

M55

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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



LXI. ÉVFOLYAM



5/2008

ERŐ ÉS VÉDELEM*



Amlodipin+Valsartan: Új kombináció a hipertónia kezelésére

EXFORGE®
amlodipine besylate/valsartan

NOVARTIS

NOVARTIS HUNGÁRIA Kft.
Budapest, Belső utca 45-47. • H-1114
Tel: (06-1) 457-6500 • Fax: (06-1) 457-6400
EXF10/0818x

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, biliris 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 volumendepléció esetén az Exforge kezelés megkezdése előtt ezen állapot rendezése, illetve a kezelés megkezdésekor szoros orvosi felügyelet javasolt. Enyhe-középsúlyos mértékben beszűkült vesefunkció esetén nem szükséges módosítani az Exforge adagját. Nincsenek adatok az Exforge alkalmazásáról kétoldali veseartéria szűkületben, illetve szoliter vese

esetén, egyoldali veseartériaszűkületben szenvedő betegek Exforge kezeléséről. Enyhe-középsúlyos mértékben beszűkült májfunkciójú, vagy epéitbelzáródásban 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 gyógyszer rendelnek a betegnek, a plazma kálium-koncentrációnak monitorozása javasolt.

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

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

Megjegyzés – A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007.01.17., száma[]: 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. Práda István *Cardiologia Hungarica* 2007; 37: 303-307

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

MIBA**A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA**

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

SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY

DR. SZEMERE PÁL 353 ALLERGIA ÉS INFEKCIÓ; A FERTŐZŐ ÁGENSEK
HATÁSA AZ IMMUNVÁLASZRA

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. PAPP ELŐD 356 AZ AKUT CORONARIA SZINDRÓMA ELLÁTÁSI
DR. LUPKOVICS GÉZA STRATÉGIÁJA. JELEN, JÖVŐ

DR. JERMENDY GYÖRGY 361 METABOLIKUS MEMÓRIA DIABETES
MELLITUSBAN

DR. SZÉKELY HAJNAL 368 A VASTAGBÉLTÜKRÖZÉS SZÖVŐDMÉNYEI

DR. IGAZ PÉTER 379 AZ EMÉSZTŐRENDSZERI CARCINOIDOK
DR. RÁCZ KÁROLY GYÓGYSZERES KEZELÉSE
DR. TULASSAY ZSOLT

DR. IGAZ PÉTER 384 A FÉRFI FOGAMZÁSGÁTLÁS HORMONÁLIS
DR. RÁCZ KÁROLY LEHETŐSÉGEI
DR. TULASSAY ZSOLT

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

DR. LŐCSEY LAJOS 389 HEMODIALÍZISSEL KEZELT BETEGEK (ALUL)
DR. BORBÁS BÉLA TÁPLÁLTSÁGA, ANNAK RIZIKÓFAKTORAI
DR. MÉNES ISTVÁN ÉS KAPCSOLATUK A KARDIOVASZKULÁRIS
DR. KISGÁTI MÁRTA SZÖVŐDMÉNYEKKEL
DR. DÁN ANIKÓ
DR. SZLANKA BEATRIX

DR. KOVÁCS MÓNICA 395 STERIL ÉS INFERTILIS NŐKBEN ÉSZLELT
DR. FARKAS ANITA ANTITESTEK ÉS AUTOIMMUN KÓRKÉPEK
DR. GYÖRKÖS ANDREA
DR. HARTWIG MARIANNA
DR. ALEKSZA MAGDOLNA
DR. TIHANYI MARIANNA
DR. NAGY TATJÁNA
DR. GASZTONYI BEÁTA

DR. BEKŐ GABRIELLA 400 A SZÉRUM INZULINSZERŰ NÖVEKEDÉSI
DR. KRKOS KÁROLY FAKTOR-I (IGF-I) REFERENCIATARTOMÁNYÁNAK
DR. RÁCZ KÁROLY VIZSGÁLATA
DR. PATÓCS ATTILA
DR. TULASSAY ZSOLT

ESETTANULMÁNY

- DR. VÖLGYI ZOLTÁN 406 POLYPOID METASZTATIKUS MELANOMA A
DR. SZENES MÁRIA
DR. BALI OTTÍLIA
DR. TÓTH ZOLTÁN
DR. GASZTONYI BEÁTA
GYOMORBAN

TÁRSASÁGI HÍREK

- DR. VÉRTES LÁSZLÓ 352 DR. JAKÓ JÁNOS-ÉREM

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓK

- DR. IVÁNYI JÁNOS 410 A MBT DÉL-MAGYARORSZÁGI DECENTRUMÁNAK
XXXIX. VÁNDORGYŰLÉSE (KISKUNFÉLEGYHÁZA,
2008. ÁPRILIS 25-26.)
- DR. REISMANN PÉTER 411 BESZÁMOLÓ A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI
ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG XXII.
KONGRESSZUSÁRÓL (EGER, 2008. JÚNIUS 5-7.)

- 413 MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 42.
NAGYGYŰLÉSE - PROGRAM

- 415 III. BELGYÓGYÁSZATI KÖTELEZŐ SZINTEN
TARTÓ TANFOLYAM - PROGRAM

A Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza (7100 Szekszárd, Béri B. Á. u. 5-7.)
szakvizsgázott vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére pályázatot hirdet az alábbi osztályra:

Belgyógyászati osztály (Pinchely)

Pályázati határidő a megjelentéstől számított 30 nap. Az állás a benyújtott pályázat elbírálását követően
azonnal betölthető. Első és ráépített szakvizsga megszerzését támogatjuk. Bérezés Kjt. alapján.

A pinchelyi kórház területén szolgálati lakás áll rendelkezésre.

A pályázatokat a fenti címre Dr. Muth Lajos főigazgató főorvos részére lehet benyújtani.

SEMMELWEIS EGYETEM

Budapest, 1085 Üllői út 26.

Központi Könyvtár

7

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bekő Gabriella

A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát 1984-ben, 1991-ben klinikai laboratóriumi szakvizsgát, 1999-ben pedig klinikai mikrobiológia szakvizsgát tett. A Szent Imre Kórház Központi Laboratóriumában dolgozott Németh-Csóka Mihály professzor úr irányítása alatt 1984–1993 között, 1993–1998 között a Heim Pál Kórház Központi Laboratóriumában szakorvos. 1999–2000-ben a Heim Pál Kórház Mikrobiológiai Laboratóriumát vezette adjunktusi kinevezéssel. 2000. július 1-től a Semmelweis Egyetem, I. Belklinikai keretében működő Külső Telep Központi Laboratóriumát irányította. 2005. október 1-től a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriuma (Pest) igazgatójaként dolgozik főorvosi minőségben. Érdeklődési területe a citokinpanelek értéke májbetegségekben, tumorokban, koraszülöttekben, aspyxiás újszülöttekben.

Dr. Igaz Péter

1997-ben *summa cum laude* minősítéssel végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1999-ben molekuláris és immunbiológus, 2005-ben jogász végzettséget szerzett az ELTE-n. 1997 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem AOK II. Belgyógyászati Klinikáján, jelenleg egyetemi tanársegédként. 1999-ben molekuláris immunológia témában *summa cum laude* minősítéssel ítélték meg számára a PhD-fokozatot. 2006 óta PhD-témavezető. 2002-ben belgyógyász, 2005-ben endokrinológus szakképesítést szerzett. Fő érdeklődési köre az öröklődő endokrin betegségek és a mellékvese daganatainak kutatása.

Dr. Jermendy György

A Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa, az orvostudomány (MTA) doktora, a Semmelweis Egyetem egyetemi magántanára. A Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság vezetősége, valamint a Belgyógyász Szakmai Kollégium tagja.

Dr. Kovács Mónika

1999-ben végzett a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. A diploma megszerzése óta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályán dolgozik. 2005-ben belgyógyász, majd 2007-ben klinikai immunológia és allergológia szakvizsgát tett. Szakmai érdeklődési területe a szisztémás autoimmun betegségek kivizsgálása és kezelése.

Dr. Lócsey Lajos

1971-ben végzett a Debreceni Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. 1971–73 között a DOTE Anatómiai Intézetében, 1973–1995 között a DOTE I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1977-ben belgyógyászati, 1990-ben nefrológiai szakképesítést szerzett. 1995-től a Kenézy Gyula Kórház I. Belosztályán, illetve az EuroCare, ma B. Braun Avitum 10. Dialízis központjában dolgozik. 1991-től a DOTE I. Sebészeti Klinika Transzplantációs Osztályának belgyógyász-nefrológus konzultánsa. 1983-tól kandidátus, 1991-től egyetemi docens. A nefrológián és a vesetranszplantáción belül fő érdeklődési területe a dialíziskezelés és a transzplantáció korai és késői szövődményei.

Dr. Papp Előd

1991-től 1997-ig a Pécsi Orvostudományi Egyetem hallgatója volt. Ezt követően egy évig a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház belgyógyászatán dolgozott, majd a Pécsi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinikájára került. 2002-ben belgyógyászból, 2004-ben kardiológiából szakvizsgázott. 2004-

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.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 Zolt**

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. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi írem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

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: Gutti Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Studio

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 Archivum © 2008. Minden

jog fenntartva. A folyóiratban megjelent

valamennyi eredeti írásos és képi anyag köz-

lési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot

illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részé-

nek bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.tudomany-kiado.hu>

ben Európai Echokardiográfiai akkrdetiációs vizsgát tett. 2006. július 31-ig egyetemi tanársegédi beosztásban dolgozott, négy évig a Koronária Órzo vezetője volt. 2005 novemberében PhD-értekezését „Az akut iszkémiás koronária szindróma kialakulását, valamint a trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek hatékonyságát befolyásoló genetikai tényezők” címmel védte. 2006. augusztus 1. óta a Zala Megyei Kórház Kardiológiai Osztályán dolgozik főorvosi beosztásban. Tudományos munkáját 1 könyvfejezet, 23 közlemény és 21 idézhető absztrakt jelzi.

Dr. Székely Hajnal

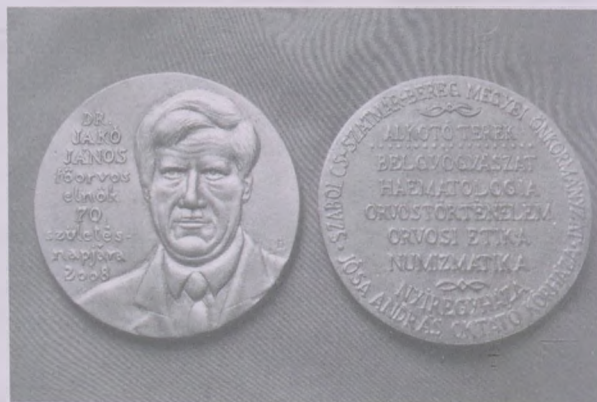
2001-ben szerzett diplomát a Marosvásárheyl Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 2003-ban a SE ÁOK és az Oktatási Minisztérium Ekvivalencia és Információs Központja által szervezett szakmai vizsgát tett. 2004–2006 között gasztroenterológus rezidensként, 2006 óta szakorvosjelöltként dolgozik a SE II. Belgyógyászati Klinikáján.

Dr. Völgyi Zoltán

1993-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán és azóta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályán dolgozik. 1998-ban belgyógyászatból, 2001-ben gasztroenterológiából szakvizsgázott. Jelenleg az Endoszkópos Labor vezetője. Fő érdeklődési területe a terápiás endoszkópia.

DR. JAKÓ JÁNOS-ÉREM

A Magyar Belorvosi Archívum orvostörténelmi és numizmatikai rovatának egyik vezetője, a Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Josa András Oktatókórház főorvosa, a Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztályának elnöke, dr. Jakó János ez évben ünnepli 70. születésnapját. Az ünnep alkalmából e sorok írója érmet tervezett, az alkotó Horváth Sándor szobrász- és éremművész. Az érmet öntött bronz, 100 mm átmérőjű, előlapján dr. Jakó János szembenéző portréja, bal oldalon DR. / JAKÓ / JÁNOS / főorvos / elnök / 70. / születés- / napjára / 2008,



jobb oldalon a váll fölött mesterjegy: HS. A hátlapon a külső körívben a munkahely neve, városa, középen ALKOTÓ TEREK / BELGYÓGYÁSZAT / HAEMATOLOGIA / ORVOSTÖRTÉNELEM / ORVOSI ETIKA / NUMIZMATIKA

Dr. Jakó János rovatvezető Úrnak további sok alkotó évet kívánunk!

Dr. Vértes László főorvos,
a Magyar Orvostörténelmi Társaság vezetőségi tagja,
Magyar Numizmatikai Társulat tagja

ALLERGIA ÉS INFEKCIÓ; A FERTŐZŐ ÁGENSEK HATÁSA AZ IMMUNVÁLASZRA

Dr. Szemere Pál

Országos Gyógyintézeti Központ

ÖSSZEFOGLALÁS: Az allergia és az infekció összefüggései régóta az orvosi kutatás egyik területe. Elégé jól ismert az egyes fertőző ágensek (baktériumok, vírusok, gombák) közvetlen hatásai az immunválaszra. Ennek részleteit ismerteti a közlemény, majd felsorolja a fertőző tényezők okozta kóros immun- és autoimmun állapotokat, s végül a problémakör alakulását, fejlődését összegezi.

Kulcsszavak: allergia, infekció, immunválasz

Szemere P: ALLERGY AND INFECTION; THE EFFECT OF INFECTIOUS AGENTS ON THE IMMUNE RESPONSE

SUMMARY: The connection between allergy and infection has been in the focus of medical research for a long time. The direct influences of the infectious agents (bacteria, viruses, fung) on the immune response are quite well known. The present study details these effects as well the pathological states of immune and autoimmune disorders. Finally a historical overview of the development of scientific prospectives of immune activities are given.

Key words: allergy, infection, immune response

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 353–355.

Mint ismert, szervezetünkben a külső vagy belső ingerek, behatások, történések kiválthatják az immunrendszer aktiválódását, ún. válaszát. Ennek mértéke, formája, időtartama és hatása is természetesen különböző, vagyis az immunválasz modulálható. A külső vagy belső behatások (pl. gyógyszerek, egyéb kémikáliák) erősíthetik (immunstimuláns), csökkenthetik (immunszuppresszív), sőt módosíthatják (immunmoduláns) az immunválaszt. Valamelyik fenti hatása lehet a Gram-negatív baktériumoknak, a Gram-pozitív cocculusoknak, a Corynebacteriumoknak, a mycobacteriumoknak és a gombáknak. A hatás megnyilvánulhat az immunválaszt kiváltó folyamatban (afferens oldal), valamint magában az immunválasz milyenségében (efferens oldal).

Az 1. táblázat részletesen felsorolja, hogy az egyes fertőző ágensek (cocculusok, bacillusok, gombák stb.) mely alkotórészei (sejtfal, tok, proteinek stb.) befolyásolják az immunválaszt.

A 2. táblázat összefoglalja, hogy ezek az alkotórészek milyen mechanizmus révén fejtik ki hatásukat.

A 3. táblázat pedig a vírusok ilyen értelmű hatását tünteti fel, vagyis azt, miképpen modulálják az egyes vírusok az immunválaszt.

A felsorolt tények után természetesen felmerül az elméleti kérdés: milyen alapvető kapcsolat létezik az allergia és a fertőzés között? Ez a probléma már az 1900-as évek eleje óta foglalkoztatja a kutatókat. Az

a vélemény alakult ki, hogy a fertőző betegség tulajdonképpen egy adott kórokozó elleni allergia klinikai megnyilvánulása. Az emellett felsorakoztatható érvek közül a legmeggyőzőbb a patogén–apatogén

1. táblázat. Az egyes fertőző ágensek, melyek részei befolyásolják, modulálják az immunválaszt

Baktériumfajták	Immunválaszra ható tényezők
Gram-pozitív cocculusok	
• Staphylococcus	tok, clumping faktor, A és B protein, teichoic sav
• Streptococcus	lipoteichoic sav, membrán enzimek, pirogén exotoxin, peptidoglikánok
• Pneumococcus	tok, sejtfal
Gram-negatív bacillusok	
• Enterobaktériumok, vibriók, pertussis	lipopoliszacharidák, sejtfalkomponensek
• Neisseria	sejtfal, exotoxinok
Más baktériumok	
• Mycobacteriumok	sejtfal, cord faktor
• Corynebacteriumok	peptidoglikánok, muramil dipeptid
Gombák	
• Candida	glikánok, poliszacharidák
• Cryptococcusok	tok-poliszacharidák

kórokozók léte, vagyis az, hogy egymással igen közeli rokonságban lévő kórokozók egy adott speciesben, pl. emberben okozhatnak fertőző betegséget, vagy teljesen ártalmatlanok. A fertőző betegségekkel szembeni nagyfokú specificitás közismert, tehát egymástól igen kevésbé különböző fertőző ágensek egy adott fajra, sőt annak bizonyos csoportjaira nézve lehetnek patogének, vagy apatogének. A magyarázathoz tartozik az a tény, hogy preformált immunglobulinokkal jövünk

a világra, tehát eleve elrendeltetett, hogy mely kórokozók ellen van ellenanyagunk. Az epidemiológiai megfigyelések is alátámasztják ezt az elméletet, mivel feltárják az egyes humán alcsoportok közötti epidemiológiai különbségeket. A másik fontos megfigyelés ebben a vonatkozásban a jól ismert kórokozók által kiváltott és fenntartott allergiás állapotok, mint pl. az asthma, ekzema, urticaria stb. Végül az is ismert, hogy egyes idült fertőzésekben megnőhet az allergiás hajlam.

Még érdekesebbek azok a megfigyelések, melyek kapcsolatot mutatnak ki bizonyos fertőzések és egyes autoimmun betegségek között. Sorba véve ezeket (a fertőzés maga a kiváltó ok), pl.:

1. keresztreakció a saját és az exogén antigének között. Ilyen a streptococcus és a reumás láz, vagy a Klebsiella és a Bechterew-kór, továbbá a Shigella-, Yersinia-, Salmonella- és a Campylobacter-fertőzés okozta ún. reaktív arthritis, valamint a *Yersinia enterocolitica* és a Graves-Baseow-kór között,
2. az akut ITP-t az esetek kétharmadában 1–3 héttel korábban megelőzi valamilyen vírusfertőzés,
3. receptor elleni immunitás (myasthenia gravis, inzulinrezisztens diabetes, Graves-Baseow-betegség, allergiás asthma stb.) gyakrabban lép fel vírusfertőzés után HLA-DR3 és DR4 csoportba tartozókon, feltehetően a vírusra fokozott fogékonyság és/vagy válaszadó képesség miatt,
4. az infekció lehet ún. precipitáló vagy exacerbáló faktor, pl. SLE-ben,
5. az infekció gyakori, olykor letális szövődmény autoimmun betegségekben, már a szteroid és/vagy immunszuppresszív terápia előtt is,
6. fertőzés után (pl. kanyaró) a celluláris immunitás átmeneti defektusa jól ismert,
7. hyperszenzitív vasculitisek gyakran infekciós eredetűek, mint a streptococcus-fertőzés utáni ún. kiserek leukocytoclastic vasculitise, valamint kis és közeperek nekrotizáló vasculitise hepatitis B-ben, továbbá immunkomplex típusú vasculitis bakteriális endocarditisben, leprában, maláriában,
8. az A típusú vírushepatitis patomechanizmusa.

Az eddigiek után tulajdonképpen nem marad más, mint az infektív ágensek interakciójának kérdése.

Kevés adat áll rendelkezésünkre a vírusok együtthatásáról. Kísérletek során kimutatták, hogy egerekben a herpes simplex vírus egyedül nem okoz mortalitást, de Coxsackie-vírussal együtt adva 7 nap után 93, 10 nap után pedig 38%-os a pusztulás, s oka a celluláris immunitás károsodása. Vírusok és baktériumok együtthatásával számos esetben találkozhatunk a klinikumban és ebben a közleményben is történt utalás ilyenekre.

Protozoon és vírus együtthatásáról csak egy megfigyelésről tudok beszámolni. Munkatársaimmal (*Csepregy Magdolna* és *Mislóczy Margit*) érdekes

2. táblázat. Az egyes bakteriális természeti és alkotórészek hatása az immunválaszra

Immunválaszra ható tényezők	Hatásmechanizmus
Baktériummembránok	
• Lipopoliszacharida, lipid A	macrophag indukálta IL-1, B-sejt aktiválása
• Peptidoglikán	macrophag indukálta IL-1, B-sejt aktiválása
• Muramil dipeptid	macrophag indukálta IL-1
• Mukoid exopoliszacharidák	IL-1-indukció, B-sejt-aktiválás
Baktériumtoxínok	
• Staphylococcus-enterotoxinok	T-sejt indukálta IL-2, interferon-gamma és T-szuppresszor sejt
• Toxikus sokk szindróma toxin	macrophag indukálta IL-1, T-sejt indukálta IL-2
• <i>Streptococcus pyogenes</i> exotoxinja	T-sejt indukálta interferon-gamma, T-sejt indukálta IL-1
• <i>Pseudomonas</i> exotoxin A	macrophag indukálta IL-1, T-sejt indukálta IL-2, interferon-gamma
Egyéb baktériumproduktum	
• <i>Mycoplasma</i> szolubilis terméke	B-sejt-differenciálódás

3. táblázat. A vírusok immunmoduláló hatásai

Vírusok	Immunológiai hatásuk
• Cytomegalovirus, influenza	szuperinfekció elleni rezisztencia
• Parainfluenza, kanyaró	
• Dengue-vírus	graft versus host betegség kialakulása
• Junin	antitestfüggő hyperszenzitivitás
• Lymphocytás choriomeningitis	immun maturáció fokozása
• Egér cytomegalovirus (=Marek-betegség vírusa)	bőr allograft rejekciója
• Polio, Coxsackie B, Epstein-Barr-vírus, kanyaró, mumpsz	kontaktszenzitivitás, sejt közvetítette hyperszenzitivitás
• Retrovírusok	T-sejt közvetítette citotoxicitás
• Reovírusok és retrovírusok	keringő autoantitestek
• Rubeola	szérum immunglobulinszintje
• Lymphocytás choriomeningitis, venezuelai ló-encephalitis	tolerancia indukciója

észlelést tettünk toxoplasma indukálta cytomegalovirus-fertőzés eseteiről. Az évek során 37 toxoplasmosis esetet regisztráltunk, 19-ben nem volt cytomegalovirus-fertőzés, 12 alkalommal együtt, egyidőben jelentkezett a két megbetegedés, két esetben a toxoplasmosis után észleltük a CMV megjelenését, 4 betegben a toxoplasmosis nem okozott súlyos klinikai tüneteket, de utána a CMV központi idegrendszeri szimptomákat produkált, amit hetekig, hónapokig tartó szubfebrilitás követett.

Itt említendő meg egy érdekes megfigyeléssorozat az RSV-infekció szerepéről a gyermekkori asthma kialakulásában. Két lehetőség van: az egyik protektív: 1971-es közlemény szerint Nagy-Britanniában gyakori az RCV-fertőzés és a gyermekkori asthma előfordulása 25,6%-os, míg a Nyugat-Karolina-szigeteken ritka az RSV-infekció és az asthma incidenciája 1,6%-os. 1994-es megfigyelés szerint Indiában a felső légúti betegség előfordulása (RSV) 6%-os, az asthma 11,3%-os, míg a Fidzsi-szigeteken a felső légúti betegség előfordulása 15,6%-os, az asthmaé pedig 4%-os. A másik lehetőség: egy 2000-es megfigyelés alapján RSV-bronchitis esetén 30%-os az asthma-incidencia, míg a kontrollcsoportban 3%-os.

2001-es állatkísérletek szerint az RSV-infekció protektív hatással van a szenzitizálás előtt az allergén okozta légúti túlérzékenységre és gyulladásra, míg ovalbumin adásának hatására megnövelte egerekben a túlérzékenységet.

Ha rövid történeti összefoglalást készítünk az infekció és az immunrendszer kapcsolatáról, úgy a következő fázisokat állapíthatjuk meg:

- az immunrendszer a fertőzések elleni védelemre szolgál,
- az immunszisztéma a szervezet integritásának fenntartását biztosítja,
- az infekciós betegség a kórokozó elleni allergia,
- az infekció összefonódik az autoimmunitással,
- a klinikai immunológia önálló diszciplínává válik,
- megindul az eltávolodás a szervekre lokalizált gondolkodástól,
- az immunválasz differenciáltságának és fázisainak felismerése.

Ez utóbbi szakasz, a molekuláris biológia módszereinek és eredményeinek alkalmazásával napjainkban is tart.

Ajánlott irodalom

1. **Aster RH:** Immun thrombocytopenias. *Hospital Practice* 1983; **18:** 187-190.
2. **Cappel R, de Cuyper F, De Neef K, Hobel W, Bolla K:** Effect of thymopentin on the mortality. and immune response after an experimental herpes simplex infection in mice. *Surv Immunol Res* 1985; **4(Suppl 1):** 48-57.
3. **Cross ML, Stevenson LM, Gill HS:** Anti-allergy properties fermented foods: an important immunoregulatory mechanism of lactic acid bacteria? *International Immunopharmacology* 2001; **1:** 891-890.
4. **Edmonds J, Macauley D, Tyndall A, Liew M, Alexander K, Geczy A, Bashir H:** Lymphocytotoxicity of anti-Klebsiella antisera in ankylosing-spondylitis and related arthropathies patients and familz studies. *Arthritis and Rheumatism* 1981; **24:** 1-7.
5. **Edmonds J:** Reactive Arthritis. *Australian and New Zealand J Med* 1984; **14:** 81-88.
6. **Haspel MV, Onodera T, Prabhakar BS, Horita M, Suzuki H, Notkins AL:** Virus-induced autoimmunity: monoclonal antibodies that react with endocrine tissues. *Science* 1983; **220:** 300-306.
7. **Héninger E:** A mikrobiális flora szerepe az immunválasz szabályozásában és az orális tolerancia kialakulásában. *Allergia és Klinikai Immunológia* 2003; **6:** 7-14.
8. **Kaplan MH, Meyeserian M:** An immunological croce-reaction between group-A strepto-coccal cells and human heart tissue. *Lancet* 1962; **1:** 706-710.
9. **Lidman K, Eriksson U, Norberg R, Fagraeus A:** Indirect immunofluorescence staining of human thyroid by antibodies occuring in yersinia-enterocolitica infections. *Clin Exp Immunol* 1976; **23:** 429-435.
10. **Mallia P, Johnston SL:** Respiratory viruses do they protect from or induce athma? *Allergy* 2002; **57:** 118-129.
11. **Murch SH:** Toll of allergy reduced by probiotics. *Lancet* 2001; **357:** 1057-1059.
12. **Parish WE:** Studies on vasculitis. IV. The low incidence of antibacterial anaphylactic antibodies in the sera of persons with cutaneous vasculitis following bacterial infection. *Clinical Allergy* 1971; **1:** 433-446.
13. **Parker CW, Morse SI:** The effect of Bordatella pertussis on lymphocyte cyclic AMP metabolism. *J Exp Med* 1973; **137:** 1078-1090.
14. **Sams WM, Thorne EG, Small P, Mass ME, McIntosh RM, Stanford RE:** Leukocyto-clastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1976; **112:** 219-226.

AZ AKUT CORONARIA SZINDRÓMA ELLÁTÁSI STRATÉGIÁJA. JELEN, JÖVŐ

Dr. Papp Előd, Dr. Lupkovics Géza

Zala Megyei Kórház, Kardiológiai Osztály, Zalaegerszeg

ÖSSZEFOGLALÁS: Az ischaemiás szívbetegség a nyugati világban a mortalitás kb. 50 százalékáért felelős. Az ischaemiás szívbetegség akut megjelenési formája az akut coronaria szindróma, mely instabil angina és akut miokardiális infarktus képében jelenik meg. A kórkép terápiajában az elmúlt évtizedben jelentős kutatások történtek, melyek során igazolást nyert, hogy a gyógyszeres kezelés mellett a myocardium-necrosissal járó esetekben az akut coronariaintervenció elsődleges szerepet tölt be a hosszú távú események bekövetkezésének csökkentésében. A szerzők összefoglalják az akut coronaria szindróma ellátásának terápiai lépéseit az elsődleges ellátótól a katéteres laboratóriumig. A dolgozat kitér a folyamatban lévő vizsgálatok eredményeire is, melyek még nem épültek be a nemzetközi és hazai ajánlásokba.

Kulcsszavak: akut coronaria szindróma, ST-eleváció, perkután coronariaintervenció (PCI)

Papp E, Lupkovics G: THE THERAPEUTHICAL STRATEGY OF THE ACUTE CORONARY SYNDROMES. PRESENT, FUTURE

SUMMARY: The ischemic heart disease is responsible for the aprox. half of the total mortality in the western world. Acute coronary syndromes are the acute form of the ischemic heart disease consisting of unstable angina and acute myocardial infarction. Important studies were conducting in the therapy of the disease during the last decade which proved that in case of myocardial necrosis acute coronary interventions decreased the prevalence of long term cardiological events. The authors summerize the steps of the therapy of acute coronary syndromes from the primary medical support to the cath lab. The results of new studies not yet integrated into the international and home guidelines are mentioned, as well.

Key words: acute coronary syndromes, ST segment elevation, percutaneous coronary intervention (PCI)

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 356–360.

Rövidítések

ACS: akut coronaria szindróma; **AMI:** akut miokardiális infarktus; **BMS:** bare metal stent; **DES:** drug eluting stent; **PCI:** perkután coronariaintervenció

Közismert tény, hogy az ischaemiás szívbetegség (ISZB) a nyugati világban a mortalitás kb. 50 százalékáért felelős, komoly morbiditással társul és jelentős finansziális terhet ró az egészségügyre. Az ISZB akut megjelenési formája az akut coronaria szindróma (ACI), mely instabil angina és akut miokardiális infarktus képében jelenik meg. A klasszikus definíció szerint akkor beszélünk akut miokardiális infarktusról (AMI), ha a következő három kritériumból legalább kettő teljesül:

1. az anamnézisben ischaemiás típusú mellkasi fájdalom,
2. az ismételten elvégzett EKG-kon AMI-ra típusos eltérések,
3. az AMI-ra jellemző enzimek emelkedése, majd csökkenése.

A fenti kritériumok önálló diagnosztikus értékére jellemző, hogy az AMI-t elszenvedő betegek 20–30%-ánál nem lép fel ischaemiás diszkomfort, ugyanakkor a kórházba AMI beutaló diagnózissal érkező betegeknek csak 25%-ában igazolódik a későbbiekben a beutaló diagnózis. A mellkasi fájdalommal járó ST-eleváció (STEMI) specificitása ugyan 91%-os, de az esetek 50%-ában az AMI nem jár ST-elevációval (NSTEMI). ST-elevációval egyenértékűnek tekintendő a kezelés szempontjából az új keletű bal Tawara-szár-blokk megjelenése is. A fentiek miatt különösen jelentős az AMI enzimdiagnosztikája az ST-eleváció nélküli esetekben. A myocardium-necrosist jelző enzimek (troponin I/T, CK-MB) szintjének emelkedése nélküli mellkasi fájdalom esetén instabil angináról beszél-

lünk. Tulajdonképpen ugyanannak a patogenezisű betegségnek három különböző, de nem élesen elhatárolható formájáról van szó, melyet akut coronaria szindrómának nevezünk (ACS) (1. ábra).⁹

Az ACS kezelési stratégiája

Az ACS általában alarmírozó tünetekkel jelentkezik, melyek miatt a betegek akut orvosi ellátás felé fordulnak (családorvosi ügyelet, OMSZ, sürgősségi osztály, ambulancia). A korai, pontos diagnózis és adekvát terápia jelentősen csökkenti a mortalitást.

Az első észlelő orvos feladata

A mellkasi fájdalom miatt észlelt betegnél a panaszok jellege, fennállásának ideje, az anamnézisben szereplő társbetegségek és rizikótényezők jelentős segítséget nyújthatnak a diagnózis felállításában. Ugyanakkor mellkasi fájdalom esetén az első észlelő orvos kötelessége a vitális paraméterek (vérnyomás, pulzus) vizsgálata mellett 12 elvezetési EKG készítése! Amennyiben ACS diagnózis merül fel vagy igazolódik, az alábbi terápiás algoritmus követendő:

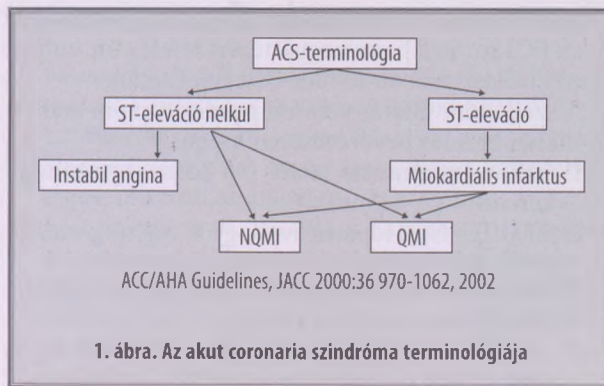
1. 160–325 mg nem intesztinoszolvens acetilszalicilsav (ASA);
2. 300–600 mg clopidogrel;
3. szublingvális vagy iv. nitrát aktuálisan fennálló mellkasi fájdalom esetén (amennyiben hypotonia vagy jobb kamrai AMI gyanúja nem áll fenn);
4. vénabiztosítás;
5. iv. kábító fájdalomcsillapító;
6. 5000 IU Na-heparin iv.;
7. 90%-os szaturáció alatt oxigén adása.

A beteget azonnal orvossal vagy mentőtiszttel rendelkező mentőautóval kórházba kell szállítani. STEMI vagy friss bal Tawara-szár-blokk esetén lehetőség szerint a területileg illetékes katéteres laboratóriumba kell eljuttatni. Jelenleg az országban 15 katéteres labor nyújt 24 órás ellátást. (Az országban elsőként a Zalaegerszegi Hemodinamikai Laboratóriumban hoztuk létre ezt a szolgáltatást.)

Tekintettel arra, hogy az ACS (főként major ritmuszavar által okozott) mortalitásának kb. 50%-a a prehospitalis periódusra esik, az első észlelő orvos nem hagyhatja magára a beteget az OMSZ kikerzéséig!

Katéteres laborral nem rendelkező kórházak (szekunder ellátó)

Gyakori, hogy a betegek nem családorvosukat vagy a családorvosi ügyeletet keresik fel mellkasi fájdalommal, hanem a területileg illetékes kórház sürgősségi betegellátó osztályát (SBO) vagy ambulanciáját. Ugyanide utalják az alapellátásból azon betegeket, akiknél mellkasi fájdalomuk hátterében ST-eleváció



nem igazolódott, ill. esetenként STEMI ellenére is. Itt az alap-diagnosztika (anamnézis, fizikális vizsgálat, EKG) mellett speciális vizsgálómódszerek is rendelkezésre állnak. STEMI diagnózisa esetén azonban nincs szükség más diagnosztikai módszerek használatára, késlekedés nélkül (amennyiben a beteg belegyezik) katéteres laboratóriummal rendelkező centrumba kell juttatni a beteget. A jelenlegi ajánlások 90 perces tranzitidő esetén javasolják a primer katéteres intervenció (PCI) elvégzését,^{3,10} azonban ezt az időt rugalmasan kell kezelni! A DANAMI-2 vizsgálat eredményei alapján a 2 órás tranzitidő esetén is jobbak voltak az eredmények a PCI csoportban, mint a trombolízissel kezelt populációban, és ez a „kemény” végpontokban (halálozás, re-infarktus, stroke) észlelt előny 3 év után is fennmaradt. (DANAMI-2).² A PRAGUE-2 tanulmányban hasonló eredményeket észleltek, az 5 éves utánkövetés alatt mindvégig megmaradt a PCI előnye.¹¹

Az irányelvek 3 órán belüli STEMI esetén megengedik a trombolízis elvégzését is nem katéteres centrumokban, abban az esetben, ha a tranzitidő 60 percnél több, illetve ezt követően a ballonfelfújást várhatóan 30 percen belül nem lehet elvégezni, azonban ennek mindenkori mérlegelése szükséges (gyorsan elérhető, fogadóképes centrum esetén nem javasolt).^{3,10} Fontos megjegyezni, hogy azon vizsgálatokban, melyek alátámasztják a trombolízis jogosultságát ezen időablakon belül, kivétel nélkül fibrinspecifikus trombolitikumokat alkalmaztak, a streptolízis esetén ez erősen kérdéses!

ST-eleváció vagy új keletű bal Tawar-szár-blokk nélküli esetekben a rizikóstratifikáció elsődleges jelentőségű a beteg rövid és középtávú kezelését illetően. A nagy rizikójú betegek esetén 72 órán belüli PCI javasolt az irányelvek szerint.¹ Magunk részéről azt a stratégiát választjuk és javasoljuk, hogy a nagyon nagy rizikójú, hemodinamikailag instabil, jelentős enzimemelkedést mutató betegeknél a STEMI-vel egyezően azonnali intervenciót végzünk, a nagy rizikójú betegeket 24 órán belül katéterezzük. A kis rizikójú ACS esetén a PCI-nek nincs mortalitást csökkentő előnye a konzervatív stratégiához képest. NSTEMI és nagy rizikójú instabil angina esetén a korábban rész-

letezett vizsgálatok mellett az echokardiográfia segíthet a PCI során a panaszegyüttesért felelős ún. culprit lézió kiválasztásában többér-betegek esetén.

A szekunder ellátás során a primer terápia mellett az alábbi kezelés bevezetése szükséges:

1. 90%-os szaturáció alatt O₂ adása orrszondán keresztül (2–4 l/min);
2. 5000 IU Na-Heparin iv. vagy 1 mg/ttkg enoxaparin sc.;
3. béta-blokkoló, amennyiben nem kontraindikált;
4. IIb/IIIa blokkolók iv. adása;
5. mielőbbi (saját gyakorlatunk szerint azonnali) nagy dózisu (pl. 80 mg atorvastatin) sztatin adása (Az A-tól Z-ig vizsgálatban a korai nagy dózisu simvastatin-kezelés nem bizonyult hatékonyabbnak a kevésbé agresszív sztatindozírozásnál.⁴ Ezzel szemben 16%-os relatív rizikócsökkenést értek el az összetett végpont tekintetében a nagy dózisu atorvastatinnal a Miracl vizsgálatban;⁷
6. kontraindikáció hiányában ACE-gátló;
7. iv. protonpumpagátló.

Ez utóbbi kezelés a kardiológiai útmutatókban, ajánlásokban nem szerepel, azonban a hármas thrombocytaaggregáció-gátlás heparinnal alkalmazva a jelentős mértékű stressz mellett a gasztrointesztinális vérzés kockázatát négyszeresre emeli. Az ACS mortalitása és az ACS-es betegek vérzéses szövődményei között szoros összefüggés mutatható ki.⁵

Katéteres laborral rendelkező kórházak

A „tercier ellátóként” (is) működő invazív kardiológiai centrumokra is a fent említett irányelvek vonatkoznak. Tekintettel a szűk időablakra, a STEMI-t elszenvedő betegeknek akkor van a legjobb esélyük, ha primeren ilyen centrumok hemodinamikai laboratóriumaiba kerülnek. Ezt leginkább az OMSZ-szel, a családorvosi ügyeletekkel és a területi kórházakkal való jó együttműködés és gyors kapcsolatteremtési lehetőség segíti elő. Magunk részéről egy csak erre a célra használt, a mindenkori ügyeletes kardiológusnál lévő mobiltelefonnal is segítjük az azonnali elérhetőséget, melynek számát mind az OMSZ, mind a területi ügyeletek számára elérhetővé tettük. Jelentős betegút-lerövidítést érünk el azáltal, hogy a „területen” észlelt STEMI-s betegeket közvetlenül referálhatják az elsődlegesen észlelő kollégák, ezáltal biztosítva az azonnali invazív beavatkozás lehetőségét. Fontos szempont az is, hogy az elsődleges ellátó felé javaslatokkal élhetünk segítve a minél teljesebb primer terápia elkezdését. Fontos hangsúlyozni, hogy (szintén a betegút lerövidítése céljából) a STEMI miatt kórházba kerülő betegek esetén az SBO kikerülésével és azonnali kardiológiai osztályra (ideális esetben azonnal a hemodinamikai laborba) szállítással értékes percek, ezáltal myocardium-tömeget nyerhetünk. A jelenlegi STEMI-ajánlások a kórházba érkezéstől a PTCA-s ballon felfújásáig

eltelő (door-to balloon) időt 60 percben maximálják.

Gyógyszeres kezelés szempontjából a korábbiakban leírtak érvényesek. AMI invazív ellátása esetén PCI a megoldás, az esetek döntő többségében stentimplantációval. NSTEMI-ACS-ban végzett PCI-t követően min. 12 órán keresztül GP IIb/IIIa blokkoló és LMWH vagy Na-heparin adása kötelező.^{1,3,10} STEMI esetén a szakmai ajánlások nem írják elő kötelezően a GP IIb/IIIa blokkoló használatát, azonban centrumunkban (hasnolón számos más hemodinamikai laborhoz) rutinszerűen alkalmazzuk. A szekunder prevenció gyógyszeres kezelése elkezdése vagy feltitrlása már a korai szakban elkezdődik (sztatin, ACEI vagy ARB, béta-blokkoló). A diabeteses betegek vércukorkontrollja az akut szakban inzulinnal végzendő.

PCI után a hemodinamikailag stabil betegek esetén korai mobilizáció (lehetőség szerint max. 24 órás fekvés) szükséges a thrombemboliás szövődmények minimalisra csökkentése érdekében. Szövődménymentes esetben mobilizált betegeknél LMWH adása nem szükséges, amennyiben más állapot vagy betegség (pl. műbillentyű, pitvarfibrilláció) ezt nem kívánja meg. A stentimplantáción átesett betegeknél szekunder prevenció céljából minimum 12 hónapig szükséges kombinált thrombocytaaggregáció-gátló kezelés (ASA + clopidogrel) együttes alkalmazása. A thrombocytaaggregációt gátló szerek kombinált alkalmazásának időtartamára vonatkozó kérdés jelenleg még nyitott, ennek taglalása meghaladja a dolgozat kereteit. A jelenlegi kutatások eredményei az irányba mutatnak, hogy DES-implantációt követően élethosszig tartó kombináció szükséges. DES-implantációt követően egy évig a clopidogrel elhagyása a stentthrombosis veszélye miatt még akkor sem ajánlott, ha súlyos gasztrointesztinális vérzés alakul ki.

Fontos megemlíteni, hogy az antikoagulációt igénylő betegek esetében nincs egyértelmű konszenzus, hogy stentimplantációt követően mennyi ideig alkalmazandó a „hármas kombináció” (ASA + clopidogrel + antikoaguláns). Betegeinknél a kórházi ápolás (mely a rehabilitációt is magában foglalja) kb. egy hónapja alatt LMWH-val történő antikoagulációt végzünk, majd ezt követően clopidogrel + kumarin alkalmazását ajánljuk élethossziglan (vagy ameddig az antikoaguláció szükséges).

Mi várható a jövőben?

Az akut coronaria szindróma az orvostudomány egyik legintenzívebben kutatott területe, ahol az új adatok nagy tömegű megjelenése miatt az ajánlások csak késve követik a vizsgálatokat. A TRITON-TIMI 38 vizsgálatban 13608 ACS-es beteget vontak be akiknél akut PCI terveztek. A vizsgálatban egy új thienopiridin, a prasugrel hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták a clopidogrellel szemben. A primer végpont (CV halálozás, AMI, stroke) tekintetében a koc-

kázatcsökkenés 0,82 (95%-os megbízhatósági határok 0,73–0,93; $p=0,002$) volt a prasugrellel kezelt betegekénél. A hatás már a kezelés 3. napjától kimutatható, és a vizsgálat teljes idején fennállt. Jelentősen csökkent a megfigyelési idő alatt az akut és szubakut stentthrombosisok száma a prasugrellel kezelteknél, mind a DES, mind a BMS csoportban.

