vezessen, a sejtekben előforduló mindkét allél elvesztése szükséges. Feltételezések szerint (a daganatok kialakulásának Knudson-féle kétlépcsős hipotézise) az öröklődő csírasejtes mutáció után a második allél elvesztéséhez az érintett szervben bekövetkező szomatikus mutáció vezet.

E daganatszindrómák érinthetnek dominálónan egy szervet (pl. retinoblastoma, öröklődő vastagbélrák), azonban a többségre több szerv érintettsége jellemző. A monogénesen öröklődő daganatszindrómák döntő

többsége autoszomális domináns öröklődést mutat, miáltal az érintett heterozigóták gyermekeinek 50%-ában várható a betegség megjelenése. A beteg fenotípus megjelenésének aránya mindazonáltal változó, ezt a fogalmat a penetrancia fejezi ki, amely egy adott génhiba esetén a fenotípusos megjelenés arányának mérője. 100%-os penetrancia esetén a betegség valamennyi mutációt hordozó egyénben kialakul, alacsonyabb penetrancia esetén azonban a betegek aránya ennél kisebb. Közel 100%-os penetranciájúak a multiplex endokrin neoplasia szindrómák. Bár e monogénesen öröklődő daganatszindrómák az összes daganatos betegségnek csak töredékét teszik ki, ismeretük mégis fontos, hiszen alapvető genetikai mechanizmusok megértését teszik lehetővé, alapkutatási jelentőségük felbecsülhetetlen.

A genetikai vizsgálatok végzése lehetővé teszi e betegségek diagnózisát, ill. a még tünetmentes egyének szűrését. Egyes mutációk esetében a várható fenotípusra is következtethetünk, ami predikcióra, ill. a várható prognózis felállítására is lehetőséget adhat. Azon egyéneknél, akikben a mutáció kimutatható, de még tünetmentesek, rendszeres szűrővizsgálatok végzendők a betegség manifesztációjának irányában. Azokban a családokban, ahol a mutáció ismert, a szűrővizsgálatok negatív eredménye kizárja a betegség fennállását, így a mutációt nem hordozó egyéneknél a klinikai szűrővizsgálatok is szükségtelenné válnak.

A multiplex endokrin neoplasia szindróma 1-es típusa (MEN1) primer hyperparathyreosis, az endokrin pancreas- és hypophysis-adenomák társulásával jellemzett ritka kórkép. A MEN1 háttérében egy tumorszuppresszor gén mutációi mutathatók ki. A hyperparathyreosis a betegek 50 éves korára szinte minden mutációhordozó egyénben kialakul, ezért a hyperparathyreosis penetranciája e betegségben közel 100%-os. Míg a MEN1-hez társuló primer hyperparathyreosis szinte mindig jóindulatú, az endokrin pancreas daganatai közül a gastrinoma és a glucagonoma döntően rosszindulatú, ami jelzi, hogy ugyanazon genetikai mechanizmus mind jó-, mind rosszindulatú daganatok kialakulására hajlamosíthat egyazon betegben.

A multiplex endokrin neoplasia szindrómák másik fő típusa, a MEN2 szindróma medulláris pajzsmirigyrák (MTC), phaeochromocytoma és hyperparathyreosis társulásával jellemzett kórkép. E három manifesztáció a MEN2A altípusra jellemző, a MEN2B-ben medulláris pajzsmirigyrák és phaeochromocytoma

GLOMERULÁRIS ÉS TUBULÁRIS VESEBETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJA

Dr. Barna István

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Vizelet vizsgálata

A vizeletfajsúly vizsgálata során a legfontosabb alapismeret, hogy a plazma fajsúlya 1010. A normálisnak tekintett vizeletfajsúly 1001 és 1035 között van. Abban az esetben, amikor a tubuláris funkció károsodása révén a vese sem hígítani, sem koncentrálni nem képes, a vizelet fajsúlyát ismételten 1010-nek találjuk. Ennek az izosztenuriás állapotnak a bizonyítására a gyakorlatban is egyszerűen kivitelezhető ún. „egyszerűsített koncentrációs próbát” javasoljuk elvégezni. A mindennapos gyakorlatban a reggeli első vizelet fajsúlyának meghatározását javasoljuk, ami egyben koncentrációs próbának is megfelel. 1010 alatti fajsúlyok esetén a vizelet hígabb, vagyis a vese hígít, míg 1012 fölötti fajsúly esetén a vese koncentrálni. 1020 feletti fajsúly esetén biztonsággal kizárható a disztális tubulus károsodása. A reggeli első vizelet ismételt fajsúlyvizsgálatával 6–10 órás szomjazást követően biztonsággal megítélhetjük a vesetubulusok működését, ez a reggeli első vizelet vizsgálatának az igazi jelentősége. A vizelet fajsúlyát a vizeletben lévő fehérje- és glukóztartalom, illetve esetlegesen radiokontrasztanyag megnövelheti, bár proteinuria esetén gyakran megfigyelhető a tubulus károsodása, ezért a várható mértéknél kevésbé emelkedik meg a vizelet fajsúlya.

A vizelet-pH-teszt színváltozása azonnal mutatja a lúgos, illetve a savas vegyhatást. Normális körülmények között a vizelet-pH értéke 4,5–7,8 között van. A pH-t emeli (vagyis lúgossá teszi a vizeletet) a *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* baktériumok jelenléte, amelyek szerepet játszhatnak a struvit kövesség kialakulásában. A vizelet állás közben is lúgosodik, ezért a pH-érték csak friss vizeletben határozható meg. Ugyancsak lúgos vizelet észlelhető renális tubuláris acidózisban (RTA). A vizelet vegyhatását csökkenti (savas lesz) a hyperurikaemiás állapot. A tesztcsíkon megjelenő protein veti fel először annak a lehetőségét, hogy a betegnek nefrológiai eredetű betegsége van. A vizeletben 50–200 mg/liter protein esetén a tesztcsíkon + látható, 300–1000 között ++, 1000–2000 fölött ++++, míg 2000 mg/liter fölött++++ pozitivitás jelenik meg. (megjegyzendő, hogy a vizsgálat elsősorban albumin- (ami glomerulusbetegségekre jellemző) érzékeny, időnként tévesen pozitív lehet bizonyos gyógyszerek (penicillin, szulfonamid), illetve kontrasztanyagok alkalmazását követően. A

vizelet tesztcsíkos vizsgálata során a hemoglobin-peroxidáz aktivitása vér megjelenésekor válik pozitívá. Homogén szín látható szabad hemoglobin megjelenésekor, míg pontozott szín intakt vörösvértestek megjelenésekor figyelhető meg. A vizsgálat tévesen pozitív lehet egyéb oxidáns hatás esetén (pl. hipoklorit, bakteriális peroxidáz, illetve mioglobinnal). Abban az esetben, ha a tesztcsíkkal a vizelet pozitív, de a mikroszkópos vizsgálat során nem találunk vvt-t, myoglobulinuriára vagy haemoglobinuriára kell gondolni. Rózsaszín elszíneződést hemolízis esetén láthatunk. A tesztcsíkkal kimutatott glukóz 230 mg/dl fölötti vércukor esetén biztosan pozitív, azonban tudnunk kell, hogy renális glucosuriában, illetve izolált tubuláris károsodásban tévesen diabetest vélhetünk. A teszt érzékenységet nagy koncentrációjú C-vitamin (aszcorbinsav) és ketosavak csökkentik. A vizeletben lévő cukor kimutathatóságának alsó határa 50 mg/dl. A tesztcsik 230 mg/dl felett biztosan jelez.

A vizeletüledék vizsgálata során legalább 20 ml vizelet szükséges, amit (10 percig 1500 rpm fordulatszámú) centrifugálás után 400-szoros nagyítással értékelünk mikroszkópos vizsgálatban. A vizelet üledékében vörösvértesteket, fehérvérsejteket, cilindreket és kristályokat keresünk. Megfelelő gyakorlattal a vizelet üledékében (a vizelet megtekintése, fajsúlymérés, tesztcsik- és üledékvizsgálat után) a nefrológiai betegségek nagyrészt biztosan diagnosztizálhatók.

Haematuriát véleményezhetünk, ha látóterenként 2-3 vörösvérsejtet észlelünk. Dismorf vörösvértestek renális parenchymakárosodást jeleznek, míg az izomorf sejtek elsősorban urológiai eredetű betegségekre utalnak. A friss vizeletben látható fehérvérsejtek infekciókra, analgetikum-nephropathiára, köves betegségekre, és tumorra egyaránt utalhatnak. Vesesejtek megjelenése tubuláris károsodás esetén, illetve intersticiális nephritisben észlelhetők. A vizeletüledékben látható hialincilinder mukoproteint tartalmaz, és számos vesebetegség aspecifikus jeleként észlelhető. A szemcsés cilindretek nem specifikusak, de rendszerint vesebetegséget jeleznek. Gyakran láthatók fizikai terhelést követően vagy volumenhiányos állapotban, de akut tubuláris nephritisben, glomerulonephritisben, vagy tubulointersticiális megbetegedésekben is gyakran észlelhetők. A viaszcilindretek többnyire krónikus parenchymás vesebetegségben észlelhetők. A vörösvértest-cilindretek mindig intraparenchymális vérzést

jeleznek. Leggyakrabban GN-ben láthatók, azonban gyakran vasculitisekben és malignus hypertoniában is megjelennek. A fehérvérsejt-cilinderek pyelonephritise jellemezők, és jól használhatók az alsó és felső húgyúti infekciók differenciáldiagnózisában. Néha intersticiális nephritisben és más tubulointersticiális károsodásban is megjelenik.

A haematuria differenciáldiagnosztikája

Haematuriás betegek esetén jelentkező dysuria (fájdalmas vagy égő vizelet) leggyakrabban húgyúti infekciót jelez. A vizeletsugár változásai a hólyagban elhelyezkedő elváltozást valószínűsítene. Deréktáji, ágyéki fájdalom esetén ureterkövesség, papillanekrózis lehetséges. A társuló ízületi panaszok, különböző kiütések, vagy egyéb helyen megjelenő vérzések rendszerbetegségekre utalnak. A családi halmozódás vagy süketség genetikai megbetegedést jelenthet. Az anamnézis felvétele során rá kell kérdezni a tünetek kialakulását megelőző fizikai terhelésre, esetleges utazásokra és gyógyszereszedésre. Fizikális vizsgálat során a vérnyomás, az oedema, a különböző kiütések, purpurák, ízületi duzzanatok, genitális vagy anális vérzés, prostata-megnagyobbodás vagy -érzékenység észlelhető. A haematuria megjelenése mellett a vizeletben proteinuria, pyuria, bacteruria, cilindriuria, illetve kristályok lehetnek. Vértelítéshez társuló ízületi panaszok lupus nephritise, primer vagy szekunder amyloidosisra, sarcoidosisra terelhetik a gyanút. Haematuria mellett jelentkező nagyfokú testsúlycsökkenés daganatos megbetegedést jelenthet. Haematuriás betegek oedemája vesevéna trombózisra, illetve nephrosisa utal. Haematuriahoz társuló bőrijelenségek közül purpurát ITP-ben, vasculitisekben észlelhetünk, petechiát HUS, FSGS, szubakut bakteriális endocarditis okozhat. Urticariák megjelenése akut intersticiális nephritise jellemező, discoid lupust SLE-ben láthatunk. Az impetigo elsősorban posztstreptokokkális glomerulonephritisben figyelhető meg.

Renális, nem glomeruláris eredetű haematuriák:

- daganat, (veserák, Wilm's-tumor, benignus cysták),
- vaszkuláris eredetű (veseinfarctus, vesevéna-trombózis, malignus hypertonia),
- metabolikus (hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria, cystinuria),
- familiáris tubuláris betegségek (polycisztás vesebetegség, medulláris szivacsvese),
- papillanekrózis (analgetikum abúzus következtében, vese-TBC, diabetes mellitus, obstruktív vesebetegségek),
- gyógyszerek okozta akut intersticiális nephritisek (félszintetikus penicillin).

Glomeruláris eredetű haematuriák:

- Proliferatív GN
 - primer: IgA-nephropathia, posztinfekciós GN, membranoproliferatív GN,

- szekunder (szisztémás betegséghez társul): SLE, GPS szisztémás vasculitis, krónikus bacteriaemia.
- Nem-proliferatív glomerulopathia
 - minimal change nephrosis szindróma (MCD),
 - fokális glomerulosclerosis (FSGS),
 - membranózus nephropathia (MNP).
- Familiáris glomeruláris megbetegedések
 - Alport-szindróma,
 - Fabry-betegség,
 - köröm-patella szindróma,
 - vékony bazálmembrán nephropathia.

Proteinuria

Normális veseműködés esetén a kis molekulású fehérjék a glomerulusokban filtrálódnak (500–1500 mg/nap), és a proximális tubulusban teljességgel reabszorbeálódnak. Ép veseműködés során tehát a vizeletben szérumfehérjék (>7000 molekulású) nincsenek. A 24 órás gyűjtött vizeletben található exkretálódott 40–80 mg fehérje részben a tubulussejtek mukoproteinjéből és epitheljeiből származó 30–50 mg mennyiségű Tamm–Horsfall-fehérjéből, részben katabolizmusból eredő 10–30 mg albuminból áll. Az ezt meghaladó proteinürítés kóros, és elkülönítünk extrarenális, illetve a renális eredetű okokat. A proteinuria legtöbbször szűrővizsgálat alkalmával derül ki. A 20%-os szűrővizsgálattal kimutatható fehérjekicsapódás a szűrővizsgálat megbízható kontrollja. A következő lépés a fehérje mennyiségének meghatározása. A napi 3 g feletti mennyiség mindig glomeruláris eredetű. A 3 g alatti proteinuria ürítés prerenális, glomeruláris és tubuláris eredetű lehet. Amennyiben a proteinürítés több mint 70%-a albumin, akkor ez glomeruláris eredet mellett szól. Amennyiben döntően albumin ürül, szelektív proteinuriáról beszélünk, és szelektivitási indexet is számolhatunk. Tubuláris eredetre akkor gondolunk, ha a globulinürítés több, mint az albuminürítés. Microalbuminuria esetén az ürített albumin mennyisége napi 30–300 mg. A 24 órás vizelet összfehérje-tartalmának meghatározása mellett szükség lehet a nappali, illetve az éjszakai periódusban fehérjeürítés vizsgálatára, amellyel a különböző fizikai terhelések, illetve ortosztatikus proteinuriák kiszűrhetők. Proteinuria esetén először ki kell zárunk az extrarenális okokat.

Extrarenális eredetű proteinuriák:

- Funkcionális, átmeneti: láz, fizikai terhelés, hideg okozta, pangásos vese, kardiális dekompenzáció.
- Túlfolyásos prerenális: kórosan magas a vérben a fehérjetartalom (myeloma, hemolízis, rhabdomyolízis, leukaemia).
- Posztrenális: urológiai és nőgyógyászati megbetegedések.
- Ortosztatikus: vena renalis kompressziója, incipiens GN.

A lázas állapotot követően néhány napig még észlelhető tesztcsíkkal protein, azonban ez csakúgy, mint a legtöbb fertőző betegségben 10–14 nap alatt spontán megszűnik. A jobbszívfél-elégtelenség okozta „pangásos vese” talán a proteinuria leggyakoribb extrarenális oka. Hemolízis, illetve rhabdomyolízis után hetekig észlelhetünk a vizeletben proteint. Minden proteinuriával járó állapotban ki kell zárni valamilyeni posztrenális eredetet, ezért kötelező az urológiai, illetve a nőgyógyászati vizsgálat, ami számos esetben egyértelmű magyarázatot adhat a proteinuriára (gyulladások, daganat). Az ortosztatisz albuminuria gyanúja esetén külön vizsgáljuk a nappali és éjszakai fehérjeürítést, illetve álló és fekvő helyzetben, standard körülmények közt.

Renális eredetű proteinuria: Renális eredetű proteinuriákon belül megkülönböztetünk glomeruláris és tubuláris eredetű proteinuriát. A glomeruláris eredetű proteinuriát okozhatja egyrészt a glomeruláris bazálmembrán negatív töltésének megszűnése, vagy a glomeruláris bazálmembrán direkt károsodása vagy szerkezeti változása miatt bekövetkező pórusnagyság-változás. Különböző vasoaktív hormonok és/vagy különböző eredetű glomerulonephritisek a glomeruláris kapilláris nyomás növelésén keresztül vezetnek glomeruláris proteinuriához.

Glomeruláris proteinuria:

1. Veleszületett: kongenitális nephrosis, difúz mezangiális sclerosis, CMV, szifilisz, HIV-fertőzés.
2. Szerzett:
 - primer: MCGN, FSGS, MPGN,
 - szekunder:
 - infekció: PIGN, HBV, HCV, HIV, szifilisz,
 - multisisztémás: SLE, HUS, SHN, PAN, WGN, GPS,
 - gyógyszer: penicillamin, NSAID, arany-kezelés,
 - tumor: leukaemia, lymphoma,
 - renovaszkuláris: V-R trombózis, A-R stenosis.

Tubuláris eredetű proteinuriák:

- Veleszületett: Fanconi-szindróma, L-M-B-szindróma, Wilson-kór.
- Cisztikus: multi- és policisztás vese.
- Metabolikus: renális tubuláris acidosis, cystinosis.
- Toxikus: hypokalaemia, különböző gyógyszerek (NSAID, ciklosporin);
 - szerzett vesebetegségek: akut pyelonephritis, vesetranszplantátum rejeckiója, reflux-nephropathia.

Kémiai laboratóriumi vizsgálatok

A szérum-kreatinszint felső határa 106–133 $\mu\text{mol/l}$. Az ureához hasonlóan a kreatinin is szabadon átfiltrálódik a glomeruluson, kiválasztása filtrációtól és a proximális kreatininszekréciótól függő. A szérum kreatininszintjének emelkedését húsfogyasztás, kreatintartalmú

táplálékkiegészítők és a glomerulus károsodása okozza. A glomerulusfiltrációs ráta (GFR) a glomerulus működőképességnek legfontosabb jelzője, a ml-ben kifejezett plazmamennyiség, melytől a vese 1 perc alatt megtisztul. Kiszámítása az $U \times V/P$ képlet alapján történik, amelyben U = a vizelet kreatininkoncentrációja, P = plazma kreatininkoncentrációja, V = az 1 perc alatt ürített vizelet (ml) a 24 órás gyűjtésből számítva. A vizeletgyűjtést kiküszöbölik különböző képletek, számítások, melyek közül a Cockcroft–Gault-formulát gyakran használjuk $(140 - \text{életkor} \times \text{testsúly})/\text{szérumkreatinin} \times 72$). A maradék nitrogén (BUN) 2,5–6,4 mmol/l közt normális, azonban a kreatinszinttől függetlenül megemelkedhet magas fehérjetartalmú étrend mellett, fokozott fehérjelebontás esetén, gasztrointesztinális vérzéskor, kortikoszteroidok alkalmazása esetén, égéskor. Csökkent értéket találunk alacsony fehérjetartalmú étrend során, májbetegség következtében kialakuló csökkent fehérjelebontáskor, cachexiában. A hematológiai vizsgálatok közül a vérkép, szérumvas, vaskötő kapacitás, fehérvérsejt- és trombocytaszám meghatározása javasolt. A vércukor vizsgálata mellett gyakran kerül sor májenzimek (GOT, GPT, gamma-GT, bilirubin, alkalikus foszfatáz) meghatározására. A lipidanyagcserére jellemző koleszterin, triglicerid szérumszintjének ismerete elsősorban a kardiovaszkuláris prognózis szempontjából segít.

Immunszerológiai vizsgálatok

Glomerulonephritis gyanúja esetén immunszerológiai vizsgálatok elvégzése javasolt. Érdemes azonban tudni, hogy az ANF meghatározása autoimmun betegségek szűrésére alkalmas, bár aspecifikus vizsgálat, leggyakrabban SLE gyanúja, tüdő-, vese-szindróma, gyors progressziójú GN esetén kérjük meghatározását. A szérum-összkomplementet jelző CH50-szint csökkenését az immunkomplexek fokozott komplemantaktivációja okozza. Akut kezdetű posztinfekciós nephritisekben (PIGN) közel 90%-ban, MCGN-ben 60–90%-ban a CH50-szint csökkenése figyelhető meg, emelkedése akut gyulladásra jellemző. A szisztémás betegségekhez társuló GN-ek közül alacsony CH50-szint mérhető az SLE-betegek 80–90%-ában, szubakut bakteriális endocarditis közel 90%-ában, és a ritkán előforduló koleszterinembolizációban is az esetek 50%-ában csökkenés észlelhető. A krioglobulin olyan speciális immunglobulin, mely 4 °C-on kicsapódik, 37 °C-on oldódik. Kimutatható autoimmun GN-ek egy részében, szisztémás vasculitisekben, egyes fertőző betegségekben, limfoproliferatív kórképekben. Az ASO meghatározását PIGN-ben használjuk a streptococcus-fertőzés igazolására. Az ASO-titer posztstreptokokkális akut diffúz GN-ben emelkedett, a titer és a betegség súlyossága közt azonban nincs összefüggés. Az AntiGBM GPS-ben és RPGN-ben pozitív. Kivételes esetekben ANCA meghatározására is szükség lehet, ami a nekrotizáló

szisztémás vasculitisek markere, WGN (95% specifikus – cANCA) és PAN (90% specificitás – pANCA) esetén, illetve RPGN, SLE, GPS-ben a diagnózis felállításához segítséget nyújthat.

A vese szövettani vizsgálata

Diffúz vesebetegségekben nefrológus indikálja a vese szövettani vizsgálatot. A vese szövettani vizsgálatát megelőzően a véralvadási paraméterek, vérnyomás mérése, infekciók kizárása szükséges. A vizsgálat ultrahang-vezérelt biopsziás pisztollyal történik.

A vesebiopszia indikációi:

- perzisztáló haematuria vagy cilindruria proteinuriával;
- perzisztáló 3 g-ot meghaladó proteinuria esetén, nephrosis-szindróma.

Irodalom

- **Andreoli TE, Ritz E, Rosivall L:** Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation. Hungarian Kidney Foundation 2005; 335-397.
- **Barna I:** Nephrológia. In: Arnold Cs (szerk.): Családorvoslás a gyakorlatban. Melánia Kiadó, 2002; 645-657.
- **Cecil:** A belgyógyászat lényege. Medicina Könyvkiadó 1999; 175-226.
- **Kakukk Gy (szerk.):** Klinikai nephrológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004; 27-189, 351-461
- Klinikai nephrológia. In: Rosivall L, Kiss I (szerk.): Nephrológia. Medintel Kiadó, 2003; 415-623.
- **Watnick S, Morrison G:** A vese. In: McPhee S, Papadakis M (szerk.): Korszerű orvosi diagnosztika és terápia. Melánia Kiadó, 2007; 918-954.

A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG PROGRESSZIÓJA

Dr. Tislér András

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Krónikus vesebetegség kialakulhat különböző eredetű glomeruláris, tubuláris, vaszkuláris és húgyúti megbetegedések következményeként. Az eltérő etiológiájú és patomechanizmusú kezdeti megbetegedések ugyanakkor adott mennyiségű veseszövet elvesztését követően, egy mechanizmusát tekintve közös, klinikailag hipertóniával, proteinuriával és a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) fokozatos elvesztésével jellemzett, progresszív vesebetegségbe alakulnak át, ami beavatkozás nélkül vesepótló kezelést szükségessé tévő 5. stádiumú vesebetegséghez vezet (a stádiumbeosztását ld. Az uraemia tünetei és kezelése cikkben). A vesebetegségek ezen progressziója olyan másodlagos faktorok következménye, amelyek az eredeti alapbetegségtől gyakran függetlenek, és amelyek befolyásolása, ezáltal a progresszió csökkentése a belgyógyászati és nefrológiai gondozás feladata.

A progresszió patomechanizmusa

Egyébként egészséges egyéneknél a GFR értéke 40 éves korig stabil, melyet követően a GFR vesztésének korrallal függő mértéke mintegy 0,5–1 ml/min/év. Krónikus vesebetegségekben a progresszió során a GFR vesztésének mértéke ennél nagyobb: az egyik legnagyobb vizsgálatban (Modification of Diet in Renal Disease – MDRD) ennek mértéke krónikus, nem diabetikus eredetű vesebetegek között 4,1 ml/min/év volt. Ez azt jelenti, hogy a progressziót mutató krónikus vesebetegségek átlagosan mintegy 20 év alatt végstádiumú veseelégtelenséghez vezetnek. A progresszió sebessége, bár egy adott egyénben általában stabil (például minden évben előrejelezhetően 6–7 ml/min), az egyes betegek között nagy variabilitást mutat. A progresszió általában leggyorsabb (mintegy 10–12 ml/min/év) diabetikus nephropathiában, illetve proliferatív glomerulonephritisben, míg hipertenzív nephropathiában lassabb (1–3 ml/min/év). A vesebetegségek – eredeti alapbetegségtől függetlenül – progressziója csak bizonyos veseszövet-mennyiség elvesztése után alakul ki. A kritikus veseszövet-vesztés mértéke emberben nem egyértelműen tisztázott, annyi azonban bizonyos, hogy az a teljes GFR felénél több, hiszen egyoldali nephrectomia egyébként egészséges személyben (pl. baleset vagy vese-donáció kapcsán) nem vezet a megmaradt vesefunkció progresszív elvesztéséhez.

A progresszív vesebetegséget szövettanilag glomerulosclerosis és tubulointersticiális fibrózis jellemzi.

A glomerulusban a podocyták károsodása és leválása a kapilláris kacsok felszínéről központi szerepet játszik a glomerulusban zajló hemodinamikai változások okozta szklerózis kialakulásában, amelyhez a mezangiális sejtek proliferációja, monocytainfiltráció és a mezangiális alapállomány felszaporodása társul. Az intersticiumban zajló fibrotikus folyamatok központi szereplői az aktivált intersticiális fibroblasztok (α -aktin-pozitív miofibroblasztok), melyek részben a tubulussejtekből alakulnak ki az úgynevezett epiteliális-mezenchimális transzformáció során, citokinek, mint például a transforming growth factor- β (TGF- β) hatására. További intersticiális morfológiai változások a monocyta-macrophag infiltráció, normál vesesejt nekrozis és apoptózis, a gyulladás és az extracelluláris állomány felszaporodása, részben fokozott képződés, részben csökkent metabolizmus útján. A tubulointersticiumban zajló fibrotikus folyamatok jelentőségét húzza alá az a megfigyelés, amely szerint a vesebetegség progressziójának mértéke jobban korrelál a tubulointersticiumban károsodásával, mint a glomerulus elváltozásaival.

A progresszív veseelégtelenség patomechanizmusa (1. ábra) magában foglalja egyrészt az intraglomeruláris hipertóniát eredményező glomeruláris hemodinamikai változásokat, másrészt az ennek következtében kialakuló glomeruláris szklerotizáló és fibrotikus folyamatokat. Az intraglomeruláris hipertóniát az okozza, hogy az eredeti alapbetegség következtében elvesztett nephronok „munkáját” a megmaradó veseszövet próbálja pótolni. Ennek az adaptációnak a feltétele a megmaradt nephronokban a filtrációs frakció növekedése, ami alapvetően az intraglomeruláris nyomás növekedésén keresztül valósul meg, bár a filtrációs membrán permeabilitásának fokozódása szintén megfigyelhető. A nephronok adaptációja elsősorban az efferens arteriolák szűkítésén keresztül jön létre, ami növeli az intraglomeruláris nyomást és a filtrációt. Ennek létrejöttében a lokálisan és szisztémásan képződő angiotenzin II-nek van alapvető szerepe. Ezt a hemodinamikai változást kiegészítheti az afferens arteriolák vazodilatációja például diabetikus nephropathia korai szakaszában, ami egyúttal megmagyarázza az ebben a betegségben ismert nagyobb GFR-t is. A nephron-adaptáció lehetővé teszi a GFR átmeneti fenntartását az eredeti veseszövet pusztulása után, ugyanakkor idővel az intraglomeruláris nyomásnövekedés az adott glomerulus valamennyi sejtfeleségének károsodását és végső soron a glo-

merulus sclerosisát okozza. Idetartozik a podocyták károsodása, a lábnyúlványok összeolvadása, majd a podocyták leválása a glomeruluskacsokról, ami az immár „csupasz” bazálmembrán hialinizációjához és a Bowman-tokhoz történő kitapadásához vezet. Az intraglomeruláris hipertonia okozta feszítő erők a mezangiális sejtek citokintermelését fokozzák (többek között a TGF- β és platelet derived growth factor – PDGF), ami a mezangiális alapállomány növekedéséhez vezet.

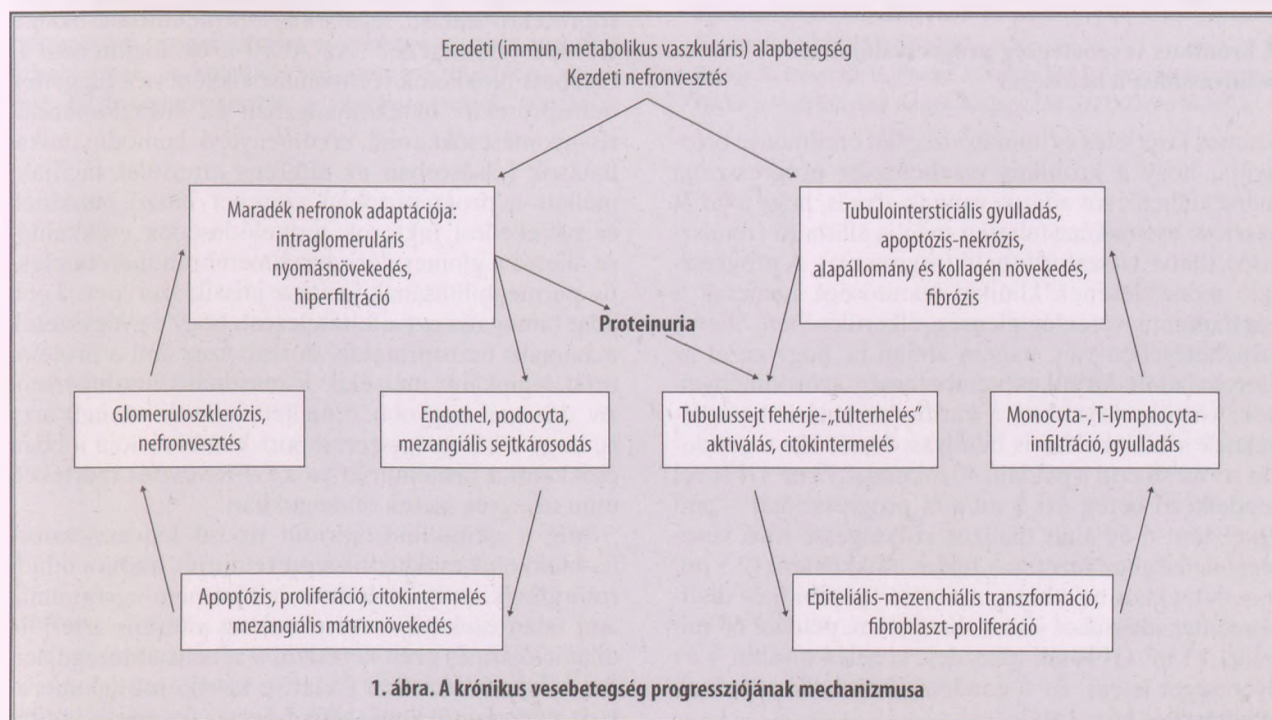
Az intraglomeruláris nyomás növekedésével és filtrációs membrán permeabilitásának fokozódásával a filtrált fehérjék (mind az albumin, mind nagyobb fehérjék) ürítése fokozódik, ami elindítja, illetve felerősíti a tubulointersticiumban zajló fibrotikus folyamatokat. Ennek feltételezett mechanizmusa a következő: a normálisan kis mennyiségben filtrálódó szérumfehérjéket a proximális tubulus sejtjei endocitózissal felveszik és metabolizálják, így ürítésük mértéke a vizeletben minimális marad (a normál albuminürítés kevesebb, mint 30 mg/nap). A krónikus progresszív vesebetegségben megnövekedett filtrált fehérjemennyiség a proximális tubulussejtek fehérjefelvévő kapacitását meghaladja, és a sejtek fehérje-„túlterhelése” (a lebontási termékek nagy mennyiségén és specifikus toxikus fehérje-alkotórészekon keresztül) azokat aktiválja, citokintermelést, következményes monocyta- és T-lymphocyta-infiltrációt, gyulladást, a tubulussejtek epiteliális-mezenchimális transzformációját, fibroblaszt-proliferációt, fokozott intersticiális alapállomány- és kollagénfelszaporodást, végső soron pedig fibrózist okoz. Ebből a mechanizmusból következik, hogy a proteinuria mértéke nemcsak jelzője,

hanem közvetlen hozzájáruló tényezője is a vesebetegség progressziójának, így a proteinuria mértékének csökkentése a terápia célja kell hogy legyen.

A vesebetegség progressziójának különböző lépéseiben központi szerepet játszanak a növekedési és gyulladásozó faktorok, valamint citokinek. Ezek származhatnak a vesén kívülről, amelyek filtrálódva a tubulussejtek apikális receptorain fejtik ki hatásukat, de eredhetnek vese-sejtekből vagy infiltráló monocytákból is. A már említett intrarenális és szisztémás renin-angiotenzin rendszer, a TGF- β és PDGF mellett ezek közé tartoznak a plazminogénaktivátor-inhibitor 1 (PAI-1), a hepatocyta növekedési faktor HGF, az endotelinek, a nitrogén-oxid, a fibroblaszt- és epidermális növekedési faktor, a komplementrendszer, valamint a bone morphogenic protein-7 (BMP-7). Ezen anyagok hatásának közvetlen befolyásolása terápiás lehetőségeket rejt magában a nem túl távoli jövőben.

A krónikus vesebetegség progresszióját befolyásoló klinikai tényezők

A krónikus vesebetegség legfőbb klinikai jellemzői, amelyek a progresszió mértékével oki kapcsolatban állnak, a szisztémás hipertonia és a proteinuria. A magas szisztémás vérnyomás – a nephronszám-csökkenés következtében romló renális autoreguláció miatt – könnyebben áttevődik a glomerulusokra, hozzájárulva ezáltal az intraglomeruláris nyomás növekedéséhez és a progresszióhoz. A proteinuria szerepét a progresszióban fentebb tárgyaltuk. A progresszió mértékét fokozó, de nem befolyásolható betegfüggő



jellemzők az alapbetegség (diabetikus nephropathiában és proliferatív glomerulonephritisben), a férfi nem, az afroamerikai rassz, az idősebb kor, valamint egyes genetikai sajátságok, mint például az ACE gén I/D polimorfizmus D-alléljének, illetve az apolipoprotein E epsilon 2 és 3 alléleknek a jelenléte. A progresszió mértékét fokozó, ugyanakkor befolyásolható faktor a dohányzás, ami növeli az intraglomeruláris nyomást és az angiotenzin II képződését. Az obesitas nemcsak a proteinuria kialakulásának független rizikófaktora, hanem jelenléte a progresszió mértékét is fokozza. A nagyobb konyhasóbevitel a vérnyomásra kifejtett hatásától függetlenül is elősegíti a vesebetegségek progresszióját. Hyperlipoproteinaemia gyakori krónikus vesebetegségben (elsősorban nagyobb triglicerid- és oxidált LDL-szintek), amely kísérletes modellekben a mezangiális sejtek aktiválásán, PAI-1-termelésén keresztül elősegítheti a progressziót. Emberben ezen összefüggések kevésbé egyértelműek. A krónikus vesebetegséget kísérő foszfátretenció, szekunder hyperparathyreosis, alacsony aktivált D-vitamin-szint gyorsabb progresszióval jár, aminek mechanizmusai a kalcium-foszfát precipitáció, vaszkuláris kalcifikáció és a D-vitamin nem-klaszikus, celluláris protektív hatásainak hiánya lehetnek. A vesebetegség progressziójával a megmaradt nephronok ammóniatermelése növekszik (a savak ürítése elsősorban ammóniumion formájában történik). Az ammónia helyi akkumulációja közvetlenül aktiválja a komplementrendszert és elősegítheti a progressziót. A progresszió további feltételezett – de emberben kevésbé bizonyított – tényezői az anaemia, a hyperuricaemia, valamint a kisebb születési súly és nephronsám.

A krónikus vesebetegség progressziójának befolyásolási lehetőségei

Számos kísérletes és humán vizsgálat eredménye bizonyítja, hogy a krónikus vesebetegség progressziója mérsékelhető, sőt adatok vannak arra is, hogy a GFR vesztese esetenként teljesen meg is állítható (remisszió), illetve visszafordítható (regresszió). A progresszió mérséklésének klinikai jelentősége nemcsak a végstádiumú veseelégtelenség elkerülésében, illetve késleltetésében van, hanem abban is, hogy ezzel az előrehaladott krónikus vesebetegség szövődményeinek, köztük elsősorban a kardiovaszkuláris betegségeknek a kialakulása is befolyásolható. Ha a gondozás során sikerül a például 40 ml/min/1,73 m² GFR-rel rendelkező beteg évi 5 ml/min progresszióját – ami egyébként 6 év alatt dialízist szükségessé tévő veseelégtelenséghez vezetne – felére csökkenteni (2,5 ml/min/év), akkor az a beteg számára további 6 év dialízismentes időszakot jelent. Korábban, például 60 ml/min/1,73 m² GFR-nél elkezdett kezelés további 4 év nyereséget jelent. Ez a gondozás korai elkezdésének jelentőségét húzza alá.

A hatékony kezelési módok általában csökkentik az intraglomeruláris nyomást és a proteinuriát. A proteinuria csökkenésének a mértéke a kezelés elején egyúttal előre jelzi, hogy a kezelés (például vérnyomáscsökkentés egy adott szerrel) az évek során várhatóan hatékonyan mérsékl-e a GFR-vesztés mértékét. Ez magyarázza, hogy a proteinuria változása és nem a GFR-vesztés mértéke a végpontja számos, a progresszió befolyásolását célzó klinikai vizsgálatnak (helyettesítő végpont).

A magas vérnyomás oka és egyben következménye is a krónikus vesebetegségnek, és a vérnyomás hatékony csökkentése csökkenti a vesebetegségek progresszióját. Egy metaanalízis szerint minden 10 Hgmm átlagnyomás-csökkenés 2,2 ml/min/évvel csökkenti a GFR-vesztés mértékét. Az elérendő célvérnyomás tekintetében a különböző ajánlások egyetértenek abban, hogy ez az egyéb esetekben szükségesnél alacsonyabb, <130/80 Hgmm, és az MDRD vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy 1 g/nap proteinuria felett a célérték még ennél is alacsonyabb, 125/75 Hgmm.

A specifikus antihipertenzívumok tekintetében az ACEI-k a vérnyomásra kifejtett hatásuktól függetlenül is mérsékelik a proteinuria kialakulását (pl. a diabetikus nephropathia korai szakában a microalbuminuria megjelenését), csökkentik a már kialakult proteinuriát, és mérséklik a GFR vesztésének mértékét. A bradikinin rendszerre kifejtett ellentétes hatásuk ellenére az angiotenzin II receptor blokkolók proteinuriát csökkentő, illetve nefroprotektív hatékonysága az ACEI-khoz hasonló. Úgy tűnik, hogy a renin-angiotenzin rendszer bénítóinak legújabb képviselője, a direkt renin-inhibitor aliskiren, szintén nefroprotektív hatású, legalábbis a proteinuria csökkentésének tekintetében. Az ACEI-k és angiotenzin II receptor blokkolók vérnyomáscsökkentéstől független nefroprotektív hatékonyságában az intraglomeruláris nyomáscsökkentést eredményező hemodinamikai hatások (elsősorban az efferens arteriolát tágítják) mellett a progresszióban szerepet játszó citokinek és növekedési faktorok termelődésének csökkentése, illetve a glomeruláris bazálmembrán méretszelektív permeabilitásának javítása játszik szerepet. Több adat támogatja azt a feltételezést, hogy e gyógyszerek maximális nefroprotektív dózisa, azaz ami a proteinuriát leginkább mérsékl, a maximális antihipertenzív dózisonál nagyobb. Emellett adatok vannak arra is, hogy a két gyógyszer csoport kombinációja jobban csökkenti a proteinuriát és a GFR-vesztés mértékét, mint az egyes szerek önmagukban.

Míg a nem-dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók csökkentik a proteinuriát, addig a dihidropiridinek antiproteinuriás hatása nem egyértelmű, ami talán ezeknek a szereknek az afferens arteriola dilatációjára és ezen keresztül a renális autoregulációra kifejtett hatásával (relatív kisebb intraglomeruláris nyomáscsökkentés) függ össze. Az egyéb antihipertenzívumok hatásait is meg kell vizsgálni.

pertenzívumok, például a béta-blokkolók, alfa-blokkolók, diuretikumok, imidazolinreceptor-agonisták antiproteinuriás és néfroprotektív hatékonysága a vérnyomáscsökkentéssel áll párhuzamban. Bár vannak adatok arra, hogy az aldosteronantagonizmus a proteinuria csökkenésével jár, és ezen szerekek lehet szerepe a vesevédelemben, ugyanakkor széles körű alkalmazhatóságuknak a hyperkalaemia nagyon is valós veszélye gátat szab.

A szénhidrátháztartás szigorú kontrollja csökkenti a diabétesszel összefüggő mikrovaskuláris szövődmények, köztük a nephropathia kialakulását (micro- és macroalbuminuria), ugyanakkor a GFR-vesztés mértékére kifejtett kedvező hatásokról nem áll rendelkezésre egyértelmű, randomizált klinikai vizsgálatból származó adat. Annak ellenére, hogy kísérletes és megfigyeléses vizsgálatok eredményei alapján a krónikus vesebetegséget kísérő lipideltéréseknek szerepet tulajdonítunk a vesebetegségek progressziójában, a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendők a lipidcsökkentő kezelés rutinszerű alkalmazásának javaslatára a progresszió mérséklése céljából. A jelenleg folyó Study of Heart and Renal Protection (SHARP) eredménye segíthet ezen kérdés tisztázásában. A fehérjebevitel csökkentése (0,6–0,8 g/kg/nap) mérsékli a vesebetegségek progresszióját, ugyanakkor az ezzel a kezeléssel elért progressziócsökkentés (0,5 ml/min/év) klinikailag nem jelentős. A tápláltsági állapot esetleges romlása (malnutrició) és a diéta betartásának nehézsége a szigorú fehérjemegszorítás széleskörű alkalmazásának gátat szab. Előrehaladott vesebetegségben ugyanakkor a fehérjemegszorítás, az urea csökkent képződésén keresztül, mérsékeli az uraemia tüneteit. A testsúlycsökkentés, a konyhasóbevitel mérséklése és a dohányzás elhagyása a vesebetegségek progresszióját csökkentő további terápiás lehetőségek. A krónikus vesebetegséget kísérő anaemia párhuzamot mutat a vesebetegségek gyorsabb

progressziójával, és a betegek rosszabb életminőségével, ezért az eritropoetinkezelés javasolt az anaemia korrekciójára, ugyanakkor a vérszegénység teljes megszüntetése, annak esetleges renális és kardiovaszkuláris szövődményei miatt, nem javasolt (cél hemoglobintérték 110–120 g/l). A vesebetegség előrehaladtával jelentkező kalcium-foszfor anyagcserezavar kezelése (foszfát diéta, foszfátkötők, aktív D-vitamin) részét képezi a gondozásnak, ugyanakkor e kezeléseknél a progresszió mértékére való hatásáról nincsenek egyértelmű humán adatok. Hasonló megállapítást tehetünk az acidózis korrekciójáról is.

A krónikus vesebetegség progressziójának gátlását célzó fenti terápiás lehetőségeknek minden esetben ki kell egészülniük a vesefunkció heveny romlását okozó tényezők elkerülésével. Krónikus vesebetegségben a vese rezerv-kapacitása értelemszerűen kisebb, így a szervezet kevésbé tud megbirkózni olyan tényezők hatásaival, mint a volumencsökkenés, az intravénás kontrasztanyagok, nefrotoxikus antibiotikumok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők (COX2-bénítők is). Ezek kerülése, illetve óvatosság alkalmazásuk során a meglévő veseszövet megőrzésében segíthetnek.

Irodalom

- **Metcalf W:** How does early kidney progress? *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22(Suppl 9):** 26-30.
- **Saweirs WWM, Goddard J:** What are best treatments for early chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22(Suppl 9):** 31-38.
- **Yu HT:** Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003; **163:** 1417.
- **Thomes MC:** Early detection of patients with kidney disease. *Nephrology* 2007; **12:** S37-S40.
- **Kwaja A, Kossi El M, Floege J, Nahas El M:** The management of CKD: a look into the future. *Kidney Int* 2007; **72:** 1316-1323.

AZ URAEMIA TÜNETEI ÉS KEZELÉSE

Dr. Deák György

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az idült vesebetegség sokáig tünetmentes maradhat. Uraemiás panaszok gyakran csak a veseelégtelenség végstádiumában jelennek meg, amikor a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 5–6 ml/min körüli értékre csökken. Jellemző tünetek a letargia, zavartság, szomnolencia, később komatózus állapot, kóma; izomrángások, flapping tremor, tónusos-klónusos görcsök; paraesthesiák, végtaggyengeség, paraplegia (hyperkalaemia tünetei); hányinger, hányás, hasmenés, uraemiás foetor, anorexia; serositis (pericarditis, pleuritis, peritonitis), volumenterhelés, tüdőoedema; Kussmaul-légzés; bőrviszketés.

Az uraemiás állapot kezelés nélkül halálhoz vezet. Az uraemia a vesepótló kezelés (a sürgősség miatt általában centrális kanülön keresztül végzett hemodialízis) akut indikációja.

Az orvosi tevékenység célja, hogy a beteg lehetőség szerint nefrológiai gondozásból, megfelelően előkészítve, és ne akut uraemiás tünetekkel kerüljön vesepótló kezelésre, ez azonban ma is sajnos csak a betegek felénél valósul meg. A jelenség okai: a beteg egészségügyi ismereteinek alacsony színvonala vagy félelmei miatt a kezdeti tüneteket negligálja; az orvos egészségügyi ismereteinek alacsony színvonala miatt a kezdeti tüneteket, a vesebetegségre utaló laboratóriumi adatokat (haematuria, proteinuria, beszűkült vesefunkció) negligálja.

A vesebetegek megfelelő egészségügyi ellátásának feladatai a betegség időben történő felismerése, a veseelégtelenség progressziójának csökkentése, a veseelégtelenség következményeinek, szövődményeinek kezelése és a vesepótló kezelés előkészítése.

A vesebetegség felismerése

Három hónapnál hosszabb ideig fennálló vesebetegség esetén idült vesebetegségről beszélünk. A vesebetegség jellemzői:

- disz morf (glomeruláris) haematuria és/vagy
- microalbuminuria vagy proteinuria és/vagy
- biopsziával vagy képkalkotó eljárással igazolt vese szerkezeti károsodás normális vagy beszűkült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) mellett.

Idült vesebetegségben szenved az európai lakosság kb. 17%-a (1. táblázat)!

A vesefunkció meghatározása

A szérumban lévő kreatininszint nem tükrözi jól a vesefunkciót, a vesefunkció a GFR-rel jellemezhető. A Cockcroft–Gault-képlet jó közelítéssel megadja a GFR-t az életkor, testsúly, nem és a szérumban lévő kreatininszintje alapján a 30 ml/perces GFR feletti tartományban.

1. táblázat. Az idült vesebetegség stádiumai és európai gyakoriságuk

Stádium	GFR ml/min	Prevalencia (%)	A stádium elnevezése	Diagnosztikus, kezelési, gondozási feladatok
1.	≥ 90	2,7	Vesekárosodás * és normális vagy emelkedett GFR	Vesebetegség diagnosztizálása, kezelése
2.	89–60	9,1	Vesekárosodás * és csökkent GFR	Vesebetegség kezelése Veseelégtelenség progressziójának csökkentése
3.	59–30	5,7	Mérsékelt veseelégtelenség	Kardiovaszkuláris rizikó felmérés, és rizikócsökkentés Mint 2. pont. Anaemia-, Ca-P anyagcserezavar kezelése
4.	29–15	0,1	Súlyos veseelégtelenség	Kardiovaszkuláris szövődmények felismerése, kezelése Mint 2. és 3. pont. Hyperkalaemia, acidózis, tápláltsági állapot, volumenstátusz rendezése
5.	< 15	0,04	Végállapotú veseelégtelenség	A vesepótló kezelés előkészítése A vesepótló kezelés megkezdése

* Tartós (legalább 3 hónapos) microalbuminuria, vagy proteinuria, vagy disz morf (glomeruláris) haematuria, vagy strukturális vesekárosodás (biopszia, képkalkotó eljárások) igazolása szükséges

A Cockroft–Gault-képlet:

- Nők esetében: $GFR \text{ (ml/perc)} = (140 - \text{kor}) \times \text{súly} / \text{kreat} [\mu\text{mol/l}]$
- Férfiak esetében: $GFR \text{ (ml/perc)} = 1,23 \times (140 - \text{kor}) \times \text{súly} / \text{kreat} [\mu\text{mol/l}]$

Ha a GFR kisebb, mint 30 ml/perc, akkor a képlet már pontatlan, a valódi GFR-nél nagyobb értéket ad meg. Ilyenkor használható az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) képlet, mely az életkor, nem, etnikai hovatartozás, szérum kreatinin-, urea-nitrogén- (BUN) és az albuminszintje alapján számolja a GFR-t (<http://www.hdcn.com/calc.htm>).

A GFR normáltartománya 90–130 ml/perc.

A fenti adatokon alapul az idült vesebetegség stádiumbeosztása (1. táblázat).

Veseelégtelenségről 60 ml/min alatti GFR esetén beszélünk.

Nefrológiai szakvizsgálat indokolt glomeruláris haematuria és/vagy proteinuria és/vagy a GFR bármely tartományában romló vesefunkció, illetve beszűkült vesefunkció esetén, lehetőség szerint mielőtt még a GFR 60 ml/perc alá csökken (a kreatininszint durva megközelítéssel férfiaknál 135–140 $\mu\text{mol/l}$, nőknél 105 $\mu\text{mol/l}$ alatti).

A vese feladatai

- A só- és volumenháztartás szabályozása.
- Ozmoreguláció.
- Ionháztartás (K, Mg, Ca, P, Cl) egyensúlyának fenntartása.
- Sav-bázis háztartás regulációja.
- Vérnyomásszabályzás.
- Uraemiás toxinok eliminációja.
- Endokrin funkciók: a D-vitamin 1α -hidroxilációja, eritropoetinszintézis, prosztaglandinszintézis.

Idült vesebetegségben már viszonylag korán, 60–80 ml/perces GFR mellett elkezdődik az a kórfolyamat, mely kezelés nélkül az uraemiás állapotba torkollik. A vese nem tudja feladatait megfelelően ellátni, aminek az összes szervre, szervrendszerre nézve káros következményei lesznek.

