



több
mint **30**
éve
az orvostudomány
szolgálatában

LEGEARTIS MEDICINAE

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

A kis dózisú
komputertomográfiával
történő tüdőrákszűrés hazai
bevezetésének kérdései

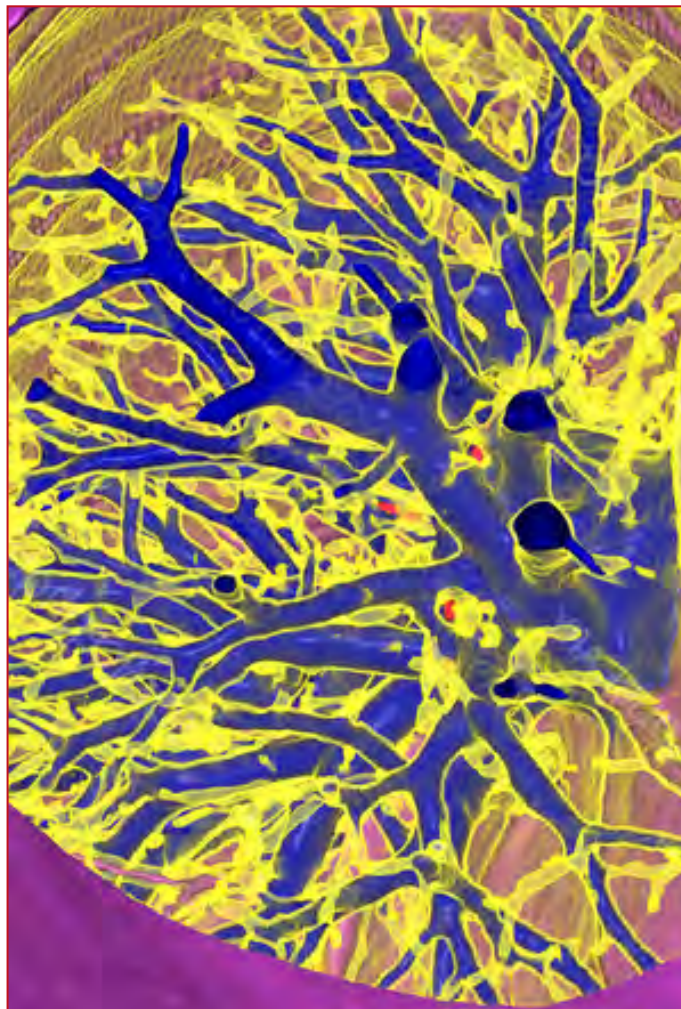
A méhnyakrák
epidemiológiai mutatói
2000–2019 között
Magyarországon

A krónikus myeloid
leukaemia kezelésének
aktualitásai

Diverticulosis a háziiorvosi
praxisban

Az időskori elesések
gyakorisága és megelőzésük
lehetőségei

NSAID-ok és
kortikoszteroidok –
fókuszban a cardiovascularis
mellékhatások



Színezett CT-tüdőfelvétel

Együtműködésben
a MOTESZ-szel



MOTESZ

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAGJAI SZÁMÁRA

Az MHT célja, hogy elősegítse a hipertonia hazai kutatásának fejlesztését, ezért a Társaság a tagjai számára pályázatot hirdet a hipertóniával kapcsolatos

- klinikai vagy elméleti tudományos kutatás (pályázható összeg maximum 1 millió Ft), valamint
- eredeti kutatáson alapuló közlemény (megjelent vagy in press, legalább 1,0 IF) publikálási költségeinek (maximum 250 ezer forint) támogatására.

A letölthető adatlap szerint elkészített pályázatot pdf formátumban, elektronikus úton, e-mailben kérjük elküldeni az MHT Tudományos Bizottsága elnökének (*akos.koller@gmail.com*).

A pályázás alapfeltétele a legalább kétéves MHT-tagság. Összeférhetetlenség miatt nem adhat be tudományos kutatási pályázatot az MHT mindenkori elnöke, elnökhelyettese, főtitkára, valamint a Tudományos Bizottság elnöke.

A tudományos kutatási pályázatot évente egyszer, május 31-ig lehet benyújtani, a határidő után benyújtott pályázat érvénytelen. A tudományos kutatási pályázatról annak tudományos jelentősége, újszerűsége, a várható eredmények újdonsága és azok hasznosíthatósága, a kutatás meglévő személyi és intézményi feltételei, pénzügyi realitása, a pályázó addigi tudományos eredményei, társasági aktivitása alapján – a Tudományos Bizottság javaslatára – a Tanácsadó Testület dönt.