A műtétektől független vérzések száma azonban a prasugrel-csoportban növekedett, 1,8%-ról 2,4%-ra a clopidogrel-csoporttal szemben, és ezen belül több volt az életet veszélyeztető, a nem fatális, a fatális és az intrakraniális vérzések száma is.

Megállapítható, hogy 1000 közepes vagy nagy kockázatú ACS-es beteg clopidogrel helyett prasugrellel történő kezelése esetén 23 AMI-t előzhetünk meg, de 6 betegnek súlyos vérzése lesz a kezelés miatt.¹²

Az Oasis 5 vizsgálatban fondaparinux és enoxoparin hatékonyságát vizsgálták 20000 ACS-es betegnél, a két szer között a hatékonyságban nem volt különbség, de a fondaparinux biztonságosabbnak bizonyult, mert a vérzések szövődményeinek száma lényegesen kevesebb volt.⁶

Az AUCITY vizsgálat eredménye szerint a kezelés egyaránt hatékony az ACS-es betegek számára, ha heparin és glukoprotein IIb/IIIa blokkolót, ha bivaluridint magában és bivaluridint és glukoprotein IIb/IIIa blokkolót együtt kapnak. A vérzéses szövődmények gyakorisága a csak bivaluridinnal kezelt csoportban volt a legkedvezőbb.⁸

Az ACS kezelésében egész új szerekekkel, pl. rivaroxabannal vannak folyamatban 2.-3. fázisú vizsgálatok.

Összefoglalva, az elmúlt egy évtized jelentős változást hozott az ACS kezelésében hazánkban is. Az elsőként Zalaegerszegen elkezdett állandó STEMI-ügyeletet követően újabb és újabb invazív kardiológiai centrumok alakultak és vállalták fel a 24 órás folyamatos STEMI-ellátást, illetve tették lehetővé a korai invazív beavatkozást az NSTEMI, vagy nagy rizikójú instabil anginában szenvedő betegekben. A katéteres technikák és eszközök folyamatos javulása (főként a stentek elterjedése) és a több támaszpontú trombocytáaggregáció-gátlás lehetősége (a clopidogrel és a IIb/IIIa receptor blokkolók alkalmazása) jelentős mértékben javította az invazív beavatkozások eredményeit. A jelenlegi ajánlások egyértelműen az akut PCI-t favorizálják STEMI-ben, és a korai PCI-t NSTEMI, vagy nagy rizikójú instabil angina esetén. A tanulmányokban és ajánlásokban közölt kiváló eredmények azonban abban az esetben reprodukálhatók a „hétköznapi” betegek ellátása során, ha a diagnosztika időben megtörténik (aminek elengedhetetlen feltétele a mihamarabbi EKG-készítés) és az elsődleges gyógyszeres terápia az ajánlásoknak megfelelő módon megkezdődik. A szerzők ennek elősegítése érdekében foglalták össze az ACS ellátásának lépéseit a legújabb ajánlások tükrében.

Irodalom

1. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W: Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes (Guidelines for the Diagnosis and Treatment of). *Eur Heart J* 2008; **28**: 1598-1660.
2. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thyssen P, Abildgaard U, Vigholt E, Mortensen LS, Thuesen L, Kristensen SD, Nielsen TT, Andersen HR; for the DANAMI-2 Investigators: The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 2007 Oct 23; (Epub ahead of print)
3. Czuriga I, Duray G, Halmi L, Jánosi A, Karlócai K, Kiss RG, Lengyel M, Préda I, Rudas L, Simon K: ST-elevációval járó akut miokardiális infarctus. *Kardiológiai Útmutató* 2006; **3**: 107-129.
4. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E: A to Z Investigators Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial *JAMA* 2004; **292**: 1307-1316.
5. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S: Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; **114**: 774-782.
6. Majure DT, Abercrombie SK, Yusuf S, Granger CB, Mehta SR: Fondaparinux versus Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2829-2830.
7. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **285**: 1711-1718.
8. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW: Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (AUCITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (AUCITY) trial. *Lancet* 2007; **369**: 907-919.
9. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; **28**: 2525-2538.
10. Van de Werf Chair F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann F-J, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FWA, Wijns W: (Management of) Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation *Eur Heart J* 2003; **24**: 28-66.

11. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, Groch L, Zelizko M, Budesinsky T, Aschermann M; PRAGUE Study Group Investigators: Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. Eur Heart J 2007; 28: 679-684.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Eng J Med 2007; 357: 2001-2015.

Levelezési cím: Dr. Papp Előd
Zala Megyei Kórház, Kardiológiai Osztály
8901 Zalaegerszeg, Zrínyi u. 1.
E-mail: pappelod@freemail.hu

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A NYCOMED Pharma Kft. (1146 Budapest, Hermina út 17.) a gyógyszerkutatás-fejlesztésben a gasztroenterológia területén évtizedek óta elkötelezett NYCOMED nemzetközi gyógyszeripari vállalat magyarországi vállalata. Cégünk ezen elkötelezettsége jegyében továbbra is elősegíteni és támogatni kívánja a hazai szerzők által írt klinikai gasztroenterológia tárgyú tudományos közlemények megszületését, és megjelenését a nemzetközi szaksajtóban.

Fentiekre tekintettel a NYCOMED Pharma Kft. az idén is meghirdeti a „NYCOMED GASZTROENTEROLÓGIA PUBLIKÁCIÓS DÍJ” pályázatot.

A pályázatra jelentkezhet bármely, Magyarországon dolgozó orvos, akinek klinikai gasztroenterológia tárgykörben elsőszerzős, eredeti közleménye jelenik meg vagy kerül elfogadásra a 2008. év folyamán tudományos szaklapban.

A pályázathoz csatolni kell a megjelentetett vagy közlésre elfogadott cikket, a folyóirat hitelesített impakt faktorának megjelölésével.

A pályázat elbírálását egy háromtagú, független szakmai zsűri végzi, mely legfontosabb – de nem kizárólagos – szempontként az adott közlemény impakt faktorát fogja tekinteni. (Esetleges holtverseny esetén számíthat a tárgyévben megjelent elsőszerzős klinikai gasztroenterológia tárgyú közlemények összesített impakt faktora, ezért kérjük ezen adatok megadását is. Abszolút holtverseny esetén megosztott díj lehetséges.)

A pályázat díja: 250 000 forint (nettó)

A pályázatokat az alábbi címre kérjük beküldeni:

NYCOMED Pharma Kft.

1461 Budapest, Pf. 218.

A pályázat benyújtási határideje: 2009. január 15.

A díjátadásra várhatóan 2009. februárban kerül sor a Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencia keretében.

További információ:

NYCOMED Pharma Kft.

1146 Budapest, Hermina út 17.

Tel: (06-1)471-9930; (06-1)471-9932

E-mail: ivan.breiner@nycomed.com

METABOLIKUS MEMÓRIA DIABETES MELLITUSBAN

Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az 1-es típusú diabetesben szenvedők körében végzett mérföldkő-tanulmány (DCCT: Diabetes Control and Complications Trial) zárását követő obszervációs periódusban (EDIC: Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) megfigyelték, hogy az intenzív inzulinkezelés microangiopathiás szövődményekkel kapcsolatos előnyös hatása fennmaradt a tanulmány zárását követő évek alatt, annak ellenére, hogy e periódusban az átlagos anyagcserehelyzet vonatkozásában a két csoport egymáshoz közelített (a HbA_{1c}-értékek időbeni alakulását jelzők görbék az idők folyamán konvergáltak). A jelenséget „metabolikus memória” néven említik, utalva arra, hogy az 1-es típusú cukorbetegség szervezete később, évek múltán is „emlékszik” a korábbi években biztosított jó anyagcserehelyzet előnyeire. A „metabolikus memória” jelenségére utaló adatokat 2-es típusú diabetesben is megfigyeltek. Egy újabb hipotézis szerint felmerül annak a lehetősége, hogy nemcsak antidiabetikus (inzulin-) kezelés során észlelhető „metabolikus memória”, hanem ez a jelenség szélesebb körű. A „metabolikus memória” jelensége felhívja a figyelmet arra, hogy a diabetes diagnózisának megállapítása után azonnal indokolt a betegek számára jó anyagcserehelyzetet biztosítani. Ennek eszköze 1-es típusú diabetesben az intenzív konzervatív inzulininterápiá, 2-es típusú diabetesben pedig – többek között – a korai inzulinkezelés lehet.

Kulcsszavak: 1-es típusú diabetes, intenzív inzulinkezelés, glycaemiás kontroll, microangiopathiás szövődmények, 2-es típusú diabetes, kardiovaszkuláris szövődmények

Jermendy Gy: METABOLIC MEMORY IN DIABETES MELLITUS

SUMMARY: The beneficial effect of intensive insulin treatment was documented among patients with type 1 diabetes in EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) trial, the observational follow-up of DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). The risk reduction of microangiopathic complications favouring intensive treatment was maintained through up to 7 years of EDIC, even though the difference in mean HbA_{1c} levels between two former randomized treatment group markedly decreased. This reminiscent effect could be called as „metabolic memory”. The concept is supported by results from randomized controlled clinical trial with type 2 diabetes as well. Moreover, a new hypothesis indicated that this phenomenon could more widely be observed. In diabetes care, therefore, appropriate glycaemic control should be achieved and maintained soon after the diagnosis of diabetes. Intensive insulin treatment should be initiated as soon as is safely possible after the onset of type 1 diabetes. For patients with type 2 diabetes, early insulin treatment could be an option for achieving and maintaining target HbA_{1c} level.

Key words: Type 1 diabetes, intensive insulin treatment, glycaemic control, microangiopathic complications, type 2 diabetes, cardiovascular complications

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 361–367.

Rövidítések

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; **EDIC:** Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; **ICT:** intenzív konzervatív inzulinkezelés; **UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study

A diabetes mellitus idült szövődményeinek kezelése, megelőzése még napjainkban is a diabetológia egyik igazi kihívását jelenti. Ismereteink az elmúlt években e téren sokat bővültek, miután rendelkezésre állnak az alapvető jelentőségűnek tartható, az 1-es típusú cukorbetegség körében végzett DCCT (Diabetes

Control and Complications Trial), ill. az újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegség bevonásával végzett UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) eredményei.^{15,17,20}

A DCCT alapadatait már 15 éve ismerjük. A vizsgálat zárását (1993) követően azonban a betegek

sorsát a DCCT/EDIC (DCCT – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) program keretén belül tovább követték.⁶ Az utánkövetési periódus során észlelt megfigyelések felvetették annak lehetőségét, hogy az 1-es típusú diabetesben szenvedők inzulinkezelése során a „metabolikus memória” jelenlétével számolhatunk.

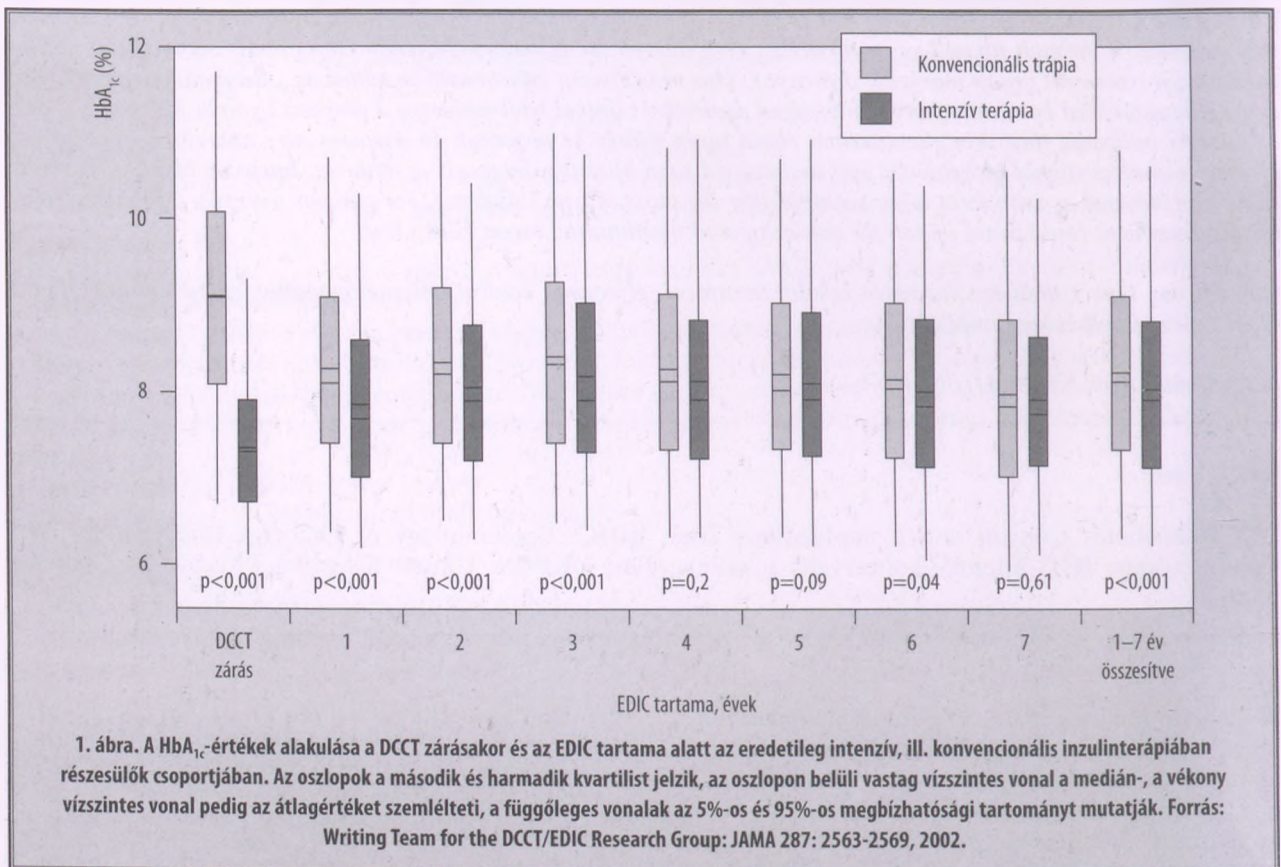
„Metabolikus memória” a DCCT, ill. a DCCT/EDIC vizsgálatban

A DCCT vizsgálatot 1-es típusú, fiatal cukorbetegek körében (n=1441, életkor a beválasztáskor: 13–39 év) végezték.¹⁷ A vizsgálatot a nyolcvanas évek első felében tervezték annak megítélése érdekében, hogy az intenzív inzulinkezeléssel tartósan biztosított közel-normoglykaemia a kezdetben teljesen szövődésménymentes betegek szövődésményeinek kialakulását (primer prevenció csoport), ill. a már kialakult kezdeti szövődésmények progresszióját (intervenció csoport [szekunder prevenció] csoport) megelőzi-e. A primer prevenció csoportban (n=726) random módon kiválasztott 348 beteget intenzív konzervatív inzulinkezelésben (ICT), ill. inzulinpumpa-terápiában részesítettek, 378 beteg pedig hagyományos, napjában egyszer vagy kétszer adott inzulinkezelésben maradt. Az intervenció csoportban (n=715) ez a szám 363 ICT/pumpa és 352 konvencionális kezelés volt. Az ered-

ményeket az összes 1441 cukorbeteg átlagosan 6,5 évre terjedő követése után ismertették. A tanulmány hangsúlyosan a microangiopathiás szövődésmények alakulását vizsgálta, de regisztrálták a kardiovaszkuláris eseményeket is.

A vizsgálatba bevont betegcsoportban ICT mellett tartósan jobb anyagcserehelyzetet lehetett biztosítani, a HbA_{1c}-érték a követés éveit során 1,5–2%-kal kisebb volt az ICT-vel kezelt csoportban (ICT vs. konzervatív inzulinkezelés: 8,9% vs. 7–7,2%, a vércukor átlaga 8,6 mmol/l vs. 12,8 mmol/l). Ez a jobb anyagcserehelyzet a retinopathia, nephropathia és neuropathia jeleinek érdemi visszaszorítását eredményezte, mindkét (primer prevenció és intervenció) betegcsoportban. A tanulmányban (a betegek fiatal életkorából adódóan) csak kevés makrovaszkuláris szövődésményt regisztráltak. Az összes kardiovaszkuláris és perifériás érbetegség együttes értékelése kapcsán az intenzív inzulinkezelési csoportban ezen összevont végpont tendenciá-szerű csökkenését lehetett megfigyelni (ICT csoport: 0,5 esemény/100 betegév, konzervatív kezelési csoport: 0,8 esemény/100 betegév, az ICT csoportban a csökkenés mértéke 41%, a változás statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak).

A DCCT zárását követően a betegek későbbi soráról is adatokat gyűjtöttek. A további adatgyűjtés az EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) keretén belül folyt.⁶ Az EDIC



Research Group a DCCT zárása utáni négyéves megfigyelés adatát közölte, 1208 beteg (603 az eredetileg konvencionálisan kezelt csoportjából és 605 beteg az eredetileg intenzíven kezelt köréből) vállalkozott az utánkövetésben való részvételle. ¹⁶ E periódusban a betegek visszakerültek házi orvosukhoz, de az eredetileg konvencionális kezelésben részesült betegek számára felajánlották az intenzív inzulinkezelési módot. A két kezelési csoport HbA_{1c}-értéke az évek folyamán egymáshoz közeledett, a negyedik év végén statisztikailag értékelhető különbség már nem mutatkozott a két csoport között (a zárást követő négy év alatti átlag 7,9% az eredetileg intenzíven kezelt csoportjában és 8,2% az eredetileg konvencionálisan kezelt csoportjában). A microangiopathiás szövődmények (retinopathia, microalbuminuriával megítélt nephropathia) progressziója kisebb mértékű volt az eredetileg intenzíven, mint az eredetileg konvencionálisan kezelt csoportjában. A progresszió mértéke az eredetileg intenzíven kezelt csoportjában sokkal kisebb mértékű volt, mint amit a négyéves követés során detektált HbA_{1c}-különbség minimális értéke alapján – korábbi epidemiológiai adatokra támaszkodva – várni lehetett volna.

A DCCT/EDIC kohorszban az anyagcserehelyzet és a microangiopathiás szövődmények összefüggésének újabb elemzését 2002-ben közölték. ²¹ Az 1. ábra szemlélteti azt, hogy a DCCT zárásakor a két vizsgálati csoport (intenzíven versus konvencionálisan kezelt) HbA_{1c}-értékei markánsan elkülönültek egymástól, a különbség azonban az EDIC követés ötödik évére eltűnt (p=0,09), miután a korábban konvencionálisan kezelt csoportjában a HbA_{1c}-érték javult, a korábban intenzíven kezelt csoportjában pedig romlott. A konvergáló HbA_{1c}-görbék ellenére a retinopathia progresszióját jelző görbék tovább divergáltak (2. ábra), bizonyítva azt, hogy a korábban intenzíven kezelt csoportjában az évekkel korábbi jó anyagcserehelyzet okozta előny a tanulmány zárását követő obszervációs periódusban tovább érvényesül, s az ebben a periódusban is befolyással van a microangiopathiás szövődmények alakulására.

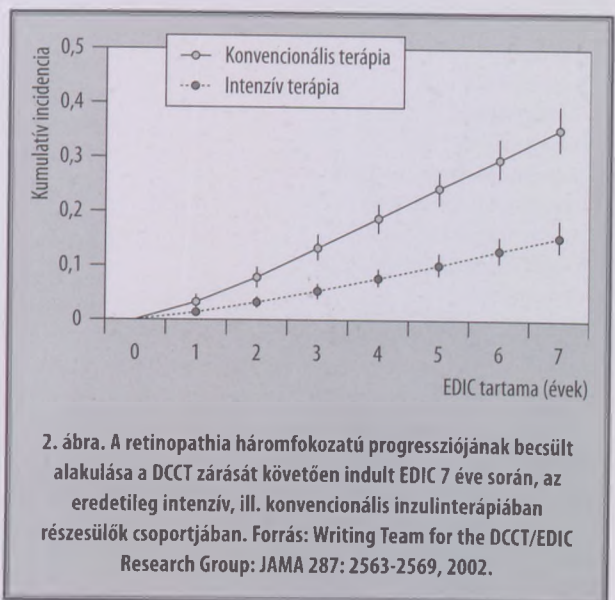
A macroangiopathiás szövődmények (az arteria carotis falvastagságának vizsgálatával megítélve) az EDIC első évében nem mutattak összefüggést a kezelési móddal és a HbA_{1c}-értékkel, e vonatkozásban a hagyományos kockázati tényezők (életkor, dohányzás, LDL-koleszterin) szerepe jelentősebb volt. ⁵ Ettől eltérően az EDIC hatodik évében igazolható volt, hogy az eredetileg intenzív inzulinkezelésben részesült betegcsoportban az arteria carotis falvastagságának (intima-media vastagságának) progressziója lassúbb volt, mint az eredetileg konvencionális inzulinkezelésben részesülőké. ¹⁹

A DCCT/EDIC kohorsz utánkövetésének újabb, előzetes eredményét 2003-ban közölték. A vizsgálatban a szív koszorúereinek meszesedését CT-felvételek

elemzésével és pontrendszerrel történő súlyossági besorolással analizálták. E vizsgálat azt találta, hogy az eredeti tanulmányban intenzív kezelési ágon lévő betegek évekkel későbbi koszorúér-meszesedése kisebb mérvű volt, mint az eredetileg konvencionális inzulinkezelésben részesülőké. ³

Az DCCT/EDIC 11. événél ismételten értékelték a rendelkezésre álló adatokat. ¹⁴ A követés 11 éve alatt a két csoport HbA_{1c}-értéke fokozatosan közeledett egymáshoz, a különbség minimálissá vált (HbA_{1c}-átlagérték az utánkövetés 11 éve alatt 8,0±1,2% az intenzíven, 8,2±1,2% a konvencionálisan kezelt csoportjában, p=0,03). A kardiovaszkuláris események alakulása szempontjából fontosabb klinikai és laboratóriumi adatokat a DCCT kezdetekor (1983–1989), a DCCT zárásakor (1993) és az EDIC 11. événél az 1. táblázat összegzi. Az adatokból látható, hogy a DCCT zárását követően a két vizsgálati csoportban a microalbuminuria, albuminuria, HbA_{1c} és a szérumkreatinin értékei egymástól eltérően alakultak, a korábban intenzív kezelésben részesültek csoportjában a káros értékek előfordulási aránya kisebb volt, mint a korábban konvencionálisan kezelt csoportjában.

Az egész vizsgálati periódus alatt 88 betegben 144 kardiovaszkuláris esemény következett be (31 beteg 46 eseménye a korábban intenzíven, 52 beteg 98 eseménye a korábban konvencionálisan kezelt csoportjában, az esemény gyakorisága 0,38/100 betegév versus 0,80/100 betegév volt, a különbség statisztikailag egyértelműen szignifikáns (p=0,007). Noha az egyes klinikai események számát tekintve a két vizsgálati csoport statisztikailag értékelhetően nem különbözött egymástól (az egyedi eseményszám meglehetősen kicsi volt), az előfordulási gyakoriság mindig kedvezőbben alakult a korábban intenzív inzulinkezelésben részesültek csoportjában.



Összességében véve megállapítható, hogy az intenzív inzulinkezelés microangiopathiás szövödményekkel kapcsolatos előnyös hatása fennmaradt, sőt tovább nőtt a tanulmány zárását követő évek alatt, annak ellenére, hogy e periódusban az átlagos anyagcserehelyzet vonatkozásában a két csoport egymáshoz közelített (az intenzíven kezelt csoportjában a korábbi évekhez viszonyítva romlott, a konvencionálisan kezelt csoportjában javult az átlagos anyagcserehelyzet, azaz a HbA_{1c}-értékek időbeni alakulását jelzők görbék az idők folyamán konvergáltak). Az EDIC 11 éves követésének eredményeit bemutató szerzők a jelenséget „metabolikus memória” néven említik, utalva arra, hogy az 1-es típusú cukorbetegség szervezete később, évek múltán is „emlékszik” a korábbi években biztosított jó anyagcserehelyzet előnyeire. Más megfogalmazásban a „metabolikus memória” azt jelenti, hogy a korai metabolikus milliók évekre elnyúló késői hatásával is számolni lehet a diabetes mellitus hosszú körfejlődése során. A teendőket illetően pedig az fogalmazható meg, hogy a tartósan jó anyagcserehelyzet biztosítása érdekében indokolt az 1-es típusú cukorbetegség intenzív inzulinkezelését minél korábbi időpontban elkezdni, mert e ténykedés a szövödmények alakulását tekintve nemcsak aktuálisan kedvező hatású, hanem a „metabolikus memória” révén késői előnyös hatással is rendelkezik.^{9,12}

A „metabolikus memória” jelensége mellett szóló további adatok

A DCCT adatai önmagában szolgáltatott további érveket a „metabolikus memória” mellett. Az adatok egy másik analízise¹⁸ igazolta ugyanis, hogy az intenzíven kezelt csoportján belül a retinopathia kialakulásának és progressziójának legfontosabb prediktora a diabetestartam és a bevéasztáskor talált HbA_{1c}-érték volt. Más szóval: a tanulmány indulásakor a diabetestartam és HbA_{1c}-érték alapján megítélt korábbi teljes glikémiás terhelés előrevetítette a retinopathiás (és további microangiopathiás) szövödmények alakulását. Következésképpen a minél rövidebb diabetestartam és kisebb HbA_{1c}-érték jelentős előnyt biztosított a betegek számára, azaz indokolt az intenzív inzulinkezelést minél hamarabb a betegség felismerését követően elkezdni.

Nagy kérdés, hogy hasonló jellegű „metabolikus memória” igazolható-e 2-es típusú diabetesben. A UKPDS egyik elemzése (UKPDS 61) bizonyos támogató jellegű adatokkal szolgált ezen a téren.⁴

Jól ismert tény, hogy a 2-es típusú diabetes az érintett egyének nagy részében lappangva, tünetszegényen, vagy teljesen tünetmentesen fejlődik ki. Gyakori eset a mindennapi klinikumban, hogy a 2-es típusú diabetes kórismézésekor már jelentős microangiopat-

1. táblázat. A DCCT/EDIC kohorsz klinikai-laboratóriumi adatai (x±SD) Forrás: Nathan DM et al: N Engl J Med 353: 2643-2653, 2005.

	DCCT – kiindulási adatok (1983–1989)		DCCT – adatok a záráskor (1993)		EDIC – 11. évi adatok (2004)	
	Intenzív kezelés (n=711)	Konvencionális kezelés (n=730)	Intenzív kezelés (n=698)	Konvencionális kezelés (n=723)	Intenzív kezelés (n=593)	Konvencionális kezelés (n=589)
Életkor (év)	27±7	27±7	34±7	33±7	45±7	45±7
Diabetes-tartam (év)	6±4	5±4	12±5	12±5	24±5	23±5
BMI (kg/m ²)	23,3±2,7	23,4±2,9	26,6±4,2	25,1±3,2	28,4±6,9	27,6±4,5
Hypertonia (%)*	0	0	3	4	38	41
Dohányzók (%)	19	18	20	20	14	11
Hyperlipidaemia** (%)	0	0	26	30	52	48
Albuminuria ≥40 mg/24 óra (%)	5	5	7	13	9	17
Albuminuria ≥300 mg/24 óra (%)	0	0	1	3	2	6
Szérum kreatinin ≥177 μmol/l (%)	0	0	0	0	0	2
Dialízis vagy transzplantáció (%)	0	0	0	0	1	1
HbA _{1c} (%)	9,1±1,6	9,1±1,6	7,4±1,1	9,1±1,5	7,9±1,3	7,8±1,3
ACE-gátlót vagy ARB-t szed (%)	-	-	-	-	38	43
Aszpirin szed (%)	-	-	-	-	37	40
Béta-blokkolót szed (%)	-	-	-	-	34	33
Sztatint szed (%)	-	-	-	-	34	33
Intenzív inzulinkezelés vagy pumpakezelés (%)	0	0	98	10	97	94

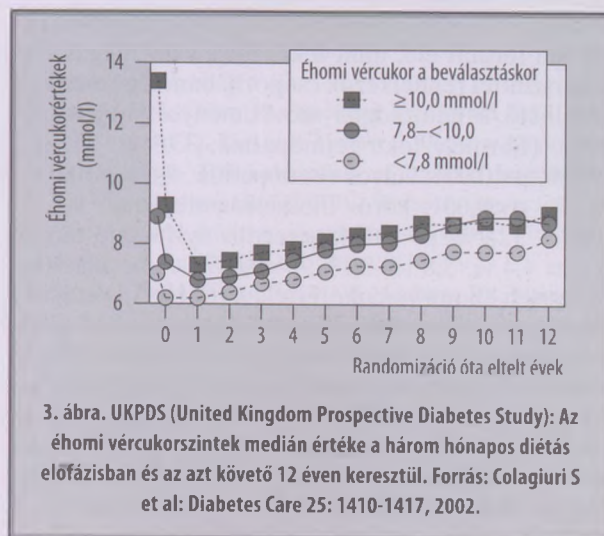
* Hypertonia kritériuma: dokumentált hypertonia, zajló antihypertensív kezelés, vagy vérnyomás ≥140/≥90 Hgmm

** Hyperlipidaemia kritériuma: LDL-koleszterin ≥3,4 mmol/l (a DCCT vizsgálatban a hypercholesterinaemia kizárási kritérium volt)

hiás szövödmények (pl. retinopathia enyhébb vagy súlyosabb formái) detektálhatók. Ezek alapján egyes megfigyelések a 2-es típusú diabetes kezdetét a klinikai felismeréstől számított 4–7 évvel korábbi időpontra teszik.⁸ A UKPDS vizsgálói a rendelkezésre álló adatbázis alapján összehasonlítást végeztek, hogy a 2-es típusú diabetes felismerésének időpontjában észlelt kisebb vércukorérték előnyösebb kórlefordítással jár-e együtt. A vizsgálat alapfeltételezése szerint a diabetes diagnosztizálásakor észlelt alacsonyabb vércukorszint – a magasabb vércukorszinthez viszonyítva – a betegség korábbi stádiumát jelzi. A fő kérdés az volt, hogy a korábbi stádiumban elkezdett terápia – a UKPDS-ben szereplő betegek terápiás besorolásától függetlenül – javítja-e a klinikai kórlefordítást.

A UKPDS 61 analízis kapcsán az eredetileg besorolt 5102 fős betegcsoportból 5088 beteg adatát elemezték.⁴ A betegeket alacsony (<7,8 mmol/l), közepes (7,8 – <10,0 mmol/l) és magas (≥10,0 mmol/l) éhomi vércukorszinttel rendelkezők csoportjába sorolták, az egyes betegcsoportokban az esetszám (%) sorrend-

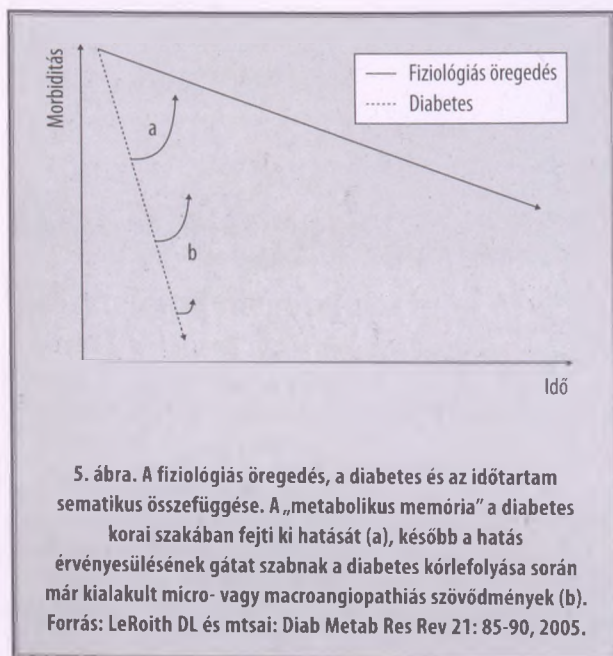
ben 692 (13,6%), 1091 (21,4%) és 3305 (65%) volt. A kategorizáláshoz használt vércukorérték a vizsgá-



	Éhomi vércukorszint	n	Események száma	Abszolút kockázat	Esélyhányados	95%-os megbízhatósági tartomány	p-érték	Alacsony vércukorszint előnyösebb		
								0,1	1,0	10,0
A diabéteszrel össze-függő bármely végpont	Alacsony	692	196	29,3	0,63	0,54–0,73	<0,00001			
	Közepes	1091	327	31,7	0,68	0,60–0,77				
	Magas	3305	1310	45,4						
A diabéteszrel össze-függő halálozás	Alacsony	692	47	6,3	0,53	0,39–0,72	0,00006			
	Közepes	1091	107	9,2	0,79	0,64–0,98				
	Magas	3305	390	11,4						
Összmortalitás	Alacsony	692	99	13,3	0,68	0,55–0,84	0,00019			
	Közepes	1091	179	15,5	0,80	0,68–0,94				
	Magas	3305	644	18,9						
Miokardiális infarktus	Alacsony	692	72	9,9	0,64	0,50–0,81	0,0014			
	Közepes	1091	166	14,9	0,96	0,81–1,15				
	Magas	3305	504	15,3						
Stroke	Alacsony	692	31	4,2	0,77	0,53–1,13	0,11			
	Közepes	1091	46	4,0	0,74	0,54–1,02				
	Magas	3305	179	5,3						
Perifériás érbetegség	Alacsony	692	1	0,5	0,30	0,11–0,82	0,00067			
	Közepes	1091	6	0,5	0,29	0,13–0,67				
	Magas	3305	59	1,7						
Mikrovaszkuláris szövödmény	Alacsony	692	38	5,2	0,39	0,28–0,55	<0,00001			
	Közepes	1091	58	5,1	0,39	0,30–0,52				
	Magas	3305	411	12,7						

4. ábra. UKPDS 61: Az előre elhatározott, összevont klinikai végpontok alakulása a beválasztáskor észlelt éhomi vércukorértékek alapján képzett betegcsoportokban (alacsony vércukorszint [$<7,8$ mmol/l], közepes vércukorszint [$7,8 - <10,0$ mmol/l], magas vércukorszint [$\geq 10,0$ mmol/l]). Forrás: Colagiuri S et al: Diabetes Care 25: 1410-1417, 2002.

lat kezdetén mért, besorolási vércukorértékét jelentette. Kiderült, hogy a betegek beválasztásakor az alacsony vércukorszinttel rendelkezők csoportjában bármely fokú retinopathia, ill. súlyos retinopathia ritkábban fordult elő, mint a közepes, vagy magas vércukorszinttel rendelkezők csoportjában. Ugyanez volt észlelhető a neurológiai szövődmények megoszlása terén. (Bármely fokú retinopathia: 33,3 vs. 35,7 vs. 39,2%, $p < 0,001$; súlyos retinopathia: 7,6 vs. 10,0 vs. 16,3%, $p < 0,001$; kóros biothesiometer-lelet: 9,7 vs. 10,0 vs. 12,2%, $p = 0,0048$; erectilis dysfunctio férfiak között 4,4 vs. 5,8 vs. 8,1%, $p = 0,047$). A beválasztáskor észlelt éhomi vércukorértékek (és HbA_{1c} -értékek) alapján a három csoport egymástól kezdetben elkülöníthető volt, a követés során azonban az éhomi vércukorértékek növekedési üteme mindhárom csoportban azonos volt (3. ábra). A 4. ábra szemlélteti az előre meghatározott vizsgálati végpontok alakulását. Az alacsony vércukorszinttel rendelkezők csoportjában minden szövődmény (a stroke-tól eltekintve), a közepes vércukorszinttel rendelkezők csoportjában minden szövődmény (a stroke-tól és a miokardiális infarctustól eltekintve) ritkábban fordult elő, mint a magas vércukorszinttel rendelkezők csoportjában. Összességében véve megállapítható volt, hogy a kezdetben (a tanulmány indulásakor) kisebb vércukorértékű betegek a beválasztáskor kevesebb szövődménnyel rendelkeztek, s a követés során kedvezőbb kórlefolyásúak voltak, mint a kezdetben magas vércukorszinttel rendelkezők. Ez annak ellenére megfigyelhető volt, hogy az évek folyamán az anyagcserehelyzet mindegyik alcsoportban azonos ütemben romlott. Az adat a korai metabolikus miliő késői utóhatása, azaz a „metabolikus memória” jelensége mellett szól 2-es típusú diabetesben.



A „metabolikus memória” feltételezett patomechanizmusa

A „metabolikus memória” háttérében azok a folyamatok állhatnak, amelyeknek szerepe a diabetes idült szövődményeinek kialakulásában már bizonyított. Így a „metabolikus memória” magyarázata során szerepet tulajdonítanak a késői glikációs végtermékek felszaporodásának, az oxidatív stressznek, ill. a megváltozott mitochondriális funkcióknak.^{1,7,11,22,23}

A „kardiometabolikus terápiás memória” hipotézise

A „metabolikus memória” koncepcióját továbbfejlesztve vonult be a hazai irodalomba a „kardiometabolikus terápiás memória” hipotézise.¹⁰ A kardiovaszkuláris események alakulását vizsgáló randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok aktív követési időszak után végzett meghosszabbítási periódus eseményeit analizálva felmerül ugyanis annak a lehetősége, hogy nemcsak antidiabetikus (inzulin-) kezelés során észlelhető „metabolikus memória”, hanem ez a jelenség szélesebb körű és a kardiovaszkuláris események megelőzését célzó életmód-terápia és gyógyszeres intervenciók (ACE-gátlók, statinok, fibrátok alkalmazása) kapcsán is kimutatható.

A „metabolikus memória” jelenségéből adódó diabetológiai feladatok

A „metabolikus memória” koncepciója alátámasztja azt, hogy a cukorbetegek számára minél korábbi időpontban, minél jobb anyagcserehelyzetet kell biztosítani. Ez azt jelenti, hogy 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek számára a diagnózis megállapítása után azonnal indokolt az intenzív konvencionális inzulinterápia (ICT) megkezdése. A 2-es típusú diabetesben szenvedők számára ugyanilyen céllal indokolt minél korábbi időpontban megfelelő anyagcserehelyzetet biztosítani. Ennek több eszköze lehet, kézenfekvő, hogy a korai inzulinterápiától a „metabolikus memória” terén is előny várható. A patomechanizmusban szerepet kapó folyamatokra tekintettel e téren a statinoknak, az ACE-gátlóknak, ill. az angiotenzinreceptor-gátlóknak is bizonyos szerep tulajdonítható,^{2,13} ezért helyes, ha megfelelő indikáció esetén a diabetesben szenvedők holisztikus megközelítésű terápiája a kórfejlődés korai stádiumától kezdődően tartalmazza ezeket a gyógyszereket.

Általános orvosi tapasztalat, hogy a memória az évek folyamán gyengül. LeRoith és mtsai feltételezik (5. ábra), hogy a „metabolikus memória” hatása is az évek (a növekvő diabetesstartam) során gyengül, annak előnyös következményei kevésbé érvényesülnek, ami szintén a kellően jó anyagcserehelyzetet biztosító antidiabetikus terápia korai megkezdésének szükségessége mellett szól.¹²

Irodalom

1. **Brownlee M:** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; **54**: 1615-1625.
2. **Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, Esposito K, Giugliano D:** Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; **111**: 2518-2524.
3. **Clearly P, Orchard T, Zinman B, Wong N, Detrano R, Backlund JY, Genuth S:** Coronary calcification in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC Study Group. *Diabetes* 2003; **52(Suppl 1)**: A152.
4. **Colagiuri S, Cull CA, Holman RR for the UKPDS Group:** Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? U.K. Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1410-1417.
5. **Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group:** Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. *Diabetes* 1999; **48**: 383-390.
6. **Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC):** Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999; **22**: 99-111.
7. **Genuth S, Sun W, Cleary P, Sell DR, Dahms W, Malone J, Sivitz W, Monnier VM, DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group:** Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; **54**: 3103-3111.
8. **Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW:** Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; **15**: 815-819.
9. **Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A:** Hypothesis: the „metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabet Med* 2007; **24**: 582-586.
10. **Jermendy Gy:** A szív- és érrendszeri megbetegedések kockázatát csökkentő terápia késői hatásai. A „kardiometabolikus terápiás memória” hipotézise. *LAM* 2008; **18**: 459-466.
11. **Kowluru RA, Kanwar M, Kennedy A:** Metabolic memory phenomenon and accumulation of peroxynitrite in retinal capillaries. *Exp Diabetes Res* 2007; **2007**: 21976.
12. **LeRoith D, Fonseca V, Vinik A:** Metabolic memory in diabetes – focus on insulin. *Diab Metab Res Rev* 2005; **21**: 85-90.
13. **Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Ueda Y, Ichimori K, Inagi R, Onogi H, Ishikawa N, Nangaku M, Kurokawa K:** Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of advanced glycation end products: biochemical mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 2478-87.
14. **Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zimmet B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group:** Intensive treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2643-2653.
15. **Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR:** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; **321**: 405-412.
16. **The Diabetes Control and Complications Trial – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group:** Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; **342**: 381-389.
17. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-986.
18. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:** The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; **44**: 968-983.
19. **The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group:** Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2294-2303.
20. **UK Prospective Diabetes Study Group:** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-853.
21. **Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group:** Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; **287**: 2563-2569.
22. **Yamagishi S, Nakamura K, Imaizumi T:** Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic vascular complications. *Curr Diabetes Rev* 2005; **1**: 93-106.
23. **Yamagishi S, Ueda S, Matsui T, Nakamura K, Okuda S:** Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des* 2008; **14**: 962-968.

Levelezési cím: Dr. Jermendy György
Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály
1106 Budapest, Maglódi út 89-91.
E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

A VASTAGBÉLTÜKRÖZÉS SZÖVŐDMÉNYEI

Dr. Székely Hajnal

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A kolonoszkópia a kolorektális betegségek vizsgálatának „arany-standard” módszere. Lehetővé teszi a teljes vastagbél átvizsgálását, egyidejűleg diagnosztikus módszert és terápiás lehetőséget is jelent. A kolonoszkópia biztonságos és jól tolerált vizsgálat. A teljes szövődmenyi arány 0,35%; a terápiás beavatkozásokhoz nagyobb, átlagosan 2,3%-os szövődmenyi ráta társul. Az egyre növekvő terápiás lehetőségeket hordozó endoszkópia széleskörű elterjedése, fokozott kockázatú betegek vizsgálata szükségessé teszi, hogy az endoszkópos beavatkozások szövődmenyeit megelőzzük, felismerjük, és megfelelően kezeljük. A kolonoszkópiához köthető szövődmenyek változatosak, az enyhétől a halálosig terjedhetnek. A legfontosabb szövődmeny a perforáció, a vérzés és a postpolypectomiás koagulációs szindróma. Csekélyebb szövődmenyként számos elváltozást leírtak már, ezek közül leggyakoribbak a puffadás, a görcsös hasi fájdalom, a vazovagális reakció. Igen ritkán pneumothorax, pneumomediastinum, volvulus, sérv, retroperitoneális tályog és mezenterialis szakadás jelentkezhethet. A vizsgálat szövődmenyeként appendicitis, léptrauma, ileus, pancreatitis, peritonitis, bakteriemia, kémiai colitis, retroperitoneális vérzés, infektív endocarditis, ischaemiás colitis, megacolon, mezenterialis haematoma, methaemoglobinaemia, szívinfarktus, pneumatosis cystoides coli, pseudodiverticulum, pseudolipomatosis eseteit is közölték. Ezen kívül az előkészítés, a szedáció és fertőzés közvetett szövődmenyeinek jelentkezésével is számolnunk kell. Az endoszkópos tapasztalat és kreativitás növekedésével az utóbbi időben a szövődmenyek ellátásának egy része a sebésztől az endoluminálisra módosult.