Az idült vesebetegség következményeinek, szövődményeinek kezelése

Kardiovaszkuláris rendszer

Hypertonia, volumenterhelés

A magas vérnyomás hátterében volumenterhelés, fokozott renin-angiotenzin II-aldoszteron aktivitás, fokozott szimpatikus aktivitás áll. Volumenterhelés perifériás oedema hiányában is fennállhat. Súlyos volumenterhelés 15 ml/perc alatti GFR alatt valószínű, de szubklinikus hypervolaemia mérsékelt veseelégtelenségben is kialakul.

A sófogyasztást csökkenteni kell, a Na-bevitel legyen napi 2–3 g-nál kevesebb (a 24 órás vizelet Na-ürítés 75–100 mmol alatt legyen). A folyadékfogyasztás lehet napi 2,5–3 liter, de csak amíg a beteg a kompenzáló polyuria állapotában van. A folyadékbevitelt csökkenteni kell nehezen beállítható hypertonia, volumenterhelés, kardiális dekompenzáció esetén (erre általában 15–20 ml/perc alatti GFR esetén van szükség). Törekedni kell a „száraz súly” (euvolaemia) elérésére. Ez empirikusan úgy határozható meg, hogy ennél alacsonyabb súly esetén gyengeség, szédülés, ortosztatikus hypotonia, BUN-emelkedés lép fel.

A vesebetegek vérnyomását 130/80 Hgmm alá kell csökkenteni. Ha napi 1 g-nál nagyobb mértékű proteinuria is fennáll, akkor a célvérnyomás 125/75 Hgmm alatt van.

A hypertonia kezelésében az első választandó szer az ACE-gátló vagy ARB, mely vízhajtóval hatóan kombinálható. Ha a GFR 30 ml/min felett van, a thiazid típusú vízhajtó általában hatékony, ennél kisebb GFR-érték esetén kacsdiuretikum adandó. Amennyiben előrehaladottabb veseelégtelenségben a kacsdiuretikummal sem tudunk euvolaemiát elérni (gyakori ez a helyzet szívelégtelenség és veseelégtelenség együttes előfordulásakor), akkor a kacsdiuretikum mellé adott thiazid fokozni tudja a diuresist. A kombináció kaliuretikus hatása is nagyobb mértékű, mint a kacsdiuretikumé önmagában, és így gyakran a hyperkalaemia is rendezhető.

Káliumspóroló diuretikum 30 ml/perces GFR alatt nem adható a hyperkalaemia veszélye miatt.

Forszírozott diuresisnek nincs helye a veseelégtelenség kezelésében. Az ilyen praktikák alkalmazása kapcsán az a tapasztalat, hogy a vesefunkció romlik, mert a beteg vagy exszikkálódik, vagy kardiálisan dekompenzálódik.

A balkamra-hypertrophia a hypertonia, anaemia következménye, melyhez a myocardium fibrózis, kalcifikációja is társulhat, szisztolés- és diasztolés diszfunkció lép fel, fokozódik az aritmiáhozajlam.

Idült veseelégtelenségben akcelerálódik az atherosclerosis és a media-sclerosis (Mönckeberg-sclerosis). Patogenezisében, egyebek mellett, a foszfátretenció (ld. később) és a hyperhomocysteinemia játszik szerepet. Utóbbi kezelésére napi 1–5 mg folsav bevétele javasolt, célszerűen az általában amúgy is szükséges vaspótlással együtt.

A pericarditis és az uraemiás tüdő (heveny, elsősorban centrális tüdőoedema) a végállapotú veseelégtelenség súlyos következményei, akut dialíziskezeltéssel igényelnek.

Hyperkalaemia

Beszűkült vesefunkció mellett bőséges zöldség-, gyümölcsfogyasztás, illetve az ACE-gátló, ARB-kezelés hyperkalaemiát okozhat. Javasolt a káliumfogyasztás 40–70 mmol/nap alá (1500–2700 mg/nap) történő

csökkentése, és diuretikum adása. Ha ennek ellenére hyperkalaemiás a beteg, akkor naponta, másnaponta 10–15 g Resonium adható. Hyperkalaemiára hajlamosít a spironolakton, béta-blokkoló, digitális, Sumetrolim, nem-szteroid gyulladásgátló, amilorid (bár amiloridot adni idült veseelégtelenségben értelmetlen) kezelés.

Súlyos hyperkalaemia akut kezelési lehetőségei: fenyegető ritmuszavar esetén 10–20 ml Ca-glukonát; 500 ml Isodex + 5 E Actrapid; ha van a betegnek diuresise: furosemid + Salsol; béta-mimetikum; 500 ml Isodex + 80 mmol Na bikarbonát; Resonium (több óra múlva hat); konzervatív kezeléssel nem uralható hyperkalaemia esetén dialízis.

Metabolikus acidózis

A szérum bikarbonátszintjének 22 mmol/l felett tartása javasolt napi 0,5–1,0 mmol/tskg Na-bikarbonát adásával (a Na-bevitelbe beleszámolandó). Szükség esetén emelendő a kacsdiuretikum adagja a natriuresis fokozása céljából.

Anaemia

- A renális anaemia normociter, normokróm. Oka az eritropoetin hiánya, illetve eritropoetin-rezisztencia (a veseelégtelenségre jellemző idült gyulladással, fertőzések, osteitis fibrosa, súlyos uraemia, alumíniumtoxicitás miatt), és a vörösvértestek csökkent élettartama.

Vesebetegek anaemiájának egyéb gyakoribb okai:

- abszolút, illetve funkcionális vashiány,
- malnutrició.

Idült vesebetegség esetén cél a hemoglobinszint 110–120 g/l-es értéktartományba történő emelése. Eritropoetinkezelés indikált, ha a hemoglobinszint konzekvensen 110 g/l alatti, az anaemia renális eredetű, azaz a GFR 60 ml/perc-nél kisebb, és a kivizsgálás során az anaemia hátterében egyéb ok nem igazolható. Az eritropoetinkezelés hatékonyságának feltétele, hogy ne álljon fenn vas-, folsav-, illetve B₁₂-vitamin-hiány. A per os vagy parenterális vaspótlást a következő céltartományok figyelembevételével kell végezni: ferritin 200–500 µg/l, transferrinszaturáció: 30–40%, hipokróm vörösvértestek aránya: <2,5%, retikulocyták hemoglobinkoncentrációja: 30–35 pg/sejt.

Vérzékenység

Okai a thrombocytadiszfunkció és a von Willebrand-faktor abnormalitása.

Aktív vérzés esetén, invazív beavatkozás (pl. vesebiopszia) előtt a thrombocytafunkció dezmozpresszin (Octostim) adásával javítható.

A nem befolyásolható vérzékenység dialízisindikáció.

Csökkent immunreaktivitás

Veseelégtelenségben csökken a granulocyták, macrophagok fagocitózisa és a T-, B-sejt-funkció.

Javasolt a betegek *Pneumococcus* és influenza elleni oltása, a vesepótló kezelés megkezdése előtt pedig a hepatitis B vakcináció.

Kalcium-foszfor anyagcserezavar, szekunder hyperparathyreosis

Már a veseelégtelenség korai szakaszában (60–80 ml/perces GFR alatt) csökken az aktív D-vitamin, a calcitriol szintézise, foszfátretenció alakul ki, a parathormon (PTH)-szint emelkedik. A következők a renális osteodystrophia és a kardiovaszkularis morbiditás és mortalitás rizikójának növekedése.

A renális osteodystrophia formái: osteitis fibrosa (dominál a jelentős PTH-emelkedés); osteomalacia (dominál a D-vitamin-hiány); adinamiás csontbetegség (a PTH relatíve alacsony, illetve iatrogén módon túlszupprimált).

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok háttere: a hyperphosphataemia aktív csontosodási folyamatot indukál az érfalban, elősegíti az erek kalcifikációját. A renális osteodystrophia miatt pedig a táplálékkal bevitt vagy gyógyszer formájában adott kalcium nem tud a csontokba beépülni, a veseelégtelenség következtében renális ürülése is csökken, így nagyobb eséllyel rakódik le a lágyrészekben, erek falában, szívbillentyűkben.

A komplex ásványianyagcsere-zavar kezelésének szempontjai a

- hyperphosphataemia és hypocalcaemia rendezése,
- a hypercalcaemia, emelkedett Ca × P szorzat elkerülése,
- natív és aktív D-vitamin (calcitriol, alfa-calcidol) adása,
- a túlzottan emelkedett PTH-szintek csökkentése, és
- a túlzott PTH-szuppresszió elkerülése.

A kezelés alapvető lépése a foszfátfogasztás napi 800–1000 mg-ra történő megszorítása, és 30 ml/perces GFR alatt foszfátkötő, kalcium-karbonát (Calcicarb, 280 mg elemi kalcium/tbl.) adása napi 1×1 – 3×1 tbl. adagban a főétkezések mellé. A napi kalcium-bevitel (étkezés + gyógyszer) ne legyen 2000 mg-nál több. Dializáltak számára lágyrészesedés, magas Ca × P szorzat esetén kijelölt intézmény szakorvosi javaslata alapján 100%-os támogatással rendelhető a kalciumot nem tartalmazó foszfátkötő a sevelamer (Renagel) és a lantán-karbonát (Fosrenol). Kerülendő foszfátkötő az alumínium-hidroxid (alumíniumtoxicitás veszélye), a magnézium-hidroxid (hypermagnesaemia veszélye) és a kalcium-citrát (az alumínium felszívódását fokozza).

2. táblázat. Az ásványianyag-csere paramétereinek céltartományai idült vesebetegségben

Paraméter	Az idült vesebetegség stádiuma		
	3. GFR 59–30 ml/perc	4. GFR 29–15 ml/perc	5. GFR <15 ml/perc
PTH	35–70 ng/l	70–110 ng/l	150–300 ng/l
Kalcium	2,1–2,4 mmol/l		
Foszfát	0,9–1,5 mmol/l	1,1–1,8 mmol/l	
Ca × P	<4,4 mmol ² /l ²		
25(OH)-D3-vitamin	30–50 ng/ml (75–125 nmol/l)		

Alpha calcidolból (Alpha D3) vagy calcitriolból (Rocaltrol) kezdetben másnaponta- naponta 0,25 µg általában elegendő. Natív D-vitamin adása is szükséges lehet a normális 25(OH)D3-szint elérése érdekében. Végállapotú veseelégtelenségben a megfelelő PTH-szuppresszió eléréséhez nagyobb calcitrioladag lehet szükséges, ez azonban a Ca × P szorzat emelkedésének veszélyével jár. Ilyen esetben calcimimetikum (cinacalcet, Mimpara) adása javasolt, mely a PTH-szekréciót szupprimálja a Ca × P szorzat csökkentése mellett.

A kezeléssel elérendő céltartományokat a 2. táblázat tünteti fel. A PTH-céltartományok veseelégtelenségben magasabbak, mint normális vesefunkció mellett az uraemiás környezet PTH-rezisztenciát okozó hatása miatt.

Gasztrointesztinális rendszer

- Uraemiás foetor, stomatitis,
- étvágytalanság, hányinger, hányás,
- erozív gastritis, duodentitis, ulcusbetegség,
- vafelszívódási zavar,
- hasmenés, pszeudomembránózus colitis, aspecifikus colitis, angiodyplasia.

A gasztrointesztinális szövődmények következtében vashiányos anaemia, malnutrició alakul ki. A malnutrició jelei az alacsony albumin- és koleszterinszint és a súlycsökkenés. Ha a GFR 25 ml/percnél kisebb, a protein-malnutrició elkerülése érdekében javasolható az étrend kiegészítése az aminosavak alfa-keto-, illetve alfa-hidroxi analógjaival (Ketosteril®).

A nem befolyásolható malnutrició, anorexia, hányás, hasmenés késői tünet, a dialíziskezelés elkezdését teszi szükségessé.

Idegrendszer

- Perifériás neuropathia: paraesthesia, égőérzés, nyugtalan lábak (restless legs) szindróma, izomatrophia, myoclonus, flapping tremor.

- Autonóm neuropathia: aritmiahajlam, ortosztatisz hypotonia, tachycardia, impotencia.
- Központi idegrendszer: mentális diszfunkció, alvászavar, irritabilitás, grand mal rohamok, szomnolencia, stupor, kóma.

A perifériás neuropathia és a központi idegrendszeri érintettség a dialízis indikációját képezik. A nyugtalan lábak szindróma gyógyszeres kezelése a következő hatóanyagokkal lehetséges: Levodopa, Pramipexol, Ropirinol, Klonazepam, Zolpidem, Zaleplon, Gabapentin, Tramadol.

Bőrtünetek

- Bőrszárazság,
- keratotikus papulák,
- calciphylaxis: kután, szubkután kísér- és neuronkalcifikáció, livedo reticularis, nekrozis,
- viszketés.

A viszketés, calciphylaxis késői tünetek, a dialízis elkezdését indikálják.

A vesepótló kezelés előkészítése

A vesepótló kezelések a vesetranszplantáció, a peritoneális dialízis és a hemodialízis.

A vesepótló kezelés előkészítése 25–30 ml/perces GFR alatt indokolt. A beteget fel kell világosítani a vesepótló kezelések lényegéről, indikációról, lehetséges szövődményeiről.

A modalitás kiválasztása a beteg és az orvos közös feladata.

A transzplantációhoz szükséges kivizsgálást, különösen fiatal betegek esetében, még a dialízis elkezdése előtt meg kell kezdeni. Transzplantációs listára helyezéshez gócvizsgálatok, urológiai vizsgálat, mellkasi és hasi képalkotó vizsgálatok, kardiovaszkuláris kivizsgálás, vírusvizsgálatok (HBV, HCV, HIV, CMV, VZV), pneumococcus-oltás szükségesek. A beteg még a dialízis elkezdése előtt, 15–18 ml/perces GFR mellett listára helyezhető. Legideálisabb az élő donoros transzplantáció.

Peritoneális dialízis a hasüregbe ültetett Tenkhoff katéteren keresztül lehetséges. A dialízis akut esetben azonnal is elkezdhető, krónikus beteg esetében 2 hétig célszerű várni, amíg a seb begyógyul. A peritoneális dialízis kontraindikációi: kiterjedt peritoneális összenövések, hasi sérv, súlyos gyulladással, ill. ischaemiás bélbetegség, súlyos COPD, jelentős obesitas, ascitissal járó májcirrhosis, mentális alkalmatlanság.

A hemodialízis előkészítése érbehatolási lehetőség, arterio-venózus fistula operáltatásával történik. A műtétet a várható dialíziskezdet előtt fél-egy évvel célszerű elvégeztetni. A műtétet általában a nem domináns alkaron végzi az érsebész (Cimino-fistula). Ezen a karon ne történjen vénapunkció a vénák megőrzése érdekében.

A dialíziskezelés indikációi

Gondozott, nem diabeteses betegnél a dialíziskezelést 10 ml/perc alatti GFR esetén, diabetes mellitus, előrehaladott verőérbetegség esetén 15 ml/perc alatti GFR esetén kezdjük.

Akut dialízis indikációi

Akut vagy krónikus veseelégtelenség és:

- konzervatív kezelésre nem reagáló tüdőoedema,
- konzervatív kezelésre nem reagáló hyperkalacemia, metabolikus acidózis (pH < 7,15),
- gyógyszeresen nem befolyásolható hypo- vagy hypercalcaemia, hyperphosphataemia,
- gyógyszeresen nem befolyásolható jelentős hypertonia,
- két napon túl fennálló oligo-anuria,
- uraemiás pericarditis, pleuritis,
- uraemiás encephalopathia, szenzoros neuropathia,
- uraemiás vérzékenység,
- uraemia miatti folyamatos hányinger, hányás, hasmenés,
- uraemia miatti malnutrició, anorexia, fogyás,
- uraemia miatti bőrviszketés.

Irodalom

- **De Zeeuw D, Hillege HL, De Jing PE:** The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int* 2005; **68(Suppl. 98):** S25-S29.
- **KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2007 Update of Hemoglobin Target.** www.kdoqi.org
- **Kiss I (szerk.):** A hypertóniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2008; **12 (S2):** 85-154.
- **Kiss I (szerk.):** A renalis anaemia vizsgálata és kezelése krónikus veseelégtelenségben. *A Magyar Nephrologiai Társaság Szakmai Irányelve.* *Hypertonia és Nephrologia* 2005; **9(S3):** 25-36.
- **National Kidney Foundation:** K/DOQI Clinical practice guideline for CKD. *Am J Kidney Dis* 2002; **39:** S1-S266. www.kdoqi.org
- **National Kidney Foundation:** K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; **47(Suppl 3):** S1-S146. www.kdoqi.org
- **Post TW, Rose BD:** Overview of the management of chronic kidney disease in adults. www.uptodate.com
- **Schmitt CP, Odenwald T, Ritz E:** Calcium, calcium regulatory hormones, and calcimimetics: impact on cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2006; **17(Suppl 2):** S78-80.
- www.hypertension.hu

A REUMATOLÓGIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI – A KÖSZVÉNY DIAGNÓZISA ÉS KEZELÉSE

Dr. Géher Pál

SE, III. Belgyógyászati Klinika – Reumatológiai és Fizioerápiás Tanszéki Csoport I. Részlege, Budapest

A mozgásszervi betegségek bizonyítékokon alapuló diagnosztikájának és kezelésének széleskörű elterjesztése érdekében az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) szakértői csoportok hozott létre, amelyek a leggyakoribb betegségek gyógykezelésére ajánlásokat dolgoztak ki. A Magyarországon is gyakori betegségek diagnosztikai és kezelési színvonalának javítása érdekében érdemes a nemzetközi ajánlásokat a hazai gyakorlatban is figyelembe venni.

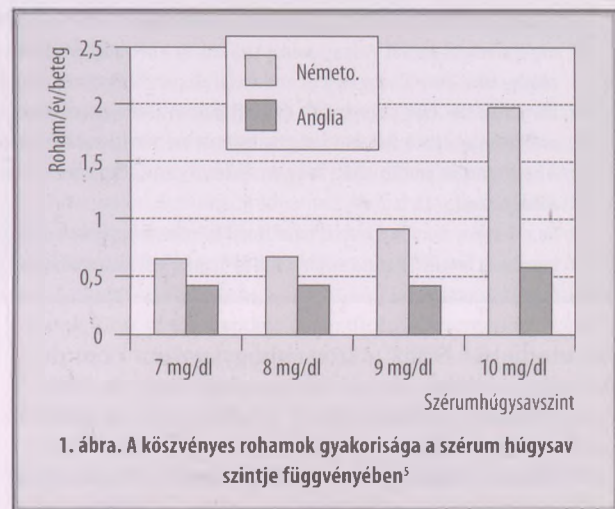
Köszvény^{1,2}

A betegség a felnőtt lakosság 1–2%-át érinti, a gyakorisága az életkorral növekszik, a férfiak gyakrabban betegszenek meg. Hazánkban mintegy 100–250 ezer beteggel számolhatunk.³ Nemcsak a betegség gyakorisága, hanem az a tény, hogy a betegek ellátása csak az esetek 30%-ában történik szakorvosnál, indokolta az egységes szemlélet érdekében külön diagnosztikus (1. táblázat) és külön terápiás irányelv kidolgozását (2. táblázat).

A köszvény diagnosztikája¹

Az 1., 2., 3., 5., 7. és 9. ajánlás a köszvény diagnózisának felállítását segíti elő, hangsúlyozva, hogy heveny

rohamban sem a szérumból a húgysavszintje, sem a radiológiai elváltozás önmagában nem elegendő a diagnózishoz. Az ízületi punkció (3. és 5. ajánlás) során nyert szinoviális folyadékából a mononátrium-urát kristály kimutatása teszi egyértelművé a köszvény diagnózisát. Nagyban elősegíti a diagnózis felállítását az, hogy a kristály az érintett ízületből az esetek 70%-ában tünetmentes időszakban (interkritikus köszvény) is



1. táblázat. EULAR ajánlások a köszvény diagnózisához¹

1. Heveny rohamokban kialakuló gyors fájdalom. 6–12 órán belül maximumát elérő duzzanat és nyomásérzékenység, különösen, ha bőrpír is kialakul, nagyon jellemző kristály-arthritise, de nem specifikus köszvényre.
2. A köszvény jellegzetes megjelenése (ismétlődő podagra hyperuricaemiás betegen) önmagában elegendő a klinikai diagnózishoz, de egyértelművé csak a kristály kimutatása teszi.
3. A köszvény biztos diagnózisához az ízületi folyadékából vagy a tophusból mononátrium-urát kristály kimutatása szükséges.
4. Az ízületi folyadékban minden ismeretlen eredetű ízületi gyulladásban kristály vizsgálata rutinszerűen ajánlott.
5. A rohamok közti időszakban a tünetmentes ízületből a kristály kimutatása biztos diagnózist eredményezhet.
6. Köszvény és infekció együtt is előfordulhat, ezért infekciós arthritis gyanújakor Gram-festés és a szinoviális folyadék tenyésztése javasolt, még akkor is, ha kristály kimutatható.
7. Noha a köszvény legfontosabb rizikótényezője a szérumból a húgysavszintje, de önmagában sem meg nem erősíti, sem ki nem zárja a köszvény diagnózisát. Sok hyperuricaemiás betegen soha nem fejlődik ki köszvény és köszvényes rohamban a szérumból a húgysavszint normális is lehet.
8. Egyes köszvényes betegeknél a vese húgysavkiválasztását is vizsgálni kell, olyankor, ha a köszvény fiatal korban kezdődik, pozitív családi anamnézissel, 25 éven aluliak köszvénye esetében és vesekövességben.
9. Noha a radiológiai kép a differenciáldiagnosztikában hasznos lehet, mert a krónikus köszvény jellegzetes elváltozásait kimutatja, de nem alkalmas a korai köszvény és a heveny roham diagnosztikájában.
10. Vizsgálni szükséges a köszvény rizikótényezőit és ismert komorbiditásait, beleértve a metabolikus szindróma tüneteit (obesitas, hyperglykaemia, hyperlipidaemia, hypertonia).

2. táblázat. EULAR ajánlások a köszvény kezelésére²

- A köszvény kezelése a gyógyszeres és nem-gyógyszeres kezelési módzatokból áll, amelynek kialakításában figyelembe kell venni:
 - a specifikus kockázati tényezőket (szérum húgysavszint, előző rohamok, radiológiai elváltozások);
 - a klinikai stádiumot (heveny/visszatérő köszvény, rohamok közti időszak);
 - általános kockázati tényezőket (életkor, nem, obesitas, alkoholfogyasztás, húgysavszintet emelő gyógyszerek, gyógyszeres interakciók és komorbiditás).
- A kezelés kulcselemei a beteg felvilágosítása és megfelelő életmódi tanácsok adása, testsúlycsökkentés obes betegnél, diéta, csökkentett alkohol- (különösen sör) fogyasztás.
- A komorbiditással és a kockázati tényezőkkel való foglalkozás a köszvény kezelésének fontos része (hyperlipidaemia, hypertonia, hyperglykaemia, obesitas és dohányzás).
- Per os kolchicin és/vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) a heveny roham kezelésének első vonalbeli szerepei, kontraindikáció hiányában egy NSAID adása kényelmes és elfogadható megoldás.
- A kolchicin nagy adagjai toxikusak, kis dózis (pl. napi 3×0,5 mg) néhány betegnél elegendő lehet a heveny roham kezelésére.
- Az ízületi folyadék leszívása és hosszú hatású szteroid adása hatékony és biztos kezelési lehetőség heveny rohamban.
- Húgysavcsökkentő kezelés indokolt azoknál a betegeknek, akiknek ismétlődő heveny rohamaik, arthropathiájuk, tophusuk vagy köszvényre jellegzetes radiológiai elváltozásaik vannak.
- A húgysavcsökkentő kezelés célja, hogy elősegítsük a kristályok feloldódását és megelőzzük új kristályok kialakulását azáltal, hogy a szérum húgysavszintjét a mononátrium-urát szaturációs szintje (<360 µmol/l) alatt tartjuk.
- Az allopurinol megfelelő hosszasan adható húgysavcsökkentő szer, kis dózisban kell kezdeni (pl. napi 100 mg), és ha szükséges, 2–4 hetente lehet 100–100 mg-mal emelni dózist. A dózist módosítani kell, ha a betegnek veseelégtelensége van. Ha toxicitás alakulna ki, más xantinoxidáz-bénító, vagy uricosuriás szer adására lehet áttérni, vagy meg lehet kísérelni allopurinol deszenzitivizációt (csak enyhe bőrkiütés esetében).
- Uricosuriás szer, mint pl. probenidic és szulfipirazon az allopurinol helyett alkalmazhatók normál vesefunkciójú betegnél, de relatív kontraindikáció áll fenn urolithiasis esetében. Benzbromaron használható mérsékelt, enyhe veseelégtelenségű betegeknek, de ennél a szernél a májtoxicitás enyhe kockázata áll fenn.
- A heveny roham profilaxisára a húgysavcsökkentő szerek adásának első hónapjában kolchicin (napi 0,5–1 mg) vagy NSAID (ha szükséges, gasztroprotektívál) adása javasolt.
- Ha a köszvény diuretikus kezelés során lépett fel, lehetőség szerint a diuretikus kezelést abba kell hagyni. Magas vérnyomás és hyperlipidaemia kezelésére a losartan és fenofibrát adása megfontolandó (mind a kettőnek uricosuriás hatása is van).

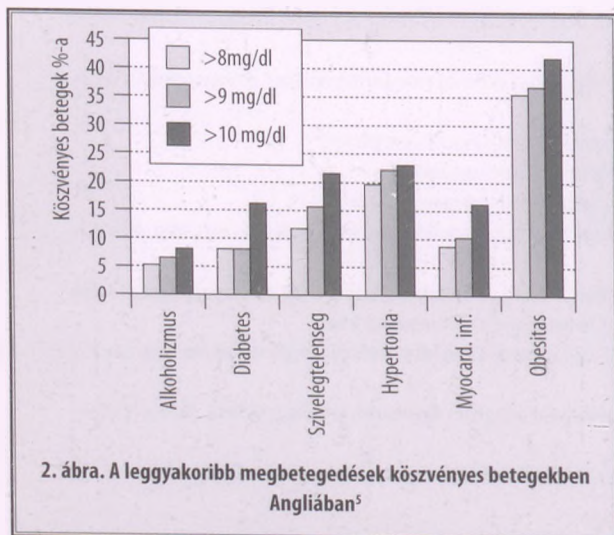
kimutatható.⁴ Noha a szérumhúgysavszint nem diagnosztikus értékű, de az kétségtelen, hogy a köszvényes rohamok gyakorisága a húgysavszint emelkedésével párhuzamosan nő (1. ábra).

A differenciáldiagnózissal foglalkozik a 4., 6. és 8. ajánlás. Bármilyen, ismeretlen eredetű ízületi gyulladásban a szinoviális folyadék analízisének elvégzése kötelező és az analízis részét képezi a kristály kimutatása is. A kristályvizsgálat már csak azért is

indokolt, mivel férfiak közt a köszvény a leggyakoribb gyulladásozó ízületi betegség. Az előbbi ajánlások alapján a kristály vizsgálatának elmulasztása hiba, mivel a reumatológiában kevés olyan diagnosztikus eljárás van, amely definitív diagnózist adhat. A komorbiditás miatt (alkoholizmus, diabetes mellitus) a köszvényben szenvedők esendőbbek infekciózus arthritis kialakulására, ezért ennek a lehetőségét mindig ki kell zárni (6. ajánlás). A vese húgysav-kiválasztásának mérését nem szükséges rutinszerűen elvégezni, csak meghatározott esetekben (8. ajánlás). A vizsgálat egyformán elvégezhető és hasonlóan informatív akár 24 órás gyűjtött vizeletből, akár a reggeli első vizeletmintából végzik.

Minden köszvényes vagy köszvényre gyanús betegnél a kockázati tényezőket és a gyakori komorbid betegségeket szűrővizsgálatszerűen vizsgálni kell (10. ajánlás). A betegek 5–10%-ában veseelégtelenség is fennáll, ami a kezelés megtervezésénél figyelembe veendő.⁵ A szérum-húgysavszinttel párhuzamosan növekszik a komorbid betegségek száma (2. ábra).

Epidemiológiai vizsgálatok alapján a köszvény és a szérum húgysavszintje a kardiovaszkuláris betegségeknek önálló kockázati tényezője.^{6,7} Arra nézve azonban nem történtek még vizsgálatok, hogy a húgysavszint csökkentése kedvezően befolyásolja-e a kardiovaszkuláris morbiditást.



A köszvény kezelése²

Mint minden krónikus betegség esetében, köszvényben is elsődrendű fontosságú a beteg felvilágosítása (1. ajánlás). A betegségben fontos az életmódbeli és diétás tanácsokkal való ellátás (2. ajánlás).

A köszvény kezelésében a heveny roham és a krónikus köszvény kezelése különböző módszerekkel történik, a kezelésben a meglévő kockázati tényezőkre és komorbiditásra is tekintettel kell lenni (3. ajánlás).

Az akut köszvényes roham ellátásában a hatékony, de toxicitással rendelkező kolchicin vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentők adása, illetve a folyadék leszívása és intraartikuláris szteroid adása egyformán eredményes (4–6. ajánlás).

A húgysavszintet csökkentő tartós kezelés indikációjáról megoszlik a szakértők véleménye, az ajánlásban (7. ajánlás) összefoglalták azokat a helyzeteket, amikor a kezelés megkezdése egyértelműen indokolt. Nincs arra nézve konkrét ajánlás, hogy a kezelést pontosan mikor kell elkezdni. A betegek 63–85%-a kap gyógyszeres kezelést, 90%-uk allopurinolt, 15%-uk kolchicint.⁵

A hétköznapi gyakorlatban az allopurinol adagolása eltér az ajánlásban (9. ajánlás) megfogalmazott, fokozatosan, a szérumsavszint normalizálódásáig akár napi 600 mg-ig emelendő (természetesen megfelelő diétás megkorlátások mellett) adagolási sémától. A szérumsavszintje normalizálásának elérése nemcsak a mozgásszervi betegség kezelésében fontos (8. ajánlás), hanem a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése érdekében is.⁷ A betegek együttműködési készsége nemcsak a diétával, de a tartós allopurinol-kezeléssel kapcsolatban is idővel fokozatosan romlik: egy év után a betegek 30%-a, két év után 20%-a szedte az előírt szert.⁵

Európa többi országához hasonlóan Magyarországon sincs forgalomban uricosuriás szer (Szulfipirazon/Anturan, illetve Probenecid/Benuril), így az ajánlás ezen része nem teljesíthető (10. ajánlás).

A diuretikus kezelés mellett fellépő köszvény első sorban a thiazid-típusú vízhajtókkal fordul elő, mivel a thiazidok komplex módon gátolják a húgysav kiválasztását. A másodlagos köszvény kialakulásához azonban önmagában a diuretikum adása nem elegendő, csökkent vesefunkció és további kockázati tényezők együttes megléte szükséges ahhoz, hogy valódi köszvényes roham alakuljon ki.⁸

Az ajánlásokat az irodalom szisztematikus kutatása alapján, a bizonyítékokon alapuló orvoslás szabályai szerint állították össze a szakértők, ennek ellenére voltak olyan ajánlások, mellyel nem mindenki értett egyet:

5. ajánlás: 82% értett egyet a kis dózisu kolchicin-kezelés ajánlásával;

6. ajánlás: 84% értett egyet az intraartikuláris beavatkozás ajánlásával.²

A gyakorlatban is vizsgálták az ajánlások elfogadottságát.⁹ Angliában 164 alapellátásban ellátott beteg 40%-a kapott tanácsot az alkoholfogyasztás, 25%-a a testsúly és 27%-a a diétára vonatkozóan (2. ajánlás). Az ismételt rohamon átesett betegeknek csak a 33%-a szed gyógyszert (7. ajánlás). A szérumsavszintjének célértékét (<360 $\mu\text{mol/l}$) az allopurinollal kezelték 23%-a érte el, értelemszerűen alacsony volt a napi allopurinol dózisa (8–9. ajánlás). Uricosuriás szert egyetlen beteg sem szedett (10. ajánlás). A köszvényes panaszok ellenére a diuretikumot szedők 64%-a változatlanul folytatta a kezelést (12. ajánlás). 170 ír háziorvos 89%-a csak a klinikai kép alapján diagnosztizálja a köszvényt, az ajánlással ellentétben csak 66%-a ad urátcsökkentő gyógyszeres kezelést, s a kezelték mindössze 32%-ában ellenőrzik a gyógyszeres kezelés hatékonyságát.¹⁰

Irodalom

1. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al.: EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 1301-1311.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al.: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 1312-1324.
3. Poór Gy: Köszvény. In: Poór Gy (szerk.) A reumatológia tankönyve. Medicina, Budapest, 2008; 253-261.
4. Agudelo CA, Weinberger A, Schumacher HR, et al.: Definitive diagnosis of gout by identification of urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Arthritis Rheum* 1979; **22**: 559-560.
5. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al.: Gout in the UK and Germany: Prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 960-966.
6. Choi HK, Curhan G: Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; **116**: 894-900.
7. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD: Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2008 May 21. [Epub ahead of print]
8. Scott JT, Higgins CS: Diuretic induced gout: a multifactorial condition *Ann Rheum Dis* 1992; **51**: 259-261.
9. Roddy E, Zhang W, Doherty M: Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 1311-1315.
10. Owens D, Whelan B, McCarthy G: A survey of the management of gout in primary care. *Ir Med J* 2008; **101**: 147-149.

„Primum nil nocere!” Az orvosi munka legfőbb törvénye már évezredekkel ezelőtt megfogalmazódott. „Esküszöm a gyógyító Apollóra, Aszklepioszra és Hügieiára és Panakeiára... hogy ...Minden házba a betegek javára lépek be...Tehetségemhez és tudásomhoz mérten... mindent elhárítok, ami ártana nekik... s őrizkedni fogok minden szándékos károkozástól...” (Hippokratész). Az eskü idézett szövege máig nem avult el. Feltételezhető, hogy az orvosok többsége valóban őrizkedik a szándékos károkozástól, de sajnos, akaratlanul is tudunk ártani. Az „iatrika”, görög eredetű szó, azt jelenti: a gyógyítás tudománya. Ugyanebből a tőből származik, az „iatrogen” szó, amelynek jelentése: „orvosi eredetű”, a mindennapi nyelvben a gyógyítónak szánt beavatkozás okozta ártalom megnevezésére szoktuk használni. A gyógyszeres kezelés következtében kialakuló „iatrogenia” mögött állhat kivédhetetlen, nem várt esemény (adverse drug event, ADE), súlyos mellékhatás (adverse drug reaction, ADR), de sok esetben az ismeretek hiánya, vagy azok nem megfelelő alkalmazása az ok. Fontos, hogy nap mint nap gondoljunk Paracelsus figyelmeztetésére: „minden anyag viselkedhet méregként”. Mindennél beszédesebben tudósítanak erről a számok. Az Egyesült Államokban a kórházi felvételek 10%-a gyógyszer-mellékhatás miatt történik, és évente 140000 halált okozó ADE-t regisztráltak, amelynek, a vizsgálat szerint, 28%-a megelőzhető lett volna.¹ A gyógyszer-mellékhatásokon belül a gyógyszer-interakciók aránya 5–80% között mozog. *Wester és munkatársai* átlagpopulációra vonatkozó vizsgálatai szerint az ADR felelős a halálesetek 3%-áért, és ez azt jelenti, hogy az ADR a hetedik leggyakoribb halálok Svédországban.² A terápiás lehetőségek bővülése egyre nagyobb felelősséget ró az orvosokra. Több ezer gyógyszernek kell ismerni az indikációs területeit, kontraindikációit, hatásmechanizmusát, mellékhatásait, lehetséges veszélyes interakcióit. A klinikai farmakológiai alapismeretek nem nélkülözhetők a mindennapi munka során. Ha ezt használjuk vezérfonalként a terápiás gyakorlatunkban, és tudásunkat folyamatosan bővítjük ezen a területen, minden bizonnyal kevesebbet ártunk a betegeinknek.

A klinikai farmakológia a farmakológiából nőtt ki. Szűkebb értelemben a gyógyszer és az emberi szervezet kölcsönhatásait vizsgálja, és arra keresi a választ, hogy mit csinál az emberi szervezet a gyógyszerrel (farmakokinetika), illetve mit csinál a gyógyszer az emberi szervezettel (farmakodinámia).

A gyógyszer terápiás célból adott, a szervezetbe kívülről bevitt, az esetek döntő többségében kis molekulatömegű, testidegen anyag. A farmakokinetika, röviden összefoglalva, azon hatások sorozata, amelyeket az élő szervezet gyakorol az alkalmazott gyógyszerre. Az angol betűszó, ADME, az abszorpció (felszívódás), disztribúció (megoszlás), metabolizmus (anyagcsere) és elimináció (kiválasztás) jól leírja és könnyen megjegyezhetővé teszi a fő mozzanatokat. A farmakodinámiai hatások a gyógyszernek az emberi szervezetre kifejtett hatását jelentik. A mindennapi életben nagyon gyakran előfordul, hogy a beteg több gyógyszert szed. Ebben az esetben a gyógyszerek közötti interakcióval is számolnunk kell, ami a gyógyszerek és a szervezet közötti kölcsönhatás bármelyik lépcsőjén bekövetkezhet. Öt gyógyszer (n) egyidejű szedése esetén a matematikailag lehetséges interakciók száma az $N = n! / 2!(n-2)!$ képlettel számolva 10-nek adódik.³

A gyógyszerek és a szervezet kölcsönhatásai

A gyógyszer felszívódását befolyásolja a formulálás, a sával és enzimekkel szemben mutatott stabilitás, az adagolás módja, a gyomorban levő táplálék mennyisége, a lipoidoldékonyság, a „first pass” metabolizmus mértéke, a bélmotilitás, a beteg aktuális állapota, illetve egy együtt adott másik gyógyszer. A gyomor-bél traktusból felszívódó gyógyszerek a portális keringés útján a májba jutnak, és ott különböző mértékben metabolizálódnak („first pass” metabolizmus), ami alapvetően meghatározza a továbbiakban hatékony gyógyszer mennyiséget (bioavailability). A gyógyszerek a keringésben különböző mértékben kötődnek a plazmaproteinekhez. A kötött és szabad gyógyszer-molekulák között dinamikus egyensúly alakul ki. A kötött gyógyszer-molekulák nem képesek farmakológiai hatást kifejteni, de „gyógyszerraktárként” funkcionálnak.

A vérkeringésből a gyógyszernek a hatás helyére kell eljutnia. A gyógyszer-molekulák így különböző élettani terekbe (kompartmenekbe) kerülnek. A gyógyszerek megoszlását a kompartmenekben befolyásolja a kapillárisok átteresztőképessége, a szöveti membránok tulajdonságai, transzportmechanizmusai, a szövetek vérellátása, a perfúzió sebessége, a gyógyszerek kötődése a plazma- és szöveti fehérjékhez.

A gyógyszerek testidegen anyagok, nem épülnek be a szervezetbe, nem szolgálnak energiaforrásként, a szervezetnek meg kell tőlük szabadulnia. A vegyületek szerkezetét, fizikokémiai tulajdonságait megváltoztató

folyamat a biotranszformáció, más szóval metabolizmus. A gyógyszerek a metabolizmus során két változáson mennek át. Részben hidrofilebbé válnak, ami gyorsítja a vesén át történő kiválasztást, részben csökken a hatékonyságuk. A hatékonyság csökkenése nem mindig következik be. Előfordul, hogy a metabolit is aktív, vagy esetleg még aktívabb is, mint az alapvegyület. Előbbire példa a diazepam nordiazepamra és oxazepamra történő metabolizálása, utóbbira a pro-drugok (előanyag) aktív vegyületté való alakítása (levodopa, enalaprilát). A gyógyszerek metabolizmusa döntően a májban zajlik. A biotranszformáció leggyakoribb reakciója az oxidáció, amit zömében a citokróm P450 enzimrendszer katalizál. Ez az enzimkomplex nem szubsztát-specifikus, számos különböző típusú gyógyszert képes oxidálni (fenobarbitál, propranolol, amfetamin, warfarin, morfin). Az egyes izoenzimek neve CYP szótaggal kezdődik.

A gyógyszerek egy része (barbiturátok, carbamazepin), a krónikus alkoholfogyasztás fokozzák a citokróm P450 aktivitását (enzimindukció), más gyógyszerek (cimetidin, azol antimikotikumok, amiodaron) gátolják a citokróm P450-et. Ezek a mechanizmusok fontos szerepet játszanak a gyógyszer-interakciókban. Fontos tudni, hogy a cigarettafüstben levő benzpirén is indukálja a citokróm P450-et, ezért a dohányosok gyógyszer-metabolizmusa fokozott lehet. A grapefruitban levő bioflavonoidok hatékonyan gátolják a CYP1A2, valamint a CYP3A izoenzimet, és emiatt a grapefruitlé fogyasztása egyes béta-receptor-blokkolók, a fluvastatin és a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók hatásának megnyúlásához vezethet. Létezik a citokróm P450-től független oxidáció is (amino-oxidázok, adrenalin). További, ritkább reakciótípusok a redukció (methadon, naloxon) és a hidrolízis (prokain, acetyl-szalicilsav, lidokain). Azok a gyógyszerek és metabolitok, amelyek nem eléggé polárosak, a májban endogén vegyületekkel (glukuronid, acetyl, glutation, glicin, szulfát, metil) konjugálódnak, így válik lehetővé a vesén át történő kiválasztásuk. A májon kívül más szervek, a bélnyálkahártya (klórpromazin a vékonybélben), bőr, placenta és a tüdő is képes metabolizálásra. Az erősen poláros gyógyszerek kevésbé, vagy egyáltalán nem metabolizálódnak, hatásuk megszűnése attól függ, hogy milyen mértékben választódnak ki a vesében. A gyógyszer-metabolizmus nagy individuális eltéréseket mutathat, aminek következtében jelentősen különbözhet egyes betegekben a gyógyszerekre adott válasz. Ennek egy részéért genetikai tényezők, a citokróm P450 enzimek polimorfizmusa, felelősek. Ismert a CYP2D6 izoenzim génpolimorfizmusa. Az enzim modellszubsztátja a debrisochin. A populáció 5%-a lassú hidroxiláló típus, ami adott esetben magyarázatul szolgál a propranolol, metoprolol és a klórpromazin kifejezettebb és elhúzódó hatására. A CYP2C génpolimorfizmus áll a hidantoin hidroxilációjának elhúzódó volta mögött. Japánban a lassú hidroxiláló előfordulása eléri a 20%-ot. A máj N-acetyláz genetikai polimorfizmusa áll a lassú acetyl-

áció hátterében. A populáció 50%-a lassan, a másik 50%-a gyorsan acetylálja az isoniazidot. A lassú acetylálóknál gyógyszer akkumuláció fordulhat elő, ami adott esetben nem kívánt mellékhatásokban nyilvánul meg. A plazma pseudo-kolinészteráz enzimjének polimorfizmusa lehet felelős az egyes betegekben anesztézia során fellépő elhúzódó suxamethonium (neuromuskuláris blokkoló) hatásért. Előfordulhat, hogy a metabolizmus során keletkezett termék toxikus hatású. Az elterjedten alkalmazott paracetamol (analgetikum) normális esetben glukuroniddal és szulfáttal, a mechanizmus telítődése esetén glutationnal konjugálódik a májban. Tartós szedés vagy nagyobb dózisok esetén a glutationkészlet kimerül, és akkor reaktív, potenciálisan halálos hepatotoxikus metabolit halmozódik fel.

A legtöbb gyógyszer a vesén keresztül választódik ki, az esetek nagyobb részében metabolit formájában, kisebb részben változatlanul. A vizelettel ürülő gyógyszer mennyiségét döntően a tubulusokban lejátszódó folyamatok határozzák meg. A gyógyszerek szervezetből történő kiürülése során fontos szerepe van az aktív transzportmechanizmusoknak. A szubsztátok vetélkednek egymással, és adott esetben gátolhatják egymás aktív szekrécióját. A biotranszformáció gyakran csökkenti a lipoidoldékonyságot, elősegítve ezzel a renális eliminációt. A vizelet pH-jának változtatása gyenge savak és lúgok esetén befolyásolja az ionos állapot kialakulását, ami a kiválasztás sebességét növeli. Példa erre az acetyl-szalicilsav kiválasztásának fokozódása a vizelet lúgosítását követően. A kiválasztás másik útja az epével történő elimináció (lidokain, metoprolol, morfin, propranolol, verapamil). Az epében koncentrálnak a gyógyszerek zömében konjugátum formájában ürülnek. A bélbe kerülve dekonjugálódhatnak, így újra lipoidoldékonyvá válva részben reabszorbeálódnak. Ez az enterohepatikus körforgás csökkenti a gyógyszer kiürülését a szervezetből. Ioncserélő gyantákkal, abszorbensekkel gátolni lehet az enterohepatikus körforgást. Egyes gyógyszerek (fenobarbitál, spironolaktin) fokozzák az epe ürülését, így az epével történő gyógyszerkiválasztást is. A gázok, az illékony anyagok, valamint az alkohol a tüdőn át is kiválasztódhatnak. Kisebb jelentőségű útja a gyógyszer-eliminációnak a nyál és izzadságmirigyeken keresztül történő kiválasztás. Fontos tudni, hogy a lipoidoldékony, vérben nem ionizált molekulák intenzív passzív diffúzió útján bejutnak az anyatejbe.

A gyógyszerek egy része felhalmozódhat valamelyik szövetben, mint egy raktárban (griseofulvin a bőrben, hajban, körömben, tetraciklinek a fejlődő csont- és fogszövetben, jodidok a pajzsmirigyben, inszekticidek a zsírszövetben). A felhalmozódás miatt a gyógyszer, bár koncentrációja a plazmában csökken, de a szervezetben még sokáig jelen marad, onnan csak lassú ütemben ürül ki.

A farmakodinámiás hatás, a gyógyszer hatása a szervezetre, amely meghatározza az adott gyógyszer besorolását valamilyen hatástani csoportba.

Specifikus gyógyszerhatásról akkor beszélünk, ha a gyógyszermolekula és a szervezetben levő célpontja közötti kapcsolat az egymásnak való szerkezeti-energetikai megfelelés alapján jön létre. A kapcsolat eredménye ebben az esetben egyedi, reprodukálható biológiai válaszreakció lesz. Vannak gyógyszerek (ozmotikus diuretikumok, általános érzéstelenítők, bevonószerek), amelyek fizikokémiai tulajdonságaik révén hatnak. Ebben az esetben nem specifikus gyógyszerhatásról beszélünk.

Specifikus gyógyszerhatás esetén a kapcsolat a gyógyszermolekula (ligandum) és a kötőhely között a hatás helyén alakul ki. A kötőhely lehet receptor, a sejtmembrán alkotórésze, enzim, transzportrendszer, fehérje, lipid. A receptorok meghatározott szerkezetű, rendszerint a sejtmembránban elhelyezkedő fehérjemolekulák, amelyeken keresztül fiziológiai körülmények között endogén anyagok (hormonok, neurotranszmitterek) fejtik ki hatásukat. A receptor olyan jelfogónak tekinthető, amely felismeri az extracelluláris környezetből származó molekulák kódolt információját, képes az információ felerősítésére, és lefordítja azt a sejt metabolikus folyamataiban bekövetkező változásokra. A folyamat eredményeként alakul ki a ligandumra adott biológiai válasz. Azokat a gyógyszereket, amelyek a receptorhoz kapcsolódva létrehozzák a biológiai választ, agonistáknak, azokat a gyógyszereket, amelyek kapcsolódnak ugyan a receptorhoz, de biológiai választ nem hoznak létre antagonistáknak nevezzük. Az antagonisták csökkentik az endogén ligandok és az agonista szerek kötődését a receptorhoz, ilyen módon csökkentik vagy gátolják a hatásukat.

Egyes gyógyszerek transzportrendszerek (Na^+/K^+ ATP-áz, transzmitter-visszavétel – reuptake) gátlásával, vagy enzimek hibás szubsztrátjaként, vagy azok gátlásával fejtik ki hatásukat.

Gyógyszer alkalmazása során a szervezetben az általunk kívánatosnak tartott fő hatáson kívül egyéb hatások: „mellékhatások” (ADR), illetve „nem kívánatos gyógyszerhatások” (ADE) is kialakulnak. Bár a minősítés meglehetősen önkényes, a mindennapi gyakorlatban mégis jól használható fogalmak. Az alkalmazott gyógyszer hatását számos, az egyénre genetikusan és aktuálisan jellemző körülmény befolyásolja.

Nem kívánatos hatások:

- Deszenzitivizáció (tachyphylaxis) – az alkalmazott gyógyszer hatása percek alatt csökken.
- Tolerancia – a terápia során a gyógyszer hatékonysága folyamatosan csökken, és a kívánt hatást csak a dózis emelésével tudjuk biztosítani. A jelenség hátterében a receptorok szerkezeti változása, down reguláció, fokozott metabolizmus állhat.
- Dependencia – az alkalmazott szerrel szemben kialakuló fizikai vagy pszichés függőség (alkohol, kábítószerek).
- Idioszinkrázia – egyes betegek az átlagpopulációtól eltérő reakciót adnak az alkalmazott szerre.

A háttérben gyakran genetikusan meghatározott metabolikus eltérés áll.

- Gyógyszer-mellékhatások – a klinikai alkalmazás során fellépő, a kívánatos terápiás hatások mellett megjelenő egyéb, nem kívánt hatások, amelyek többnyire dóziszfüggők. Fontos megjegyezni, hogy a mellékhatás fogalma csak klinikailag értelmezhető. Farmakológiai szempontból egyértelmű, hogy az alkalmazott gyógyszer az elérhető összes receptoron vagy egyéb célmolekulán kifejti a hatását, függetlenül attól, hogy az terápiás hatásként kívánatos vagy nem. Ismert az is, hogy a szelektív hatású szerek szelektivitása csak viszonylagos, és az alkalmazott szer több különböző receptort is aktiválhat. Egyes nem kívánatos mellékhatások a gyógyszer túladagolása vagy hatásának megnyúlása miatt következnek be (gyógyszer-interakciók). A gyógyszereknek lehet a receptoroktól független aspecifikus (sejtkárosító) hatása. A nem dóziszfüggő mellékhatások közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók.

Gyógyszerkölcsönhatások

Több gyógyszer együttadása esetén előfordulhat, hogy az adott szerek egymás farmakokinetikáját, farmakodinámiáját, biotranszformációját megváltoztatva együttesen előre ki nem számítható hatásokat produkálnak. A hatások lehetnek additív, potenciórozó vagy gátló jellegűek. Az adott eset elemzése alapján dönthető el, hogy ezeket a kölcsönhatásokat a terápia egésze szempontjából előnyös, vagy nem kívánatos hatásnak tartjuk. Hatást csökkentő vagy fokozó interakció jöhet létre, ha az együtt adott szerek valamelyike megváltoztatja a gyomor-bél mozgást, a pH-viszonyokat, a transzportfolyamatokat, a szállítófehérjékhez való kötődést, az inaktiválás vagy aktiválás sebességét. Létrejöhet az együtt adott gyógyszerek között kompetitív, nem kompetitív, funkcionális és fiziológiai antagonizmus. Jól ismert, hogy az antacidumok, bizmutsók, hashajtók, komplexképzők, neomycin, vassók megváltoztatják más gyógyszerek felszívódását. A fenilbutazon, a szalicilátok képesek kiszorítani a fehérjekötésből a kumarinokat, a tolbutamidot, a szulfonamidokat, emelve ezáltal azok plazmakoncentrációját, ami hatásfokozó-dást eredményez.