Az eredeti kutatáson alapuló közlemény megjelenésének támogatására a pályázatok folyamatosan benyújthatók.

A pályázók az eredményről elektronikus levélben kapnak értesítést. Az elnyert támogatás az éves kongresszuson kerül kihirdetésre.

A tudományos kutatási pályázaton nyertes pályázónak a következő év május 31-ig pénzügyi és szakmai beszámolót kell benyújtania, amit pdf formátumban, e-mailben kérünk elküldeni az MHT Tudományos Bizottsága titkárának, *dr. Takács Johannának* (*spss.stat@gmail.com*).

A támogatott közleményben (ha lehetséges) és a kutatásból származó publikációk köszönetnyilvánításában (acknowledgement) a társaság nevének és a támogatás tényének is szerepelnie kell (Támogatás: például Magyar Hypertonia Társaság, MHT-2022 Kutatási Támogatás /Support: Hungarian Hypertension Society, HHS-2022 Research Grant). A pályázó köteles a támogatásból született publikációit a Tudományos Bizottságnak beküldeni (pdf) és hozzájárulni a publikáció címének, rövid összefoglalójának és tudományometriai paramétereinek az MHT honlapján való feltüntetéséhez.

2023. január 20.

A pályázatokat várva, tisztelettel:

dr. Takács Johanna,
az MHT Tudományos
Bizottság titkára

prof. dr. Koller Ákos,
az MHT Tudományos
Bizottság elnöke

Pályázatok

A pályázatokat pdf formátumban kell beküldeni a Tudományos Bizottság titkárának, *dr. Takács Johannának* (*spss.stat@gmail.com*).

A pályázatok formai és tartalmi követelményei

1. Pályázati címlap

Pályázó neve, munkahelye, postai címe, mobiltelefonszáma, e-mail-címe

A pályázat címe

Az MHT-tagság kelte

2. A pályázat összefoglalása

A pályázat témájának összefoglalása (Arial 12, egyes sorok, maximum 1000 karakter szóközökkel).

3. A kért támogatás összege

A kért támogatás indoklása (maximum 300 karakter szóközökkel).

4. Részletes tudományos életrajz

Arial 12, egyes sorköz. Absztraktok nélkül.

5. Jelen publikációs aktivitás

Az utolsó 5 év teljes, „peer reviewed” publikációi (szerzők, cím, folyóirat, impakt faktor, független idézettség).

6. A legfontosabbnak vélt 10 publikáció részletes adatai

Szerzők, cím, folyóirat, impakt faktor, független idézettség

7. Pályázattípusok:

Klinikai vagy elméleti tudományos kutatás

A tudományos kutatás kifejtése (maximum 5 oldal, 1100 szó, Arial 12, 1,5 sorköz)

A kutatás címe

A téma jelentősége, nemzetközi és hazai előzményei

Hipotézis, célkitűzés

Alkalmazott módszerek

Várható eredmények

Várható új megállapítások, mechanizmusok

Költségvetés (az egyéb támogatási források és összegek megjelölésével)

Párhuzamosan futó kutatási támogatások (OTKA, ETT stb.) címe, összege és ideje

B. és C. Kongresszusi részvétel támogatási pályázat esetén

A pályázott összeg

Elfogadott absztrakt

Kongresszusi tájékoztató

Várható költségek és egyéb támogatások

Eredeti kutatáson alapuló közlemény publikálási költségeinek támogatása (maximum 250 ezer Ft).

Eredeti munkát bemutató, hipertonia tárgyú, legalább 1,0 impakt faktorú, külföldi folyóiratban elfogadott közlemény beküldése

Vagy a kiadó (editor) levele a kézirat elfogadásáról

A folyóirat anyagi igénye a közléshez

A kutatási támogatást elnyert pályázó a kutatási eredményeiről előadást tart a következő évi MHT éves konferenciáján.

több
mint **30**
éve
az orvostudomány
szolgálatában



LEGEARTIS MEDICINAE

FŐSZERKESZTŐ:

BENCZÚR BÉLA, KAPOCS GÁBOR

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

TÓTH TAMÁS

TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:

BALÁZS PÉTER

SZERKESZTŐK:

ALTORJAY ISTVÁN, AMBRUS CSABA,
BRYZ ZOLTÁN, TORZSA PÉTER, VÁLYI PÉTER

KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

TUDOMÁNYOS TANÁCSADÓ TESTÜLET:

BEDROS J. RÓBERT, BERECZKI DÁNIEL,
CSIBA LÁSZLÓ, FÜLESDI BÉLA,
JERMENDY GYÖRGY, KOVÁCS JÓZSEF,
OLÁH EDIT, PARAGH GYÖRGY,
ZÁMOLYI KÁROLY

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET (INTERNATIONAL ADVISORY BOARD):

ANTONIO COCA (BARCELONA)
SERAP ERDINE (ISZTAMBUL)
PETER GLOVICZKI (ROCHESTER)
STEPHANE LAURENT (PÁRIZS)
GIUSEPPE MANCIA (MILÁNÓ)
LUIS MARTINS (PORTO)
PETER METZGER (BÉCS)
PETER NILSSON (MALMÖ)
TIHAMER ORBAN (BOSTON)

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR:

BÉRES ANIKÓ

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

BALOGH SÁNDOR KOMOLY SÁMUEL

BALOGH ZOLTÁN KOVÁCS TIBOR

BÁNFALVI ATTILA LAKATOS GERGELY

BLASKÓ GYÖRGY LUKOVICH PÉTER

CSEH KÁROLY MAGYAR ANNA

CSERNI GÁBOR NÉMETH ISTVÁN

DANK MAGDOLNA PINCZÉS ISTVÁN

DEMETER PÁL RÁCZ ISTVÁN

FALUS ANDRÁS ROMICS IMRE

FRECSKA EDE SALAMON DÁNIEL

FUSZEK PÉTER SÁNDOR JUDIT

GÉHER PÁL SCHAFF ZSUZSA

HAJNAL FERENC SINGER JÚLIA

HARKÁNYI ZOLTÁN SOMLAI ZSUZSANNA

HEGEDŰS KATALIN SZILASI MÁRIA

HÓDI GABRIELLA TORNAI ISTVÁN

HOLLÓ GÁBOR TÓTH EDIT ÁGNES

KALÓ ZOLTÁN TÚRY FERENC

KERPEL-FRONIUS SÁNDOR VARGA FATIMA

KIS ADRIÁN VOKÓ ZOLTÁN

WINKLER GÁBOR

A LAM teljes tartalma
ingyenesen elérhető:



LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)

Orvostudományi folyóirat

ALAPÍTVÁ 1990-BEN A MAGYAR ORVOSLÁS
TUDOMÁNYOS ÉS MŰVÉSZI SZÍNVONALÁNAK
EMELÉSÉRE, A NEMZET EGÉSZSÉGI
ÁLLAPOTÁNAK JOBBÍTÁSÁRA.

Alapítók: dr. Bula Zoltán, dr. Frenkl Róbert,
dr. Kapócs Gábor

Felelős kiadó: Cserni Tímea
Borítótér és tipográfia: Sándor Zsolt
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Hirdetésfelvétel: Béres Anikó
(beres.aniko@lam.hu)
Pénzügyi vezető: Gál Csongor
(gal.csongor@lam.hu)
Vevőszolgálat: vevoszolgalat@lam.hu

A szerkesztőség és a kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A.
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: 06-1-316-4556, e-mail: lam@lam.hu

Megjelenik évente tízszer. A pontos kézbesítés
érdekében a lakcímváltozást, kérjük, posta-
címnünkön jelentsék be, a régi és az új lakcím
feltüntetésével.

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

© LITERATURA MEDICA 2023,

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Minden jog fenntartva.

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

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

ISSN 2063-4161 (elektronikus változat)
ISSN 0866-4811 (nyomtatott változat)

Nyomdai munkálatok:

AduPrint Kiadó és

Nyomda Kft.

Felelős vezető:

Dr. Tóth Zoltán

Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt.
(1900 Budapest). Kézbesítéssel kapcsolatos
információk: 06-1-767-8262.



TABLE OF CONTENTS

LAM 2023;33(3):81–160.