Kulcsszavak: kolonoszkópia, szövődmenyek

Székely H: COMPLICATIONS OF COLONOSCOPY

SUMMARY: Colonoscopy is the „gold standard” investigation of the colorectal disorders, because it examines the entire colon and has both diagnostic and therapeutic capabilities. In general, colonoscopy is safe and well tolerated, with an overall complication rate estimated at 0.35%; colonoscopy with polypectomy carries a higher rate of up to 2.3%. As endoscopy evolves into a modality with ever increasing therapeutic and interventional potential, often involving high-risk patients, it is important to be able to prevent, recognize, and treat complications related to endoscopic procedures. Complications attributed to colonoscopy vary from minor to lethal in nature. The major risks directly related to diagnostic colonoscopy and colonoscopy with polypectomy are perforation, bleeding and postpolypectomy burn syndrome. Numerous minor complications have been reported in association with colonoscopy; the most common among these are bloating, abdominal cramping and vasovagal episode. Rarely pneumothorax, pneumomediastinum, volvulus, hernia incarceration, retroperitoneal abscess and mesenterial tear can appear. Cases of appendicitis, splenic trauma, ileus, pancreatitis, peritonitis, bacteriemia, chemical colitis, retroperitoneal hemorrhage, infectious endocarditis, ischemic colitis, megacolon, mesenteric hematoma, methemoglobinemia, myocardial infarction, Pneumatosis cystoides coli, pseudodiverticulum, pseudolipomatosis have been reported. Indirect risks associated with preparation, sedation, and infection have to be taken into account as well. As endoscopic experience and creativity are increasing, the management approach of many complications evolves from surgical to endoluminal.

Key words: colonoscopy, complications.

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 368–378.

Rövidítések

CRC: kolorektális carcinoma; **IBD:** gyulladásoos bélbetegségek; **IBS:** irritábilis bél szindróma; **FOBT (fecal occult blood test):** széklet okkult vér vizsgálat

A vastagbél betegségei gyakoriak, elsősorban a nyugati országokban. A kolonoszkópia a kolorektális

betegségek vizsgálatának „arany-standard” módszere; lehetővé teszi a teljes vastagbél átvizsgálását, egy idő-

ben diagnosztikus módszert és terápiás lehetőséget is jelent. A legújabb endoszkópok jó minőségű képek rögzítésére és nagyításra is képesek. Festési eljárásokkal pontosíthatók a finom eltérések; ezenkívül a szövettani mintavétel és kefcitológia lehetősége tovább növeli a vizsgálmódszer értékét. A kolonoszkópia javallatait az 1. táblázat foglalja össze.¹⁸

Szövődmények

A kolonoszkópia szövődményei lehetnek azonnaliak (ezek a vizsgálat alatt vagy az endoszkópos egységből való elbocsátást megelőzően jelentkeznek), vagy későiek, amelyek a beavatkozást követően 30 napon belül alakulnak ki.

Az előkészítés szövődményei

A vastagbélükrözést megelőzően a bél mechanikus előkészítése a megfelelő látási viszonyok megteremtéséhez elengedhetetlen. Ez nagy volumenű (pl. poli[etilén-glikol] – PEG – oldat) vagy kis volumenű oldatokkal (magnézium-citrát, nátrium-foszfát) végezhető, az ismert diétás megszorításokkal kiegészítve.²

A bél előkészítésben gyakori az elégtelen béltisztítás. Ez csökkentheti a vizsgálható bélszakasz kiterjedését, nehezíti a léziók láthatóságát, perforációra hajlamosíthat. A megfelelő előkészítés kapcsán is jelentkezhet szövődmény: hypovolaemia vagy elektroliteltérés alakulhat ki. A beöntés mechanikai trauma által károsíthatja a vastagbél nyálkahártyáját.

A nagy volumenű készítményeket széles körben alkalmazzák, bár a beteg számára olykor nehéz elfogyasztásuk.⁸ A kis volumenű oldatok kevésbé megterhelők, viszont gyakrabban vezetnek elektroliteltéréshez (kismértékű, reverzibilis szérumszén-dioxid-, foszfát-, klorid-, hematokrit- és ozmolaritás növekedés tapasztalható). Nagyobb sóterhelést okozhatnak, ezért pangásos szívelégtelenségben szenvedőknél nem ajánlottak. A foszfáttartalmú készítmények veseelégtelen betegeknek a hyperphosphataemia, a következményes hypocalcaemiás tetánia miatt nem veszélytelenek.² Ezen készítmények ellenjavalltak vesebetegeknek és elővigyázatosan alkalmazandók elektroliteltérések eseteiben; így a magasabb szérumszén-dioxid-szinttel járó szekunder hyperparathyroidismus relatív ellenjavallatot képezhet.¹² A nátrium-foszfát-tartalmú készítmények ritkán a vastagbélben nyálkahártya-gyulladását okozhatnak. A szérumszén-dioxid szintjének csökkenését kis és nagy volumenű előkészítés során egyaránt észlelték már. Alacsonyabb szérumszén-dioxid-szintet az előkészítés során a hányinger és a bél hipermotilitása, kolonoszkópia alatt a fájdalom és a hasi szervek vérértelmezése okozhat; a vizsgálatot követően jelentkező neurológiai/pszichiátriai tünetek utalhatnak rá.

Az előkészítés során hypovolaemia is kialakulhat. Hypovolaemia során orthostasis és tachycardia, kevésbé markáns esetekben az ozmotikus hatás követke-

1. táblázat. A vastagbélükrözés javallatai

Szűrés

- Átlagos kockázatú egyének vizsgálata
- Kolorektális karcinoma vonatkozásában pozitív családi anamnézisé egyének vizsgálata
- A családi anamnézisben szereplő vastagbél-polypus
- Irrigoszkópia, más vizsgálmódszer kóros leleteinek, a pozitív FOBT kivizsgálása

Vastagbél-eredetű tünetek vizsgálata

- Haematochesia, melaena
- Tisztázatlan eredetű emésztőrendszeri vérzés
- Vérszegénység vagy vashiány
- Testsúlycsökkenés
- Hasmenés, széklethabitus-változás
- IBD (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) gyanúja
- Infekciós colitis gyanúja
- IBS gyanúja

Követés

- Adenomatózus polyp követése
- Kolorektális carcinoma követése
- Colitis ulcerosa, Crohn-betegség követése

Terápiás javallatok

- Polypectomia, a korai vastagbél-daganatok endoszkópos eltávolítása
- Vérzéscsillapítás (elektrokoaguláció, stranguláció, injektálás)
- Benignus vastagbél-szűkületek ballonos tágítása
- Daganatok, malignus szűkületek palliatív ellátása (lézertechnika, öntáguló fémsztent)
- Ér-eredetű léziók, polypusok, daganatok ablálása (argonsugárral)

tében vazovagális reakció léphet fel: a beteg átmenetileg bradycardiás lesz, hypotoniássá válik, igen ritkán akár eszméletét is vesztheti. A volumenhiány mellett a béldisztenzió, a vizsgálat alatt a kolonoszkóp hurokképződése okozhatja. Az eszköz visszahúzása, a befűjt többletlegző leszívása, intravénás folyadékpótlás és Trendelenburg-helyzetbe helyezés válhat szükségessé.²

Az előkészítés módja egyénileg választandó meg. Újabban a szigorú diétás megszorítások nélküli csökkentett dózisban, két részletben (a vizsgálat előtti napon és a vizsgálat napján) adagolt PEG-oldat előnyeit hangsúlyozzák. A kevésbé megterhelő előkészítési módszer csökkentheti a betegek vizsgálati szembeni ellenérzését is.

A szedáció szövődményei

A „tudatos csillapítás” azt az állapotot jelöli, amikor a beteg elviseli a kellemetlen beavatkozásokat, ezalatt nem módosul a kardiopulmonális működése, és az a képessége, hogy reagáljon a szóbeli utasításokra és a taktikus stimulusokra.³

A beteg jelleme, a beteg és az orvos preferenciája, valamint a beteg neme egyaránt befolyásolják az alkalmazott szedáció módját.²

A szedáció – központi kardiorespiratorikus depressziót okozva – növeli a kardiopulmonális szövődmények gyakoriságát; ezek a kolonoszkópiához társuló morbiditás és mortalitás lényeges tényezői. Előfordulási gyakoriságukat diagnosztikus vizsgálat során 3,4/1000-nek, terápiás beavatkozások során 5,4‰-nek tartják. A szedációval összefüggésben 0,3‰ halálzási arányt közöltek.¹³ Az előrehaladott életkor és a rossz általános állapot szignifikáns prediktív tényezőnek számítanak a szedáció szövődményeiben.

Szedációra számos készítmény áll rendelkezésre: benzodiazepinek (midazolam, diazepam), narkotikumok (fentanyl, meperidin), propofol, neuroleptikumok (droperidol), antihisztaminok (diphenilhydramin), dopaminerg receptor antagonisták (promethazin). A leggyakrabban a benzodiazepin-narkotikum kombinációt alkalmazzák (a vizsgálatok kb. háromnegyedében). A kolonoszkópiák 25%-ában propofolt használnak, alkalmazása viszont elterjedőben van.¹⁹

A klinikai gyakorlatban gyógyszeres szedálást elsősorban midazolam (1–4 g) és fentanyl (25–100 µg) intravénás adagolásával érhetünk el. Midazolam-szedáció kapcsán a betegek 10%-a a vizsgálattal összefüggésben fájdalmat vagy hányingert panaszolt, 34%-uk a vizsgálatra valamelyest emlékezett. Diazepam alkalmazása kapcsán ezeket az arányokat 31, ill. 61%-nak találták. Midazolam és narkotikum használata során 6%-ban hypoxaemia, 7%-ban hypotonia jelentkezett. Diazepam és narkotikum kombinálása során 21%-ban észleltek hypoxaemiát. Midazolam adagolásával összefüggésben görcsrohamot (1,4%), ritkán (0,5%) lényeges szív-és légzőszervi szövődményt is leírtak.⁹ Alkalmazása kapcsán a beteget fel kell világosítanunk arról, hogy 24 órán át nem vezethet gépkocsit.

Propofol adagolásakor hypoxaemia és hypotonia 11, ill. 5%-ban alakult ki (propofol-szedáció esetében dokumentálták a legmagasabb arányú vizsgáló-és betegelégedettséget – 99% és 88%). A vizsgálatot követő felépülés ideje rövidebb volt a propofol adagolásakor (15,6 perc) vagy propofol + narkotikum használatakor (14,3 perc), mint midazolam + narkotikum használatakor (54,9 perc).

A meperidin – görcskésztséget fokozó, a QT idő megnyúlását okozó és torsades de pointes-ra hajlamosító kardiovaszkuláris mellékhatásai miatt – nem elsőként választandó szedatívum. Alternatív módszerként a propofol alkalmazható; előnye a gyors hatáskezdés, a gyors felezési idő, a beteg gyors felépülése, hátránya viszont a szűk terápiás ablak. Légzésdeprimáló hatása miatt csak aneszteziológus szakorvos adagolhatja. Önmagában vagy kis adag midazolam/narkotikum kombinációban alkalmazható. Kombinációban adva a szinergizmus miatt kisebb propofoldózis elégséges, ezáltal a készítmény biztonságosabb.¹³ Kombinációban adagolva hypoxaemia (10%), hányinger (26%) jelentkezhet, és a beteg a vizsgálatra emlékszik (66%).^{13,19}

Droperidol, diphenhydramin, promethazin antiemetikus és szedatív hatású szerek; nehéz, hosszas vizsgálatok előtt kiegészítő szerként adagolhatók. Hasznosak lehetnek olyan esetekben, amikor az alkoholfogyasztás, narkotikumok vagy egyéb szerek használata miatt a szokásos szedáció nem elégséges.¹³

A szűrés céljából végzett vizsgálat szövődményei

Fontosságát az adja, hogy ilyen esetekben tünetmentes egyéneknél végzünk potenciálisan kockázatos vizsgálatot. A potenciálisan nagy szövődmények körébe a halált, a vastagbél-perforációt, jelentős (kórházi ellátást vagy véréátömlesztést igénylő) vérzést, orvosi vizsgálatot igénylő új tünetek jelentkezését, valamint a nem tervezett kórházi és sürgősségi viziteket sorolják. Potenciális kisebb szövődményeknek a kórházi ellátást vagy transfúziót nem igénylő emésztőrendszeri vérzést, lázat, hasi fájdalmat, puffadást, hányingert, kiütést, az intravénás katéter helyén jelentkező fájdalmat, hasmenést vagy székrekedést tartják.

Nagy esetszámú felmérés adatai szerint a vizsgált betegek 34%-a jelzett kisebb szövődményt – puffadást vagy hasi fájdalmat – a vizsgálatot követő hét napon belül, döntően a vizsgálatot követő első vagy második napon. A panaszokat a betegek enyhének/mérsékeltnek véleményezték; ezek 80%-ban két napon belül spontán megszűntek. A betegek 28%-ánál a vérnyomás szisztolés vagy diasztolés értékének több mint 30 Hgmm-el való növekedését észlelték. A betegek 17%-ában az oxigén pótlására volt szükség a szaturáció csökkenése miatt. A szívfrekvencia több mint 20/perccel történő csökkenését 6,4%-ban figyelték meg, ezek egyike sem igényelt gyógyszeres kezelést. Egy betegnél a vizsgálat során Mobitz II típusú atrioventrikuláris blokk jelentkezését észlelték, mely spontán megszűnt. Emésztőrendszeri vérzést 4%-ban észleltek. Láz a betegek 1,2%-ánál jelentkezett. A vastagbél-tükrözést követően orvosi vagy sürgősségi vizsgálat új tünet jelentkezésének indokával 1%-ban vált szükségessé. Vazovagális reakció egy esetben jelentkezett a vizsgálatot követően, ami nem igényelt kiegészítő gyógyszeres terápiát. A kolonoszkópiát követően senki nem szorult azonnali kórházi kezelésre, ill. a tanulmány során senkinél nem alakult ki vastagbél-perforáció.⁹

A kolonoszkópiát követő 7–30 nap közötti időintervallumban a vizsgált egyének 6%-ában jelentkezett valamilyen kisebb szövődmény: vérzés 2%-ban, láz 0,8%-ban. Összességében a betegek 1,6%-a számolt be a vizsgálatot követő 30 napon belül szükségessé váló orvosi vizsgálatról vagy kórházi ellátásról.

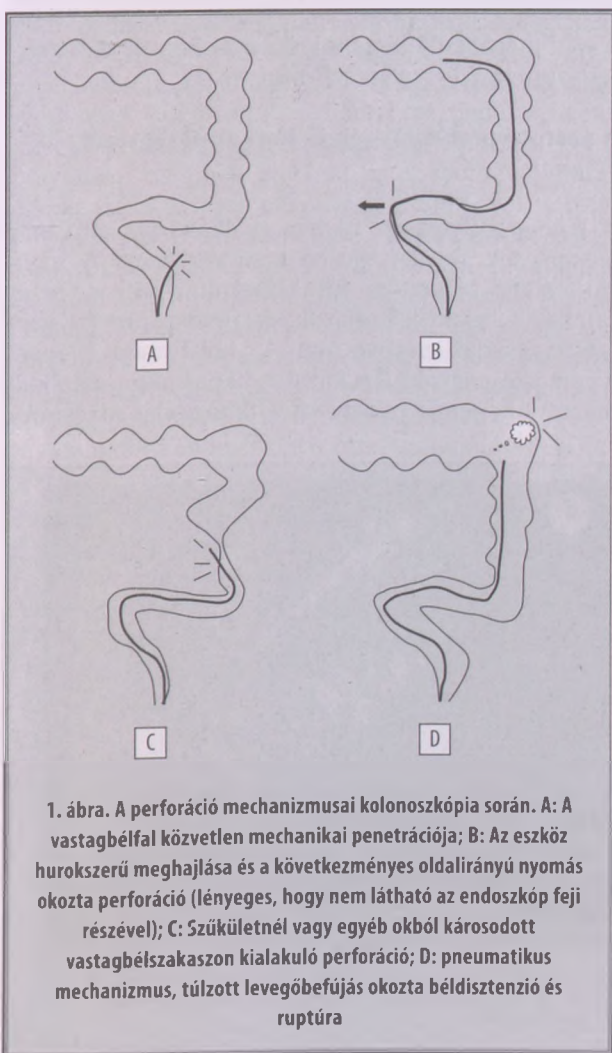
A nőknél gyakrabban jelentkeztek a csekélyebb szövődmények. Az életkorral nem találtak lényeges összefüggést. A hosszabb vizsgálati idő, a vastagbél szennyezettsége és a nagyobb fentanyladagok alkalmazása során gyakrabban jelentkeztek csekély szövődmények. Az endoszkópos vizsgálat során talált eltéré-

sek (polypus, diverticulosis) nem voltak összefüggésben a szövődmények kialakulásával. Elektrokauterrel végzett polypectomiát követő 30 napon gyakrabban jelentkeztek csekély szövődmények a diagnosztikus vizsgálatához képest. Ezek kialakulása nem függött össze az aszpirin, NSAID vagy warfarin vizsgálat előtti alkalmazásával. Más beavatkozások (szövetvétel, nem elektrokauterrel végzett polypectomiák) nem társultak a szövődmények kialakulásának nagyobb kockázatával.⁹ Az eredmények arra utalnak, hogy a szűrés kapcsán végzett kolonoszkópiák szövődményei rendszerint enyhék, a vizsgálat biztonságos és jól tolerált.

A diagnosztikus és terápiás vizsgálat során kialakuló szövődmények

A diagnosztikus vizsgálatok szövődményeinek gyakorisága 0,1–1,9%; a terápiás beavatkozások nagyobb szövődményi rátával járnak (átlagosan 2,3%).¹⁷

A perforáció a kolonoszkópia és polypectomia legrettegettebb szövődménye. Előfordulási gyakorisága

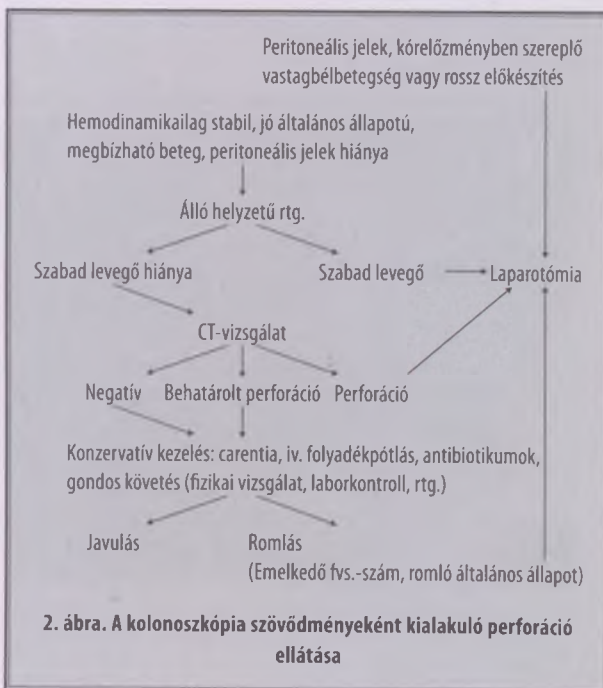


kicsi: diagnosztikus vizsgálatok átlagosan 0,2%-át (0,03–0,8%), terápiás kolonoszkópiák 0,3–0,4%-át (0,15–3%) kísérheti.¹¹ A szövődményt vérzés miatti koaguláció, szűkület tágítása, valamint a vastagbél dekompresziója kapcsán is leírták.⁶ A perforáció létrejöttében döntően három tényezőnek lehet szerepe: az eszköz okozta közvetlen mechanikai károsodásnak, a levegőbefújás okozta barotraumának, valamint a terápiás beavatkozásoknak (1. ábra). A polypectomiák eseteiben a nem szándékosan mély reszekció vagy a bélfal hő általi károsítása az elsődleges.⁵ Ha a lézió a vastagbél elvékonyodását eredményezi, perforációt okozhat ennek teljes vastagságú eltávolítása (full-thickness biopsy) is.

Perforáció leggyakrabban a szigmabélben (74%) jelentkezik; 14%-ban a colon descendensben, 6%-ban a transversumban, 6%-ban a colon ascendensben alakul ki.¹⁷

A perforáció legjelentősebb kockázati tényezői: a vastagbél meglévő betegségei (polyposis, vérzés, IBD, kiterjedt diverticulosis, szűkületek, herniák, anasztomózisok, peritoneális adhéziók, korábbi irradiáció, relatív ischaemia), korábbi hasi/kismencedei műtét, a nem megfelelően együttműködő beteg, a rossz bélelőkészítés, az endoszkópos tapasztalatlansága, az eszköz vakon vezetése, az előrehaladott életkor és a nő nem.^{8,17} A perforációk 40%-a technikailag nehéz vizsgálat során alakul ki.¹⁷

A perforációt gyakran az eszköz visszahúzásakor észlelik; a mezenteriális zsír (ritkán más szerv) bél-lumenbe való betüremkedése képében jelentkezik. A vizsgálatot követő hasi fájdalom és puffadás utalhatnak rá. Klinikailag akut has tünetei, vagy ennél lényegesen enyhébb eltérések jelentkezhetnek. Láz,



leukocytosis gyakori, a betegek akár 10%-a viszont tünetmentes is lehet. A has tapintásakor körülírt vagy diffúz hasi nyomásérzékenység észlelhető. Kezdetben a bélhangok megtartottak lehetnek, de későbbi jelentkezéskor csökkennek és a peritonitis jelei alakulhatnak ki. A perforációt a natív hasi röntgenfelvétel igazolja. Kis méretű vagy retroperitoneális perforáció eseteiben a nagyobb szenzitivitású CT a diagnosztikus képpalkotó vizsgálat.¹⁷

A perforáció mérete és kialakulási módja, a bélelkészítés minősége, a beteg általános állapota, immunstátusa és alvadási paraméterei, a tünetek súlyossága és a szövődmény felismeréséig eltelt idő lényegesen befolyásolják a terápiát (2. ábra) és prognózist.⁸

A perforációk 5%-a halálos; a halál oka a szepszis és következményes többszervi elégtelenség. A perioperatív morbiditás 40%, a perioperatív mortalitás 83–90% is lehet, leginkább a késői diagnózis és késői szövődmények miatt.⁵

A nyílt sebészi beavatkozás és a konzervatív terápia alternatívája a diagnosztikus laparoszkópia. Felismerhető kis méretű perforációk esetében varrás vagy tangenciális reszekció végezhető. Bonyolult esetekben nyílt műtétbe való konverzió szükséges.¹¹ Újabb megkísérlik (elsősorban japán vizsgálok) az endoszkópos nyálkahártya-disszekció vagy endoszkópos mucosareszekció kapcsán kialakuló perforációk endoszkópos klippekkel történő zárását is. Az eljárás 10 mm-nél kisebb hiányosságok eseteiben elfogadható eredményességűnek tűnik, bár még kevés adat áll rendelkezésre, és ez a módszer jelenleg nem ajánlható végleges megoldásként¹⁷ (3. ábra).

Endoluminális varrási módszerek elsősorban azon betegek esetében előnyösek, akiknek életkora vagy társuló betegségei miatt a sebészi beavatkozás veszélyes. Ennek ellenére az endoszkópos megoldások eredményessége még vitatott. Minden potenciális

előnyt mérlegelnünk kell a sebészi beavatkozás késleltetése okozta kockázattal. A döntéshozatalba a sebész korai bevonása a megoldás jellegétől függetlenül elengedhetetlen.¹⁷

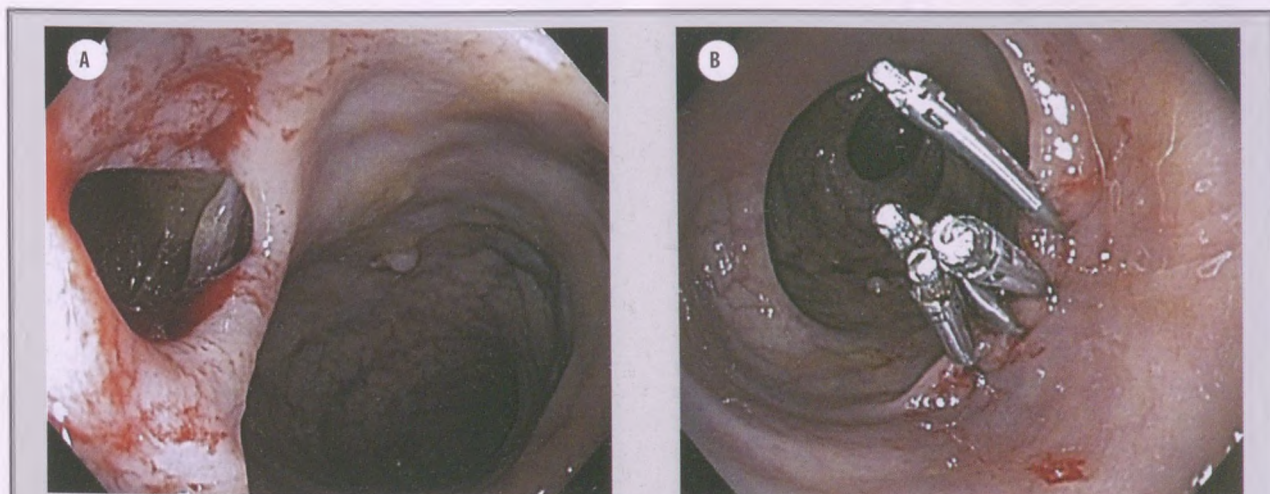
Vérzés

A vérzés a terápiás beavatkozásokkal járó kolonoszkópiák leggyakoribb és legtöbbet idézett szövődménye. Gyakorlott vizsgáló esetében a diagnosztikus vizsgálat minimális vérzési kockázattal jár (0,01–0,03%). A biopszia és polypectomia növelik a vérzés lehetőségét (kis intenzitású vérzés akár 6–7%-ban, nagyobb vérzés 1,6%-ban alakulhat ki).¹⁷

A vérzést a jelentkezés ideje, valamint súlyossága alapján osztályozhatjuk: az azonnali vérzés az, amit az endoszkópos beavatkozáskor, illetve azt követően egy órán belül felismerünk. A halasztott vérzésnek a korai (24 órán belül jelentkező), és késői (24 órát követően jelentkező) formáját különíthetjük el. A csekély vérzés nem okoz hemodinamikai zavart, 4%-ot meghaladó hematokritesést, és nem igényel transfúziót. A súlyos vérzés hemodinamikai károsodás tüneteivel (hypotonia, tachycardia, orthostasis, syncope) kísért, 4%-ot meghaladó hematokritesést okoz, és vörösvértest-átömlesztést tehet szükségessé.¹⁷

A postpolypectomiás vérzés kockázati tényezői (2. táblázat)

A kolonoszkóp hegye okozta nyálkahártya-sérülések látványosak, de lényegesen nem véreznek. A fogóval történő szövettani mintavétel után súlyos vérzés rendkívül ritkán jelentkezik, és rendszerint fel nem ismert alvadási zavarra utal. A „hot forceps biopsy” a vérzésre nagyobb kockázatot képez, amit az alkalmazott hőenergia okozta szövetkárosodás magyaráz.



3. ábra. Polypectomiát követő colonperforáció endoszkópos ellátása; (A) polypectomiát követően 10 mm-es perforációt észleltek, amelyet összesen 4 hemoklip (B) felhelyezésével zártak

Tudva, hogy ez a módszer nem jár bizonyított előnyökkel, nem ajánlható a mindennapi gyakorlatban a rutin szövettani mintavétel céljára.¹³ Az invazív beavatkozás lényegesen nagyobb vérzési kockázattal jár. Klinikailag jelentős vérzés a kis polypus (2–7 mm) hurokkal történő eltávolítása kapcsán nem jelentkezik (kisebb vérzés 2,7%-ban alakulhat ki). Ismert, hogy a polypectomiát követő vérzés kockázata összefüggésben van a polypus méretével, valamint egyenesen aránylik a nyél és a benne haladó artéria méretével; nagyobb elváltozások endoszkópos eltávolítása kapcsán a vérzés gyakoribb, akár 20% is lehet. Az endoszkópos mucosareszekció helyén történő szivárgás rendszerint jelentéktelen, de elfedheti, és ezáltal megnehezíti a teljes reszekció kivitelezését. A piecemeal reszekció jár a legnagyobb vérzési kockázattal (17,6%).¹⁷ A vérzéses szövődmény ellátását a 4. ábra foglalja össze.

A vérzés kockázata csökkenthető, ha a vizsgálatra kerülő betegek INR-értéke kisebb 1,6-nál és thrombocytaszáma 60 ezernél több. A korábbi aszpirin-, illetve NSAID-szedés felfüggesztését nem támasztja alá elégséges adat. A profilaktikus szubmukózus adrenalininjektlást az azonnali és korai vérzés megelőzésére viszonylag hatékonyak találták, a késői vérzés megelőzésére azonban nem alkalmas. A mechanikai módszerek közül antikoagulált betegeknél a hemoklippek profilaktikus felhelyezése jöhet szóba. Nyeles polypusok esetében újabban az eltávolítható hurok alkalmazásával értek el kedvező eredményeket. Nagy polypusok (>2 cm) esetében a korai postpolypectomiás vérzés gyakorisága 10,6%-ról 2,3%-ra csökkent az epinephrin és hurok együttes alkalmazásakor az epinephrin injektláshoz viszonyítva. Lapos vagy keskeny nyelű polypus esetében a profilaktikus epinephrininjektlás vagy a hemoklip felhelyezése segíthet a postpolypectomiás vérzés megelőzésében.¹⁷

A standard endoszkópos vérzéscsillapítási módszerek (injektlás, termokoaguláció, elektrokoaguláció) mellett újabban a ligáció, az EndoLoop felhelyezés, endoszkópos klippek használatáról számolnak be. Nem endoszkópos módszerek az angiográfiás embolizáció és a sebészi beavatkozás. A különböző módszerek egyénileg választandók meg, az anatómiai sajátosságok figyelembevételével (5. ábra).

Korábbi hasi vagy kismedencei műtétek miatti adhéziók, a beavatkozás technikai nehézsége, fennálló coagulopathia és a beavatkozást követően korán visszaállított antikoaguláns terápia növelik az *intramurális hematoma* kialakulásának kockázatát. A kolonoszkópia alatt a szigmabél, valamint a flexura lienalis és hepatica területének érintettsége viszonylag gyakoribb, a vizsgálattal járó fokozottabb bélfal-feszülés miatt.⁴

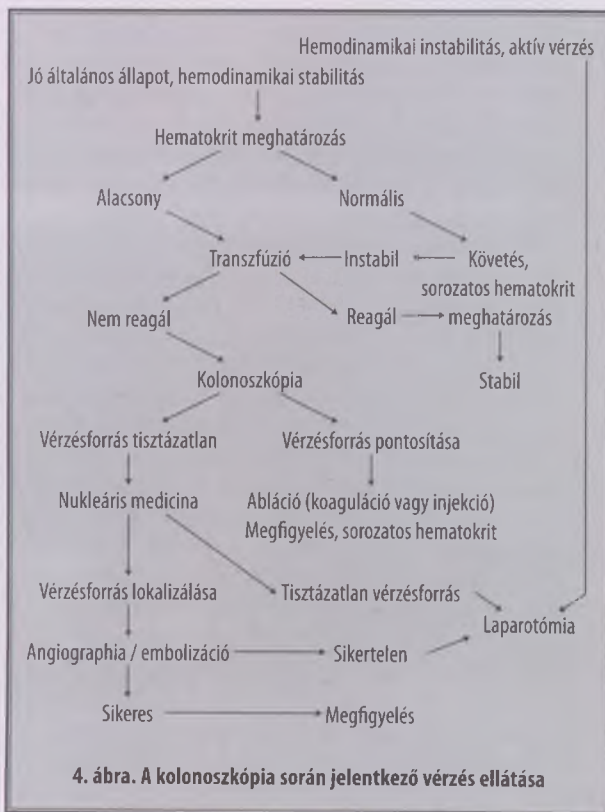
A *postpolypectomiás koagulációs szindróma* a bélfal szerozális rétegéig terjedő károsodása, amely nem eredményez perforációt. A polypectomiákat követően 0,5–1,2%-ban alakulhat ki és leggyakrabban nagy

2. táblázat. A postpolypectomiás vérzés kockázati tényezői

Megalapozott kockázati tényezők

- Betegfüggő tényezők
 - Előrehaladott életkor (>65 év)
 - Krónikus vesebetegség
 - Szívbetegség
 - Coagulopathia
 - Anatómiai tényezők
 - Polypus mérete (>1 cm)
 - Oldalirányba növekvő polypus
 - Endoszkópos módszer
 - Figyelmetlen polypectomia
 - Piecemeal vagy endoszkópos mucosareszekció
 - Az endoszkópos gyakorlatlansága (<25 elvégzett polypectomia)
- Lehetséges kockázati tényezők
- Vágóáram alkalmazása
 - Thrombocytaaggregáció-gátló terápia (clopidogrel, ticlodipin)

(>2 cm), a felszálló vastagbélszakaszban található szesszilis polypusok eltávolítását követő 1–5 nap után jelentkeznek. Klinikailag a beavatkozás helyének megfelelően jelentkező körülírt hasi fájdalom, tapintáskor körülírt nyomásérzékenység utal rá. Láz, leukocytosis is jelen lehet. A perforációtól a natív hasi röntgen- vagy CT-felvételen a szabad hasi levegő hiánya különíti el. Az elkülönítés fontos, mert a perforációk döntő többsége sebészi beavatkozást tesz szükséges-

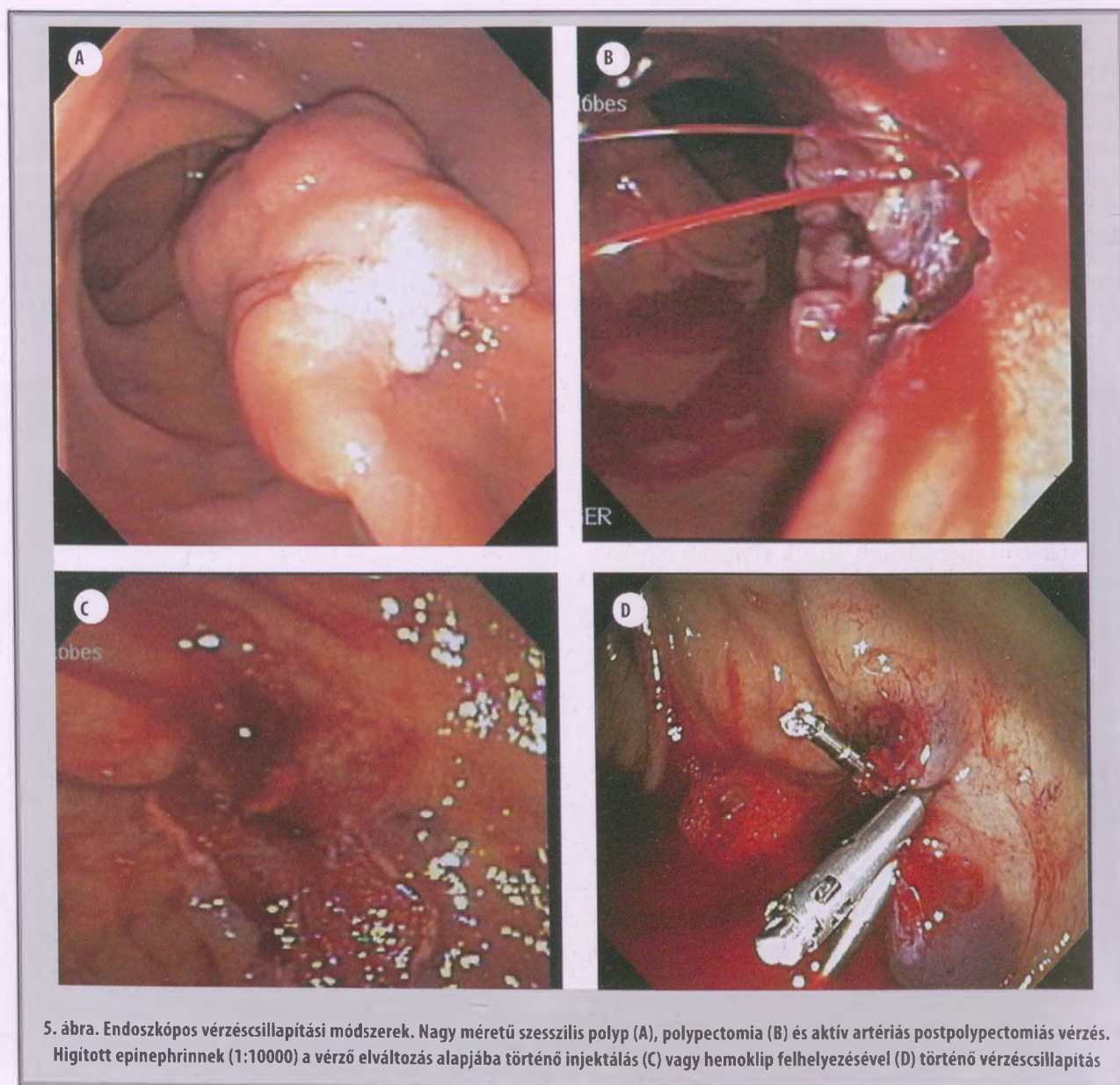


4. ábra. A kolonoszkópia során jelentkező vérzés ellátása

sé, míg a postpolypectomiás koagulációs tünetcsoport konzervatíván kezelendő. Carentia, parenterális folyadékpótlás, széles spektrumú intravénás antibiotikum, valamint gasztroenterológus- és sebész általi gondos követés szükséges. Az igazi perforációvá alakulás esélye kicsi.⁵

Vastagbél-perforációk döntően *pneumoperitoneum* formájában és következményes peritonitis jeleivel jelentkeznek. Pneumoperitoneum nélküli perforáció ritka, a tenziós pneumothorax kialakulásával járó perforáció még ritkább. A kivételes ritkaság miatt a *tenziós pneumoperitoneum (TP)* előfordulási gyakorisága nem megítélhető.⁷ TP-hez vezető vastagbél-perforáció esetében egy csapóajtó-szerű szelepmechanizmus révén a levegő az intraluminális térből a peritoneális térbe juthat, de nem tud visszajutni a vastagbélbe.

A peritoneumban levegőfelgyülemeléshez, a környező szervek diszlokációjához, ezáltal hemodinamikai és légzési károsodáshoz vezethet. A diffúz hasi puffadást követően hypotóniával, tachycardiával és tachypnoéval jelentkező betegnél merül fel a szövődmény lehetőség. A radiológiai vizsgálat jelentős mennyiségű szabad levegő jelenlétét igazolhatja intraperitoneálisan, mindkét oldali rekeszív megemeléssel, a bélhurkok összeesésével, a máj és lép lefelé való elmozdulásával. A levegő retroperitoneális térbe jutása (pneumoretroperitoneum) lehetővé teszi az izmok, fasciák, véredények és idegek menti továbbterjedés mellett a levegő bőr alatti szövetbe (szubkután emphysema) jutását is. Hasonló módon pneumothorax, pneumopericardium és pneumoscrotum is kialakulhat (6. ábra).



5. ábra. Endoszkópos vérzescillapítási módszerek. Nagy méretű szesszilis polyp (A), polypectomia (B) és aktív artériás postpolypectomiás vérzés. Hígított epinephrinnek (1:10000) a vérző elváltozás alapjába történő injektálás (C) vagy hemoklip felhelyezésével (D) történő vérzescillapítás

A dekompreszió során kiáramló levegő a beteg hemodinamikai és respiratorikus státusának gyors javulását eredményezi és alátámasztja a diagnózist, valamint ez képezi a terápia alapját is. A szövődmény morbiditása és mortalitása 30–80% közötti, a beteg életkorától, egészségi állapotától és társuló betegségeitől, a kórisméig és a terápiáig eltelt időtől függ.

Átmeneti bacteriaemiát 2–5%-ban (átlagosan 4,4%-ban) észleltek az endoszkópos vizsgálatok során (a polypectomia nem növeli a diagnosztikus kolonoszkópiához képest ennek gyakoriságát). Az infekció leggyakrabban autológ, ugyanis a műszerhasználat vagy a nyálkahártya sérülése révén az endogén flóra részére behatolási kapu keletkezik (2,2%). Extrém ritkán lehet exogén is, ilyenkor a kórokozó betegről betegre terjed fertőzött endoszkóp révén (1/1,8 millió vizsgálat). Elméletileg a mikroorganizmusnak az endoszkópos személyzetről a betegre való átterjedése (és fordítva is) is létrejöhet.¹⁴ Fertőző ágens lehet Gram-pozitív coccus (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus* törzsek), Gram-pozitív pálcák (*Corynebacterium*, *Clostridium*, *Bacillus* törzsek), valamint Gram-negatív pálcák (*Bacteroides* törzsek, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*). A bacteriaemia rendszerint rövid ideig tart és sok esetben nem okoz tüneteket; tünetek jelentkezése májcirrhosisos vagy egyéb immunhiányos egyéneknél fordulhat elő.

Kolonoszkópia előtt antibiotikumprofilaxis csak fokozott kockázatú betegeknél (szív-műbillentyű, kórelőzményben szereplő endocarditis, komplex veleszületett szívbetegségek és szisztémás-pulmonális shunt) szükséges.¹⁴ A vizsgálatot megelőzően 30 perccel 50 mg/tskg. ampicillin im./iv. és 1,5 mg/tskg. gentamycin im./iv. javasolt; a kolonoszkópiát követően 6 órával

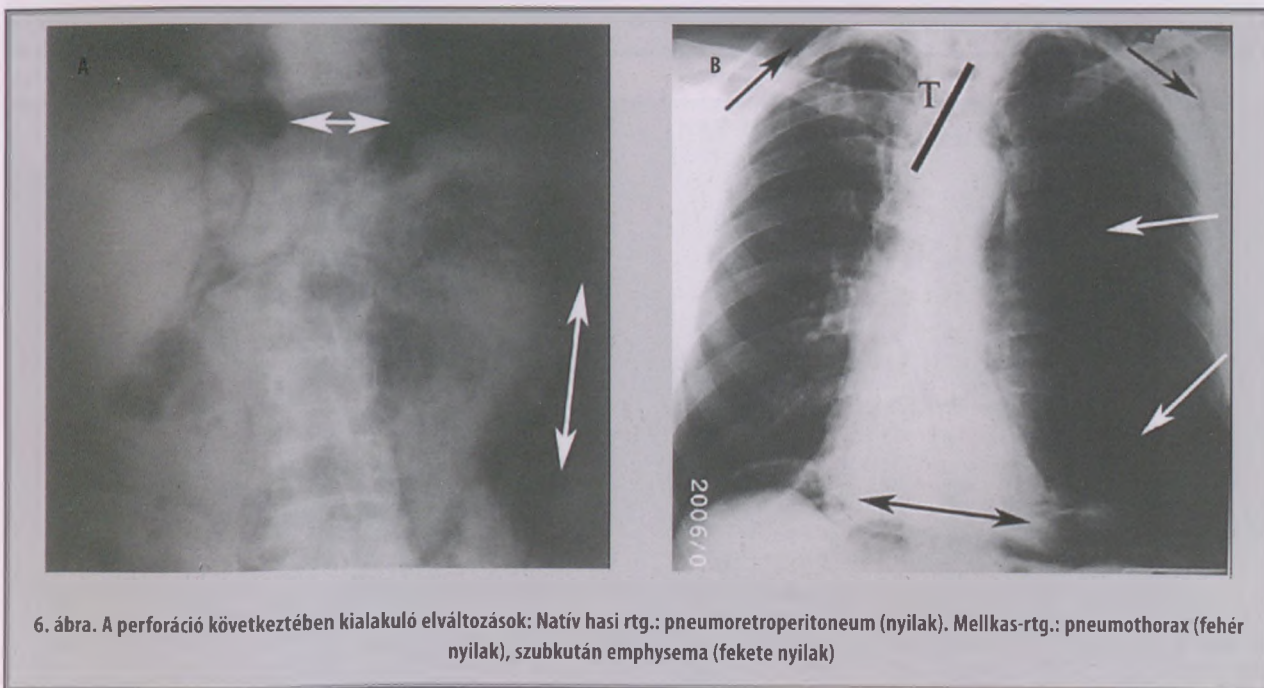
25 mg/tskg. im./iv. ampicillin vagy 25 mg/tskg. amoxicillin po. adagolandó. Penicillinérzékeny betegeknél 20 mg/tskg. iv. vancomycin (gentamycinnel társítva) szükséges a vizsgálatot megelőzően 1–2 órával.¹

Akut appendicitis: Incidenciája csekély (0,038% körüli). Okai:

1. az appendix meglévő, szubklinikai betegsége;
2. luminális elzáródáshoz vezető levegőbefújás;
3. a megnövekedett intraluminális nyomás hatására a béltartalom, a fecalithok az appendixbe juthatnak;
4. az eszköz az appendix lumenébe jutva gyulladást okozhat;
5. az appendix orificiuma körüli nyálkahártya-sérülés helyi oedemát és az appendix lumenének elzáródását okozhatja.