Számos gyógyszerinterakció mögött a citokróm P450 enzimrendszer indukálása vagy gátlása áll. A citokróm P450 enzimek elsősorban a májban és a vékonybélben termelődnek, de megtalálhatók a vesében, a placentában és a tüdőben is. Az enzimek genetikai variabilitása nagy. Minden enzimet specifikus gén kódol, de a variáns allélok előfordulása miatt jelentős a génpolimorfizmus. Ez felelős az egyénenként és/vagy etnikumokként nagy eltérést mutató, csökkent vagy ultragyors gyógyszer-metabolizmusért, a gyógyszerekre adott eltérő reakciókért. Több mint 50 CYP450 enzim létezik, de a gyógyszerek 90%-ának a metabolizálásá-

ért mindössze hat, a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 és a CYP3A5 felelős. A CYP3A alcsalád (az összes májbeli izoenzim 40–60%-a) felelős a legtöbb P450–gyógyszerkölcsonhatásért. A CYP2D6 polimorfizmusa felelős a fehér bőrűek 7–8%-ában, illetve a fekete bőrűek 2–7%-ában előforduló gyenge gyógyszer-metabolizmusért, ami az adott egyéneknél a béta-blokkolók, antidepresszívumok és opiátok lassúbb lebontását eredményezi.

A gyógyszerek metabolizmusában szerepet játszó enzimek többsége indukálható (a CYP2D6 kivétel). Az enzimindukció szerepet játszhat a külvilághoz való alkalmazkodásban, a fokozott kiválasztásban, a gyógyszerhatás (szubsztrát) csökkenésében, a hozzászokás kialakulásában. A gyakrabban használt gyógyszerek közül erős vagy jelentős induktorok a carbamazepin, fenobarbitál, rifampicin, fenitoin, omeprazol, lansoprazol, dexametazon, haloperidol, de megemlítendő a kifejezett induktor-hatással bíró dohány, az erősen süttöt hús és az orbáncfű is. A carbamazepin, fenitoin, rifampin indukálja a CYP3A4 enzimet, amely az etinil-ösztadiol tartalmú fogamzásgátlók, az alprazolam, amlodipin, egyes sztatinok, ciklosporin, diazepam lebontásában is szerepet játszik. Az eredmény a fogamzásgátló-szint csökkenése, nem kívánt terhesség bekövetkezése, illetve a felsorolt szerek hatásának csökkenése lehet.

A gyógyszer-metabolizáló enzimek nem specifikusak, ezért, ha egyidejűleg több szubsztrát (gyógyszer) van jelen, akkor azok vetélkednek az enzimért és reverzibilis vagy irreverzibilis kompetitív gátlás alakul ki. Ha egy anyag (gyógyszer, étel) gátolja valamelyik P450 izoenzim működését, akkor az enzim által lebontandó másik anyag, gyógyszer (szubsztrát) átalakulása, hepaticus clearance-e csökken. Az életveszélyes gyógyszerkölcsonhatások nagy részéért az irreverzibilis enzimgátlás felelős. A mindennapi tevékenységünk során használt erős vagy jelentős enzimgátló hatású szerek az amiodaron, kinidin, cimetidin, ciprofloxacín, fluvoxamin, flukonazol, fluoxetin, metronidazol, ritonavir, trimetoprim/szulfametoxazol, isoniacid, paroxetin, klaritromicin, diltiazem, verapamil, irbesartan, losartan, omeprazol, lansoprazol, haloperidol, anti-HIV szerek, tiklopidin, eritromicin, iatroconazol, ketokonazol, de itt említendő meg a grapefruitlé is. A felsorolásból látható, hogy egyes gyógyszerek induktorok és gátlók is lehetnek (omeprazol, haloperidol), ami tovább bonyolítja a képet. Az alábbiakban néhány konkrét példát sorolok fel a gyógyszerkölcsonhatásokra a gyakran használt gyógyszerek köréből. Az amiodaron és metronidazol gátoja a CYP2C9 enzimet, amely metabolizálja a warfarint. Az eredmény a magasabb warfarin vérszint miatt kialakuló fokozott vérzési kockázat. Az amiodaron a CYP2C9 gátlásával csökkenti az enzim szubsztrátjaként ismert, szulfanilurea-típusú antidiabetikumok és a fluvastatin eliminációját is, ezáltal fokozhatja azok ismert hatásait, mellékhatásait, adott esetben izomkárosodást, hypoglykaemiát, vérképkárosodást okozhat a két szer együttes adása. A

klaritromicin, az eritromicin, az azol antimikotikumok, az amiodaron, a fluorokinolonok gátolják a CYP3A4 enzimet, ami egyes sztatinok, béta-blokkolók, a diltiazem, a verapamil, a klopidozrel és a rozigitazon lebontásáért felelős. A felsorolt gátló hatású gyógyszerek fokozhatják a sztatinok okozta lehetséges szövődmény (myopathia vagy rhabdomyolysis) kialakulásának kockázatát, illetve a verapamil esetén hypotoniát és/vagy QT intervallum megnyúlást, a béta-blokkolók adása esetén súlyos bradycardiát, átvezetési zavart, klopidozrel alkalmazása során pedig vérzészavart okozhatnak.

Megemlíthető még a transzportfehérjék indukciójának, illetve gátlásának szerepe a lehetséges gyógyszerkölcsonhatásokban.

Interakció létrejöhet két gyógyszer, gyógyszer és étel, gyógyszer és élvezeti cikk, gyógyszer és kozmetikumok, növényvédő szerek, gyógyszer és diagnosztikus anyagok között. Talán a legismertebb ezek közül a grapefruitlé interakciója a kalcium-antagonistákkal és a buspironnal (hatásnövelés).

Nem minden esetben felderített a pontos hatásmechanizmus a gyógyszer-interakciók mögött. Ismert hogy a szulfanilurea-típusú orális antidiabetikumok képesek fokozni az orális antikoagulánsok hatását, a metformin és a jódos kontrasztanyagok együttes adásakor potenciálisan kialakulhat veseelégtelenség, következő laktacidózissal. Másor az interakció több lehetséges hatás eredményeként jön létre. Például a non-szteroid gyulladásgátlók csökkentik az antihipertenzív szerek vérnyomáscsökkentő hatását, fokozzák a vérzeshajlamot antikoaguláns vagy antiaggregáns szerekkel együtt adva. Megemlíthető fiziológiás állapot és a gyógyszer közötti interakció, mint például a hipovolémiás betegben (RAS aktivitásnövekedés) észlehető fokozott ACE-gátló hatás.

Vannak interakciók, amelyeknek nem szabadna létrejönni, de a gyakorlatban megtörténnek. Durva hibának számít, de előfordul, az ugyanazon receptoron ható agonista és antagonistá szer együttes alkalmazására bekövetkező interakció (példa lehet az asztmás beteg kezelése béta-blokkolóval). Sajnos nem ritka az azonos fő és/vagy mellékhatású szerek együttes alkalmazása szoros kontroll nélkül. Ilyen az ACE gátló + ARB + spironolaktin + kálium-spóroló diuretikum vagy K-pótlás – az eredmény súlyos hyperkalaemia lehet. Hasonlóképpen problémás lehet a béta-blokkoló + verapamil + II imidazolinreceptor-agonista + digitális együttes alkalmazása, az eredmény súlyos AV átvezetési zavar lehet. A sor vég nélkül folytatható, de nem ez a cél. A figyelmet szeretném arra irányítani, hogy ha több gyógyszert adunk, gondoljunk a lehetséges interakcióra, adott esetben ellenőrizzük, minek tesszük ki a beteget és saját magunkat. Ha a betegnek „indokolatlannak tűnő” panasza van, ellenőrizzük, hogy nem gyógyszer-interakció okozza-e a nem várt hatást. Óvakodjunk a polipragmáziától.

A nemkívánatos, súlyos mellékhatások külön csoportját képezi a gyógyszerek teratogén, mutagén és

karcinogén hatása. Azok a gyógyszerek, amelyek bizonyítottan teratogének, vagy amelyek túlságosan újak és nincs a teratogenitás viszonylatában elég adat, terhesség alatt nem adhatók. Bár az állatkísérletekben végzett krónikus toxicitási vizsgálatok eredményei támpontul szolgálhatnak a gyógyszerek teratogén, mutagén, karcinogén hatásait illetően, a faji különbözőségek miatt a kérdésre igazi választ csak az újonnan forgalomba hozott gyógyszer hosszú távú követése, a gondos mellékhatásfigyelés adhat.

Gyógyszerhatás és életkor

A kérdés tárgyalásakor kiténtetett figyelmet érdemel a gyermekkor és az időskor. Az esetek többségében a gyermekek érzékenyebbek a gyógyszerek iránt, mint a felnőttek. Az időskorú betegek szedik az összes felírt gyógyszer több mint 50%-át. Az idős emberek gyógyszer iránti érzékenysége eltér a szokásostól. Ez az eltérés változó a különböző gyógyszercsoportok vonatkozásában, többségében mégis inkább fokozott érzékenység jellemző. Az orális antikoagulánsok, benzodiazepinek, opioid fájdalomcsillapítók, kalciumcsatorna-gátlók, digoxin, diuretikumok, antiaritmiás szerek dózisát idős emberekben gyakran csökkenteni kell. A háttérben elsősorban farmakokinetikai változások, több betegség együttes előfordulása, a több gyógyszerrel történő kezelés miatt gyakoribb gyógyszerinterakciók szerepe tételezhető fel. A fentiekkel ellentétben a béta-blokkolókra mutatott reakció időskorban csökken.

Gyógyszerhatás és betegségek

Természetesen minden betegség esetén megváltozhat a gyógyszerek hatása. Egyes gyógyszerek csak kóros állapotban hatékonyak (lázcsillapító). Külön figyelmet érdemel a gyógyszerek metabolizmusának és kiválasztásában alapvető szerepet játszó máj és vese. Máj- és vesebetegségek esetén az alkalmazott gyógyszerek dózisára külön figyelmet kell fordítani, szükség esetén az adag csökkentése indokolt, a máj- és vesefunkciók, esetleg a gyógyszer szintet kontrollja mellett. Alternatív lehetőség esetén a kevésbé hepato- vagy nefrotoxikus szert alkalmazzuk.

A tartós kezelés problémái

A krónikus gyógyszeres kezelés klinikai farmakológiai problémái a jövőben várhatóan hangsúlyosabbak lesznek. Az életkor meghosszabbodásával egyre nagyobb számú krónikus betegségben szenvedő idős ember tartós gyógyszeres kezelésének hatásait kell figyelemmel kísérni. A leghosszabb terápiás célú gyógyszervizsgálatok is csak tájékoztató adatokkal szolgálnak például az enyhe, de tartós mellékhatások hosszú távú következményeiről. Különös jelentőséggel bír ezen a területen a rendszeres kontroll, mellékhatáskövetés és jelentés.

Támpontok az eligazodáshoz, a mindennapi gyakorlatban.

Mindent figyelembe véve az a legfontosabb, hogy ne váljunk nihilistává, ne adjuk fel.

Az orvos célja a gyógyítás. Legjobb tudását hasznosítva (tapasztalat, evidenciák) javasol terápiát, és a beteg nem gyógyul, nem úgy reagál, ahogy „kellene”, előfordul, hogy a „kezelés hatására” romlik az állapota. Az orvos frusztrált lesz, legrosszabb esetben „haragszik a betegre”. Talán csökkenthető az ilyen helyzetek súlya, vagy megoldatlansága, ha figyelembe vesszük, hogy minden beteg individuális, ha kellő klinikai farmakológiai ismeret birtokában megpróbáljuk felderíteni a probléma lehetséges hátterét. Gondoljunk arra, hogy az egyéni reakció magyarázata lehet genetikai eltérés, a metabolizmus megváltozása, a gyógyszer eliminációjának fokozott vagy csökkent volta, fel nem derített gyógyszer-interakció, az általunk kezelni szándékozott betegség mellett fennálló egyéb betegség. Figyelembe kell vennünk az idős betegek megváltozott reakciókészségét, a krónikus betegségek esetén indokolt tartós kezelés lehetséges problémáit, meg kell nyernünk a beteg együttműködését, hiszen csak a bevett gyógyszertől várható hatás. Adott esetben minden evidencia ellenére is változtassunk a kezelésen a beteg állapotának, igényeinek megfelelően.

„Kritikai gondolkodás és ítélőképesség az, amire az orvosnak legnagyobb szüksége van. Ez képesíti őt egyedül arra, hogy új eszméket kritikusan megvizsgálhasson, kiválaszthassa belőlük azokat, amik arra érdemesek, és beépítse őket meglévő tudásába. ... Fogadják jó szívvel ezt a használati utasítást. Olyan valakitől jön, aki hisz az orvosi hivatásban.” (Hetényi Géza: „Használati utasítás”, 1959. Gyógyszertan és Gyógyítás. Szerk. id. Issekutz Béla).

Irodalom

1. Johnson MD, Netwirk G, et al.: Klinikai jelentőségű gyógyszerkölcsonhatások. Orvostovábbképző Szemle 2000; 7: 49-63.
2. Wester K, Jönsson A, et al.: Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. Brit J Clin Pharmacol 2007; 65: 573-579.
3. Vereczkey L: A gyógyszer-metabolizáló enzimrendszerek szerepe a gyógyszerek hatásában, illetve mellékhatásában. Orv Hetil 2005; 19: 947-952.
4. Lynch T, Price A: A citokróm P450 metabolizmus összefüggése a gyógyszerek terápiás hatásával, kölcsönhatásaival és mellékhatásaival. Orvostovábbképző Szemle 2008; 1: 1-5.
5. Kapocsi J: Klinikai farmakológiai alapismeretek. In: Tulassay Zs (szek.): A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007; 276-283.
6. Kerpel-Frónius S: Farmakoterápia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2008.

FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS AZ ONKOLÓGIÁBAN

Dr. Embey-Iszfin Dezső

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A fájdalom a daganatos betegség első tünete is lehet, de előrehaladott stádiumú daganatos betegeknek, különösen többszörös csonttáttét fennállásakor, a betegek csaknem 100%-a szenved kízó fájdalomtól. Pontos számadatok nem állnak rendelkezésünkre, de becslésem szerint kb. 100000 beteg szenved hazánkban egy adott időpontban daganatos eredetű fájdalomtól, amelyet sajnos sokszor nem kielégítően csillapítunk, annak ellenére, hogy az utóbbi 15 évben jelentősen javultak a kórházi szakorvosok és a házi-orvos kollégák ismeretei.

A daganatos fájdalom okai

1. A fájdalom oka maga a daganat kb. 70%-ban: multiplex összeális áttét, idegek, plexusok beszűrődése, kompressziója, lágyszövetek gyulladása, beszűrődése, zsigerek elzáródása, mellhártya és a peritoneum beszűrődése, nyálkahártyák gyulladása, fekélyei, nekrozisa, erek beszűrődése, elzáródása.
2. A fájdalom oka az onkológiai kezelés kb. 20–25%-ban.
 - Műtét után kialakult krónikus fájdalom szindrómák: thoracotomia, nyaki blokk-disszekció, emlő műtét után, amputációt követő csonk- és fantomfájdalom.
 - Kemoterápia okozta fájdalom: mucositis, aszeptikus combfejnekrozis, perifériás idegkárosodás, post-herpeses neuralgia, szteroid okozta pszeudoreumatizmus.
 - Sugárkezelés okozta fájdalom: mucositis, oesophagitis, bőr égési sérülése, plexus brachialis, ill. plexus lumbo-sacralis hegesedése, gerincvelő károsodása: Brown-Seguard-szindróma, myelit transversa.
3. A fájdalom oka független a daganattól kb. 5%-ban, pl. coxarthrosis.

A daganatos fájdalom csillapítása

1. Oki kezelés:
 - radikális vagy palliatív onkológiai kezelés/műtét,
 - irradiáció,
 - kemoterápia,
 - hormonkezelés.
2. Tüneti kezelés:
 - fájdalomküszöb emelése,
 - fájdalomvezetés megszakítása,

- immobilizáció,
- pszichológiai módszerek.

Fájdalomküszöb emelése: Gyógyszerek (analgetikumok és ún. adjuváns analgetikumok) segítségével lehetséges. A gyógyszeres fájdalomcsillapítás alapelveit a WHO szakértői dolgozták ki és első alkalommal 1986-ban publikálták. Ezt az anyagot több mint húsz nyelvre, többek között magyarra is, lefordították. A WHO-vezérfonal alapelve: megfelelő gyógyszereket, megfelelő dózisban, óra szerint előírva kell rendelni, és egyidejűleg a mellékhatások kezeléséről is gondoskodni kell.

Analgetikumok:

- minor analgetikumok,
- gyenge opioidok,
- erős opioidok.

Minor analgetikumok:

Paracetamol: a minor analgetikumok közül a viszonylag kedvező mellékhatásprofil miatt elsőnek választandó. Analgetikus és lázcsillapító hatása van. Dózis: 500–1000 mg, 4–6 óránként.

Metamizol: fájdalomcsillapító, lázcsillapító és görcsoldó. Dózis: 500–1000 mg, 4–6 óránként.

NSAID-ok: analgetikus, lázcsillapító, gyulladásgátló és trombocitaaggregációt gátló hatásuk van. Használata akkor indokolt elsősorban, amikor a fájdalomnak gyulladáshoz kapcsolódó komponense is van, valamint csontfájdalom esetén (leggyakrabban áttét). Csontfájdalomra sokszor jobban használ, mint az opioid analgetikumok.

A mellékhatások közül kiemelendő a gyomornyálkahártya, vese és a központi idegrendszeri szövődmények.

Leggyakrabban használt NSAID-ok: Diclofenac: 50–100 mg, 6–8 óránként. Aceclofenac: 100 mg, 12 óránként. Flurbiprofen: 50–100 mg, 6–8 óránként. Ibuprofen: 200–600 mg, 8 óránként. Indomethacin végbélkúp: 100 mg, 8–12 óránként.

Sokat vártunk a coxiboktól, főleg a kevesebb mellékhatások ígérete miatt, de sajnos egymás után vonják ki a forgalomból a súlyos, akár halálos kardiovaszkuláris mellékhatások miatt. Jelenleg még a celecoxib nincs letiltva: 100–200 mg, 12 óránként.

Gyenge opioidok:

- kodein,
- dihidrokodein,
- dextropropoxifen,
- tramadol.

A gyenge opioidok közül a dihidrokodeint és a tramadolt használjuk a gyakorlatban.

Dihidrokodein (DHC Continus retard tabletta): 60–120 mg, 12 óránként. Mellékhatásai megegyeznek a morfinnal.

Tramadol: a leggyakrabban használt gyenge opioid. Kettős hatásmechanizmusa van: mü opioid és monoamin reuptake gátló. Rövid hatású és retard tabletta, kúp, csepp és injekció áll rendelkezésre. Minimális dózisa: 200 mg/nap, de 400–600 mg-ig emelhető. Mellékhatásai: hányinger, hányás, székrekedés, álmoság, zavartság.

Erős opioidok (kábitó fájdalomcsillapítók) (1. táblázat): Kínzó daganatos fájdalom kezelésére az erős opioidok a választandó szerek, ezt már *Thomas Sydenham*, a XVII. század legismertebb angol orvosa is leírta, *Sertürner* német vegyész 1803-ban vonta ki a morfint az ópiumból. Az elmúlt negyven évben hihetetlen haladás tanúi lehettünk. Ismerjük a különböző opioidreceptorokat, ezeknek endogén ligandjait, az opioidok hatását a különböző receptorokra, és pontosan ismerjük elhelyezkedésüket a központi idegrendszerben.

A korszerű orális opioidkezelés hazánkban 1994-ben indult a retard morfin kapszula és tabletta segítségével.

Sajnos számtalan tévhit alakult ki a morfinnal kapcsolatban az orvosok és a betegek tudatában egyaránt. Ezen tévhitnek eloszlata hazánkban is több évet vett igénybe, és még ma is kísértenek. Ennek eredménye, hogy sokszor a daganatos betegek hosszú heteken át szenvednek elégtelenül kezelt fájdalom miatt és az indokolt opioidkezelést nem kapják meg időben. Furcsa paradoxon, hogy nem daganatos eredetű krónikus fájdalom kezelésére viszont indokolatlanul rendelnek opioidokat egyes kollégák.

Hazánkban az alábbi erős opioidok rendelhetők:

- morfin,
- methadon,
- oxikodon,
- hidromorfon,
- fentanyl,

1. táblázat. Erős opioidok adagolása

Név	Kezdeti egyszeri dózis	Dózisintervallum (óra)
Morfin (inj.)	10–20 mg	4
Morfin (orális, rektális, rövid hatású)	10–30 mg	4
Morfin (orális, retard)	10–30 mg	12
Methadon	5–20 mg	3–8
Oxikodon	10–20 mg	12
Hidromorfon	4–8 mg	12
Fentanyl tapasz	25 µg/óra	72
Buprenorfin	35 µg/óra	72

- buprenorfin.

Morfin: 1 és 2%-os injekcióban, valamint 12 órás hatásidejű retard kapszulában és tablettában: 10, 30, 60, 100 és 200 mg kiszerezésben rendelhető, de 4 órás hatású morfin-szulfát tabletta szintén forgalomban van: 10 és 20 mg erősségben.

Methadon: 5 mg tabletta.

Oxikodon: 10, 20, 40 és 80 mg, 12 órás hatásidejű tabletta.

Hidromorfon: 4, 8, 16 és 24 mg, 12 órás hatásidejű kapszula, valamint 24 órás hatású retard tabletta: 8, 16, 32 és 64 mg.

Fentanyl transzdermális tapasz: 72 órás hatásidejű: 12, 25, 50, 75 és 100 µg/h erősségű.

Buprenorfin transzdermális tapasz: 72 órás hatásidejű: 35, 52,5 és 70 µg/h kiszerezésben rendelhető.

Opioidok bejuttatásának lehetőségei:

- orálisan,
- szubkután bólusban,
- folyamatos szubkután adagolás perfúzorral,
- intravénásan,
- rektálisan,
- transzdermálisan,
- spinálisan (epidurális vagy intrathecalis),
- agykamrába.

A WHO lehetőleg az orális bevitt ajánlja, amely egyszerű és, hála a retard készítményeknek, 12 óránként, ill. 24 óránként kell bevenni. A szájon át történő bevitt viszont sokszor lehetetlenné teszi a daganatos betegeknél gyakori hányás, nyelési zavarok, ill. nyelési képtelenség.

Szubkután a morfint adhatjuk bólusban, ill. folyamatosan perfúzor segítségével. Ez utóbbi kitűnő lehetőség előrehaladott daganatos stádiumban és terminális állapotban a betegek otthonában történő kiváló fájdalomcsillapításra. Ilyen esetekben a morfinhoz adhatunk haloperidolt, amely jól enyhíti a hányingert, szédül és erősíti a morfin hatását.

Transzdermális opiátbevitt: jó lipoidoldékonyságú és relatív alacsony molekulásúlyú opioidok jönnek számításba, ilyenek a fentanyl és a buprenorfin. A transzdermális adagolás előnye a hihetetlen kényelem, hiszen 72 óránként kell a tapaszt cserélni, hányás és nyelési képtelenség esetén első választásként javasolható.

Spinális opioidbevitt: történhet epidurálisan és intrathecalisan. Utóbbi csak teljesen zárt rendszerben, bőr alá beültetett fix rátájú vagy programozható pumpa segítségével lehetséges. Mivel a pumpás megoldás nagyon drága, saját gyakorlatunkban 1981-től az epidurális kis dózisu morfinbevitt végezzük kitűnő eredménnyel. Ilyen esetben a sterilen beültetett kanült szubkután alagúton vezetjük ki a testfelszínre. A spinális opioidadagolással szinte tökéletes fájdalomcsillapítás biztosítható, gyakorlatilag mellékhatások nélkül. Ennek az a magyarázata, hogy egészen kis dózist kell adagolni, ezt a következő példa igazolja: 300 mg/nap orális morfin megfelel 100 mg szubkután

adagolt morfínnak, 10 mg epidurális és 1 mg intrathecalis morfínnak.

Az opioidok megfelelő dózisének kitirálása pár napot vesz igénybe, a cél az optimális fájdalomcsillapítás a lehető legkisebb dózissal és mellékhatásokkal. A tolerancia kialakulása, ill. a betegség progressziója miatt sz. e. a dózist fokozatosan emelhetjük, elvi felső határ nincs, de az esetleges elviselhetetlen mellékhatások lehetetlenné teszik a dózis korlátlan emelését. Az opioidok hyperalgesziát is okozhatnak, mert paradox módon pronociceptív hatásuk is van. Ezt a jelenséget fel kell ismerni és az opioid dózist csökkenteni kell, vagy más opioidot kell rendelni. Ezért az orvosoknak az összes erős opioidot ismerniük kell, különös tekintettel a metabolizmusra, mert a toxikus hatásért főleg a metabolitok a felelősek.

Opioidok okozta mellékhatások:

- légzési elégtelenség,
- hányinger, hányás,
- székrekedés,
- viszketés,
- vizeletretenció,
- neurotoxicitás,
- szedálás,
- kognitív zavarok,
- delírium,
- hallucinálás,
- myoclonus,
- hyperalgesia.

A felsorolt mellékhatások közül a legkellemetlenebb a székrekedés, amelyre nincs tolerancia, tehát addig áll fenn, amíg az opioidot adjuk. Az opioid felírásakor egyidejűleg kötelező laxatívumokat rendelni. Hamarosan új lehetőség kerül kezünkbe: a periférián ható opioidantagonista Metilnaltrexon, amely a bélben felfüggeszti az opioidhatást, de mivel nem jut át a vér-agy gáton, az analgetikus hatás nem szűnik meg.

Amennyiben valamilyen komoly mellékhatás miatt másik opioid adására kényszerülünk (opioidrotáció), akkor a helyes dózis megválasztásához ismerni kell az egyes opioidok relatív hatáserejét (2. táblázat).

Áttörő fájdalom kezelése: a jól beállított opioidkezeléskor is a betegeknek bármikor hirtelen lehet fájdalmuk. Ezt hívjuk áttörő fájdalomnak. Kezelésére gyorsan ható (5–10 perc) opioidot kell választani. Erre a legalkalmasabb a fentanyl, amelyet vagy buccalisán, vagy sublingualisan, vagy intranazálisan kell bejuttatni. Hamarosan hazánkban is rendelhető lesz.

A daganatos fájdalom gyógyszeres kezelésére nem elégséges csak analgetikumokat rendelni, szükség van az ún. adjuváns analgetikumokra is, amelyek nem fájdalomcsillapítók, de adott helyzetben jobban enyhítik a fájdalmakat, mint az igazi fájdalomcsillapítók.

Adjuváns analgetikumok felosztása:

Többszörös indikációban adható szerek (szteroidok)

Csontfájdalom csillapításának szerei:

- szteroidok,
- biszfoszfonátok,
- iv. izotópok.

Neuropathiás fájdalom csillapításának szerei:

- topikális szerek,
- triciklikus antidepresszánsok,
- antikonvulzív szerek,
- alfa-2-agonisták,
- NMDA-receptor-antagonisták,
- egyéb szerek (baclofen, kalcitonin, duloxetin, venlaflaxin).

A fájdalomvezetés megszakítása (invazív módszerek):

Korrekt gyógyszeres kezelés mellett sikeres fájdalomcsillapítás a rázoruló betegknél kb. 70%-ban érhető el. A gyógyszerrel meg nem szüntethető fájdalmak kezelésére invazív eljárások javasoltak, amelyeket erre különösen felkészült szakemberek végeznek egy-egy centrumban.

A daganatos fájdalom kezelésére használatos ideg-blokádok készíthetők perifériás idegeknél, epidurálisan, intrathecalisan, és a szimpatikus ganglionoknál.

Idegebészeti beavatkozások közül egyedül a cordotomia indokolt, amelyet percután módszerrel javasolt végezni.

Immobilizáció: korzetek, sínek segítségével, nyugalomba helyezéssel bizonyos fájdalmak enyhíthetők.

Pszichológiai módszerek: relaxáció, biofeedback, hipnózis.

Irodalom

- Cancer Pain Relief WHO Geneva 1986.
- **Embey-Isztin D:** Az opioid kezelés stratégiája. Háziorvosi Továbbképző Szemle 2008; **13:** 363-367.
- **McNicol E:** Opioid Side Effects Pain Clinical Updates, IASP 2007.
- **Watson M, Lucas C, Holy A, Back I:** Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press, 2006.

2. táblázat. Opioidok relatív hatásereje a morfínnal viszonyítva

Név	Relatív hatásereje
Tramadol	1/10
Dextropropoxifen	1/20
Kodein	1/10
Dihidrokodein	1/6
Pethidin	1/8
Morfín	1
Oxikodon	2
Methadon	2
Hidromorfon	7,5
Fentanyl	70–100
Buprenorfin	70

A NUKLEÁRIS MEDICINA DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREI AZ ONKOLÓGIÁBAN

Dr. Szilvási István

Allami Egészségügyi Központ, Nukleáris Medicina Osztály, Budapest

A nukleáris medicina egyik legfontosabb diagnosztikai (és terápiás) területe az onkológia.

1. A nukleáris medicina diagnosztikai módszerei az onkológiában

A radiofarmakológia fejlődése: új, molekuláris célpontú diagnosztikai és terápiás radiogyógyszerek előállítása és a műszerezettség fejlődése: a PET, a PET/CT, a SPECT/CT elterjedése révén a nukleáris medicina diagnosztikai módszerei az onkológiában hatékonyak, nélkülözhetetlenek.

A nukleáris medicina képalkotó eljárásai radioizotóppal jelzett szerv-szövet-, ill. funkcióspecifikus vegyületek – a radiofarmakonok – *in vivo* alkalmazásán alapulnak. A betegségek, így a daganatok is jellegzetes biokémiai változásokkal járnak. A molekuláris szintű folyamatok megelőzik a morfológiai elváltozások kialakulását. A betegbe juttatott különböző molekulák alkalmazása képalkotásra: a molekuláris imaging, a sejtszintű, molekuláris-biokémiai folyamatok képi megjelenítése. Minthogy a radioizotópokkal jelzett molekulák kimutatására a nukleáris medicina képalkotó berendezései (SPECT, PET) igen érzékenyek (a CT-, MR-módszereknél legkevesebb egymilliószor érzékenyebbek!), a kimutatható anyagmennyiség a pikomoláris tartományban van), másrészt nagyszámú biomolekula megjelölhető anélkül, hogy biokémiai sajátosságai megváltoznának, ezért érthető, hogy a molekuláris imaging zászlóshajója a nukleáris medicina. Számos régebbi módszere is a biokémiai folyamatok leképezésén alapszik (pl. a ^{131}I -nátrium-jodid a NIS funkcióját, a jelzett szomatostatinanalóg a receptorexpressziót ábrázolja). A PET (PET/CT) elterjedése a molekuláris imaging-et mára a mindennapi képalkotó diagnosztika részévé tette (elsősorban az onkológiában és a kardiológiában), mert a pozitronsugárzó ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O és a ^{18}F igen alkalmas számos biomolekula jelzésére, amelyek PET-tel láthatóvá tehetők.

A műszerezettség fejlődésében – a PET elterjedése mellett – a hibrid képalkotó berendezések jelentősek. Ezekkel a beteg azonos testhelyzetében és állapotában végezhető egyidejűleg funkcionális (SPECT vagy PET) és morfológiai (CT) diagnosztika. A SPECT/CT és a PET/CT lényegesen megnövelte a nukleáris medicina képalkotó módszereinek diagnosztikai értékét. A CT-vel pontos szöveti sugárgyengülés-korrek-

ció végezhető és a kóros folyamat/funkció anatómiailag pontosan lokalizálható. A közeljövőben várható a PET/MRI hibrid berendezések elterjedése is.

2. Az izotópdiaosztikai módszerek általános indikációi az onkológiában

Egyéb képalkotó eljárásokéhoz hasonlóan az izotópdiaosztikai módszerek általános indikációi az onkológiában:

- a malignus folyamat kimutatása (gyakran egyéb képalkotó eljárásokkal kimutatott kóros folyamat malignus vagy benignus voltának elkülönítése),
- ismert tumoros betegség stagingje,
- ismert tumoros betegség lefolyásának követése, a recidíva korai kimutatása,
- különböző terápiás eljárások eredményességének megállapítása.
- ismert tumor dignitásának megállapítása,
- ismert tumoros betegség prognózisának becslése,
- a kemoterápia várható eredményességének előrejelzése.

3. A daganatos betegségek vizsgálatára használt izotópdiaosztikai eljárások

A daganatos betegségek vizsgálatára használt izotópdiaosztikai eljárásokat – az alkalmazott radiofarmakonok típusától függően – két csoportra oszthatjuk: a nem tumorspecifikus és a tumorspecifikus radiofarmakonokra, illetve eljárásokra. A nem specifikus radiofarmakonok benignus folyamatokban is dúsulnak, a gyakorlatban azonban jól használhatók különböző malignus kórképek vizsgálatára. A tumorspecifikus radiofarmakonok fajlagosan dúsulnak egyes malignus folyamatokban.

3.1. Nem specifikus tumorszcintigráfias módszerek

3.1.1. A gamma-kamera (SPECT) vizsgálatok régóta használatosak, közülük csak felsorolásszerűen a legfontosabbak:

- a csontszcintigráfia a csontmetasztázisok kimutatására (mindmáig rutin módszer),
- a csontvelőszcintigráfia a csontvelői metastázisok kimutatására (gyakran a csontszcintigráfia kiegészítéseként),

- a Gallium-67-citrát szcintigráfia a malignus lymphomák vizsgálatára (staging, restaging, recidívakimutatás),
- a ⁹⁹Tc sestamibi és -tetrofosmin szcintigráfia a mellékpajzsmirigy-adenoma kimutatására, a pajzsmirigy-carcinoma metasztázisainak, az agytumороk recidívájának és az emlőcarcinoma kimutatására (denz emlő, implantátum esetén) használatosak.

3.1.2. A pozitronemissziós tomográfias (PET) vizsgálatok közül elsősorban a ¹⁸F-jelzett radiofarmakokkal (a ¹⁸F-fluoro-dezoxiglukóz: FDG, a ¹⁸F-fluoro-etil-tirozin: FET, a ¹⁸F-fluoro-deoxitimidin: FLT és a ¹⁸F-fluoro-etil-kolin: FEC) végzett vizsgálatok a jelentősek.

Az FDG-PET ma a legszélesebb körben használt onkológiai PET (PET/CT) vizsgálat, egyben a legfontosabb molekuláris képalkotó eljárás az onkológiában. A PET (és a PET/CT) elterjedésének egyik legfontosabb oka éppen az, hogy az FDG az onkológiában – annak ellenére, hogy dúsulása a malignus folyamatokban nem tumorspecifikus! – rendkívüli klinikai jelentőségre tett szert. Az FDG-PET azért használható az onkológiában, mert a malignus tumороk fokozott energiaigényüket elsősorban fokozott glukózfelhasználásból fedezik.

Az FDG-PET vizsgálat előnyei az onkológiában:

- a malignus folyamatot korábban detektálja, mint az elsősorban morfológiai jellegű radiológiai (CT, MRI) eljárások;
- alkalmas annak megállapítására, hogy a morfológiai eljárásokkal kimutatott folyamatok tartalmaznak-e malignus szövetet;
- teljes test képalkotó eljárásként, ma kb. 20 perc alatt a teljes testről készíthet felvételeket;
- sugárterhelése elfogadható: 5–7 mSv.

Az FDG-PET a különböző onkológiai kórképekben a radiológiai vizsgálatokon alapuló terápiás döntést az esetek kb. 30%-ában megváltoztatja. Költséghatékonysága elsősorban ebben rejlik, alkalmazásával a felesleges műtétek, a nem hatásos kemoterápiás kezelés elkerülhető.

A tumороk FDG-felvételének szemikvantitatív értékelésére általánosan használt módszer az ún. standardizált uptake value, a SUV meghatározása. A SUV a terápia hatásának korai és objektív megállapítására jól használható.

Az FDG-PET általános indikációi az onkológiában:

- Benignus/malignus folyamatok elkülönítése (pl. pulmonális kerekárnyék, a pancreas tőrfoglaló folyamata).
- Malignus daganatok stagingje (pl. kolorektális rák, nyelőcsőrák, malignus lymphoma, malignus melanoma, tüdőrák, emlőrák, pajzsmirigyrák).

- A tumorrecidíva kimutatása (pl. kolorektális carcinoma, malignus lymphoma).
- Reziduális tumorszövet kimutatása, restaging. Radiológiai kétséges diagnózis esetén a hegyszövet vagy nekrotikus szövet elkülönítése a reziduális daganattól (pl. malignus lymphoma, agytumороk, kolorektális carcinoma műtétje után).
- Ismeretlen eredetű primer tumor kimutatása (pl. fej-nyak carcinoma nyaki nyirokcsomó-metasztázisok esetében).
- A sugárterápia tervezéséhez – a besugározni kívánt tumorszövet kiterjedésének pontos megállapítása.

Ígéretes indikációk:

- A kemoterápiás kezelés eredményességének előrejelzése már a terápia korai szakaszában (pl. malignus lymphomában).
- Malignus folyamat dignitásának vizsgálata, prognózisának becslése.

Az FDG-PET a legtöbb indikációban érzékenyebb (átlagban 85–90%) és fajlagosabb módszer, mint a CT- vagy az MRI-vizsgálat, bár természetesen álnegatív és álpozitív leletek egyaránt vannak. Ma még általában a sokkal hozzáférhetőbb CT-vizsgálatot követően kerül sor a PET-vizsgálatra. Ilyenkor a PET/CT vizsgálat során – a beteg sugárterhelése miatt – nem készíthetünk diagnosztikai CT-t, a CT-t csak a szöveti sugárelnyelés korrekciójára és a pontos anatómiai lokalizálás céljára használjuk. Várható, hogy a jövőben egyre gyakrabban a kombinált PET/CT lesz az első képalkotó eljárás.

Az FDG-PET leggyakoribb indikációi az onkológiában.

Az FDG PET az alábbi betegségekben klinikailag bizonyítottan költséghatékony:

- A szoliter pulmonális kerekárnyék differenciáldiagnosztikája.
- Tüdőcarcinomában a nyirokcsomó-staging, a távoli metasztázisok kimutatása, a recidíva-hegyszövet elkülönítése.
- Malignus lymphomákban (Hodgkin-kór és közepes-nagy malignitású NHL) staging, a terápia hatásának megállapítása, a recidíva korai kimutatása.
- A kolorektális carcinoma stagingje, a posztoperatív recidíva kimutatása.
- Nyelőcsőrákban a távoli nyirokcsomó- és egyéb metasztázisok kimutatása
- A fej-nyak rák vizsgálata, ha a nyakon ismeretlen eredetű rák nyirokcsomó-metasztázisát észleljük.
- Melanoma malignumban a III.-IV. stádiumú tumor stagingje.
- Emlőcarcinomában a távoli metasztázisok és a lokális recidíva kimutatása. (Nem helyettesíti az őrszem nyirokcsomó szcintigráfiát!)

- Az agytumorkok közül a nagy malignitású daganatokban a posztoperatív vagy posztirradiációs hegszövet és a recidíva elkülönítése.
- A pajzsmirigyrákban a restaging, ha a szérum tireoglobulinkoncentrációja emelkedik, de a ¹³¹I-teljestest-szcintigráfia negatív.
- A pancreasrák és a krónikus pancreatitis elkülönítése, a pancreasrák stagingje, követése.
- Méhnyakrákban a paraaortikus és a regionális nyirokcsomóáttétek kimutatása.

A javallatok köre – a klinikai tapasztalatok gyarapodása következtében – fokozatosan bővül.

Az *FET* a tumorsejtekben a fokozott aminosavtranszport révén dúsul. Elsősorban az alacsony malignitású agytumorkokban hasznos (mert azok az agy fiziológiásan nagy glukózfelvétele miatt FDG-vel nem vagy alig láthatók). A terápia eredményességének megállapítására, a tumorszövet kiújulásának kimutatására, a sztereotaktikus sugárterápia tervezésére, a biopszia helyének megállapítására használható.

Az *FLT* a nukleinsav-anyagcserét ábrázolja. A timidinfelvétel a sejtek proliferációjával arányos, ezért az FLT-PET mind a dignitás, mind a terápia hatásának korai megállapítására alkalmas.

A *FEC* – minthogy a kolin a sejtmembrán foszfolipidjeibe épül be és a tumorsejtek membránszintézise fokozott – ugyancsak alkalmas a tumorok ábrázolására. Elsősorban a prostata-carcinoma vizsgálatára (ha a biopszia alapos klinikai gyanú – pl. emelkedett PSA – ellenére negatív vagy sikertelen), illetve a nyirokcsomó-metasztázisok kimutatásában hasznos.

3.2. Tumorspecifikus módszerek: Ezek a radiofarmakonok vagy a tumorsejtek metabolizmusa során dúsulnak a különböző daganatfélésekben, vagy a tumorok specifikus kötőhelyeihez kapcsolódnak.

3.2.1. A tumorsejtek metabolizmusa során dúsulnak:

- A ⁹⁹Tc iminodiacetátok jól használhatók a fokális noduláris hyperplasia (FNH) kimutatására.
- A ¹³¹I-nátrium-jodidot (ritkábban a ¹²³I-nátrium-jodidot) a differenciált sejtes pajzsmirigyrákok (papilláris, follikuláris) helyi recidívájának, illetve jódfeltevő áttéteinek kimutatására használjuk. (A drága rekombináns TSH adásával elkerülhető a tiroxin-kihagyás okozta átmeneti hypothyreotikus állapot.)
- A ¹³¹I-norkoleszterolt a mellékvesekéreg szteroidhormon-szintézist folytató adenomáinak kimutatására, a hypercortisolismus differenciáldiagnosztikájára és a mellékvesekéreg gyakori incidentalomáinak vizsgálatára (a benignitás igazolására) használjuk.
- A ¹²³I-, ¹³¹I-MIBG az adrenerg receptorok preszinaptikus granulumában dúsul. A pheochromocytoma (érzékenység: 95%), a neuroblastoma

(érzékenység: 92%), a carcinoid (érzékenység: 70%) és a medulláris pajzsmirigyrák vizsgálatára használjuk.

- A ¹⁸F-DOPA a tumorsejt anyagcseréje folytán dúsul a neuroendokrin tumorokban: a medulláris pajzsmirigyrákban, pheochromocytomában, GEP tumorokban.

3.2.2. A tumorsejt specifikus kötőhelyei lehetnek receptorok és antigének.

A *receptorszcintigráfia*: a receptorokhoz specifikusan kötődő, radioizotóppal jelzett ligandumokkal a receptort expresszáló tumorok ábrázolódnak. A módszer leginkább a neuroendokrin tumorok vizsgálatára használatos.

A szomatosztatinreceptor-szcintigráfiát – jelzett szomatosztatinanalógokkal: oktreotid, oktreotát – leggyakrabban a carcinoid, a gasztroenteropankreatikus endokrin (GEP) tumorok (a diagnosztikus pontosság 90%-os), ritkábban a medulláris pajzsmirigyrák vizsgálatára használjuk. A ⁶⁸Ga-jelzett szomatosztatinanalógokkal még érzékenyebb és pontosabb (PET) vizsgálat végezhető. Ezekben a kórképekben a receptorszcintigráfia az első képalkotó eljárás a stagingre. (Pozitivitása esetén béta-sugárzóval – ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu – jelzett szomatosztatinanalógokkal izotópterápia is végezhető.)

Jelzett ösztradiollal a receptorpozitív mammarcarcinoma áttétei kimutathatók.

Egyéb – peptidalapú – receptorszcintigráfiás eljárások (VIP,olecisztochinin-B/gasztrin, gasztrin-releasing peptid, bombezin, neurotenzin stb.) a klinikai kutatás fázisában vannak.

Az *immunszcintigráfiát* a tumorokra többé-kevésbé specifikus sejtfelszíni antigénekhez kötődő, jelzett monoklonális antitestekkel, ill. azok fragmentumaival, antitest kimérákkal, humanizált antitestekkel vagy géntechnológiával előállított – az antigénhez kötődésért felelős – peptidekkel végezzük.

Az immunszcintigráfia klinikai hatékonyságát számos körülmény korlátozza (fiziológiás aktivitáseloszlás, az antigének nem abszolút fajlagosság, a keresztreakciók, az antigén expresszió mértéke, az antigén hozzáférhetősége, HAMA képződés stb.). Általában a radiológiai vizsgálatok eredménytelensége esetén használjuk.

A jelenleg legelterjedtebben használt immunszcintigráfiás módszerek:

- Prostatarákban a prostataspecifikus membrán-antigén elleni, ¹¹¹In-jelzett intakt monoklonális antitesttel (capromab). Ismert prostata-carcinomában – klinikailag nagy kockázatú betegekben, illetve posztoperatív emelkedő PSA esetén – a kismencedei nyirokcsomók kimutatására ma a legpontosabb képalkotó eljárás.
- Kolorektális carcinomában egy CEA epitop ellen termelt antitesttel (⁹⁹Tc-arcitumomab) a rekurrens kolorektális carcinoma, illetve metasztázisainak kimutatására a műtét után emelkedő

CEA szérumszint esetén, ha a radiológiai vizsgálat negatív vagy kétséges.

- Kolorektális és ovárium-carcinómában az ^{111}In -satumomab (egy TAG-72 antigén elleni antitest) a rekurrens rák és/vagy az extrahepatikus metasztázisok kimutatására.

4. Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó szcintigráfia

A módszer a limfoszcintigráfia speciális alkalmazási területe.

A nyirokutakon terjedő malignus folyamatok vizsgálatában az őrszem nyirokcsomó kimutatása azért lényeges, mert ha a nyirokkeringés útjába eső első nyirokcsomó(k)ban szövettani vizsgálattal tumormetasztázis nem mutatható ki, akkor nem szükséges a regionális nyirokcsomók műtéti eltávolítása. Az őrszem nyirokcsomó szcintigráfiára ^{99}Tc -jelzett radiokolloidokat adunk az ismert tumor környezetébe (szubkután, peritumorálisan vagy intrakután). Az első ábrázoló nyirokcsomó(k) vetületét a bőrön megjelöljük. A műtét során intraoperatív gamma-szonda segít a megtalálásukban. (Ezek miniatűr, steril műanyaghárttyába bújtatott, sugárzást érzékelő detektorból és hozzájuk kapcsolódó számlálóból/hangkijelzőből állnak.) Az eltávolított nyirokcsomó gyors szövettani vizsgálata alapján eldönthető, hogy a primer tumor eltávolítását követően a műtét befejezhető-e vagy a regionális nyirokcsomók is eltávolítandók.

A módszert leggyakrabban a mamma-carcinoma vizsgálatára használjuk. A módszer negatív prediktív értéke igen magas, 95–97%, azaz ekkora bizonyossággal állítható, hogy tumormentes sentinel nyirokcsomó esetén nincsen axilláris nyirokcsomó-metasztázis. Melanoma malignumban, ritkábban egyéb testfelszínhez közeli szervek (penis-, fej-nyak-, rectum-carcinoma) esetében is használjuk.

5. A molekuláris imaging távlatai az onkológiában

A radiofarmakológia számos – jelenleg a klinikai kutatás fázisában lévő – módszert nyújt az onkológia számára is.

A ^{99}Tc - vagy ^{18}F -jelzett annexin V az apoptózis során a sejtmembránból szabaddá váló foszfatidil-szerinhez kötődik, ezért SPECT-tel vagy PET-tel az apoptózis képileg megjeleníthető. Az onkológiában ez hasznos lehet a terápia hatásának vizsgálatában.

A ^{99}Tc - vagy ^{18}F -jelzett mizonidazol a hipoxiás sejtben dúsul, ez hasznosítható a sugárterápiára rezisztens hipoxiás tumorszövet ábrázolására.

A metasztázisképződésben fontos szerepet játszó angiogenezis vizsgálható az adhézions molekulákhoz kötődő radiofarmakonokkal, a VEGF-hez kötődő jelzett antitestekkel.

Multidrug-rezisztenciában (MDR) egyes radiofarmakonokat (pl. a ^{99}Tc -sestamibit) a rezisztenssé vált tumorsejtek kipumpálják magukból, ezért ezekkel a MDR vizsgálható.

Jelzett antisense oligonukleotidokkal a genetikai állomány, a DNS, ill. a mRNS képileg ábrázolható. A kimutatandó DNS- vagy mRNS-részlethez kötődő – komplementer, kívánt szekvenciájú – szintetikus előállított oligonukleotidokkal az onkogének leképezhetők.

A génterápia a riporter gének segítségével képileg követhető. A riporter gén jelenléte legegyszerűbben az általa kódolt fehérjékhez (enzimek, receptorok vagy antigének) kötődő riporterszondákkal, izotóppal jelzett szubsztrátokkal, ligandumokkal vagy antitestekkel mutatható ki. (A legáltalánosabban használt molekuláris szonda, az FDG a tumorsejtekben megnövekedett glukóztranszportereket, ill. a fokozott hexokináz aktivitást ábrázolja.) Ha a riporter gén pl. a herpes simplex vírus timidinkináz génje, jelenléte ^{18}F -dezoxi-timidinnel kimutatható. Ha a riporter gén pl. D2 dopamin-receptor expresszáldásához vezet, akkor a receptorhoz kötődő ^{18}F -fluorospiperonnal tehető láthatóvá. A noradrenalintranszporter gén jelenléte ^{123}I -MIBG-vel mutatható ki. A NIS gén bevitelével a tumorsejt ^{123}I -t fog dúsítani, ami SPECT-tel látható. (Csak megjegyezzük, hogy a NIS-t expresszáló tumorsejtek ilyen módon alkalmassá válhatnak a ^{131}I -izotópos terápiára.)

A molekuláris nukleáris medicina új lehetőségeket nyújt az onkológiai diagnosztika és terápia számára is.