MEDITATION

- | | |
|---------------------|----|
| Phoenix, or MOK 5.0 | 85 |
| DR. GÁBOR KAPÓCS | |

LAM-SCIENCE

REVIEW ARTICLES

- | | |
|--|-----|
| Assessing the changes of epidemiological
indicators of cervical cancer in Hungary and
on international scale between 2000 and 2019 | 87 |
| TÍMEA CSÁKVÁRI, DORINA GYENESE, DIÁNA ELMER,
DALMA PÓNUSZ-KOVÁCS, DR. IMRE BONCZ | |
| Current treatment options in chronic myeloid
leukemia | 97 |
| DR. JÚLIA WEISINGER, DR. TAMÁS MASSZI | |
| Considerations of introducing lung cancer screening
with low dose computed tomography in Hungary | 105 |
| BALÁZS NAGY, DÁVID GYÖRBIÓ, MARCELL CSANÁDI | |
| Diverticulosis in general medical practice | 113 |
| DR. ANNA MAGYAR | |
| Prevalence and prevention of fallings among
the elderly during the COVID-19 pandemic | 119 |
| EDIT BOROS, DR. ZOLTÁN BALOGH | |
| Non-steroidal anti-inflammatory drugs and
corticosteroids – focused on cardiovascular
side effects | 131 |
| DR. ZSÓFIA KARDOS | |
| Advantages of fixed-dose combination in the
treatment of hypertension and hyperlipidemia | 139 |
| DR. LÁSZLÓ MÁRK | |

BRIEF REVIEW

- | | |
|---|-----|
| The effect of ezetimibe+ statin combination
on non-alcoholic fatty liver | 145 |
| DR. NORBERT VARIJAS | |

ASCLEPION

INTERVIEW

- | | |
|---|-----|
| Mathematics reduces X-ray exposure to one-tenth | 150 |
| SÁNDOR KOVÁCS | |

SPIRIT AND CULTURE

- | | |
|---|-----|
| The philosophy of travelling in the mirror
of tuberculosis | 155 |
| KATALIN SZABÓ | |



Magyarországon a méhnyakrák mortalitása az előző évtizedekben megfigyelt csökkenés után stagnáló trendet mutat.



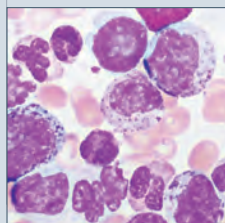
Egy régiókra és/vagy társadalmi csoportokra specifikált tüdőrákszűrés (költség) hatékonyan támogatná az egészségügyi erőforrások méltányos elosztását.

- TÖPRENGŐ
- 85 Főnix, avagy MOK 5.0
dr. Kapócs Gábor

LAM – TUDOMÁNY

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

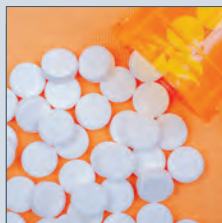
- 87 A méhnyakrák epidemiológiai mutatói 2000–2019 között Magyarországon megfigyelhető változásának elemzése nemzetközi összevetéssel
Csákvári Tímea, Gyenese Dorina, Elmer Diána, Pónusz-Kovács Dalma, dr. Boncz Imre
- 97 A krónikus myeloid leukaemia kezelésének aktualitásai
dr. Weisinger Júlia, dr. Masszi Tamás
- 105 A kis dóziszú komputertomográfiával történő tüdőrákszűrés hazai bevezetésének kérdései
Nagy Balázs, Györfő Dávid, Csanádi Marcell
- 113 Diverticulosis a háziorvosi praxisban
dr. Magyar Anna
- 119 Az időskori elesések gyakorisága és megelőzésük lehetőségei a Covid-19-pandémia időszakában
Boros Edit, dr. Balogh Zoltán



A CML az elmúlt évtizedekben halálos betegségből krónikus, jól kezelhető kórképpé vált.



Hozzávetőlegesen a 65 év felettek egyharmada, a 70 évnél idősebbek csaknem fele esik el évente legalább egyszer.



Az alacsonyabb dózisu kortikoszteroid-kezelésben részesülő betegek rendszeres rizikófelméréséről sem szabad megfeledkezni.



Interjú Szigeti Krisztiánnal, aki a röntgenalapú képalkotó rendszerek paradigmaváltó, kinetikus elvű megújításáért kapta meg a Gábor Dénes-díjat.

- 131 Nem szteroid gyulladáscsökkentők és kortikoszteroidok – fókuszban a cardiovascularis mellékhatások
dr. Kardos Zsófia

- 139 A fix dózisu kombináció előnye a hypertonia és a hyperlipidaemia kezelésében
dr. Márk László

SZEMLÉZÉS

- 145 Az ezetimib + statin kombináció hatása a nem alkoholos zsírmájra
dr. Varjas Norbert

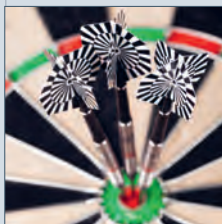
ASZKLEPION

INTERJÚ

- 150 A matematika tizedére csökkenti a röntgenterhelést
Kovács Sándor

SZELLEM ÉS KULTÚRA

- 155 Az utazás filozófiája tébécés tükörben
Szabó Katalin



Ha az egyes összetevők változatos hatóanyag-tartalommal kerülnek kiszérésre, az kiküszöböli a polypill legnagyobb hátrányát, a flexibilitás hiányát.