Az appendicitis létrejöttének oka alapvetően a szerv szájnyílásának elzáródása, amely megnövekedett intraluminális nyomáshoz, vérellátási zavarhoz és gyulladáshoz vezet.³

Akut appendicitis ez idáig az irodalomban közölt néhány (12) esetében a betegek leginkább jobb alhasi vagy szuprapubikus fájdalommal jelentkeztek, hidegrázás kíséretében vagy a nélkül. Egy esetben hasi fájdalom és béldisztenzió jelentkezett ileusszal. Az esetek többségében (9 eset) a tünetek a vizsgálatot követően néhány óra-két nap közötti időintervallumban, ritkábban (3 betegnél) két nap elteltével jelentkeztek. A betegek többségénél sebészi beavatkozásra került sor, két esetben konzervatív terápia mellett döntöttek. Tíz betegből négyben a sebészi beavatkozásra a vizsgálatot követően négy nappal került sor, három esetben perforált appendixet találtak, ami azt támasztja alá, hogy a késői diagnózis növeli a perforáció lehetősé-



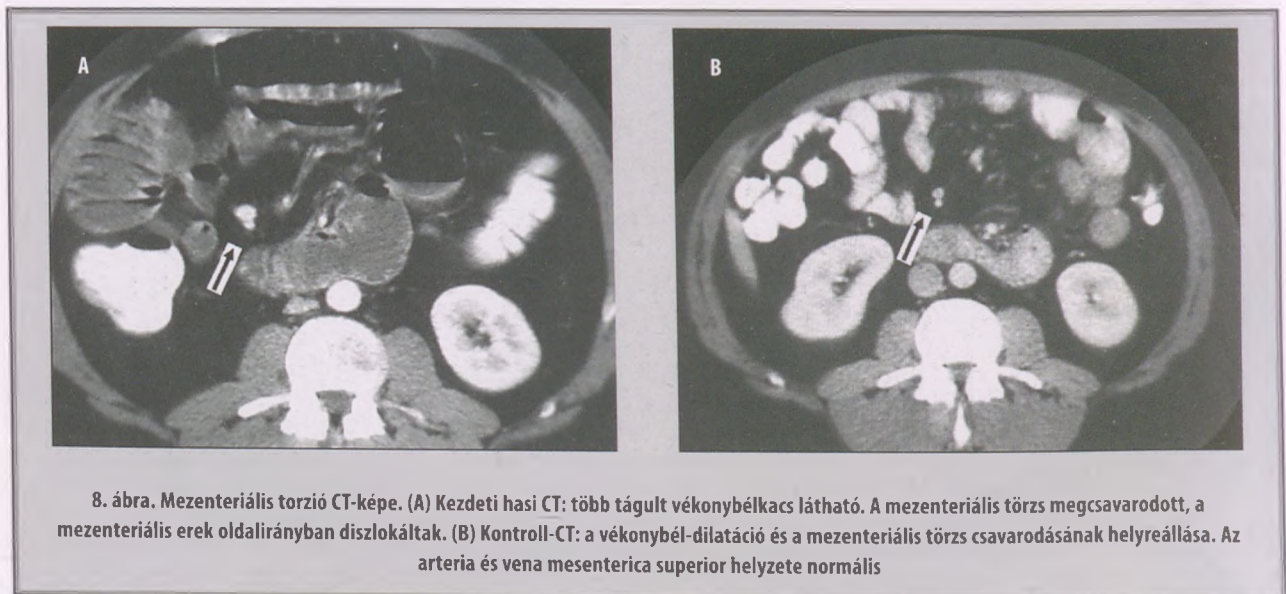
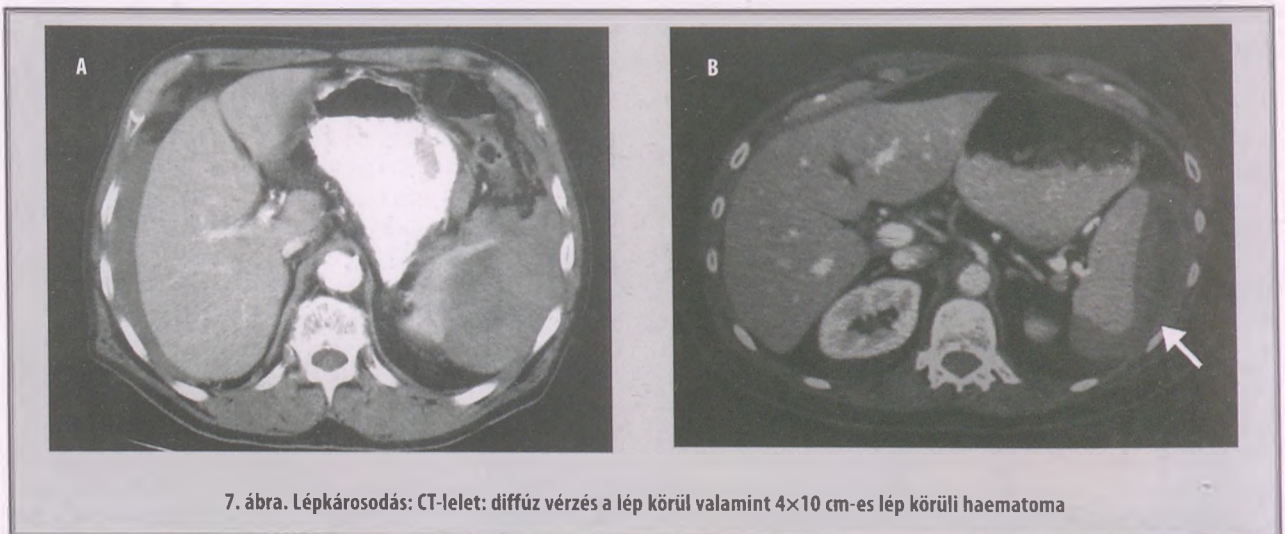
6. ábra. A perforáció következtében kialakuló elváltozások: Natív hasi rtg.: pneumoretroperitoneum (nyilak). Mellkas-rtg.: pneumothorax (fehér nyilak), szubkután emphysema (fekete nyilak)

gét. Lényeges, hogy a klinikusok gondoljanak a vizsgálatot követően jelentkező hasi fájdalom hátterében e szövődmény lehetőségére is.³

Lépkárosodás, lépruptúra (7. ábra): Igen ritka, potenciálisan halálos szövődmény. Előfordulási gyakorisága 0,004%-ra tehető. A lépruptúra legfontosabb oka a splenocolicus szalag feszülése, amit az eszköz erőszakos vezetése, a vastagbél-, illetve lép-adhéziók okozta csökkent mobilitás eredményez. A lépkárosodást nem könnyű felismerni; a betegek az intraabdominális vérzés tüneteivel jelentkeznek. A hasi fájdalom szinte minden esetben jelen van, generalizáltan vagy a bal felső hasi kvadráns területére lokalizáltan. A fájdalom a bal vállba sugározhat. Magasabb fehérvérsejtszám, hypotonia, anaemia/gyors hematokritesés jelezheti a lépkárosodást. Elsőként radiológiai vizsgálattal a perforáció lehetőségét kell kizárnunk; stabil állapotú betegnél CT a

választandó vizsgálati módszer, amely kimutatja a lép károsodását, tisztázza ennek méretét és kiterjedését, segít eldönteni a sebészi beavatkozás szükségességét (szubkapszuláris haematoma eseteiben a konzervatív terápia elégséges).

A mielőbbi kórisme célja a nem-operatív ellátás. A hemodinamikai státus és a CT-lelet határozza meg a teendőket. A konzervatív kezelés kórházi megfigyelést, gyakori vérképellenőrzést, parenterális folyadékpótlást, transfúziót, ismételt fizikai vizsgálatot és sebészi konzultációt tesz szükségessé. Elégtelenségére a hemodinamikai instabilitás, korábbi lépbetegség, CT-vel igazolt súlyosabb lépkárosodás, az előrehaladott életkor és a haemoperitoneum eseteiben számíthatunk. A lépkárosodott betegek 70%-a splenectomiára szorul. Korán felismerve a lépkárosodás kórjósolata jó, azonban a lépruptúra után néhány halálesetről is beszámoltak már.^{10,16}



Kolonoszkópiával összefüggésben *akut pancreatitis* néhány esete is ismert az irodalomban. Létrejöttének módja nem ismert pontosan; a vizsgálat során a lokális trauma vagy ez idáig ismeretlen gyulladós mediátorok szerepe feltételezhető. Emellett a kolonoszkópia során alkalmazott külső hasi kompresszióknak is szerepe lehet. A duodenum és a hasnyálmirigy feji részének, a colon transversum és a hasnyálmirigy testének, ill. a flexura lienalis és a pancreas farki részének érintkezése – a lokális trauma kapcsán – másodlagosan gyulladós választ indukálhat. Polypectomia során az elektrokauterizáció túlzott használata transzmurális károsodást, következményes hasnyálmirigy-irritációt okozhat. Igen ritka szövődménye a kolonoszkópiának. A vizsgálatot követően jelentkező hasi fájdalom hátterében – a gyakoribb okok kizárását követően – gondolhatunk rá.¹⁵

Mezenteriális torzió és ischaemia (8. ábra) a vékonybél következményes átmenti obstrukciójával az egyébként eseménytelen vizsgálatot követően szintén jelentkezhet. Pontos patofiziológiája ismeretlen; az etiológiában a bőségesebb és mobilisabb mesenterium, a mezenteriális hiányon keresztüli sérvesedés vagy más anatómiai eltérés (vékonybél-diverticulum, mezenteriális massa) szerepe jön szóba. Az ileus gyanúját ki lehet zárni a tünetek jelentkezésének ideje, a klinikai kép alapján és a radiológiai lelet ismeretében, amelyek együttesen a vékonybél átmeneti mechanikai elzáródására utalnak. Gondos megfigyeléssel és megfelelő konzervatív kezeléssel elkerülhető a sebészi beavatkozás.²¹

Kolonoszkópiát követően jelentkező *ileus* alapvetően paralitikus jellegű, amit a szimpatikus aktivitás fokozódása vagy a nyálkahártya károsodása okozhat. Amennyiben perisztalt, a mechanikus komponenst ki kell zárni.

A vastagbél endoszkópos vizsgálatával összefüggésben *sérv* kialakulását is közölték. A levegő befúvása miatt megnövekedett intraluminális nyomás egy mezoszigmoideális repedésen/szakadáson át vékonybélkacs-sérvet okozhat, egy korábban meglévő sérven keresztül egy bélkacs beszorulhat, vagy egy korábbi heg legkisebb ellenállású pontján keresztüli kiboltsulhat.⁸

A gyerekkori vastagbél-tükrözés szövődményeit legutóbb egy öt éves, multicentrikus vizsgálatban mérték fel. 8841 vizsgálat adatait feldolgozva a gyerekkori kolonoszkópia azonnali szövődményeinek arányát 1,1%-nak találták.²⁰ A vizsgálat javallatai leggyakrabban az alsó emésztőrendszeri vérzés (27,1%), hasi fájdalom/puffadás (20,3%), hasmenés (14,2%), gyulladós bélbetegség (8,5%) voltak. A leggyakoribb szövődmények a vérzés (34 eset), hypoxia (22 eset) voltak; perforációt egy alkalommal észleltek (0,01%). 348 polypectomia során nyolc esetben jelentkező szövődmény, ebből öt vérzés volt.

A komplikációk a fiatalabb gyerekeknél jelentkeztek, (nemek tekintetében nem találtak különbséget),

valamint azoknál, akiknél intravénás szedációt alkalmazva történt a beavatkozás. Leggyakrabban vérzéses szövődmény jelentkezett; ezek 71%-a (24/34) 10 évnél fiatalabbnál alakult ki. A nemek tekintetében nem találtak különbséget. A polypectomiához kapcsolódóan jelentkező vérzések gyakorisága 0–5,6%-nak bizonyult. A vérzés mellett a szív- és légzőrendszeri szövődmények jelentkezését észlelték gyakrabban; általánosságban a gyerekek a felnőtteknél nagyobb dózisos szedációt igényelnek, ezért a hypoxiás események és a szedatívumok mellékhatásai valószínűbbek. A perforáció extrém ritka volt, gyakoriságát megközelítően 0,01%-nak találták. Klinikailag jelentős bacteraemia szintén igen ritka szövődmény a gyerekkorban végzett polypectomiákat követően.²⁰

Következtetések

A vastagbél betegségeinek szűrésében, felismerésében és ellátásában a kolonoszkópia az „arany-standard” módszer. Legfőbb korlátait a megfelelő előkészítés és a vizsgálatlaltal gyakran járó kényelmetlenség képezik. A megfelelő szedáció alkalmazása növeli a betegek vizsgálat-elfogadását. A szövődmények ritkák, és még a nagyobb méretű polypusok endoszkópos eltávolítása is biztonságos eljárásnak tartható.

Számos felmérés a szövődmények gyakoriságát 0,1–1,9% közöttinek találta; a terápiás beavatkozások a diagnosztikus vizsgálathoz viszonyítva nagyobb szövődményi rátával járnak.

A szövődmények kezelése a konzervatív terápiától (postpolypectomiás koagulációs szindróma) az ismételt kolonoszkópia szükségességén át (vérzéscsillapítás) a sebészi beavatkozásig (perforáció eseteiben) terjed.

A vizsgálatok során kellő jártasság szükséges a szövődmények elkerülésére. A megfelelő betegválogatás, a megfelelő gyakorlati előírások pontos betartása, a lehetséges szövődmények ismerete csökkenti ezek jelentkezésének lehetőségét.

Megjegyzés: az endoszkópos felvételek forrása: www.gastrosource.com.

Irodalom

1. American Society For Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58: 475-482.
2. American Society For Gastrointestinal Endoscopy: Complications of colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 57: 441-445.
3. Chae HS, Jeon SY, Nam WS, Kim HK, Kim JS, An CH: Acute appendicitis caused by colonoscopy. *Korean J Intern Med* 2007; 22(4): 308-311.
4. Gallo D, Tebrock C, Rivera D: Intramural cecal hematoma: an unusual complication of colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 57: 254-257.

5. **Ginsberg G:** Risks of Colonoscopy and Polypectomy. *Tech Gastrointest Endosc* 2008; **10:** 7-13.
6. **Hafner M:** Conventional colonoscopy: Technique, indications, limits. *Eur J Rad* 2007; **61:** 409-414.
7. **Ignjatović M, Jović J:** Tension pneumothorax, pneumoretroperitoneum, and subcutaneous emphysema after colonoscopic polypectomy: a case report and review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 2008 Feb 19.
8. **Kavic MS, Basson DM:** Complications of endoscopy. *Am J Surg* 2001; **181:** 319-332.
9. **Ko CW, Riffle S, Shapiro JA, Saunders MD, Scott D, Lee DS, Tung Y B, Kuver R, Larson MA, Kowdley VK, Kimmey BM:** Incidence of minor complications and time lost from normal activities after screening or surveillance colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; **65:** 648-656.
10. **Lalor FP, Mann DB:** Splenic Rupture After Colonoscopy. Published by the Society of Laparoendoscopic Surgeons Inc. *JLS* 2007; **11:** 151-156.
11. **Lüning TH, Keemers-Gels ME, Barendregt WB, Tan ACITL, Rosman C:** Colonoscopic perforations: a review of 30.366 patients. *Surg Endosc* 2007; **21:** 994-997.
12. **Markowitz SG, Nasr HS, Klein P, Anderson H, Stack IJ, Alterman L, Price B, Radhakrishnan J, D'Agati V:** Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Hum Pathol* 2004; **35:** 675-684.
13. **McQuaid RK, Laine L:** A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; **67:** 910-923.
14. **Nelson BD:** Infectious disease complications of GI endoscopy: Part I, endogenous infections. *Gastrointest Endosc* 2003; **4:** 546-556.
15. **Ne vins AB, Keeffe EB:** Acute Pancreatitis After Gastrointestinal Endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2002; **34:** 94-95.
16. **Pichon N, Mathonnet M, Verdière F, Carrier P:** Splenic trauma: an unusual complication of colonoscopy with polypectomy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; **32:** 123-127.
17. **Ringold AD, Jonnalagadda S:** Complications of Therapeutic Endoscopy: A Review of the Incidence, Risk Factors, Prevention, and Endoscopic Management. *Tech Gastrointest Endosc* 2007; **9:** 90-103.
18. **Saunders BP:** Viewing the Colon: Imaging and Colonoscopy. *Medicine* 2003; **56-60.**
19. **Sharma KV, Nguyen CC, Crowell DM, Lieberman AD, de Garmo P, Fleischer ED:** A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; **66:** 27-34.
20. **Thakkar K, El-Serag HB, Mattek N, Gilger M:** Complications of Pediatric Colonoscopy: A Five Year Multicenter Experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6:** 515-520.
21. **Yarze CJ, Dimick NR, Lieberth TM:** Mesenteric torsion causing small-bowel obstruction as a complication of colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; **63:** 723-725.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal
 SE ÁOK II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: szhajni75@yahoo.com

AZ EMÉSZTŐRENDSZERI CARCINOIDOK GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Dr. Igaz Péter,⁽¹⁾ Dr. Rác Károly,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

(1) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) MTA-SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A neuroendokrin daganatok fontos csoportját alkotó emésztőrendszeri carcinoid daganatok kezelésében az utóbbi években jelentős előrelépések történtek. E daganatok és áttétek lassan növekednek és prognózisuk is általában kedvező, ezért elegendő idő áll rendelkezésre a gyógyszeres és intervenciós radiológiai kezelések megkísérlésére még többszörös áttétek esetén is. A kezelés célja a hormontúltermelés és a daganatok növekedésének gátlása. A hagyományos kemoterápiás kezelésre a neuroendokrin daganatok gyakran rezisztensek. A gyógyszeres kezelési lehetőségek között a szomatostatinanalógok és az interferonok hatékonyan csökkentik a hormontúltermelés tüneteit, a daganatméret csökkentésére kevésbé hatékonyak, de gátolhatják a daganatprogressziót. Nagy jelentőségű új kezelési módot jelent az endoradioterápia kifejlesztése, amelynek során a szomatostatinanalógokhoz kötött radioaktív izotópok specifikusan fejtik ki helyi daganatroncsoló hatásukat. A primer daganat sok esetben nem ismert, ennek ellenére e kezelések még többszörös májáttétek esetén is eredményesek lehetnek. Az újabb lehetőségek, a daganatok molekuláris patomechanizmusán alapuló kezelési módok között az angiogenezis gátlása, ill. több új kemoterápiás szer bevezetése is szóba jön.

Kulcsszavak: emésztőrendszeri carcinoid, szomatostatin, interferon, endoradioterápia, növekedési faktorok

Igaz P, Rác K, Tulassay Zs: DRUG OPTIONS FOR THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL CARCINOIDS

SUMMARY: Significant progress took place recently in the treatment of gastrointestinal carcinoids that form a significant group of neuroendocrine tumours. As these tumours and their metastases grow slowly, their prognosis is generally favourable that may render sufficient time for attempting drug and interventional radiological treatments even in case of multiple metastases. The purpose of treatment is the inhibition of hormone secretion and tumour growth. However, these tumours are often resistant to conventional chemotherapy. Somatostatin analogues and interferons efficiently reduce symptoms related to hormone secretion, however, they are less efficient in reducing tumour size. Endoradiotherapy represents a novel, important treatment modality, that enables specific and local tumour destruction by introducing somatostatin analogues bound to radioactive isotopes. The primary tumour is unknown in a number of cases, however, these treatments may be effective even in cases with multiple liver metastases. Among novel drug options, treatment modalities based on molecular pathogenesis data including the inhibition of angiogenesis and the introduction of several, novel chemotherapeutics seem to be feasible. The authors summarize the available and some experimental options for drug treatment.

Key words: gastrointestinal carcinoid, somatostatin, interferon, endoradiotherapy, growth factors

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 379–383.

A emésztőrendszeri carcinoid daganatok adják a neuroendokrin tumorok legnagyobb csoportját, az összes neuroendokrin daganat kb. 70%-a e csoportba tartozik.²⁴ A fejlődéstani felosztást (elő-, közép- és utóbél-carcinoidok) követve többségük középbél-carcinoid, 38%-uk a vékonybélben, 18%-uk az appendixben, 21%-uk a rectumban, 12%-uk a colonban, és 6%-uk a gyomorban fordul elő.¹³ A vékonybél daganatainak kb. egyharmada carcinoid.^{13,19} Tüneteik két csoportba oszthatók:

1. a daganatok által elválasztott biogén aminok és hormonok okozta paraneoplasztikus szindrómák, ill.

2. a daganatok, ill. áttétek méretbeli növekedésével kapcsolatos tünetek.

Neuroendokrin eredetük miatt e daganatok számos biogén aminot és hormont választhatnak el, aminek legjellemzőbb következménye a carcinoid szindróma, amelyet hirtelen kipirulás (flush), hasmenés, bronchoconstrictio, ill. a biogén aminok jobb szívfélre kifejtett hatásai következtében endokardiális fibrosis, következményes szívelégtelenség jellemez. A carcinoid szindróma általában többszörös májáttétek esetén fordul elő. A daganatok helyi hatásai között a vérzés, elzáródás, perforáció említendő, amelyek sokszor véletlenül vezetnek a carcinoid daganatok felismeréséhez.¹⁴

Az emésztőrendszeri carcinoidok esetében is elsődlegesen sebészi eltávolításukra kell törekednünk. Ez azonban sokszor nem lehetséges a primer daganat lokalizálási nehézségei, ill. a diagnózis időpontjában gyakran már többszörös áttétek jelenléte miatt. A sebészi beavatkozás még májáttétek esetében is megkísérlendő, értelme azonban csak akkor van, ha a daganattömeg legalább 90%-os eltávolítása lehetséges.¹⁴

Az utóbbi években több gyógyszeres és intervenciós radiológiai (intraarteriális kemoterápia, krioabláció, radiofrekvenciás abláció) eljárást fejlesztettek ki, amelyek jól alkalmazhatók a kezelés két fő céljának elérésében: a hormontermelés és a daganat növekedésének gátlásában. A hormontúltermelés ellenőrzésére a szerotoninmetabolit 5-HIAA (5-hidroxiindolecetsav), valamint a szérumkromogranin A meghatározása alkalmas.¹¹ A következőkben a szerzők a főbb gyógyszeres eljárásokat foglalják össze és néhány új, egyelőre kísérleti módszert is bemutatnak.

Szomatostatinanalógok

A neuroendokrin daganatok jelentős része expreszálja a szomatostatin receptorait, és a szomatostatin a hormontúltermelést és kisebb mértékben a daganat növekedését hatékonyan gátolhatja. Természetes formájában a szomatostatin kezelésre nagyon rövid felezési ideje miatt nem használható. A szomatostatin szintetikus analógjai ezzel szemben stabilak, napi háromszori szubkután adagolással hatékonyak, sőt az újonnan kifejlesztett lassú felszívódású készítmények kényelmes, kéthetente-havonta történő alkalmazásukat is lehetővé teszik intramuszkuláris injekciók formájában.¹⁸

A szintetikus analógok közül az octreotid (Sandostatin, Novartis), valamint a lanreotid (Somatuline, Ipsen) alkalmazásával vannak kedvező tapasztalatok. A nem lassú felszívódású analógokkal végzett tanulmányok alapján az octreotid 28–55% közötti hatékonysággal lassítja a carcinoid betegség progresszióját, az átlagos biokémiai válasz kb. 37%-os, a betegek életminőségére egyértelműen jó hatású. A lanreotid hasonló hatékonyságú, 42%-os biokémiai válasszal. A daganatméret csökkentésére e kezelési módok kevésbé alkalmasak, de a daganat-progressziót mérsékelhetik.¹⁴ Az intravénás és szubkután szomatostatin-készítmények az életveszélyes carcinoid krízis kezelésében alapvető fontosságúak.⁷

A depot készítmények (pl. havonta 20–30 mg octreotid, 60–120 mg lanreotid autogél) még hatékonyabbak, emellett alkalmazásuk is kényelmesebb, így a beteg megfelelő együttműködésének elérése könnyebb. Összességében a szomatostatinanalógok a hormonelválasztás tüneteinek csökkentésére hatékonyan alkalmazhatók és a daganatnövekedést is gátolhatják. Újabb adatok arra utalnak, hogy az octreotid

nagy dózisban (két hónapig kéthetente, majd havonta 160 mg 12 hónapos követés során, OncoLAR, Novartis) a daganatnövekedést 75% körüli hatékonysággal gátolhatja.²⁹

A szomatostatin öt receptora közül a szomatostatinanalógok csak a 2-es és 5-ös szubtypushoz kötődnek nagy affinitással, ami nem teszi lehetővé a szomatostatin terápiás repertoárjának teljes kihasználását. Egy újabb analóg, a SOM230 a 4-es szubtypus kivételével valamennyi receptortípushoz nagy affinitással kötődik, ami a tünetek még hatékonyabb kontrollját teheti lehetővé,²⁸ ennek klinikai vizsgálata folyamatban van.⁸

A szomatostatinanalóggal való kezelést a betegek általában jól viselik, a tünetek megszüntetésének leghatékonyabb szereit közé tartoznak. Mellékhatásaik között hányinger, görcs, laza széklet, ill. hasmenés, endokrin eltérések (hypothyreosis, csökkent glukóztolerancia, ritkán diabetes mellitus), ill. epekövesség említendő, bár ez utóbbi általában tünetmentes és cholecystectomiát ritkán tesz szükségessé.²⁰

Interferonok

Az interferonok a szomatostatinanalógok mellett a gyógyszeres kezelés másik fontos csoportját képezik. Mellékhatásaik azonban súlyosabbak (alopecia, étvágytalanság, influenzaszerű tünetegyüttes, láz, csontvelői eltérések), ugyanakkor a daganat növekedésének gátlásában némileg hatékonyabbak lehetnek. Hatásmechanizmusuk csak részleteiben ismert, valószínűleg immunmediált citotoxicitás mellett a sejtciklus gátlása játszik benne szerepet.¹⁴

Az interferon- α (IFN- α) a szomatostatinanalógokéhoz hasonló, átlagban 42%-os biokémiai választ eredményez, és az esetek kb. 10%-ában a daganat méretét is csökkenti.¹⁴ Az IFN- α és az IFN- γ kombinált alkalmazása nem előnyösebb.²³

Az IFN- α és octreotid kombinált alkalmazására is vannak adatok. A biokémiai válasz 70% feletti is lehet,¹ egyes tanulmányok a daganat növekedésének hatékony gátlásáról is beszámolnak.⁶

Endoradioterápia

A szomatostatinanalóghoz kötött szövetdestruáló izotópok alkalmazása a metasztatikus carcinoid daganatok kezelésében jelentős fejlemény. E daganatok a külső sugárzásra kevésbé érzékenyek,²¹ a szomatostatinanalóghoz kötött izotópok viszont endocitózis révén kumulálódnak a daganatsejtekben és ez hatékony kezelést tesz lehetővé.

Az endoradioterápiához β - és γ -sugárzó izotópok a legalkalmasabbak, amelyek közül az ¹¹¹indium, ⁹⁰itrium és a ¹⁷⁷lutécium a legmegfelelőbb. Az ¹¹¹In elsősorban a diagnosztikus célú szomatostatinreceptor-szintigráfiára alkalmas, terápiás alkalmazásakor 13 és 20% közötti daganatválaszt észleltek.^{25,26} Az

⁹⁰Y az ¹¹¹In-nál hatékonyabb.^{26,27} A leginkább reményt keltő eredmények a ¹⁷⁷Lu alkalmazásával születtek.^{9,10} A ¹⁷⁷Lu-kezelés a betegek 80–90%-ában gátolta a daganatprogressziót.

Szintén az endoradioterápia körébe tartozik, bár nem szomatostatinanalóggal kapcsolt formában a ¹³¹I-MIBG (metajód-benzil-guanidin, katekolamin-prekursor) kezelés is, amely egyes tanulmányok alapján bizonyos daganatok esetén szintén hatékonyan alkalmazható a tünetek csökkentésére.^{3,16} A daganatok méretének csökkentésére azonban a szomatostatinanalóg radioterápiához képest egyértelműen kevésbé hatékony, kb. 20%-os részleges tumorválaszt vált ki. A ¹³¹I-MIBG-kezelés formájában csak akkor alkalmazható, ha a ¹³¹I-MIBG-szcintigráfia során a daganat az izotópot felveszi.

Szisztémás kemoterápia

A monoterápiában adott citosztatikumok kiábrándító eredményekre vezettek, ezért csak kombinációban történő alkalmazásuk javasolható, bár erre általában csak akkor kerül sor, amikor az egyéb kezelési módok már nem hatékonyak.¹⁷ A legtöbb adat az 5-fluorouracil + streptozotocin kombinációról gyűlt össze, amely kb. 40%-ban eredményezett részleges választ. A metothrexat, cisplatin és dacarbazin alkalmazásakor az átlagos túlélési idő 5 és 15 hónap között volt. Kedvezőbb, 50–80% közötti részleges válaszról számoltak be 5-fluorouracil + lomustin, ill. doxorubicin + cisplatin kombinációk esetén.^{4,22} A rendszerint kis esetszámú tanulmányok adatai azonban nem általánosíthatók.

Az újabb kemoterápiás szerek között szóba jön a topoizomeráz-I-gátló irinotecán, amely egy kis esetszámú vizsgálatban az esetek 64%-ában a betegség stabilizációját eredményezte 24 hetes alkalmazása után. Más kis esetszámú tanulmányokban a proteoszómainhibitor bortezomib, a sejtproliferáció és angiogenezis szabályozásában alapvető mTOR (mammalian target of rapamycin) kináz gátlók hatásosságát vizsgálták.¹⁶ Az mTOR-gátló everolimus és temsirolimus depot octreotiddal kombinálva reményt keltőnek bizonyult, ezért nagyobb klinikai vizsgálatokat terveznek hatékonyságuk megítélésére.³² A génextpresszió szabályozásában szerepet játszó hiszton-dezacetilázok (HDAC) gátlói több daganatsejt növekedését gátolják *in vitro* kísérletekben. Egyes adatok szerint a HDAC fehérjék a neuroendokrin differenciáció markerei lehetnek, ezért carcinoid daganatok kezelésében is szóba jöhet alkalmazásuk.¹⁴

További gyógyszeres lehetőségek

Növekedési faktorok gátlása

Az angiogenezis a daganatok patogenezisében alapvető fontosságú kórfolyamat, ez alól a carcinoid

daganatok sem képeznek kivételt. E folyamatokban a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF, vascular endothelial growth factor) központi szerepet játszik, amelynek gátlása több daganat kezelésében hatékony kiegészítő terápiát tesz lehetővé. *In vivo* állatkísérletekben, egerekre xenotranszplantált duodenális carcinoid modellben az anti-VEGF antitest bevacizumab hatékonyan bizonyult,⁵ és egy kis esetszámú humán klinikai vizsgálatban is hatékonyan csökkentette a daganatok perfúzióját CT-vizsgálat során.³¹

A vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF, platelet derived growth factor) receptorát gátló imatinib a sejtproliferáció gátlása révén szintén több daganat (krónikus myeloid leukemia, gasztrointesztinális stroma daganat) esetében hatásos. Carcinoid daganatok esetében hatásossága mérsékeltnek bizonyult, egy kisebb esetszámú II. fázisú vizsgálatban a betegek 63%-ában stabilizálódott a betegség.³²

Az epidermális növekedési faktor (EGF) hatását gátló gefitinib tirozinkináz-inhibitor az eddig elvégzett egyetlen kis esetszámú tanulmányban nem bizonyult hatékonyan, monoterápiában valószínűleg nem lesz alkalmazható.²

A carcinoid daganatok fontos jellemzője a fibrosis, amely mind a daganatban helyileg, mind a biogén aminok fokozott elválasztásával összefüggő kardiális manifesztáció révén fontos patogenetikai tényező.^{12,13} Bár carcinoid daganatok esetében klinikai adatok még nincsenek, felmerül a fibrosisban fontos szerepet játszó CTGF (connective tissue growth factor), ill. a transzformáló növekedési faktor β (TGF- β) expressziógátlásának lehetősége is.¹⁴

A tüneti kezelés egyéb lehetőségei

A specifikus kezeléseket mellét tüneti szerként szóba jön a szerotonin 5-HT₂-s receptorát gátló ciproheptadin, amely elsősorban az étvágytalanság és hasmenés kezelésében hatékony. Az 5-HT₃-as receptorát gátló ondansetron hatékonyságáról is vannak adatok.^{15,30} A bőrtünetek enyhítésében a hisztamin H₁ receptor gátlói, a bronchospasmus kezelésében β ₂-agonisták, ill. teofillin alkalmazása jön szóba.

Következtetések

A carcinoid daganatok kezelésében az utóbbi években több nagy jelentőségű előrelépés történt. A citokinek, növekedési faktorok, ill. szomatostatinanalógok alkalmazása a konzervatív, gyógyszeres kezelés új módszereit tette lehetővé, új távlatokat nyitva e ritka daganattípus kezelésében. E kezeléseket leghatékonyabban kombinációban alkalmazhatók, amikor a különböző hatóanyagok eltérő támadáspontjait kihasználva gátolható a hormontermelés tüneteinek megjelenése, ill. a daganatok progressziója. A kezelési módok közül kiemelkedő

jelentőségűnek tűnik az endoradioterápia, amely a daganatok, ill. áttétjeik méretbeli csökkentésére is hatékonyan alkalmazható. Ezért minden bizonnyal a jövőben mind nagyobb szerepre tesz szert az előrehaladott, többszörös áttétet adó és progrediáló daganatok kezelésében.

Irodalom

- Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnold R: Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 1381-1387.
- Hobday T, Holen K, Donchower R: A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 189s.
- Kaltsas GA, Korbonits M, Heintz E: Comparison of octreotide analog and meta iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 895-902.
- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Isidori A, Kola B, Plowman PN, Monson JP, Grossman AB, Besser GM: Treatment of advanced neuroendocrine tumours using combination chemotherapy with lomustine and 5-fluorouracil. *Clin Endocrinol* 2002; **57**: 169-183.
- Konno H, Arai T, Tanaka T, Baba M, Matsumoto K, Kanai T, Nakamura S, Baba S, Naito Y, Sugimura H, Yukita A, Asano M, Suzuki H: Antitumor effect of a neutralizing antibody to vascular endothelial growth factor on liver metastasis of endocrine neoplasm. *Jpn J Cancer Res* 1998; **89**: 933-939.
- Kölby L, Persson G, Franzén S, Åhrén B: Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Brit J Surg* 2003; **90**: 687-693.
- Kvols LK, Martin JK, Mash HM, Moertel CG: Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Eng J Med* 1985; **313**: 1229-1230.
- Kvols LK, Öberg K, de Herder W: Early data on the efficacy and safety of the novel multi-ligand somatostatin analog, SOM230, in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; **23**: 4084.
- Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Erion J, Srinivasan A, de Jong M, Reubi JC, Krenning EP: [177 -Lu-DOTAOTyr3] octreotate: comparison with [111 In-DTPA]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001; **28**: 1319-1325.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP: Radiolabeled somatostatin analog [177 -Lu-DOTAOTyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2754-2762.
- Lamberts SWJ, Hofland LJ, Nobels FRE: Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001; **22**: 309-339.
- Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M: Carcinoid tumors and fibrosis: an association with no explanation. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 2466-2478.
- Modlin IM, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; **79**: 813-829.
- Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusova M, Eick G: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 526-547.
- Moertel CG, Kvols LK, Rubin J: A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer* 1991; **67**: 33-36.
- Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PL, Foley R, Hikmat J, Britton KE, Jenkins PJ, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB: Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with [131 I]-meta-iodobenzylguanidine [(131 I-mIBG)]. *Clin Endocrinol* 2001; **55**: 47-60.
- O'Toole D, Hentic O, Corcos O, Ruzniewski P: Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; **80**(S1): 79-84.
- Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruzniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B: Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; **15**: 966-973.
- Prónai L, Rácz K, Tulassay Z: Az emésztőrendszer neuroendokrin daganatai. *Orv Hetil* 2002; **143**: 1081-1086.
- Sahin M, Kartal A, Belviranlı M, Yol S, Aksoy F, Ak M: Effects of octreotide (Sandostatin 201-995) on bile flow and bile components. *Dig Dis Sci* 1999; **44**: 181-185.
- Schupak KD, Wallner KE: The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **20**: 489-495.
- Sridhar KS, Holland JF, Brown JC, Cohen JM, Ohnuma T: Doxorubicin plus cisplatin in the treatment of apudomas. *Cancer* 1985; **55**: 2634-2637.
- Stuart K, Levy D, Anderson T, Axiotis CA, Dutcher JP, Eisenberg A, Erban JK, Benson AB, Eastern Cooperative Oncology Group: Phase II study of interferon gamma in malignant carcinoid tumors (E92992): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Invest New Drugs* 2004; **22**: 75-81.
- Tóth M, Prónai L, Németh AM, Rácz K, Tulassay Z: Carcinoid tumorok. *Orv Hetil* 2002; **143**: 1087-1092.
- Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, de Jong FH, Christiansen A, Kam BL, de Herder WW, Stridsberg M, Lindemans J, Ensing G, Krenning EP: Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [111 In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002; **32**: 110-122.
- Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Pagenelli G, Riva P: In- and Y-DOTA-Ianreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002; **32**: 148-155.
- Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Müller-Brand J: The clinical value of [90 Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90 Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001; **12**: 941-945.
- Weckbecker G, Briner U, Lewis I, Bruns C: SOM230: A new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rat, primates and dogs. *Endocrinology* 2002; **143**: 4123-4130.

29. **Welin SV, Janson ET, Sundin A, Stridsberg M, Lavenius E, Granberg D, Skogseid B, Öberg K, Eriksson BK:** High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: 107-112.
30. **Wymenga A, de Vries E, Leijnsma M, Kema IP, Kleibeuker JH:** Effects of ondansetron on gastrointestinal symptoms in carcinoid syndrome. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 1293-1294.
31. **Yao JC, Ng C, Hoff PM, Phan AT, Hess K, Chen H, Wang X, Abbruzzese JL, Ajani JA:** Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005; **23(16S)**: 309s.
32. **Yao JC:** Molecular targeted chemotherapy for carcinoid and islet cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; **21**: 163-172.

Levelezési cím: Dr. Igaz Péter
SE ÁOK II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: igapet@bel2.sote.hu

A FÉRFI FOGAMZÁSGÁTLÁS HORMONÁLIS LEHETŐSÉGEI

Dr. Igaz Péter,⁽¹⁾ Dr. Rác Károly,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

(1) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) MTA-SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A férfi hormonális fogamzásgátlás kérdése több éve intenzív kutatások tárgya, bár a széleskörű tapasztalatok még hiányoznak. A férfiak hormonális fogamzásgátlásának feltétele, hogy a gyógyszer a férfi nemi jelleget, vágyat, a potentia coeundit ne érintse, ugyanakkor a fogantatás esélyét minimumra csökkentse úgy, hogy a gyógyszeres kezelés elhagyása után rövid időn belül a fogamzóképeség visszatérjen. Számos gyógyszeres lehetőség közül több a gyakorlatban is megfelelőnek tűnhet. A hormonális módszerek a hypothalamo-hypophysealis-gonád rendszer negatív visszacsatolós szabályozását kihasználva gátolják a spermiogenezist. A szóba jövő gyógyszerek a tesztoszteron és származékai, progesztagének, ill. gonadotrop-releasing hormon antagonisták, amelyekkel különböző kombinációkban több reményt keltő eredmény született. A cél az azoospermia/oligozoospermia elérése, ugyanis a hatékony fogamzásgátláshoz 1 millió/ml alatti spermiumkoncentráció elérése szükséges. E rövid összefoglaló tanulmányban a szerzők a hormonális fogamzásgátlás főbb módszereit és hatékonyságát tárgyalják.

Kulcsszavak: férfi fogamzásgátlás, hormon, azoospermia, tesztoszteron, progesztagén, GnRH-antagonista

Igaz P, Rác K, Tulassay Zs: POSSIBILITIES OF MALE HORMONAL CONTRACEPTION

SUMMARY: Male hormonal contraception has been the subject of intensive investigation for many years, however, it has not yet been introduced to routine clinical practice. An efficient male hormonal contraceptive regimen should not influence secondary masculine characteristics, libido and potentia coeundi, but it should reduce the chance of conception to the minimum, and shortly after its withdrawal fertility should return. The application of many different drugs was considered, among which several appear to be suitable for routine use. Hormonal methods inhibit spermiogenesis by exploiting the negative feedback regulation of the hypothalamo-pituitary-gonadal system. Suitable drugs include testosterone and its derivatives, progestagens and gonadotropin releasing hormone antagonists, which have already been shown to be effective in several trials. The therapeutic goal is the achievement of azoospermia/oligozoospermia, as for an efficient contraception a spermium concentration below 1 million/ml is necessary. Here, in this brief review, the authors discuss the major methods and efficiency of male hormonal contraception.

Key words: male contraception, hormone, azoospermia, testosterone, progestagen, GnRH-antagonist

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 384–388.