A GYOMORRÁK ONKOLÓGIAI KEZELÉSE

Dr. Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika

A gyomorrák világszerte a negyedik leggyakoribb daganat, mortalitását tekintve azonban a tüdőrák után a második helyen áll.¹

1. táblázat. A gyomorrák megyénkénti megoszlása és incidenciája Magyarországon

Megye neve	Népesség (1000 fő)	Gyomorrák (esetszám)	Gyomorrák (incidencia)
Budapest	1696	397	23,4
Bács-Kiskun megye	536	97	18,1
Baranya megye	397	70	17,6
Békés megye	382	53	13,9
Borsod-Abaúj-Zemplén megye	720	182	25,3
Csongrád megye	423	88	20,8
Fejér megye	428	106	24,8
Győr-Moson-Sopron megye	443	90	20,3
Hajdú-Bihar megye	546	205	37,5
Heves megye	320	82	25,6
Jász-Nagykun-Szolnok megye	404	120	29,7
Komárom-Esztergom megye	315	73	23,2
Nógrád megye	213	43	20,2
Pest megye	1174	261	22,2
Somogy megye	328	92	28,0
Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	576	93	16,1
Tolna megye	241	48	19,9
Vas megye	264	72	27,3
Veszprém megye	365	88	24,1
Zala megye	293	96	32,8
Összesen	10064	2356	23,3

2. táblázat. A gyomorrák stádiumának megoszlása, az egyes stádiumok túlélése

Stádium	Megoszlás (%)	Túlélés (%)		
		1 éves	2 éves	5 éves
IA	9	78	74	71
IB	10	81	72	56
II	14	72	55	37
IIIA	16	54	33	18
IIIB	10	49	28	11
IV	39	23	9	5

Magyarországon a gyomorrák a kilencedik leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú daganattípus, a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2006-ban 2356 új esetet fedeztek fel, ennek megfelelően incidenciája 23,3/100000 lakos (28,2/100000 férfi, 18,9/100000 nő). A hazai gyomorrák incidenciája megyénkénti megoszlását az 1. táblázat mutatja be. Mortalitása 2004-ben 1938 volt, ezzel a negyedik helyen állt. Szükség van a gasztroenterológusok, sebészek, képpalkotó szakemberek, patológusok, háziorvosok és onkológusok szervezett és összehangolt együttműködésére a betegség mielőbbi diagnosztizálása és minél eredményesebb kezelése érdekében.

Hazánkban – mint ahogy a világ sok más országában is – a gyomorrák incidenciája és mortalitása nem mutat jelentős eltérést. Ennek okai – mivel előrehaladott esetekben eredményes kezelésre nincs módunk – elsősorban a hatékony szűrés hiányában, a késői diagnózisban keresendők. Felismeréskor a daganatok mintegy 2/3-a előrehaladott (III., IV.) stádiumban van (2. táblázat).² Az 5 éves túlélés a fejlettebb nyugati államokban (és hazánkban is) 20% körül van.³ Japánban 1995 és 2000 között a gyomorrák 53%-a korai stádiumban került felismerésre.⁴ A kimagaslóan jó japán túlélési eredmények (az 5 éves túlélés 40–60% között mozog)⁵ elsősorban az 1960-as években bevezetésre került szervezett fluorográfiás szűrésnek köszönhetőek, melynek szenzitivitása 70–90%, specificitása 80–90%.⁶

A daganat kiindulása szerint disztális (noncardia) és proximális (cardia) tumorokat különböztünk meg. A disztális daganatok⁷ rizikófaktorai közül kiemelendők a *Helicobacter pylori* infekció, alacsony szocio-ökonomiai státusz, dohányzás, sós, füstölt ételek fogyasztása, csökkent antioxidáns-, zöldség-, gyümölcsbevitel. Bár a fejlett társadalmakban a disztális daganatok aránya jelentősen csökkent, Kelet-Európában, csakúgy, mint távol-keleten, a disztális megjelenésű daganatok alkotják a gyomorrákok jelentős részét.⁵ A fejlett nyugati államokban emelkedik ugyanakkor proximális daganatok aránya és abszolút száma is. A proximális daganatok rizikófaktorai közül igen fontosak a férfi nem, dohányzás, obesitas és a gastrooesophagealis reflux betegség.⁷

A jövő kihívása az adott egyén adott tumora adekvát terápiajának megtervezése lesz.⁸

Az NCCN (National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org) 2008. évi gyomorrák-kezelési ajánlása áttekinti a betegség különböző stádiumainak

lehetséges kezelési módozatait. Az ajánlás leszögezi, hogy a beteg kezelésének meghatározása multidiszciplináris megbeszélés eredménye kell hogy legyen.

Az M0 (metasztázis nélküli) állapotú, potenciálisan reszekábilis beteg esetén poszt-laparoszkópiás staging szükséges, mely eldöntheti, hogy a beteg stádiuma T1 vagy T2-e. Előbbi esetben (T1, lamina propria invázió is fennáll) a sebészeti megoldás jön szóba elsődleges kezelésként. A műtétet követően a pontos stádiumbeosztásnak megfelelően kemoradiációs kezelést vagy kemoterápiát kell választani.

T2M0 stádiumban (a tumor eléri a muszkuláris propriát is) vagy preoperatív kemoterápia, vagy preoperatív kemoradiáció lehet a választandó kezelés, ezt követi a műtét. Műtét után ugyancsak kombinált kemo- és sugárterápia következik.

Amennyiben a beteg irreszekábilis, és M0 stádiumú, együttes radioterápiát és fluorouracil-alapú radioszenzitizáló terápiát, vagy kemoterápiát javasolnak.

Sajnos a betegek lehetnek metasztatikus stádiumúak is (M1), ebben az esetben a palliatív terápia jelenti a kezelést.

Az alábbiakban a lehetséges onkológiai terápiákat foglaljuk össze.

Gyógyszeres terápiák áttekintése

Második generációs sémák

ECF: Az ECF (epirubicin, ciszplatin és tartós infúzióban adagolt 5-FU) kombinációt *Cunningham és mtsai* alkalmazták először. Az ECF kombinációval a CF-hez viszonyítva is igen jó eredményeket értek el.⁹ Az ECF rezsimmel kapcsolatos vizsgálatok túlnyomó többsége az Egyesült Királysághoz köthető, ahol a 90-es évek második felétől az ECF-et tekintik mértekadó kezelésnek.

Harmadik generációs sémák

A taxánok

Docetaxel: A V325 3-as fázisú vizsgálat célja, hogy a TCF (Taxotere – ciszplatin – 5 FU) hármas kombinációt összehasonlítsa a CF (ciszplatin – 5-FU) referenciakombinációval, és bizonyítsa a hatékonyabb voltát. A vizsgálat elsődleges végpontja a progresszióig eltelt idő volt. A bevont betegek átlagéletkora 55 év volt (a gyomorrákos betegek jellemzően viszonylag fiatalok), jó általános állapotban. Súlyvesztésük átlag 7 kg volt a megelőző 3 hónapban, metasztatikus stádiumban voltak.

Az elsődleges végpont teljesült: a progresszióig eltelt idő hosszabb volt a TCF-nél (5,6 vs. 3,7 hó). A progresszió kockázatának csökkenése 32%. A másodlagos végpont is teljesült: a medián teljes túlélés (OS) tekintetében kicsiny, de szignifikáns különbség mutatkozott a TCF kar javára (9,2 vs. 8,6 hó), rizikócsökkenés

23%. Két évnél kétszer annyi beteg van életben a TCF karon, mint a CF karon (18,4 vs. 8,8%). A betegek 82%-ánál észleltek grade 3-4 fokozatú neutropeniát a TCF csoportban, míg a CF csoportban csak 57%-ban. A meglehetősen gyakori toxicitások ellenére az életminőség jobbnak bizonyult a TCF karon. A vizsgálat eredményei alapján mind az USA-ban, mind Európában törzskönyvezték a TCF kombinációt metasztatikus gyomorrák kezelésére. A vizsgálatot az EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) az elmúlt évtized egyik legfontosabb vizsgálatának nevezte,¹⁰ tekintettel arra, hogy rendkívül súlyos betegekben végezték, és ennek ellenére pozitív eredménnyel zárult. Másrészt az EORTC-ajánlás arra is rámutat, hogy a TCF annak ellenére, hogy intenzívebb rezsim, mégis csaknem minden másodlagos életminőségi végpontban (QOL) szignifikánsan jobbnak bizonyult a kontroll karnál (szociális funkciók definitív romlásáig eltelt idő, hányinger/hányás, étvágyvesztés, fájdalom). Mindezek a szempontok különösen fontosak egy gyomorrákban szenvedő beteg számára.

Az Amerikai Onkológus Társaság 2008. évi kongresszusán (ASCO) ismertetett 3. fázisú vizsgálat előzetes eredménye szerint a DC (Taxotere – ciszplatin) és az FLC (5-FU – leukovorin – ciszplatin) kezelési karok között nem volt szignifikáns különbség az ORR, TTP vagy az OS tekintetében.¹¹

Irinotecan

A 2005. évi ASCO-n *Dank és mtsai* számoltak be az irinotecan–5-FU–FA (IF) kombinációt az 5FU-ciszplatinnal összehasonlító 3. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat eredményeiről. Az elsődleges végpont, a progresszióig eltelt idő vonatkozásában az IF legalább olyan hatékony volt (5,0 hó), mint az 5-FU–ciszplatin (4,2 hó), ugyanakkor kevésbé toxikusnak bizonyult. Az IF előnye, hogy kettős kombináció, mely nem tartalmaz platinát, így rosszabb performance státusz, társbetegségek fennállása esetén is biztonságosan alkalmazható kezelés előrehaladott gyomorrákban.¹²

Orális fluoropirimidinek

S-1: Az S-1 egy negyedik generációs orális fluoropirimidin, mely tegafurt (FT), 5-kloro-2,4-dihidropirimidint (CDHP) és kálium-oxonátot (OXO) tartalmaz. A tegafur a szervezetben 5-FU-vá alakul át. Ez az átalakulás fehérekben gyorsabban zajlik le, mint a japánokban, ezért elképzelhető, hogy európaiak számára csak kisebb dózis tolerálható. Jelenleg az S-1 csak Japánban van kereskedelmi forgalomban, Európában még nem regisztrálták.

2008-ban jelent meg a SPIRITS 3. fázisú vizsgálat, melybe előrehaladott gyomorrákos japán betegeket vontak be. Az egyik karon az S-1, a másikon S-1 és ciszplatin kombinációja szerepelt.¹³ A vizsgálat célja

annak bizonyítása volt, hogy a kombinációs karon hosszabb a teljes túlélés. 305 beteget vontak be. A medián OS szignifikánsan hosszabb volt az S-1 plusz ciszplatin karon (13 hó). Ez az első olyan 3. fázisú vizsgálat, melyben sikerült az átlagos túlélést egy év fölé emelni. A kombinációs karon a hematológiai mellékhatások gyakoribbak voltak.

Jelenleg folyik a fentihez hasonlóan tervezett, de fehér rasszban folytatott „First-line Advanced Gastric Cancer Study (FLAGS)” 3. fázisú vizsgálat, mely jelenleg bevásztási fázisban van.¹⁴ A vizsgálat eredményei 2009-ben várhatók.

Kapecitabin

A kapecitabin több enzimikus lépésben, elsősorban a daganatszövetben alakul hatékony 5-FU-vá, hatásában a tartós infúzióban adagolt 5-FU-nak felel meg.

Kapecitabin-platina kombinációk: Mivel a kapecitabin és a ciszplatin toxicitás-profilja a legfontosabb mellékhatásokat tekintve eltérő, az XP kombináció ésszerű, kényelmes alternatívája lehet az igen elterjedt FP sémának. *Kang és mtsai* 3. fázisú vizsgálatban 316 beteg bevonásával igazolták ciszplatin-kombinációban a kapecitabin non-inferioritását 5-FU-val szemben. Elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt, mely teljesült (XP: 5,6 vs. FP: 5,0 hónap). Non-inferioritás a teljes túlélésben is igazolható volt (XP: 10,5 vs. FP: 9,3 hónap). A kezeléssel összefüggésbe hozható 3.-4. fokozatú mellékhatások (XP. vs. FP.) a következők voltak: neutropenia (16 vs. 19%), hányás (7 vs. 9%), stomatitis (2 vs. 7%). A kéz-láb szindróma aránya viszonylag alacsony volt (22 vs. 4%).¹⁵

Nagy-Britanniában, ahol az ECF kombináció tekinthető a standard kezelésnek, *Cunningham és mtsai* ún. „2×2 faktoriális” vizsgálati tervet készítettek, melyben a ciszplatin oxaliplatinra, az 5-FU-t pedig kapecitabinra cserélték. Így 4 kombinációt hasonlítottak össze. Az 1002 özofagosztrikus adenocarcinómában szenvedő beteggel lefolytatott REAL-2 3. fázisú vizsgálat elsődleges célja annak bizonyítása volt, hogy az oxaliplatin-, ill. kapecitabin-kombinációk nem kevésbé hatékonyak mint a ciszplatin- és 5-FU-kombinációk („non-inferiority” vizsgálat). A teljes túlélés tekintetében ez igazolódott, az OS kapecitabin-kombinációkkal 10,9 hónap, 5-FU-kombinációk esetén 9,6 hónap volt. Az ECF (epirubicin – ciszplatin – 5-FU) és EOX (epirubicin – oxaliplatin – capecitabin) összehasonlítása során megállapítható volt, hogy az utóbbi kombináció, a teljes túlélést vizsgálva, szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult (ECF: 9,9 vs. EOX: 11,2 hónap, $p=0,02$). A kapecitabin-kombinációk előnyösebb toxicitási profilt mutattak.¹⁶

Célzott biológiai terápiák

Még nem jelent meg az irodalomban olyan 3. fázisú vizsgálat, amely áttörést jelentett volna ezen a terá-

piás területen. Az egyik legszélesebb körben vizsgált EGFR-ellenes monoklonális antitest a cetuximab, amellyel jelenlegi is több 2. fázisú vizsgálat folyik.

Megbeszélés

A már említett amerikai NCCN-ajánlás szisztémás kezelésnek pre- és posztoperatív kemoterápia céljára az ECF kombinációt ajánlja (1-es szintű ajánlás).

Preoperatív kemoradioterápiának taxánt ajánlanak fluoropirimidinnel, azonban itt az ajánlás szintje csak 2B. A műtétet követő kemoradiáció ajánlott szerepe pedig a fluoropirimidin (1-es szint).

Metasztatikus vagy lokálisan előrehaladott esetekben az első helyen ajánlott kombináció a TCF (Taxotere – ciszplatin – 5-FU), ez 1-es szintű ajánlás. A másik, hasonló szinten ajánlott kombináció az ECF.

Az európai ajánlás (EORTC) szerint a TCF kombináció vált az új referenciarezsimmé az előrehaladott gyomorrák kezelésében. Hozzáteszik, hogy olyan kezeléseknél, ahol a lázas neutropenia gyakorisága >20%, G-CSF profilaktikus adása szükséges, tehát ebben az esetben is.

Az előrehaladott gyomorrák kezelése igen gyorsan változik, mivel a kezelésbe bázisszerként bekerült a docetaxszel, az 5-FU lecserélődik kapecitabinra, esetleg S-1-re, a ciszplatin pedig oxaliplatinra. Mivel a várható élettartam még mindig igen rövid, elsődleges szerepe van az életminőséget is figyelembe vevő terápiáknak.

Irodalom

1. **Ajani JA:** Chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal cancer: defining the contributions of docetaxel. *Expert Opin Pharmacother* 2006; **7(12)**: 1627-1631.
2. **Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, et al.:** The National Cancer Data Base report on gastric carcinoma. *Cancer* 1997; **80(12)**: 2333-2341.
3. **Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al.:** SEER cancer statistics review, 1975–2001. Bethesda, MD: National Cancer Institute. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001), 2004.
4. **The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan:** Annual reports 1997–2003, 1998–2004. Osaka: Research Group for Population-based Cancer Registration).
5. **Inoue M, Tsugane S:** Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Review Postgrad Med J* 2005; **81(957)**: 419-424.
6. **Tsubono Y, Hisamichi S:** Screening for gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2000; **3(1)**: 9-18.
7. **Kamangar F, Dores GM, Anderson WF:** Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; **24(14)**: 2137-2150.
8. **Toffoli G, Cecchin E:** Pharmacogenetics and stomach cancer: an update. *Pharmacogenomics* 2007; **8(5)**: 497-505.

9. **Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al.:** Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20(8)**: 1996-2004.
10. **Van Cutsem, et al.:** Position Paper. *Europ J Cancer* 2008; **44**: 182-194.
11. **Ridewelski K, et al.:** Docetaxel-cisplatin (DC) vs. 5-fluorouracil-leucovorin-cisplatin (FLC) as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer: Preliminary results of a phase III study. *J Clin Oncol* 2008; **26(suppl)**: abstr 4512.
12. **Dank M, Zaluski J, Barone C, et al.:** Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2005; abstr 61.
13. **Koizumi W, et al.:** S-1 plus cisplatin vs. S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; **9(3)**: 215-221.
14. **Lenz HJ, Lee FC, Haller DG, et al.:** Extended safety and efficacy data on S-1 plus cisplatin in patients with untreated, advanced gastric carcinoma in a multicenter phase II study. *Cancer* 2007; **109(1)**: 33-40.
15. **Kang Y, Kang WK, Shin DB, et al.:** Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2006; **24(Supplement)**: LBA4018.
16. **Cunningham D, Rao S, Starling N, et al.:** Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2006; **24(Suppl)**: LBA4017

Tartalmasan,
tovább



Az első és egyetlen elfogadott szisztémás kezelés, mely szignifikánsan meghosszabbítja a teljes túlélést hepatocellularis karcinómában¹

2008. augusztus 1-től a Nexavar

tableta

100%-os TB támogatással (Eü. 100% 41. pont) vényre írható hepatocellularis karcinóma (BNO: C22.0) indikációban, intermedier vagy előrehaladott stádiumú (BCLC B, C), valamint Child-Pugh A stádiumú, ECOG 0-2 általános állapotú beteg kezelésére, amennyiben az előzetes lokoregionális terápia nem hoz megfelelő eredményt, vagy a beteg lokoregionális terápiára nem alkalmas, onkológus, intervenciós radiológus, hepatológus és sebész szakorvos dokumentált közös döntése alapján a folyamat WHO-kritériumok szerinti progressziójáig a kijelölt intézmény onkológus szakorvosa által.
(Magyar Közlöny 2008. július 14. 103. szám. 6364. oldal)

Az ÉLETRE koncentrálni

Rövidített Alkalmazási előírás: Nexavar 200 mg filmtabletta (112 db/doboz)

Minőségi és mennyiségi összetétel: 200 mg szorafenib filmtablettánként (szorafenib-toszilát formájában). **Terápiás javallatok:** A Nexavar olyan, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes karcinómában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelésre alkalmatlannak tekinthetők. A Nexavar a hepatocellularis karcinóma kezelésére javasolt. **Adagolás és alkalmazás:** A Nexavar-kezelésnek a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell történnie. A javasolt adagja felnőtteknek 400 mg naponta kétszer. Étkezések között vagy alacsony zsírtartalmú étellel ajánlatos bevenni. A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező hatású, illetve amíg türelhetetlen toxicitás lép fel. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatás a kéz-láb bőrvérvényesítés és a bőrkiütés, rendszerint a kezelés első hat hetében jelentkeznek. A dermatológiai toxicitás helyi tünetei kezeléssel, a terápia átmeneti felfüggesztésével és/vagy az adag módosításával, vagy súlyos esetekben a kezelés beszüntetésével tartható kézben. A betegeknek az artériás hipertónia gyakoribb előfordulását figyelniük kell. A magas vérnyomás általában enyhe vagy közepes mértékű volt, a kezelés korai szakaszában alakult ki, és hagyományos antihypertenzív terápival kézben tartható volt. Fokozódhat a vérzékenység kockázata. Nagyon gyakori mellékhatások: lymphopenia, hypophosphataemia, haemorrhagia, hypertonia, hasmenés, hányinger, kiütés, alopecia, kéz-láb szindróma, erithema, viszketés, hányás, kimerültség, fájdalom, fokozott amilázaktivitás, fokozott lipázaktivitás. Gyakori mellékhatások: leukopenia, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, anorexia, depresszió, perifériás szenzoros neuropathia, tinnitus, rekedtség, székrekedés, stomatitis, dyspepsia, dysphagia, száraz bőr, hólyagos dermatitis, akne, a bőr hőmérsékletének emelkedése, ízületi fájdalom, izületi fájdalom, izomfájdalom, merevedési zavar, asztma, láz, influenza-szerű megbetegedés, testsúlycsökkenés, átmeneti transzaminázaktivitás-fokozódás. **Felhasználhatósági időtartam:** 30 hónap. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Németország. **Forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/06/342/001 **Forgalomba hozatali engedély első kiadásának/megújításának dátuma:** 2006. július.

A Nexavar metasztatikus veserák másodvonali kezelésében 100%-os mértékben TB által támogatott (Eü. 100% 37/b) a kijelölt centrumokban (www.oep.hu). Fogyaszti ár 1.006.092 Ft

1. Lopez P M et al: Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma—an updated analysis of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(11):1535-1547.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Hungária Kft., 1123 Bp., Alkotás u. 50.
Tel.: 1-487-41-00, Fax: 1-212-15-74

per os
Nexavar[®]
(sorafenib) tableta

A CÉLZOTT ONKOLÓGIAI KEZELÉS ÚJABB EREDMÉNYEI

Dr. Sréter Lídia

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

1. Hepatocelluláris carcinoma

Előfordulás: 3/100000 Európában és Észak-Amerikában, 50/100000 Ázsiában és Afrikában – a 6. leggyakoribb daganat, ez a 3. leggyakoribb daganatos halálok és a májcirrhosis vezető haláloka.

Nemek aránya: 7:1 = ffi:nő

Életkor: megegyezik az etiológiai szerepet játszó idült májbetegség jellegzetes életkori előfordulásával. Minél gyakoribb egy országban az idült hepatitis B, illetve hepatitis C, annál fiatalabb korban fordul elő a HCC.

Túlélés: a betegség stádiumától függ: a Barcelona Clinic Liver Cancer Staging, a daganatot körülvevő máj állapotát is figyelembe vevő beosztás szerint a medián túlélés az 1. stádiumban 28 hónap, a 2. stádiumban 8 hónap, a 3. stádiumban pedig egy hónap. A tünetmentes stádiumban diagnosztizált HCC-s betegek kezelés nélkül átlagosan három évig élnek.

Etiológia és rizikó tényezők: Több fontos etiológiai faktort ismerünk:

1. krónikus hepatitis B fertőzés,
2. krónikus hepatitis C fertőzés,
3. bármilyen etiológiájú májcirrhosis,
4. aflatoxin expozíció,
5. diabetes mellitus.

Tünetek:

1. jobb bordaív alatti fájdalom, testsúlycsökkenés, tapintható májdaganat – átlagosan 6 cm-es a HCC-s góc nagysága ilyen tünetek kialakulásakor.
2. Májműködés gyors dekompenzációja egy addig kompenzált cirrhosisban szenvedő betegben.
3. Tünetmentes májbetegség szűrése lehetővé teszi a 0,5 cm-es HCC felismerését.

Diagnózis: képkeltő vizsgálat (ultrahang, CT), alfa-főtoptotein szintjének meghatározása, májfunkció vizsgálata, hepatitis vírus szerológiai vizsgálatok elvégzése után szövettani vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCC diagnózisakor derül ki, hogy a beteg idült májbetegségben szenved, a nem-tumoros máj szövettani vizsgálata is fontos.

Kezelés: Ha a daganaton kívüli májszövet egyébként egészséges, akkor választhatunk reszekciót vagy helyi ablációt, vagy egyéb lokoregionális eljárást. A reszekálhatóság és a helyi ablálhatóság fontos ismérve a tumor mérete, lokalizációja. Amennyiben a beteg életkilátásai kedvezőtlenek, főként, ha a daganatától függetlenül is azok, úgy agresszív kezelést nem válasz-

tunk. Cirrhosis talaján kialakult tumor esetén a máj-átültetés a választandó kezelési eljárás.

Alapvető szabálynak tekinthetjük, hogy először potenciálisan kuratív megoldást kell választanunk, annak kivitelezhetetlensége, vagy sikertelensége esetén folyamodunk palliatív ellátáshoz. A HCC-s betegek 80%-ánál nem áll rendelkezésünkre kuratív kezelési lehetőség.

Potenciálisan kuratív kezelési módok

1. **Májreszekció:** idült májbetegség hiányában ez az ideális kezelés. A reszekció ellenjavallata: májcirrhosis, krónikus aktív hepatitis vagy multicentrikus tumor jelenléte.
2. **Májtranszplantáció:** idült májbetegségben kialakult HCC esetén választandó kezelés. A májtranszplantáció ellenjavallatai: a máj nagy ereinek érintettsége, extrahepatikus tumormaniszfeszítáció.
3. **Perkután kezelések:** etanol vagy ciszplatin és epinefrin infiltrációja, radiofrekvenciás abláció, mikrohullámú abláció/koaguláció, a mágneses rezonancia elvével vezérelt lézeres termoabláció, krioabláció, intraarteriális kemoterápia, kemoembolizáció, embolizáció, lokális radioterápia, angiográfiás szubszegmentektomia, vena portae polivinil-alkohol részecskékkel történő embolizációja, három dimenziós konformális radioterápia.

A transzarteriális kemoembolizáció azon nem reszekálható esetekben tekinthető biztonságosnak és hatékonynak, amikor a máj jó funkcionális tartalékkal rendelkezik.

Kemoterápiás szerként az 1. táblázatban feltüntetett citosztatikumok jönnek szóba, általában 3 szer kombinációját alkalmazzuk. Az embolizációra zselatint, illetve lipiodolt használnak. A kétfajta szer (citosztatikum és embolizáló anyag) együttes alkalmazása javítja a túlélést. Gátolja a tumor növekedését, s ezzel

1. táblázat. Kemoterápiás szerként alkalmazható citosztatikumok

Doxorubicin	25–75 mg/m ²	i.a.	1. nap, 60. nap
Ciszplatin	30 mg	i.a.	1. nap, 60. nap
5-fluorouracil	500 mg	i.a.	1. nap, 60. nap
Mitomycin-C	4 mg	i.a.	1. nap, 60. nap

akár lényeges progresszió nélkül áthidalható a várakozás az esetleges májtranszplantációig.

Vírus-pozitív esetekben, kompenzált cirrhosis és ≤ 3 carcinomás góc esetén a sebészeti beavatkozás és a perkután terápiás eljárások mellett szisztémásan ható interferont is érdemes alkalmazni. Az ötéves túlélési eredmények jelentősen jobbák az interferonkezelést is kapó csoportban (68% vs. 48%).

Szisztémás kezelés

A korábban alkalmazott szerek között nincs olyan citosztatikus kezelési eljárás, amely a túlélést meghosszabbítaná. Doxorubicin-monoterápia 10–15%-os remissziót hozhat létre, azonban ennek tartama rövid. PIAF (ciszplatín, adriamicin, 5-fluorouracil és sc.interferon) kezelés szintén rövid távon remissziót eredményezhet, és ily módon a HCC neoadjuváns kezelésére alkalmas: operábilissá teheti a daganatot. Csak kielégítő májműködés mellett alkalmazható.

Újabban az Egyesült Államokban jó eredménnyel alkalmazzák i. a. fluorouracil-infúzió és interferon- α kombinációját víruspozitív esetekben: ez egy lokális és egy szisztémás kezelés kombinációja.

Nagy várakozás előzte meg a HCC hormonkezelésének kipróbálását, azonban sem a tamoxifen-, sem az oktreotid-kezelés nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket.

Egyelőre egyetlen olyan szisztémás kezelést ismerünk, amely meghosszabbítja HCC-ben a túlélést: ez egy célzott molekuláris kezelés, egy orális multikináz-inhibitor terápia, amely hatékonyan bizonyult ebben az egyébként kemoterápia-rezisztens daganatban. A sorafenibet először előrehaladott vesecarcinómában próbálták ki. Hatása egyrészt a tumorsejt jelátadó rendszerének blokkolásán, másrészt az angiogenesis gátlásán alapszik. A Raf-kináz fontos szerepet játszik a HCC etiopatogenezisében és az egyetlen törzskönyvezett Raf-kináz-inhibitor jelenleg a sorafenib. Hatására a tumorsejt-növekedés lassul, apoptózis jön létre, gátlódik az érújráképződés – klinikailag a daganat nekrozisa alakul ki.

Inoperábilis hepatocelluláris carcinómában 2×400 mg/nap dózisban adva a teljes túlélés (OS) 44%-os meghosszabbodását, illetve a tumorprogresszióig eltelt időtartam (TTP) 73%-os megnyújtását teszi lehetővé az eddigi adatok alapján.^{1,3} Jelenleg tehát a HCC-s betegek standard szisztémás kezelése sorafenib-monoterápiát jelent.

Megelőzés

Hepatitis elleni védőoltás és életmódváltoztatás, valamint a vírushepatitisek megfelelő kezelése jelentősen csökkenti a HCC kialakulásának gyakoriságát.

Új és igen fontos felismerés, hogy a hepatitis okozta májcirrhosisban napi 1 mg kolhicin (hétfőtől péntekig) folyamatos alkalmazása (eddig 3 éves adataink

vannak) harmadára csökkenti a HCC kialakulásának gyakoriságát.²

Az aflatoxin hatásának posztexpozíciós közömbösítésére a chlorophyllin mutatkozik hatékonyan és biztonságosan.

Vírushepatitis talaján kialakult HCC ablációja után az interferon-kezelést két okból is folytatni szükséges: egyrészt a recidíva, másrészt az újabb HCC-s góccok kialakulásának megelőzése céljából.

Irodalom

1. Abou-Alfa GK, Schwartz I, Ricci, S et al.: Phase II study of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 1-8.
2. Arrieta O, Rodriguez-Dias JL, Rosas-Camargo V, Morales-Espinosa D, de Leon SP, et al.: Colchicin delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus related liver cirrhosis. *Cancer* 2006; **107**: 1852-1858.
3. Llover JM, Bruix J: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in. *J Hepatol* 2008; **252**: 1-18.

2. Újdonságok a hypernephroma kezelésében

A hypernephroma operatív kezelése

Változatlanul a radikális műtét az egyetlen kuratív terápia hypernephromában. Újabban igazolódott a vesemegtartó műtétek létjogosultsága a T1a-b stádiumú daganatoknál. A környéki nyirokcsomók eltávolítása obligát, a műtét kiterjesztése nem növeli a morbiditást. A sebészeti eljárások közül kísérleti stádiumban van a rádiófrekvenciás abláció, a kriobláció és a laparoszkópos veseeltávolítás módszere. Jelenleg folynak összehasonlító tanulmányok arról, hogy metasztatizáló vesedaganatban a primer tumor eltávolítása valóban javítja-e a túlélést (17 hónap vs. 7 hónap).

A hypernephroma klinikai onkológiai kezelése

Adjuváns kezelés nephrectomia után történhet:

- a. vakcinával: ez autológ gp96 peptidkomplex adásából áll. Az eredmények szerint a progressziómentes túlélés időtartamát növeli meg az eljárás.
- b. interferon-alfával. IFN-kezelés mellett a mellékhatások jelentősek és a túlélés időtartama nem növekszik – ez az adjuváns kezelés nem ajánlott.

A palliatív immunterápia interferon-alfa és/vagy IL-2 (kombinált IFN és IL-2: 10%-os remisszió) adását jelenti, gyakran 5-fluorouracillal kombinálva. A legeredményesebb, de igen toxikus a nagy dózisú IL-2-monoterápia (23% remisszió).

Új adat, hogy a kis dózisú IFN ($2 \times 0,5$ MU sc. $2 \times$ naponta) kezelés hatékonysága azonos a nagy dózisú kezeléssel (2×10 MU sc. kétszer naponta), az élet-

minőség szempontjából azonban a kis dózisú kezelés messze jobban tolerálható.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy az immunterápia eredményei nem reménykeltők.

A *célzott molekuláris kezelés* bevezetése új korszakot nyitott a vesecarcinoma kezelésében. Az mTOR-inhibitorok, az angiogenezis-gátlók és a multikináz-inhibitorok monoterápiaként vagy az immunkezeléssel kombinálva megduplázták az átlagos túlélést az előrehaladott, metasztatizáló hypernephromáknál. A mellékhatások súlyossága és profilja pedig lényegesen jobb életminőséget biztosít. A bevacizumab (VEGF-ellenes ellenanyag), a sunitinib (VEGF és PDGF receptor inhibitor), a temsirolimus (rapamicin-kináz-és mTOR-inhibitor) a legismertebb új gyógyszerek – ezek alkalmazásával van eddig a legtöbb tapasztalat. Végtelenül sok egyéb kinázinhibitor kipróbálása van folyamatban (lapatinib, volociximab, axitinib, GW786034, evorolimus, pazopanib stb.). Egy eddig

kemoterápiarezisztens daganat kezelésében sikerült áttörést elérni célzott molekuláris kezeléssel.

A célzott kezelés eredményességének vizsgálata során új biomarkereket ismertünk meg: a VEGF plazmakoncentrációja például független prognosztikus faktornak bizonyult hypernephromában, kezelés előtti vizsgálata értékes és reprodukálható adathoz juttatja a klinikust.

Irodalom

- **Bukowski R, et al.:** Safety analysis of the advanced renal cell carcinoma Sorafenib (ARCCS) study, an expanded access program. *Eur Urol* 2007; **6(2)**: 858.
- **Escudier B, et al.:** Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma *NEJM* 2007; **356(2)**: 125-134.
- **Otto T:** Urologische Tumoren, in *Colloquium Onkologie*. In: Petrasch S, Ehninger G (eds): *Update Hämatologie/Onkologie*. Lukon, München, 2007; 147-156.

Cervarix®

Tegyünk együtt a **X** méhnyakrák ellen!

A lehetőség, hogy
hosszantartó védettséget
biztosítson számukra
a méhnyakrák ellen.



A Cervarix 100%-os védettséget nyújt a HPV 16 és/vagy 18 okozta méhnyakrák megelőző elváltozások (perzisztáló fertőzés/CIN I +/CIN 2+) ellen legalább 6,4 éven át.¹

¹ D Harper et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix® (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Gynecologic Oncology 109 (2008) 158-159.

Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!
További információért forduljon képviselőinkhoz: GlaxoSmithKline Kft., 1124 Budapest, Csorsz u. 43. Telefon: 225-5300, fax: 225-5302, www.gsk.hu

Cervarix® Humán papillomavírus vakcina [16-os és 18-as típus] (rekombináns adjuvánssal adszorbeált). A Cervarix szuszpenziós injekció minden adagja (0,5 ml) tartalmaz 20 mikrogramm HPV 16-os típus L1 proteint és 20 mikrogramm HPV 18-as típus L1 proteint. **Javallat:** A Cervarix vakcina a humán papillomavírus (HPV) 16-os és 18-as típusa által okozott preinvalnis cervixis, léziók és a cervix carcinoma prevenciójára szolgál (lásd 5.1. pont). **Javallat:** A Cervarix vakcina a humán papillomavírus (HPV) 16-os és 18-as típusa által okozott preinvalnis cervixis, léziók és a cervix carcinoma megelőzésére képezi. Lásd az 5.1. pontban található információkat azokról az adatokról, amelyek alátámasztják a Cervarix® hatékonyságát a HPV-16 okozta HPV-18 okozta méhnyagyulladás megelőzésében. A Cervarix-ot mindkét hivatalosan ajánlott időpontban kell alkalmazni. **Ellenjavallat:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenységi reakció. **Alkalmazási módja:** A Cervarix-ot intramuscularis injekció formájában kell beadni a deltoid régióba. **Ellenjavallat:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** Klinikai vizsgálatokba 10 és 12 év közötti lányoknál és nőknél vették be. Ezek közül 16-142 személy részesült Cervarix oltásban, míg 13 811 személy kontroll anyagot kapott. Ezen egyenként a vizsgálat teljes időtartama alatt követtek a súlyos nemkívánatos események előfordulását. Az oltottak úgy érezték magukat az oltás helyén fellépő fájdalom (5786) a nemkívánatos eseményeket minden injekció beadását követően 30 napig követtek. A vakcina beadását követően észlelt leggyakoribb mellékhatás az oltás helyén fellépő fájdalom. A Cervarix beadását el kell halasztani, ha az oltandó akut, magas lázzal járó betegségben szenved. Ényleg fertőzések, például a megfázás esetén azonban az immunizáció nem kontraindikált. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** Klinikai vizsgálatokba 10 és 12 év közötti lányoknál és nőknél vették be. Ezek közül 16-142 személy részesült Cervarix oltásban, míg 13 811 személy kontroll anyagot kapott. Ezen egyenként a vizsgálat teljes időtartama alatt követtek a súlyos nemkívánatos események előfordulását. Az oltottak úgy érezték magukat az oltás helyén fellépő fájdalom (5786) a nemkívánatos eseményeket minden injekció beadását követően 30 napig követtek. A vakcina beadását követően észlelt leggyakoribb mellékhatás az oltás helyén fellépő fájdalom. **Kiadhatóság:** orvosi vényre kiadható gyógyszerkészítmény (V). **Alkalmazás előírás dátuma:** 2008. augusztus 13. Ár: 29 800,- Ft. 18 év alatti nem oltogatott.

Cervarix™
Human Papillomavírus 16, 18 törzsek elleni vakcina
(rekombináns, adjuvánssal adszorbeált)

A MÉHNYAKRÁK ELLENI VÉDŐOLTÁSSAL KAPCSOLATOS GYAKORLATI KÉRDÉSEK

Dr. Koiss Róbert

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Budapest

2007 őszétől az Európai Unióban gyógyszerári forgalomba került a GSK által kifejlesztett innovatív bivalens méhnyakrák elleni vakcina Cervarix néven. A gyakorló nőgyógyászok körében nap mint nap merülnek fel kérdések a méhnyakrák elleni védőoltások alkalmazásával kapcsolatban. A klinikai vizsgálatok időszaka alatt publikált cikkek adnak választ a felmerülő kérdésekre. Az első témakörbe a védőoltással kapcsolatos immunológiai kérdéseket gyűjtöttem össze. A második csoportba a diagnosztikai vizsgálatok, a harmadikba az életkorral kapcsolatos kérdések kerültek.

Az immunológiai kérdések ismertetése előtt néhány immunológiai fogalom tisztázása szükséges. A szerológiai státusz alapján a páciensek két csoportra oszthatók. A szeronegativitás alatt azt értjük, hogy a vérben keringő specifikus ellenanyag nem mutatható ki.

Ez HPV-fertőzéskor két esetben fordulhat elő: Adott HPV-törzsrre naiv a páciens, vagy a korábbi HPV-fertőzés alacsony és nem tartós immunválaszt generált. A szeropozitivitás alatt azt értjük, hogy a vérben keringő specifikus ellenanyag kimutatható, vagyis az adott HPV-törzsszel fertőződött az egyén. A DNS-genotípus meghatározása során HPV-DNS-pozitív esetben a fertőzött nők sejtjeiben a HPV-törzs kimutatható. HPV-DNS-negatív esetben azokról a betegekről van szó, akik nem aktívan hordozzák a HPV-törzset. Az alapfogalmak tisztázása után rátérhetünk az immunológia témakörében felvetett kérdésekre.

1. Ha egy nő HPV-16 DNS pozitív az oltáskor, akkor van-e értelme a védőoltásnak?

A korrekt válasz megadásához vizsgáljuk meg a Cervarix védőoltással kapcsolatos klinikai vizsgálatokat.

A HPV-16/18 együttes fertőződésének a lehetősége az 55 éves korcsoportig kiterjesztve 3% alatt fordul elő. A HPV 001-007 Cervarix klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a HPV-18-cal szemben 5,5 éves nyomon követési időszak alatt is magas antitestszintet lehetett biztosítani a védőoltás beadása után.

A válasz tehát a feltett kérdésre az igen, hiszen a HPV-16 fertőzés mellett a bivalens vakcina (Cervarix) magas immunválaszt generált a HPV-18 antigénnel szemben, valamint a HPV-16/18 együttes fertőződésnek a lehetősége nagyon csekély.

2. Az életkortól és a szerológiai állapottól függetlenül minden nő beoltható-e a HPV elleni védőoltással?

A válasz megadásakor visszaautalnék arra a megfigyelésre, hogy életkortól függetlenül a HPV16/18 együttes fertőzés lehetősége kicsi, így mindkét törzssel szembeni szeropozitivitás lehetősége is 10% alatt marad. A szerológiai meghatározás a klinikai vizsgálatok során kötelező diagnosztikai eljárás, ha a védőoltás által generált immunválaszt szeretnénk monitorozni, azonban a hétköznapi gyakorlatban ez nem kivitelezhető. A szerológiai vizsgálatok drágák, valamint nem egységes a kiértékelésük.

Fontos tudni, hogy a HPV természetes fertőzése által generált B-sejtes immunválasz nem tartós, és a fertőzés során nem szaporodik fel annyi specifikus B-memóriasejt, amennyi alkalmas lenne az ugyanazon vírustörzssel szembeni reinfekció megakadályozására. Ezáltal a szeropozitivitás háttérben ugyanúgy állhat átmeneti HPV-fertőzés is, amelynek a carcinogenezisben betöltött szerepe kérdéses.

A kérdésre válasz az, hogy igen.

3. Ha egy nőben a korábban detektálható HPV-fertőzés már nem kimutatható, érdemes-e őt még beoltani?

A kérdés arra irányul, hogy aki már egyszer átesett nagy kockázatú HPV-fertőzésen (akár HPV-16 vagy HPV-18), annál kialakult-e az adott HPV-törzsszel szembeni tartós immunválasz, amely a reinfekció lehetőségét megelőzi.

A HPV gyenge antigénként szerepel a természetes fertőzés során, ami azt jelenti, hogy maga a fertőzés nem generál kellő mennyiségű B-memóriasejt képződést, ami alkalmas lenne a reinfekció megelőzésére.

A Cervarix HPV 001-007 immunológiai és hatékonysági vizsgálatai kimutatták, hogy a védőoltás által generált specifikus antitestválasz a természetes fertőzés által generált immunválaszhoz képest 5,5 év után is tizenegyszer magasabb volt mindkét – HPV 16, HPV 18 – nagy kockázatú HPV-törzsszel szemben.

A kérdésre a megfelelő válasz az igen.

A második kérdés, ami a védőoltás beadása előtt fel szokott merülni az oltóorvosok körében, hogy milyen diagnosztikai vizsgálatot végezzenek, mielőtt beadják a védőoltást. A nemzetközi irodalom 2007. októberi ajánlása (Eurogin 2007. október) a védőoltás beadása előtt a negatív citológiai eredményt tartja előfeltétel-

nek. Természetesen tinédzserkorban, a szexuális élet megkezdése előtt a citológiai vizsgálatról eltekint.

Sokakban felmerült a kérdés, ha negatív citológia mellett a patológus HPV-fertőzés lehetőségét veti fel, akkor is megadható-e a védőoltás? A válasz, hogy igen, a fentebb leírtak alapján. Két nemzetközi ajánlás is napvilágot látott, amely a HPV-DNS meghatározását nem teszi a védőoltás előfeltételévé.

- ACIP ajánlása: 9–26 éves korú nőknél HPV-genotípusmeghatározás nem szükséges a védőoltás beadása előtt.
- Az Austral National Vaccination Program ajánlása: Életkortól függetlenül nem indokolt a HPV-meghatározás a védőoltás beadása előtt.

A harmadik kérdéskör az életkor.

Hány éves életkorban adható a védőoltás?

A Cervarix klinikai vizsgálatai három korcsoportban folytak és folynak.

A HPV 001-007 klinikai vizsgálatban a 15–25 éves kor közötti nőknél vizsgálták a védőoltás immunogenitását, hatékonyságát és biztonságosságát. A vizsgálat azt igazolta, hogy a beavatogatáskor HPV-16- és -18-cal szemben naiv nőknél a védőoltás az 5,5 éves nyomon követési időszak alatt 100% védekezést váltott ki a HPV-16/18 által generálható perzisztens fertőzéssel és CIN2/3 rákmegelőző állapottal szemben. A HPV-16 és -18 VLP L1 antigénre tartósan magas specifikus immunválaszt váltott ki a Cervarix, amely akár a HPV-16, akár a HPV-18 antigént vizsgáljuk 5,5 év után is tizenegyszer magasabb immunválaszt kapunk a természetes fertőzés által generált immunválaszhoz képest. Ugyanakkor az oltás biztonságosnak bizonyult, szisztémás mellékhatás nem lépett fel, a lokális reakciók száma és lefolyása nem különbözik más védőoltással összehasonlítva. Azt mondhatjuk tehát, hogy 15 és 25 éves kor között a hatékonysági, immunogenitási adatok alapján a védőoltás megadható.

A 10–14 éves korcsoportban etikai okok miatt a védőoltás hatékonysági vizsgálata nem lehetséges, így ebben a korcsoportban az immunogenitási adatokat és biztonságossági adatokat vizsgálják. A HPV 012 és 013 vizsgálatok jelenleg is folynak, de az igazolódott, hogy a 10–14 éves korosztályban a védőoltás magasabb specifikus antitestválaszt váltott, mint a 15–25 éves korosztályban. Az immunobridging alapján a hatékonysági eredmények korrelálnak az immunogenitási eredményekkel, így várhatóan ebben a korosztályban is nagy hatékonyságot lehet elérni.

A 26 és 55 év közötti nők körében a HPV 014 és HPV 015 klinikai vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak. A 18 hónapos nyomon követési időszak alatt ebben a korosztályban is a Cervarixra adott immunválasz mindkét törzsre (HPV 16/18) nézve nagyobb volt, mint amit a természetes HPV-fertőzés generált. Az immunobridging alapján azt kell feltételeznünk, hogy a hatékonyság közel azonos a 15–25 éves korosztályban

igazolt hatékonysági adatokkal. A biztonságossági vizsgálatok ugyanolyan jó eredményt mutattak a tolerálhatóság tekintetében, mint a fiatal korosztályban.

Azt mondhatjuk tehát, hogy a GSK által fejlesztett innovatív, új vivőanyaggal ellátott bivalens (HPV 16/18) HPV elleni vakcina az immunogenitási és biztonságossági adatok alapján 10 éves kortól 55 éves korig alkalmazható.

Az utolsó de nem elhanyagolható kérdés az a keresztvédetség kérdésköre.

A Cervarix mutat-e keresztvédetséget más nagy kockázatú HPV-törzssel szemben?

A HPV 001-007 kiterjesztett vizsgálat azt igazolta, hogy a méhnyakrák kialakulása szempontjából a 3. és 4. helyen álló HPV-45-tel és HPV-31-gyel szemben keresztvédetség igazolódott igen nagy százalékban. A HPV-45-tel szemben 88%-os, a HPV-31-gyel szemben 54%-os védekezést igazolódott. Mindkét esetben a HPV-16–HPV-31 és a HPV-45–HPV-18 nagyon hasonló térszerkezeti struktúrájában keresendő a magyarázat.

Összefoglalva elmondható, hogy a Cervarix a GSK új innovatív vivőanyaggal (AS04) adjuvált bivalens méhnyakrák elleni oltóanyaga biztonságos, jól tolerálható, és magas immunogenitási értékeket igazolt a 10-től 55 éves korosztályban, valamint 100%-os hatékonysági eredményeket a HPV-16/18 naiv 15–25 éves korosztályban a CIN2/3 kialakulásával szemben.

Irodalom

- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particule vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1757-1765.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al.: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particule vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; **367**: 1247-1255.
- Clifford GM, Rana RK, et al.: Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**(5): 1157-1164.
- Dubin, et al.: ICAAC 2005 előadás
- Schwarz T: ASCO 2007 előadás
- Gall S: AACR Los Angeles, 2007. April 14-18.
- Stanley M, D.R.Lowy, I. Frazer: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; **24**(S1): S16-22.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. *N Engl J Med* 2003; **348**: 518-527.
- Paavonen J, Jenkins D., Bosch Fx, et al.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **369**: 2161-2170.

SZAMÁRKÖHÖGÉS VOLT, VAN! ... LESZ?

Dr. Kulcsár Andrea,⁽¹⁾ Dr. Kalácska Judith⁽²⁾

(1) Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Gyermekosztály

(2) Országos Epidemiológiai Központ

A védőoltások oltalmában a klasszikus fertőzőbetegségekről hajlamosak vagyunk megfeledkezni. Kinek jut ma eszébe elhúzódó köhögés háttérben szamárköhögésre gondolni? A vakcináció az 1940-es évektől fokozatosan elterjedt a világon, azonban a lakosság magas szintű átoltottsága ellenére a pertussis változatlanul létezik.

Az immunizáció hatására több évtized alatt a betegség incidenciája 1/100000 alá csökkent, de a 80-as évektől lassú emelkedés tapasztalható, 9/100000 az átlagincidencia a világon. A megbetegedés évente 300000 halálos áldozatot követel, mely főképp a fejlődő országokban jellemző. Gazdaságilag fejlett országokban jelentős anyagi terhet jelent a hosszadalmas kivizsgálás és az eredménytelen kezelés, mind állami, mind egyéni szempontból.

Felismerjük-e egyáltalán a fertőzést, vagy a felismerés hiánya nélkül zajlanak a járványok?

Rendszeres, 98% feletti átoltottsággal végzett immunizáció mellett a megbetegedés, hospitalizáció és a halálozás zömében az 1 év alatti, illetve az oltatlan 3 hó alatti populációt érinti. Jól működő surveillance és diagnosztika mellett azonban bizonyítható, hogy a pertussis incidenciája a serdülő és felnőtt lakosság körében észlelhetően növekszik. A kórokozó rezervoárjai, ezáltal a transzmisszió forrásai a fiatal felnőttek, idősek, adolescensek. Nem ülhetünk hátratett kézzel, hiszen a fiatal csecsemőkorban átvészelt fertőzés vagy az immunizációval megszerzett protektivitás nem tart élethosszig, gondoskodnunk kell a hosszabb távú védelemről.

A vakcináció hatása egyértelműen tükröződik a betegség előfordulásában. Azokban az országokban, ahol az immunizáció magas átoltottsággal zajlik, ott a megbetegedés szinte eltűnik. Ez a siker azonban múlandó!

Mindenki számára közzismert a szamárköhögés-oltás utáni valós vagy csak valósnak vélt következmények története. A nem kívánt és figyelemfelkeltő oltási reakció a Diphtheria-Pertussis-Tetanus (DPT) oltások után minden esetben az oltóanyag pertussis komponensének rovására íródott. Tény, hogy a kifejezetten immunogén oltóanyag számos, protektivitásért nem felelős, ezáltal felesleges antigént tartalmazott. Az úgynevezett teljes sejtes, detoxikált baktériumot tartalmazó oltás után az oltási reakció magas lázzal, kifejezett helyi fájdalommal, nem ritkán, az arra hajlamosakban alkalmi konvulzióval járt. Anekdotikus beszámolók és megfigyelések alapján a post hoc, ergo propter hoc egyszerű elvét követve, megmagyarázhatatlan, ismeretlen etiológiájú betegségeket a vakcinációval ok-okozati összefüggésbe

erőltettek. Így lett hosszú évekre a hirtelen csecsemőhalál, az autizmus, súlyos encephalopathiával járó progresszív neurológiai betegségek oka a védőoltás. Hiába, hogy az orvostudomány fejlődésével a korábban ismeretlen eredetű betegségek háttérben a valódi okot már tudjuk – pl. súlyos csecsemőkori mioklonusos epilepszia nem az oltás, hanem egy mutáció következménye –, egy kijelentést visszavonni sokkal hosszabb idő, mint elterjeszteni egy tévhitet. A hagyomány szerint, minden tudományos indokot nélkülözve, bármely neurológiai alapbetegségben vagy oltás után észlelt reakciót követően számos esetben az oltási sort pertussis komponens nélkül folytatták (DiTeFORTE). Abban a pillanatban, hogy a figyelem a fertőzésről az oltási reakcióra terelődött, az oltási hajlandóság azonnal csökkent. Ennek a hatása az epidemiológiai adatokban azonnal látható, az átoltottság csökkenésének következménye a betegség incidenciájának növekedése lesz.

A 90-es évek végétől a világ nagy részén az oltóanyaggyártás fejlesztésének eredményeként sejtmentes, protektív antigéneket tartalmazó acelluláris pertussis komponens (aP) tartalmú védőoltással immunizálnak. Hazánkban 2006. januártól változott meg az oltási rend. A laza bejelentési fegyelem és kevés diagnosztikai kezdeményezés mellett is észlelhető Magyarországon a pertussis időszakos felbukkanása. A transzmisszió forrása családon belül legtöbbször a nagyszülő, szülő, serdülő gyermek, a családi fertőzés áldozata az oltatlan csecsemő.

A Global Pertussis Initiative (GPI) szervezetnek 17 országból 37 tagja fáradozik azon, hogy a pertussis elleni immunizációt egységesítse, magas szinten tartsa, az oltási ajánlást, a diagnosztikai módszereket és a surveillance rendszerét standardokhoz igazítsa.

A szervezet célja az is, hogy nyomon kövessük a baktérium fejlődését, annak érdekében, hogy a ciklikus terjedését megértsük, megakadályozzuk.

A *Bordetella pertussis* egyéb baktériumokhoz képest stabil baktériumnak mondható, genetikai összetételét nem változtatja. A természetben előforduló törzsek és a vakcinatörzsek között genetikai különbség van.

A GPI munkájához hazánk is csatlakozott. A mindennapi gyakorlatban tevékenykedő egészségügyi személyzet segítségével nélkül a járványügyi felmérés, diagnosztika, kezelés egységesítése nem működik. Tudomásul kell vennünk, vannak kórokozók, melyek immunizáció ellenére sem írthatók ki a Föld színéről, a védelemhez ismétlődő oltásokra is szükség van.

Epidemiológiailag összefüggő két esetben a pertussis diagnózisa valószínű, ha a beteg köhögése – gyakran rohamszerű, kínzó, hányással kísért – legalább két hete perzisztál. Az oltási anamnézis ismeretében a diagnózist laboratóriumi vizsgálattal konfirmálni kell. Az újszülöttkori apnoe hátterében mindig eszünkbe kell jusson a számarköhögés! A fiatal gyermekort leszámítva, ne számítsunk a klasszikus, a számár ordításához hasonló, sztkkató jellegű rohamokra! Ha eszünkbe jut a számarköhögés lehetősége, diagnosztikai vizsgálatokat kell kezdeményeznünk! A tünetek alapján egyéb légúti betegségekkel a pertussis gond nélkül összetéveszthető! *B. parapertussis*, *B. bronchoseptica*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus, RSV, parainfluenzavírus, influenzavírus, humán metapneumovírus okozhat elhúzódó köhögést (és a felsorolás biztosan nem teljes!). A differenciáldiagnózishoz szükség van mikrobiológiai vizsgálatra, ehhez mintavétel szükséges.

A klasszikusnak mondható baktériumtenyésztés (köptetés Bordet–Gengou-táptalajra) 85–100% specificitással 70%-os szenzitivitással működik a betegség első hetében! (Kizárólag nagyobb gyermekeken, együttműködő felnőttél alkalmazható.) A hazánkban is standardizált PCR-vizsgálathoz nazofaringeális váladék szükséges, a transzportanyagot fagyaszta kell szállítani. A vizsgálatot több hete tartó panaszok esetén is érdemes kezdeményezni. A vizsgálati módszer szenzitivitása meghaladja a tenyésztés érzékenységét, a specificitás standardok mellett megegyezik (lehetőség van *B. parapertussis* elkülönítő vizsgálatra is). Perzisztáló tünetek 2-3. hetében szerológiai vizsgálatot kell végezni. A konfirmáláshoz azonban az oltott egyénnél szükséges az oltottsági státusz, az utolsó oltás időpontjának ismerete. Az ELISA (Virotech) módszert immunoblot technikával verifikálják, ismételt vérminta vizsgálatával. Pertussistoxin (PT) IgG meghatározás történik. A specifikus IgA, IgM szenzitivitása csekély, így a specifikus IgG szint szignifikáns emelkedése a meghatározó. Hat hónapos kor alatt anyai vérminta nélkül a szerológiai vizsgálat nem értékelhető! Az ismert IgA-hiány közlése, valamint a klinikum ismertetése segítheti a szakember kiértékelő munkáját. Az Országos Epidemiológiai Központban pertussis-diagnosztikai referencialaboratórium működik, ahol személyes konzultációval segítik az anyagbeküldés és mintavétel gyakorlatát.

Ne feledjük, belgyógyászok gyanúját felkeltheti(né) a környezetben lévő tünetes gyermek is!

Konfirmált diagnózis után az időben (egy héten belül) alkalmazott antibiotikumkezeléssel a beteg tünetei enyhülnek. A köhögés perzisztálhat, gyógyulás után bármely felső légúti fertőzés esetén recidiválhatnak a tünetek, de a kórokozó transzmissziója megszűnik. A tünetmentes kontaktok posztexpozíciós antimikrobás profilaxisa a kórokozó továbbterjedését akadályozza meg.

Kezelés nélkül a kórokozó ürítése 3–4, esetenként 6 hétig perzisztál. Első választandó szerként makrolidkezelést (azitromicin 5–7 nap) kell alkalmazni. Egyéves

kor alatti betegnél vagy kontaktnál, illetve a terhesség III. trimeszterében lévő betegnél, avagy kontaktnál, akár 6 hete fennálló tünetek esetén is el kell kezdeni a terápiát. Antibiotikumkezelés mellett 6 éves kor alatti tünetmentes kontakt pertussis immunizációját komplementálni kell (előrehozott oltással). A védőoltást az alapimmunizált, 5 éve DPT-oltásban nem részesült tünetmentes kontaktnak is fel kell ajánlani az antibiotikum-profilaxis mellett.

Antibiotikumkezeléssel, vagy idővel a számarköhögésben szenvedő beteg tünetmentessé válik, a kórokozó ürítése megszűnik. Tartós profilaxis azonban az immunizációs stratégia fenntartásával, kiterjesztésével érhető el. Inkomplett oltási sor közben vagy előtt átvészelt számarköhögés esetén az oltási sort a gyógyulás után be kell fejezni, illetve el kell kezdeni. GPI ajánlása szerint a csecsemők és kisdetek alapimmunizálása mellett az iskoláskorú (hazánkban ez megvalósul) és serdülőkorú gyermekek további oltása, a fiatal felnőttek, időskorúak 5 (10) évente végzett immunizációja a számarköhögés terjedésének tartós megfékezéséhez vezet. A hazai immunizációs terv szerint a közeli jövőben a 11 évesek dt oltását dapT oltás váltaná fel, így a védettség időtartama kitolható.

Nem elérhetetlen cél a fészekimmunitás létrehozása, amikor a szülés előtt végezzük az immunizációt a terhesnél és a családban („fészek”) élő serdülőknél, időseknél.

2008 májusától elérhető az alapimmunizáltak számára emlékeztető oltásként alkalmazható dapT vakcina (Boostrix).

Mivel a jól szervezett vakcinációs stratégiák mellett sem lehetséges a *B. pertussis* teljes eradikációja, a pertussis felismerésének, a transzmisszió megakadályozásának kiemelkedő jelentősége van a veszélyeztetett populáció, az oltatlan csecsemők megbetegedése szempontjából.

Irodalom

1. **Wirsing von König CH, Riffelmann M:** Pertussis: An old disease in new clothes. *Euro Surveill* 2007; **12(9)**: 204-205.
2. **Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N:** Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; **2**: 744-750.
3. **Patriarca, PA, Biellik RJ, Sanden G, Burtsy DG, Mitchell PD, Silverman PR, Davis JP, Manclark CR:** Sensitivity and specificity of clinical case definitions for pertussis. *Am J Publ Health* 1988; **78**: 833-836.
4. **Ramsay ME, Farrington CP, Miller E:** Age-specific efficacy of pertussis vaccine during epidemic and non-epidemic period. *Epidemiol Infect* 1993; **111**: 41-48.
5. **Weerasinghe C, Fernandes A, Bagaria J:** Pertussis. A cluster of linked cases. *Euro Surveill* 2007; **12(9)**: 239-241.
6. http://www.euvac.net/graphics/euvac/trends_pertussis.html
7. **Crowcroft N, Pebody R:** Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006; **376**: 1926-1936.
8. **Mooi F, Greeff S:** The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007; **7**: 614-624.

AZ INZULINREZISZTENCIA CSÖKKENTÉSE OKI TERÁPIÁVAL

Dr. Halmos Tamás

Mazsihisz Szeretetkórház, Budapest

Az inzulinrezisztencia fogalma

Az inzulinrezisztencia fogalmát *Himsworth* határozta meg 1936-ban, aki a diabetes szindrómát két fő csoportra osztotta: inzulinszenzitív és inszenzitív diabetesre.¹ Az inzulinrezisztencia (IR) fogalmának jobb megértése ismereteink bővülésével változott, az állapot definíciója is újabb megfogalmazást nyert.

Eleinte akkor beszéltek IR-ról, ha a beteg két nap alatt 200 E-nél több inzulint igényelt, anélkül, hogy ketoacidózis vagy egyéb ismert rezisztenciát okozó állapot kimutatható lett volna.

Ma e fogalmat nem kötik napi inzulinegységhez, akkor beszélünk IR-ról, ha normális mennyiségű inzulin szubnormális hatást fejt ki.

Az IR mérési módszerei

Az inzulinhatást azóta tudjuk pontos eljárásokkal meghatározni, amióta a vérben inzulint tudunk mérni, s megbízhatóan tudjuk elkülöníteni az endogén, „saját termelésű” és az exogén inzulint.

1. *Perifériás endogén inzulinszint.* Mennyisége IR fennállása esetén növekszik, hiszen a cukoranyagcsere normalizálásához IR esetén több inzulinra van szükség, így a hyperinsulinaemia (HI) – legalábbis jól működő béta-sejtek esetén – jelzi az IR jelenlétét. Inzulint a perifériás vérben az 1950-es évek közepétől tudunk meghatározni, eleinte biológiai módszerekkel, majd a ma is használatos radio-immuno-assay eljárással. Ha a vizsgált egyén már kapott, vagy kap exogén inzulint, akkor az endogén inzulin meghatározás (IRI) nem pontos (keresztreakció miatt), ilyenkor az ekvimolárisan termelődő C-peptid-szintet kell vizsgálni.

2. *Éhomi inzulin/glukóz hányados.* Ha a tört értéke növekszik, az azt jelenti, hogy a mért éhomi vércukorszinthez nagyobb mennyiségű inzulinra van szükség. Ez IR-ra utal.

3. *HOMA* (Homeostatic Model Assesment): Tapasztalati képletből lehet a szervezet inzulinérzékenységét kiszámítani: éhomi IRI (mikroE/ml) × vércukor (mmol/l) /22,5. Minél nagyobb ez a szám (>2,5), annál több inzulint igényel a szervezet az adott vércukorszint eléréséhez. Ezt az eljárást, vagy ennek valamilyen változatát használják leggyakrabban a klinikai gyakorlatban.

4. *Inzulinszuppressziós teszt.* Az eredeti, *Reaven és munkatársai* által az 1970-es évek elején kifejlesztett

módszert később jelentősen egyszerűsítették. Inzulint (50 mE/kg/óra) és glukózt (6 mg/kg) egy időben infundálnak. Az inzulinszintet kb. 100 mE/l-re állítják be, így 90 perces infúzió után egyensúlyi állapot alakul ki. A 90 és 150 perc között mért vércukorértékek átlaga adja az ún. steady state plazmaglukóz (SSPG)-értéket, amely tükrözi az inzulin stimulálta cukorfelhasználás mértékét. Minél nagyobb az SSPG értéke, annál nagyobb az inzulinrezisztencia. A gyakorlatban jól használható, a clamp-vizsgálatokkal jól korreláló eljárás.

5. *Clamp-módszerek.* Az alapelv: Mérjük azt az iv. adott glukózmennyiséget, amely a vércukorszintet tartósan egyensúlyban tartja, miközben folyamatosan inzulint is infundálunk. Az eljárásnak több variációja van, leggyakrabban a hiperinzulinémiás-euglikémiás clamp eljárást alkalmazzuk. Ezek a „clamp”-módszerek pontosak, de időigényesek, ezért általában csak tudományos célra használjuk őket.

Számos egyéb eljárás is ismeretes, ezek általában a fentiek kombinációit jelentik.

Az IR élettani háttere

1. *Prereceptor okok:* Ide ritkább, genetikus kórformák tartoznak, pl. ha a proinzulin-inzulin hasadás nem, vagy csak tökéletlenül megy végbe. Másik lehetséges ok, ha az inzulin fokozott ütemben bomlik.

Ugyancsak ok lehet inzulin antitestek képződése, melyek megkötik az inzulinmolekulákat. Végül ha az inzulinantagonista hormonok egyike-másika túlműködik, pl. Cushing-kórban.

2. *Receptor és posztreceptor szintű IR:* Ezekben a kóros folyamatokban a vázizomzat, a zsírszövet és a máj kóros működése egyaránt szerepet játszhat. Kóros a receptor felépítése, a jelátvitel, stb. A klinikai gyakorlatban ezek alkotják az IR leggyakoribb okait. Az egyes szervek eltérő mértékben felelősek a kialakult IR-ért. Éhomi állapotban elsősorban a máj fokozott cukortermelése utal az IR-ra, míg étkezés utáni állapotban inkább a vázizomzat cukorfelvevő képessége gátolt.²

Újabb derült ki, hogy bizonyos endonukleáris sejtorganellumok is meghatározó szerepet játszanak az IR-ban. Ezek az ún. PPAR-ok (peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok) egy mag-receptor család tagjai, melyek endogén vagy exogén ligandok hatására transzkripció faktorokká alakulnak át, és különböző cél-gének expresszióját szabályozzák. Számos anyag-



Amikor a metformin nem elég,* hasznosítsuk szervezetének saját inzulinját!

- Az Avandamet javítja a szervezet saját inzulinjának felhasználását:^{1,4}
- javítja a β-sejt funkciót^{1,3,5}
- helyreállítja és fenntartja a glikémiás kontrollt.^{1,6}

AVANDAMET[®]
rosiglitazon maleate / metformin HCl

*Maximális tolerálható dózisban szedett metformin esetén

AVANDAMET rövidített alkalmazási előírás
Hatóanyag: 2/500 filmtabletta: 2 mg roziglitazon és 500 mg metformin tablettenként 2/1000 filmtabletta: 2 mg roziglitazon és 1000 mg metformin tablettenként **Terápiás javallatok:** Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen túlsúlyos betegeknek; akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. Hármaskoros orális szulfonilurea-származékkal olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfonilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. **Adagolás és alkalmazás:** A különféle adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatáserősségekben áll rendelkezésre. Az AVANDAMET szokásos kezdő dózisa napl. 4 mg roziglitazon és 2000 mg metformin (2 x 1 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 8 mg roziglitazon és 2000 mg metformin (2 x 1 tbl AVANDAMET 4/1000). Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevételét csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat. **Ellenjavallatok:** Túlzott éhgyomri roziglitazonra, metforminra vagy bármely segédanyagra. Szívlegtelenség vagy a korábbi anamnézisében előforduló szívlegtelenség (NYHA I-IV fokozat) akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI), Szív- vagy légzési elégtelenség, közel múltban lezajlott szívinfarktus, shock, májkezelés. Akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus. Diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma. Veseelégtelenség vagy krónikus veseműködés, pl. > 135 μmol/l szérum 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, jochtartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása. Szoptatás. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** **Térsavas acidosis:** Metforminnal kezelt betegeknél a térsavas acidosis incidenciája csökkenthető és meg kell mérni vérvétellel az egyéb rizikófaktorkokat, mint a rossz kontrollált diabetes, ketosis, tartós koplálás, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely hipoxiával járó állapot. **Veseműködés:** Mivel a metformin a vese útján ürül, a szérum kreatinin szinteket rendszeresen kell ellenőrizni: legalább évente egyszer normális veseműködés esetén; évente legalább 2-4-szer azoknál, akiknél a szérum kreatinin szint a normál érték felüléteket mutat. Az idős betegeknél **Folyadékretenció és szívlegtelenség:** A folyadékretenció jeleit és tüneteit, köztük a súlygyarapodást figyelni kell. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor. **Kombináció inzulinnal:** Mind az inzulin, mind a roziglitazon folyadékretencióval jár. A már beállított roziglitazon dóziséhez csak kis mértékben esetenként és szoros ellenőrzés mellett lehet a inzulin dózist csökkenteni. Elővigyázatossággal roziglitazon alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott. **Acut coronaria szindróma (ACS):** Roziglitazon-karrelés nem kezdhető el acut coronaria esemény felhárítására, és azt fel kell függeszteni az acut fázis idejére. **A májenzym értékek emelkedése:** Az AVANDAMET terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akiknél a májenzym értékek emelkedtek (az ALT a normál tartomány felüléteket mutat), vagy valamilyen más májbetegségre utaló tünetek vannak. Amennyiben az ALT értékek az AVANDAMET terápia alatt a normál tartomány felüléteket mutatják, azok háromszorosa fölé emelkednek (nem mérési hibával), úgy a terápia félbe kell szakítani. **Csonttörés:** A csonttörések kockázatára gondolni kell a roziglitazonnal kezelt betegeknél, különösen a nőbetegeknél hosszantartó kezelés során. **Jodtartalmú kontrasztanyag adása:** A metformin hatóanyag miatt az AVANDAMET-et le kell állítani jodtartalmú kontrasztanyag adása előtt és csak 48 órával később szabad visszaállítani. **Roziglitazon alkalmazása:** A roziglitazon csak macula ödéma kialakulásáról számoltat be, ezért a látásélesség ellenőrzése szemészeti kivizsgálás javasolt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Anémia, hypoglykaemia, hypercholesterinaemia, súlygyarapodás, anorexia, flatulencia, hányinger, hasmenés, hasi fájdalom, átvágytatás, hányás, székrekedés, edéma, szívlegtelenség, cardialis ischaemia, csonttörés, ritkán májenzym emelkedés, fémis íz érzése. Térsavas acidosis nagyon ritka (0,03 eset / 1000 betegév). **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 A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2008. március

Az Avandamet térítési díja EÜ. tér. köt. 70%-os támogatással:			
	Bruttó fogyasztói ár	Támogatás mértéke	Beteg térítési díj
Avandamet 2 mg / 500 mg (56x)	6 300 Ft	4 410 Ft	1 890 Ft
Avandamet 2 mg / 1000 mg (56x)	7 453 Ft	5 217 Ft	2 236 Ft
Avandamet 4 mg / 1000 mg (56x)	11 709 Ft	8 196 Ft	3 513 Ft

Felírással jogosult: Dokumentált 2-es típusú diabeteses betegek részére (NHO, E11), amennyiben diétával, testsúly csökkentéssel, életmódváltással és metforminnal történő kezeléssel megfelelő vércukor-anyagcsere-háztartás (HbA_{1c} < 7,0%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva (kombinációs készítmény önmagában is teljesíti a kritériumot), vagy metformin-metformin, metformin-kombinációk esetén szulfonilureával kombinálva (kombinációs készítmény önmagában is teljesíti a kritériumot) a betegorvos szakorvos vagy diabetológiai szakorvos, vagy gyógyszerésztől, illetve a javaslat keltétől számított 1 évig – a háziorvos.

Referenciák: 1. Avandamet alkalmazási előírás, 2008. március. 2. Avandia alkalmazási előírás, 2006. március. 3. Jones TA et al. Diab Obes Metab 2003; 5: 163-170. 4. Fonseca V et al. JAMA 2000; 283(13): 1695-1702. 5. Bailey CJ et al. Clin Ther 2005; 27(10): 1548-1561. 6. Rosak C et al. Int J Clin Pract 2005; 59(10): 1131-1136.

csere-, vaszkuláris, gyulladáshoz vezető folyamatot szabályoznak, több alcsoportjuk ismeretes. Így a PPAR-gamma aktivitás javítja az inzulin-receptor jelátvitel útját, gátolja egyes gyulladáshoz vezető citokinek szabaddá válását, előnyösen befolyásolja a zsírszövet átépülését, azaz csökkenti az IR-t. Ezeknek a biokémiai folyamatoknak a megismerése egyes gyógyszerek hatásának jobb megértését is biztosította.³

Inzulinrezisztenciával járó állapotok

Heveny IR-val járó állapotok:

1. diabeteses hiperglikémiás ketoacidózis;
2. súlyos szorongás-szituációk, miokardiális infarctus, műtétek, súlyos fertőzések.

Idült IR-val járó metabolikus állapotok:

1. hasi viszcerális elhízás,
2. metabolikus szindróma/2-es típusú diabetes (T2DM),
3. dyslipidaemia.

Nem közvetlenül cukoranyagcsere-zavarral járó állapotok:

1. depresszió, antidepresszánsok szedése;
2. Alzheimer-kór;
3. alvási apnoe;
4. nem-alkoholos zsírmáj, steatohepatitis;
5. egyes malignus tumorok (kolorektális, emlő, máj stb.);
6. hipertonia.

Az IR speciális megjelenési alakja

A metabolikus szindróma fogalma

Reaven fogalmazta meg éppen 20 éve, hogy addig látványosan szerteágazó vaszkuláris és metabolikus tünetek között kauzális összekötő kapocs van, mely szerinte az IR/HI kettőse lenne. Ő ezen molekulárbiológiai „hibára” vezette vissza a szindróma valamennyi kóros tünetét, jelesül a zsír- és cukoranyagcsere-zavart, a hypertoniát, a hasi elhízást. A tünetegyüttes népegészségügyi jelentőségét – Reaven szerint – az a tény jelenti, hogy a szindróma halmozott kockázati tényezőket jelent halálos szív- és érrendszeri katasztrófaállapotok kialakulásához. Bár a szindróma felfogása, definíciója, komponensei körül világszerte hatalmas vita bontakozott ki, és újabban a szindróma egységét is kétségbe vonták, két tény megmaradt:

1. A szindróma meghatározó tüneteit hordozók a felnőtt lakosságban hazánkban is kb. 20%-os gyakorisággal jelen vannak.
2. A tünetegyüttes reprezentánsai fokozottan veszélyeztetettek kardiovaszkuláris szövődményekre.

A szindróma kritériumrendszerét az egyes tudományos társaságok némileg eltérően állapították meg, de az IR-t általában ma is meghatározónak ismerik el.⁵

Az inzulinrezisztencia fogalmának átértékelődése

Régebben az IR-t kizárólag a diabetes, később a metabolikus szindróma vonatkozásában vizsgálták. Kiderült, hogy számos egyéb állapotban is jelen van, (lásd előbbieken!), jóllehet kóros szerepe még tisztázásra vár. Úgy tűnik, hogy számos civilizációs betegség (egyik) molekulárbiológiai alapját képezi.

Az inzulinrezisztencia csökkentése

Az IR csökkentése már régóta egyik célja a T2DM kezelésének. A túlsúlyos cukorbeteg, akik a metabolikus szindróma talaján váltak idővel diabetesessé, általában inzulinrezisztensek. Kiderült, hogy az intenzív testmozgás, együtt a kalória-, zsírszegény, kortormentes étrenddel, nem csak a túlsúly csökkentését eredményezi, hanem az inzulin iránti érzékenység növelésével a cukor- (és zsír-) anyagcsere javulását is okozza. Sajnálatos, hogy a kizárólagos alapvető életmódi/diétás változtatás csak korlátozottan eredményes a hazai populációban, ezért legtöbb esetben gyógyszeres kezelést (is) indokolt bevezetni.⁶ Ezek az IR-t csökkentő gyógyszerek javítják az anyagcsere-állapotot, egyúttal ez a kezelés bizonyos értelemben oki terápiát is jelent.

Gyógyszeres kezelés

Az antihyperglykémiai antidiabetikumok közül a közel 50 éve ismert biguanidok, jelesül a metformin bizonyítottan csökkenti az IR-t, számos egyéb kedvező metabolikus hatása mellett. Ma általában ezt a készítményt adjuk első szerként túlsúlyos T2DM-ban.

Mintegy 20 éve került sor az antidiabetikumok újabb csoportjának bevezetésére. A tiazolidindionok közül a Troglitazon sikeresnek bizonyult az IR csökkentésében, a diabetes kezelésében. Sajnos több évi felhasználás után derült ki, hogy szedése során több halálos májelégtelenség fordult elő, emiatt a szert kivonták a forgalomból. Ma két hatásos glitazonvegyület van a piacon, egyikük, a rosiglitazon hazánkban is régóta kapható, mind önállóan, mind metforminnal, ill. glimepiriddel kombinálva (Avandia, Avandamet, Avandaglim). (A másik glitazon az Actos, e sorok írásakor még nem írható fel.) E készítmények a PPAR-gamma aktiválása révén csökkentik az IR-t, emellett gyulladásgátló hatásuk is van.

IR csökkentése diabetesben

Számos klinikai tanulmányt végeztek mind a két glitazonnal. A pioglitazonnal a Pro-Active vizsgálat foglalkozott. IR-t csökkentő hatása bizonyított, emellett növeli a HDL-koleszterin-szintet, csökkenti a szérumtrigliceridet. A rosiglitazon hasonlóan eredményesen növeli az inzulinszenzitivitást, csökkenti mind az éhomi, mind a posztprandialis vércukor szintjét.

A glitazonok eddig a leghatásosabb inzulin-érzékenyítők, ideális készítménynek tűnnek a kifejezett IR-val járó, túlsúlyos T2DM-ban. Két nagy epidemiológiai tanulmány, nevezetesen a DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication)⁷ és az ADOPT (Diabetes Outcome Progression Trial)⁸ foglalkozott a szer hatásaival és biztonságosságával. A DREAM rövid távon a szívinfarctus előfordulásának kockázatát mérsékelten emelkedettnek találta, míg hosszabb távon a kardiovaszkuláris események nem mutattak szaporodást. Az ADOPT-vizsgálatban a nők alsó végtagi csonttöréseinek száma a metformint, ill. glibenklamidot szedőkhöz képest szignifikánsan, de csekély mértékben megszorodott. A testsúlynövekedés, oedema-készség és így a balszív-terhelés kezdettől fogva ismert mellékhatásnak számított, ezért már kardiális dekompenzáció korai stádiumában (NYHA I-IV) is ellenjavallt volt a szer adása. Ugyanezért Európában sokáig tilos volt a szert inzulinkezeléssel együtt adagolni. (ma bizonyos kautélák mellett erre van lehetőség). A szer biztonságosságába vetett bizalmat átmenetileg *Nissen és Wolsky* elhíresült közleménye ingatta meg.⁹ Ebben a szerzők azt találták metaanalízisek kapcsán, hogy a szer növelte a miokardiális infarctus kialakulásának kockázatát, placebóval összehasonlítva. A cikk konklúzióival mind az FDA, mind az EMEA részletesen foglalkozott. Jelenleg mind Amerikában, mind Európában lehet a glitazonokat felírni, de szigorúan ügyelni kell az esetleges mellékhatások fellépésének lehetőségére. Így ha az anamnézisben szívinfarctus, stent vagy bypass-műtét, anginás panaszok szerepelnek, vagy a beteg a NYHA I-IV. stádiumába tartozó szívbeteg, tilos a szert adni. A készítmény(ek) további risk/benefit egyensúlyát a jelenleg is zajló epidemiológiai vizsgálatok eredményei hivatottak tisztázni (ACCORD, BARI, VADT, APPROACH, RECORD).

Nyitott kérdés, vajon a glitazonok képesek-e a halálos szív- és érrendszeri szövödmények kialakulását megakadályozni vagy jelentősen késleltetni? Némi ellentmondás észlelhető ebben a kérdésben, hiszen egyes esetekben a szer növeli a szívinfarctus előfordulási gyakoriságát, más adatok szerint éppen megakadályozza az ateroszklerotikus folyamat kialakulását.¹⁰ Utóbbi hatás lenne a szer patomechanizmusa alapján a logikus?! Az APPROACH vizsgálat eredménye intravaszkuláris ultrahanganalízissel (IVUS) erre kíván választ adni.

Ugyancsak nem tisztázott, vajon a tiazolidindionok képesek-e megakadályozni a T2DM kialakulását praediabetesből, metabolikus szindrómából? A DREAM vizsgálatban rosiglitazon adása – szemben a ramipril adásával – szignifikánsan gátolta a T2DM kialakulását a kóros glukóztolerancia állapotából.

Legújabbban sikeres állatkísérletek folytak kettős (delta/gamma) PPAR-agonistákkal, a glitazárokkal. Sajnos a humán kísérleteket átmenetileg fel kellett függeszteni, mert e készítmények állatkísérletekben onkogén hatással is rendelkeztek.

Érdekes és feszítő kérdés, vajon nem anyagcsere-betegségekben hatásosak-e a glitazonok? Így Alzheimer-kórban a pioglitazont eredményesnek találták a kognitív funkció javításában. Kolorektális carcinómában az IR mércéjéül szolgáló C-peptid-szintet vizsgálták a Harvard egyetem kutatói. Összehasonlítva daganatmentes egyénektől vett vérmintával, az IR-ra utaló C-peptid-szintet szignifikánsan magasabbnak találták. Metformin, glitazonok hatásosnak bizonyultak a folyamat progressziójának megállításában.¹¹ Nem-alkoholos zsírmájban, és steatohepatitisben szintén jó eredménnyel próbálták ki a rosiglitazont. Lehetséges, hogy az IR patológiás szerepe túlnő a kizárólag anyagcsere-betegségeken, így az IR csökkentése még kiemeltebb figyelmet érdemel. Mind a mai napig nem tudjuk, hogy az IR kialakulásáért milyen mértékben felelősek genetikai és milyen mértékben környezeti (életmódi, elhízás) tényezők. Kétségtelen, hogy a civilizációs ártalmakkal együtt került az orvosi figyelem gyújtópontjába. Mai felfogásunk szerint e rezisztencia csökkentése a hatásos – holisztikus – kezelés egyik fontos eszköze, kiemelt népegészségügyi probléma.

Irodalom

1. **Himsworth HP:** Diabetes mellitus. A differentiation into insulin sensitive and insulin non-sensitive types. *Lancet* 1936; **1:** 127-130.
2. **Halmos T, Kautzky L, Suba I:** Metabolikus Szindróma. *Medicina*, 2005; 113-141.
3. **Winkler G, Palik É, Salamon F és mtsai:** A PPAR-rendszer és klinikai jelentősége. *Diabetol Hung* 2003; **11:** 153-164.
4. **Reaven GR:** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37:** 1595-1607.
5. **Halmos T, Jermendy Gy:** Metabolikus X Szindróma az ezredfordulón. (elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők). *Orv Hetil*, 2000; **141:** 2701-2710.
6. **Halmos T, Suba I, Kautzky L:** Follow-up results in an outpatient clinic, according to the patients compliance in metabolic syndrome (success and fiasco). *Diab Res Clin Pract* 2000; **50 (Suppl 1):** S111.
7. **The DREAM Trial Investigators:** Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; **368:** 1096-1105.
8. **Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.:** Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; **355:** 2427-2443.
9. **Nissen SE, Wolsky K:** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; **356:** 2457-2471.
10. **Mersmann J, Tran J, Zacharowski PA, et al.:** Rosiglitazone is cardioprotective in murine model of myocardial I/R. *Shock* 2008; **30:** 64-68.
11. **Halmos T, Suba I:** A metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes rosszindulatú daganatra hajlamosító állapotok. *Magyar Tudomány* 2008; **5:** 576-586.

HAZAI REZISZTENCIAVISZONYOK, ÉS AMI EBBŐL KÖVETKEZIK

Dr. Székely Éva

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

A bakteriális infekciók empirikus kezelésében, amelyet, hogy tudjuk, a kórképet mely kórokozók hozzák létre, elengedhetetlenül szükséges ismerni az adott baktériumok antibiotikumokkal szembeni érzékenységi adatait is. A baktériumok egyes antibiotikumokkal szemben „született”, primer rezisztenciával rendelkeznek, ezek ismerete is nélkülözhetetlen, de nem változik, míg a szerzett rezisztencia a földrajzi helytől függően és időben is igen változó képet mutat. Ezért nélkülözhetetlen, hogy ezeket az adatokat időben folyamatosan kövessük, szükség esetén az empirikus antibiotikumkezelésre szóló ajánlásokat megváltoztassuk a helyi, magyar adatoknak megfelelően, illetve nozokomiális infekciók esetén az adott kórházi viszonyok figyelembevételével.

Előadásomban a három leggyakoribb infekció – a légúti, bőr-lágyrész és húgyúti infekciók – legfontosabb kórokozóinak hazai érzékenységi adatait ismertetem. Az adatokat az Országos Epidemiológiai Központ honlapján található, igen nagy számú vizsgálati anyagot feldolgozó táblázatok segítségével mutatom be, annak hangsúlyozásával, hogy az adatok egy kisebb földrajzi egységre, különösen egy adott kórházra vonatkozóan nem jelentenek egyértelmű támpontot, illetve, hogy nem ismerjük azt a klinikumot, melynek során a baktérium (nem feltétlenül kórokozó) kitenyésztett.

Az otthon szerzett pneumonia leggyakoribb, és egyik legveszélyesebb kórokozója a *Streptococcus pneumoniae*. A baktérium a penicillin bevezetésekor azzal szemben igen kis koncentrációnál is érzékenységet mutatott. Ez az érzékenység azonban az évek folyamán jelentősen csökkent, aminek oka a kórokozó penicillin-kötő fehérjéjének (PBP) megváltozása. A receptorváltozás a kórokozót a különböző béta-laktám antibiotikumokkal szemben különböző mértékben teszi ellenállóvá. Az évek folyamán bebizonyosodott, hogy kismértékű rezisztencia, a minimális gátló-koncentráció (MIC) mérsékelt emelkedése a béta-laktám antibiotikum megfelelő szöveti koncentrációjának elérésével, tehát megfelelően nagy dózisban való alkalmazásával kivédhető. A gyakorlatban a magyar adatok alapján azt látjuk, hogy a penicillinnel szembeni rezisztencia aránya ugyan magas – ezért ma már penicillint pneumonia kezelésére nem használhatunk –, de az amoxicillinnel szembeni rezisztencia alig több mint 10%, a 2. generációs kefalosporin, a cefuroxim rezisztenciája 10% alatt marad, így enyhe, közepes súlyos infekciókban, megfelelő dózisban ezek

biztonsággal alkalmazhatók. A 3. generációs kefalosporinokkal, ceftriaxon/cefotaximmal szembeni rezisztencia néhány százalék, a karbapenemekkel szemben elhanyagolható, így ezek súlyos, életveszélyes infekciókban is javasolt gyógyszerek, ha *S. pneumoniae* is felmerül mint feltételezett kórokozó.

A makrolidokkal szemben többféle rezisztencia-mechanizmust is ismerünk a *S. pneumoniae*-ban, ezek közül a receptor metilációjával járó, dózisemeléssel nem korrigálható rezisztencia az, mely Magyarországon a legfontosabb, 90%-ban ez a típusú rezisztencia mutatható ki. A rezisztencia az összes makrolid antibiotikumra egyformán vonatkozik, függetlenül attól, hogy régi vagy modern származékról van szó. Ezen túlmenően ez a rezisztencia-mechanizmus a klindamicinnel szembeni rezisztenciát is biztosítja. Magyarországon a *S. pneumoniae* 40%-ot meghaladó mértékben rezisztens a makrolid antibiotikumokkal szemben, a fentiek alapján kb. 36%-a a klindamicinnel szemben is. Ez azt jelenti, hogy amennyiben egy infekciós kórkép kórokozójaként *S. pneumoniae* kóroki szerepe felmerül, makrolid (klindamicin) adása még enyhe infekció esetében sem javasolható.

Magyarországon a légúti fluorokinolonokkal (levofloxacin, moxifloxacin) szembeni rezisztenciája a *S. pneumoniae*-nak még elhanyagolható, itt arra kell kitérni, hogy a 2. generációs fluorokinolonok (ciprofloxacin, ofloxacin) nem megdöntött használata milyen károkat okozhat. A kinolonokkal szembeni rezisztenciát pontmutáció révén kialakult receptormegváltozás okozza, mely mutáció spon-tán is bekövetkezik. Relatív alacsony, a kórokozó MIC-értékének csak 2–4-szeresét elérő koncentrációjú kinolon jelenlétében ez a mutáció lényegesen gyakoribbá válik, a rezisztencia akár kezelés közben kialakulhat, klinikai kudarcot is okozva. Ráadásul a receptor megváltozása a többi, hatékonyabb kinolon esetében is a MIC-érték növekedéséhez vezet, elősegítve, hogy többszörös mutációk révén már ezekkel szemben is rezisztencia alakuljon ki. Tehát, bár *in vitro* a 2. generációs fluorokinolonok hatékonyaknak mutatkozhatnak a *S. pneumoniae*-val szemben, adásuk hangsúlyozottan nem ajánlott.

A bőr-lágyrész infekciók leggyakoribb kórokozói a *Streptococcus pyogenes* és a *Staphylococcus aureus*.

A *S. pyogenes* azon ritka kórokozók közé tartozik, mely teljes egészében megőrizte érzékenységét a penicillinnel szemben, és bár a mikrobiológiai leleteken

nem szokott szerepelni – mivel evidens –, az összes béta-laktámmal szemben. Tekintettel arra, hogy számos *in vitro* bizonyíték van arra, hogy a kórokozóval szemben a penicillin a leghatékonyabb, és többzetes betegcsoporton bizonyított, hogy a poszt-streptokokkális betegségeket a penicillin kivédi, a mai napig a penicillin az első választandó gyógyszer a *S. pyogenes* infekciók kezelésében. Sajnálatos módon, párhuzamosan a makrolid antibiotikumok egyre nagyobb mértékű fogyasztásával, a *S. pyogenes* makrolid rezisztenciája az elmúlt években jelentősen növekedett, jelenleg meghaladja már a 10%-ot, a fentiek értelmében ugyanez vonatkozik a klindamicinre is. Így súlyos, *S. pyogenes* okozta infekciókban ez utóbbi gyógyszerek empirikus alkalmazása már nem javasolható. (Kivétel a streptococcus toxikus sokk szindróma, melynek kezelési protokolljában a klindamicin szerepel, a penicillinnel kombinálva.) A fluorokinolonok vonatkozásában ugyanez áll, mint a *S. pneumoniae* esetén, a 2. generációsok adása nem javasolt!

A *S. aureus* a penicillin bevezetése óta csaknem teljesen elvesztette azzal szembeni érzékenységét, az általa termelt penicillináz enzim a penicillint (és ezzel együtt az ampicillint, az amoxicillint, a piperacillint) bontja. A penicillin hatékonyságával e kórokozó esetében nem számolhatunk. A referenciaantibiotikum az oxacillin (régábban meticillin), mellyel szemben ha a kórokozó érzékeny, akkor érzékeny a béta-laktamáz-gátlóval kombinált penicillinekre, kefalosporinokra, karbapenemekre (béta-laktámok), bár a 3. generációs kefalosporinok közül elsősorban a cefoperazon és ceftazidim *in vivo* hatékonysága nem megfelelő. A *S. aureus* törzsek oxacillinnel szembeni rezisztenciája igen eltérő, otthon kialakult, nem komplikált infekciókban kb. 5%, míg a kórházban kezelt betegekben 30% feletti is lehet. Az oxacillinnel szemben rezisztens *S. aureus* törzsek (MRSA) olyan PBP-molekulát tartalmaznak, mely az összes béta-laktám antibiotikummal szemben rezisztenciát okoz, és ezen törzsek esetében számolni kell azzal, hogy más antibiotikum-csoportba tartozó gyógyszerek sem hatékonyak (ciprofloxacín-, eritromicin-, klindamicin-érzékenység 10% alatt). Ezekkel a törzsekkel szemben ma Magyarországon a glikopeptid antibiotikumok (vankomicin, teicoplanin) egyelőre 100%-ban hatékonyak. Az oxacillinnel szemben érzékeny *S. aureus* esetében a fluorokinolonok *in vitro* jó hatékonyságot mutatnak, de a streptococcusok-

nál leírtak miatt adásuk semmiképpen nem elsőként választandó *S. aureus* okozta bőr-lágyrész infekciók esetén. A makrolidokkal és klindamicinnel szembeni rezisztencia itt is együtt mozog, 15% körül van, súlyos infekciók empirikus kezelésében adásuk megfontolandó.

A húgyúti infekciók kórokozói között a leggyakrabban előforduló és ezért a legfontosabb *E. coli* rezisztenciájának alakulásáról szeretnék még szót ejteni, anélkül, hogy a rezisztencia-mechanismusok részleteibe mennék annak sokrétűsége és bonyolultsága miatt. Évek óta ismert, hogy az ampicillin/amoxicillinnel és az 1. generációs kefalosporinokkal szembeni rezisztencia nagy, közel 50%-os, így ezek empirikus kezelésre nem alkalmasak. Ismert az is, hogy a cotrimoxazol-rezisztencia is 20% felett van már évek óta, így empirikus kezelésben adása nagyon megfontolandó még enyhe esetekben is, súlyos esetekben nem javasolható. Ami jelentős változás, hogy évek óta megfigyelhető az *E. coli* amoxicillin/klavulánsavval és a fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciájának növekedése, a 10 évvel ezelőtti néhány százalékról a rezisztencia jelenleg mindkét antibiotikum esetében 15% körül van. Súlyos infekció empirikus kezelésében megfelelő hatékonyságot (95% feletti érzékenységet) csak a piperacillin/tazobaktámtól, a 3., 4., generációs kefalosporinoktól, karbapenemektől, aminoglikozidoktól várhatunk. Hangsúlyoznom kell azonban, hogy ezek az adatok a különböző helyen, illetve különböző kórképből származó mintákban jelentősen különbözhetnek. Példának álljon itt, hogy az OEK adatai alapján, ha a minta, amiből az *E. coli* kitenyésztett, intenzív osztályról származott, akkor a fenti 95%-os kritériumnak már csak a karbapenemek, és az aminoglikozidok közül is csak az amikacin felelnek meg.

Ezen utolsó mondat kapcsán szeretném felhívni a figyelmet arra, hogy hiányoznak a jól szervezett, feldolgozott vizsgálatok annak tekintetében, hogy a különböző kórképekben hogy alakul a kórokozók antibiotikumokkal szembeni érzékenysége, illetve talán még nagyobb hiány, hogy egy-egy kórházra vonatkozóan sincsenek kellően megbízható adatok a nozokomiális infekciók empirikus kezelhetőségére vonatkozóan. Az első lépés ezen adatok megszerzéséhez természetesen a megfelelő mennyiségben és minőségben elvégzett mikrobiológiai vizsgálat lenne!

SÚLYOS INFEKCIÓK ANTIBIOTIKUMKEZELÉSE

Dr. Ludwig Endre

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, SE, II Belgyógyászati Klinika
Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

Az elmúlt tíz évben a szepszist okozó súlyos infekciók antimikrobás kezelésének alapelvei kikristályosodtak. Ezek az alapelvek ma már kiterjedt, megfelelő súlyú klinikai vizsgálatokon alapulnak, és bár természetesen még vannak vitatható részletkérdések, a kezelés fő vonalait alkotó megközelítések érvényességével aligha lehet vitatkozni. Ezek ismerete és betartása azért is fontos, mert az utóbbi 10 évben a polirezisztens baktériumok által okozott infekciók száma folyamatosan növekszik, ami egyre nehezebbé teszi a szintén egyre nagyobb számú polimorbid és/vagy csökkent immunitású beteg kezelését. Alkalmazásuk nem megkerülhető, mert be nem tartásuk a súlyos szepszisben, septicus sokkban szenvedők halálózását dokumentálhatóan mintegy 20%-kal növeli. Nyilván ez indokolta, hogy a szepszis kezelésével foglalkozó legújabb nemzetközi ajánlásban is megfogalmazást nyerjenek.²

Az antimikrobás terápia a szepszis kezelésének alapvető eleme, hisz a szepszis kiváltója infekció. Ugyanakkor világosan kell látni, hogy az antimikrobás gyógyszerek nem a szepszis patofiziológiájára hatnak (amit leegyszerűsítve a szervezet válaszreakciójának tekinthetünk), hanem a szepszist kiváltó infekcióra. Nyilvánvalóan minél később kapja meg a beteg a szükséges antimikrobás kezelést, annál rosszabbak a túlélés esélyei.

A szepszist okozó infekciók kezelésével kapcsolatban a következő alapelveket/szemponyokat kell szem előtt tartani.

1. A szepszis progressziójával a halálozás valószínűsége nő

Míg az első fázisban (szepszis) a halálozási arány 10–15%, ez súlyos szepszisben a szervi elégtelenségek megjelenésével 20–30%-ra növekszik, és septicus sokkban eléri a 40–50%-ot. A klinikai vizsgálatok szerint ebben annak is nagy a szerepe, hogy a beteg mikor kapja meg az első dózis hatékony antibiotikumot. Természetesen a súlyos szepszis korai felismerése és a beteg intenzív osztályra helyezése nélkülözhetetlen a kezelésben.

2. A kezdeti inadekvát antimikrobás kezelés 20–30%-kal növeli a halálozás valószínűségét

Ezt számos közlemény bizonyítja. *Valles és mtsai*⁹ vizsgálatai szerint szepszisben és súlyos sepszisben 18,

illetve 32%, septicus sokkban 41, illetve 72% a halálozás attól függően, hogy a mikrobiológiai vizsgálatok szerint a kórokozó érzékeny vagy rezisztens volt az alkalmazott antibiotikumra. Lényegében hasonló arányú volt a hatékony, illetve hatástalan kezdő terápia közti különbség a halálozásban a többi vizsgálatban, így bacteriaemiában, kritikus állapotú betegekben vagy lélegeztetett betegek pneumoniájában,^{3,4,5} illetve invazív gombainfekciókban.⁷ A kezdő antibiotikumterápia minősége fontos a sebészeti intervenciót igénylő infekciós kórképekben is, pl. appendicitisben vagy szekunder peritonitisben, így például egy vizsgálat eredményei szerint a fenti kórképekben alkalmazott adekvát antibiotikumkezelés 78,6, inadekvát kezeléssel 53,4%-ban vezetett a primer terápia sikeréhez.

3. Az adekvát antimikrobás terápia bevezetésének késése is rontja a túlélés esélyeit

*Iregui és mtsai*⁴ retrospektív analízissel arra kerestek választ, hogy lélegeztetett betegekben fellépő pneumonia esetén befolyásolja-e az egyébként hatékony antibiotikumterápia bevezetésének időpontja a túlélést. Felmérésük szerint a diagnózis megállapítása után 24 órán belül elkezdett kezeléshez képest a későbbi terápiakezdet közel 30%-kal növeli a halálozást. Ugyanez bizonyítható invazív candida-infekciók esetében. Megdöbbentő eredményeket közöltek *Kumar és mtsai*⁶ septicus sokkot okozó infekciók kezelésével kapcsolatban: a hypotensio kialakulása után a halálozás valószínűsége minden egyes órában 7,6%-kal nő az antibiotikumterápia bevezetésének késésével.

Egyértelműen leszögezhető, hogy a súlyos infekció éppen olyan időfaktoros megbetegedés, mint például az akut coronaria szindróma, a késlekedés a beteg kárára válik. Az említett nemzetközi állásfoglalás² ennek megfelelően erős ajánlásként fogadja el, hogy az antibiotikumterápiát a súlyos szepszis, septicus sokk diagnózis megállapítása után 1 órán belül meg kell kezdeni.

4. A kezdeti inadekvát terápia későbbi korrigálása nem állítja vissza az elrontott túlélési esélyt

Súlyos infekciók kezelésekor a kimenetelt a kezdő empirikus terápia minősége határozza meg. Ezt jól példázza *Rello és mtsai*⁸ súlyos, intenzív osztályos ellá-

tást igénylő, otthon szerzett pneumonia kezelésével kapcsolatos vizsgálata. Az intenzív osztályra bekerülő betegeknel bronchoszkópiás mintavétel történt az empirikus antibiotikumterápia megkezdése előtt. A kezelést a 2.-3. napra megérkező tenyésztési eredmények alapján, szükség esetén korrigálták, de ez már a halálozás arányát nem befolyásolta.

Az összes eddigi megfigyelésből az következik, hogy súlyos infekciókban a kezdő empirikus terápiának kell hatékonynak lenni. Természetesen ahhoz, hogy meg tudjuk határozni az optimális empirikus terápiát, ismerni kell a lokális kórokozóspektrumot és rezisztenciaviszonyokat, ez pedig mintavételek nélkül lehetetlen. A tenyésztési eredmények rendszeres analízise alapján kell tehát megszabni az empirikus terápiát. Az adott beteg esetében a terápia kezdetkor levett tenyésztés eredménye segíthet a kezdeti terápia leépítésében/egyszerűsítésében.

5. A súlyos infekciókban gyakori baktériumok magas rezisztenciája miatt sokszor kombinációk alkalmazására kényszerülünk

Különösen a nozokomiális infekciókban gyakori kórokozók rezisztenciája az elérhető antibiotikumokkal szemben jelentősen növekszik, ez ma már vonatkozik gyakorlatilag az összes bélbaktériumra (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp*) és az úgynevezett nem-fermentálókra, mint a *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Nő az MRSA-infekciók gyakorisága is. A jelenlegi álláspont szerint súlyos infekciók kezelésekor olyan antibiotikumterápiát kell biztosítani, ami legalább 95%-os valószínűséggel hatékony a lokális rezisztenciavizsgálati eredmények alapján. Ezt az elvet szem előtt tartva, csak kombináció alkalmazásával tudjuk biztosítani az elvárt hatékonyságot, például egy feltételezett *P. aeruginosa* infekcióban, miután ma már nincs egyetlen olyan antibiotikum sem, ami 85–90%-os valószínűséggel hatékony lenne ellene. Hasonlóan kombinációt kell alkalmazni olyan esetekben is, amelyekben egy antibiotikummal nem tudjuk lefedni a feltehetően polirezisztens, teljes kórokozóspektrumot. Tehát a rezisztenciaviszonyok romlása kényszerít bennünket kombináció alkalmazására, amit a tenyésztési eredmények megérkezése után adott esetben egyszerűsíteni lehet és kell.

6. Az antibiotikumok farmakodinámiás szempontból optimális alkalmazása javítja az antibakteriális terápia hatékonyságát és csökkenti a rezisztencia kialakulásának valószínűségét

Az antibiotikumcsoportok farmakodinámiás hatása különböző. A béta-laktámok esetében úgynevezett időfüggő dinámiás hatással számolhatunk, az antibakteriális hatás attól függ, hogy a dozírozási intervallumon belül mennyire tartósan tudunk MIC-nél

magasabb antibiotikumkoncentrációt biztosítani az infekció helyén. Ezért súlyos infekciókban a béta-laktámok teljes napi dózist több részre elosztva, vagy tartós infúzióban vagy folyamatos infúzióban célszerű alkalmazni. Az aminoglikozidok antibakteriális hatása koncentrációfüggő, az optimális hatás akkor érhető el, ha az antibiotikum csúscsökkentője legalább 8–10-szer meghaladja a kórokozó MIC-ét. Ezt csak akkor tudjuk biztosítani, ha a testsúlyra és vese-funkcióra számított teljes napi dózist egy alkalommal, rövid infúzióban adjuk be. A flurokinolonok esetében mind a csúscsökkentője, mind a tartósan magas, MIC feletti koncentráció lényeges, ezért súlyos infekcióban a megengedett legnagyobb napi dózis alkalmazása indokolt. A farmakodinámiás elvek betartása jobb klinikai eredményekhez, kevesebb mellékhatáshoz, kisebb rezisztenciaindukáláshoz és kisebb kezelési költséghez vezet.