Rövidítések

FSH: follikululus stimuláló hormon; **GnRH:** gonadotrop releasing hormon; **LH:** luteinizáló hormon; **MENT:** 7 α -metil-19-nortesztoszteron; **STD:** szexuálisan átvitt betegség (sexually transmitted disease)

A férfiak hormonális fogamzásgátlásának kérdése régóta intenzív kutatások tárgya. Manapság a gyógyszeres fogamzásgátlás szinte kizárólag nőkben valósul meg, bár a férfiak gyógyszeres fogamzásgátlása komoly alternatívát jelenthet. Erre az igényre utal, hogy világszerte a párok kb. harmada nem gyógyszeres férfi fogamzásgátló módszert használ.¹⁹ Férfiakban a fogamzásgátlás jelenleg a coitus interruptus, coitus reservatus, ill. az óvszer használatában, valamint a vas deferentst érintő műtéti megoldások alkalmazásában merül ki. A férfiak hormonális fogamzásgátlásá-

nak feltétele, hogy a gyógyszer a férfi nemi jelleget, vágyat, a potentia coeundit ne érintse, ugyanakkor a fogantatás esélyét minimumra csökkentse úgy, hogy a gyógyszeres kezelés elhagyása után rövid időn belül a fogamzóképeség visszatérjen. Számos gyógyszeres kezelés merül fel, amelyek közül több a gyakorlatban is megfelelőnek tűnhet rutinszerű alkalmazásra is.¹⁸

Több felmérés szerint a férfiak gyógyszeres fogamzásgátlását széles körben elfogadnák, ill. komoly igény lenne rá.¹⁹ A nők is elfogadnák partnerük gyógyszeres fogamzásgátlását.⁹

Ismertek nem hormonális alapú gyógyszeres fogamzásgátló módszerek férfiak részére, amelyek egy része távol-keleti természetgyógyászati megfigyeléseken alapul. Ezek rutinszerű alkalmazása azonban nem terjedt el, ill. egyes hatóanyagok (pl. a gyapotból kivont gossypol) komoly mellékhatásokat (hypokalaemia, paralysis) okozhatnak és végleges meddséggel járhatnak.¹⁸ További utat jelenthet a spermiumok, ill. spermiogenezisben szereplő egyéb fontos fehérjék elleni immunválasz kialakítása, de egyelőre ez is csak kísérleti formában érhető el.¹⁵ Hatékony módszer lehet a spermium specifikus ioncsatornáinak gátlása, ugyanis a spermiumok membránjában más szerveken, ill. sejteken elő nem forduló ioncsatornák találhatók, ami specifikus és mellékhatásoktól mentes fogamzásgátló módszer lehetőségét teremtheti meg.²⁸ A hypertonia kezelésében széleskörűen alkalmazott Ca-antagonista nifedipin a spermium-membrán Ca-csatornájának gátlásával reverzibilis fogamzásgátló hatású.¹⁵ A spermium membránjára ható egyéb szóba jövő szerek a Gaucher-kór kezelésére kifejlesztett glikoszfinfolipid-metabolizmust befolyásoló N-butil-dezoxinojirimicin (Zavesca) és az antiprogeszteron hatású mifepriston, de ezeket még csak kísérleti állatmodellekben próbálták ki.¹⁵

Valamennyi hormonális fogamzásgátló módszer közös jellemzője, hogy célja az agyalapi mirigyben a gonadotrop hormonok (follikulusstimuláló hormon [FSH], luteinizáló hormon [LH]) elválasztásának gátlása. Ennek leglogikusabb módja a hypothalamus-hypophysis-gonád tengely negatív visszacsatolós (feedback) szabályozásának kihasználása, vagyis kívülről adott szexuáliszteroidok (ösztrogének, progeszteron, androgének) révén (1. ábra). A transzsexuális egyének kezelésétől eltekintve a másodlagos nemi jellegek megőrzése céljából természetesen csak izohormonális gátlás jöhet szóba, tehát nőkben ösztrogének, férfiakban androgének alkalmazásával. Kiegészítő kezelésként progesztagének férfiakban is alkalmazhatók, ugyanis ezek hatékonyan gátolják a hypophysealis gonadotropinválasztást, és nincs feminizáló hatásuk. Fogamzásgátlást a hypothalamus-hypophysis-gonád rendszer más pontján beavatkozva is el lehet érni, ha a hypophysis gonadotrop hormonjainak elválasztását serkentő GnRH (gonadotropin releasing hormone) elválasztását gátoljuk.¹⁵

Míg a hatékony női hormonális fogamzásgátlás (ovulációgátlás) eléréséhez nem szükséges teljes hormonális szuppresszió, a spermiogenezis gátlásához az endogén hormontermelés teljes gátlása szükséges. A spermiogenezis kb. 70 napig tart, ezért a fogamzásgátlás kifejlődéséhez férfiakban a kezelés megkezdését követően legalább két-három hónapra van szükség. A hatékony férfi fogamzásgátlás eléréséhez a spermiumkoncentráció 1 millió/ml (súlyos oligozoospermia) alá csökkenése szükséges. 1 millió/ml alatti spermiumkoncentráció esetén a terhesség esélye

évente kb. 1%, ami a női hormonális fogamzásgátlás hatékonyságához hasonló.¹

Három fő hormonális módszer áll rendelkezésre férfiakban:

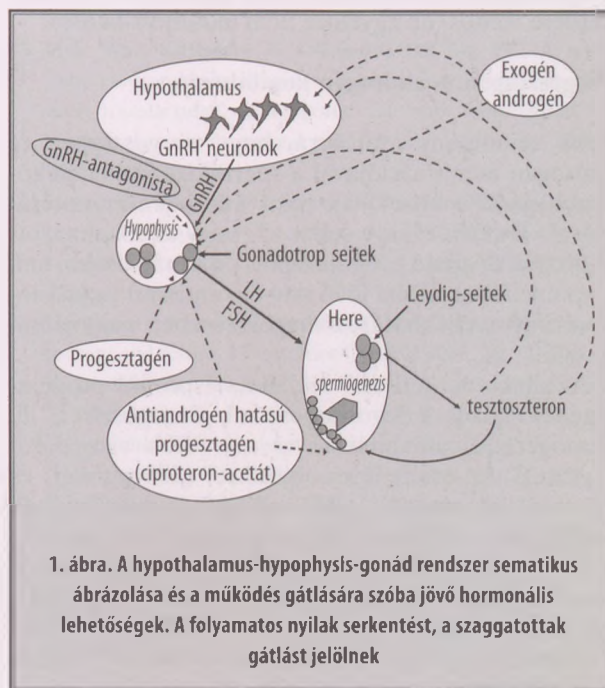
1. a tesztoszteron-monoterápia,
2. progesztagén + tesztoszteron, ill.
3. GnRH-antagonista + tesztoszteron kombináció.

Míg az 1. módszer élettani alapját a tesztoszteronnak az LH és GnRH elválasztását gátló hatása képezi, a 2. és 3. esetben a szintetikus progesztagén, ill. a GnRH-antagonista gátolja az LH és FSH elválasztását, ezért a másodlagos nemi jelleg fenntartásához e két utóbbi esetben tesztoszteronpótlás szükséges (1. ábra). A fogamzásgátlás hatékonyságát etnikai különbségek jelentősen befolyásolják; az ázsiai férfiak fogamzásgátlása általában kisebb hormonadagot igényel és a hatékony fogamzásgátlás aránya nagyobb, mint kaukázusi, ill. afrikai származású férfiak esetében.¹ A szerzők a szóba jövő hormonális kezelések főbb jellemzőit és hatékonyságukat foglalják össze.

A tesztoszteron és származékai monoterápiában

Elsőként a tesztoszteron-enantáttal végeztek klinikai vizsgálatokat. 200 mg/hét dózisban alkalmazva biztonságos és teljesen visszafordítható kezelésnek bizonyult kb. 97%-os hatékonysággal, ugyanakkor az alanyok egy részében nem sikerült súlyos oligozoospermiait elérni. Komoly hátránya a hetenkénti intramuszkuláris injekciós alkalmazás; ezzel magyarázható, hogy az alanyok 12%-a elhagyta a kezelést.¹

A tesztoszteron-undekanoát a tesztoszteron-enantáttól eltérően depot készítmény formájában is ren-



delkezésre áll, ami 3 havonta intramuszkuláris injekciós alkalmazását teszi lehetővé. Egy Kínában végzett vizsgálat során 32 egészséges fiatal férfit vizsgáltak két vizsgálati csoportban. A havi 500 mg tesztoszteron-undekanoát im. injekciós kezelésben részesülő csoportban 92%-os, míg az 1000 mg kezelésben részesülő csoportban 100%-os hatékonyságot észleltek. Lényeges mellékhatást nem tapasztaltak, bár a vizsgálatot csak néhány hónapig folytatták.²⁷ Később egy nagyobb, multicentrikus tanulmányban 95%-os hatékonyságról számoltak be.¹⁰ Ezzel szemben egy német vizsgálatban, hathetente adott 1000 mg tesztoszteron-undekanoát csak 57%-ban eredményezett azoospermiát és a vizsgált 14 férfiből kétfőben egyáltalán nem volt hatékony, ami a populációs különbségek fontosságát támasztja alá.¹⁶

Egy újabb tesztoszteronszármazék, a 7 α -metil-19-nortesztoszteron (MENT) előnye a többi tesztoszteronszármazékkal szemben, hogy a 7 α -metiláció gátolja az 5 α -redukciót, miáltal nem képződik dihidrotesztoszteron. A dihidrotesztoszteron a prostata-hyperplasia és a kopaszodás fő mediátora, így e mellékhatások tekintetében a MENT kedvezőbb lehet. Bőr alá ültethető MENT-implantátumok segítségével az esetek 73%-ában sikerült azoospermiát elérni.²⁶

A monoterápiában alkalmazott tesztoszteronkezelés fő mellékhatásai közé a testsúlynövekedés, acnék, fokozódó bőrszírosodás, növekvő hematokrit és LDL-koleszterin-szint, ill. csökkenő HDL-koleszterin-szint és hereméret-csökkenés tartoznak. Valamennyi felsorolt mellékhatás visszafordítható. A tesztoszteron a véralvadást is befolyásolhatja, de az eddigi – kevés számú tanulmány – elsősorban kedvező, antitrombotikus hatásra utal.²⁹ A potenciálisan szöba jövő kardiavaszkuláris kockázat és a prostatára kifejtett hatások kérdése fontos, de egyelőre nem eldöntött kérdés.

Progesztagén + androgén kombináció

Több tanulmány utal arra, hogy progesztagén és androgén kombinációjával a spermiogenezis hatékonyabb gátlása érhető el, mint androgén-monoterápiával. További előnye lehet az, hogy az alkalmazott androgén dózisa a monoterápiás dózishoz képest kisebb, ami a potenciálisan szöba jövő szív-ér rendszeri és prostatát érintő mellékhatások megelőzésében nagy jelentőségű.

Az újabb és kedvező mellékhatásprofilú progesztagének közül a levonorgesztrel, dezogesztrel, ill. etonogesztrel alkalmazásával már több vizsgálatot végeztek. Az orális levonorgesztrel (500 μ g/nap) és tesztoszteron-enantát (100 mg/hét) kombinációban hatékonyan gátolta a spermiogenezist, sőt a gátlás gyorsabban kialakult és tartósabban fennmaradt, mint tesztoszteron-monoterápia esetén.⁴ Újabb adatok szerint a levonorgesztrel jóval kisebb dózisokban (31,25–62,5 μ g/nap),³ ill. implantátumok formájában is hatásos.¹²

A levonorgesztreltől mindössze egy metilcsoport hiányában különböző dezogesztrel (150 és 300 μ g/nap dózisban) szubkután tesztoszteronimplantátumokkal kombinálva mind ázsiai és afrikai, mind kaukázusi népeességben kb. 85%-os hatékonyságúnak bizonyult.^{2,17}

A dezogesztrel aktív metabolitját, az etonogesztrelt, implantátum formájában több vizsgálatban is tanulmányozták. 400 mg tesztoszteron-dekanoát 4 hetente im. injekció és 204 mg etonogesztrelt tartalmazó szubkután implantátum alkalmazása esetén 90%-ban érték el 1 millió/ml alatti spermiumkoncentrációt.⁷ A szubkután alkalmazás a HDL-koleszterin szintjét kevésbé csökkenti, ezért hosszú távon előnyösebb lehet.¹

A levonorgesztrelt és dezogesztrelt transzdermális tesztoszteron-készítményekkel kombinálva is vizsgálták. E kombinációk hatékonysága azonban az eddiegtől messze elmaradt.^{8,13} A transzdermális tesztoszteron további hátrányaként figyelmet érdemel az, hogy több súlyos virilizációt is leírtak olyan kisgyermekekben, akiknek édesapja tesztoszterontartalmú gélt használt.⁶

Az antiandrogén hatású progesztagén ciproteron-acetát is hatékony androgénnel együtt adagolva. Előnye, hogy az LH-FSH elválasztás csökkentése mellett a spermiogenezist közvetlenül is gátolja az androgének receptorhoz kapcsolódásának gátlása révén. Napi 50 és 100 mg dózisban heti 100 mg tesztoszteron-enantáttal kombinálva valamennyi vizsgált alanyban azoospermiát váltott ki.²⁰ Az androgének közvetlen spermiogenezist serkentő hatását támogatja az a megfigyelés, hogy androgén + ciproteron-acetát kombináció esetén az androgéndózis növelése a fogamzásgátlás hatékonyságát rontja.²¹

A depot készítmény formájában alkalmazható medroxiprogesztteron-acetát (150–300 mg im. 8 hetente – 3 havonta) alkalmazásával is kedvező tapasztalatokról számoltak be.^{11,24}

GnRH-antagonista + androgén kombináció

A GnRH-antagonista alkalmazásának előnye az, hogy az előbbi két kezelési módnál gyorsabban érhető el azoospermia, hátránya viszont a GnRH-antagonisták magas ára. Hátrányt jelent az is, hogy csak szubkután injekciós kiszerveelésben érhető el, ami széleskörű alkalmazásukat korlátozza.

A Nat-Glu GnRH-antagonista napi 10–20 mg dózisban kis adag (heti 25 mg) tesztoszteron-enantáttal kiegészítve az azoospermia kiváltására hatékonyan bizonyult.²² A Nat-Glu GnRH-antagonista és tesztoszteron-enantát által indukált azoospermia fenntartásához a tesztoszteron-enantát-monoterápia is elegendő.²³ Egy másik tanulmányban a cetrorelix GnRH-antagonista és nem aromatizálható androgén 19-nortesztoszteron hexloxfenilpropionát hatását vizsgálták. A kezelés 12. hetére valamennyi alany

azoospermiássá vált, de az azoospermia fenntartására a 19-nortesztozteron önmagában nem volt alkalmas.⁵ Egy újabb GnRH-antagonista, az acylin alkalmazásával is folynak vizsgálatok.¹⁴

Következtetések

A férfi hormonális fogamzásgátlás világszerte intenzív kutatások tárgya. Több hatékony módszer jön szóba, biztonságos alkalmazásukhoz azonban még számos vizsgálat elvégzése szükséges. Különösen fontos a kardiovaszkuláris kockázat és a prosztatára kifejtett hatásaik felmérése. Kérdésként merül fel az, hogy a széleskörű elterjedése hogyan befolyásolja a szexuális úton terjedő betegségekkel (STD) szembeni védekezést, hiszen a hatékony férfi fogamzásgátlás nyilvánvalóan az e betegségek ellen leghatékonyabb óvszeres fogamzásgátlás csökkenését vonná maga után. Vizsgálunk olyan anyagokat, amelyek a fogamzásgátlás és az STD megelőzésének követelményét egyszerre teljesíthetik, de ez a fejlesztés még gyermekcipőben jár. A bevezetőben említett – toxicitása és maradandó meddőséget okozó hatása miatt széleskörű alkalmazásra nem alkalmas – gossypol pl. antimikrobiális hatású.¹⁵

A férfi hormonális fogamzásgátlás hatékonyságában észlelt interindividuális, ill. etnikai különbségek oka sem ismert. Ezek hátterében molekuláris genetikai eltérések bizonyára szerepet játszanak, pl. az androgénreceptor-gén CAG repeatjeinek száma befolyásolhatja az azoospermia kialakulásának esélyét.²⁵

Minden bizonnyal a több támadáspontú kezelések képviselik a jövő útját, amelyekkel kisebb dózisban, a mellékhatások esélyét csökkentve nyílhat hatékony fogamzásgátlásra lehetőség, de a széleskörű alkalmazás lehetőségeinek felmérésére még hosszú távú tanulmányok szükségesek.

Irodalom

1. **Amory JK:** Contraceptive developments for men. *Drugs Today* 2007; **43:** 179-192.
2. **Anderson RA, van der Spuy ZM, Dada OA, Tregoning SK, Zinn PM, Adeniji OA, Fakoya TA, Smith KB, Baird DT:** Investigation of hormonal male contraception in African men: suppression of spermatogenesis by oral desogestrel with depot testosterone. *Hum Reprod* 2002; **17:** 2869-2877.
3. **Anawalt BD, Amory JK, Herbst KL, Coviella AD, Page ST, Bremner WJ, Matsumoto AM:** Intramuscular testosterone enanthate plus very low dosage oral levonorgestrel suppresses spermatogenesis without causing weight gain in normal young men: a randomized clinical trial. *J Androl* 2005; **26:** 405-413.
4. **Bebb RA, Anawalt BD, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM:** Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81:** 757-762.
5. **Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, von Eckardstein S, Nieschlag E:** Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Hum Reprod* 2001; **16:** 2570-2577.
6. **Brachet C, Vermeulen J, Heinrichs C:** Children's virilization and the use of a testosterone gel by their fathers. *Eur J Pediatr* 2005; **164:** 646-647.
7. **Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, Zitzmann M, Hay CJ, Apter D, Anderson RA, Bremner WJ, Pollanen P, Nieschlag E, Wu FC, Kersemaekers WM:** A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. *Hum Reprod* 2006; **21:** 285-294.
8. **Büchter D, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Kamischke A, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E:** Clinical trial of transdermal testosterone and oral levonorgestrel for male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84:** 1244-1249.
9. **Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, van der Spuy Z, Cheng L, Ho PC, Anderson RA:** Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod* 2000; **15:** 646-649.
10. **Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, Huang MK, Huang ZJ, Zhang GY:** A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 562-568.
11. **Gu YQ, Tong JS, Ma DZ, Wang XH, Yuan D, Tang WH, Bremner WJ:** Male hormonal contraception: effects of injections of testosterone undecanoate and depot medroxyprogesterone acetate at eight-week intervals in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 2254-2262.
12. **Gui YL, He CH, Amory JK, Bremner WJ, Zheng EX, Yang J, Yang PJ, Gao ES:** Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in Chinese men. *J Androl* 2004; **25:** 720-727.
13. **Hair WM, Kitteridge K, O'Connor DB, Wu FC:** A novel male contraceptive pill-patch combination: oral desogestrel and transdermal testosterone in the suppression of spermatogenesis in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86:** 5201-5209.
14. **Herbst KL, Anawalt BD, Amory JK, Bremner WJ:** Acyline: the first study in humans of a potent, new gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87:** 3215-3220.
15. **Herdiman J, Nakash A, Beedham T:** Male contraception: past, present and future. *J Obstetrics Gynecol* 2006; **26:** 721-727.
16. **Kamischke A, Venherm S, Plöger D, von Eckardstein S, Nieschlag E:** Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86:** 303-309.
17. **Kinniburgh D, Zhu H, Cheng L, Kicman AT, Baird DT, Anderson RA:** Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. *Hum Reprod* 2002; **17:** 1490-1501.
18. **Lye RJ, Sipilä P, Vernet P, Wagenfeld A:** Male contraception – a topic with many facets. *Mol Cell Endocrinol* 2004; **216:** 75-82.

19. **Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, van der Spuy Z, Smith KB, Glasier AF, Everington D, Baird DT:** Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparation. *Hum Reprod* 2000; **15**: 637-645.
20. **Merigiola MC, Bremner WJ, Paulsen CA, Valdiserri A, Incorvaia L, Motta R, Pavani A, Capelli M, Flamigni C:** A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 3018-3023.
21. **Merigiola MC, Costantino A, Bremner WJ, Morselli-Labate AM:** Higher testosterone dose impairs sperm suppression induced by a combined androgen-progestin regimen. *J Androl* 2002; **23**: 684-690.
22. **Pavlou SN, Brewer K, Farley MG, Lindner J, Bastias MC, Rogers BJ, Swift LL, Rivier JE, Vale WW, Conn PM:** Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induced reversible azoospermia without loss of libido. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**: 1360-1369.
23. **Swerdlow RS, Bagatell CJ, Wang C, Anawalt BD, Berman N, Steiner B, Bremner WJ:** Suppression of spermatogenesis in man induced by Nal-Glu gonadotropin releasing hormone antagonist and testosterone enanthate (TE) is maintained by TE alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 3527-3533.
24. **Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI, Handelsman DJ:** Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 4659-4667.
25. **von Eckardstein S, Schmidt A, Kamischke A, Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E:** CAG repeat length in the androgen receptor gene and gonadotrophin suppression influence the effectiveness of hormonal male contraception. *Clin Endocrinol* 2002; **57**: 647-655.
26. **von Eckardstein S, Noe G, Brache V, Nieschlag E, Croxatto H, Alvarez F, Moo-Young A, Sivin I, Kumar N, Small M, Sundaram K, International Committee for Contraception Research, The Population Council:** A clinical trial of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone implants for possible use as a long-acting contraceptive for men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 5232-5239.
27. **Zhang GY, Gu YG, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ:** A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 3642-3647.
28. **Zhang DI, Gopalakrishnan M:** Sperm ion channels: molecular targets for the next generation of contraceptive medicines? *J Androl* 2005; **26**: 643-653.
29. **Zitzmann M, Junker R, Kamischke A, Nieschlag E:** Contraceptive steroids influence the hemostatic activation state in healthy men. *J Androl* 2002; **23**: 503-511.

Levelezési cím: Dr. Igaz Péter
 SE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: igapet@bel2.sote.hu

HEMODIALÍZISSEL KEZELT BETEGEK (ALUL)TÁPLÁLTSÁGA, ANNAK RIZIKÓFAKTORAI ÉS KAPCSOLATUK A KARDIOVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEKSEL

Dr. Lócsey Lajos,⁽¹⁾ Dr. Borbás Béla,⁽¹⁾ Dr. Ménes István,⁽¹⁾ Dr. Kisgáti Márta,⁽²⁾ Dr. Dán Anikó,⁽²⁾
Dr. Szlanka Beatrix⁽¹⁾

Kenézy Gyula Kórház, Debrecen

(1) B. Braun Avitum 10. Dialízis Központ, I. Belosztály,

(2) Központi Laboratórium

ÖSSZEFOGLALÁS: A krónikus hemodialízissel kezelt betegekben gyakran társul alultápláltság, gyulladás és érelmeszesedés – MIA szindróma. A szerzők vizsgálatának célja a különböző metodikákkal összehasonlítani a kardiovaszkuláris rizikótényezőket és az alultápláltság megbecsülését a krónikus dialízis programban kezelt 65 nő (átlagéletkor 63,4±8,2 év) és 46 férfi (átlagéletkor 61,3±7,8 év) esetében. A megfelelő dialíziskezelés mellett a szérum transferrin szintjei <1,8 g/l alatt a nők 63,72, a férfiak 61,76%-ában voltak. A haematokrit <0,31 alatt a nők 6,89, a férfiak 14,7 %-ában volt. Az alacsonyabb mint <199 mg/l praealbumin koncentrációk a nők 18,97, a férfiak 29,11%-ában észleltünk. Hypalbuminaemia 15,52, ill. 29,11%-ban fordult elő. A HDL-cholesterin szintek kisebb mint <1,4 mmol/l a nők 77,9, a férfiak 41,8%-ában voltak. Hypertriglyceridaemiát a betegek 41,38, ill. 41,20%-ában találhattunk. A CRP koncentráció magasabb mint >8,5 mg/l a betegek 39,66, illetve 50,01 %-ában volt. Subjective global assessment (SGA) felmérés enyhe, mérsékelt alultápláltságot a nők 56,01, a férfiak 59,37%-ában mutatott ki, súlyos malnutrició (SGA-C) a betegek 20,01, illetve 9,38%-ában volt. A multifrekvenciás bioelektromos impedanciaelemzés jó korrelációt igazolt a csökkent praealbumin-, albumin-, transferrin-szintekkel, az emelkedett LBW, CRP és TBW paraméterekkel ($p < 0,01$). Az alultápláltság alacsony praealbumin, albumin, össz- és HDL-cholesterin, magas LDL és hypertriglyceridaemiával társult az emelkedett CRP koncentrációval.

Kulcsszavak: hemodializált beteg, alultápláltság, rizikó tényezők, bioimpedancia

Lócsey L, Borbás B, Ménes I, Kisgáti M, Dán A, Szlanka B: NUTRITIONAL ASSESSMENT IN HEMODIALYSIS PATIENTS, RISK FACTORS AND CONNECTION WITH CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

SUMMARY: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome) occurs frequently in chronic haemodialysis patients. The aim of the study was comparable investigation with different methods the cardiovascular risk and nutritional state in chronic dialysed patients 65 females (63.4±8.2 years) and 46 males (61.3±7.8 years). With adequate haemodialysis treatment serum transferrin levels were <1.8 g/l in 63.72% of female, and in 61.76% of male patients. The haematocrit was <0.31 in 6.9% of females and in 14.7% of males, praealbumin concentrations were <199 mg/l in 18.9% of females, and in 29.1% males, respectively. The prevalence of hypalbuminaemia was 15.5 and 29.1% (Female/Male). The HDL-cholesterol levels were lower than 1.4 mmol/l in 77.9% and 41.8% (F/M) of patients. Hypertriglyceridaemia can be found in 41.4 vs. 41.2% of pts. CRP concentrations were >8.5 mg/l in 39.7 vs. 50.0% of patients. Subjective global assessment (SGA) measured moderate malnutrition in 56% of female and in 59% of male patients, respectively. The multifrequency bioimpedance analysis presented good correlation with decreased praealbumin, albumin, transferrin levels, increased CRP and TBW parameters. Malnutrition associated with low praealbumin, albumin total and HDL cholesterol, high LDL, hypertriglyceridaemia, increased CRP concentration.

Key words: hemodialysis patients, malnutrition, risk factors, bioimpedance

Magy Belovr Arch. 2008; 61. 389–394.

A veseelégtelenség során a helytelen táplálkozás, a nem megfelelő diéta és a szövődmények alultápláltságához, malnutricióhoz vezethetnek. A több évig tartó dialízisprogramban a nem megfelelő fehérjebevitel, valamint a dialíziskezelések elégtelen volta

miatt alultápláltság alakulhat ki. A gyakori infekciós szövődmények az uraemiás anyagcsere zavarokkal együtt malnutriciót okozhatnak, ami fokozza az atherogenezist és a felgyorsult érelmeszesedéssel együtt kardiovaszkuláris szövődményekhez és azok progressz-

sziójához vezethet. A nem megfelelő mennyiségű és minőségű táplálkozás és az elégtelen energiabevitel a vezető okok, amelyek a járulékos tényezők mellett alultápláltságot okoznak a veseelégtelenség során.^{2-4,6,9,15-18} A veseoptóló kezelésben részesülők, a dializált betegek átlagéletkora egyre nő. A hosszú éveig, évtizedekig tartó krónikus betegség az uraemiás anyagcsere zavarral együtt elősegíti a malnutriciós állapot kialakulását.^{1,7,8,12,14,17,20} Közleményünkben krónikus hemodialízisprogramban kezelt betegek rizikófaktorai, tápláltsági állapotával, illetve kardiovaszkuláris szövődésével foglalkozunk. Összefüggéseket kerestünk a dialízissel kezelt betegek rizikófaktorai, tápláltsági foka és a cerebro- és kardiovaszkuláris szövődés, illetve azok progressiója között.

Betegek és módszerek

Prospektív vizsgálatunkat 111, krónikus hemodialízisprogramban rendszeresen kezelt betegen végeztük. A 65 nőbeteg átlagéletkora 63,4±12,8 (33–89) év, a 46 férfi betegé 61,3±10,7 (23–86) év volt. A nők közül 24 szenvedett 2-es típusú diabetes mellitusban, és 8 inzulindependens volt. A 18 diabeteses férfi beteg közül 10 kapott inzulinkezelést.

Az éhomi szérumból meghatároztuk a homocisztein (IMx immunoassay – FPIA), cisztatin C (turbidimetria – PETIA), az immun-

reaktív parathormon (iPTH – intakt parathormon – Elecsys), kollagén keresztkötés – I. típusú kollagén (Béta-Cross Laps Elecsys 1010/2010-Roche), oszteokalcin (N-MID Osteocalcin-Roche immunoassay), össz-koleszterin, triglicerid, HDL-, LDL-koleszterin koncentrációja mellett a vesefunkciós értékeket (kreatinin, karbamid nitrogén, húgysav), a prealbumin, albumin, hemoglobin szintjét, a transferrinszaturációt, a fibrinogén, C-reaktív protein (CRP) koncentrációját. Vizsgáltuk a HbA_{1c}-értékek mellett a vércukorszinteket is. Kiszámoltuk a LAP (lipidakkumulációs produktum) értékét, amely a szérumtriglicerid és a derékbőség szorzata. Meghatároztuk a testtömegindexet (BMI), bioelektromos impedanciavizsgálattal (BIA – multifrekvenciás elemzés In Body 720, Biospace, Dél-Korea) az optimálisnak vélt száraz testsúlyt, az extra- és intracelluláris folyadék- és zsírmennyiséget, és számítások alapján állapítottuk meg az optimális ultrafiltráció mértékét. Elvégeztük a szubjektív tápláltsági felmérést (Szubjektív Global Assessment – SGA) és összehasonlítottuk a laboratóriumi és bioelektromos impedanciaelemzés eredményeivel. A vérnyomást és a kardiális eseményeket CardioTens (Meditech-04) 24 órás vérnyomásmérő és EKG-készülékkel elemeztük.

A betegek heti három alkalommal 4–4,5 órás effektív dialízis-kezelésben részesültek. A dialízisekhez biokompatibilis, 1,6–1,8 m² felszínű polysulfon membránú kapilláris dializátort, bikarbonátos mosófolyadékot használtunk (HCO₃: 34, nátrium: 140, kálium: 2,00, kalcium: 1,50, magnézium: 0,65, glukóz: 6,50 mmol/l tartalommal). A single-pass rendszerű dialízisekben a vérátfolyás 250–350 ml/min, a mosófolyadék-átáramlás 500 ml/min volt. A transferrinszaturáció és a vastartalom alapján megfelelő parenterális vaspótlás mellett rekombináns eritropoetint (3000–9000 U/hét) adtunk szubkután a betegeknek úgy, hogy a hemoglobinszintjük 110 g/l koncentrációt érjen el, és a transferrinszaturációjuk haladja meg a 20%-ot.

A táplálkozásban só- (napi 1–3 g), kálium-, foszfor- (600 mg) és zsírszegény keretben, főleg esszenciális aminosavakban gazdag, 1,2 g/tskg fehérjetartalmú diétát rendeltünk, a maradék napi vizelet mennyiségét 600 ml-rel meghaladó összes folyadékbevitel mellett.

A diabeteses betegek HbA_{1c}-értéke 5,9–7,3% között volt a megfelelő diétával és kezelési módokkal. Háromhavonta ellenőriztük a dialíziskezelés hatékonyságát (Kt/V), valamint a protein katabolikus ráta (PCR) alakulását.

Eredmények

A diabetes mellitus (nők 36,9 a férfiak 39,1%-a) mellett gyakoriak voltak a kardiovaszkuláris szövődésű betegségek, mint a ritmuszavarok, angina stb. (nő/férfi: 56,1 és 60,1%), cerebrovaszkuláris, pl. stroke, TIA (nő/férfi: 4,6, ill. 8,7%) és a perifériás érszövődésű betegségek pl. dysbasiás panasz, fekély, gangraena stb. (nő/férfi: 3,1, ill. 9,8%). Az ischaemiás szívbetegséget a nők 42,1, míg a férfiak 48,9%-ában igazoltunk. A diabeteses érszövődésű betegségek miatt a férfiak között öt egyoldali és négy kétoldali alsóvégtag-amputálás, a nők csoportjában egy kétoldali és két egyoldali alsóvégtag-amputálás szerepelt a kórelőzményben.

A laboratóriumi eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze. A kis súlyú betegcsoportban volt a legalacsonyabb a szérum albumin-, transferrin-,

1. táblázat. A dializált betegek laboratóriumi leletei testtömegindex szerint csoportosítva

	Testtömegindex (kg/m ²)		
	<21	21,01–30,00	>30,01
BMI (kg/m ²)	19,8±2,10	24,60±1,78	35,20±2,18
Nem	Nő 14 Férfi 6	Nő 49 Férfi 41	Nő 13 Férfi 7
Szérumalbumin (g/l)	33,90±2,31	37,40±3,27	36,01±1,98
Transzferrin	1,63±0,36	2,31±0,29	1,89±0,17
Koleszterin (mM)	4,25±0,67	4,87±1,20	5,28±1,15
Triglicerid (mM)	1,56±0,27	2,31±0,58	3,85±0,93
CRP (mg/ml)	21,90±2,69	7,65±1,28	15,70±2,13
SGA	10,20±2,38	5,19±1,20	7,29±1,35
MNA	<17	18–22	>22
Kt/V	1,41±0,18	1,45±0,21	1,31±0,20
PCR	0,88±0,12	1,14±0,16	1,01±0,11
LAP cm × mmol/l	72,22±13,74	152,24±35,78	227,15±41,78
IDWG (kg)	>4% testsúly	2,50–4,00	>4,5
VFA (cm ²)	–28,01±42,59	48,25±21,37	79,36–165,01

CRP: C reaktív protein; SGA: Subjective Global Assessment; MNA: Mini Nutritional Assessment; PCR: Protein Catabolic Rate; LAP: Lipid Accumulation Product: háskörfogat – (65 vagy 78 cm) × szérumtriglicerid; IDWG: interdialitikus súlynövekedés; VFA: viscerális zsírfelszín.

A BMI <21 kg/m² és >30 kg/m² csoportok között szignifikáns eltérés van a szérumalbumin, össz-koleszterin-, triglicerid-, LAP- és VFA-értékekben (p<0,01)

koleszterinszintje és a fehérje katabolikus ráta (PCR). A lipidakkumulációs érték (LAP) szintén ebben az alcsoportban volt a legkisebb, hasonlóan a vizszerális zsírfelszínhez (VFA), ami negatív értékű volt az alultápláltság miatt, szemben az elhízott betegek nagy LAP- és VFA-értékeivel. A szérumbialbuminkoncentrációja a nők 19%-ában, míg a férfiak 29%-ában kisebb volt, mint 199 mg/l. A transzferrinértékek a nők 64%-ában, a férfiak 62%-ában voltak 1,99 g/l-nél kisebbek. A hematokrit 31%-nál csak a nők 7%-ában és a férfiak 15%-ában volt alacsonyabb.

A betegek jelentős hányadában nagyobb iPTH aktivitást mértünk, fokozott csontbontást jelző keresztkötésértékekkel. Ebben a csoportban a kollagén keresztkötés értéke lényegesen nagyobb volt a referenciaértéknél (férfiak: 585–854 ng/l, nők: 573–1008 ng/l), az oszteokalcinszint emelkedése mellett >250 ng/l (referenciartomány: férfiak 14–70, nők: 11–48 ng/l). E betegek részben vénás Calcijex (Abbott, heti 1–3 µg), és orális aktív D-vitamin-metabolit (1,25-dihidroxi-kolecalciferol, 1-alfacalcidol) kezelésben részesültek, a megfelelő kalciumbevitel mellett. A diabetes mellitusban szenvedők oszteokalcinszintje lényegesen kisebb volt, mint a magas iPTH-szintű, gyors csontátépítéssel-átépüléssel rendelkező betegeké. Az iPTH-koncentráció és az I. típusú kollagén keresztkötés értékek, valamint az oszteokalcinszintek között egyaránt pozitív korrelációt igazoltunk (2. táblázat). A fokozott csontbontású betegek 75%-ának kis BMI- (<20 kg/m²) értéke volt. A rossz compliance-ű betegek többsége hyperphosphataemiás volt.

A hyper- és dyslipidaemia inkább a trigliceridszintek emelkedésében nyilvánult meg. A hypertriglyceridaemia mellett csökkent HDL-koncentráció 87, illetve 83%-ban volt (<1,2 mmol/l), ezen belül a diabetes mellitusban szenvedők HDL-értékei zömmel 1,0 mmol/l-nél kisebbek voltak. Hypertriglyceridaemia mindkét nemből a betegek 41%-ában igazolódott. Emelkedett LDL/HDL arány (>3,5) is főleg diabetezzel társult.

A szérumbialbuminkoncentrációja az összes beteg 34%-ában kisebb volt, mint 199 mg/l. A betegek közel felében 40,1 g/l feletti szérumbialbuminszinteket mértünk, a 37,1 g/l alatti értékek főleg diabeteses, gyakori fertőzések szövődményekkel, valamint más krónikus betegségekben szenvedő betegekben voltak

(9%). A nőbetegek 29%-ában, míg a férfiak 41%-ában volt kisebb lymphocytarány-szám.

A C-reaktív protein szintje a betegek 52, illetve 41%-ában normális volt. Ezzel szemben a nők 14 és a férfiak 30%-ában 12,1 mg/l, míg 4 nő és 8 férfi esetében 30 mg/l feletti CRP-értékeket mértünk (3. táblázat). Ez utóbbi csoportban két férfi és egy nőbeteg tumoros, illetve krónikus senyvesztő betegségben szenved. A fibrinogénkoncentráció a nők 43%-ában, a férfiak felében haladta meg a 4,0 g/l értéket. A dialízisprogramban észlelt hyperhomocysteinaemia a cerebro- és kardiovaszkuláris szövődményekben szenvedők szérumban volt a legmagasabb, 27,30, illetve 29,40 µmol/l. A diabetes mellitusban szenvedők homociszteinértéke 21,50 és 23,40 µmol/l volt. A szérumbomocisztein és a cisztatin C koncentrációja között pozitív, lineáris korrelációt igazoltunk (r=0,2345, p<0,001).

Szignifikáns eltérést a kis (BMI <21 kg/m²) és nagy súlyú (BMI >30 kg/m²) betegek szérumban koleszterin-, triglicerid-, LAP- és VFA-értékei között találtunk (p<0,01).

A testtömegindex a nők 26, míg a férfiak 30%-ában volt kisebb, mint 21 kg/m². A nagy súlytöbbséggel – víztér-fogattal – rendelkező betegekben, ha az interdialitikus időben a testsúly több mint 4%-os gyarapodása következett be, az extracelluláris vízterek növekedtek, vízenyőjük jelentkezett a dialízis előtt. E betegekben non-dipper típusú hypertoniát, hypalbumin

2. táblázat. Összefüggések a szérumbialbuminreaktív parathormon (iPTH), I. típusú kollagén keresztkötés (béta-CTx) és oszteokalcin (OC) értékei (átlag±SD) között

	Kollagén keresztkötés (ng/ml)	Oszteokalcin (ng/ml)
Összes beteg (n=111)	1643,9±800,1	153,6±79,2
Calcijex kezelés aktív sHPT miatt (n=13)	1822,1±832,4	237,2±76,9
Diabetes mellitus alapbetegség (n=42)	1463,7±76,6	99,3±52,8

iPTH/béta-CTx korreláció: r=0,7266; p<0,001
iPTH/OC korreláció: r=0,4022; p<0,01

3. táblázat. A C-reaktív protein (CRP) eloszlása dializált betegekben

	<1	1,1–6,0	6,1–12,0	12,1<	30,0<
Nő (n=65)	52,3%	13,8%	20,1%	13,75%	4 beteg
Férfi (n=46)	41,4%	21,7%	6,5%	30,4%	8 beteg

A CRP-értékek az aktuális állapotot tükrözik, mely lényegesen változhat, koncentrációja növekedhet gyulladásos folyamatok, infekciók, akut ischaemiás folyamatok, malignus elváltozások jelentkezésekor. Megfelelő kezelésre akár normalizálódhatnak ezek a többszörösére emelkedett CRP-értékek

minaemiát, hyperlipidaemiát igazoltunk, mérsékelten emelkedett CRP-értékkel (<8,50 mg/l) és nagyobb fibrinogénszintekkel. A kis testsúlyú, de két dialízis közötti időben több kilogramm (3,50–5,50 kg) súly- és víztöbblettel dialízisre jövő betegek a nem együttműködő, valamilyen krónikus betegségben szenvedő, alultáplált betegcsoportot alkották, kifejezett CRP-emelkedéssel (12,0–30,0 mg/l). A dialízisprogramban a testsúlygyarapodás hátterében a túlzott folyadékfogyasztás következtében megnövekedett extracelluláris víztér áll, ami gyakran vizenyő formájában jelenik meg. Az extra- és intracelluláris folyadéktér hányadosa ekkor meghaladhatja az oedemás betegekben a $2,1 \pm 0,2$ értéket, míg az egészséges populációban ez csak $1,75 \pm 0,1$.

A multifrekvenciás BIA segítségével a betegek 18%-ában emelkedett obezitási indexet (növekedett zsírtömeget – Fat Body Weight), míg a betegek 29%-ában malnutriciós indexet – kifejezett testsúlyhiányt igazoltunk. A megnövekedett testtömeget a beteg „nedves”, vizenyős testsúlyában a dialízis előtti extracelluláris víztér gyarapodása okozta, a nők kis százalékában a zsírtömeg növekedése állt az optimálisnak vélt testsúlytól való eltérés hátterében. Összehasonlítva a BIA-elemzést az alultáplált, kis testsúlyú betegcsoport (4 férfi és 12 nő) és a dialízisprogramban kezelt betegek átlagértékeivel látható, hogy az ICV/ECV hányados, a teljes víztér és zsírmentes testsúly százalékos megoszlásának növekedése mellett lényegesen csökkent ($p < 0,01$) a zsírtérfogat, valamint a működő sejtömeg (BCM – body cell mass) mennyisége (4. táblázat).

4. táblázat. A bioelektromos impedancia (BIA) elemzésének eredményei

A. Az összes beteg adatai

	Férfi (n=45)	Nő (n=65)
ICV/ECV (%)	$1,77 \pm 0,07$	$1,81 \pm 0,09$
TBW (%)	$53,49 \pm 3,49$	$46,20 \pm 5,25$
F (%)	$22,88 \pm 5,04$	$33,12 \pm 7,66$
LBW (%)	$77,13 \pm 5,05$	$66,89 \pm 7,65$
BMI (kg/m ²)	$25,53 \pm 3,84$	$27,24 \pm 5,09$
BCM	$38,49 \pm 6,76$	$29,20 \pm 3,44$

B. Az alultáplált, kis testsúlyú betegek (SGA-C) értékei

	Férfi (n=4)	Nő (n=12)
ICV/ECV (%)	$1,87 \pm 0,11$	$1,85 \pm 0,10$
TBW (%)	$59,23 \pm 1,39$	$55,74 \pm 1,29$
F (%)	$17,85 \pm 1,79$	$19,42 \pm 2,28$
LBW (%)	$82,70 \pm 1,80$	$79,60 \pm 2,90$
BMI (kg/m ²)	<21,0	<21,0
BCM	$30,61 \pm 3,30$	$26,40 \pm 2,91$

ICV/ECV: intra/extra celluláris folyadéktérfogat; TBW: teljes test víz térfogata; F: zsírtérfogat, LBW: zsírtalanított – zsírmentes – testsúly; BMI: testtömegindex, BCM: body cell mass – működő sejtömeg

A nőbetegek közül 21-ben (32%) volt malnutricióra utaló tünet (ebből 18 nő rendszeresen vizenyőkkel, oedemásan jött dialízisre), a férfiak között 12-ben (26%) észleltünk alultápláltságra utaló eltéréseket. E betegek közül 11 jött dialíziskezeltésre rendszeresen nagyobb interdialitikus súlytöbblettel, oedemásan. A szubjektív tápláltsági felmérés (SGA) során enyhe, illetve mérsékelt alultápláltságot a nők 56%-ában, a férfiak 59%-ában, míg súlyos (SGA-C stádium) malnutriciót a nők 20%-ában és a férfiak 9%-ában észleltünk.

A Kt/V értékek alakulása szoros összefüggést mutatott a betegek kezelésének hatékonyságával, tápláltsági állapotukkal. Az alacsony Kt/V értékek hypalbuminaemiával, csökkent prealbumin- és hemoglobinkoncentrációval és kisebb, mint <1,0 g/tskg/nap fehérje katabolikus ráta (PCR) értékkel társult (5. és 6. táblázat). E betegekben a nem megfelelő fehérjebevitel mellett gyulladásos szövődeményeket, kiterjedt érelmeszesedést, gyakori kardiális történést (ritmuszavar, silent ischaemia stb.), valamint centralis és perifériás érszövődeményeket lehetett igazolni.

Az alultápláltságra jellemző értékeket leginkább a dialízisprogram kezdetén észleltünk azokban a betegekben, akik nem jártak nefrológiai gondozóba és a veseptlő kezelést az elhanyagolt uraemiás toxikus állapot miatt sürgősséggel kellett elkezdeni. Emellett a senyvesztő, krónikus betegségben (pl. tbc.), szövődényes diabetes mellitusban (macro -, és microangiopathiás szövődények) és kardiális elégtelenségben

5. táblázat. A Kt/V értékek a hemodializált betegekben

Kt/V	Betegek	Férfi	Nő
<1,10	13	6	7
1,11–1,20	9	5	4
1,21–1,40	48	18	30
>1,41	41	17	24
Összesen	111	46	65

6. táblázat. A protein katabolikus ráta, a szérum hemoglobin- és albuminértéke

PCR g/tskg/nap (n)	HGB g/l (n)	Albumin g/l (n)
<0,80 (19)	<101 (9)	<38,0 (18)
<1,10 (31)	<120 (75)	<40,1 (21)
>1,11 (61)	>121 (27)	>40,2 (72)

PCR: protein katabolikus ráta; HGB: hemoglobin; n: betegszám
Az elfogadható (>0,80 g/tskg/nap) protein katabolikus ráta csak megfelelő táplálkozással (fehérje-, szénhidrát- és zsírbetittel) és adekvát dialíziskezeltéssel érhető el

szenvedő betegekben voltak legkifejezettebbek az alultápláltságra utaló tünetek és leletek. Ezen betegek mortalitása is nagyobb, mint a jól táplált és a fenti szövődményektől mentes csoporté.

Megbeszélés

Krónikus veseelégtelenségben, valamint a dialízis-program során a nem megfelelő tápláltság, illetve az elégtelen, nem hatékony kezelések a betegek alultápláltságához, malnutriciójához vezethetnek az uraemiás szindróma összes tüneteivel együtt. Nagy nefrológiai központok felmérései alapján a betegek jelentős százalékában (23–76%) alakulhat ki malnutrició.^{1,2,5,8,10,19} Ez nemcsak a kezelőszemélyzet nem megfelelő szakmai hozzáértése vagy a dialíziskezelés elégtelensége miatt jöhet létre, hanem a beteg adottságai, betegségének szövődményei, környezete is nagymértékben befolyásolhatja a tápláltsági állapotot.^{1,2,17–19}

Az előkészítetlen, sürgősséggel elkezdett vesepótló kezelések eseteiben, valamint az egyéb krónikus betegségben szenvedők között a leggyakoribb a rizikófaktorok nagy száma, az alultápláltsághoz vezető állapot megjelenése. E betegeket hamarabb, intenzívebben, gyakrabban kellene megfelelő hatékony dialíziskezelésben részesíteni, legalább heti négy, de még több alkalommal kezelni ahhoz, hogy a katabolizmust, illetve annak progresszióját mérsékelni tudjuk. Nem véletlen, hogy a megfelelő időben elkezdett szakorvosi (nefrológiai) gondozás jelentőségéről, valamint a naponta végzett hatékony dialízisekről szóló közlemények számolnak be a legjobb eredményekről, az alultápláltsági tényezők csökkenéséről, a malnutrició megelőzéséről, hosszú, többéves dialízisprogramban történt szövődménymentes túlélésről.^{2,6,15,16,22}

Az alultáplált, nem megfelelően kezelt betegek atherosclerosis felgyorsult, az uraemiás állapotban kimutatható immundeficiencia miatt hajlamosabbak a bakteriális, virális és gombás fertőzésekre. E betegek cerebro- és kardiovaszkuláris eltérései gyakoribbak, érelváltozásai súlyosabbak, és a már meglévő kardiális szövődmények is gyorsabb progressziót mutatnak. *Stenvinkel és mtsai* ezért is nevezték el MIA szindrómának ezt a tünetegyüttest, mely a malnutrition – alultápláltság, inflammation – gyulladás és atherosclerosis – érlemezésedés angol szavainak kezdőbetűiből adódik.^{18,19} Ezekben az esetekben a CRP- és homociszteinértékek is nagyobbak, kiterjedt az arteriosclerosis és gyakoribbak a változó kimenetű (centrális és perifériás) ér- és kardiális események.²¹ Más kutatók negatív korrelációt igazoltak a szérum prealbumin- és fibrinogénszintje, valamint az albumin- és CRP-értékek között.^{8,9} A bioimpedancia-vizsgálatok az alultáplált betegek működő teljes test sejtjöttömegtértékét (BCM – body cell mass) szignifikánsan csökkentenek találták (egészséges populáció: $3,89 \pm 1,31$ vs. $3,62 \pm 0,51$), emellett csökkent a zsírmentes súly (LBW – lean body weight) és relatíve

növekedett a beteg zsírtömege és térfogata az egészségesekhez viszonyítva.^{7,12,15,16,20}

Az alultáplált betegek (SGA-C) állapotát a kezelések megfelelő volta mellett a táplálkozás is nagymértékben befolyásolja. A nem megfelelő mennyiségű és minőségű fehérjebevitel, a túlzott szénhidrát- és zsírfogyasztás vezethet a betegek állapotának rosszabbodásához, alultápláltsághoz, a szövődmények kialakulásához, illetve azok súlyosbodásához.^{13,14,17}

Az általunk alkalmazott nem-invazív diagnosztikus módszerekkel igyekeztünk több irányból megközelíteni és felmérni betegeink alultápláltságának okait és követni tápláltsági állapotukat. A vizsgálati eredmények ismeretében mind a diétás, mind a dialíziskezelés hatékonyságának javítása érdekében egyéni diétás tanácsokkal és hatékonyabb kezelési módokkal próbáltuk javítani betegeink tápláltsági mutatóit, ezzel is csökkentve a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulását, illetve azok progresszióját.

Korábbi közleményünkben leírtuk, hogy a cerebro- és kardiovaszkuláris szövődményben szenvedők hyperhomocysteinaemiája kifejezettebb, mint a szövődménymentes dializált betegeké.¹¹ Nagy jelentőséget tulajdonítanak a kardiovaszkuláris szövődmények és a malnutrició kialakulásában a magas kalcium-foszfor szorzatnak, mely a hyperphosphataemia, valamint a nagy koncentrációjú iPTH hatás következménye.

A metasztatikus kalcifikáció kardiovaszkuláris megjelenésével és progressziójával (szívizomzatban és coronariákban EBCT-vel [elektron beam komputertomográf] kimutathatók az elmeszesedések!) elősegítik és fokozzák a kardiovaszkuláris események, illetve a szövődmények kialakulását. Mai ismereteink szerint aktív sejttevékenység eredménye lehet az ektópiás lágyszövet-meszesedés. Betegeink között is a szekunder hyperparathyreosisra jellemző, nagy iPTH-koncentráció társult gyakran csökkent BMI-értékkel ($<20,0$ kg/m²) és alultápláltsággal.

A cukorbetegség jelentős hányadában (36%) a csökkent albuminérték emelkedett víztérfogattal és BMI-értékkel ($>30,10$ kg/m²) társult. E betegek között is kimutatható volt a alacsony szérumprealbumin-, HDL-szint, a csökkent funkcionáló sejtjöttömég (BCM) nagyobb LDL/HDL hányadossal és hyperfibrinogenaemiával.

Összességében elmondhatjuk, hogy az általunk alkalmazott vizsgálatokkal több oldalról közelítettük meg a beteg (alul)tápláltsági állapotának leírását, meghatározását. Az alultápláltság a csökkent prealbumin-, albumin-, transferrin-, HDL-érték mellett hypertriglyceridaemia, nagy LDL/HDL hányados, emelkedett iPTH, fokozott csontbontási paraméterek társultak magas CRP- és LDL-szintekkel. A nagyobb teljes test víztérfogat, csökkent BCM igazolódott az SGA-C stádiumban levő, arteriosclerosisban, kardiovaszkuláris és gyakran jelentkező gyulladásos szövődményben szenvedő alultáplált betegekben. Talán gyakoribb

(heti 4–6), több óra időtartamú (5–8 órás) effektív, de lassú vízelvonással, ultrafiltrációval kombinált dialízis-kezelésekkel lehetne a méregtelenítések hatékonyságát (Kt/ V) növelni. Megfelelő összetételű (minőségi és mennyiségi) fehérjebevitellel, a 180 g szénhidrátot, több telítetlen zsírsavat és esszenciális aminosavat tartalmazó diétával javítani lehet a betegek tápláltsági állapotát. Fel kell hívni a betegek figyelmét a megfelelő kalóriaértékű (35–40 kcal/kg) táplálkozás, valamint a minél kisebb interdialitikus súly-, víztöbbletet eredményező folyadékbevitel fontosságára.

Irodalom

1. Bergström J: Nutrition and mortality in haemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; **6**: 1329-1341.
2. Bergström J, Lindholm B: Malnutrition, cardiac disease and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: 834-841.
3. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA: Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney International* 2002; **62**: 1054-1062.
4. Depner TA, Daugirdas JT: Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of haemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 780-785.
5. Fellström BC, Holdaas H, Jardine AG: Why do we need a statin trial in haemodialysis patients. *Kidney Intern* 2003; **84**(Suppl.): S 204- S 206.
6. Jansen MAM, Korevaar JC, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Kredit RT: Renal function and nutritional status at the start of chronic dialysis treatment. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 157-163.
7. Kaizu Y, Ohkawa S, Kumagai H: Muscle mass index in haemodialysis patients: a comparison of indices obtained by routine clinical examinations. *Nephrol Dial Transpl* 2002; **17**: 442-448.
8. Kaysen GA: Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients-how to measure and how to distinguish. *Nephrol Dial Transpl* 2000; **15**: 1521-1524.
9. Kaysen GA: The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1549-1557.
10. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG: Body weight-for-height relationships. predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney International* 1999; **56**: 1136-1148.
11. Lócsey L, Szegedi J, Dán A, Görögh S, Tóth E: Homocysteine and Cystatin C level changes in haemodialysed patients and connection with cerebro-, and cardio-vascular complications. *Acta Physiol Hung* 2001; **88**: 293-299.
12. Mancini A, Grandaliano G, Magarelli P, Allegretti A: Nutritional status in hemodialysis patients and bioimpedance vector analysis. *J Ren Nutr* 2003; **13**: 199-204.
13. McCann L: Subjective global assessment as it pertains to the nutritional status of dialysis patients. *Dialysis and Transplantation* 1996; **25**: 190-196.
14. Pablo AM, Izaga MA, Alday LA: Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr* 2003; **57**: 824-831.
15. Paskalev DN, Ikonov VChr, Hristosov KH, Decheva LY: Some medical aspects of nutritional therapy in elderly chronic renal failure patients. *Dialysis and Transplantation* 2002; **31**: 607-614.
16. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, Young EW: mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney International* 2002; **62**: 2238-2245.
17. Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA: Protein homeostasis in chronic hemodialysis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; **7**: 89-95.
18. Stenvinkel P: Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purification* 2001; **19**: 53-61.
19. Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, Lindholm B, Heimbürger O: A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transpl* 2002; **17**: 1266-1274.
20. Wiesholzer M, Harm F, Schuster K, Putz D, Neuhauser C, Fiedler F, Balcke P: Initial body mass indexes have contrary effects on change in body weight and mortality of patients on maintenance haemodialysis treatment. *J Ren Nutr* 2003; **13**: 174-185.
21. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Disease* 2000; **35**: 469-476.
22. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL et al.: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney International* 2000; **57**: S74-S81.

Levelezési cím: Dr. Lócsey Lajos
10. sz. B. Braun Avitum Dialízisközpont
4043 Debrecen, Bartók B. u. 2–26.

STERIL ÉS INFERTILIS NŐKBEN ÉSZLELT ANTITESTEK ÉS AUTOIMMUN KÓRKÉPEK

Dr. Kovács Mónika,⁽¹⁾ Dr. Farkas Anita,⁽¹⁾ Dr. Györkös Andrea,⁽¹⁾ Dr. Hartwig Marianna,⁽²⁾ Dr. Aleksza Magdolna,⁽³⁾ Dr. Tihanyi Marianna,⁽²⁾ Dr. Nagy Tatjana,⁽³⁾ Dr. Gasztonyi Beáta⁽¹⁾

Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg

(1) Belgyógyászati Osztály,

(2) Genetikai Laboratórium,

(3) Központi Laboratórium

ÖSSZEFOGLALÁS: A sterilitás és infertilitás háttérben különböző genetikai, endokrinológiai, nőgyógyászati, andrológiai és immunológiai tényezők állhatnak, azonban az esetek 10–20%-ában nincs kimutatható ok. A szerzők 2004–2007 között 65 nőbetegnél (steril/infertilis: 22/43) végeztek autoimmun betegségek irányában kivizsgálást. Az antikardiolipin antitest 20/65 (30,8%) (steril/infertilis: 6/14) esetben bizonyult kétszer pozitívnak: közöttük 12 betegnél primer, 8 betegnél pedig szekunder antifoszfolipid-szindrómát diagnosztizáltak. 14/65 (21,5%) (steril/infertilis: 1/13) nőbetegnél az antikardiolipin egy alkalommal volt pozitív. Esetükben a klinikai kép alapján négy betegnél merült fel primer, egynél szekunder antifoszfolipid-szindróma lehetősége. Antithyreoidea-peroxidáz antitest a vizsgált 45 (steril/infertilis: 13/32) nőből hatban volt kimutatható. Három betegnél szubklinikus hypothyreosisra is fény derült, négyenél egyúttal antifoszfolipid-szindróma is jelen volt. A követési időszakban antifoszfolipid-szindróma miatt acetilszalicilátot, kis molekulású heparint, szteroidot; autoimmun thyreoiditis okozta szubklinikus hypothyreosis miatt levothyroxint, illetőleg esetenként ezek kombinációját alkalmazták. Kezelt betegeknek az összesen 16 terhesség 7 esetben szülést, 3 esetben vetélést eredményezett, 6 graviditás pedig jelenleg is fennáll. Az eddigi vizsgálatok eredményei rávilágítanak arra, hogy a sterilitás/infertilitás háttérben álló autoantitestek, látens autoimmun kórképek felismerése mindenképpen figyelmet érdemel, mivel megfelelő kezeléssel a sterilitás/infertilitás egy része megszüntethető.

Kulcsszavak: sterilitás, infertilitás, antifoszfolipid-szindróma, thyreoiditis

Kovács M, Farkas A, Györkös A, Hartwig M, Aleksza M, Tihanyi M, Nagy T, Gasztonyi B: ANTIBODIES AND AUTOIMMUNE DISEASES PRESENT IN STERILE AND INFERTILE FEMALES

SUMMARY: Numerous causes could be in the background of the sterility and infertility, for example genetical, endocrinological, gynecological, andrological and immunological causes, but in 10-20% of them there aren't any reasons. The authors checked up 65 women (sterile/infertile: 22/43) in the direction of the autoimmune diseases from 2004 to 2007. The anticardiolipin antibody proved to be positive twice in 20/65 (30.77%) (sterile/infertile: 6/14) women: in 12 patients the primer and in 8 patients the secunder antiphospholipid syndrome was diagnosed. In 14/65 (21.54%) (sterile/infertile: 1/13) women the anticardiolipin antibody was positive once. Among them 4 primer and 1 secunder antiphospholipid syndrome were verified. The antithyreoidea-peroxidase antibody was examined in 45 (sterile/infertile: 13/32) patients and it was proved in 6 causes. 3 women had subclinical hypothyroidism as well, and 4 women suffered from antiphospholipid syndrome at the same time. In the follow up period the authors administered acetylsalicylic acid, low-molecular-weight heparin, corticosteroid in case of antiphospholipid syndrome and levothyroxin to subclinical hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis, or the combination of them in some cases. Sixteen pregnancies resulted in 7 childbirths and 3 abortions, as well as 6 pregnancies are going on. The results of these investigations draw attention that autoantibodies and latent autoimmune diseases in the background of the sterility/infertility are remarkable. The sterility/infertility can be discontinued with adequate therapy.

Key words: sterility, infertility, antiphospholipid syndrome, thyroiditis

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 395–399.

Rövidítések

AB: abortus; **aCl:** antikardiolipin antitest; **ANA:** antinukleáris antitest; **anti-dsDNA:** kettős-szálú DNS elleni antitest; **anti-Jo-1:** hisztidil-transzfer-RNS-szintetáz elleni antitest; **anti-TPO:** thyreoidea-peroxidáz elleni antitest; **aPL:** antifoszfolipid antitestek; **APS:** antifoszfolipid-szindróma; **ASA:** acetilszalicilát; **ENA-Profile:** extrahálható nukleáris

antigének elleni antitestek; **IgE**: immunglobulin-E; **IgG**: immunglobulin-G; **IgM**: immunglobulin-M; **h.**: terhességi hét; **IVF**: *in vitro* fertilizáció; **IVIG**: intravénás immunglobulin; **LA**: lupus antikoaguláns; **LMWH**: kis molekulásúlyú heparin; **SS-A**: háromkomponensű, nem hiszton fehérjék elleni antitest; **TSH**: thyreoideastimuláló hormon

Egy pár esetében akkor beszélhetünk primer sterilitásról, ha 2 éven belül nem következik be graviditás; míg szekunder sterilitásról akkor, ha egy korábbi kihordott terhességet 1-2 éven belül nem követ újabb. Infertilis pároknál a fogamzás bekövetkezik ugyan, de a terhesség(ek)ből nem születik élő vagy életképes magzat. A fogamzóképes párok 8–10%-a steril, 15–20%-a pedig infertilis. Mindkét kórforma hátterében különböző genetikai, hormonális, nőgyógyászati, andrológiai, immunológiai tényezők állhatnak, azonban az esetek mintegy 10–20%-ában nincs kimutatható ok.⁶ Munkánk során nőbetegek – más okkal nem magyarázható – sterilitása/infertilitása hátterében autoantitesteket és látens autoimmun betegségeket kerestünk; vizsgáltuk a szisztémás autoimmun betegségek közül az antifoszfolipid-szindróma (APS), illetőleg a szervspecifikus kórképek közül az autoimmun thyreoiditis jelenlétét. Ezen betegségek igazolásával és megfelelő kezelésével a sterilitás/infertilitás egy része megszüntethetővé válhat.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba három év alatt (2004. szeptember – 2007. szeptember) 65 nőt (átlagéletkor: 30,6±4 év) vontunk be. Közülük 20 (30,8%) primer, 2 (3,1%) szekunder sterilitásban, 43 (66,1%) infertilitásban szenvedett, valamennyiüknél a sterilitás/infertilitás hátterében egyéb ok kizárható volt, vagy már korábban korrigálásra került. Betegeinknél az anamnézis felvétele és a fizikális vizsgálat mellett az antinukleáris antitest (ANA) immunfluoreszcens (IF) módszerrel történő meghatározását, továbbá kettős szálú DNS elleni antitest (anti-dsDNA), antikardiolinin antitest (aCl), extrahálható nukleáris antigének elleni antitestek (ENA-Profile), thyreoidea-peroxidáz elleni antitest (anti-TPO) „enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) vizsgálatát végeztük el.

1. táblázat. Az antifoszfolipid-szindróma kritériumai

Klinikai kritériumok

1. Vaszkuláris thrombosisok
2. Terhességi morbiditás
 - foetus halála ≥1 alkalommal a terhesség 10. hetében vagy később
 - koraszülés ≥1 alkalommal a terhesség 34. hete előtt
 - vetélés ≥3 alkalommal a terhesség 10. hete előtt

Laboratóriumi kritériumok

1. IgG és/vagy IgM aCl antitest kétszeri pozitívítása közepes vagy magas titerben ≥6 hét különbséggel
2. Lupus antikoaguláns jelenléte a plazmában két alkalommal ≥6 hét különbséggel

Eredmények

ANA 17/65 (26,2%) (steril/infertilis: 4/13), anti-dsDNA 3/65 (4,6%) (steril/infertilis: 2/1) nőbe-

2. táblázat. Az aCl autoantitest kétszeri pozitívítását mutató betegek klinikai adatai

Körelőzmény	Autoantitest	Kezelés	Graviditás/ szülés
1 6. h. inkomplett AB 10. h. missed AB	–	ASA	2006-ban szülés
2 12. h. missed AB 2 sikertelen IVF	–	ASA + prednizolon	1. trimeszterben
3 4-5. h. és 8. h. missed AB	–	ASA	–
4 8. h. 2× és 10. h. AB	–	ASA	–
5 6. h. és 10. h. missed AB	–	ASA	8. h. AB
6 13. h. inkomplett AB 6-7. h. 2× missed AB	–	ASA + prednizolon	2007-ben szülés
7 6. h. és 10. h. AB	–	ASA + prednizolon	3. trimeszterben
8 11. h. missed AB 9. h. 2× missed AB	–	ASA	–
9 8. h. 2× AB	anti-TPO	ASA	–
10 8. h. 2× missed AB	Jo-1	–	–
11 5. h. 2× AB	ANA anti-TPO	ASA + levothyroxin	2007-ben szülés
12 8. h. és 6. h. AB (2×)	ANA	ASA + LMWH	3. trimeszterben
13 8. h. 2× AB	–	prednizolon	6. AB
14 6. h. és 8. h. AB (2×)	ANA	ASA	–
15 5 sikertelen IVF	–	ASA	–
16 5 sikertelen IVF	–	ASA	–
17 2 sikertelen IVF	anti-dsDNA	ASA	2006-ban szülés
18 4 sikertelen IVF	–	ASA	–
19 2 sikertelen IVF	ANA anti-TPO	ASA	–
20 2 sikertelen IVF 3 sikertelen inseminatio	ANA (2005) anti-TPO (2007)	ASA ASA + levothyroxin	2005-ben szülés 3. trimeszterben

AB: abortus; ANA: antinukleáris antitest; anti-dsDNA: kettős szálú DNS elleni antitest; anti-Jo-1: hisztidil-transzfer-RNS-szintetáz elleni antitest; anti-TPO: thyreoidea-peroxidáz elleni antitest; ASA: acetilszalicilát, h: terhességi hét; IVF: *in vitro* fertilizáció; LMWH: kis molekulásúlyú heparin

tegnél volt kimutatható, közülük egy betegnél volt egyidejűleg jelen mindkét autoantitest. Az ENA-k közül az SS-A és az anti-Jo-1 egy-egy infertilis nőbetegünkönél volt igazolható.

Az aCl kétszeri pozitivitása 20/65 (30,8%) (steril/infertilis: 6/14) esetben igazolódott. Nyolc infertilis nőnél a klinikum is egyértelműen alátámasztotta az APS diagnózist (1. táblázat), mivel társuló autoantitest nem volt kimutatható, ezért primer körképet véleményeztünk. Hat infertilis betegünkönél a klinikum még nem merítette ki az APS kritériumait (mivel őket már a tizedik gesztációs hét előtti második vetélést követően vizsgáltuk), további 6 betegünk pedig steril volt (melyet az APS kritériumrendszere nem tartalmaz). Ez utóbbi 12 nő közül négyenél primer APS, 8 esetben pedig a társuló autoantitest-pozitivitás (ANA, anti-TPO, anti-Jo-1) miatt szekunder APS lehetőségét vetettük fel (2. táblázat).

14/65 (21,54%) (steril/infertilis: 1/13) betegnél az aCl egyszer bizonyult pozitívnak. Közülük hét (steril/infertilis: 1/6) nőbetegnél az egyszeri pozitív aCl mellett az ANA is jelen volt. Mindössze egy beteg kórelőzménye teljesítette az APS terhességi morbiditási kritériumait, így ennél a betegnél szekunder APS fennállását valószínűsítettük. További hét infertilis nőbetegünkönél találtunk aCl egyszeri pozitívítást más társuló autoantitest nélkül, közülük négyen az APS klinikai kritériumait kimerítették, ami miatt a primer APS diagnózist esetükben nem vethettük el (3. táblázat).

Autoimmun thyreoiditis irányában anti-TPO-meghatározás történt, 6/45 (13,3%) (steril/infertilis: 2/4) esetben derült fény pozitívításra. Három (steril/infertilis: 1/2) betegünkönél az autoantitest jelenléte mellett szubklinikus hypothyreosis is igazolódott, ezért levothyroxin-szubsztitúció vált szükségessé. A hat beteg között egy primer és három szekunder APS-ás, további 1-1 beteg pedig ANA-, illetve SS-A-pozitív volt (4. táblázat).

3. táblázat. Az aCl autoantitest egyszeri pozitívítását mutató betegek klinikai adatai

Kórelőzmény	Autoantitest	Kezelés	Graviditás/szülés
1 8. h. és 6.h. missed AB	ANA	–	–
2 10. h. missed AB 12. h. missed AB	ANA	prednizolon	2007-ben szülés
3 8. h. és 7. h. missed AB	ANA	prednizolon	–
4 9. h. 2× missed AB	ANA	ASA + LMWH	3. trimeszterben
5 6. h. missed AB 5 sikertelen IVF	ANA	ASA + LMWH	–
6 7. h. missed AB 5. h. AB	ANA	ASA	–
7 primer steril	ANA	–	–
8 9. h. 2× missed AB 6. h. AB	–	–	–
9 6. h. és 7. h. AB	–	–	–
10 8. h. 2× missed AB	–	–	–
11 5. h. 2× AB 7. h. missed AB	–	–	–
12 4. h. és 10. h. missed AB	–	ASA	3. trimeszterben
13 9. h. 2× missed AB	–	ASA	2007-ben ikérszülés
14 7. h. 2× AB 12. h. AB	–	ASA	8. h. AB

AB: abortus; ANA: antinukleáris antitest; ASA: acetilszalicilát; h: terhességi hét; LMWH: kis molekulású heparin

A követési időszakban a primer APS kritériumait maradéktalanul kimerítő nyolc betegnél az acetilszalicilát (ASA) (100 mg/nap a terhesség 28. hetéig) monoterápia egy szülést és egy vetélést, ASA + prednizolon

4. táblázat. Az anti-TPO-pozitív betegek klinikai adatai

Kórelőzmény	Autoantitest	TSH	Kezelés	Graviditás/szülés
1 8. h. 2× AB	aCl 2×	norm.	ASA	–
2 9. h. és 11. h. missed AB	SS-A	↑	levothyroxin	–
3 5. h. 2× missed AB	ANA	↑	ASA + levothyroxin	2007-ben szülés
4 9. h. és 10. h. missed AB	aCl 2×	norm.	–	–
5 2 sikertelen IVF	ANA	norm.	ASA	–
6 2 sikertelen IVF 3 sikertelen inseminatio	aCl 2×	↑	ASA ASA + levothyroxin	2005-ben szülés 3. trimeszterben

AB: abortus; aCl: antikardiolipin antitest; ANA: antinukleáris antitest; ASA: acetilszalicilát; h: terhességi hét; SS-A: háromkomponensű; nem hiszton fehérjék elleni antitest; TSH: thyreoidestimuláló hormon

(20 mg/nap a terhesség 12. hetéig, majd fokozatosan elhagyva) egy szülést és két jelenleg is fennálló terhességet eredményezett. További négy primer APS (aCl kétszer pozitív, de a klinikai kritériumok nem teljesülnek) betegünk közül 3 ASA-kezelés mellett ez ideig még nem volt terhes, egy betegnél ASA-intolerancia miatt a szteroidot önmagában alkalmaztuk, így azonban az 1. trimeszterben vetélés következett be. A nyolc szekunder APS-ás betegnél ASA monoterápia két szülést eredményezett, ASA + LMWH (testsúly kg-ra adaptált fenntartó dózis napi egyszer) mellett jelenleg egy nő gravid (2. táblázat). További két betegünkél az ASA mellett levothyroxin- (25 µg/nap mindkettőjükénél euthyreosishoz vezetett) szubsztitúciót folytatva egyikük már szült, a másik nő jelenleg gravid (2. és 4. táblázat).

Azon 7 betegünk közül, akiknél az ANA és az aCl autoantitest egyszeri pozitivitása volt jelen, egy ASA + LMWH-t kapó nő jelenleg gravid. Egy másik – a klinikai kép alapján szekunder APS-ásnak tartott – betegünk szteroid kezelés mellett már szült (3. táblázat).

Három olyan betegünkél, akiknél csak az aCl antitest volt egy alkalommal kimutatható, szintén megkíséreltük az ASA-monoterápiát: egy nő szült (ikerterhesség), egy jelenleg gravid, egy viszont az 1. trimeszterben elvetélt (ez utóbbi 2 nőbetegnél a klinikum alapján primer APS lehetőségét vetettük fel) (3. táblázat).

Megbeszélés

A sikertelen gyermekvállalás hátterében gyakran autoantitestek, autoimmun kórképek állnak. Az esetek egy jelentős részében ezek nem kerülnek felismerésre, hiszen az érintett nőknek autoimmun betegségre utaló egyéb tünete rendszerint nincsen.

Az ANA előfordulása meglehetősen gyakori, mint egy 8–50%, mely főként infertilitás esetén van jelen. Ilyenkor kis dózisu szteroid- és ASA-kezelés a placentában zajló gyulladás megszüntetésével eredményes lehet.⁸ Az ANA rendszerint más autoantitestekkel – leginkább aCl-nel és ritkábban anti-dsDNA-val – együtt fordul elő. Az anti-dsDNA antitest irodalmi adatok alapján a habituális vetélők 2%-ában lehet jelen.⁸ Az ENA-k elleni autoantitestek közül az SS-A jelenléte, különösen, ha az emelkedett szérum-IgE-szinttel társul, vezethet vetéléshez.⁸

A szisztémás autoimmun betegségek közül egyedül az APS diagnosztikus kritériumai tartalmazzák a terhességi morbiditást (1. táblázat). A kritériumok között azonban csak a vetélés és a koraszülés szerepel, de a kórkép graviditással kapcsolatba hozható manifesztációi ennél sokkal szerteágzóbbak. Az APS okozhat preeclampsziát (18%), terhességi hipertenziót, magzati elhalást, retardációt (31%), koraszülést (43%), halvaszülést és végső soron sterilitást is.^{3,7,13} Az APS diagnózisának kimondásához egy klinikai és egy laboratóriumi kritérium együttes jelenléte van szükség. Ha nincs társuló autoimmun betegség, akkor primer APS-ről van szó; ha viszont más autoimmun

kórképpel együtt fordul elő, akkor szekunder APS a diagnózis.³ Az antifoszfolipid antitestek (aPl) – köztük a lupus antikoaguláns (LA) és az aCl – a foszfolipidekhez és a foszfolipidkötő fehérjékhez kötődve megakadályozzák azok véralvadás szabályozásában betöltött funkcióját, így gátolhatják például a β₂-glikoprotein I, protein C, protein S, protrombin, annexin V működését. Ezenkívül az aPl-ek aktiválják az endothelsejteket is, ami az arachidonsav-metabolitok, adhéziós molekulák és citokinek fokozott képződését vonja maga után, ezzel is fokozva a thrombosiskészséget.⁹ A terhességi morbiditásban az aPl-ek kóroki szerepe egyrészt a rendellenes méhlepény-működéssel (a decida spirális artériáinak akut atherosclerosis és fibrinoid necrosis következtében kialakult elzáródása), másrészt a trophoblastok hormontermelésének és inváziójának gátlása következtében kialakuló kóros placentációval magyarázható.^{2,8,12,13} Amennyiben a klinikai tünetek – a jelen esetben a sterilitás/infertilitás – alapján APS gyanúja merül fel, akkor el kell végezni két alkalommal legalább 6 hét különbséggel vagy az LA vagy az aCl IgG és/vagy IgM antitestek meghatározását. Csak infertilis nőknél vizsgálva az aCl autoantitest előfordulását 17,3%-nak találták, szemben a negatív terhességi anamnéziséű kontrollcsoport 4%-ával.⁷

Mivel a szerzett thrombophiliák közé tartozó APS rendszerint más okkal nem magyarázható, ismétlődő thromboemboliás megbetegedések kapcsán igazolódik, ezért ezeket a betegeket életük végéig antikoagulálni szükséges.³ Terhességben a kis dózisban (75–100 mg/nap) alkalmazott ASA a trombogén tromboxán képződésének gátlásával a vazodilatátor prosztaciklin-termelődés irányába tolja el a korábbi egyensúlyi állapotot; így járul hozzá a placenta spirális artériáinak nyitva tartásához.¹¹ Ezt – a gyógyszer patomechanizmusából adódó – jótékony hatást azonban cáfolja egy placebo-kontrollált vizsgálat, melyben nem találtak szignifikáns különbséget a 75 mg/nap dózisu ASA-val, illetve a placebóval kezelt APS-ás betegek között az élveszülés, a terhesség/szülés alatt fellépő komplikációk tekintetében.⁹ Azoknál az aPl antitesteket hordozó, ASA-val és/vagy heparinnal kezelt nőknél viszont – akiknél nem immunológiai okok miatt végeznek *in vitro* fertilizációt (IVF) – nagyobb számban jön létre megtermékenyülés, mint a nem kezelt aPl-szeronegatív nők esetében. Ezen megfigyelés alapján az aPl antitest hordozásától függetlenül – tehát szeronegatív nőkben is – IVF során 100 mg/nap dózisban ASA-kezelést alkalmazva jelentősen növekedettnek találták az ováriumok hiperstimulációra adott válaszát, az ováriumok és a méh vérátáramlását, továbbá a létrejött terhességek arányát.¹¹ Megoszlanak a vélemények abban, hogy az ASA önmagában vagy az ASA + heparin kezelés együtt effektívebb-e?^{2,5,10} Farquharson és munkatársai ugyanis nem találtak eredményesebbnek az ASA-nál (75 mg/nap) az ASA (75 mg/nap) + LMWH (5000 NE/nap) terápiát, ezért ez utóbbit csak az APS-ás nők azon kis hányadában javasolják,

akiknél az ASA egy korábbi graviditás kapcsán már ineffektívnek bizonyult.² Más vizsgálatok eredményei azonban APS-ás gravidákban a kis dózisú ASA + heparin együttadásával szignifikánsan jobb terhességi kimenetelt mutatnak,^{5,10,12} így ezt a kezelési formát tartják a leginkább elfogadottnak.^{3,8,12} Az ASA a terhesség harmadik trimeszterében már nem javasolt, ekkor az anya testsúlyához adaptált, fenntartó dózisú LMWH-monoterápia folytatása indokolt. A heparin-kezelés legfontosabb anyai szövödményei az osteoporosis és a thrombocytopenia, melyek lényegesen ritkábban fordulnak elő LMWH mellett, mint a nem frakcionált heparin alkalmazása esetén.³ Amennyiben az anya kórelőzményében thromboemboliás megbetegedés szerepel, akkor terápiás dózisú LMWH-kezelés szükséges a terhesség egész időtartama alatt.^{3,8}

Az ASA (81 mg/nap) + prednizolon (10 mg/nap) kifejezetten hatásosnak bizonyult mind az ANA és aPl együttesen pozitív, mind pedig az ANA-pozitivitás mellett észlelt aPl-negatív nőbetegek IVF-ja kapcsán.⁴ A szteroid azonban APS-ben nem alkalmas az aPl antitestek szérumszintjének a csökkentésére, ellenben fokozhatja az osteoporosis kialakulásának kockázatát. Antikoaguláns kezelés mellett történő alkalmazását főként szekunder APS-ben tartják indokoltnak.^{8,13}

Az intravénás immunglobulin (IVIG) sem bizonyult eredményesebbnek az ASA + LMWH kezelésnél az aPl antitestek okozta vetélésekben.^{12,14} Az IVIG adását súlyos kórelőzményi adatok (pl. cerebrovaszkuláris thromboembolia, eclampsia) vagy ASA és/vagy heparin alkalmazása mellett jelentkező ismétlődő vetélések esetén az antikoaguláns kezelés kiegészítéseként javasolják.^{12,13}

Autoimmun thyreoiditis normális pajzsmirigy-funkció esetén is lehet oka sterilitásnak/infertilitásnak. Az anti-TPO-pozitív terhesek rendszeres TSH-ellenőrzése fontos, ezekben az esetekben a TSH felső határa 2,5 mIU/l. Szubklinikus vagy manifeszt hypothyreosis esetén a levothyroxin pótlását el kell kezdeni már a terhességvállalást megelőzően.¹

Bár vizsgálatunk csak kis betegszámot ölel fel, eredményeink mégis rávilágítanak arra, hogy a sterilitás/infertilitás háttérben gyakran látens autoimmun betegségek állnak. Ezért fontosnak tartjuk a nőbetegek immunológiai kivizsgálását, hiszen az igazolt kórképek megfelelő kezelése a sterilitás/infertilitás megszűnését eredményezheti.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki a Zala Megyei Kórház Szülészeti-Nőgyógyászati osztályán dolgozó kollégáinknak betegek ellátásához nyújtott segítségükért.

Irodalom

1. **Balázs Cs:** Autoimmun endokrin betegségek. In: Czirják L (szerk.): Klinikai immunológia. 1st ed. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006; **259-261**.
2. **Farquharson RG, Quenby S, Greaves M:** Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: A Randomized, Controlled Trial of Treatment. *Obstet Gynecol* 2002; **100**: 408-413.
3. **Gergely P:** Antifoszfolipid szindróma. In: Czirják L (szerk.): Klinikai immunológia. 1st ed. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006; **156-161**.
4. **Hasegawa I, Yamamoto Y, Suzuki M, Murakawa H, Kurabayashi T, Takakuwa K, Tanaka K:** Prednisolone plus low-dose aspirin improves the implantatio rate in women with autoimmune conditions who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; **6**: 1044-1048.
5. **Kutteh WH:** Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **174**: 1584-1589.
6. **Lampé L, Papp Z:** Meddőség (sterilitás) és infertilitás. In: Lampé L, Papp Z (szerk.): Szülészeti-nőgyógyászat. 5th ed. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1992; **65-67**.
7. **Lockshin MD:** Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998; **7 (Suppl.2)**: 86-89.
8. **Pajor A:** Terhességi és nőgyógyászati immunológia. In: Czirják L (szerk.): Klinikai immunológia. 1st ed. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006; **398-403**.
9. **Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J:** Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlles trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **4**: 1008-1012.
10. **Rai R, Cohen H, Dave M, Regan I:** Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with ercurrent miscarriage associated with phorpholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 1997; **314**: 253-257
11. **Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E:** Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril* 1999; **5**: 825-829.
12. **Sullivan A, Branch DW:** Hogyan kezeljük az antifoszfolipid szindrómát terhességben? *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle* 2002; **3**: 159-167.
13. **Szodoray P, Bacskó Gy, Lakos G, Zeher M:** Kombinált terápia antifoszfolipid szindrómás beteg terhességében. *Orv Hetil* 2003; **144**: 2411-2413.
14. **Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G:** Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arth Rheum* 2003; **3**: 728-731.

Levelezési cím: Dr. Kovács Mónika

Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi út 1.

E-mail: monika.kovacs.dr@freemail.hu

A SZÉRUM INZULINSZERŰ NÖVEKEDÉSI FAKTOR-I (IGF-I) REFERENCIATARTOMÁNYÁNAK VIZSGÁLATA

Dr. Bekő Gabriella,⁽¹⁾ Dr. Krkos Károly,⁽²⁾ Dr. Rácz Károly,⁽³⁾ Dr. Patócs Attila,^(1,4) Dr. Tulassay Zsolt^(3,4)

(1) Semmelweis Egyetem, Központi Laboratórium (Pest), Budapest

(2) Laborexper Kft., Budapest

(3) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(4) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szérumban növekedési hormon (GH) és inzulinszerű növekedési faktor-I (IGF-I) szintjének vizsgálata nélkülözhetetlen eszköz a GH-IGF-I tengely működési zavarait okozó betegségek diagnosztikájában és a terápiás eljárások hatékonyságának nyomon követésében. Bár mindkét hormon vizsgálatára jól reprodukálható mérési eredményt adó gyári kiték állnak rendelkezésre, egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint különböző laboratóriumokban a szérumban GH és IGF-I mérési eredményei nagyon eltérőek, ami döntően a különböző laboratóriumokban használt módszerek eltérő referenciatartományával függ össze. A szerzők munkájukban a szérumban IGF-I-koncentrációjának meghatározására alkalmazott 4 gyári kitél (2 radioimmunoassay, 1 immunradiometriás és 1 kemilumineszcens assay) szerzett tapasztalataik elemzésével arra a kérdésre kerestek választ, hogy saját laboratóriumukban különböző módszerek használata befolyásolja-e a csökkent, normális vagy megnövekedett szérumban IGF-I-szinttel járó állapotok megítélését. Intra- és interassay variációs koefficiens vizsgálatokkal megerősítik, hogy a négyféle módszerrel nyert eredmények reprodukálhatósága megfelelő és a különböző módszerek a nagyon alacsonytól a nagyon emelkedett IGF-I-értékekig egymással megfelelően korreláló eredményeket adnak. Rámutatnak arra, hogy a négy vizsgált módszer korspecifikus referenciatartományában, különösen annak felső határát illetően jelentős különbségek észlelhetők. Különböző IGF-I-szinttel rendelkező 34 beteg (aktív és kezelésre inaktívvá vált acromegáliás, valamint humán GH-készítménnyel kezelt és nem kezelt GH-hiányos betegek) szérumban radioimmunoassay (IGFI-RIACT, Cis Bio International) és kemilumineszcens immunoassay (Liaison IGF-I, DiaSorin) módszerrel nyert IGF-I-eredmények összehasonlításával megállapítják, hogy a két módszer 29 betegben (85%) azonosan, 5 betegben (15%) pedig eltérően ítélte meg a módszerek korspecifikus referenciatartományához képest csökkent, normális vagy megnövekedett szérumban IGF-I-szintet. A szerzők valószínűnek tartják, hogy megfelelő számú hazai népességben a referenciatartomány meghatározása javíthatná a szérumban IGF-I-vizsgálat klinikai értékét, amihez azonban a hazai laboratóriumok összefogására és az alkalmazott módszerek egységesítésére lenne szükség.

Kulcsszavak: inzulinszerű növekedési faktor-I, növekedési hormon, referenciatartomány, acromegalia, növekedéshormon-hiány

Bekő G, Krkos K, Rácz K, Patócs A, Tulassay Zs: SIGNIFICANCE OF THE REFERENCE RANGE OF SERUM INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I MEASUREMENTS

SUMMARY: Serum growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) determinations are indispensable parameters for the clinical evaluation of disorders of the GH-IGF-I axis and for monitoring the efficacy of treatment modalities. Although currently available commercial kits provide excellent analytical reproducibility of the measured concentration of both hormones, a recent study indicated that the results of serum GH and IGF-I measurements may be considerably different in different laboratories, presumably due to differences in reference ranges of the various methods. The aim of this study was to evaluate whether determination of serum IGF-I level with four different commercially available methods (2 radioimmunoassays, 1 immunoradiometric and 1 chemiluminescent assay) could influence the evaluation of states with decreased, normal or increased serum IGF-I levels. Intra- and inter-assay coefficients of variation indicated that all results measured with either of the four methods were well reproducible and correlated well with each other in any range of serum IGF-I. However, considerable differences were found in the age-specific reference ranges of the four methods, especially in their upper limits. Comparison of serum IGF-I levels obtained by radioimmunoassay (IGFI-RIACT, Cis Bio International) and chemiluminescent assay (Liaison IGF-I, DiaSorin) in 34 patients including those with either active or treated acromegaly as well as treated or untreated GH deficiency showed that normal or increased IGF-I levels as compared to age-specific reference ranges were similarly evaluated by both methods in 29 patients (85%), whereas the two methods revealed different results in 5 patients (15%). The authors presume that determination of serum IGF-I reference range in Hungarian population may improve the clinical value of serum IGF-I measurements, which may be possibly attained with collaboration between different laboratories and with the use of the same method.

Az inzulinszerű növekedési faktor-I (IGF-I, szomatomedin C) 70 aminosavból álló polipeptid, mely szerkezetét tekintve hasonlít az inzulinhoz és az inzulinszerű növekedési faktor-II-höz. A vérben keringő IGF-I döntően a májban képződik, de növekedési hormon (GH) receptort expresszáló egyéb szövetek is termelik. A GH-IGF-I tengely szabályozását az 1. ábra illusztrálja. A hypothalamusból származó növekedési hormon releasing hormon (GHRH) serkenti, a szomatostatin pedig gátolja a hypophysis mellő lebenyéből a GH elválasztását. A GH serkenti a májban az IGF-I szintézist, de a hypothalamusra hatva a feed-back mechanizmuson keresztül önmaga képződését is szabályozza. A GH-hoz hasonlóan az IGF-I is gátolja a hypophysisben a GH-elválasztást és a hypothalamusra hatva részt vesz a GH-szekréció szabályozásában is.³

Az IGF-I a vérben elsősorban fehérjéhez kötött formában van jelen, a szabad forma az összes IGF-I mindössze 1%-a.¹ A legfontosabb kötőfehérjék az IGF-kötőfehérje 3 (IGFBP-3) és a savlabilis alegység.¹⁸

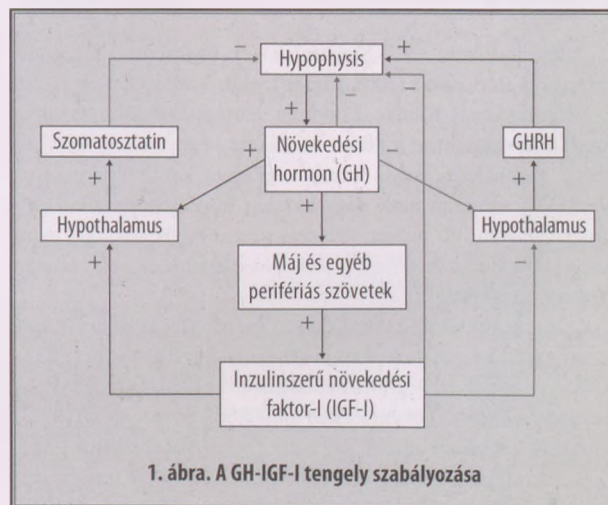
A pulzusszerű szekréció miatt a szérumszint GH-koncentrációja nagyon változékony, míg a szérumszint IGF-I a nap során kevésbé változik és jól tükrözi a napi teljes GH-termelést.¹⁶ A pulzusszerű szekréció jelentősen korlátozza a random szérumszint GH-vizsgálat klinikai diagnosztikai értékét. A túlzott GH-termelés következményeként kialakuló acromegalia diagnózisát az orális glukóztolerancia-teszt (OGTT) során mért szérumszint GH-koncentrációkra vagy ritkábban sorozatos szérumszint GH-mérésekre, míg a csökkent GH-termeléssel összefüggő GH-hiány szindróma diagnózisát stimulációs tesztekre alapozzuk.