7. Az antibiotikumterápia alkalmazásának időtartamát a lehető legrövidebbre kell csökkenteni

Kontrollált klinikai vizsgálatok alapján¹ egy kezelésre jól reagáló akut infekció kezelésének időtartama 5–10 nap. Ennél hosszabb kezelésre csak jól meghatározott speciális szituációkban van szükség (pl. endocarditis, osteomyelitis), vagy néhány nehezen eradikálható kórokozó okozta infekcióban, mint *P. aeruginosa*.

Összefoglalva a súlyos infekciók kezelésének alapelvei a következők:

- az adekvát antibiotikumkezelést a diagnózis megállapítását követő 1 órán belül meg kell kezdeni, mert az inadekvát vagy későn elkezdett terápia dokumentáltan csökkenti a túlélés esélyeit;
- a terápia megkezdése előtt hemokultúrát, illetve releváns mintát kell venni mikrobiológiai vizsgálatra;
- az empirikus terápiát a helyi kórokozóspektrum és rezisztenciaviszonyok ismeretében kell megválasztani;
- a kezelést a beteg állapotának javulásával és/vagy a kórokozó és érzékenységének birtokában egyszerűsíteni lehet, illetve kell;
- a farmakodinámiás szempontból optimálisnak tartható dozírozás fokozza a klinika hatékonyságot, kevesebb mellékhatást okoz, csökkenti a rezisztencia indukálásának valószínűségét, és kisebb költségekkel jár;
- a terápia időtartamát a lehető legrövidebbre kell csökkenteni, nem komplikált, kezelésre jól reagáló infekció esetén 5–7 napra.

Irodalom

1. Chastre J, Wolff M, et al.: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial: JAMA 2003; 290: 2588-2598.

2. **Dellinger RP, et al.:** Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; **36**: 296-327.
3. **Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al.:** The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; **118**: 146-155.
4. **Iregui M, Ward S, Sherman G, et al.:** Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; **122**: 262-268.
5. **Kollef MH:** Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: S131-138.
6. **Kumar A, Robert D, Wood KE, et al.:** Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; **49**: 3640-3645.
7. **Morrell M, Fraser VL, et al.:** Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 3640-3645.
8. **Rello J, Bodi M, et al.:** Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; **123**: 174-180.
9. **Valles J, Rello J, et al.:** Community acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate therapy on survival. *Chest* 2003; **123**: 1615-1624.

AZ OTTHON SZERZETT TÜDŐGYULLADÁS

Dr. Prinz Gyula

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Budapest

Az otthon szerzett tüdőgyulladás a legnagyobb halálzással járó fertőző betegség. Az elmúlt évtized során számos ajánlás jelent meg az otthon szerzett tüdőgyulladások diagnosztikájáról és kezeléséről. Az ajánlások, irányelvek betartása segíti a jó és biztonságos betegellátást, ugyanakkor az egyes betegek esetében, a betegágy mellett, feleslegessé teszi a kórokozóban való gondolkodást. Számos szempont van, melyek alapján meg lehet jósolni az adott fertőzés kórokozóját. A klinikum, a radiológiai kép, a hajlamosító tényezők számbavétele, a gyorsdiagnosztika igénybevételével már kezdetben lehet célzott kezelésre törekedni.

Az otthon szerzett tüdőgyulladást (az angol nyelvű irodalomban community-acquired pneumonia [CAP]) számos kórokozó okozhat, így baktériumok, vírusok, ún. típusos és atípusos kórokozók. A fertőzés felismerése és kezelése számos szakmát érint, az alapellátásban dolgozó háziorvost, a tüdőgondozóban és pulmonológiai osztályon dolgozó tüdőgyógyászt, a belgyógyászt és a súlyos eseteket ellátó intenzív osztályokon dolgozó szakembereket. Célszerű lenne, ha egységes szemlélet alakulna ki a hazai szakemberek körében is, az otthon szerzett tüdőgyulladások diagnosztikájában és kezelésében.

Az otthon szerzett tüdőgyulladásokkal kapcsolatban nem csupán a helyes antibiotikumválasztásról kell döntenet, legalább ilyen fontos eldönteni a betegség felismerésekor, hogy hospitalizációt igényel-e a beteg, és ha igen a beteget szükséges-e már kezdetben intenzív osztályon elhelyezni. A tüdőgyulladás súlyosságának megítélésére több pontrendszert alkotnak. A legújabb közlemények egyes markerek, mint a CRP, prokalcitonin alakulását is vizsgálják a prognózis szempontjából.

Epidemiológia

A sporadikusan jelentkező bakteriális tüdőgyulladás legfontosabb kórokozója a *Streptococcus (S.) pneumoniae*. A pneumococcus-pneumonia kialakulhat hajlamosító tényező nélkül, de jól ismert számos betegség, melynek kapcsán joggal merül fel CAP jelentkezése esetén *S. pneumoniae* kóroki szerepe. A myeloma multiplex, a Waldenström-macroglobulinaemia, a nephrosis-szindróma, az alkoholdependencia, az időskor és a splenectomia invazív *S. pneumoniae* fertőzésre hajlamosítanak.

A legionellosis jelentkezhet sporadikusan, légkondicionált munkahelyen dolgozónál, vagy légkondici-

onált járműveken történő utazás nyomán. A csökkent védekezőképességük és az alkoholdependensek körében számolni kell *Legionella (L.) pneumophila* fertőzéssel. Hűtőtornyok meghibásodása nyomán egész városrészeket érintő járványok is előfordulhatnak.

A *Mycoplasma (M.) pneumoniae* elsősorban fiatal felnőttek ún. sétáló pneumóniájáért felelős. Négyötvenként halmozottan fordulnak elő a *M. pneumoniae* fertőzések, családi halmozódás is megfigyelhető, az index eset és a további megbetegedések között két-három hét telik el.

A *Chlamydia (C.) pneumoniae* fertőzések halmozódása is hasonló, vannak évek mikor gyakran igazolnak *C. pneumoniae* tüdőgyulladást. Fiatal felnőttek, de idősek otthonában élők körében is előfordul halmozódás.

A *Chlamydia (C.) psittacii* foglalkozási betegségként ismételtelen felbukkan szárnyasokat feldolgozó üzemekben. Állatkontaktus (juh, kecske, szarvasmarha) állhat a *Coxiella burnetii* fertőzések háttérében. A legionellák, a *M. pneumoniae*, a chlamydiák okozta fertőzések és a Q-láz jelentkeznek az ún. atípusos tüdőgyulladások formájában.

A vírusos tüdőgyulladások jelentősége az ép immunitásúak körében az influenzát leszámítva nem tisztázott. Kevés adattal rendelkezünk a vírusos tüdőgyulladásokról, pedig az elmúlt években a SARS vírus, újabban a metapneumonia vírusfertőzések nagy publicitást kaptak. Az északi féltekén a december végétől március végéig tartó periódusban mindig kell számolni influenzaaktivitással: a primer influenza-tüdőgyulladás nagy mortalitással járó megbetegedés, az influenza szövődményeként fellépő bakteriális tüdőgyulladások, melyekért elsősorban *Staphylococcus aureus* és *S. pneumoniae* fertőzések felelősek, komoly kihívást jelenthetnek az ellátó rendszernek.

Diagnosztika

Tüdőgyulladásról beszélünk, ha a betegnél új lázas epizód jelentkezik, légúti tünetekkel, fizikális (hallgatózási) eltérésekkel, és a radiológiai vizsgálat friss infiltrátumot igazol. Sokat vitatják, hogy a panaszok, klinikai jelek, fizikális eltérések az infiltrátum morfológiája alapján lehet-e differenciálni az egyes kórokozók között. A hirtelen kezdetű, oldalszögezésel, esetleg véres köpettel járó tüdőgyulladás esetén

joggal feltételezhető elsőként *S. pneumoniae* kóroki szerepe, ha számba vesszük a hajlamosító tényezőket. A hasmenés, tudatzavar, enzimetérések, a kezdetben nem jellegzetes fizikális eltérések, súlyos klinikai kép, fel kell, hogy vessék *L. pneumophila* fertőzés lehetőségét. A fiatal felnőttek fokozatosan kialakuló panaszokkal, a kezdetben improduktív köhögéssel járó tüdőgyulladás esetén *M. pneumoniae* a valószínű kórokozó. A rosszul kezelt vagy késve felismert tüdőgyulladások esetén már nehezebb differenciálni az egyes kórokozók között.

Az influenzaszезонban hirtelen fellépő légzési elégtelenség primer influenza-pneumonia gyanúját kell hogy felvessze. A terhesek különösen veszélyeztetettek. Az influenza kezdeti tüneteinek enyhülése után jelentkező ismételt kiszökő láz, és friss infiltrátum bakteriális tüdőgyulladásra utal.

Herpes labialis gyakori kísérő jelensége a *S. pneumoniae* pneumóniának, erythema multiforme nem ritka jelenség *M. pneumoniae* fertőzésben.

A laboratóriumi vizsgálatok közül számos egyszerű vizsgálat eredménye utalhat a tüdőgyulladás kórokozójára. A *S. pneumoniae* okozta tüdőgyulladásban kezdetben leucocytosis vagy leukopeniát észlelnek, jelentősen balra tolt kvalitatív vérképpel. Leginellozisban jellemző a hyponatraemia, emelkedett a kreatinin-foszfokináz és a transzamináz értéke, nincs leucocytosis. *M. pneumoniae* fertőzésben a hideg agglutinin pozitívitas a jellegzetes eltérés.

A pO_2 -meghatározás fontos vizsgálat, eredménye meghatározó lehet annak eldöntésében, hogy szükséges-e a beteget intenzív osztályon elhelyezni.

Az etiológia tisztázására rendelkezésre álló eszközök racionális használata jelentős segítséget nyújt a hatékony és gazdaságos kezelésben. A *S. pneumoniae* okozta tüdőgyulladások 30–40%-a jár bacteriaemiával. Ezért a hospitalizációra szoruló betegeknel a vértenyésztése elengedhetetlen. A pneumococcus-antigén a betegség kezdetén a vizeletből is kimutatható, de ez a vizsgálat Magyarországon nem használatos. A pneumococcusok a hemokultúrás palackban autolizálnak, ezért gyanú esetén, ha nem is nő ki a pneumococcus a beteg véréből, a palackból vett mintából végzett latex agglutináció tisztázhatja az etiológiát. A pleurális folyadék tenyésztése pneumococcus okozta pneumóniában ritkán pozitív, de a latex agglutináció ebben a mintában is pozitív lehet.

Legionella pneumophila fertőzésben a korai diagnosztikában segítséget jelent a vizelet antigén kimutatása. A kereskedelmi forgalomban lévő teszt csak a *L. pneumophila* I-s szerotípusát detektálja. A vizsgálat a betegség első hetében pozitív. Egyelőre a többi atípusos kórokozó esetében szerológiai vizsgálatokra kell hagyatkozni, melyek retrospektíve tisztázzák az etiológiát.

A köpettenyésztésnek alárendelt szerepe van a tüdőgyulladás etiológiájának tisztázásában, különösen a területen már antibakteriális kezelésben része-

sült betegeknel. A megbízható eredmény feltétele, hogy a mély légúti minta (indukált köpet) rövid idő alatt jusson a laboratóriumba és ott gyorsan feldolgozzák. A jó köpet direkt Gram-festéssel vizsgálva látóterenként 100-s nagyítással 25-nél több granulocytát, és 10-nél kevesebb laphámsejtet tartalmaz. Nehezíti a köpettenyésztés eredményének interpretálását, hogy a tüdőgyulladások kórokozói (*S. pneumoniae*, *Haemophilus (H.) influenzae*, *Moraxella (M.) catarrhalis*) a nazofaringeális flórában egészséges egyénekben is megtalálható. A tenyésztés eredményét tehát kritikusan kell értékelni.

Az etiológia tisztázása sosem felesleges, mert az egyes kórokozók szerint kell meghatározni a célzott kezelést és a kezelés időtartamát.

A tüdőgyulladás kórismézésében nélkülözhetetlen a mellkasfelvétel. Nem lehet sem a fizikális vizsgálatra, sem a mellkasátvilágításra szorítkozni. A mellkas-rtg tisztázhatja a folyamat kiterjedtségét (egy vagy több lebeny érintett), a tüdőgyuladáshoz vezető hajlamosító tényezőt (pl. tumor), igazolhat mellkasi folyadékgyülemet vagy üregképződést. Vitatott, hogy szükséges-e 48–72 órával az első mellkas-rtg után újabb felvételt kérni a progresszió vagy a javulás megítélésére. A megismételt mellkas-rtg mellett szólhat, hogy korai szakban még nem alakult ki az infiltrátum. Klinikailag hatékonynak tűnő antibakteriális kezelés mellett erről individuálisan kell dönteni. A radiológiai gyógyulás nem mindig párhuzamos a klinikai javulással, nehezen meghatározható a kontroll radiológiai vizsgálatok időpontja, de minden beteget a teljes radiológiai gyógyulásig kell követni.

A tüdőgyulladás felismerésekor hozandó döntések

Az otthon szerzett tüdőgyulladás felismerésekor el kell dönteni, hogy a beteg kezelhető-e ambulánsan, kórházba vagy egyenesen intenzív osztályra kell utalni. A tüdőgyulladás súlyosságának megítélésére két pontrendszer használatos. Az újabb és egyszerűbb pontrendszer a CURB-65 (C = tudatzavar [confusion], U = uraemia, R = légzésszám [respiratory rate] B = alacsony vérnyomás [blood pressure] és 65 év feletti életkor), könnyen meghatározható értékeken alapul. A *Fine és mtsai* által bevezetett PSI (pneumonia severity index) alapján is eldönthető a hospitalizáció szükségessége, de ez a pontrendszer 20 szempontot vesz alapul. Az objektív kritériumok mellett vannak egyéb szempontok: a kísérő betegségek (pl. diabetes mellitus, keringési elégtelenség, súlyos májbetegség stb.), a beteg szociális helyzete, és hogy biztonságosan megoldható-e a beteg orális kezelése.

Intenzív osztályi elhelyezést igényel a szeptikus sokkban lévő beteg, amennyiben vazopresszor-terápia szükséges, és amennyiben heveny légzési elégtelenség tünetei észlelhetők.

Az otthon szerzett tüdőgyulladások kórokozójának antibiotikumérzékenysége

A tüdőgyulladások prognózisa is nagymértékben függ a korán megkezdett, adekvát antimikrobás kezeléstől. Miután az esetek döntő többségében empirikus kezeléssel van szó, a kezelés megválasztásakor számításba kell venni a szóba jövő kórokozók természetes és szerzett antibiotikumrezisztenciáját.

Az invazív fertőzésekből izolált *S. pneumoniae* törzsek között Magyarországon ríkan fordul elő magas fokú penicillinrezisztencia. A mérsékelt penicillinérzékeny pneumococcus törzsek is eredményesen kezelhetők emelt dózisú amoxicillinnel, második, harmadik generációs kefalosporinokkal (cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon), karbapenemekkel (imipenem/cilasztatin, ertapenem, meropenem). Az alapellátásban elterjedten használt makrolidokkal és ezzel párhuzamosan a clindamicinnel szemben azonban ugrásszerűen megnőtt a rezisztens pneumococcusok aránya. Ez azt jelenti, hogy amennyiben *S. pneumoniae* a feltételezett kórokozó, az első választás nem lehet makrolid csoportba tartozó antibiotikum. A légúti kinolonok (levofloxacin, moxifloxacin) egyelőre megőrizték a hatékonyságukat a pneumococcusokkal szemben.

A *H. influenzae* törzsek 20%-a, a *M. catarrhalis* törzsek csaknem 100%-a béta-laktamáz enzimet termel, ezért béta-laktamáz-gátlóval kombinált aminopenicillin vagy második-harmadik generációs kefalosporin a választandó, de érzékenyek a kinolonok és az újabb makrolidok (klaritromicin, azitromicin) iránt is.

Ha területen szerzett tüdőgyulladásban *Pseudomonas aeruginosa* szóba jön mint kórokozó – ennek cisztikus fibrózisban, súlyos COPD-ben kell felmerülni – antipseudomonas hatással is rendelkező béta-laktám adása szükséges. Piperacillin/tazobactam, cefepim, ceftazidim, imipenem/cilasztatin, meropenem a szóba jövő antibiotikumok. Sajnos a pseudomonasok ciprofloxacinnal érzékenysége rohamosan csökken.

A *L. pneumophilá*-val szemben hatástalanok a béta-laktám antibiotikumok. Első helyen, ha csak legionellosist kezelünk, ciprofloxacint választhatunk, ha az etiológia nem egyértelmű és *S. pneumoniae* is szóba jön mint kórokozó, légúti kinolont kell választani. A kórházba felvett betegek esetén a béta-laktám + makrolid kombináció a pneumococcusok és az atípusos kórokozók (köztük a legionellák) miatt szerepel az első helyen.

A sejtfallal nem rendelkező mycoplasmák, chlamydiák és a *C. burnetii* okozta fertőzések nem kezelhetők a sejtfalra ható béta-laktámokkal. A *M. pneumoniae* és *C. pneumoniae* fertőzések eredményesen kezelhetők doxycyclinnel, makrolidokkal és kinolonokkal. *C. psittaci* fertőzésben az első választás a doxycyclin.

Antibiotikumválasztás a betegség súlyossága szerint

A fiatal, kísérő betegséggel nem rendelkező, ambulánsan kezelhető beteg esetében makrolid és doxycyclin egyaránt helyes választás. Ha pneumococcus szóba jön mint kórokozó, 3×1000 mg amoxicillin a választandó.

Az otthon kezelhető, de kísérő betegséggel rendelkező, vagy 65 évnél idősebb beteg esetében amoxicillin/klavulánsav vagy cefuroxim ± makrolid vagy légúti kinolon lehet az első választás. Ambuláns ellátásban választható parenterális kezelésként cefuroxim vagy ceftriaxon az atípusos kórokozókra gondolva makrolidokkal kiegészítve.

A hospitalizációt igénylő betegek empirikus kezelésére amoxicillin/klavulánsav, vagy cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon választandó, makrolidokkal kiegészítve.

Az intenzív osztályi ellátásra szoruló betegek kezelését ceftriaxon, cefotaxim, ertapenemmel vagy antipseudomonas hatású béta-laktámmal kell kezdeni, kiegészítve a legionellákra gondolva makrolidokkal vagy ciprofloxacinnal vagy légúti kinolonnal.

Az etiológia tisztázódása után dönteni lehet a céltartó kezeléssel. A beteg állapotának megnyugtató javulása esetén számos esetben át lehet térni céltartó orális kezelésre. Az elmúlt évek vizsgálatai során tisztázódott, hogy az esetek döntő többségében egy hetes antibakteriális kezelés elegendő. Az atípusos kórokozók által okozott tüdőgyulladások, különösen az életet veszélyeztető legionellosis hosszabban kezelendő. Nem szükséges a teljes radiológiai gyógyulásig kezelni a beteget.

Az otthon szerzett tüdőgyulladás megelőzése

Az invazív *Streptococcus pneumoniae* fertőzések megelőzésére szolgál a 23 szerotípus antigénjét tartalmazó polisaccharida vakcina. Indikációi jól ismertek, hajlamosító tényezők fennállásakor és minden 65 évnél idősebb beteget védőoltásban kell részesíteni.

Az évenkénti influenzaoltással nem csupán az influenza előzhető meg, de annak szövődésményei is. Az influenza elleni védőoltásnak indirekt haszna lehet – az egészségügyben dolgozók, rizikócsoportba tartozók környezetében élők védőoltása nem csak az oltottat védheti meg, de a veszélyeztetetteket is.

Irodalom

- Mandell LA, Wunderking RG, Anzueto A, et al.: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Inf Dis 2007; 44: S27-72.
- Infektológiai Szakmai Kollégium, Pulmonológiai Szakmai Kollégium: Az otthon szerzett pneumoniák antimikrobás kezelése egészséges immunitású felnőtteknél. Útmutató 2007; III. 153-167.

AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS MODERN SZEMLÉLETE

Dr. Hosszúfalusi Nóra

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

1. Az 1-es típusú diabetes mellitus osztályozása

Az Egészségügyi Világszervezet 1998–99-ben fogadta el és tette közzé a diabetes mellitus új osztályozását. Míg a korábbi klasszifikáció a cukorbetegség klinikai tüneteit, a beteg életkorát (a diagnózis felállításakor) és a kezelés módját vette alapul, addig az új osztályozás etiológiai alapon, a diabetes kialakulásához vezető, ma ismert patomechanizmusokat figyelembe véve jött létre. Eszerint az 1-es típusú diabetes mellitusra az inzulint termelő béta-sejtek pusztulása jellemző, aminek következtében előbb-utóbb teljes inzulinhiány alakul ki. Ilyenkor a ketoacidózis és a hiperglikémiás kóma elkerüléséhez – végső soron az élet fenntartásához – inzulinkezelésre van szükség. Az inzulin hiányára utal a szérum alacsony éhomi és/vagy stimulált C-peptid-szintje.

Az 1-es típusú diabetes mellitus két alcsoportra osztható:

- A. autoimmun mechanizmusú (1a),
- B. idiopathiás (1b).

Az autoimmun mechanizmusú 1-es (1a) típusú diabetesben a béta-sejtek pusztulása T-sejt által közvetített autoimmun reakció következménye. A Langerhans-szigetekben zajló folyamatot a szérumból kimutatható inzulinellenes, illetve szigetsejt-specifikus autoantitestek jelzik. Az 1-es típusú cukorbetegség döntő többségének – legalábbis a kaukázusi népességben – autoimmun mechanizmusú cukorbetegsége van. Ebben az összefoglalóban az autoimmun mechanizmusú 1-es típusú diabetes mellitus jelölésére az 1-es típusú diabetes elnevezést és a T1DM rövidítést használom.

Az idiopathiás 1-es (1b) típusú diabetesben a béta-sejt-destrukció oka ismeretlen, autoimmun folyamatra utaló jel nincs.

2. Patogenezis

A T1DM-et korábban inzulindependens diabetes mellitusnak (IDDM), még korábban fiatalkori (juvenil) diabetesnek nevezték. A cukorbetegség kb. 10%-ában fordul elő. A betegség kialakulására jellemző, hogy elsősorban a betegségre genetikailag fogékony egyéneknél, ma még döntően ismeretlen környezeti tényezők hatása mellett, a pancreas béta-sejtjei ellen celluláris típusú autoimmun reakció indul el, amelynek következtében a béta-sejtek elpusztulnak. A Langerhans-szigetekben zajló folyamatot a béta-sejt különböző antigénjei ellen képződő,

egy vagy több autoantitest megjelenése kíséri (ICA, GADA, anti-IA-2A). A keringő autoantitestek már a cukorbetegsége jellemző klinikai tünetek megjelenése előtt is észlelhetőek. Diagnóziskor a betegek 85–90%-ában mutatható ki valamelyik béta-sejt-specifikus autoantitest. Az orvosi gyakorlatban időnként előforduló diabetes-klasszifikációs probléma esetén ezen autoantitest-pozitivitás segít az autoimmun-eredet megállapításában. A béta-sejtek fokozatos pusztulásának következtében romlik a szénhidrát-anyagcsere. Ennek korai jele az intravénás glukózterheléses vizsgálat során az inzulinszekréció első fázisának csökkenése vagy hiánya. A későbbiekben emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glycaemia, IFG) és/vagy csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT) is kialakul. Természetesen az ilyen, a diabetes tartományát még el nem érő szénhidrátanyagcsere-zavart csak a veszélyeztetettek követésével, vagy egyéb okból elvégzett szűrővizsgálattal vehetjük észre. Ha a béta-sejt-tömeg kb. 80%-a elpusztul, a következményes inzulinhiány miatt megjelennek a cukorbetegség típusos tünetei (polyuria, polydipsia, fogyás, esetleg hiperglikémiás ketoacidózis), a betegség általában ekkor kerül felismerésre. Bár a fent részletezett béta-sejtteket destruáló folyamat hónapokat vagy esetleg éveket vesz igénybe, a hyperglykaemia fellépte, a ketoacidózis kialakulása – elsősorban gyermekek esetében – igen gyors lehet. Ezért fontos hangsúlyozni, hogy – főleg gyermek- és serdülőkorban – hányinger, hányás, hasi fájdalom, akut betegség vagy a diabetesre jellemző klasszikus tünetek (polyuria, polydipsia, fogyás) esetén mindig gondoljunk a cukorbetegség lehetőségére!

A béta-sejt-pusztulás sebessége alapján gyorsan és lassan progrediáló T1DM-et különböztethetünk meg. A gyors progresszió (hónapok) elsősorban a gyermekkorban fellépő, heveny kezdetű, a „klasszikus” klinikai tünetekkel megjelenő T1DM-et jellemzi. Ez a forma azonban bármely életkorban, így felnőttkorban is kialakulhat. Az inzulinkezelés elkezdése után a béta-sejt-funkció átmenetileg (3–24 hónap) javul, az anyagcsere-állapotot jó vércukorértékek, stabilitás és kis inzulinigény jellemzi. Ezt a periódust remissziós fázisnak nevezzük.

A lassan progrediáló (évek) forma leginkább felnőttkorban fordul elő, latens felnőttkori autoimmun diabetesnek (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) is nevezzük. A LADA típusú diabetes emlékeztethet a 2-es típusú cukorbetegsége (T2DM),

viszonylag tünetszegény is lehet. Néhány, a T2DM-re nem jellemző jelenség azonban felvetheti az autoimmun diabetes gyanúját: a beteg inkább sovány; hiányoznak a metabolikus szindróma egyéb tünetei; a családban nem fordul elő diabetes, vagy ha igen, akkor az inzulindependens; autoimmun társbetegség (pl. pajzsmirigybetegség) jelenléte; vagy az orális anti-diabetikus terápia korai elégtelensége.

Az T1DM-hez gyakran társul egyéb szerv-specifikus autoimmun betegség. A T1DM előfordulása a különböző etnikai közösségekben nagyon eltérő: a betegség prevalenciáját Európában 0,5%-ra, Magyarországon 0,3%-ra becsülik. A betegség incidenciája az egész világon nő.

3. Genetika

A T1DM-re való genetikai fogékonyság vagy a betegség elleni védelem mai ismereteink szerint számos génhez köthető. Eddig több mint húsz különböző génszakasról derült ki, hogy több-kevesebb kockázatot jelent a betegség kialakulására. Az ismert genetikai tényezők között a legfontosabb szerepe a második osztályú (class II) HLA géneknek van. A genetikai kockázat 40–50%-ban e génszakaszokhoz köthető. A legnagyobb kockázatot a HLA-DR4-DQ8/DR3-DQ2 genotípus hordozása jelenti, ez az átlagpopulációhoz képest 24-szeres kockázatnövekedést okoz. A HLA géneken kívül egyéb génekkel is kapcsolatba hozható az autoimmun diabetesre való hajlam, egyikük az inzulin gén promotor régiója, amely az inzulintermelést befolyásolja, a genetikai kockázat 10%-a ehhez a lokuszhoz köthető.

4. Környezeti faktorok

Az évtizedek óta tartó kutatások ellenére eddig egyetlen vizsgált környezeti tényezőről sem tudták egyértelműen bizonyítani, hogy szerepe van a T1DM kialakulásában. A legtöbbet vizsgált környezeti tényezők a következők:

1. vírusfertőzések (főként a Cocksackie, cytomegalovírus- és a rubeolavírus okozta fertőzések);
2. korai tehéntejalapú táplálás (ideértve a hagyományos csecsemőtápszereket is);

3. toxinok (pl. N-nitrozourea).

Emberben eddig két nagy nemzetközi, multicentrikus, prevenció tanulmány fejeződött be. Az egyikben az inzulin (Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes, DPT-1), a másikban a nikotinamid (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial, ENDIT) prevenció hatását vizsgálták. Sajnos a veszélyeztetettek körében egyik vizsgálatban sem sikerült az alkalmazott készítményekkel, a használt dózisban a T1DM kialakulását megelőzni.

5. Az 1-es típusú diabetes mellitus kezelése

5.1. Inzulinkezelés

A cukorbetegség és ezen belül a T1DM kezelésének célja rövid távon a betegség akut tüneteinek és akut szövődményeinek megszüntetése, a beteg közérzetének javítása; hosszú távon pedig az egészséges egyének vércukorszintjét leginkább megközelítő szénhidrátanyagcsere-állapot, a normoglykaemia elérése és fenntartása. A normoglykaemia-közeli anyagcserehelyzet ugyanis bizonyítottan alkalmas a cukorbetegség késői szövődményeinek kivédésére, késleltetésére, és egyes már létrejött komplikációk további romlásának megakadályozására, esetleges visszafejlesztésére. A T1DM-ben elérendő glikémiás célokat az 1. táblázat mutatja.

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

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

E terápiás rendszerekkel követni próbáljuk az inzulinérzékenység napi ritmusát: inzulinrezisztens napszak a késő hajnali/reggeli és a késő délutáni periódus; inzulinérzékeny szakasz a hajnali 3 óra körüli és a 11–15 óra közötti időszak. Továbbá alkalmazkodunk az étkezés, a mozgás, a menstruációs ciklus és az időjárási frontok okozta vércukorváltozásokhoz. Az inzulinérzékenység diurnális változásából adódik néhány „alapszabály”, amely szinte minden kezelési rendszer esetén figyelembe veendő. Általában reggel szükséges a legnagyobb inzulindózis; az ebéd tartalmazhatja a legtöbb szénhidrátot a legkisebb inzulinmennyiség mellett; az uzsonna csak gyorsan felszívódó szénhidráttól álljon, a vacsora legkésőbb 18 órakor legyen

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

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

(inzulinadás 16.45–18.00 óra között), az ennél későbbi időpontban lévő vacsora esetén a fenti zárójelben szereplő időszakban akkor is kell az esetek döntő többségében inzulint adni, ha a beteg nem eszik.

5.1.1. Inzulinkezelés napjában ötször adott gyors hatású humán reguláris inzulinnal

Ezt a kezelési rendszert „anyagcsere-kisiklás” esetén (ketoacidózis rendezése során a sikeres intravénás inzulinterápiát követően; újonnan felfedezett, ketoacidózis nélküli diabetes esetén; egyéb akut betegség ideje alatt; tartósan rossz szénhidrátanyagcsere-állapot rendezésének kezdeti szakaszában) alkalmazzuk (2. táblázat). A terápia célja a glukotoxicitás és a következményes akut inzulinrezisztencia minél gyorsabb megszüntetése. Ugyancsak használhatjuk ezt a kezelést az intenzív inzulinterápia egyik lehetséges formájaként a prekonceptcionális időszakban vagy terhesség alatt.

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

pumpával történő kezelés vagy esetleg a napjában többszöri inzulinadás bevezetésére/visszaállítására.

NPH-típusú bázisinzulin (Insulatard HMge, Humulin N) adására történő átállításkor a 22 és a 3 órakor adott gyors hatású inzulinadózis összegénél 2 E-gel többet kell adni az NPH-típusú inzulinból 22 órakor, elhagyva a 22.15 órakor korábban elfogyasztott étkezést! Az NPH-típusú inzulin hosszabb hatástartama miatt a reggel 6 órakor (6.30, de legkésőbb 7.00) adott gyors hatású inzulin adagját az „ötszöri” rendszernél beállított dózishoz képest 2 E-gel csökkentjük.

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

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

Ne feledkezzünk meg arról, hogy a betegek legtöbbje ekkor még mindig „túlinzulinozott”, és az inzulinadózist még minden időpontban 2–3 naponként tervezetten csökkenteni kell!

5.1.2. Az intenzív inzulinkezelés lehetséges rendszerei

5.1.2.1. Humán reguláris inzulin adása különböző bázisinzulinokkal, az „arany standard”

A gyors hatású humán reguláris inzulin (Actrapid HMge, Humulin R) mellé napi egyszer vagy két-

2. táblázat. A szénhidrát-anyagcsere stabilizálása napjában ötször adott gyors hatású humán reguláris (Actrapid HMge, Humulin R) inzulinnal

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

CH: szénhidrát

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

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

CH: szénhidrát. Az inzulinadagoknál zárójelben lévő számok a kétszeri bázisinzulin esetében javasolt dózisek

szer adható NPH-típusú inzulin (Insulatard HMge, Humulin N) bázisinzulinként (3 gyors + 1 bázis vagy 3 gyors + 2 bázisos rendszer). Az egy bázisos rendszerben az este, lefekvésnél (21.30–22.00) adott NPH-típusú biztosítja az éjszakai bázisszükségletet, míg a nappali bázisinzulint a főétkezések (reggeli, ebéd, vacsora) előtt beadott gyors hatású inzulin szolgáltatja (3. táblázat). Ez a terápia még ma is a T1DM kezelésének „arany standardja”. Mindkét kezelési rendszerben az NPH-típusú inzulin helyett alkalmazhatunk a fent jelzett módon detemirt.

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

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

5.1.2.2. Inzulinanalógot tartalmazó intenzív rendszerek

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

Az ultragyors hatású inzulinanalóg mellett egy étkezéshez egy inzulinadás társul. Ez valóban szabadabb életvezetést enged meg, de az anyagsere-állapot csak akkor lesz megfelelő, ha a jól felkészült „diabetes-csapat” (diabetológus orvos, diabetológiai szakasszisztens, dietetikus, esetleg gyógytornász és pszichológus) alapos tudást ad át a betegnek, aki ezzel élni tud. E kezelési rendszerben elengedhetetlen az étkezések szénhidrát tartalmának ismerete mellett (ez humán reguláris inzulin esetén is szükséges) a táplálék glikémiás indexének tudása is. Ultragyors hatású analóg mellett ugyanis, ha nem jól becsüljük meg az étkezés vércukoremelő hatását, váratlan hyper- vagy hypoglykaemia jelentkezhethet, amely kedvezőtlenül befolyásol-

hatja a vércukorszint egész napos alakulását. Ideális esetben az étkezés után 1–1,5 órával a vércukorszint 0,5–1,0 (1,5) mmol/l-rel magasabb, mint az étkezés előtti érték. Gyakori vércukorméréssel, az étkezések, később a mozgásfajták, ill. egyéb élethelyzetek „bemérésével” szerezhető meg a rendszer jó eredménnyel történő alkalmazásához szükséges tudás.

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

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

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

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

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

5.1.2.3. Inzulinpompával történő kezelés

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

hipoglikémiás epizódjuk, vagy igen kifejezett a hajnali vércukorszint-emelkedésük.

5.1.3. Az 1-es típusú cukorbeteg inzulinterápiája egyéb betegség miatt történő kórházi kezelés során

Intenzív terápiára szoruló, kritikus állapotú betegeknél a cél-vércukorérték 6,1 mmol/l körül van, és törekedni kell arra, hogy a vércukorszint legalábbis kisebb legyen, mint 7,8 mmol/l. Ezek a betegek intravénás inzulinkezelésre szorulnak, e terápia alatt előbb óránkénti, majd az állapot stabilizálódása után kétóránkénti vércukormérés szükséges. Több tanulmány is bizonyította – elsősorban sebészeti jellegű intenzív osztályokon – a fenti terápia morbiditás- és mortalitás-csökkentő hatását „vegyes” (nem diabeteses és diabeteses) betegeken.

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

5.1.4. Vércukor-önellenőrzés és étrend

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

előtt mért, aktuálisan magas vagy alacsony vércukorszintet nem a még be sem adott inzulin hozta létre! Így elkerülhetjük a túlzott korrekciókat!

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

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

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

5.2. Egyéb terápiás lehetőségek a szövődmények megelőzésére

Cukorbetegségben a hyperglykaemián kívül a hypertonia, a hyper- vagy dyslipidaemia, illetve az egyéb klasszikus kardiovaszkuláris rizikótényezők jelenléte (dohányzás, mozgásszegénység, kövérség), valamint az egyén genetikai adottságai befolyásolják a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulását. A szövődmények vonatkozásában a legfontosabb feladat (betegé és orvosé egyaránt!) azok lehetőség szerinti megelőzése! Ennek érdekében dohányzásmentes, fizikailag aktív (5×30 perc mozgás/hét) életmód, egészséges táplálkozás, a lehető legjobb szénhidrátanyagcsere-kontroll szükséges (beteg oldal). A „közel-normoglykaemiát” megcélzó kezelés, a szűrővizsgálatok rendszeres elvégzése, adott esetben a korai, célértékre törekvő gyógyszeres terápia elkezdése, a fokozott kardiovaszkuláris kockázat miatt primer prevenció alkalmazása szükséges az orvos oldaláról. Cukorbetegségben a leggyakoribb szövődményt és halálokot a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) jelentik. Ma már 1-es típusú diabetesben is ez a vezető halálok.

5.2.1. Makrovaszkuláris szövődmények

A diabeteses macroangiopathiát az akcelerált atherosclerosis és az érfali plakkok instabilitása jellemzi. A kardiovaszkuláris betegségek előfordulása 2–3-szor gyakoribb, a szívinfarctus mortalitása 2–4-szer nagyobb cukorbetegben a nem diabeteses népeséghez képest. A nők kardiovaszkuláris „védettsé-

ge” cukorbetegség esetén eltűnik. A stroke 2-szer, a perifériás verőérbetegség 2–4-szer gyakrabban fordul elő cukorbetegségben, mint az átlagnépességben. Mindezek indokolják a rendszeres vérnyomás- és lipidszint-ellenőrzést, szükség esetén a megfelelő kezelést, valamint az acetilszalicilsav primer prevencióként való alkalmazását.

- A vérnyomást minden orvos-beteg találkozáskor meg kell mérni! Ha az eredmény ismételt $\geq 130/80$ Hgmm, akkor a hipertonia diagnózisa felállítható. Amennyiben a vérnyomás $130/139/80-89$ Hgmm, életmódi kezelést kell kezdeni. Ha 3 hónap múlva a vérnyomás nincs célértéken (cél: RR $< 130/80$ Hgmm), akkor gyógyszeres kezelést (renin-angiotenzin rendszer gátlása) kell indítani. Ha a vérnyomás már kezdetben $\geq 140/90$ Hgmm, akkor azonnal gyógyszeres kezelést kell kezdeni (ACE-gátló vagy ARB). A vérnyomás célértéken tartásához a legtöbb esetben több vérnyomáscsökkentő szer együttes adására van szükség. Az ABPM-vizsgálat segíthet a vérnyomás pontos megítélésében. Az éjszakai, fiziológiás vérnyomáscsökkenés elmaradása a nephropathia, az autonóm neuropathia, esetleg a diabetes mellé társuló esszenciális hipertonia korai jele lehet.
- A felnőtt 1-es típusú cukorbetegség esetében legalább évente egyszer éhomi lipidszint-ellenőrzés szükséges (LDL-koleszterin, HDL-koleszterin és triglicerid). Az alábbi lipidszintek a kívánatosak:
 - LDL-koleszterin CVD nélkül $< 2,6$ mmol/l; ha a cukorbetegség mellett CVD is van, akkor a célérték $< 1,8-2,0$ mmol/l,
 - HDL-koleszterin férfiak esetén $> 1,0$ mmol/l, nőkénél $> 1,2$ mmol/l,
 - trigliceridszint $< 1,7$ mmol/l.

A 4. táblázat mutatja a 2007-es európai ajánlás (ESC és EASD) szerinti kezelési stratégiát.

- Az acetilszalicilsav primer prevencióként történő adása (napi 1×100 mg) indokolt T1DM-ben is (a T2DM-ben megegyező módon) minden 40 év feletti cukorbetegnél, illetve azoknál, akiknek a cukorbetegségen kívül még egy kardiovaszkuláris rizikótényezője van (pozitív családi anamnézis, hipertonia, dyslipidaemia, albuminuria vagy dohányzás). Az aszpirinterápia – evidencia hiányában – nem javasolt 30 éves kor alatt; és ellenjavallt – a Reye-szindróma veszélye miatt – 21 éves kor előtt.

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 2008-as ajánlása szerint a cukorbeteg a kardiovaszkuláris rizikóstátuszát évente fel kell mérni. A fokozott kockázatú cukorbetegknél aszpirin-, sztatín- és ACE-gátló kezelés javasolt. További kardiológiai kivizsgálás indokolt, ha a betegnek CVD-re utaló típusos vagy atípusos panasza vagy kóros nyugalmi EKG-ja van. A 2007-es európai ajánlás (ESC és EASD) szerint a cukorbetegknél szűrővizsgálatként nyugalmi EKG, echokardiográfia és terheléses EKG elvégzése javasolt.

5.2.2. Nephropathia

Ha nem fedezzük fel időben, végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. A diabeteses nephropathia jelentősen emeli a kardiovaszkuláris kockázatot és rontja az ösztörtalitást.

Szűrővizsgálat T1DM-ben:

1. a microalbuminuria (MAU) szűrése évente egyszer, öt éves betegségtartamot követően. A MAU definíciója: albuminürítés $30-299$ mg/24 h. A szű-

4. táblázat A European Society of Cardiology (ESC) és a European Association for the Study of Diabetes (EASD) ajánlása dyslipidaemia kezelésére cukorbetegségben (2007)

Ajánlás	Ajánlási osztály	Evidencia szint
• A magas LDL- és alacsony HDL-koleszterin-szint fontos rizikófaktor cukorbetegségben	I	A
• A sztatínok az első választandó szerek az LDL-koleszterin csökkentésére cukorbetegségben	I	A
• Diabetes és kardiovaszkuláris betegség (CVD) együttes jelenléte esetén a sztatínkezelést el kell kezdeni függetlenül a kiindulási LDL-koleszterin-szinttől; a célérték LDL-koleszterin $< 1,8-2,0$ mmol/l	I	B
• A sztatínkezelés megfontolandó felnőtt 2-es típusú cukorbetegben CVD nélkül is, ha az összkoleszterin $> 3,5$ mmol/l; cél az LDL-koleszterin 30–40%-os csökkentése	IIb	B
• Figyelembe véve a fokozott kardiovaszkuláris kockázatot minden 40 év feletti 1-es típusú cukorbeteg sztatínkezelése megfontolandó. 18–39 éves kor között (T1DM és T2DM) a sztatín adása megfontolandó, ha egyéb rizikótényező is van, pl. nephropathia, rossz anyagcsere, hipertonia, retinopathia, hypercholesterinaemia, metabolikus szindróma, pozitív családi anamnézis	IIb	C
• Ha a cukorbeteg trigliceridszintje $> 2,0$ mmol/l, akkor is miután a sztatínkezeléssel elérte a cél LDL-koleszterin-szintet, a sztatín dózist növelni kell, a nem-HDL-koleszterin-szint* csökkentése érdekében. Néhány esetben a következő szerekkel történő kombináció jön szóba: ezetimib, nikotinsav, vagy fibrátok	IIb	B

* nem-HDL-koleszterin = összkoleszterin – HDL-koleszterin; célértéke $0,8$ mmol/l-rel nagyobb a kívánt LDL-koleszterinnél

rővizsgálat pozitívása esetén kontrollvizsgálatok javasoltak (lehetőleg 24 órás gyűjtött vizeletből). Amennyiben három mintából kettő pozitív, a microalbuminuria diagnózisa megállapítható, és el kell kezdeni az ACE-gátló kezelést.

2. A nephropathia megelőzésében fontos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése és kezelése (lásd fent). A vesefunkció romlásakor (GFR <60 ml/min) nefrológiai gondozásba vétel szükséges.

5.2.3. Retinopathia

A munkaképes korú népességben a diabeteses retinopathia a vakság leggyakoribb oka! Időben történő felfedezése csak szűrővizsgálattal lehetséges. T1DM-ben (T2DM-ben is!) legalább évenkénti szemészeti vizsgálat szükséges: vízus, szemnyomás, szemfenék (tágított pupilla mellett). A látott kép alapján a szemész kolléga határozza meg az ellenőrzések gyakoriságát, és a lézerkezelés vagy egyéb beavatkozás indikációját.

5.2.4. Neuropathia

A diabeteses neuropathia a szervezet egészét befolyásoló szövődmény: a perifériás idegrendszer szenzoros, motoros és autonóm részét egyaránt érinti. A szomatikus neuropathiák között a disztális típusú szenzomotoros neuropathia fordul elő leggyakrabban, jelentős szerepet játszik a diabeteses láb kialakulásában. Az autonóm neuropathia érintheti a kardiovaszkuláris rendszert (jelenléte növeli a kardiovaszkuláris mortalitást), a gasztrointesztinális, az urogenitális rendszert. Szűrővizsgálat: évenkénti lábvizsgálat (bőr, deformitások, pulzus, hangvilla és monofilamentum-teszt). Évente egyszer az egyszerű kardiovaszkuláris reflexteszt elvégzése is ajánlott (a fiziológiás légzési aritmia megléte, ortosztatisztikus vérnyomásmérés).

5.2.5. Infekciómegelőzés

Cukorbetegségben és ezen belül T1DM-ben is a fertőzések gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeznek, mortalitásuk nagyobb, mint az átlagnépességben. A lefolyás sokszor jelentős anyagcsere kisiklással szövődik. Mindezek miatt minden infekció fellépésekor gyakoribb vércukormérésre és vizeletből történő ketontest-meghatározásra, valamint sok esetben korai és hatékony orvosi beavatkozásra, kórházi kezelésre van szükség. Évenkénti influenza elleni védőoltás javasolt 6 hónapos kortól. Pneumococcus elleni védőoltás is ajánlott, amelynek megismétlése szükséges, ha a beteg

életkora ≥ 65 év, és az első vakcináció 5 évnél régebben történt, valamint nephrosis-szindróma, krónikus veseelégtelenség vagy egyéb csökkent immunitással járó állapot esetén, pl. transzplantációt követően.

5.2.6. Egyéb társuló betegségek szűrése

Az 1-es típusú diabetes gyakran társul egyéb autoimmun eredetű betegségekkel, leggyakrabban a pajzsmirigy betegségekkel (17–30%): hypothyreosis (Hashimoto-thyreoiditis), hyperthyreosis (Basedow-kór). Minden újonnan felfedezett 1-es típusú cukorbetegnél a diagnóziskor thyreoidea-stimuláló hormon (TSH), thyreoidea-peroxidáz (aTPO) és tireoglobulin-ellenes (aTG) antitest meghatározás javasolt, majd évente-kétévente panasz- és tünetmentesség esetén is TSH-ellenőrzés. A szubklinikus hypothyreosis hypoglykaemiára hajlamosít.

A coeliakia szintén gyakrabban fordul elő T1DM-ben az átlagnépességhez viszonyítva (1–16% vs. 0,3–1%). Az ADA 2008-as ajánlása szerint 1-es típusú cukorbeteg gyermekeknél, amennyiben coeliakiára utaló tünetek (hasmenés, fogyás vagy nem megfelelő súlygyarapodás, hosszú növekedési elmaradás, hasi fájdalom, krónikus gyengeség, malnutrició, egyéb gasztrointesztinális tünetek vagy megmagyarázatlan hypoglykaemiák, illetve nagy ingadozást mutató vércukorértékek) jelentkeznek, transzglutamináz- vagy endomysium-ellenes antitest vizsgálat elvégzése szükséges a szérum IgA-szintjének meghatározása mellett. Antitest-pozitivitás esetén gasztroenterológiai kivizsgálás indokolt. Hazánkban több gyermek-diabetológiai centrumban szűrővizsgálatként is használják a fenti antitestmeghatározásokat.

Irodalom

- **Winkler G, Baranyi E:** Gyakorlati diabetológia. In: Tamás Gy: Insulinkezelés 1-es típusú diabetesben. Melánia, 2008
- **Fövényi J:** Vércukor-önellenőrzés 1-es típusú diabetesben. Diabetologia Hungarica 2007; **15(Suppl. 2.):** 11-13.
- **American Diabetes Association:** Clinical Practice Recommendations 2008. Diab Care 2008; **31(Suppl. 1).**
- **ESC and EASD:** Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J 2007; **28:** 88-136.
- **Hosszúfalusi N:** A cukorbetegség akut és krónikus szövődményei. Magy Belorv Arch 2007; **60:** 238-244.
- **Winkler G, Baranyi E:** Gyakorlati diabetológia. In: Hosszúfalusi N: Diabeteses krízisállapotok. Melánia, 2008.
- **Tulassay Zs:** A belgyógyászat alapjai. In: Hosszúfalusi N: Az 1-es típusú diabetes mellitus. Medicina, 2007.

ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

Dr. Pánczél Pál

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A cukorbetegség kezelése négy pilléren nyugszik: az étrendi kezelésem, a fizikai aktivitásem, a perorális antidiabetikus gyógyszerek adásán és az inzulinadagolásem.

A cukorbetegség két alapvető típusában a négyféle kezelés célja különbözik.

A diéta jelentősége 2-es típusú cukorbetegségben az, hogy megfelelően előírva és a beteg által is betartva a szénhidrátanyagcsere-zavar normalizálódását, jelentős javulását (diabetes mellitus átmenetét IGT-be) érhetjük el: a kalóriaszegény diéta segítségével csökken az inzulinrezisztencia; a táplálék szénhidrát-tartalmának elhúzódó, lassú felszívódásával kiegyenlíthető az inzulinszekréció csökkenő, illetve kieső első fázisa.

A diéta célja 1-es típusú cukorbetegségben az, hogy az élettantól eltérő módon beadott inzulin felszívódásához hozzáigazítsuk a szénhidrát felszívódását a bélcsatornából.

A testmozgás fokozásának jelentősége 2-es típusú diabetesben az, hogy „meggyógyítsa” a betegséget: az inzulinrezisztencia csökkentése révén ugyanis oki kezelést jelent.

A megfelelő diétát és a növelt fizikai aktivitást együttesen az életforma megváltoztatásaként említhetjük. Lényegében visszatérést jelent a korábbi, fizikálisan aktív életmódhoz és a természetesebb, nagyobb rost-, kevesebb mesterségesen átalakított, finomított szénhidrát tartalmú étrendhez. A szellemi aktivitás növelése is hozzátartozik a tespedő életmód megszüntetéséhez. Az ideális testsúly eléréséig természetesen az energiabevitelt is, különösen a zsírfelvételt csökkenteni kell.

A fizikai aktivitás 1-es típusú diabetesben, mint egészségesben is, a megfelelő testi állapot fenntartását segíti elő; valamint bizonyos esetekben, jó időzítésem végezze segíthet az inzulinrezisztencia leküzdésében (hajnali és délutáni relatív inzulinrezisztens állapot, amely nehezen kompenzálható vércukor-emelkedést okoz).

A tablettás antidiabetikus gyógyszeres kezelés célja a bélcsatornából a szénhidrát-felszívódás lassítása (keményítőt emésztő enzimnek – az alfa-glukozidáznak – a gátlása); az inzulinrezisztencia csökkentése (biguanid és glitazon); valamint az inzulinszekréció (lehetőleg annak első fázisának) fokozása (szulfanilurea és glinid). A hatásokból következik, hogy a tablettás vércukorcsökkentő kezelés a 2-es típusú cukorbetegben alkalmazható.