A GH-IGF-I rendszer túlzott vagy csökkent aktivitásával járó betegségek diagnosztikájában, ill. a kezelés hatékonyságának ellenőrzésében a szérumszint IGF-I-vizsgálatnak is kiemelt szerepe van; alkalmazása nélkülözhetetlen pl. acromegaliás betegek követésében, a terápia hatékonyságának ellenőrzésében, továbbá GH-hiányos felnőttekben a humán GH-készítmények optimális adagjának megítélésében. A szérumszint IGF-I-vizsgálathoz képest az IGF-I-kötő fehérjék szérumszintjének vizsgálata kevésbé terjedt el a klinikai gyakorlatban, kiegészítő vizsgálatként elsősorban a GH-hiány diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában alkalmazták.^{1,6,9,10,11}

A szérumszint IGF-I-vizsgálat klinikai jelentőségéről a legtöbb tapasztalat acromegaliás betegekben végzett mérésekről áll rendelkezésünkre.^{5,12,15,17} Bár az acromegalia laboratóriumi diagnosztikájában nap-

jaink „gold standard” módszere az OGTT során a szérumszint GH-koncentrációk vizsgálata (a teszt során >1 µg/l szérumszint GH-koncentráció aktív acromegaliát bizonyít, míg <1 µg/l szérumszint GH-szint nagy valószínűséggel kizárja acromegalia lehetőségét), több tanulmány kimutatta, hogy a szérumszint IGF-I-vizsgálat is nagy érzékenységgel és fajlagossággal alkalmazható a betegség biokémiai kimutatására. Megfigyelték, hogy klinikailag aktív acromegaliában szenvedő betegeknél akár egyetlen szérumszint IGF-I-vizsgálat jól tükrözi a betegség aktivitását és súlyosságát.⁵ Acromegaliás betegekben a szérumszint IGF-I-koncentráció pozitív összefüggést mutat az ízületi fájdalom jelenlétével, ill. az éhomi és étkezés után 1 órával vizsgált vércukor-koncentrációkkal.⁷ A szérumszint IGF-I-vizsgálat komoly segítséget jelenthet azokban az esetekben is, amelyekben a szérumszint GH-mérés alapján az acromegalia diagnózisa nem egyértelmű; ezekben az esetekben a szérumszint IGF-I-vizsgálat javíthatja a betegség laboratóriumi diagnózisának hatékonyságát.¹² E tapasztalatok alapján egyes vizsgálatok a szérumszint IGF-I-vizsgálatot acromegaliában diagnosztikai értékűnek tekintik.¹⁶

A szérumszint IGF-I-vizsgálat alapvetően fontos eszköz acromegaliában szenvedő betegek ellenőrzésében és a kezelés hatékonyságának követésében.^{5,12,15,17} A betegség kezelésének biokémiai célja a szérumszint GH biztonságos (<2,5 µg/l), ill. a szérumszint IGF-I normális szintre csökkentése. Kimutatták, hogy a kezelésre normálisra csökkenő szérumszint IGF-I-koncentráció esetén javul a betegséggel együtt járó nagy morbiditás és mortalitás.¹⁷ Acromegaliás betegekben gyakoriak a kardiovaszkuláris szövődmények, melyek kialakulásában egyebek mellett az inzulinrezisztenciának és



1. ábra. A GH-IGF-I tengely szabályozása

megnövekedett vércukorszintnek is szerepe van. Az inzulinrezisztencia megítélésben a szérum-IGF-I-koncentráció prediktív értékű; az inzulin iránti érzékenység a referenciatartomány alsó harmadának megfelelő szérum-IGF-I-értékek esetén a legnagyobb.¹⁷

A szérum-IGF-I-vizsgálat iránti klinikai igény szükségessé tette a mérésre alkalmas laboratóriumi módszerek kidolgozását és folyamatos fejlesztését. Ennek eredményeként a kezdeti radioimmunoassay (RIA) módszerek mellett alternatív detektálást használó, automatizált mérésre alapozott módszereket is kifejlesztettek. Számos egyéb hormonnal szemben (mint pl. az adrenokortikotrop hormon vagy a parathormon) az IGF-I stabil molekula, a mintavétel nem igényel speciális eljárást és a minták tárolása sem befolyásolja lényegesen az eredményeket. Kimutatták, hogy az IGF-I-vizsgálatokkal nyert eredmények jól reprodukálhatók; ugyanazon egyénekből az első mintavételt követően néhány nappal^{14,8} vagy több hónappal⁶ megismételt mintavétel során jól egyező eredményeket kaptak. A jól reprodukálható mérési eredményt adó vizsgálómódszerek ellenére egy közelmúltban megjelent tanulmány eredményei mégis komoly agályokat vetettek fel a szérum-IGF-I- (és GH-) vizsgálat diagnosztikai megbízhatóságára vonatkozóan. A tanulmányban 23 angliai laboratóriumban használt hatféle módszerrel határozták meg ugyanazon szérummintában az IGF-I-koncentrációt, és a vizsgálatok eredménye a laboratóriumok 70%-ában megnövekedett, 30%-ában pedig normális IGF-I-koncentrációkat mutatott ki.¹⁶

Munkánkban a szérum-IGF-I-koncentráció meghatározására alkalmazott 4 gyári kittel (2 radioimmunoassay, 1 immunradiometriás és 1 kemilumineszcens assay) szerzett tapasztalataink elemzésével arra a kérdésre kerestünk választ, hogy saját laboratóriumunkban különböző módszerek használata befolyásolja-e a csökkent, normális vagy megnövekedett szérum-IGF-I-szinttel járó állapotok megítélését.

Betegek és módszerek

A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Központi Izotóplaboratóriumába (2008. január 1. előtt Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika Endokrin Izotóplaboratóriuma) szérum-IGF-I-vizsgálatra küldött mintákon végeztük. A betegek humán GH-készítménnyel kezelt vagy nem kezelt GH-hiányos gyermekek, valamint aktív vagy kezelést követően inaktívvá vált acromegáliában, ill. humán GH-készítménnyel kezelt vagy nem kezelt GH-hiányos felnőttek voltak. A vérvétel a reggeli órákban éhgyomorrra történt.

A szérum-IGF-I-vizsgálatra hosszú éveken keresztül a Nichols Institute által kifejlesztett immunradiometriás (IRMA) kitet (IGF-I IRMA) használtuk. A gyártó adatai alapján a módszerre 3,3–4,6% intraassay és 9,3–15,8% interassay variációs koefficiensek (CV%) jellemzők, a módszer első mérési határa 6 µg/l. Az alternatív mérési módszerek esetén lehetséges „hook hatás” ennél a módszernél nem tapasztalható.^{13,14} A Nichols Institute megszűnése miatt labo-

ratóriumunk is módszerváltásra kényszerült, ezért a kereskedelmi forgalomban kapható két IGF-I RIA kittel végeztünk vizsgálatokat (IGFI-RIACT, CIS Bio International és IGF-I-D-RIA-CT, BIOSOURCE²). Mindkét RIA I-125-el jelölt IGF-I alkalmazásán alapul. Negyedik módszerként a 2008-ban forgalomba került új, kemilumineszcens detektáláson alapuló kitet használtuk (DiaSorin IGF-I, Liaison). A gyártó adatai alapján a módszer intraassay CV-je 2,37–4,4%, interassay CV-je 3,7–7,5%. A módszerrel nagy IGF-I-koncentrációjú (akár 11 000 µg/l) mintákban sem jelentkezik kioltási hatás. A módszer analitikai érzékenysége <3 µg/l, funkcionális érzékenysége 15 µg/l.

Statisztikai feldolgozás

A különböző módszerekkel nyert szérum-IGF-I-eredmények összehasonlítására SPSS szofverrel Pearson és Spearman-korreláció számítást végeztünk.

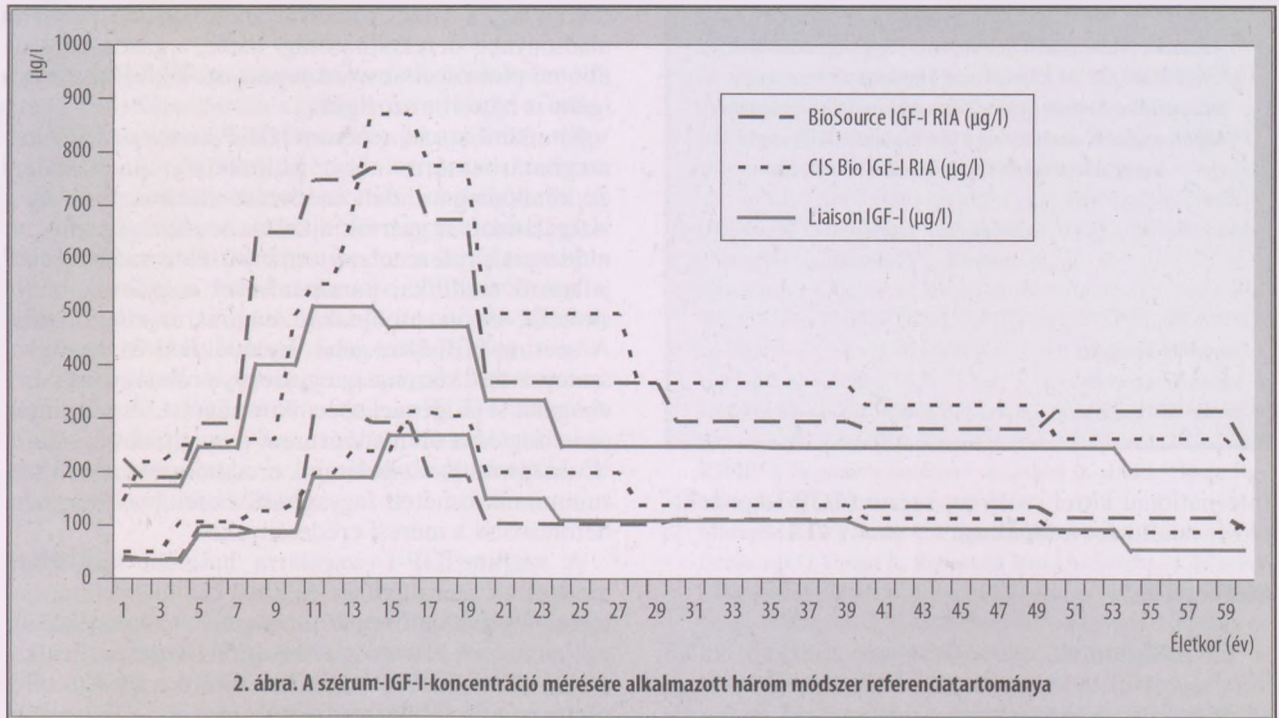
Eredmények

A vizsgálatunkban használt négy szérum-IGF-I-mérési módszer gyári referenciatartománya jelentős eltérést mutatott. A 2. ábra a jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható 3 különböző módszer gyártók által ajánlott referenciatartományát szemlélteti; az IGF-I-D-RIA-CT, BIOSOURCE és DiaSorin IGF-I, Liaison kit-ek esetében az ábrán bemutatott adatok férfiakra vonatkoznak, míg az IGFI-RIACT, CIS Bio International kit esetében a gyártó férfiakban és nőkben azonos referencia értékeket közöl.

A Nichols Institute IRMA módszerét a két RIA módszerrel 12 beteg mintáján hasonlítottuk össze. A két RIA módszerrel és a referenciaként használt IRMA módszerrel nyert eredmények elemzésekor szoros korrelációt találtunk; a korrelációs együttható az IGF-I-D-RIA-CT, BIOSOURCE RIA esetén 0,96, míg az IGFI-RIACT, CIS Bio International kit esetében 0,99 volt (3. ábra). Az IGFI-RIACT CIS Bio International módszer és az IRMA módszer eredményeinek nagyobb korrelációja és a két módszer referenciatartományának nagyobb hasonlósága miatt az IGFI-RIACT CIS Bio International kitet alkalmaznánk tartottuk a kereskedelmi forgalomból kivonásra kerülő IGF-I IRMA kit kiváltására.

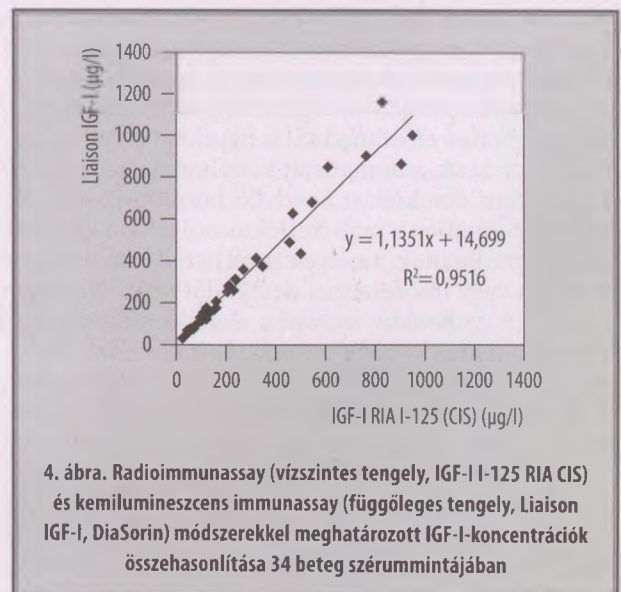
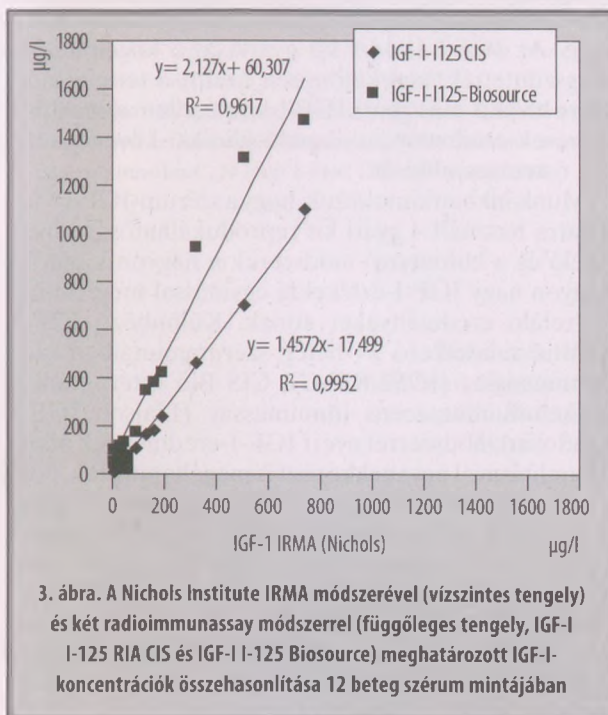
A kemilumineszcens detektáláson alapuló DiaSorin IGF-I Liaison kit megjelenése lehetővé tette az IGF-I-mérési módszerek további összehasonlítását. Összesen 17 mintát vizsgáltunk három felolvasztás és fagyasztás után; a mintákban a mért értékek CV %-a 2,2 és 12,4% között volt, a nagyobb eltéréseket a fiatal, ill. idős betegek körében találtuk. Az új módszert az IGFI-RIACT CIS Bio International kittel 34 beteg szérummintáin hasonlítottuk össze. A két módszerrel nyert eredmények között kiemelkedően nagyfokú korrelációt találtunk (korrelációs együttható 0,996) (4. ábra).

A vizsgált négy szérum-IGF-I-mérési módszer jelentősen eltérő referenciatartománya szükségesé tette annak a vizsgálatát, hogy a különböző mód-



szerekkel nyert eredményekből hasonló vagy eltérő klinikai következtetés vonható-e le. Ezért a vizsgált 34 beteg szérumban a DiaSorin IGF-I Liaison kittel és az IGF-I-RIA CIS Bio International kittel nyert eredményeket a módszerek korspecifikus referenciatartománya feletti, a referenciatartományon belüli, és a referenciatartomány alatti értékek szerint csoportokba osztottuk. E csoportok eredményeinek

elemzésekor a vizsgált 34 beteg közül 29-ben (85%) mindkét módszerrel a referenciatartományhoz képest nagyobb (9 beteg), normális (16 beteg) vagy csökkent (4 beteg) szérumban IGF-I-szintet találtunk. A két módszerrel 5 betegben (15%) észleltünk eltérő eredményeket. Két betegben a szérumban IGF-I-koncentráció a DiaSorin IGF-I Liaison kittel a módszer referenciatartományát meghaladta, de az IGF-I-RIA CIS Bio International kittel vizsgálva és annak referenciatartományához hasonlítva normális volt. Három betegben a DiaSorin IGF-I Liaison kittel normálisnak mért szérumban IGF-I-érték helyett az IGF-I-RIA CIS Bio



1. táblázat. DiaSorin IGF-I Liaison kittel (függőleges oszlopok) és IGFI-RIACT, CIS Bio International kittel (vízszintes sorok) a módszerekhez tartozó korspecifikus referenciatartományához képest nagyobb, normális vagy kisebb szérumszintű 34 beteg mérési eredményeinek összehasonlítása

	Szérumszint nagyobb	Szérumszint normális	Szérumszint kisebb
Szérumszint nagyobb	9	–	–
Szérumszint normális	2	16	–
Szérumszint kisebb	–	3	4

International kittel csökkent szérumszintű IGF-I-koncentrációt találtunk (1. táblázat).

Megbeszélés

A laboratóriumok ellenőrzésében elterjedt külső minőségbiztosítási rendszerek alkalmazásával az adott mérés technikai része ellenőrizhető és összevethető ugyanazt a módszert használó más laboratóriumok mérésével. Ez a típusú ellenőrzés azonban nem ad támpontot az adott módszernek egy másikhoz való viszonyulásáról. Immunoassay-k alkalmazásakor különösen nehéz annak eldöntése, hogy melyik módszer a legalkalmasabb. A módszerek pontosságát és megbízhatóságát jelentősen növelhetné, ha a gyártók minden forgalomban levő tesztet egy olyan „gold standard” referenciaanyagra kalibrálnának, amelyet kromatográfiával elválasztott tömegspektrometriás módszerrel állítanak elő. Természetesen a mátrixeffektusból adódó problémák a tömegspektroszkópiás mérés eredményeit is befolyásolhatják, hiszen az ismert koncentrációjú oldatok készítése során használt oldószerek sem teljesen egyeznek a szérumszinttel. Ismert adat, hogy az immunoassay-k átlagosan kb. 20%-kal nagyobb koncentrációkat mérnek mint a tömegspektroszkópiával végzett mérések, amit a standard kalibrátor előállításánál is figyelembe kell venni. A mai korszerű, automatizált kemilumineszcens vagy fluoreszcens detektálást használó hormonvizsgálatok hátrányai döntően a mátrixeffektusból adódó interakciókból eredhetnek, amelyek zavarhatják a kemilumineszcens vagy fluoreszcens detektálás során keletkező jelet. A radioaktív izotópon alapuló módszereket a mátrixeffektus kevésbé zavarja. Kritikus pont a vizsgált analitnak a fehérjékről való tökéletes leválasztása is; ehhez a lépéshez a módszerhez használt pufferek az analóg tesztek esetében különösen fontosak. A radioimmunassay módszerek azonban a manuális alkalmazás, a mintafeldolgozás rugalmatlansága és számos esetben az alkalmazott antitestek kisebb specifitása és szenzitivitása miatt részben kiváltásra szorulnak. Használatukat a nagyobb reakcióha-

tékonyág, a minél rövidebb analitikai idő, a minél alacsonyabb detektálhatósági határ, a gazdaságosság és nem utolsósorban az izotópanyagok kiváltása iránti igény is háttérbe szorította.

Munkánk során a szérumszintű IGF-I-koncentrációjának meghatározására négy különböző, analitikailag és klinikailag validált módszert alkalmaztunk és a vizsgálatokat a gyártók ajánlása szerint végeztük. A módszerek referenciatartományát és a módszerekre jellemző analitikai paramétereket a gyártók biztosították, de az utóbbiakat magunk is ellenőriztük. A szérumszintű IGF-I-vizsgálat preanalitikai és analitikai szempontból viszonylag egyszerű, a mintagyűjtés és a vizsgálat sem igényel specifikus eljárást. A vérminták centrifugálása után a szérumszintű IGF-I meghatározásáig –20 °C-on tároltuk; vizsgálatunk eredménye szerint a szérumszintű IGF-I ismételt fagyasztása és felolvasztása nem befolyásolta a mérési eredményeket.

A szérumszintű IGF-I-vizsgálatra használt különböző módszerek szenzitivitása és korspecifikus referenciatartománya jelentősen különbözik.^{2,3,4,13,14} Az életkorral jelentősen változó szérumszintű IGF-I-koncentrációkat a különböző gyártók jelentősen eltérő nagyságú referenciapopulációban határozták meg és a korspecifikus szérumszintű IGF-I-koncentrációkat a különböző gyári kitekhez tartozó referenciatartományok egymástól eltérő életkorszakaszokra (rendszerint 5 vagy 10 év) felosztva közlik. Egyes gyártók nőkben és férfiakban különböző referenciatartományokat határoztak meg, míg más gyártók mindkét nemből azonos referenciatartományt használnak ajánlják. Ebből a szempontból kiemelkedő a Nichols Institute által kifejlesztett IGF-I IRMA kit,¹³ amelynek referenciatartományát a legnagyobb (2800 egészséges egyénből álló) európai kontrollcsoportban végzett méréssel állapították meg. Az IGF-I IRMA kit gyártását a közelmúltban megszüntették, ami különösen fontosá tette a módszert kiváltó más gyári IGF-I kitek jellemzőinek és a mérések eredményein alapuló klinikai következtetések összehasonlítását.

Munkánkban kimutattuk, hogy a szérumszintű IGF-I-vizsgálatra használt 4 gyári kit reprodukálhatósága megfelelő és a különböző módszerek a nagyon kicsitől a nagyon nagy IGF-I-értékekig egymással megfelelően korreláló eredményeket adnak. Különböző IGF-I-szinttel rendelkező 34 beteg szérumszintű IGF-I-radióimmunassay (IGFI-RIACT, CIS Bio International) és kemilumineszcens immunoassay (Liaison IGF-I, DiaSorin) módszerrel nyert IGF-I-eredmények összehasonlításával ugyanakkor azt is megállapítottuk, hogy a két módszer 29 betegben (85%) azonosan, 5 betegben (15%) pedig eltérően ítélte meg a módszerek korspecifikus referenciatartományához képest csökkent, normális vagy megnövekedett szérumszintű IGF-I-értékeket. Eredményeink alapján valószínűnek tartjuk, hogy a két módszer eredményei közötti eltérést a módszerekhez tartozó korspecifikus referenciatartományok közötti eltérések okozhatták.

Következtetések

A szérumban IGF-I-vizsgálatra használt különböző módszerek összehasonlítása rávilágít arra, hogy a laboratóriumi módszerváltás speciális preanalitikai vagy analitikai eljárást nem igénylő hormonok mérése esetén is a laboratóriumi szakemberek körültekintő munkáját igényli. A különböző vizsgálómódszerek eltérő referenciatartománya a pontos és jól reprodukálható analitikai munka ellenére befolyásolhatja a módszerrel nyert eredményekből levonható klinikai következtetéseket. Valószínűnek tartjuk, hogy megfelelő számú hazai népességben a referenciatartomány meghatározása javíthatná a szérumban IGF-I-vizsgálat klinikai értékét, amelyhez azonban a hazai laboratóriumok összefogására és az alkalmazott módszerek egységesítése lenne szükség.

Irodalom

1. **Bannink EM, van Doorn J, Mulder PG, Hokken-Koelega AC:** Free/dissociable insulin-like growth factor (IGF)-I, not total IGF-I, correlates with growth response during growth hormone treatment in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2992-3000.
2. **Biosource OGF-I-RIA-CT Manual.**
3. **Binoux M:** The IGF system in metabolism regulation. *Diabetes and Metabolism* 1995; **21**: 330-337.
4. **Breier BH, Gallaher BW and Gluckman PD:** Radioimmunoassay for insulin-like growth factor-I: solutions to some potential problems and pitfalls. *J Endocrinol* 1991; **128**: 347-357.
5. **Brooke AM, Drake WM:** Serum IGF-I levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 2007; **10**: 173-179.
6. **Chia VM, Newcomb PA, White E, Zheng Y, Potter JD, Lampe JW:** Reproducibility of serum leptin, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor-binding protein-3 measurements. *Horm Res* 2008; **69**: 295-300.
7. **Clemmons DR, Van Wyk J, Ridgway E, Kliman B, Kjellberg R, Underwood L:** Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med* 1979; **301**: 1138-1142.
8. **Giannella-Neto D, Cavaleiro AM, Sadoyama R, Wajchenberg BL, Spencer EM:** Evaluation of a radioimmunoassay for somatomedin-C/insulin-like growth factor I (Sm-C/IGF-I) in human plasma. *Clin Chim Acta* 1990; **188**: 253-260.
9. **Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, Ohyama Y, Araki K, Tanaka T, Saiyo S:** Comparison between insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) measurement in the diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocr J* 1993; **40**: 185-190.
10. **Janssen JA, Lamberts SW:** Is the measurement of free IGF-I more indicative than that of total IGF-I in the evaluation of the biological activity of the GH/IGF-I axis? *J Endocrinol Invest* 1999; **22**: 313-315.
11. **Kim HJ, Kwon SH, Kim SW, Park DJ, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK:** Diagnostic value of serum IGF-I and IGFBP-3 in growth hormone disorders in adults. *Horm Res* 2001; **56**: 117-123.
12. **Marzullo P, Di Somma C, Pratt KL, Khosravi J, Diamandis A, Lombardi G, Colao A, Rosenfeld RG:** Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor (IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 3001-3008.
13. **Nichols Advantage User Manual and Assay Manual.**
14. **Nichols Institute Diagnostics Directional Insert for IGF-I Extraction. April 1997.**
15. **Páramo C, Fluiters E, de la Fuente J, Andrade A, García-Mayor RV:** Monitoring of treatment success in patients with acromegaly: the value of serum insulin-like growth factor binding protein-3 and serum leptin measurements in comparison to plasma insulin-like growth factor I determination. *Metabolism* 2001; **50**: 1117-1121.
16. **Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ:** Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **67**: 65-70.
17. **Puder J, Nilavar S, Post K, Freda P:** Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 1972-1978.
18. **Rosenfeld RG:** Insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and their regulatory dynamics. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; **28**: 619-637.

Levelezési cím: Dr. Bekő Gabriella
Semmelweis Egyetem, Központi Laboratórium (Pest)
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A.
E-mail: bekgab@bell.sote.hu

POLYPOID METASZTATIKUS MELANOMA A GYOMORBAN

Dr. Völgyi Zoltán,⁽¹⁾ Dr. Szenes Mária,⁽¹⁾ Dr. Bali Ottília,⁽²⁾ Dr. Tóth Zoltán,⁽²⁾ Dr. Gasztonyi Beáta⁽¹⁾

Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg

(1) Belgyógyászati Osztály

(2) Patológia Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A malignus melanoma az egyik leggyakoribb daganat, mely a gasztrointesztinális rendszerbe metasztázist ad. Az áttét a primer megbetegedéssel egy időben, vagy akár évtizedekkel azt követően kerülhet felismerésre. Tünetei – hasi fájdalom, vérzés, perforáció – nem specifikusak. A gasztrointesztinális metasztázissal egy időben az esetek 50%-ában egyéb távoli áttét is jelen van. A diagnózis felállításában radiológiai és endoszkópos eljárások, szövettan, immunhisztokémiai feldolgozás segít. A különböző terápiás eljárások ellenére a túlélés rossz, átlagosan 4–6 hónap. A szerzők egy 82 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél a melanoma malignum diagnózisát és megfelelő kezelését követően 3 évvel fedezték fel a gyomorbéli áttétet, anaemia kapcsán. A metasztázis endoszkópos eltávolítását követően a beteg ismételt kemoterápiát kapott és fél év után is daganatmentesnek bizonyult. A szerzők esetük kapcsán irodalmi áttekintést adnak a melanoma malignum gasztrointesztinális áttétképződési hajlamáról, klinikumáról, kezelési lehetőségeiről.

Kulcsszavak: polypus ventriculi, melanoma malignum metasztázis

Völgyi Z, Szenes M, Bali O, Tóth Z, Gasztonyi B: POLYPOID MELANOMA METASTASIS IN THE STOMACH

SUMMARY: Melanoma malignum is one of the most common malignancies to give metastasis to the gastrointestinal tract. Metastases can be present at the time of the diagnosis of the primary abnormality or even after decades after it. Symptoms of the gastrointestinal metastasis are usually not specific which may include abdominal pain, haemorrhage or perforation. At the time of gastrointestinal metastasis there are present other organ metastasises in 50% of cases. To find the diagnosis it can be used radiological, endoscopic, histological, immunohistochemical methods. Despite of the different therapeutical methods the survival of the metastatic disease is very poor, about 4–6 months. The authors report the case of a 82 years old woman whose index disease (melanoma malignum of the forearm) was diagnosed then treated 3 years before they explored her metastatic melanoma in the stomach. Since anaemia, it was resected with polypectomic snare using endoloop, than she underwent a kemotherapeutic protocol. At the half year endoscopic control there wasn't any evidence of recurrency. According to the case the authors give a literary review about the gastrointestinal metastatic potential of melanoma malignum, and about the symptoms and therapeutic modalities of it.

Key words: polypus ventriculi, metastasis of melanoma malignum

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 406–409.

A malignus melanoma (MM) a leggyakoribb daganat, mely a gasztrointesztinális (GI) traktusba metasztázist ad. Az áttét vagy már a primer daganattal egy időben, vagy akár évtizedekkel azt követően kerülhet felismerésre. Tünetei nem specifikusak, hasonlóak az egyéb GI tumorokéhoz: hasfájás, fáradtság, tenezmus, szorulás, dysphagia, melaena, haematemesis.⁶ Közleményünkben egy beteg esetét ismertetjük, majd ennek kapcsán irodalmi áttekintést adunk a melanoma malignum gasztrointesztinális metasztázisairól.

Esetismertetés

A 82 éves nőbeteg jobb felkarjáról 2003 májusában távolítottak el egy melanómára gyanús szövetszaporulatot, melynek szövettana melanoma malignum cutisnak bizonyult (Breslow-érték 7 mm, Clark IV. stádium). Ezt követően, 2003 májusa és november között összesen hat alkalommal adjuváns kemoterápiát kapott (dacarbazin). 2004 szeptemberéig rendszeresen járt onkológiai kezelésre. Az ekkor elvégzett vizsgálatok (bőrgyógyászat, mellkasi és hasi komputertomográfia, laborvizsgálatok) nem utaltak sem recidívára, sem pedig távoli szervi metasztázisra. 2006 decemberében jelentős fogyás, anaemia – hemoglobin 75,2 g/l (normáltartomány: 120–160 g/l), hematokritérték 0,27 l/l (normáltartomány: 0,36–0,4 g/l) – és ebből adódó gyengeség miatt került osztályunkra kivizsgálásra. Panendoszkópia során több polypoid eltérést is találtunk a gyomorbán. A corpus felső harmadának nagygörbületi oldalán lévő, kb. 4 cm-es arrodált eltérés (1. ábra), mely okkult vérzést okozhatott, már makroszkóposan is felkeltette melanoma gyanúját. Ezt a speciális szövettani (2/a ábra), ill. immunhiszt-

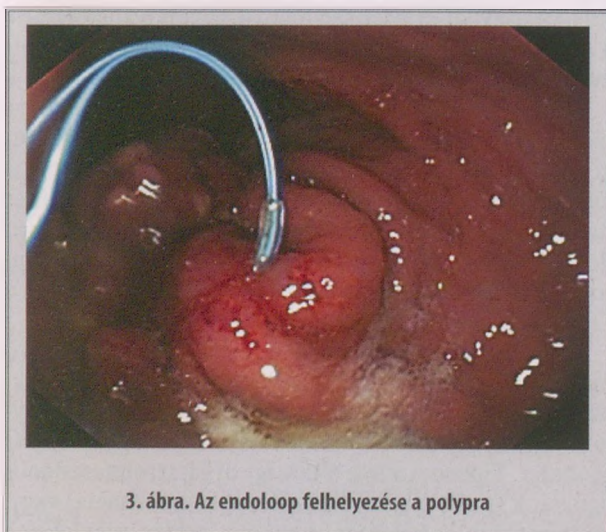
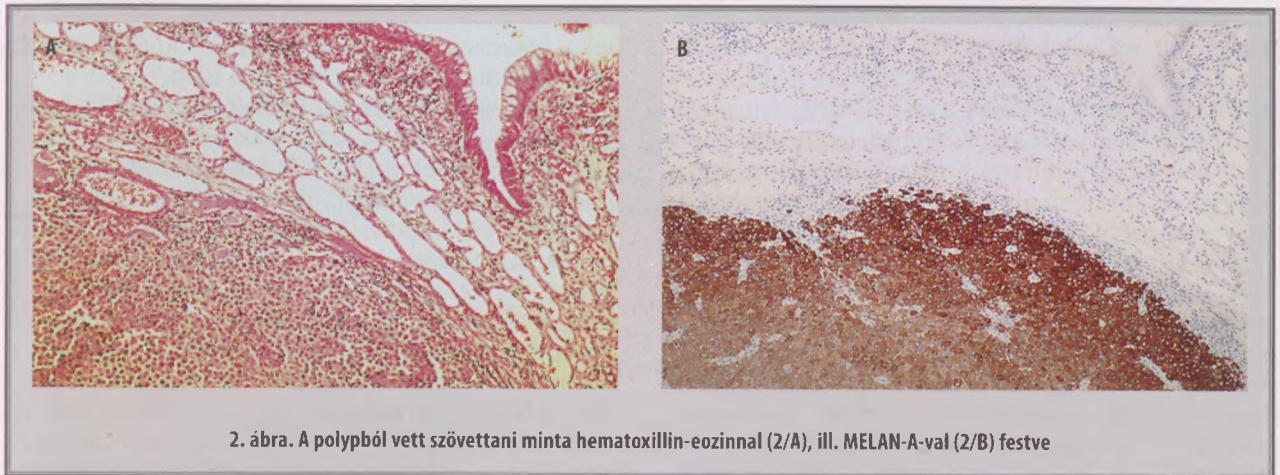
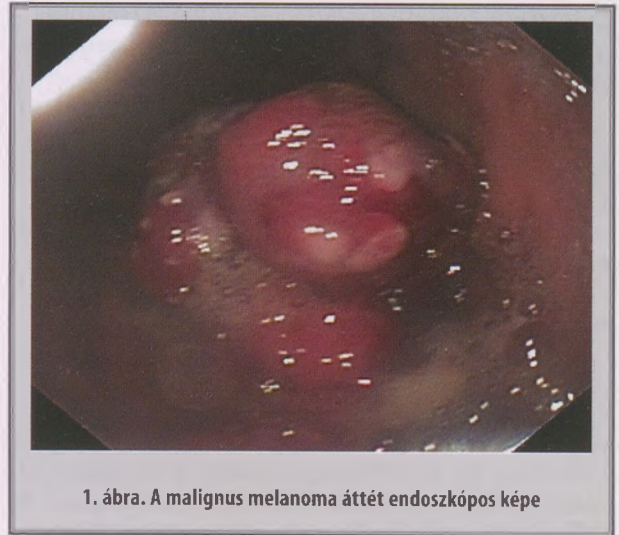
tokémiai (2/b ábra) feldolgozás megerősítette. A neoplasztikus sejtek MELAN-A-, illetve S100-pozitivitást is mutattak (a másik két, melanomára nem jellegzetes polypoid eltérés szövettani feldolgozása krónikus intersticiális gastritist igazolt). Tekintettel a beteg anaemiájára a polypoid metasztatikus melanomát endoloop felhelyezését követően, több részletben távolítottuk el (3., 4. ábra). A beavatkozást követően szövődményt nem észleltünk.

Ezt követően onkológiai team döntésének megfelelően a beteg 2007 januárja és 2007 júniusa között ismét kemoterápiában (hat alkalommal adott dacarbazin) részesült. A 2007 júniusban történt kontroll endoszkópia során recidívát vagy ismételt ventrikuláris melanomametasztázist nem találtunk. Legutóbbi onkológiai kontrollon 2007 októberében (laborvizsgálatok, hasi és mellkasi CT alapján) is tumormentesnek bizonyult.

Megbeszélés

A malignus melanoma a leggyakoribb daganat, mely a GI traktusba metasztázist ad.¹³ Valamennyi szövettani altípusa képes az áttétképződésre, mivel a felszínesen terjedő típus a leggyakoribb (superficial spreading type), ennél találkozunk leginkább GI

metasztázissal is. Egy 385 melanomás beteget felölelő retrospektív tanulmány arra kereste a választ, hogy a primer elváltozás típusából és lokalizációjából lehet-e



következtetni a gasztrointesztinális metasztázisképző hajlamra.⁹ Tizennyolc betegnél (4,7%) igazoltak GI metasztázist, és azt találták, hogy alsó végtagi elhelyezkedés és a noduláris típus hajlamosított leginkább metasztázis adására a gasztrointesztinális traktusba.

A GI traktuson belül mind primer, mind pedig szekunder melanoma előfordulhat.

Az előbbi – agresszív viselkedése és rossz prognóziusa miatt – ritkán kerül korai stádiumban diagnózisra. A GI traktus azon részeiben alakulhat ki, ahol megtalálhatók a melanocyták (nyelőcső, vékonybél, rectum, anus). Primer mukozális melanomára akkor gyanakodhatunk, ha prekursor léziót követően szoliter elváltozást látunk a nyálkahártyán, melanomás anamnézis nélkül, egyéb szisztémás metasztázisok hiányában.

A melanoma azonban a GI mucosán lényegesen gyakrabban fordul elő áttétként, mint primer daganatként.

Kettőszáztizenhat beteg kórboncolása során kapott adatokat feldolgozó tanulmány alapján a malignus melanoma az alábbi megoszlásban adta metasztázisait a különböző szervekbe: nyirokcsomók 73,6%, tüdő 71,3%, máj 58,3%, agy 54,6%, csontok 48,6% és mellékvesekéreg 46,8%. Többszörös szervi érintettség 90%-ban igazolódott. A GI metasztázisok aránya 43,5% volt, melyek közül a máj 58,3%-ban, a peritoneum 42,6%-ban, a pancreas 37,5%-ban, a vékonybél 35,6%-ban, a lép 30,6%-ban, a colon 28,2%-ban, a gyomor 22,7%-ban, a szájüreg 9,3%-ban, az epeutak pedig 8,8%-ban voltak érintettek.¹⁰ Mások, szintén autopsziás felmérés során, hasonló eredményeket kaptak (máj 68, vékonybél 58, colon 22, gyomor 20, duodenum 12, rectum 5, nyelőcső 4%-ban volt érintett).⁴

A kórbonctani eredményekkel szemben élőkben sokkal kisebb százalékban kerülnek felismerésre a metasztázisok. A diagnosztizált esetek száma mindössze 1,7–8,9%. Egy másik, hétéves (1989–1996) periódust felölelő tanulmányban szereplő melanomás betegek 7,6%-ában lehetett vékonybél-metasztázist felfedezni, ami jelentősen kevesebb, mint a kórboncolás során észlelt vékonybéláttétek esetén (7,6% vs. 58%).^{5,11} Ennek feltehető oka a gyakori tünetmentesség vagy tünetszegénység. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy azok, melyek tünetet okoznak, gyakran életet veszélyeztetők (perforáció, vérzés, bélelzáródás).

A gasztrointesztinális melanomametasztázisok általában nem okoznak specifikus tüneteket, de történt már közlés Vater-papillában lévő elhelyezkedésről is, mely icterust okozott és pancreatoduodenectomiát igényelt.⁷

A fentiek jól példázzák, hogy mindazon betegeknél, akiknek anamnézisében (akár évtizedekkel korábban) melanoma malignum szerepel, illetve GI panaszok lépnek fel, vagy anaemia igazolódik, gondolnunk kell a gyomor-bél rendszeri metasztázisok kialakulására. Diagnosztikus eszközök széles spektruma – hasi ultrahang, komputertomográfia (60–70%-os szenzitivitás),¹² pozitronemissziós tomográf,⁸ panendoszkópia, kolonoszkópia, illetve kapszulás endoszkópia – áll rendelkezésünkre. A metasztatikus léziók többféle meg-

jelenési formát mutathatnak: intraluminális massa, ulceráció, infiltratív eltérés, mezenterialis felrakódások.¹³ A definitív diagnózist a daganatból nyert minta speciális immunhisztokémiai feldolgozása biztosítja.

A metasztatizáló melanomás betegek túlélése nagyon rossz. Az ötéves túlélés 10% alatt van,² általában 6–8 hónap. A csak pulmonális metasztázissal rendelkező betegek túlélése sokkal jobb, mint az egyéb vizcerális metasztázisok esetén – beleértve a GI-t is –, amennyiben ahhoz normális LDH-szint társul.¹ A GI metasztatikus melanomás betegek kezelése nehéz, miután a kemoterápia, immunterápia, műtét, radio-terápia sem önállóan, sem kombinációban nem vezet hosszú túléléshez. A szisztémás kezelések (kemo-, ill. immunterápia) metasztatizáló esetekben nem túl eredményesek, válogatott esetekben a kuratív, ill. palliatív műtét javíthatja azonban a túlélést.

Wornom és mtsai 20 év beteganyagát felölelő, 65 sebészi beavatkozáson átesett melanomás beteget magában foglaló tanulmánya szerint a panaszokat okozó metasztázisok eltávolítása javítja az életminőséget. Összesen 94 metasztatikus léziót távolítottak el az agyból, tüdőből, hasfalból, szubkután szövetből és nyirokcsomókból. A betegek 77–100%-ában csökkentek a panaszok. Az átlagos túlélés 8–15 hónap volt, és 16%-uk a diagnózis után két évvel is élt.¹⁵

Mások egy 6509 beteget felölelő retrospektív tanulmányban (1971–1994) számoltak be eredményeikről. A melanomás betegekből 124 főnél igazoltak gasztrointesztinális metasztázist, 69 esetben végeztek sebészi reszekciót (46 kuratív, 23 palliatív). A műtét indikációja ezen esetekben is a betegek panaszai voltak (fájdalom, vérzés). 97%-uknál tüneti javulást észleltek. A kuratív csoportnál 48,9 hónapos, a palliatív csoportnál 5,4 hónapos átlagos túlélést detektáltak. Az előbbi csoportnál az ötéves túlélés 41% volt!⁸ Megállapították, hogy a kedvezőbb kilátások két fő prediktora a gasztrointesztinális áttét teljes eltávolítása volt, másrészt, hogy a gyomor-bél rendszer legyen az áttétképződés első helye. Más közlések adatai szerint az előbbieken túl a vékonybél-érintettség hiánya, az adjuváns kezelés, a primer melanoma diagnózisa óta eltelt legalább két-éves időtartam kedvezőbb túléléssel.³

Összességében megállapítható, hogy a panaszokat okozó GI metasztázisban szenvedő melanomás betegeknél ajánlott a műtét, mely szignifikáns javulást hoz kis sebészi morbiditással és mortalitással. A műtét hatása a betegség természetes lefolyására nem ismert, de 35%-os 5 éves túlélést is eredményezhet, így válogatott esetekben akár panaszok nélkül is tanácsos lehet a GI áttétek sebészi reszekciója.¹³

Összefoglalva, melanoma malignum esetén a primer elváltozás gyógyulását követően akár évtizedekkel később is lehet számítani áttétképződésre, melynek egyik leggyakoribb előfordulási helye a gyomor-bél rendszer. Típusos tünete nincs, így új gasztrointesztinális panaszok (puffadás, subileus, ileus, haemorrhagia) vagy, mint esetünk is példázza, anaemia esetén gondoljunk

rá, és a lehető legszélesebb diagnosztikus eszközzel igyekezzük igazolni, hogy az optimális kezeléssel az onkológiai elveket figyelembe véve dönthessünk.

Irodalom

1. **Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR:** A multifactorial analysis of melanoma, IV: prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983; **1**: 126-134.
2. **Barth A, Wanek LA, Morton DL:** Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; **181**: 193-201.
3. **Caputy GG, Donohue JH, Goellner JR, Weaver AL:** Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. Results of surgical management. *Arch Surg* 1991; **126**: 1353-1358.
4. **DasGupta TK, Brasfield RD:** Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1964; **88**: 969-973.
5. **Hao XS, Li Q, Chen H:** Small bowel metastases of malignant melanoma: palliative effect of surgical resection. *Jpn J Clin Oncol* 1999; **29**: 442-444.
6. **Liang KV:** Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**: 511-516.
7. **Meyers MO, Frey DJ, Levine EA:** Pancreaticoduodenectomy for melanoma metastatic to the duodenum: a case report and review of the literature. *Am Surg* 1998; **64**: 1174-1176.
8. **Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL:** Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996; **131**: 975-980.
9. **Panagiotou I, Brountzos EN, Bafaloukos D, Stoupis C, Brestas P, Kelekis DA:** Melanoma Research 2002; **12**: 169-173.
10. **Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH:** Metastatic pattern of malignant melanoma: a study of 216 autopsy cases. *Am J Surg* 1978; **135**: 807-810.
11. **Reintgen DS, Thomson W:** Radiologic, endoscopic and surgical considerations of melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Surgery* 1984; **95**: 635-639.
12. **Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, Karakousis CP:** Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surg Oncol* 1995; **4**: 105-110.
13. **Schuchter LM, Green R, Fraker D:** Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 2000; **12**: 181-185.
14. **Wornom IL III, Smith JW, Soong SJ, McElvein R, Urist MM, Balch CM:** Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma. *Ann Surg* 1986; **204**: 181-185.

Levelezési cím: Dr. Völgyi Zoltán
Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály
Zalaegerszeg, Zrínyi út 1.
E-mail: mistral9@freemail.hu

A MBT DÉL-MAGYARORSZÁGI DECENTRUMÁNAK XXXIX. VÁNDORGYŰLÉSE (KISKUNFÉLEGYHÁZA, 2008. ÁPRILIS 25–26.)

Harmadik alkalommal találkoztak Kiskunfélegyházán a 4 dél-magyarországi megye belgyógyászai 2008. április 25–26-án a Decentrum XXXIX. vándorgyűlésén. Az első találkozón (1982) a nukleáris medicina belgyógyászati diagnosztikus lehetőségei mellett a glomerulonephritisek aktuális kérdései, majd a korszerű kardiológiai vizsgáló módszerek megbeszélése történt kerekasztal-konferencia keretében. A második összejövetelen (2000) ismét három fontos kérdés volt a programban. A nukleáris medicina bővülő lehetőségei megint témaként szerepeltek. Mellettük a bizonyítékokon alapuló orvoslás újszerű szemléletéről és harmadik pontként az egyre gyakoribb nozokomiális fertőzésekről („ismeretlen” eredetű láz) volt szó.

A harmadik decentrumi találkozóra a szokásos április végi napokon került sor *Nyúzó Bálint* főorvos rendezésében. A patinás küllemű városháza tanácskozótermében volt jelenleg is a megnyitó és ugyanitt zajlott le a vándorgyűlés valamennyi előadása is. A város képviselőjében *Garai István* alpolgármester (maga is orvos), a kórházat képviselő *Kovács József* igazgató főorvos néhány mondatos köszöntői után szakmai szempontok hangsúlyozásával *Iványi János*, a Decentrum elnöke nyitotta meg a találkozót nem túlzottan nagy számú hallgatóság előtt. A hallgatói létszám a továbbiakban is ingadozó volt, maximálisan 70–80-an voltak jelen. Ennek oka részben a megszorított szakmai rendezvényekben, részben a hazai egészségügy meglehetősen zilált viszonyaiban keresendő. Talán ez utóbbiak miatt volt mégis feltűnő a háziorvosok távolmaradása.

A lebonyolítás a múlt évi decentrumi találkozó (Hódmezővásárhely) programbeosztását követte. Így most is referátumok (szám szerint 12 és egyenként 20 perces időtartammal) hangzottak el mindkét napon. Zömmel a szív- és keringési rendszer (*Ábrahám György*, *Forster Tamás*, *Pálinkás Attila*, *Ungi Imre*), valamint a gasztroenterológia témaköréből (*Nagy Ferenc*, *Novak János*) hangzottak el a referátumok, de sorra kerültek a reumatológia (*Pokorny Gyula*), hepatológia (*Nemesánszky Elemér*), hematológia (*Borbényi Zita*), diabetológia (*Gyimesi András*), nefrológia (*Sonkodi Sándor*) és a kardiovaszkuláris rehabilitáció aktuális kérdései (*Szász Károly*) is. Mindezek mellé csatlakoztak az ún. varia-előadások is. Így a két nap alatt összesen 40 előadás hangzott el az igen jól felkészült előadókkal.

A referátumok szerzői fele-fele arányban a szegedi belgyógyászati klinikákról, illetve a régió egyéb részeiből (Hódmezővásárhely, Gyula, Békéscsaba, Deszk) kerültek ki. Egyetlen „idegen” volt: *Nemesánszky Elemér* Budapestről. Ő a krónikus vírushepatitisek

diagnosztikus és terápiás lehetőségeiről beszélt, s kiemelte az extrahepatikus tünetek jelentőségét, valamint igen precízen bemutatta a B, illetve a C típusú hepatitisek kezelésének ma elfogadott stratégiáját. Dokumentációja kitűnő volt, csakúgy, mint a többi előadóé. Közülük is a már megszokott módon látványos volt *Ábrahám György* (Hypertonion 2008), valamint *Novák János* (Felső tápcsatorna vérzések diagnosztikája és terápiája) referátumának dokumentációja. A referálók között volt *Sonkodi Sándor* is, aki már számos előző vándorgyűlésen is szerepelt nefrológiai témájú előadásokkal. A mostanin a krónikus vesebetegségekkel és a belgyógyász feladataival foglalkozott, valamint munkacsoportjának képviselőjében a renovaszkuláris hypertonia egyik okozójaként a krónikusan elzáródott veseartéria operatív vagy intervencionális kezelésének megoldásával (8 nefrektomiált betegen a tenzió jelentősen csökkent).

Nemcsak a referátumokra, hanem a társuló előadásokra is jellemző volt a nagyfokú vitakedv. A hozzászólásokból, kérdésekből és a válaszokból kiderült mindkét fél magas szakmai felkészültsége. Előjötték a problémák is, melyek élesen rávilágítottak napjaink egészségügyének gondjára: a legfelső egészségügyi vezetési elvei, rendelkezései, döntéshozatalai és a gyakorlati megvalósítás nagy különbsége. A referátumok többsége kitért arra is, hogy a finansziális támogatások sokszor nem kerülnek megfelelő helyre (szűrések, elsődleges és másodlagos megelőzés támogatása, új kezelési elve elhúzódó megvalósítása).

Mindezen nehézségek említése mellett az előadások mondanivalója, színvonala kifogástalan volt, s ki kell emelni a klinikákról elhangzott referátumok és előadások mellett különösen a Bács-Kiskun, valamint a Békés megyeiek aktivitását. Mindkét megyében intenzíven foglalkoznak a szív- és érrendszeri betegségekkel, a gasztroenterológia számos témakörével, a diabetológiával és imponáló volt a két záró előadás is Kiskunfélegyházáról. Ezekben a házigazdák egyéves rehabilitációs tapasztalataikat mondták el új rehabilitációs osztályuk (20-20 ágy kardiovaszkuláris, illetve mozgásszervi rehabilitáció céljára) működése kapcsán. Utóbbi ismertetése során kitértek arra a problémára is, amely a mozgásszervi rehabilitációra szoruló betegek egyidejű szív- és érrendszeri érintettségével is gyakran (66,4% anyagukban) velejár.

A rendezők a szakmai program lebonyolítása mellett arra is figyeltek, hogy a vándorgyűlés résztvevői minden tekintetben jól érezzék magukat. A támogató gyógyszercégek bemutatói mellett zökkenésmentesen bonyolították le a helyszíni étkezéseket és egy igen jól sikerült műsoros estet is megszerveztek a városháza

szomszédságában lévő Móra Ferenc kultúrpalotában (Mátyás király korát idéző reneszánsz öltözékű szereplőkkel és reneszánsz módon elkészített ételekkel).

A jól sikerült vándorgyűlés befejeztével az az óhaj is elhangzott, hogy majd 2009 áprilisában a XL. vándor-

gyűlésen nagyobb létszámban, de ugyanilyen felkészültséggel legyen a találkozás Békéscsabán *Gyimesi András* rendezésével.

Dr. Iványi János

BESZÁMOLÓ A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG XXII. KONGRESSZUSÁRÓL (EGER, 2008. JÚNIUS 5–7.)

A jól sikerült 2006. évi debreceni XXI. Kongresszus után 2008. június 5. és 7. között Eger adott otthont a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXII. Kongresszusának, melynek színhelye az Eger & Park Hotel konferenciaterme volt. Az eseményre 270 endokrinológia iránt érdeklődő jelentkezett.

A Kongresszust Szeleczi János alpolgármester, Halász Béla akadémikus, a Társaság alapítója, Rácz Károly egyetemi tanár, a Társaság elnöke és Fűtő László, a Markhot Ferenc kórház osztályvezető főorvosa, a szervezőbizottság elnöke nyitotta meg. A köszöntő után került sor a „Magyar Endokrinológiáért” érem átadására. A díjazott, *Péter Ferenc* egyetemi tanár ünnepi előadásában bemutatta a gyermekkori pajzsmirigybetegségek hazai diagnosztikai és kezelési lehetőségeinek fejlődését. *Péter Ferenc* professzor nevéhez kapcsolható hazánkban egyebek mellett a pajzsmirigy izotópdiagnostika új módszereinek bevezetése, az újszülöttkori hypothyreosis-szűrés, valamint a növekedési hormon-kezelés első gyermekgyógyászati alkalmazása.

Az első nap programja *Liposits Zsolt* professzor (Magyar Tudományos Akadémia, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest) elnöklésével a „New concepts in thyroidology: from the bench to bedside” című angol nyelvű szimpóziummal folytatódott. Az Odensei Egyetem (Dánia) professzora, *Hegedűs László* a pajzsmirigy-megbetegedések klinikai kivizsgálásáról tartott kitűnő előadást. Őt követte négy meghívott neuroendokrinológus előadó, akik a Na⁺/I⁻ szimporter, a 2. típusú dehidrogenáz enzim, valamint a táplálkozás centrális szabályozásával kapcsolatos legújabb kutatási eredményekről számoltak be.

A Kongresszus első napjának „Meet the Professor” előadását *Korbonits Márta* professzor asszony (William Harvey Research Institute, London) tartotta, aki a Cushing-szindróma korszerű kivizsgálási algoritmusát és differenciáldiagnosztikáját foglalta össze. A nap zárásaként az acromegalia szomatotropin-analóggal való kezeléséről *Góth Miklós* egyetemi tanár (Állami Egészségügyi Központ, Budapest), a neuroendokrin daganatok diagnosztikájában és követésében alkalmazott új módszerről, a szérumkromogranin A vizsgá-

latról pedig *Rácz Károly* egyetemi tanár (Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest) tartott előadást. Az első nap tudományos programját követően a Kongresszus résztvevőit az egri várban tartott fogadáson látták vendégül, ahol a vacsorát a kazamatában tett séta, íjverseny, majd tűzijáték követte.

A második nap első szimpóziuma *Igaz Péter* egyetemi tanársegéd (Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest) elnöklésével az endokrinológiai genetika és genomika legújabb eredményeivel foglalkozott. A délelőtti és délutáni szekciókban rövid előadások keretén belül számos érdekes esetet, a hazai elméleti és klinikai endokrinológiai kutatások új eredményeit mutatták be az előadók, többek között a vazopresszinnek a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely szabályozásában betöltött szerepéről (*Zelena Dóra* tudományos munkatárs, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest), az inzulinok a granulosa sejtek szteroid-bioszintézisére gyakorolt hatásáról (*Nádasi Tamás* egyetemi adjunktus, Szegedi Tudományegyetem, Nőgyógyászati Klinika), valamint ektopiás Cushing-szindrómában a SPECT-CT vizsgálat diagnosztikai értékéről (*Bajnok László* egyetemi docens, Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika). Sokszínűsége miatt különösen érdekesnek és sikeresnek bizonyult a poszterszekció, amelyben a szerzők 3 perces vetítéssel egybekötött előadásban kaptak lehetőséget eredményeik rövid bemutatására. A második nap tudományos programját követően a Társaság közgyűlést tartott, majd a résztvevők az egri Eszterházy Károly Főiskolán zongorahangversenyt és Kaszás Gergely színművész tolmácsolásában Shakespeare-idézeteket hallgattak. A nap a Szépasszonyvölgyben, borkóstolás vacsorával zárult.

A Kongresszus harmadik, zárónapjának első két szekciójában *Halász Zita* adjunktus asszony (Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Gyermekklinika) és *Nagy Endre* egyetemi tanár (Debreceni Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika), majd *Péter Ferenc* egyetemi tanár (Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budapest) és *Laczi Ferenc* egyetemi

docens (Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika) elnöklésével ritka és érdekes endokrinológiai eseteket mutattak be az előadók. A kora délutáni „Meet the Professor” szekcióban *Czirják Sándor* egyetemi tanár (Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest) és *Horányi János* egyetemi docens (Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Sebészeti Klinika, Budapest) a hypophysis-, mellékvese- és mellékpajzsmirigy-daganatok hazai epidemiológiai adatairól és a műtéti kezelés hazai eredményeiről számoltak be.

A Kongresszus zárása előtt került sor a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság 2007. és 2008. évi Ifjúsági Díjának átadására, amelyet *Zeöld Anikó* tudományos munkatárs (Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest) és *Füzesi Tamás* tudományos munkatárs (Kísérleti Orvostudományi

Kutatóintézet, Budapest) nyertek el. A Kongresszus Poszter Díját *Nagy Rita* adjunktusnak (Markusovszky Kórház, Szombathely) és *Butz Henriett* PhD hallgatónak (Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest) ítelték oda.

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXII. Kongresszusát a szervezők (*Fűtő László* osztályvezető főorvos és munkatársa, *Tóth Géza* adjunktus) lelkes és körültekintő munkája, a rendezvény baráti hangulata, a sok érdekes és magas színvonalú előadás, valamint a történelmi helyszín páratlan adottságai tették emlékezetessé.

Dr. Reismann Péter
Semmelweis Egyetem, ÁOK,
II. Belgyógyászati Klinika

A Belgyógyászati Szakmai Kollégium

2008. július 2-i ülésén az alábbi pályázókat ajánlotta osztályvezető főorvosi, illetve profilvezető főorvosi kinevezésre:

- Jósza András Oktatókórház (Nyíregyháza), IV. Belgyógyászati Osztály osztályvezető főorvos
- Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórháza, Mátrix rendszerben működő Belgyógyászati Szakmák Szervezete Angiológiai Profiljába tartozó profilvezető főorvos

Dr. Gaál Zsolt

Dr. Farkas Katalin

Dr. Romics László

MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 42. NAGYGYŰLÉSE

Budapest Hotel NOVOTEL Accor Hotels – Budapest Centrum, Rákóczi út 43–45.
2008. november 20–22.

Program

2008. november 20., csütörtök

9.00–9.05	Megnyitó
9.05–11.00	I. Főtéma Az immunológia aktuális kérdései – Üléselnökök: Dr. Czirják László, Dr. Zeher Margit Bevezetés (Dr. Szegedi Gyula) Nem differenciált collagenosis (Dr. Bodolay Edit) A poliszisztémás autoimmun betegségek szindromatológiai sajátosságai (Dr. Czirják László) Vesebetegségek és az immunológia, különös tekintettel az ANCA szerepkörére (Dr. Nagy Judit) Autoimmun endokrin kórképek és társulásaik (Dr. Balázs Csaba) Inzulínrezisztencia és citokinek (Dr. Winkler Gábor) Az innate immunitás és a gyulladásoos bélbetegségek (Dr. Lakatos Péter László) Új terápiás lehetőségek az autoimmun betegségekben (Dr. Zeher Margit)
11.00–11.30	Szünet
11.30–12.30	I. és II. State of art előadások – Üléselnök: Dr. Tulassay Zsolt NASH (Dr. Szabó Gyöngyi) Öröm nélkül nem lehet élni (Dr. Bolberitz Pál)
12.30–14.00	Ebédészünet, kiállítások megtekintése
14.00–15.00	Szatellita szimpózium
15.00–16.30	Csatlakozó és szabad előadások
16.30–18.00	Posztterek vitája

2008. november 21., péntek

A. terem

8.00–9.00	Szatellita szimpózium
9.00–11.00	II. Főtéma Az onkológia aktuális kérdései – Üléselnökök: Dr. Rácz Károly, Dr. Szathmári Miklós Pajzsmirigyrák (Dr. Konrády András) Idült májbetegségek és a májrák (Dr. Gasztonyi Beáta) Mellékvese incidentalóma (Dr. Tóth Miklós) A colorectalis rák megelőzése és szűrése (Dr. Hersényi László) A daganatok csontáttétének felismerése és kezelése (Dr. Hirt Erika)
11.00–11.15	Kávészünet, kiállítások megtekintése
11.15–11.45	III. State of art előadás – Üléselnök: Dr. Losonczy Hajna Csontvelő-transzplantáció 2008 (Dr. Masszi Tamás)
11.45–12.15	IV. State of art előadás – Üléselnök: Dr. Romics László A gyógyszerrendelés aktuális kérdései (Dr. Dobos Éva)
12.15–12.45	V. State of art előadás – Üléselnök: Dr. Romics László Biológiai kezelés a belgyógyászatban (Dr. Banai János)
12.45	Közgyűlés
13.00–14.00	Ebédészünet, kiállítások megtekintése
14.00–15.00	Szatellita szimpózium
15.00–16.00	Az MBT dunántúli szekciójának előadásai – Üléselnökök: Dr. Gasztonyi Beáta, Dr. Nagy Lajos
16.00–17.00	Csatlakozó és szabad előadások
17.00–18.00	Posztterek vitája

B. terem

9.00–12.00 Gyulladásos bélbetegségek
Esetbemutatók megbeszélése
Moderátor: Dr. Miheller Pál, Dr. Banai János, Dr. Nagy Ferenc

2008. november 22. szombat

8.00–9.00 Poszter
9.00–13.00 III. Főtéma
Belgyógyászati betegségek kezelése 2008
9.00–10.45 **III. főtéma I. része – Üléselnökök: Dr. de Châtel Rudolf, Dr. Wittmann Tibor**
Az antibiotikus kezelés (Dr. Ludwig Endre)
A hyperlipidaemiák kezelése (Dr. Paragh György)
A hipertonia kezelésének modern szemlélete (Dr. Nagy Viktor)
A májbetegségek kezelése (Dr. Szalay Ferenc)
10.45–11.15 *Kávészünet, poszterek és kiállítások megtekintése*
11.15–13.00 **III. főtéma II. része – Üléselnökök: Dr. Tóth Kálmán, Dr. Udvardy Miklós**
Savfüggő betegségek (Dr. Wittmann Tibor)
A hypophysis-betegségek kezelése (Dr. Mezősi Emese)
Az angina pectoris korszerű ellátása (Dr. Merkely Béla)
A cukorbetegségek kezelésének új megítélése (Dr. Gyimesi András)
13.00 Elnöki zárszó

Tisztelettel meghívjuk Önt a Magyar Sebkezelő Társaság XI. Kongresszusára

Helye és ideje: Budapest, 2008. október 30–31.

A Szervezőbizottság vezetői: Prof. Dr. Hunyadi János, Dr. Sugár István

Fő témák:

1. Prevenció, rehabilitáció (moderátor: Dr. Fáy Veronika, Dr. Dénes Zoltán, Dr. Farkas Péter)
2. Technológiai újdonságok (moderátor: Győri András, Hanga Péter)
3. Egyebek (moderátor: Dr. Mészáros Gábor, Dr. Molnár László)

Bővebb információ a technikai szervezőtől kérhető (É+L Kft., 1364 Budapest 4, Pf. 354, Tel./Fax: 313-2027, E-mail: el.kft@chello.hu), illetve a <http://www.euuzlet.hu/mskt/kongresszus> elérésű oldalon található.

Tisztelt Kollégák!

Az 52/2003. ESZCSM rendelet értelmében az egyetemi intézeteknek és klinikáknak kötelező szinten tartó tanfolyamokat kell szerveznie és lebonyolítania a folyamatos továbbképzésben regisztrált orvosok részére.

A továbbképzésben részt vevő orvosoknak, minden gyakorlott szakképzésben, egy adott ötéves továbbképzési időszak alatt legalább 50 pontot vizsgával záruló kötelező szinten tartó tanfolyam teljesítésével kell megszerezniük.

A Semmelweis Egyetem a belgyógyászati harmadik kötelező szinten tartó tanfolyamát 2008. október 1. és 4. között rendezi meg.

Jelentkezési határidő: 2008. szeptember 17. A tanfolyam helyszíne: Európa Kongresszusi Központ, Budapest

Jelentkezés módjáról és a tematikáról további információk az OFTEX portál (www.oftex.hu) felkeresésével érhetők el.

III. BELGYÓGYÁSZATI KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ TANFOLYAM

2008. október 1., szerda

- 8.45–9.00 Megnyitó
9.00–10.30 **Hematológia – Üléseelnök: Dr. Demeter Judit**
1. A vasanyagcsere klinikai vonatkozásai, vashiány és haemochromatosis (Dr. Egyed Miklós)
2. A myeloproliferatív betegségek korszerű diagnosztikája és kezelése (Dr. Demeter Judit)
3. Újdonságok a lymphoproliferatív betegségekről (Dr. Gadó Klára)
- 10.30–11.00 Kávészünet
11.00–13.00 **Endokrinológia – Üléseelnök: Dr. Szathmári Miklós**
1. A pajzsmirigybetegségek korszerű diagnosztikája és terápiája (Dr. Lakatos Péter)
2. Új ismeretek a kalcium- és a csontanyagcsere területén (Dr. Szathmári Miklós)
3. Az endokrin hipertoniák korszerű diagnosztikája és kezelése (Dr. Tóth Miklós)
- 13.00–14.00 Ebédészünet
14.00–15.30 **Hypertonia – Üléseelnök: Dr. Nagy Viktor**
1. A hypertonia kórisméjének alapjai (Dr. Barna István)
2. A hypertonia hatása a szívre és a keringésre (Dr. Kiss Róbert Gábor)
3. A hypertonia kezelésének új megközelítése (Dr. Nagy Viktor)
- 15.30–15.45 Kávészünet
15.45–17.15 **Immunológia – Üléseelnök: Dr. Fekete Béla**
1. Az immunológiai betegségek kórisméjének alapjai (Dr. Kalabay László – Dr. Jakab László)
2. Az immunológiai betegségek kezelése (Dr. Fekete Béla)

2008. október 2., csütörtök

- 9.00–11.00 **Gastroenterológia – Üléseelnök: Dr. Tulassay Zsolt**
1. A savfüggő kórképek korszerű kezelése (Dr. Hersényi László)
2. A gyulladásoos bélbetegségek kezelése (Dr. Miheller Pál)
3. Coeliakia (Dr. Juhász Márk)
4. A vékonybél egyéb betegségei (Dr. Beró Tamás)
5. A hasnyálmirigy-betegségek interdiszciplinális megközelítése (Dr. Langer Róbert)
- 11.00–11.30 Kávészünet
11.30–13.00 **Hepatológia – Üléseelnök: Dr. Szalay Ferenc**
1. NASH (Dr. Szalay Ferenc)
2. A vírushepatitisek diagnosztikája és kezelése (Dr. Werling Klára)
3. A májcirrhosis és szövödményei (Dr. Szalay Ferenc)
- 13.00–14.00 Ebédészünet
14.00–15.20 **Elkülönítő kórisme egyes kérdései – Üléseelnök: Dr. Rácz Károly**
1. Elhízás (Dr. Békési Gábor)
2. A mellkasi fájdalom elkülönítő kórisméje (Dr. Andréka Péter)
3. Amyloidosis (Dr. Múzes Györgyi)
- 15.20–15.35 Kávészünet

- 15.35–16.15 **Vénás thromboembolia – Üléseknök: Dr. Losonczy Hajna**
 1. A vénás thromboembolia epidemiológia adatai a belgyógyászati betegek körében
(Dr. Losonczy Hajna)
 2. A belgyógyászati betegek vénás thromboembolia profilaxisa – klinikai tapasztalatok
(Dr. Járói Zoltán)
- 16.15–17.15 **Képkalkotó eljárások a belgyógyászatban – Üléseknök: Jakab Zsuzsa**
 1. Az ultrahangvizsgálat távlatai *(Dr. Jakab Zsuzsa)*
 2. PET-CT *(Dr. Györke Tamás)*
 3. A máj keringési zavarainak non-invazív vizsgálata *(Dr. Székely György)*

2008. október 3., péntek

- 9.00–11.00 **Kardiológia – Üléseknök: Dr. Merkely Béla**
 1. Akut coronaria szindróma *(Dr. Becker Dávid)*
 2. Szívritmuszavarok *(Dr. Merkely Béla)*
 3. A szívélgtelenség és gyógyszeres kezelése *(Dr. Nyolcas Noémi)*
 4. A szívélgtelenség nem gyógyszeres kezelése *(Dr. Apor Astrid)*
- 11.00–11.30 *Kávészünet*
- 11.30–13.00 **Genetika – Üléseknök: Dr. Igaz Péter**
 1. Bevezetés a klinikai genetikába *(Dr. Beke Artúr)*
 3. Genetikai tanácsadás, kockázatfelmérés *(Dr. Gundy Sarolta)*
 2. Onkogenetika *(Dr. Igaz Péter)*
- 13.00–14.00 *Ebédészünet*
- 14.00–14.30 Klinikofarmakológiai alapismeretek *(Dr. Kapocsi Judit)*
- 14.30–15.15 A reumatológia aktuális kérdései *(Dr. Géher Pál)*
- 15.15–15.30 *Kávészünet*
- 15.30–17.00 **Nefrológia – Dr. de Châtel Rudolf**
 1. Glomeruláris és tubuláris vesebetegségek *(Dr. Barna István)*
 2. A krónikus vesebetegségek progressziója *(Dr. Tislér András)*
 3. Az uraemia tünetei és kezelése *(Dr. Deák György)*

2008. október 4., szombat

- 9.00–11.00 **Onkológia – Üléseknök: Dr. Sréter Lídia**
 1. Fájdalomcsillapítás az onkológiában *(Dr. Embey-Isztin Dezső)*
 2. A modern képkalkotó vizsgálatok szerepe az onkológiai diagnosztikában *(Dr. Szilvási István)*
 3. A gyomorrák onkológiai kezelése *(Dr. Dank Magdolna)*
 4. A célzott onkológiai kezelés újabb eredményei (HCC, hypernephroma) *(Dr. Sréter Lídia)*
- 11.00–11.30 *Kávészünet*
- 11.30–13.00 **Infektológia – Üléseknök: Dr. Ludwig Endre**
 1. Hazai rezisztenciaviszonyok és következményei *(Dr. Székely Éva)*
 2. A súlyos, életveszélyes infekciók kezelésének alapelvei *(Dr. Ludwig Endre)*
 3. Otthon szerzett pneumoniák *(Dr. Prinz Gyula)*
- 13.00–14.00 *Ebédészünet*
- 14.00–15.00 **Határterületi kérdések – Üléseknök: Dr. Halmos Tamás**
 1. A rák megelőzése védőoltással: méhnyakrák *(Dr. Koiss Róbert)*
 2. A gyerekkori kötelező oltások folytatása felnőttkorban *(Dr. Kulcsár Andrea)*
 3. Inzulinrezisztencia-csökkentés oki terápiával *(Dr. Halmos Tamás)*
- 15.00–15.15 *Kávészünet*
- 15.15–17.30 **Diabetológia és lipidanyagcsere – Üléseknök: Dr. Karádi István**
 1. Az 1-es típusú diabetes mellitus modern szemlélete *(Dr. Hosszúfalusi Nóra)*
 2. Új terápiás lehetőségek 2-es típusú diabetes mellitusban *(Dr. Pánczél Pál)*
 3. Az elsődleges obesitas *(Dr. Palik Éva)*
 4. A hypercholesterinaemiák terápiája *(Dr. Böröcz Zoltán)*
 5. Kardiometabolikus kockázat *(Dr. Karádi István)*
- 17.30 *Zárszó*



Remicade®

INFLIXIMAB

Már gyermekkori
Crohn-betegségben is!

MEGVÁLTOZTATJA AZ ÉLETERET

Crohn-betegség

Gyermekekori Crohn-betegség

Colitis Ulcerosa

Rheumatoid Arthritis

Spondylitis Ankylopoetica

Arthritis Psoriatica

Psoriasis



Remicade (infliximab) 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Terápiás javaslatok

Rheumatoid arthritis. A Remicade metotrexáttal kombinálva javallt: olyan aktív rheumatoid arthritis betegek tüneteinek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására:

- akik esetében a betegséget befolyásoló szerekkel (disease-modifying drugs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekkel (DMARD)

Felnőttkori Crohn-betegség:

A Remicade javallt:

- súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamu kortikoszteroid és/vagy immunuszuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkal szemben.

• a fisszulakepződéssel járó aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamu hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázzs és immunuszuppresszív terápiát)

Gyermekekori Crohn-betegség. A Remicade javallt: Súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknek, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroid, az immunmoduláns és az elsődleges étrendi kezelést, illetve akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkal szemben. A Remicade-et csak hagyományos immunuszuppresszív kezelésel kombinálva vizsgálták.

Colitis ulcerosa. A Remicade javallt: Közepes-súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint vagy az azatioprint, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkal szemben.

Spondylitis ankylopoetica. A Remicade javallt: spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a betegeknek, akiknek súlyos axiális tünetek vannak, emelkedettek a szűz gyulladásos markerek, és nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

Arthritis psoriatica. A Remicade javallt: aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtteknek, amennyiben a korábbi, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekre adott reakció nem volt megfelelő.

A Remicade-et

- metotrexáttal kombinálva
- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önmagában kell adni.

Psoriasis. A Remicade javallt: közepes-súlyos-súlyos plakk psoriasis kezelésére azoknak a felnőtteknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallt, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkal szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy PUVA.

Adagolás és az alkalmazás módja

A Remicade-et felnőtteknek (≥18 év) az összes jóváhagyott indikációban, valamint 6 és 17 éves kor közötti Crohn-beteg gyermekeknek intravénásan kell beadni.

Felnőttek (≥18 év)

Rheumatoid arthritis. Remicade-kezelésben korábban nem részesült betegek: 3 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúzióval időtartamban, amit további 3 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A készítményt metotrexáttal együtt kell adni.

Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dózisémelés, maximum 7,5 mg/ttkg-ig, 8 hetente. Alternatívaként megfontolható 3 mg/ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal.

Súlyos, aktív Crohn-betegség

5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúzióval időtartamban.

- Fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg további infúziók az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd ezt követő minden 8. héten, vagy
- Ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak.

Fisszulakepződéssel járó, aktív Crohn-betegség

Kezítő adagként 5 mg/ttkg-ot kell adni 2 órás infúzióval időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Reagáló betegeknél a további folytatott kezelés lehetséges módjai:

- további 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente, vagy
- ismételt kezelés, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, majd 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente

Colitis ulcerosa

5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúzióval időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Spondylitis ankylopoetica

5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúzióval időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 6-8. héten.

Arthritis psoriatica

5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúzióval időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Psoriasis

5 mg/ttkg 2 órás intravénás infúzióban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd ezután minden 8. héten.

Gyermekgyógyászati populáció

Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)

5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infúzióval időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Ellenjavallatok

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben - mint például szepszis, tályog és opportunista fertőzés - szenvedő betegek. Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek.

A Remicade-et tilos alkalmazni azokban a betegekben, akik infliximabbal vagy más, egérféltől származó fehérjével vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben túlérzékenyek.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Infliximabbal végzett klinikai vizsgálatokban mellékhatásokat az infliximabbal kezelték 60%-ában, míg a placebóval kezelték 40%-ában figyeltek meg. A leggyakrabban jelzett mellékhatás az infúziós reakció volt. A kezelés megszakításának leggyakoribb oka az infúziós reakció (nehézlégzés, urticaria és fejfájás) volt.

Infúziós reakciók: Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek körülbelül 20%-a tapasztalt infúzióval kapcsolatos eseményt, szemben a placebóval kezelt betegek 10%-ával. A forgalomba hozatalt követően esetenként anaphylactoid reakciók, köztük laryngeális/pharyngeális oedema és súlyos bronchospasmus, továbbá gortcroham, kialakulása jelentkezett a Remicade alkalmazásakor.

Fertőzések: Remicade-dal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tudógyulladás is beleértve, invazív gombafertőzések és más opportunista fertőzések kialakulását észlelték. Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 36%-át kezeltek fertőzések miatt, a placebóval kezelt betegek 25%-ával szemben. A forgalomba hozatalt követően spontán mellékhatás-bejelentésekben a fertőzések voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások.

Gyermekgyógyászati populáció

Gyermekgyógyászati Crohn-betegség:

A REACH-vizsgálatban a következő nemkívánatos eseményeket jelentették gyakrabban gyermekgyógyászati Crohn-betegéknél, mint felnőtt Crohn-betegéknél: anaemia (10,7%), vér a székletben (9,7%), leukopenia (8,7%), hipriulus (8,7%), vírusfertőzés (7,8%), neutropenia (6,8%), csonttörés (6,8%), bakteriális fertőzés (5,8%), légúti allergiás reakció (5,8%). Infliximab kapcsán gyermekgyógyászati populációban előforduló, a forgalmazást követő, spontán, súlyos nemkívánatos események között szerepelt a hepatosplenicus T-sejtés lymphoma, az átmeneti májenzimelfertések, a lupuszzerű tünetegyüttes és a pozitív autoantitestek.

A FORGALOMBA HOZATÁLI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/99/116/001

2007. május 30.

A készítmény rendelése előtti, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírát.

Schering-Plough Central East AG. Magyarországi Kereskedelmi Képviselő
1123 Budapest, Alkotás u. 53., tel.: 457-8500



REFERENCIA PANTOPRAZOL

Válaszd a szabadságot!



tabletta
20 mg 40 mg

- Hatékony protonpumpa gátlás
- EÜ 90%, Normatív 55%, Zöld sáv
- Az originális készítménnyel bioekvivalens és helyettesíthető

Nolpaza árak október 1-től

pantoprazol
Kedvező áron
Zöld sávban

	Fogyasztói ár	Tám. norm 55%	Tám. Eü. 90%	Tér. díj norm. 55%	Tér. díj Eü. 90%
NOLPAZA 20 mg 28x	2 001	1 101	1 801	900	200
NOLPAZA 40 mg 28x	3 975	2 186	3 577	1 789	398

Az árak 2008. október 1-től érvényesek.

A mindenkori aktuális árakkal kapcsolatos bővebb információkat az OEP honlapján - www.oep.hu - találhat.

Nolpaza 20 mg gyomormedv-ellenlő tablettát / Nolpaza 40 mg gyomormedv-ellenlő tablettát / minőségi és mennyiségi összetétel: 20 mg illetve 40 mg pantoprazol tablettánként (pantoprazol-nátrium-szészvihidráttal formájában). **Terápiás javallatok, adagolás, alkalmazás:** Nolpaza 20 mg tabletták: Refluxbetegség enyhe formájának kezelése: napi egyszer 20 mg pantoprazol. A tünetek általában 2-4 héten belül megszűnnek, a következményes oesophagitis gyógyulásához rendszerint 4 hetes kezelés szükséges. Amennyiben ez nem elegendő, a kezelést 4 héttel meghosszabbítva a legrosszabb esetben gyógyulás érhető el. Reflux-oesophagitis tartós kezelése és a relapszusok megelőzése: tartós kezelésre, lennartó adagként naponta egyszer 20 mg pantoprazol, ami relapszus esetén napi 40 mg-ra emelhető. A relapszus gyógyulását követően a napi adag csökkenthető az eredeti 20 mg pantoprazolra. 1 évnél hosszabb ideig tartó folyamatos kezelést az előnyközzel gondos mérlegeléssel kell végezni, mert több éven át tartó kezelésről tapasztalatok korlátozott mértékben állnak rendelkezésre. NSAID által okozott gyomorfekély és nyombélfekély megelőzése, tartós NSAID-kezelésre szoruló betegeknek: napi adag egyszer 20 mg pantoprazol. Nolpaza 40mg tabletták: Képteljes és súlyos reflux oesophagitis és gyomorfekély: napi adag egyszer 40 mg pantoprazol. Amennyiben a 2 hetes kezelés nem elegendő, azt 2 héttel meghosszabbítva az esetek legnagyobb részében gyógyulás érhető el. Zollinger-Elison szindróma és egyéb káros gyomorsav-túlermelésű járó állapotok: kezdő napi adagja 80 mg pantoprazol. Ezt követően a napi adag szükség szerint feléle vagy feléle is változtatható a gyomorsavtermelés mennyiségéről függően. A 80 mg-ot meghaladó napi dózist két részre elosztva kell bevenni. Napi 160 mg-ot meghaladó adag alkalmazása átmenetileg megengedett, de kizárólag a megfelelő mértékű savgátláshoz szükséges ideig. A kezelés időtartama nincs meghatározva, azt a klinikai szükségletnek megfelelően kell eljárn. A Helicobacter pylori antibiotikummal kombinált eradikációs kezelésre naponta kétszer 40 mg pantoprazol javasolt; a második tablettát az esti étkezés előtt kell bevenni. A kombinált kezelés szokásos időtartama 7 nap, ami legfeljebb 2 hétre hosszabbítható meg. Amennyiben a fekélygyógyuláshoz további pantoprazol kezelés szükséges, úgy azt a gyomor-, vagy nyombélfekélyben javasolt adagossal kell folytatni. A H. pylori kombinált eradikációs kezelése esetén tanulmányozni kell az alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírásait is. **Általános instrukciók:** A Nolpaza tablettát étkezés előtt fojaddékkal, egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni vagy összetörni. Amennyiben nem kombinált kezelést kell alkalmazni (pl. a Helicobacter pylori teszt eredménye negatív), a gyomorfekély valamint a közepes és súlyos reflux oesophagitis kezelése során egyedi esetekben a dózis megduplázására (napi 2x40 mg-ra), különösen akkor, ha a beteg nem megfelelően reagál más kezelésre. A Zollinger-Elison szindróma és egyéb, a gyomorsav túlermelésével járó állapotok kivételével a 40 mg pantoprazollal történő kezelés időtartama nem haladhatja meg a 8 hetet, mert a tartós kezeléssel kapcsolatban nincs elegendő humán adat. Néhány esetben előnyös lehet a 8 hétnél tovább tartó kezelés a gyógyulás biztosítása érdekében. Időskorban és károsodott veseműködéssel rendelkező betegeknek nem szükséges a szokásos adag módosítása. Ennek ellenére napi 40 mg-nál több pantoprazol nem adható. Időskorban és károsodott veseműködéssel rendelkező betegeknek kivételként a Helicobacter pylori eradikáció esetében alkalmazott kombinált terápia, amikor is a szokásos pantoprazol dózist (napi 2x40 mg) kell adni 1 hétig. Károsodott veseműködéssel rendelkező betegeknek Helicobacter pylori eradikációs hármas kombinációval nem alkalmazható. Súlyosan károsodott májműködés esetén a pantoprazol napi adagja nem haladhatja meg a 20 mg-ot vagy az adagot pantoprazol 40 mg pantoprazolra kell csökkenteni. Ezért ezeknél a betegeknek Helicobacter pylori eradikációs hármas kombinációval nem alkalmazható. A kezelés alatt a májenzim-értékek rendszeresen ellenőrizni kell. Amennyiben a májenzimértékekben további rosszabbodás

következik be, a pantoprazol alkalmazását fel kell függeszteni. Gyermek kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat, ezért a Nolpaza tablettát gyermekek esetében nem alkalmazható. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával és bármely összetevőjével szemben túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Súlyos májfunkciós zavarok esetén, pantoprazol kezelés alatt a májenzim-értékek rendszeresen ellenőrizni kell. Ha az értékekben további rosszabbodás következik be, az alkalmazást fel kell függeszteni. NSAID-ok okozta gyomor- és nyombélfekély megelőzésére napi 20 mg pantoprazol alkalmazása csak olyan betegeknek ajánlott, akik folyamatos NSAID kezelést igényelnek. Tartós kezelés esetén a beteg rendszeres megfigyelés alatt kell tartani. A gyomorsav bármely okból bekövetkező csökkenése növeli az emésztőrendszerben normálisan jelenlévő baktériumok mennyiségét a gyomorban. A savcsökkentő kezelés kismértékben megváltoztatja az emésztőrendszeri fertőzések kockázatát. Zollinger-Elison szindrómában és olyan más, a gyomorsav túlermelésével járó állapotokban, amikor tartós kezelésre van szükség, a pantoprazol a csökkentheti a B₁₂-vitamin felszívódását. Ezt figyelembe kell venni olyan betegeknek, akik csökkent B₁₂-vitamin tartálékkal, vagy B₁₂-vitamin felszívódása zavarban szenved. A kezelés előtt ki kell zárni a gyomor és a nyelőcső malignus megbetegedését. A 4 hetes kezeléssel sem gyógyuló betegeknek további kivizsgálás indokolt. A készítmény szorbitol tartalmú. Éhjáró ritkán előforduló örökített fruktóz-intolerancia esetén nem alkalmazható. **Gyógyszer-előíróhatások és egyéb instrukciók:** A pantoprazol befolyásolhatja olyan gyógyszerek felszívódását, melyek biohasznosulás pH függő, ezért ezekkel együtt alkalmazva figyelembe kell venni a megváltozott felszívódást. A pantoprazol a máj citocrom-P450 enzimrendszer útján metabolizálódik. **Térhesség és szoptatás:** Pantoprazol alkalmazása terhességnek és szoptató anyáknak csak akkor indokolt, ha a várható előny a magzat vagy a csecsemő veszélyeztettségét meghaladja. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Gyakori: felső hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, flatulencia, fejfájás. Nem gyakori: emésztés, hányás, szédülés, látászavar, allergiás reakciók, pl. pruritus, bőrkirritás / **Óvintézkedés:** II. Csoport, egy keresztes, erős hatású szer. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma-Regist, Kft. 1051 Budapest, Október 6. utca 7. A forgalomba hozatali engedély száma: Nolpaza 20 mg tabletták: OGYI-T-20384/02 - 28x / Nolpaza 40 mg tabletták: OGYI-T-20384/04 - 28x. A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007.07.25. További tájékoztatásért forduljon a gyártóhoz. Kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.

* OGYI helyettesíthetőségi lista

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
1036 Budapest, Pacsirtamező u. 5. / 1/3.
Tel.: (1) 355 84 90, Fax: (1) 214 95 20