Az étrendi kezelés alapjai

Cukorbetegek számára az étrend előírását a napi energiabevitel megállapításával kell kezdeni. Normális testsúly esetén ($BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$) az energiabevitel és energiafogyasztás legyen egyensúlyban. Túlsúlyos beteg energiabevitele mindaddig legyen kevesebb az energiafogyasztásnál, amíg az ideális testsúlyt nem érjük el.

Az energiaigény az alapanyagcserétől és a beteg által végzett munkától, fizikai aktivitástól függ. Az alapanyagcserét a nem, a kor és a testsúly határozza meg.

Jelenleg a legjobb becslést az alábbi formula adja: alapanyagcserese \times a fizikai aktivitás index-száma = napi energiafogyasztás (MJ/24 óra. 1 MJ = 240 kcal). Alapanyagcserese = testsúlykg \times nem- és korfüggő index-szám. Itt a testsúly adja az alapanyagcserese alapját: megállapítható, hogy a testsúly növekedésével nő az alapanyagcserese és a napi energiafogyasztás, tehát a kövéreknek a biológia törvényei szerint többet kell enniük, mint a soványaknak, még a testsúlyuk fenntartásához is, bármennyire is az ellenkezőjét állítja a beteg és a családja.

Ezt a becslést jobbnak tartják, mint a korábban alkalmazottat, amelyben az energiabevitel a beteg testmagasságától, nemétől és az általa végzett munka energiaigényétől függ, és ennek megfelelő nomogrammból lehetett leolvasni. Például a 164 cm magas, könnyű fizikai munkát végző nő és 170 cm magas, hasonló munkát végző férfi napi energiaigénye 2000 kcal.

A kétféle eljárás alapján történő becslés eredménye 10–20%-kal különbözik: 64 kg súlyú, 31 és 60 év közötti nő napi energiafogyasztása az első becslés alapján 2400 kcal/napnak adódik.

Mennyivel érdemes csökkenteni az energiabevitelt és ennek alapján milyen sebességű testsúlycsökkenést javasoljunk a túlsúlyos és kövér cukorbetegeknek? A zsírszövet energiatartalma ~7000 kcal/kg. Napi 500 kcal energiabevitel-csökkentés tehát havonta mintegy 2 kg testsúlycsökkenést eredményez. Ennél gyorsabb testsúlycsökkenést általában nem lehet elérni, hiszen ilyen módon is a túlsúlyos beteg szokásos energiafelvételét körülbelül 20%-kal mérsékeljük. Ismert, hogy az energiafelvétel korlátozása az alapanyagcserét is csökkenti, mintegy 15%-kal. Tudatosítani kell a beteggel, hogy ennél gyorsabb fogyást ne várjon. Az ilyen mértékű energiabe-

Nem minden TZD egyforma...

Az Actos® alkalmazásakor hosszútávon sem merülnek fel kardiovaszkuláris eredetű problémák^{1,3}

A metformin monoterápiával* nem megfelelően kontrollált (különösen az elhízott) 2. típusú cukorbetegéknél az ACTOS®-szal hatékony kombinációs terápia valósítható meg

- az Actos® hatékonyan csökkenti az inzulinrezisztenciát és javítja a β -sejt funkciót¹
- az Actos® hatékonyan javítja és hosszú távon fenntartja a glikémiás kontrollt^{1, 2, 3}
- az Actos® előnyösen befolyásolja a lipidprofilt, csökkenti a kardiovaszkuláris rizikófaktorokat^{1, 3}
- az Actos® alkalmazásakor hosszútávon sem merülnek fel iszkémiás eredetű kardiovaszkuláris problémák^{1, 3}



Mérlegelje a különbséget, amikor átgondolja 2-es típusú cukorbeteg terápiaját!

*Actos 30 mg tabletta rövidített alkalmazási előírása:

Hatóanyag: 30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában). Javallatok: 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére. Monoterápiában olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés az ellenjavallatok, illetve intolerancia miatt nem megfelelő. Kettős orális kezelésként kombinációban metforminnal olyan betegek (különösen túlsúlyosak) esetében, akiknél a maximálisan tolerálható dózisban adott orális metformin monoterápia ellenére a glikémiás kontroll elégtelen, egy szulfonilureával kizárólag olyan betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfonilurea monoterápia ellenére a glikémiás kontroll elégtelen. Három orális kezelésként kombinációban metforminnal és egy szulfonilureával, olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknál), akiknél a kettős orális kombináció ellenére a glikémiás kontroll nem kielégítő. A pioglitazon inzulinnal kombinációban is avallt olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek, akiknél a glikémiás kontroll inzulin mellett nem kielégítő és akiknél a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható. **Adagolás:** Kezdetben naponta egyszer 15 mg vagy 30 mg pioglitazon adható, étkezés közben vagy étkezések között. Az adag fokozatosan emelhető napi egyszeri 45 mg-ig. Inzulinnal való kombináció esetén a jelenlegi inzulinadag folytatható a pioglitazon-kezelés elkezdésekor. Ha a betegek hypoglykemiáról számolnak be, az inzulin adagját csökkenteni kell. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Fennálló szívelégtelenség vagy az anamnézisében előforduló szívelégtelenség (NYHA I – IV). Májkárosodás. Diabéteszes ketoacidosis. Terhesség, szoptatás. 18 éves kor alatti alkalmazása nem ajánlott. Örökletes galaktóz-érzékenység, lapp laktáz-hiány, vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar esetében nem szedhető. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** pioglitazon monoterápia esetében gyakori (>1/100, <1/10): látászavar, felsőlegű fertőzések, testlúnyövekedés, hypaesthesia, nem gyakori (>1/1000): sinusitis, álmatlanság. Metformin kezeléssel kombinálva gyakori: anaemia, látászavar, testlúnyövekedés, arthralgia, fejfájás, haematuria, erectilis dysfunctio; nem gyakori: flatulencia. Szulfonilurea kezeléssel kombinálva gyakori: flatulencia, testlúnyövekedés, szédülés, glycosuria, proteinuria; nem gyakori: szédülés, látászavar, fáradtságérzet, emelkedett laktátdehidrogenáz szint, fokozott étvágy, hypoglykaemia, fejfájás, verejtékezés. Három orális kombinációban metforminnal és szulfonilureával nagyon gyakori (>1/10): hypoglykaemia, gyakori: súlygyarapodás, kreatin foszforáz emelkedése, arthralgia. Inzulinkezeléssel kombinálva nagyon gyakori: oedema; gyakori: hypoglykaemia, bronchitis, testlúnyövekedés, hátfájás, izületi fájdalom, dyspnoe, szívelégtelenség. A forgalomba hozatali követően észlelt mellékhatások közé tartozik a fentiekben kívül: macula oedema (gyakoribb, mint ismeri), ritkán előforduló májenzimzsin-emelkedés és hepatocelluláris diszfunkció, bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazoltak. A PROactive vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az ödéma, a testlúnyövekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését. A pioglitazon szeddő nőknél a csonttörések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3% ill 1,5%). Csomogolás: 30 mg-os tabletták (28x). Forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/00/150/004-006, 008, 010, 019-021, dátuma: 2005 október 13. Alkalmazási előírás dátuma: 2007 aug. 20. Rendelhetőség: szakorvosi/kórházi diagnosztikai követő járóbeteg ellátásban alkalmazható gyógyszerek (J). Kiskereskedelmi ár: 11 201 Ft. Támogatás mértéke: a 2008. március 1-től hatályos rendelet alapján (www.oep.hu). Eü.70% támogatás mellett (7 841 Ft.), a beteg által fizetendő térítési díj: 3 360 Ft. Bővebb információért kérjük, olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását, amelyet kérésére elküldünk Önnek. Lilly Hungária Kft. 1075 Budapest, Madách u. 13-14. Tel.: 06-1-328-5100 Fax: 06-1-328-5101

Irodalom: 1. Actos alkalmazási előírás 2. Charbonnel B et al Diabetologia (2005) 48: 1093-1104 3. Darmady J et al. Lancet 2005; 368: 1279-89



ÚJ
actos
pioglitazon HCl

Csökkenti az inzulin-rezisztenciát, javítja a lipidprofilt. És ez még nem minden.

TZD=tiazolindionin (glitazon)

*Eü pont: „Dokumentált 2-es típusú cukorbeteg (BNO: E11) részére, amennyiben diétával, testlúny-csökkenéssel, életmódváltoztatással és metforminnal történő kezeléssel megfelelő vércukoranyagcsere-háztartás (HbA1c < 7,0%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva (kombinációs készítmény önmagában is teljesíti a kritériumot) vagy metforminintolerancia, kontraindikáció esetén szulfonilureával kombinálva (kombinációs készítmény önmagában is teljesíti a kritériumot)

PIO-08-09-26

Lilly Hungária Kft., 1075 Budapest, Madách u. 13-14.,
Tel.: 36-1-328-5100, Fax: 36-1-328-5101
www.lilly.com, www.lilly.hu

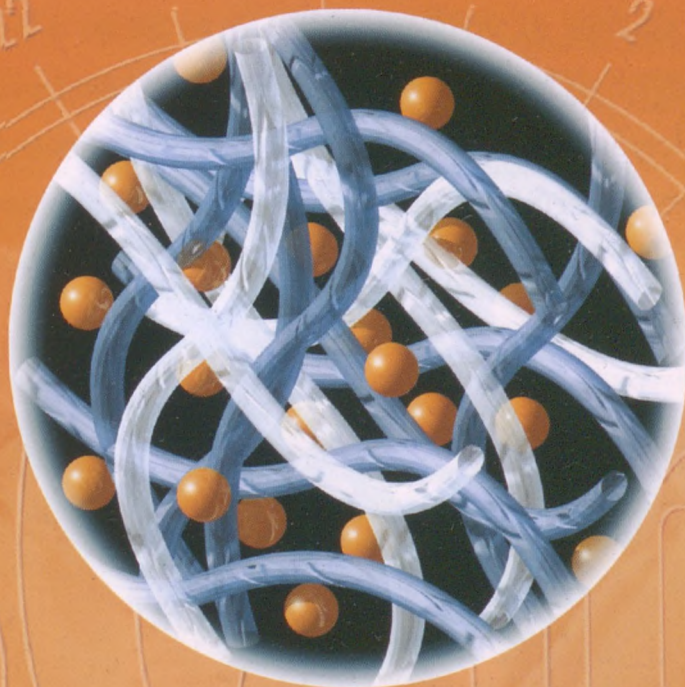
Lilly

DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2-4 tableta

Egyedülálló hidrofil mátrix¹



- ✓ Hatékony²
- ✓ Biztonságos²

1. Lajstrom szám: 225693 2. Scherthner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542.

DIAPREL® MR: retard tableta **Összetétel:** 30 mg gliclazidum tablettánként. **Terápiás javallatok:** 2-es típusú nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR retard tableta napi adagja 1-4 tableta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétrágás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag:** A javasolt kezdő adag 30 mg. Ha a vércukorszint kontrollja nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** Gliklaziddal, egyéb szulfonilurea-származékokkal, vagy a készítmény segédanyagaival szembeni túlérzékenység; 1-es típusú diabetes, diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerköcsönhatások:** Nem engedélyezett kombinációk Mikonazol (szisztémás készítményként vagy szájüregi folyamatok kezelésére javallt géliként): fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhet. **Nem javallt kombinációk** Fenilbutazon (szisztémásan adva): fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafehérje-kötésükből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) Ajánlatos más, gyógyszerköcsönhatásokat ritkábban okozó gyulladásgátlót alkalmazni. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** **Hypoglykaemia** Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR retard tableta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén vagy ha étkezések kimaradnak. **Gasztrointesztinális zavarok:** hasi fájdalmak, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. Ezek a mellékhatások megelőzhetőek, illetve gyakoriságuk csökkenthető ha a beteg a gliklazidot reggelizés közben veszi be. **Farmakodinamiás tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek β -sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vér glükózsztíkjét. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60 db tableta átlátszó PVC/Al buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy kereszt) Kiadhatóság: II./1. csoport Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V) Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 8011/55/05 Kf. **Alapjául elf.ár:1695 Ft, tám.összege:932 Ft, térítési díj:763 Ft**

További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B torony 3. emelet. Tel:(36-1)-238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot.

En az információs anyag orvosok részére készült.



vitel-megszorítást el lehet fogadtatni a beteggel. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a testsúly enyhe, 10%-os mérséklése is már lényeges egészségügyi haszonnal jár: javul az inzulinszekréció, csökken az inzulinrezisztencia, mérséklődik a vércukorszint, javul a lipidprofil (a keringő VLDL-koleszterin- és trigliceridszint csökken, a HDL-koleszterin-koncentráció emelkedik), mérséklődik a vérnyomás, egyes véralvadást elősegítő faktorok szintje csökken, a várható élettartam növekszik.

Ezt követően meg kell állapítani, hogy az adott energiamennyiséget milyen tápanyag-összetételben fogyassza el a beteg. A jelenlegi álláspont szerint az étrend legalább 55%-a legyen szénhidrát, maximum 30%-a zsír, 10–15%-a fehérje.

A szénhidrátot illetően minden étkezés tartalmazzon cereáliát (kenyér, tésztaféle, burgonya, rizs) és zöldséget-gyümölcsöt. Az utóbbi adagja a WHO javaslata alapján legalább 400 g/nap, 5×80 g-os adagokban, amely fedezi az oldható növényi rost szükségletet (legalább 30 g naponta). Megjegyzendő a hüvelyes zöldségek (bab, borsó, lencse), a levél- és gyökérszöldségek, a gyümölcsök, nem túlfinomított cereáliák nagy rosttartalma. A répacukor a szénhidrátfogyasztásba beszámolva napi 50 g-nál nem lehet több, ebből maximum 25 g lehet az édesítés céljából hozzáadott forma. Mivel a répacukor teljes tiltása nem szükséges, feleslegessé válik a vércukrot kevésbé emelő, de kalóriát tartalmazó édesítőszerrel (például szorbit, illetve fruktóz) ízesített „diabetikus élelmiszerek” fogyasztása. A kalóriamentes édesítőszer (aszpartám) szükség esetén használható.

Az oldhatatlan növényi rostok (például korpa) fogyasztása a vércukorra és a lipidekre nincs hatással, elősegíti viszont a jóllakottság érzésének kialakulását, növeli a széklet mennyiségét, és segítheti a diéta betartását.

Érdemes figyelembe venni a táplálékok glikémiás indexét. A glikémiás index azt fejezi ki, hogy az adott étel formájában elfogyasztott 50 g szénhidrát hatására mekkora lesz a háromórás vércukorgörbe alatti terület nagysága, viszonyítva a glukóz formájában elfogyasztott 50 g szénhidrát által létrehozotthoz. Utóbbi a 100%. A glikémiás index sok tényezőtől függ: a táplálék fizikai formájától (szilárd – folyékony), zsír-, rost- és fehérjetartalmától, előkészítésétől, az alkalmazott konyhatechnikától (sütés, főzés), a megrágottság mértékétől. A klinikai gyakorlatban ezért az index használata nem arra alkalmas, hogy előrejelezzük, hogy az adott étel elfogyasztása után mekkora vércukorszint-emelkedés várható. Javasolható azonban a betegnek az alacsonyabb glikémiás indexű táplálékok fogyasztása. Példaként említhető indexek: fehér kenyér 100%; alma, körte 50%; lencse 25%.

A szénhidrát energiatartalma 4 kcal/g. Tehát egy 2000 kcal-t tartalmazó napi étrend 1100 szénhidrát-kalóriát, azaz 275 g szénhidrátot tartalmazhat.

Az összes zsírbevitel maximum 10%-a lehet telített (állati eredetű és tejtermékből származó); és javasolni kell a növényi eredetű, egyszerűen telítetlen zsírsavakból álló olajok használatát. A többszörösen telítetlen zsíradék mennyisége se haladja meg a 10%-ot. A gyakorlatban azt tanácsolhatjuk a betegeknek, hogy a fő zsírforrásként szereplő hús, a sajt, a tojás a főétkezések kis részét képezze (a tányér egynegyedét foglalja el), ez egyben elősegíti, hogy a napi koleszterin-bevitel se emelkedjen az engedélyezett 250–300 mg fölé. A kísétkézesek (nassolás) során kerülni kell a kekszet, teasüteményt a magas zsír- és cukortartalom miatt. Kiváltására a gyümölcs a megfelelő.

A zsír energiatartalma 9 kcal/g. Tehát egy 2000 kcal-t tartalmazó étrend 67 g zsírt foglalhat magába.

A fehérjebevitel az összes energiabevitelben belül 15–20% (0,8–1,0 g/testsúly kg) lehet. Diabetikus vesekárosodásnak már korai időszakában a fehérjebevitel 0,8 g/testsúly kg-ig csökkenthető.

A fehérje energiatartalma 4 kcal/g. Tehát egy 2000 kcal-t tartalmazó étrend 75 g fehérjét tartalmazhat.

Az energiatartalom és a tápanyag-összetétel előírása után meg kell állapítani az étkezések gyakoriságát. Az étkezések gyakorisága a kezelés módjától függ: ha a betegnek csak diétás kezelésre van szüksége, a napi háromszori étkezés általában megfelelő; intenzifikált konzervatív inzulinkezelés során napi ötszöri, sőt hatszori étkezésre lehet szükség (három főétkezés, két, vagy három kísétkézés, azaz tízórai, uzsonna, utóvacsera). Ultragyors hatású inzulinanalóggal végzett kezelés során a kísétkézesek általában elhagyhatók. Inzulinszekréciót fokozó gyógyszerrel való kezeléskor az étkezések gyakorisága attól függ, hogy hosszú-, vagy rövid hatástartamú szert alkalmazunk: előbbi (pl. glibenklamid) esetén napi ötszöri, utóbbi (pl. a legújabb glinidek) esetén napi háromszori (a kísétkézesek elhagyhatók) étkezés szükséges.

Egy-egy étkezés szénhidrát-tartalmának megállapításakor azt kell figyelembe venni, hogy reggelire viszonylag kevesebbet írjunk elő a viszonylagos inzulinrezisztens állapot miatt. Egyébként pedig legyünk tekintettel a beteg étkezési szokásaira. Egy-egy főétkezés 40–60, kísétkézés 10–15 g szénhidrátot tartalmazhat.

Az alkoholfogyasztást magas energiatartalma (7 kcal/g) és hypoglykaemiát indukáló hatása miatt korlátozni kell: a napi 2–3 E-et nem haladhatja meg az adagja. Inzulin és szulfanilurea hatása alatt álló betegben a hypoglykaemia elkerülése miatt szénhidráttal együtt kell fogyasztani. Általában bátorítani kell a beteget az alkohol-absztinenciára.

A konyhasó fogyasztása nem haladhatja meg a napi 6 g-ot. Magas vérnyomás esetén további restriktív szükség.

A nagy cukortartalmú üdítőitalok teljesen kerülendők. Javasolni kell a víz, tea fogyasztását.

Szájon át adható gyógyszerekkel végzett antidiabetikus kezelés

A 2-es típusú cukorbetegség patomechanizmusában az inzulinrezisztencia (a máj-, az izom- és a zsírszövetben az inzulin nem tudja a hatását kifejteni) és a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek funkciózavara (az inzulinszekréció első fázisának károsodása, a második fázis elhúzódása) a döntő. A gyógyszerek egy része az inzulinrezisztenciát csökkenti (biguanid és tiazolidindion), a másik része az inzulinszekréciót fokozza (szulfanilurea és glinid), a harmadik csoportja pedig lassítja a keményítő emésztését (alfa-glukozidáz-gátló), ezáltal segíti az alkalmazkodást az inzulinszekréció első fázisának károsodásához.

Az inzulinrezisztenciát csökkentő gyógyszerek

A biguanidok évtizedek óta ismert csoportjából jelenleg kizárólag a metformint használjuk a 2-es típusú cukorbetegség kezelésre. A gyógyszer-csoport megismerése az 1920-as évek végére nyúlik vissza, amikor a guanidinszármazékok toxikus és anyagcserehatásait vizsgálták. Laktátacidózist indukáló mellékhatása miatt átmenetileg a használatból kiszorult, jelenleg azonban a metforminkezelés reneszánszát éli. Elsőként választandó gyógyszer a 2-es típusú diabetes kezelésére és már az életmódterápiával együtt elkezdhető.

Hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott. A metformin csökkenti az éhgyomri glukóz- és inzulinszintet. A metformin csökkenti a májbeli glukóztermelődést és elősegíti a perifériás szövetek glukózfelvételét. Hatására a testsúly enyhén csökken. Javítja a lipidprofil.

Elsősorban a kövér 2-es típusú cukorbeteg kezelésére alkalmas, akikben az inzulinrezisztencia dominál és a béta-sejt-funkció viszonylag megtartott, valamint a hyperglykaemia enyhe-közepes. Szulfanilureával, alfa-glukozidáz-gátlóval kombinálható.

A kezdőadag 2×500 mg, amely napi 2000 mg-ig emelhető. Hypoglykaemiát nem indukál.

Alkalmazása gasztrointesztinális tünetekkel járhat (hasmenés, hasi görcs), ami kis kezdő dózissal és lassú dózisznöveléssel mérsékelhető.

Legfontosabb mellékhatása a laktátacidózis kialakulása. A laktátacidózis súlyos, nagy mortalitású állapot. Elkerülése céljából az alábbiak betartása szükséges. A metformin kontraindikált veseműködési zavarban (szérumkreatinin $>133 \mu\text{mol/l}$ férfiban, $>124 \mu\text{mol/l}$ nőben), acidózis bármely formájában, kongesztív szívelégtelenségben, májbetegségben, hypoxiában. A metforminkezelést átmenetileg meg kell szakítani lázas betegségben, alkoholfogyasztás esetén, kontrasztanyag röntgenvizsgálat előtt 48 órával. A metformin ellenjavallt mitokondriális géndefektus által okozott cukorbetegségben (MIDD=maternally inherited diabetes and deafness). MIDD-re utal, ha

a látszólag 2-es típusú cukorbeteg a betegség anyai ágon öröklődik és nagyothallással is együtt jár.

A tiazolidindionszármazékok (troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon) az utóbbi néhány évben kerültek forgalomba a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére, az alkalmazásukkal kapcsolatos tapasztalatok még hiányosak. Az elsőként forgalmazott troglitazon halálos májkárosodást okozó hatása miatt vissza kellett vonni. A jelenleg hazánkban forgalomban levő rozigitazonról felmerült, hogy növelheti a miokardiális infarctus előfordulási gyakoriságát.

A peroxiszóma proliferátor által aktivált receptor egyik típusához (PPAR-gamma) kötődik. A receptor a legnagyobb mennyiségben a zsírsejteken található, de kisebb mennyiségben más sejteken is expresszálódik. A receptor agonistái elősegítik az adipocyták differenciálódását és áttételesen csökkentik az inzulinrezisztenciát, mivel a zsírsejtek zsírsavfelvételét és tárolását fokozzák. Valószínűleg az izomzat glukózfelvétele is fokozódik és a májból a glukózkibocsátás csökken. Az inzulinrezisztencia-csökkenés jeleként a szérum inzulin- és vércukorszintje is csökken. A kezelés során a májenzimszintek szoros ellenőrzése szükséges.

Oedema-képződésre hajlamosítanak, a testsúlyt emiatt kissé növelhetik. Kongesztív szívelégtelenség minden súlyossági fokában (NYHA I-IV.) ellenjavalltak.

A jelenleg érvényes nemzetközi ajánlás szerint a második vonalban akkor adható, ha az életmód-terápiával és metforminkezeléssel nem érhető el a 7%-os HbA_{1c}-célérték. Elsősorban kövér, inzulinrezisztens, nem túl hosszú ideje fennálló diabetesben szenvedőknek javasolják. Szulfanilureával való együttes alkalmazása – metformin-intolerancia esetén – engedélyezett.

Az inzulinszekréciót fokozó gyógyszerek

Az 1930-as években vették észre, hogy egyes szulfonamidok alkalmazása során súlyos hypoglykaemia alakul ki. Ezt követően *Loubatières* vizsgálta végig szisztematikusan a hipoglikemizáló szulfonamidokat. Az 1960-as években a klinikai gyakorlatba is bevezették az első generációs szulfanilureákat, amelyeket még grammos nagyságrendben kellett adni. A második generációs szulfanilureák adagja az előbbieknél századrésze. Az utóbbi években vezették be a glibenklamid-molekula nem-szulfanilurea részéből levezetett nagyon rövid hatástartamú, inzulinszekréciót fokozó glinideket. A hatásmechanizmust 1980-ban fedezték fel: az ebbe a csoportba tartozó szerek (szulfanilureák és glinidek) a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek ATP-szenzitív káliumcsatornájára hatva indukálnak inzulinszekréciót. Az ATP-dependens káliumcsatorna szulfanilurea-receptorát 1995-ben azonosították.

Fiziológiásan a béta-sejtben a glukóz metabolizálása során ATP keletkezik, az ADP-szint pedig csökken.

Ezt követi az ATP-függő káliumcsatorna bezáródása. A sejtmembrán következményes depolarizálódása a feszültségfüggő kalciumcsatorna megnyílását váltja ki. A sejtbe áramló kalcium jelenti az inzulinszekréció fő ingerét. A szulfanilureák és glinidek az ATP-dependens káliumcsatornát zárják, és ezáltal inzulinszekréciót indukálnak.

Az ATP-dependens káliumcsatorna a sejtmembránon elhelyezkedő fehérjemolekula, amelynek más-más helyeihez kötődnek a szulfanilureák és a glinidek.

A hasnyálmirigy béta-sejtjei ATP-dependens káliumcsatornájának szulfanilurea-receptora különbözik a szívizom, a vázizom és a simaizom hasonló egységtől. A szulfanilureák és a glinidek a szerint is csoportosíthatók, hogy mennyire szelektívek a béta-sejt receptorához. Jelenleg nem tisztázott, hogy káros lehet-e a nem-szelektív kötődés?

A gyakorlat szempontjából egyelőre fontosabb a hatástartam alapján csoportosítani. A tartós hatású szulfanilurea prototípusa a glibenklamid, amely ennek megfelelően elhúzódó vércukoresést okozhat: a legerősebb hatású szer. A legrövidebb hatástartamúak a glinidek, amelyeket minden étkezés előtt közvetlenül kell bevenni: prandiális glukózregulátornak is nevezik. A gliklazid az inzulinszekréció első fázisát javítja, és naponta egyszer kell adagolni: célszerű olyan esetben adni, amikor a prandiális, étkezés utáni hyperglykaemia áll előtérben. A glimepirid vércukoresökkentő hatása gyorsan kialakul és tartós: olyan betegnek célszerű az adása, akiben éhgyomri hyperglykaemia a jellemző. A gliquidon az egyedüli szulfanilurea, amely veseelégtelenségben nem kontraindikált, mivel teljes egészében a máj választja ki, és az epével távozik a szervezetből. A glinidek az étkezést követő vércukor-emelkedés mérséklésére alkalmasak, az adott étkezés előtt közvetlenül kell bevenni, igen rövid hatástartamúak. Ha a beteg kihagy egy étkezést és a gyógyszert sem veszi be, hypoglykaemia nem alakul ki.

A szulfanilureák és glinidek a jelenlegi ajánlás szerint második vonalbeli szerként alkalmazhatók, ha az életmódterápia és metforminkezelés ellenére 7% fölött marad a HbA_{1c}-szint. Főleg olyan 2-es típusú cukorbeteggekben alkalmazhatók, akikben a bétasejt-funkció károsodása áll előtérben, de a béta-sejtek anatómiailag még nem károsodtak. A betegek egy része már kezdetben sem reagál a szulfanilurea-kezelésre (primer szulfanilurea-rezisztencia): e betegeket 1-es típusú cukorbetegség irányában kell megfigyelni, és elsősorban inzulinkezelés bevezetését mérlegelni. A betegek másik csoportján évek múlva alakulhat ki a hatástalanság (szekunder szulfanilurea-rezisztencia). A UKPDS tanulmány igazolta, hogy a 2-es típusú diabetes progresszív megbetegedés, amelynek során a béta-sejt-tömeg is fogy, ezért érthető a másodlagos szulfanilurea-rezisztencia kialakulása.

A cukorbetegség 1-es típusú, gesztációs és pankreatogén formájában, valamint ketoacidózisban, hiperozmoláris kómában ellenjavallt.

Elméletileg nem célszerű 2-es típusú cukorbetegségben az inzulinszekréciót általában és elhúzódon növelni: olyan gyógyszert érdemes választani, amely az inzulinszekréció első fázisát növeli, és nem okoz posztprandiálisan elhúzódon, tartós inzulinszint-növekedést.

A poli- és oligoszacharidák emésztését lassító gyógyszerek (alfa-glukozidáz-gátló)

A vékonybél-nyálkahártya alfa-glukozidáz enzimjének kompetitív, reverzibilis antagonistája nem gátolja meg a táplálék szénhidrátjának (elsősorban keményítő) emésztését és ezáltal felszívódását, hanem csak lassítja és elhúzódonvá teszi. Hatására az étkezést követő prandiális vércukor csúcshintje mérséklődik. Hypoglykaemiát nem okoz.

Nagyobb mennyiségű szénhidrát fogyasztását követően emésztetlen szénhidrát kerülhet a vastagbélbe, ahol bakteriális bomlás (erjedés) következik be, súlyos hasmenést, gázképződést (flatulencia) okozva.

A gyógyszert az étkezés első falatjával kell bevenni, az adagolást kis dózissal kell kezdeni és a gasztrointesztinális toleranciának megfelelően az adagot óvatosan-fokozatosan növelni.

Epesav-kötő gyantával, gyomorsavkötővel való együttadása kerülendő. Gyulladásos bélbetegségben ellenjavallt. Ugyancsak nem szabad adni gastroparesis esetén, és ha a szérum kreatininszintje >177 μmol/l.

Alfa-glukozidáz-gátló kezelés alatt álló beteg hypoglykaemiájának megszüntetésére csak glukóz adható, komplex szénhidrát nem.

Javallatát a 2-es típusú cukorbetegség képezi. Mivel a HbA_{1c}-szintet csak kevesebb mint 1%-kal képes csökkenteni, nem tartozik a második vonalban választandó szerek közé, de azokat ki lehet egészíteni az adagolásával. Pankreatogén cukorbetegségben adása nem jön szóba, de 1-es típusú diabetes kiegészítő kezelésében nem ellenjavallt.

Egyéb támadáspontú új antidiabetikumok: az inkretinomimetikumok és dipeptidil-peptidáz IV gátlók

Az inkretineket a bélhámsejtek étkezés hatására termelik, és elősegítik a glukózdependens inzulinszekréciót. Az inkretinek állnak annak a jelenségnek a hátterében, hogy orális glukóztolerancia-teszt alatt lényegesen több inzulin termelődik, mint intravénás glukóztolerancia-próba során.

A cukorbetegség 2-es típusában az inkretinek közül a GLP-1 (glucagon like peptid-1) szekréciója és hatása csökkent; a GIP (gastric inhibitory polypeptid, vagy a hatása alapján glucose dependent

insulintropic peptide) termelődése és hatása nem változik. Tehát potenciális gyógyszerként a GLP-1 jött szóba.

A GLP-1 hatásai a következők: fokozza a glukóz által indukált inzulinszekréciót, fokozza az inzulin bioszintézisét, gátolja a glukagonszekréciót, elősegítheti a béta-sejt-regenerációt és -differenciálódást, lassítja a gyomor ürülését, elősegíti a jóllakottság-érzés kialakulását. Mivel a GLP-1 hatása vércukorfüggő, ezért hypoglykaemiát nem okoz.

A GLP-1 hatástartama nagyon rövid, mert a DPP-IV (dipeptidil-peptidáz-IV) enzim gyorsan inaktíválja. Ezért terápiás felhasználásra két út lehetséges: az enzimnek ellenálló analógok előállítására, illetve a DPP-IV enzim gátlására.

A GLP-1-analóg jelenleg injekciós formában áll rendelkezésre, fő mellékhatása a hányinger.

A DPP-IV-gátló az összefoglaló írásakor (2008. július) Magyarországon is forgalomba került (sitagliptin, Januvia).

Inzulinkezelés 2-es típusú diabetesben

Az inzulinkezelés 2-es típusú cukorbetegségben mint a bázisinzulin-szekréció és/vagy a prandiális inzulin-szekréció kiegészítése jön szóba. A jelenleg forgalomban levő gyors/ultragyors, illetve tartós hatású humán és analóg inzulinkezelési formákkal egyénre szabott kezelés végezhető.

Kezelési stratégia 2-es típusú diabetesben

A betegség felfedezésekor el kell kezdeni az életmód-terápiát, amelyet azonnal ki lehet egészíteni metformin adagolásával. Ha a $\leq 7\%$ HbA_{1c}-célértéket nem sikerül elérni, a második vonalban szulfanilurea, tiazolidindion, inzulin, DPP-IV-gátló adható. Az alfa-glukozidáz-gátlót jelenleg csak kiegészítésként javasolják. A betegség progresszív kórlefolyás során a cukorbeteg egyre nagyobb része napi kétszeri, illetve intenzifikált inzulinadagolási módokra szorul.

A perorális antidiabetikus kezelés dilemmái

Nagy vizsgálatok eredményei szerint metformin-, illetve alfa-glukozidáz-gátló kezeléssel a 2-es típusú diabetes kialakulása megelőzhető. Az említett két gyógyszer az inzulinrezisztenciát mérsékli, illetve a szénhidrát-felszívódás lassításával az étkezési vércukorcsúcsot csökkenti. A mellékhatások és költségek (főleg az utóbbi esetében) jelentősek.

A 2-es típusú cukorbetegség megelőzése elérhető volt a fizikai aktivitás fokozásával és a diétás előírások betartásával is. A fizikai aktivitás fokozása az inzulinrezisztenciát csökkenti; az étrend nagy rost-, azaz komplex szénhidrát- (zöldség-gyümölcs) tartalma a prandiális vércukor-emelkedést lassítja és mérsékli; az energiatartalék csökkentése és a testsúly redukciója az inzulinérzékenységet fokozza. Felmerül tehát, hogy a betegnevelés, sőt még inkább az egész népesség gyermekkorától kezdődő, egészséges életmódra való oktatása-nevelése a gyógyszeres kezeléssel lényegesen eredményesebb lehet.

Az inzulinszekréció 2-es típusú cukorbetegségben kóros: az éhgyomri inzulinszint magasabb, a szénhidrát-fogyasztást követő inzulinszekréció első fázisa alacsonyabb, második fázisa azonban magasabb és elhúzódóbb, mint a cukorbetegségben szenvedőkben. Tehát az inzulinszekréció első fázisa kivételével végig túltermelődik az inzulin. A hyperinsulinaemia következtében az inzulinreceptorok száma csökken, azaz inzulinrezisztencia alakul ki. Kérdéses, hogy az inzulinszekréciót fokozó és általában testsúlynövekedést indukáló gyógyszerekkel, amelyek hatására valóban csökken a vércukorszint, hosszú távon nem ártunk-e a betegnek? A diabeteses szövődmények kialakulása és a vércukorszint magassága között viszont pozitív összefüggés van, és ha csökken a vércukor, csökken a szövődmény-kialakulás kockázata is. Tehát hosszú távon a vércukorcsökkentés a döntő, amelyet valahogyan el kell érni. Valószínűleg célszerűbbek a béta-sejteket kímélő kezelési lehetőségek. A 2-es típusú diabetes progresszív természetéből adódóan kezdetben életmód-változtatással és metformin-monoterápiával, később kombinált gyógyszeres kezeléssel, amelybe az inzulin adagolása is beletartozik.

Elméleti megfontolásokból mindenesetre törekedni kell a szénhidrátanyagcsere-zavar minél korábbi felismerésére, az azonnal elkezdett felvilágosítással a beteg életmód-változtatására. A legjobb eredménnyel a populációs szintű egészségnevelés kecsegtet: a túltaplálkozás és tespedő életmód megszüntetése a 2-es típusú diabetes gyakoriságát jelentősen mérsékli.

Irodalom

- **Holst JJ:** Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. *Diabetologia* 2006; **49:** 253-260.
- **Jermendy Gy:** Tényeken alapuló cukorbeteg-gondozás. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2005.
- **Pánczél P:** Diéta és orális antidiabetikus kezelés. In: Tulassay Zs (szerk.): *A belgyógyászat alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007; 1530-1533.

AZ ELSŐDLEGES OBESITAS

Dr. Palik Éva

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az obesitas meghatározása

Az obesitas feleslegben levő zsírszövetet jelent. Pusztán a testtömeg ismerete nem elegendő a meghatározáshoz, hiszen nagyon izmos embereknek hiába nagy a tömegük, nem nevezhetjük őket túlsúlyosnak. Mivel a testtömeg eloszlása egy populációban folyamatos, minden határvonal a normális és a kóros közötti mesterséges elkülönítés.

A túlsúly mérésére használt leggyakoribb módszer a testtömegindex mérése (body mass index, BMI), bár ez a módszer a zsírtartalomról nem ad felvilágosítást. A normál testtömegindex 18–25 kg/m² közötti, 25–30 között túlsúlyról, 30 felett obesitasról, 40 felett morbid obesitasról beszélünk.

Az adipositasról bővebb felvilágosítást nyújtanak a különböző bőrredőmérések, a denzitometria, a CT vagy az MRI, illetve az elektromos impedanciamérés, de ezek eszközigényük, költségeik miatt kevésbé terjedtek el.

A zsírszövet mennyiségén kívül az eloszlása sem közömbös a következményes betegségek kialakulása szempontjából. Az intraabdominális és a hasfali zsírszövet mennyisége ebből a szempontból fontosabb, mint a végtagokon vagy a fartájon elhelyezkedő. Ennek oka még nem teljesen tisztázott, de úgy tűnik, hogy a hasi zsírszövet lipolitikus aktivitása nagyobb, több szabad zsírsav kerülhet innen a keringésbe, és a termelt adipocitokinekben is van különbség.

Az energiaegyensúly fenntartása

A testsúly szabályozásában számos humorális és neurális komponens vesz részt, amelyek végső soron az energiefelvételt és -leadást szabályozzák. Ez a finom szabályozás meglehetősen pontos, de károsodhat, ha az ételviselkedés korlátlanul rendelkezésre áll, viszont a fizikai aktivitás csökkent. Az étvágy szabályozás központja a hypothalamusban van, ide futnak be a különböző humorális és neurális szignálok a zsírszövetből és a gyomor-bél traktusból.

A zsírszövet

A zsírszövet fő alkotóelemei a zsírsejtek, a zsírsejtek közötti strómában prae adipocyták és macrophagok is találhatóak. Elhízás során nő az össz-zsírsejtszám, de nő az egyes zsírsejtek mérete is. A zsírsejtek gyarapodásán kívül obesitasban a zsírszövetben található

macrophagok mennyisége is nő. A zsírsejtek nemcsak passzív energiatároló sejtek, hanem endokrin (autokrin, parakrin) funkciójuk is van. A zsírszövetben (részint a zsírsejtekben, részint az infiltráló macrophagokban) számos hormonszerű anyag (adipokin, citokin) termelődik. A leírt, zsírszövetben termelődő molekulák száma évről évre nő, a legismertebbek közé tartozik a leptin, amely többek között a zsírszövet mennyiségét jelzi a központi idegrendszer felé, és az étvágy szabályozásban van szerepe, a TNF (tumor nekrosis faktor)- α , az interleukin (IL)-6, különböző véralvadást befolyásoló faktorok (pl. plazminogénaktivátor-inhibitor – PAI – 1), és még számos egyéb. A zsírszövetben termelődő anyagok nagy részének a receptora is megtalálható a zsírszövetben, hatásuk egy része lokális, befolyásolja a zsírsejtek életciklusát, a differenciálódást és az apoptózist is, valamint a zsírsejtek működését. A szisztémás keringésbe kerülve a szénhidrát- és lipidanyagcserét, az atherosclerosis folyamatát is befolyásolják.

A zsírszövet által termelt leptin mennyisége obesitasban a zsírszövet mennyiségével arányosan nő, anorexigén hatása mégsem tud érvényesülni, elhízásban funkcionális leptinrezisztencia van jelen.

Az elhízás etiológiája

Az elhízás gyakran érint egész családokat. Ilyenkor azonban nehéz elkülöníteni a gének és az azonos környezet szerepét. Az ikervizsgálatok és az örök-befogadott gyerekek vizsgálatai arra utalnak, hogy a gének mindenképpen befolyásolják az energiefelvételt és -leadás egyensúlyát. Az obesitas genetikájának kutatása rohamosan fejlődik. Kétévente jelenik meg a Human Obesity Gene Map, jelenleg a 2005-ös verzió hozzáférhető. Ebben 11 olyan gént írtak le, melynek mutációja monogénes obesitas szindrómát okoz. Ezek nagyon ritkák, összesen 176 eset ismert. Az emberi genomban jelenleg 253 olyan lokusz tartanak nyilván, amely befolyásolhatja a testtömeget. Ezek között 52 olyan régió van, amelynek szerepét kettő vagy több vizsgálat támasztja alá. Ezek a lokuszok az Y-kromoszóma kivételével mindegyik kromoszómán előfordulnak.

A genetika mellett a környezetnek is fontos szerepe van, olyan időszakokban, amikor nem áll rendelkezésre elegendő étel, a hízásra hajlamosak sem válnak kövérré, és a mostani obesitas-„járvány” sem egy gyors genetikai változás következménye. Valószínű,

hogy a gének a környezeti tényezőkre adott választ modifikálják.

Az obesitas szövődményei

Inzulinrezisztencia és 2-es típusú diabetes mellitus

Az inzulinrezisztencia mértéke elhízottakban a hasi zsírszövet mennyiségével arányos, fogyással csökkenthető, hízás esetén nő. A zsírszövet és az inzulinrezisztencia közötti összefüggés kutatás tárgya, feltehetően multifaktoriális, szerepet játszik benne a nagyobb mennyiségben felszabaduló szabad zsírsav, de egyes zsírszöveti citokinek (többek között TNF- α , rezisztin, IL-6), valamint az egyes szervekben kialakuló intracelluláris lipidlerakódás is hozzájárulhat kialakulásához.

A testtömeg növekedése és a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának kockázata közötti összefüggést számos vizsgálat igazolta. 2-es típusú diabetes obesitasban az inzulinrezisztencia szövődményeként alakul ki, amikor ahhoz inzulinszekréciós zavar is társul, és a pancreas már nem képes a megnövekedett szükségletnek megfelelő inzulinmennyiséget termelni.

Atherosclerosis, kardiovaszkuláris kórképek

Az obesitas a kardiovaszkuláris morbiditás független rizikófaktora. Az összefüggés még szorosabb, ha az obesitas szövődményeként kialakult glukóz-, lipid- és vérnyomáseltérések hatását is figyelembe vesszük. Az elhízásnak különösen az abdominális típusa jár együtt a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek rizikójának növekedésével. Ilyenkor gyakran megfigyelhető a metabolikus szindrómának nevezett szív- és érrendszeri rizikóhalmaz. Ennek központi eltérése az abdominális obesitas és a következményesen kialakult inzulinrezisztencia. Az egyéb társuló eltérések a kóros lipidszintek (emelkedett LDL-koleszterin, triglicerid; csökkent HDL-koleszterin), a magas vérnyomás és a szénhidrát-anyagcsere eltérései. Ezek mind hozzájárulhatnak a kardiovaszkuláris kockázat növekedéséhez külön-külön is, együttes fennállásuk esetén pedig potenciózzák egymás hatását. Epidemiológiai vizsgálatok alapján 10 kg testsúlynövekedés a szisztolés vérnyomást átlagosan 3, a diasztolést 2,3 Hgmm-rel növeli. Ez az emelkedés már mérhetően fokozza a szív- és érrendszeri kockázatot. Túlsúly esetén jellemző a trigliceridszint emelkedése és a HDL-koleszterin-szint csökkenése. Az össz- és az LDL-koleszterin-szint is emelkedhet, de akár változatlan is maradhat, viszont a trigliceridszint emelkedésével felszaporodnak a fokozottan aterogén kicsi és sűrű (small dense) LDL-partikulumok. Ezeket a lipideltéréseket nevezzük összefoglalva aterogén dyslipidaemiának. A kardiovaszkuláris kockázatot obesitasban nemcsak a metabolikus szindró-

ma elemei növelik, hanem egyéb rizikófaktorok is, például az elhízással együtt járó protrombotikus is proinflammatorikus állapot, vagy a gyakran társuló alvási apnoe. A kövér egyénnek nagyobb kardiális teljesítményre van szüksége, mint egy soványnak. Nő a bal kamrai töltőnyomás és térfogat is, ami a bal kamra hypertrophiájához vezethet. Súlyos kövérség esetén gyakori a hypertrophia excentrikus formája. A szív működését a szívizomban lerakódó zsír is rontja. Így a túlsúly szívelégtelenséghez vezethet megelőző coronariaesemény nélkül is. Obesitas esetén különböző EKG eltérések is megfigyelhetők. Jellemző a P, a QRS és a T tengely balra tolódása, ami a túlsúly növekedésével egyre kifejezettebbé válik. Gyakran megfigyelhető a QT és a QTc megnyúlása is. A túlsúly nemcsak az artériás oldali betegségek gyakoriságát növeli, hanem a vénás oldaliakat is. Gyakori az alsó végtagi vénás elégtelenség és sztázis. A vénás tromboemboliás kórképek kockázata 2–3-szorosára nőhet.

Terméketlenség

A megnövekedett zsírszövet befolyásolja a szexuáliszteroidok metabolizmusát, ezért mind nőkben, mind férfiakban a termékenység csökkenését okozhatja. Súlyosan elhízott férfiakban csökken a plazma tesztoszteron- és SHBG (szexuálhormon kötő globulin)-szintje, míg az ösztrogénszint emelkedhet. Ennek következtében potenciazavar, fertilitási zavar és gynecomastia is kialakulhat. Ezek az eltérések rendszerint akkor alakulnak ki, ha a testsúly meghaladja az ideális 160%-át. Nőkben különösen centrális obesitas esetén alakul ki menstruációs zavar, esetleg infertilitás. Súlyosan kövér nőkben az androgénszint emelkedett, gyakoriak a menstruációs zavarok. Az inzulinrezisztencia mellett policisztás ovárium szindróma (PCOS) is kialakulhat. A PCOS nem csak elhízottakban fordul elő (a PCOS-betegek kb. 50%-a túlsúlyos), de minden esetben összefügg az inzulinrezisztenciával. Jellemző az anovulatorikus ciklus és az androgének emelkedett szintje, és gyakran tapasztalható, hogy a tünetek megjelenését testsúlygyarapodás előzi meg. Úgy tűnik, hogy minél korábbi életkorban alakul ki az obesitas nőkben, annál szorosabb az összefüggés az elhízás és a fertilitási zavar között. Ebben szerepe lehet a leptinnek, amely amellet, hogy adipozitási szignál, a gonadotropinok szintjét is befolyásolja. Elhízott lányokban a menarche korábbi időpontra tolódhat, gyakrabban alakulnak ki menstruációs zavarok, illetve petefészek-elégtelenség. Ez a gyermekkori elhízás terjedésével komoly problémákat okozhat. Túlsúlyos nőknél, ha a teherbe esés sikerül is, gyakoribb a vetélés, valamint a terhességi szövődmények. Gyakoribb a magas vérnyomás, a toxemia, a gestációs diabetes, a terhesség alatti húgyúti infekciók előfordulása, és a szülésnél is gyakrabban van szükség császármetszésre.

Tüdőbetegségek

Obesitasban gyakoribb az asthma. Ennek pontos patomechanizmusa nem ismert, de a felnyomott rekesz okozta hipoventilláció mellett az elhízásban megfigyelhető proinflammatorikus citokinek szintjének emelkedése is szerepet játszhat. Az obesitas többféle módon is befolyásolhatja a légutak működését. A hatás egyrészt mechanikai. Jelentős elhízás esetén a légzési volumen csökken, emiatt a légúti simaizom ingerlékenysége megváltozik. Ehhez hozzájárul az obesitas esetén gyakran megfigyelhető gastrooesophagealis reflux szerepe is. A súlyos reflux esetén észlelhető savas mikroaspiráció a bronchusok konstriktójához vezet. A mechanikai hatás mellett immunológiai hatások is szerepet játszanak a magasabb asthma-prevalencia kialakulásában. Az obesitas egy proinflammatorikus állapot. Az emelkedett tumor nekrozis faktor (TNF)- α szint a bronchiális sejtekben fokozza az interleukin (IL)-4 és IL-5 termelését, valamint egyéb proinflammatorikus citokinek produkcióját (IL-6 és IL-1 β). Az adipozitási szignálként ismert leptinnek is lehetnek immunológiai hatásai. A genetika szerepe is felmerült, elképzelhető, hogy vannak közös gének, amelyek az obesitas és az asthma kialakulásában is szerepet játszhatnak. Ilyen gének lehetnek az 5q kromoszómán elhelyezkedő β_2 -adrenerg receptor és glucokortikoidreceptor gének, vagy a 6p-n levő HLA és TNF gének, de más lokuszok is szóba jönnek. A nemek között is megfigyelhető különbség, az obesitas és az asthma közötti összefüggés szorosabb nőkben, mint férfiakban. Az obesitással összefüggő asthmára jellemző, hogy inhalációs szteroidokra kevésbé reagál, a légúti obstrukció egy része nem reverzibilis, viszont a tünetek javulást mutatnak, ha a testsúly csökken. Súlyos obesitasban az obstruktív alvási apnoe is gyakori, amelyet éjjelente obstruktív apnoés periódusok és nappali álomság jellemeznek, és következtében kialakulhat szisztémás magas vérnyomás, pulmonális hipertensio, és nő az akut kardiovaszkuláris események és az éjszakai ritmuszavarok rizikója is. A megzavart alvási ritmus további metabolikus eltérésekhez, a súly további gyarapodásához vezethet.

Súlyos esetben a fentlét óráiban is kialakulhat súlyos hipoventilláció hypercapniával és hypoxiával (Pickwick-szindróma). Ez a betegség Charles Dickens Pickwick klub című regényéről kapta a nevét, amelyben a kövér kifutófiú még kopogás közben, álló helyzetben is képes volt elaludni. Ezt az állapotot a rekesz csökkent mértékű kitérése, hypoxia, hypercapnia, jelentős aluszékonyság jellemzi. Ennek hátterében a csökkent légzőmozgás miatti alveoláris hipoventilláció áll.

Epekövesség

Elhízásban az epe koleszterinnel túltelítetté válhat, emiatt gyakrabban alakul ki epekövesség, különö-

sen koleszterinkövek. Az epekőképződést viszont a fogyókúra is elősegítheti, mert ilyenkor az epe foszfolipidtartalma csökken.

Daganatos betegségek

Elhízottakban egyes daganatos betegségek gyakrabban fordulnak elő. Férfiakban ilyen a nyelöcső-, a kolorektális, a pancreas-, a máj- és a prostata-carcinoma, nőkben pedig az epehólyag és az epeutak, az emlő, az endometrium a cervix és a petefészkek carcinomája. A pontos patomechanizmus nem teljesen ismert, de összefügghet a szteroidhormonok megváltozott metabolizmusával. A coloncarcinoma patogenezisében szerepe lehet annak az étrendnek is, ami az elhízásért is felelőssé tehető: rostban szegény, finomított cukrokban gazdag diéta. Ismert az is, hogy 2-es típusú diabetesben, ami szintén összefüggést mutat az elhízással, gyakoribb a vastagbélrák. Az újabb kutatások feltételezik, hogy az összekötő kapocs az inzulinrezisztencia és a következményesen magas inzulin- és IGF-1-szint lehet, de felmerült a leptin patogenetikai szerepe is.

Mozgásszervi betegségek

Obesitasban gyakori az osteoarthritis, amelynek a súlyossága nem függ össze a zsíreloszlással, sem a citokinszintekkel, csak a súlyfelesleg mennyiségével, így feltehetően mechanikus tényezőknek van szerepe a kialakulásban.

Bőrbetegségek

A talpon gyakori a hiperkeratózis, mivel a folyamatosan nagyobb nyomásnak kitett láb formája megváltozik.

A lábszáron gyakoribbak a fekélyek. Ennek oka a gyakran társuló vénás elégtelenség, valamint a diabetes, de hozzájárul a megnövekedett zsírszövet-mennyiséggel együtt járó fájdalomérzés-zavar is (az obesitas mértékével arányosan nő a fájdalomküszöb).

Valamilyen fertőzés a bőrön az elhízottak mintegy 50%-ában megfigyelhető. Ezek rendszerint a hajlatokban alakulnak ki, gyakoriak a Candida-fertőzések, de folliculitis is előfordulhat. Kialakulásuk oka az, hogy az egymáson fekvő bőrfelületek az izzadás és a dörzsölődés következtében kisebesednek, és a kórokozók könnyen elszaporodnak.

Az obesitas kezelése

Az obesitas kezelése nem megoldott, felnőttkorban már kialakult étkezési és életvezetési szokásokat megváltoztatni nem könnyű, különösen akkor, amikor az obesitas komplikációi még nem érzékelhetők a beteg számára. A kezelés legfontosabb eleme az életmódváltás, az energiafelhasználásnál kisebb

energiabevitel, és a rendszeres testmozgás. Ha ez önmagában nem elegendő, lehetőség van gyógyszeres kezelésre. A jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerek közül az orlistat a zsírbontást gátolja a bélben, míg a sibutramin az étvágyat csökkenti. A közeljövőben Magyarországon is bevezetésre kerülő rimonabant szintén centrális hatású, a kannabinoid-receptorokon keresztül hat. A gyógyszeres kezelés mellett lehetőség van még műtéti beavatkozásra is, hazánkban a gyomorgyűrű-műtét hozzáférhető.

Irodalom

- **Frabley MA, et al.:** Obesity and the electrocardiogram. *Obesity Reviews* 2005; **6**: 275-281.
- **Frezza EE, et al.:** Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006; **55**: 285-291.
- *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2008.
- **Noah SS:** Obesity and Dermatology Clinics in *Dermatology* 2004; **22**: 303-309.
- **Pasquali R, et al.:** Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update* 2003; **9**: 359-372.
- **Powell a et al.:** Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomechanical factors. *Br J Sports Med* 2005; **39**: 4-5.
- **Rankinen T, et al.:** The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006; **14(4)**: 529-644.
- **Weis ST:** Obesity: insights into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; **6**: 537-539.

A HYPERLIPIDAEMIÁK KORSZERŰ KEZELÉSE

Dr. Böröcz Zoltán

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika

Az elmúlt években különösen a magas koleszterinszinttel járó anyagcsere-állapotok kezelésében történt áttérés, a koleszterin felszívódásának és enterohepatikus recirkulációjának gátlását biztosító ezetimibnek, a Niemann-Pick C-1-like 1 protein (NPC1L1) gátlószerének széles körű elterjedése következtében. Az ezetimib/sztatín kombináció lehetőséget teremt a koleszterin szintézisének és felszívódásának egyidejű gátlására, így az LDL-koleszterin szintjének radikális csökkentésére is. Az utóbbi évek koleszterin- és LDL-célértékei, elsősorban az intravaszkuláris (IVUS) ultrahangvizsgálattal alátámasztott tanulmányoknak köszönhetően, egyre alacsonyabb szintet követelnek meg a kardiovaszkuláris (primer és szekunder) prevencióban. A másik fő újdonsága az elmúlt évek lipidcsökkentő kezelésének, hogy a metabolikus szindróma, ennek részeként a hasi elhízás és aterogén dyslipidaemia is a fő kockázati tényezők egyikévé vált, így kezelésük is egyre fontosabb szerepet kap.

Bevezetés

A hyperlipoproteinaemiák kezelésében a Fredrickson-féle, fenotípus alapján történő, mindenki által ismert beosztás még mindig tartja magát, azonban a terápiát elsősorban az határozza meg, hogy melyik lipidpartikulum mennyisége szaporodik fel, és milyen mértékben. Ennek megfelelően beszélhetünk hypercholesterinaemiáról, kevert hyperlipidaemiáról és hypertrigliceridaemiáról. Előadásom két részre tagolódik, az első részben a dominálón magas koleszterinszinttel járó anyagcserezavarok, második részben a magas trigliceridszinttel járó állapotok kezeléséről lesz szó.

A magas koleszterinszinttel járó állapotok kezelése

A magas koleszterinszintnek primer és szekunder okai lehetnek, ezért első lépésként a szekunder okok tisztázása és kezelése fontos, ez esetben a lipidcsökkentő kezelés gyakran eredménytelen, egyes esetekben kifejezett szakmai hiba. A szekunder okok közül elsődleges a hypothyreosis, ezért a hypercholesterinaemia felfedezése után pajzsmirigyhormon-vizsgálat szükséges, ennek megfelelő terápiás lépésekkel.

A szekunder okok tisztázása után rátérhetünk a lipidcsökkentő kezelésre. Ehhez azonban pontosan kell látnunk a lipidanyagcsere-zavar mibenlétét. Ehhez szükséges a szérum koleszterin-, triglicerid-, a HDL-koleszterin- és az LDL-koleszterin-szintjének

ismerete. A vizsgálathoz a betegnek 12 órája éheznie kell, másképp a trigliceridérték nem lesz valós. Az LDL-koleszterin szintje 4,5 mmol/l-es trigliceridszint alatt számolható a Friedewald-képlet (összkoleszterin-HDL-triglicerid/2,2 – mmol/l-ben) segítségével, e felett csak mérhető.

Ha kizártuk a szekunder okokat, és ismerjük a lipidértékeket, fel kell mérnünk a beteg kockázatát. Pontos egyéni és családi anamnézissel tisztázhatjuk a társbetegségeket, a hajlamot, ennek alapján megbecsülhetjük a kockázatot. Utalok ezzel kapcsolatban a Framingham tanulmányra és a nemzeti konszenzuskonferenciák ajánlásaira.¹ (2007. november 9. – III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása).

A magas koleszterinszint mint egyetlen kockázati tényező esetében a primer prevenció kérdésében nem teljesen egységes az irodalom. Az 5,2 mmol/l-es összkoleszterinszint és a 3,5 mmol/l-es LDL-koleszterinszint jelenleg elfogadhatónak tűnik.

A másik kényes kérdés a fogamzóképes korú, más kockázati tényezőtől mentes (familiáris hypercholesterinaemiás vagy kevert hyperlipidaemiás) nők gyógyszeres kezelésének kérdése. Alapvetően megfogalmazható, hogy a gyógyszeres kezelés csak nagyon indokolt esetben történjen. A diagnózis felállításakor, majd évente carotis duplex szken vizsgálatot szükséges végezni, amennyiben akár kezdődő ateroszklerózis kimutatható (intima-média távolság kiszélesedés/plakk), a gyógyszeres kezelés indokolt. Természetesen fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy gyermekvállalás szándéka esetén a sztatint abba kell hagyni, egyébként megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni! Saját gyakorlatunkban 7,8 mmol/l feletti koleszterin esetén kezdünk gyógyszeres kezelést.

A hyperlipidaemiák, mint minden anyagcsere-betegség kezelése esetén alapvető a diéta, az életmód-változtatás szükségessége. Ez legyen az első lépés a kezelésben, az első találkozáskor már kapjon a beteg diétás tanácsadást, optimális esetben dietetikus segítségével világosítsuk fel a diétáról, hypercholesterinaemia esetén a mediterrán diétáról. Nem azonnali gyógyszeres kezelést igénylő esetekben három hónapos, csak diéta és életmód-változtatás után kontroll javasolt, ezután lehet dönteni, hogy szükséges-e gyógyszeres kezelés.

Ha a hyperlipidaemiás betegnél felállítottuk a gyógyszeres kezelés indikációját, válasszunk sztatint.

INEGY®

Erőteljes koleszterinszint-csökkentés a felszívódás és a szintézis együttes gátlásával



Az INEGY (ezetimib/szimvasztatin) az MSP Singapore Company, LLC bejegyzett védjegye. Copyright © 2007 MSP Singapore Company, LLC. Minden jog fenntartva. Látogasson el honlapunkra: <http://www.ezetrol.hu>
* A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata.
12-2007-VYT-2007-HU-1606-J
A dokumentum lezárásának időpontja: 2008.01.02.



MSD Magyarország Kft.*
1123 Budapest, Alkotás u. 50.
Telefon: 888-5300, Fax: 888-5382



SCHERING-PLOUGH CE AG
MAGYARORSZÁGI KER. KÉPVISELET
1123 Budapest, Alkotás u. 53.
Telefon: 457-8500, Fax: 457-8510

INEGY®

(ezetimib/szimvasztatin)

KETTŐS ERŐ!

Az INEGY (ezetimib/szimvasztatin) csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport). Egy doboz (30x) 10/10 mg, 10/20 mg, ill. 10/40 mg tabletta sorrendben 1171, 1310, ill. 1515 Ft-ért kapható (teljes árak: 11 709, 13 098, ill. 15 148 Ft, a tb-támogatás: 10 538, 11 788, ill. 13 633 Ft [az érvényes Eü-pontok alapján; esetleges változásokat ld.: www.oep.hu]). **Javallatok:** Primer hiperkoleszterinémia (homozigóta familiáris formában egyéb adjuvánszal is kiegészíthető) vagy kevert hiperlipidémia diéta melletti adjuváns kezelésére, ha a kombinációs készítmény helyénvaló (sztatin önmagában nem kellően hatékony vagy fennálló sztatin és ezetimib kombinációs kezelés esetén). **Ellenjavallatok:** Túlerzékenység bármely összetevővel szemben; terhesség; szoptatás; aktív májbetegség; szérumsztranszamináz tisztázatlan eredetű, tartós emelkedése; erős CYP3A4-gátlók (pl. itraconazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, teitromicin, HIV-proteáz-gátlók, nefazodon) egyidejű adása. Adagolás: Általában 1x1 tabletta este. A dózis beállítása egyéni. Epesavkötő szerek adása előtt min. 2 órával korábban vagy utána min. 4 órával később adható. Egyéb adagolási szempontok: ld. alkalmazási előírás (AE) 4.2 és 4.5. **Főbb mellékhatások (>1%):** fejfájás, hasfájás, hasmenés, flatulencia, myalgia, fáradtság, klinikailag jelentős sztranszamináz-emelkedés. Az esetleges izom- vagy májhatásokra vonatkozóan az AE 4.4 és 4.8 pontja ad részletes tájékoztatást. **Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), interakciókra (4.5) és figyelmeztetésekre (4.4) (OGYI 4150-53/40/2006).**

Ebben a választásban jelenleg a szakmai szempontokon kívül sajnálatos módon adminisztratív szabályozási és a betegek szempontjából anyagi okok is szerepet játszanak.

Szükséges ismerni a választáshoz a sztatinok közötti különbségeket hatáserősség és metabolizmus szempontjából a megfelelő választáshoz. A jelenleg használt sztatinok közül hatáserősség szempontjából a következő sor állítható fel a gyengébbtől az erősebb felé haladva: fluvastatin-simvastatin-atorvastatin-rosvastatin. Ezt azért érdemes tudnunk, mert sztatin-váltáskor fontos, hogy a hatáserősség növekedésével a mellékhatások is növeked(het)nek, illetve a későbbiekben részletezett kivételes esetektől eltekintve erősebből gyengébb sztatinra nem érdemes váltani. A fluvastatin és a rosvastatin nem a CYP3A4-en metabolizálódik, emiatt, ha valakin más sztatinok mellett mellékhatások jelentkeztek, ezen sztatinok sikerrel alkalmazhatók, és fordítva.

Mai állapot szerint a sztatinok közül a rosvastatinnak nincs generikus változata, megfelelő támogatással történő felírhatósága lényegében csak a már bizonyított ateroszklerotikus esetekben lehetséges, illetve a fluvastatin 40 mg-os kiszerezésének jelenleg nincs támogatása. Az előbbieken említett metabolikus út miatt egyes esetekben éppen ez a két sztatin adható mellékhatás nélkül. Az originális készítmény vs. generikum kérdésben nem kívánok állást foglalni, azt gondolom, hogy a beteg érdekeit kell elsődlegesen szem előtt tartani, és a hyperlipidaemia optimális, célértékre történő, mellékhatás nélküli kezelése a beteg érdeke. Mindazonáltal értékelendő, és nagyon fontos az innovatív gyógyszergyártók törekvése az újabb és hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztése érdekében. Ma Magyarországon, mint annyi minden másban, ebben is sajátos a helyzet...

Ha kiválasztottunk egy sztatinot, az ajánlott kezdő dózisban elkezdjük alkalmazni, egy hónap múlva feltétlenül szükséges kontroll vérvétel lipidek, májenzimek és CPK vonatkozásában részben a hatás leméreése, részben a mellékhatások miatt. A myopathiás mellékhatások jellemzően (fizikai megterhelés nélkül jelentkező) izomláz-szerű, migráló izomfájdalmakban és/vagy CPK-emelkedésben nyilvánulnak meg. A szubjektív panaszokat CPK-emelkedés nélkül is komolyan kell venni, a CPK izomfájdalom nélküli, a normálérték 10-szeresére emelkedése (praktikusan 1000 U/l fölé) jelenti a dózisredukció, illetve gyógyszer elhagyásának javallatát.

Az egy hónapos vérvétel megmutatja, hogy elér-tük-e a célértéket. Ha nem, a sztatin dózisan emelhetünk, más sztatinra válthatunk, illetve a sztatinterápiát kiegészíthetjük. Azt szükséges tudnunk a dózisemelés vonatkozásában, hogy a 6-os szabály értelmében a dózis duplázása az LDL-koleszterin-szintet 6%-kal csökkenti. Figyelembe véve, hogy a dózis duplázása a mellékhatások megjelenését/kifejezettebbé válását (legyen az gasztrointesztinális mellékhatás, myopat-

hia vagy májenzim-emelkedés) is erősíti, a kockázat/haszon arány mérlegelése javasolt.

Fontos hangsúlyozni, hogy a konszenzuskonferencia ajánlásai között akut coronaria szindróma esetén koleszterinszinttől függetlenül sztatinterápia indokolt. Ezt kiegészítve, diabetes mellitus esetén szintén indokolt a sztatinterápia koleszterinszinttől függetlenül, már csak abból kiindulva, hogy a különböző anyagcserezavarok egymásra hatást gyakorolnak, így a lipidek jó kezelése a szénhidrát-anyagcserére hat kedvezően, míg a diabetes optimális kezelése a hyperlipidaemia kezelését könnyíti meg.

Az utóbbi évek nagy áttörése a hypercholesterinaemia terápiájában, hogy megjelent hazánkban is a koleszterinszintet a sztatinoktól eltérő hatásmechanizmussal csökkentő, nevezetesen a koleszterin intesztinális felszívódását (egyúttal az enterohepatikus recirkulációt) gátló ezetimib a terápiás palettán. A sztatinok 1987-es megjelenése óta nem volt hasonlóan új szer a koleszterinszint csökkentésében, mint a 2002-ben megjelent ezetimib. A molekula a Niemann-Pieck C-1 like 1 proteint (NPC1L1) gátolva szelektíven gátolja a koleszterin felszívódását, úgy, hogy közben a triglicerid, ill. más molekulák (zsírolé-kony vitaminok) felszívódása nem károsodik. A molekula alkalmazásával újabb ismeretekre tettünk szert a koleszterin-anyagcserére vonatkozóan. Az egyik ilyen fontos ismeret, hogy a koleszterin szintézisének gátlása a felszívódás fokozódásával jár.⁵ Visszafelé is igaz az állítás, amennyiben a felszívódást gátoljuk, kompenzatorikusan a szintézis fog fokozódni. A magas koleszterinszintű betegek egy része ún. felszívó, másik része ún. szintetizáló típusú beteg. A tapasztalat azt mutatja, hogy bármelyik támadásponton gátoljuk a magas koleszterinszintet, idővel terápiamódosításra kényszerülünk. Különösen igaz ez a monoterápiában alkalmazott ezetimib esetében, ahol már 6–9 hónap után észleljük, hogy a kezdetben célértéket elérő lipidszintek „felkúsznak”, az előbbieken említett kompenzatorikus mechanizmusok miatt. Az optimális lipidanyagcsere-kontrollt a mindkét támadáspontot elérő duális gátlás (sztatin+ezetimib) biztosíthatja. A duális gátlás optimalizálása részben a mellékhatásoktól is függ. Az ezetimib bármely sztattinnal jól kombinálható, jelenleg simvastatinnal egy tablettában kombinálva is hozzáférhető. Az ezetimib dózisa napi 10 mg, a dózis emelésével a hatás nem lesz erősebb, ezért a napi 10 mg-nál nagyobb adag nem javasolt.

Az ezetimib a korábbiakban említettek miatt monoterápiában csak akkor adható, ha minden sztatinot kipróbálva allergia vagy mellékhatás(ok) miatt sztatinterápia nem alkalmazható. Lehetőség szerint meg kell találni azt a sztatin dózist, amely még tolerálható, mert a két támadáspont (szintézis és felszívás) egyidejű gátlása biztosítja csak a tartós és optimális lipidanyagcsere-kontrollt. Így lehetséges az a korábban említett eset, hogy mellékhatások miatt ezetimibbel kiegészítve dózist csökkentünk, vagy gyengébb

sztatinra váltunk, ezzel a mellékhatás megszűnik, a lipidcsökkentő hatás csökkenése nélkül.

Ezetimib esetében nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű adat a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozóan, így alkalmazása terhesség alatt kerülendő, szoptatás alatt ellenjavallt. Ellenjavallt még középsúlyos és súlyos májelégtelenség esetén is.

Mint a diabetes kezelésében is bebizonyosodott, nem a kezelés módja, hanem a célérték elérése és megtartása felelős a szövödmények elkerüléséért. A lipidcsökkentő terápia esetén is leszögezhető, hogy a jól kezelt hyperlipidaemia csökkenti az érlemeszesedés és ezáltal szövödményeinek kockázatát. De mi is a jól kezelt hyperlipidaemia? A választ mostanság az intravaszkuláris ultrahangos (IVUS) vizsgálatok adják meg.

Az ezelőtti érából a 4S és a HPS tanulmányok azt mutatták, hogy a koleszterinszint csökkentése a kardiovaszkuláris események gyakoriságát csökkentik.

Három tanulmány lehet perdöntő ebben a kérdésben:

1. PROVE-IT² 2 éves utánkövetéssel az LDL-koleszterin-szint agresszív csökkentése csökkentette a kardiovaszkuláris események számát. Itt 40 mg pravastatin hatását hasonlították össze 80 mg atorvastatinnal.
2. REVERSAL³ (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) Study alapján az 50%-ot meghaladó LDL-C-csökkenés esetén megállhat, sőt vissza is fordulhat az érlemeszesedés folyamata. A vizsgálatban 80 mg atorvastatint hasonlítottak összesen 40 mg pravastatinnal és az atherosclerosis progresszióját intravaszkuláris ultrahanggal monitorozták.
3. TNT⁴ Megerősítette a korábbi vizsgálatok eredményét, az LDL-koleszterin több mint 50%-os csökkentésére vonatkozóan. Ez a tanulmány adta meg az igen nagy kockázatú állapotok esetén az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterin-célértéket.

Összefoglalás: A hypercholesterinaemia kezelésében a diéta, életmód-változtatás és a sztatink mellett az utóbbi évektől a terápiás fegyvertár része az ezetimib, a koleszterinfelszívódás szelektív gátlója. Az ezetimib+sztatín kombináció használatával hatékonyabb LDL-koleszterin-csökkenés érhető el, mint sztatín-monoterápiával. Az ezetimibet lehetőség szerint kombinációs terápiában használjuk, monoterápiában történő alkalmazása csak kellően indokolt esetben történjen. Az utóbbi évek nagy betegszámú, részben követéses vizsgálatait alapján alakították ki a kardiovaszkuláris kockázat kezelésének célértékeit. Ezek elérése e kezelési módszerek kombinációjával szükséges.

Néhány szó a metabolikus szindrómáról és a hypertrigliceridaemiáról

A hypertrigliceridaemiák esetében szintén első lépés a szekunder okok tisztázása, elsősorban az alkohol

hatására vonatkozóan. Mérsékelt hypertrigliceridaemia esetén GGT-vizsgálat, rákérdezés szükséges. Ilyen esetekben három hét absztinencia drámai változást hozhat mind a GGT, mind a trigliceridszint vonatkozásában. A hypertrigliceridaemiák diétája neutrális zsír mentes, szénhidrátszegény diéta, célszerű itt is dietetikus segítségét kérni a beteg felvilágosítására. Kezelés fibrát, nikotinsav-származék (acipimox), valamint halolaj. A halolaj számszerűen csak a trigliceridszintet csökkenti, a koleszterinszintre nincs hatással, azonban a globális kardiovaszkuláris kockázatot csökkentvén a hypercholesterinaemia adjuváns kezelésére, illetve fiatal, magas koleszterinszintű, gyógyszeres kezelésre még nem szoruló nők, valamint pl. terhesség alatt ajánlható.

Az utóbbi időben, hosszú évek vitája után elismertté vált a metabolikus szindróma mint entitás. Jelenleg kritériumai (IDF 2005): Centrális obesitas (haskőrfogat ≥ 94 cm férfiak és ≥ 80 cm nők) mellett a következő négy faktor közül bármelyik kettő jelenléte: emelkedett TG-koncentráció: $>1,7$ mmol/l vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés; alacsony HDL-C-koncentráció: $<1,03$ mmol/l (férfiak) és $<1,29$ mmol/l (nők) esetében vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés; emelkedett vérnyomás: szisztolés érték ≥ 130 Hgmm vagy diasztolés érték ≥ 85 Hgmm vagy korábban diagnosztizált hypertonia miatt folytatott kezelés; emelkedett éhomi vércukor-koncentráció: $\geq 5,6$ mmol/l vagy korábban diagnosztizált 2-es típusú diabetes mellitus

Metabolikus szindrómában (csakúgy, mint diabetesben) a konszenzuskonferencia ajánlásai alapján a koleszterin célértéke 4,5 mmol/l, az LDL-célérték 2,5 mmol/l.

Az aterogén dyslipidaemia (magas triglicerid + alacsony HDL) kezelésére korábban is lehetőségünk volt, hatékony trigliceridszint-csökkentő szerekkel, melyeket szükség esetén egymással, illetve sztatinnal lehet kombinálni (a fibrát-sztatín-ezetimib hármas kombináció jelenleg nem elfogadott), a diabetes és a hypertonia hatékony kezelésére is egyre több lehetőségünk van. A szindróma eddig csak diétával és életmód-változtatással befolyásolható komponense az abdominális elhízás volt. Olyan szer, mely kifejezetten az abdominális zsírszövet mennyiségét csökkentette volna, nem állt rendelkezésre, márpedig az inzulinrezisztencia szempontjából ez a zsírszövet rendkívül fontos. Ezen zsír mennyiségének csökkentése a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésén túl a 2-es típusú diabetes, vagy pl. a PCOS kezelésében is szerepet játszhat. Az abdominális zsírszövet mennyiségét (is) csökkentő, az endogén kannabinoid rendszerre ható (CB1 receptor), ezáltal a központi idegrendszerre is hatást gyakorló szer a rimonabant. A szerrel ígéretes tanulmányok folynak, melyek a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentés vonatkozásában hivatottak választ adni arra a kérdésre, hogy az

abdominális zsírszövet csökkentése mennyiben hat a globális szív- és érrendszeri kockázatra.

Összefoglalva: A hypertrigliceridaemiák kezelésének is alapja a diéta és életmód-változtatás (talán még a hypercholesterinaemiáknál is nagyobb fontossággal és hatékonysággal). Emellett gyógyszeresen a fibrát-, nikotinsav-származék- és halolaj-terápia jön szóba. A metabolikus szindróma többi részének kezelése is fontos, részben a diabetes és hypertonia optimális kezelésével, részben (remélhetőleg hamarosan hazánkban is) a centrális típusú, android, abdominális elhízás gyógyszeres terápiájával.

Irodalom

1. III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása Háziorvos Továbbképző Szemle 2007. XII. Supplementum G.
2. Cannon CP, et al.: PROVE-IT tanulmány. N Engl J Med 2004; **350**: 1495-504.
3. Nissen SE, et al.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. REVERSAL tanulmány (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) JAMA 2004; **291**: 1071-1080.
4. LaRosa JC, et al.: TNT. N Engl J Med 2005; **352**: 1425-1435.
5. Gylling H: A koleszterin szintézis gátlásakor a felszívódás kompenzatorikusan megnövekszik. Int J Clin Pract 2004; **58**: 859-866.

KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZAT

Dr. Karádi István

Semmelweis Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A metabolikus szindróma definíciója

Az elmúlt két évtized a kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusának tisztázásában, primer és szekunder prevenciójában az ismeretek rendkívüli fejlődését hozta. Számos rizikófaktor került felfedezésre, melyek egy része a többitől függetlenül fejti ki hatását. A legfontosabb rizikótényezők vizsgálata során például az Interheart study igazolta, hogy 9 faktor felelős a férfiakban jelentkező miokardiális infarktuszok 90, nőkben pedig 94%-áért.¹ Ez egyben azt is jelenti, hogy néhány rizikófaktor koincidenciája jelentősen növeli a kardiovaszkuláris kockázatot. Reaven X-szindróma, multimetabolikus szindróma néven rizikófaktorok együttes előfordulását figyelte meg, amelyek külön-külön is független kardiovaszkuláris veszélyhelyzetet teremtenek, de egymást erősítve a klinikai szövődmények keletkezésének esélyét jelentősen növelik. Eredetileg a szindrómát normális testsúlyú egyénekben írta le,² azonban további vizsgálatok azt igazolták, hogy a viscerális obesitasban szenvedők jelentős részében ez a szindróma sokkal nagyobb százalékban manifesztálódik. A metabolikus szindróma létezése is megkérdőjeleződött az utóbbi években, azonban didaktikai szempontból rendkívüli fontosságúnak bizonyult, hiszen a mindennapi orvosi gyakorlatban felhívja a figyelmet a komplex anyagcsere- és kardiovaszkuláris rizikóhelyzetre. Előtérbe került a viscerális obesitas fontossága, mert a haskőrfogat, mint egyetlen könnyen mérhető paraméter, az esetek zömében önmagában is meghatározza a veszélyhelyzetet. 2005 áprilisában a Nemzetközi Diabetes Társaság egyszerűsítette a kritériumrendszert, de egyben obligát tényezővé léptette elő a centrális obesitást, jelentősen szigorítva annak mértékét (1. táblázat). A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (2007. november 9.) ezt a definíciót fogadta el, azzal a módosítással, hogy férfiak esetében 102 cm-ben, nők esetében pedig 88 cm-ben határozta meg a haskőrfogat felső értékét.³

A kórkép patomechanizmusában az inzulinrezisztencia döntő szerepet játszik. A hypertonia kialakulása az inzulinrezisztencia következménye. Éhezéskor a csökkent glukózfelvétel miatt a ventromediális hypothalamikus régiók gátló hatást fejtenek ki a szimpatikus központokra. Inzulinrezisztencia esetén étkezéskor a kismértékű glukózváltozásokat az inzulinszint jelentős növekedése kíséri, ami a hypothalamikus területek glukózfelvételét és ezáltal azok glukózme-

tabolizmusát is jelentősen növeli, és ez csökkenti a gátló hatást a szimpatikus központokra. Ez fokozott szimpatikus tónussal és fokozott katekolamin-kiváramlással jár.^{4,5}

A viscerális zsírszövet mint endokrin szerv

A zsírszövetet évtizedekig mint passzív, elsősorban az energiatárolásban és a test hőszigetelésében szerepet játszó sejtek összességét határozták meg. A zsírsejtek funkcióinak pontosabb megismerése igazolta, hogy az általuk termelt különféle hormonszerű anyagok (adipokinek), citokinek jelentős parakrin, illetve endokrin hatással rendelkeznek. Az adipokinek közül a leptinnek az étvágy és energiafelvétel szabályozásában, az adiponektinnek (melyből eltérő molekulasúlyú izomerek léteznek, eltérő hatásokkal)⁶ az inzulinrezisztencia mérséklésében, a visfatinnak a zsírsejtek differenciálódásában és az inzulinérzékenység szabályozásában van szerepe. A citokinek közül a TNF- α (tumornekrózis faktor-alfa) az inzulinrezisztencia létrejöttében és az obesitasban igazolható általános gyulladáshoz járul hozzá. Hasonló szerepet játszik az interleukin-6 (IL-6) is. A viscerális zsírszövetben található jelentős mennyiségű PAI-1 (plazminogénaktivátor-inhibitor-1) a lokális fibrinolízist gátolja és növeli a trombóziskészséget. A zsírsejtek által termelt angiotenzinogén, illetve az ebből képződő angiotenzin a zsírsejtek differenciáló-

1. táblázat. A metabolikus szindróma klinikai definíciója az International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabetes Társaság) ajánlása alapján (1st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlin 2005. 04.15.)

Alapfeltétel: centrális obesitas (haskőrfogat europid férfiakban >94 cm, europid nőkben >80 cm, más etnikai csoportokban a rájuk jellemző érték),

valamint legalább 2 feltétel a következőkből:

1. triglicerid >1,7 mmol/l, vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés
2. HDL-koleszterin férfiakban <1,0, illetve nőkben <1,3 mmol/l, illetve alkalmazott specifikus kezelés
3. hypertonia >130/85 Hgmm, illetve már diagnosztizált hypertonia miatt alkalmazott kezelés
4. éhomi vércukor >5,6 mmol/l, vagy diagnosztizált 2-es típusú diabetes mellitus

dásában, esetleg a megnövekedett zsírszövettel arányos hipertonia fenntartásában játszik közre.

A haskőrfogat jelentősége

Az epidemiológiai felmérések szerint bár a metabolikus szindróma és a megnövekedett haskőrfogat között szoros összefüggés áll fenn, önmagában a haskőrfogattal a viscerális obesitas mértékét nem tudjuk pontosan jellemezni. *Deprés* szerint amennyiben a megnövekedett haskőrfogat a szérum emelkedett éhomi trigliceridszintjével jár együtt, ez a két paraméter jól jellemzi a viscerális/szubkután zsírszövet arányában az előbbi javára létrejövő eltolódást.⁷ A mindennapi gyakorló orvos számára ez fontos információt jelent és egyben felhívja a figyelmet a metabolikus szindrómára jellemző egyéb rizikófaktorok felfedésére is. A testtömegindex (body mass index, BMI) kevés információt jelent a metabolikus szindróma szempontjából. A haskőrfogat (illetve az éhomi TG-szint) közvetlen adat a viscerális zsírszövet tömegéről. A BMI változatlansága mellett a haskőrfogatot 5–6 cm-rel csökkentve a viscerális zsírszövet mennyisége 15–20%-kal csökkenhet. A BMI változatlanságát az életmód-változtatással, fokozott fizikai aktivitással járó izomtömeg-növekedés magyarázza.⁸

Az aterogén dyslipidaemia

A metabolikus szindrómában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedőkben a jellemző hipertenzív jelenségek, illetve cukoranyagcsere-zavar mellett sajátos lipoprotein-lipid eltérések figyelhetők meg, jellemző a hypertriglyceridaemia és a HDL-koleszterin párhuzamosan igazolható csökkent szérumkoncentrációja. A lipoprotein-eltérések lényege az, hogy a fokozottan termelődő trigliceridben dús VLDL-molekulákról az LDL és HDL részecskékre a fiziológiást meghaladó mennyiségű triglicerid transzferálódik. Ez megváltoztatja a lipoprotein-molekulák fizikokémiai tulajdonságait. Kicsi és sűrű (small, dense) LDL-molekulák keletkeznek, melyeket a specifikus LDL-receptorok nem ismernek fel, ezért eliminációjuk nem specifikus makrofág-receptorokon keresztül valósul meg, ami a lipidekkel teli foam cell (habos sejtek) képződését segíti elő, hozzájárulva az ateroszklerotikus plakkok progressiójához. A HDL-molekulák is trigliceridben dúsá válnak, koleszterintartalmuk és koleszterin szállító képességük csökken, a reverz koleszterintranszport elégtelenné válik. A metabolikus szindrómában szenvedők egy részében a fenti lipidváltozások mellett hypercholesterinaemia is kialakul és Fredrickson II/b fenotípust diagnosztizálhatunk. Ez feltehetően az apolipoprotein B100 fokozott, genetikailag determinált képződése miatt jön létre. Különösen jellemző metabolikus szindrómában az elhúzódó és mértékében a fiziológiáshoz képest jelentősen fokozódó posztprandiális hyperlipaemia,

mely a fokozott kardiovaszkuláris kockázat egyik fontos tényezője. Az aterogén dyslipidaemia kezelésében – a testsúly csökkentése és az életmódbeli változások bevezetése mellett – a fibrátok alkalmazása javallt. A trigliceridszintet csökkentő és a HDL-koleszterinszintet emelő hatásuknál fogva az esetek egy részében monoterápiában normalizálhatják a TG-, illetve HDL-koleszterin-szintet. Mivel azonban a metabolikus szindróma a nagy kardiovaszkuláris rizikócsoportba tartozik, a sztatinok alkalmazása elkerülhetetlen az LDL-koleszterin célértékének (4,5 mmol/l, igazolt érbetegség esetén 3,5 mmol/l) elérése céljából. A sztatin+fibrát kombináció megfelelő ellenőrzés és az indikációk pontos betartása mellett biztonságos. Bármely sztatin kombinálható fibráttal, de a fibrátok között a gemfibrozil csak monoterápiában alkalmazható, mert jelentősen emeli a sztatinok szérumszintjét, ezért a mellékhatások fokozott veszélyével jár.

Az endokannabinoid rendszer szerepe a kardiometabolikus rizikóban

Bizonyítékok sora áll rendelkezésünkre arra vonatkozóan, hogy az anyagcsere-folyamatok szabályozásában az endokannabinoid rendszernek központi szerepe van. A rendszert a kannabinoid-receptorok, az endokannabinoidok és hozzájuk csatlakozó enzimek összessége képezi.⁹ Az elmúlt években számos mechanizmust tártak fel, amelyek szerint az energiaegyensúlyban és a táplálék felvételében az endokannabinoid rendszer fontos szereppel bír. A kannabinoid B1 receptort (CB1) elsősorban a központi idegrendszerben azonosították, de későbbi vizsgálatok a zsírszövetben, a pancreasban és a gasztrointesztinális rendszer egyéb részein is igazolták jelenlétét. A CB1 megtalálható az idegrendszer több területén, így például a hypothalamusban és a nervus vagus ellátási területén. A CB1-antagonista rimonabant állatkísérletekben csökkentette a táplálékfelvételt és a zsírszövetek tömegét. A perifériás szövetekben a kannabinoid receptorok izgalma lipogenezist, zsírákkumulációt, csökkent glukóztoleranciát indukál. Hiperaktivitásuk növeli az obesitas esélyét és hozzájárul a kardiometabolikus kockázat növekedéséhez.

A globális kardiometabolikus kockázat

Azoknak az anyagcsere-elváltozásoknak az összességét nevezzük kardiometabolikus kockázatnak, amelyek önmagukban, illetve kombinációikban fokozzák a kardiovaszkuláris betegségek esélyét.¹⁰ A globális kardiometabolikus kockázat a szokásosan rizikótényezőnek tekintett anyagcsere-paraméterek (hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, hyperurikaemia) és hipertonia mellett a metabolikus szindrómára jellemző viscerális obesitást (tehát a megnövekedett haskőrfogatot és éhomi trigliceridszintet) is figyelembe veszi. Természetesen a kardio-

reno- és cerebrovaszkuláris tradicionális rizikófaktorok ugyancsak a globális kardiometabolikus rizikó összetevői. A klasszikus rizikótényezők mellé ma már speciális renális tényezőket (microalbuminuria, eGFR), proinflammatorikus faktorokat (pl. citokinek: TNF α , IL-6, CRP), protrombogén tényezőket (PAI-1, Lp(a)), és érállapotot jellemző paramétereiket (boka-kar index, pulzushullám terjedési sebesség stb.) is besorolunk.

Irodalom

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS, INTERHEART Study Investigators: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; **366(9497)**: 1640-1649.
2. Reaven GM, Hoffman BB: Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *American Journal of Medicine* 1989; **87(6A)**: 2S-6S.
3. Pados G, Szollár L: Összefoglalás a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásairól. *Metabolizmus* 2008; **6**: 3-6.
4. Landsberg L: Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome (Review). *Ann N Y Acad Sci* 1999; **892**: 84-90.
5. Kern W, Peters A, Born J, Fehm HL, Schultes B: Changes in blood pressure and plasma catecholamine levels during prolonged hyperinsulinemia. *Metabolism: Clinical & Experimental* 2005; **54(3)**: 391-396.
6. Schober F, Neumeier M, Weigert J, et al.: Low molecular weight adiponectin negatively correlates with the waist circumference and monocytic IL-6 release. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **361**: 968-973.
7. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodes-Cabau J, Bertrand OE, Poirier P: Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28(6)**: 1039-1049.
8. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 92-103.
9. Wanf J and Ueda N: Role of endocannabinoid system in metabolic control. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; **17**: 1-10.
10. Farsang Cs: Kardiometabolikus kockázat. *Metabolizmus* 2008; **6**: A37-39.

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium az ABBOTT Laboratories Kft. támogatásával pályázatot hirdet gasztroenterológusok vagy gasztroenterológiai osztályok/teamek részére

„Élni, újra élni”

címmel.

A pályázat célja:

A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium azzal a szándékkal hirdeti meg a pályázatot, hogy az adott témakör iránt érdeklődő hazai gasztroenterológus szakorvosok tudományos-szakmai továbbképzését elősegítse, tudományos munkásságukat támogassa és a betegellátás színvonalát emelje.

Pályázati feltételek:

1. A pályázat tematikája:

Crohn-betegek adalimumab-kezelésével elért eredmények, illetve a betegek életminőségének változása, korábbi életvitelükhöz képest bekövetkezett releváns javulás. A pályázati munkát esetismertetés formájában kérünk elkészíteni.

2. Pályázati határidők:

Leadási határidő: 2009. január 15.

Nyertesek kihirdetése: 2009. február 7–8. a Gasztroenterológiai Szintentartó Továbbképző Konferencia alkalmával.

A pályázatokat Független Szakmai Grémium bírálja el.

A nyertes pályamunkák publikálásra kerülnek a 2009. év folyamán a Magyar Belorvosi Archívumban, a Magyar Belgyógyász Társaság hivatalos lapjában, illetve a *Lege Artis Medicinae* (LAM) folyóiratban, és egyéb orvosi szaklapokban, továbbá tudományos rendezvényeken előadás formájában.

A pályázat díjai:

- I. helyezett: 300 000 Ft
- II. helyezett: 200 000 Ft
- III. helyezett: 150 000 Ft

A pályázati munkát az következő elektronikus címre kérjük beküldeni: zsombor.bende@abbott.com

A pályázatok jeligével vagy névvel ellátva is elküldhetők.

JEGYZET

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



Noacid®

pantoprazol 20 mg, 40 mg

NO REFLUX
NO PROBLEM

Rövidített alkalmazási előírás:

Noacid® 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta: *Minőségi és mennyiségi összetétel:* Egy tableta tartalma 20 mg pantoprazol (megfelel 22,6 mg pantoprazol-nátrium szeszkvihidrátnak). *Terápiás javallatok:* Enyhe reflux betegség. Reflux oesophagitis tartós kezelése és a kiújulás megelőzése. Nem szelektív, nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-k) okozta gastroduodenalis fekélyek prevenciója. *Adagolás és alkalmazás:* Enyhe reflux betegség: naponta egy Noacid® 20 mg tableta. Reflux oesophagitis tartós kezelése: naponta egy-két Noacid® 20 mg tableta. Nem szelektív, nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-k) okozta gastroduodenalis fekélyek prevenciója: naponta egy Noacid® 20 mg tableta. Súlyos májkárosodásban maximum napi 20 mg Noacid® tableta. Vesefunkció károsodásban és idős betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Noacid® 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta: *Minőségi és mennyiségi összetétel:* Egy tableta tartalma 40 mg pantoprazol (megfelel 45,1 mg pantoprazol-nátrium szeszkvihidrátnak). *Terápiás javallatok:* Két megfelelő antibiotikummal kombinációban Helicobacter pylori eradikációja és peptikus fekély prevenciója Helicobacter pylori-val társult fekélyben szenvedő betegeknél, Duodenalis fekélyek, Gyomorfekélyek, Reflux oesophagitis középsúlyos és súlyos formái, Zollinger-Ellison syndroma, ill. más patológiás gyomorsav hypersecretióval járó rendellenességek. *Adagolás és alkalmazás:* Középsúlyos és súlyos reflux oesophagitis: napi egy-két Noacid® 40 mg-os tableta. Eradikációs kezelés: naponta 2x1 Noacid® 40 mg tableta antibiotikumokkal kombinálva. Gyomor- és nyombélfekélyek: naponta egy-két Noacid® 40 mg tableta. Zollinger-Ellison syndroma: kezdő adag 80 mg naponta, amely szükség szerint módosítható. Súlyos májkárosodásban másnaponta egy tableta (40 mg). Vesefunkció károsodásban nincs szükség dózismódosításra. Idős betegeknél maximum napi 40 mg Noacid® tableta, kivétel H. pylori eradikáció.

Noacid® 20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta: *Ellenjavallatok:* A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával ill. a kombinációban résztvevő bármely gyógyszerrel szembeni túlérzékenység. **Noacid® 40 mg nem alkalmazható H. pylori eradikációját célzó kombinációs kezelésre, súlyos májfunkció zavarral bíró betegeknél. Nem adható együtt atazanavir hatóanyagot tartalmazó készítményekkel.** *Mellékhatások:* Gyakori: fejfájás, felső hasi panaszok, hasmenés, székrekedés, flatulencia. Nem gyakori: szédülés, látászavarok, émelygés/hányás, allergiás reakciók. Ritka: depresszió, hallucináció, szájszárazság. Nagyon ritka: leukopenia, anafilaxiás reakciók, májsejt károsodás, angioödéma, intersticiális nephritis, emelkedett májenzimszintek. *Figyelmet igénylő állapotok:* A Noacid® 20 mg és 40 mg tableta mérsékelheti azon gyógyszerek (pl. ketokonazol vagy itraconazol) felvételét, amelyek biohasznosulása pH-függő. *Termesség, szoptatás:* Terhes nőknek csak óvatosan adható a korlátozott klinikai tapasztalatok miatt. Szoptatás alatt csak akkor adható, ha a várható előny meghaladja a potenciális kockázatot. *Általános előírások:* Noacid® 20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettákat nem szabad szélragnéi vagy összetörni, hanem egészben, kevés vízzel kell lenyelni. Megjegyzés: + (egy keresztes), Osztyázás II. csoport, Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V) *Alkalmazási előírás OGYI engedély száma:* OGYI-T-20 500/01-03, OGYI-T-20 500/04-06 *Forgalmazza:* EGIS Gyógyszergyár Nyrt. H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38. **A gyógyszer rendelése előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást!** Termékeink árjaival kapcsolatos információkról tájékozódhat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapján: www.oep.hu

Noacid® 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta 14x: fogy. ár: 953 Ft, normatív TB tám.: 524 Ft, norm. tér. díj: 429 Ft; EÜ 90 9/a TB tám.: 858 Ft, EÜ 90 9/a térítési díj: 95 Ft; **Noacid® 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta 28x:** fogy. ár: 1656 Ft, normatív TB tám.: 848 Ft, norm. tér. díj: 745 Ft; EÜ 90 9/a TB tám.: 1490 Ft, EÜ 90 9/a térítési díj: 166 Ft; **Noacid® 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta 14x:** fogy. ár: 1884 Ft, normatív TB tám.: 1036 Ft, norm. tér. díj: 848 Ft; EÜ 90 9/a TB tám.: 1696 Ft, EÜ 90 9/a térítési díj: 188 Ft; **Noacid® 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta 28x:** fogy. ár: 3276 Ft, normatív TB tám.: 1802 Ft, norm. tér. díj: 1474 Ft; EÜ 90 9/a TB tám.: 2948 Ft, EÜ 90 9/a térítési díj: 328 Ft.



Lansoptol®

15 mg, 30 mg kapszula

lansoprazol

- 10 év tapasztalat
- 15 millió kezelés
- 30 országban regisztrált

EURÓPA VEZETŐ GENERIKUS LANZOPRAZOLJA

Gyors

Biztonságos

Megbízható

**Referencia
termék**



Október 1-től érvényes árak

Lansoptol 15 mg 28x

REFERENCIA

Fogyasztói
ár
1 623 Ft

Tám. Norm.
55%

893 Ft

Új támogatás

Tám. EÜ
70%

1 136 Ft

Új térítési díj

Normatív

730 Ft

EÜ 70 %

487 Ft

Lansoptol 30 mg 28x

REFERENCIA

3 045 Ft

1 675 Ft

2 132 Ft

1 370 Ft

913 Ft

Az árak 2008. Október 1-től érvényesek.

A mindenkor aktuális árakkal kapcsolatos bővebb információkat az OEP honlapján - www.oep.hu - találhat.

Adagolás és az alkalmazás módja: A kapszulákat egészben, folyadékkal kell lenyelni. A kapszulák kiürültek azonban a tartalmukat nem szabad szétvágni vagy őrszelni. Az egyidejűleg elfogyszott táplálék lassítja és csökkenti a lansoprazol felszívódását. Ez a gyógyszer étnyomorra bevétel után hatásosabb. A savelválasztás optimális gátlásának elérése, és ennél fogva a panaszok leggyorsabb enyhítése és a mielőbbi gyógyulás érdekében a lansoprazolt a reggeli étkezés előtt kell bevenni. Ha napi kétszeri adagolás szükséges, akkor a második dózist az esti étkezés előtt kell bevenni. **Terhesség:** A javasolt dózis 1 x 30 mg naponta, 2 héten keresztül. Az ez-od alatti nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszerrel változatlan dózissal, további 2 hétig kell szedni. **Gyomorfekély:** A javasolt dózis 1 x 30 mg naponta, 4 héten keresztül. A fekély általában begyógyul 4 héttel alatti. Az ez-od alatti nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszerrel változatlan dózissal, további 4 hétig kell szedni. **Reflux-oesophagitis kezelés:** A javasolt adag 1 x 15 mg naponta. Szükség esetén ez a dózis napi 30 mg-ra növelhető. **Zollinger-Ellison szindróma:** A javasolt kezdő adag 1 x 60 mg naponta. Az adagolást a beteg szükségleteihez kell igazítani, és a kezelést addig kell folytatni, amíg szükséges. Naponta legfeljebb 180 mg-os dózisokkal alkalmazták. Ha a szükséges napi dózis meghaladja a 120 mg-ot, akkor azt két részletben kell bevenni. **Máj- és vesefunkciók:** Vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem szükséges módosítani az adagolást. Azonban a szokásos 30 mg-os napi adagot csak a betegeknek nem szabad fűlléni. Az enyhe-, közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek óvatosan kell alkalmazni a lansoprazolt. Enyhe 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. **Időszerűségi problémák:** Időszerűségi problémák esetén a lansoprazol elhagyása javasolt, ezért szükség lehet arra, hogy a kezelést az egyéni szükségletekhez igazítva, 15-30 mg-os dózisokkal végezzék. Azonban a napi adag időszerűségi problémák esetén meg kell állítani. **Ellenjavallatok:** Lansoprazollal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A gyomor-nyombélbélrendszer és a reflux-oesophagitis kórszerű állapotok, az endoszkópiával vagy más, megfelelő diagnosztikai eljárással kell megérteni. **Reflux-oesophagitisben** nem feltétlenül észlelhető fekélyképződés és/vagy látható nyálkahártya-károsodás, ezért bizonyos esetekben onmagában az endoszkópia nem feltétlenül bizonyul elegendőnek. Gyomorfekély lansoprazol-kezelésének elkezdése előtt ki kell zárni a rosszindulatú gyomordaganat lehetőségét, mert a lansoprazol elfedheti a tüneteket, és ezáltal késleltetheti a diagnózist.

felállítás: Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók: A citokróm P450-nel kapcsolatba kerülő gyógyszerek. Mivel a lansoprazol a máj citokróm P450-nel kapcsolatban álló enzimrendszeren (CYP2C19 és CYP3A4 izoenzim) metabolizálódik, ezért fennáll a lehetőség, hogy kölcsönhatásba lép más, ugyan ezen enzimrendszeren 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 közvetlen 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 kezelést folytatására/megszakítására vonatkozó döntést a szoptatás gyermek számára jelentett haszna, illetve a lansoprazol-kezelés anyá számára jelentett előnyének a figyelembe vétele alapján kell meghozni. **A készítmény hatással a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre:** A lansoprazol kismértékben vagy mérsékelttel befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Gyakori (>1/100, <1/1000), Nem gyakori (>1/1000, <1/100), Ritka (>1/10 000, <1/1000), Nagyon ritka (<1/10 000), ide értve az egyedi eseteket is. **Emésztőrendszer:** Gyakori: Emélygés, hasmenés, hasi fájdalom, székrekedés, hányás, flatulencia, dyspepsia. **Ritka:** Száj- vagy torokszárazság, glossitis, nyelődcs-candidiasis, pancreatitis. **Nagyon ritka:** Colitis, stomatitis, a nyelv feketé elszíneződése. **Bőr és bőrhüvelyek:** Gyakori: Ekcéma, urticaria, viszketés, kiütés. **Ritka:** Petechia, purpura, hajhullás, erythema multiforme, Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis. **Endokrin beágyazások:** Nagyon ritka: Gynaecomastia, galactorrhoea. **Általános tünetek:** Gyakori: Fáradtság. **Ritka:** Láz, hyperhidrosis, bronchusgörcs, impotencia, angiooedéma. **Nagyon ritka:** Anafilaxiás sokk. **Általános rossz közérzet:** Laboratóriumi vizsgálatok eredményei: Nagyon ritka: A kolestren- és triglicerid-szintek emelkedése. **Kiszáradás és rendelkezés:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (v). Lansoptol 15 mg 28x gyomor-nyombél-ellenlő kemény kapszula OGYI-T-200 64/03/Lansoptol 30 mg 28x gyomor-nyombél-ellenlő kemény kapszula OGYI-T-200 64/07

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
1036 Budapest, Pacsirtamező u. 5. 1/3.
Tel.: (1) 355 84 90, Fax: (1) 214 95 20

KRKA