Justh Zsigmond tehetséges magyar drámaíró, színház-igazgató fiatalon, harmincegy éves korában esett áldozatul a tüdőbetegségnek.

Főnix, avagy MOK 5.0

Öt orvosi ernyőszervezet nagyszabású tüntetést szervezett „SOS az egészségügyért” mottóval, hogy kifejezzék elégedetlenségüket státuszukkal, fizetésükkel és az egészségügyi rendszer általános helyzetével szemben – közölte a közszolgálati televízió. Az ország egész területéről összegyűlt orvosok többek között „Ha nem kellünk az országnak, kellünk másnak” és „Túlhajsoltak, alulértékelték, alulfizetettek vagyunk” feliratú transzparenszekkel vonultak a kormány épülete elé. A nagygyűlésen az Orvosi Kamara alelnöke azt mondta: nem valaki ellen, hanem a közegészségügy megmentéséért gyűltek össze. „A rendszer elérte a fenntarthatóság határát, a nyugdíjas és a nyugdíj előtti kollégák tartják életben. Ez normális?” – tette fel a kérdést. Az orvosi szakszervezet elnöke beszédében azt mondta, hogy az egészséges egészségügy mindenki érdeke, függetlenül a politikától, az ideológiától és a pártoktól. Arra szólított fel, hogy akiknek döntési jogkörük van, kezdjék meg az egészségügyben felmerülő problémák mihamarabbi megoldását. A már korábban bejelentett demonstrációt annak ellenére tartották meg, hogy az öt ernyőszervezet, az Orvosi Kamara, az Orvosi Szakszervezet, a Kórházorvosok Szövetsége, a Családorvosok Koordinációja és a Fiatal Orvosok Kezdeményezése egy nappal korábban tárgyalóasztalhoz ült a minisztérium képviselőivel. Döntésüket azzal indokolták, hogy tanultak a korábbi tapasztalatokból, és az ígéretek és bejelentések helyett konkrét lépéseket várnak. A tárcavezető szerint azonban a demonstráció indokolatlan, és reményét fejezte ki, hogy ezt az állampolgárok és a betegek is felismerik.

A kedves Olvasó joggal kérdezheti: hol és mikor volt ez a tüntetés? Egyáltalán, megtörtént? Melyik távoli, utópisztikusnak tűnő világban, ahol szakmai szervezetek, sőt köztisztviselők tagjai is nyíltan kritikálhatják a kormányukat? Ahol összefognak és együtt cselekednek a betegeikért, az egészségügyi rendszer működőképességéért és a lakosság jobb egészségi állapotáért is?

Önök szerint ez megtörténhetett volna itt, Magyarországon, 2023 márciusában? Vagy bármikor az elmúlt pár évben? Ha őszintén belegondolnak, és a saját személyes tapasztalataikra támaszkodnak, akkor valószínűleg nemleges a válaszuk. Szakmai szervezetek összefognak és együtt demonstrálnak? A közszolgálatinak nevezett televízió erről beszámol? Hitelesen? Akkor mégis honnan származik ez a tudósítás?

A fenti hírt a HVG tette közzé 2023. március 18-án, szombaton 16 órakor „Horvátországban

utóra vonultak az orvosok” címmel a horvát közszolgálati televízió tudósítása alapján (https://hvg.hu/gazdasag/20230318_Horvatorszagban_az_utcara_vonultak_az_orvosok). A helyszíni azonosítására alkalmas szavakat kihúztam a szövegből, amit a lényegret megőrizve egy kicsit rövidítettem. Mindez Zágrábban történt, a szakmai szervezetek természetesen horvátok, a tárcavezető pedig az egészségügyi minisztériumot vezeti. Ott ilyen is van...

Ez a hír éppen kapóra jött, hogy – kontrasztként – felvezessem vele a Magyar Orvosi Kamarával (MOK) történekről szóló töprengésemet. Mert e mellett nem lehet csak úgy, szó nélkül elmenni. Mert Magyarországon élek, ami alkotmány, bocsánat, alaptörvénye szerint köztársaság, így az enyém is. Mert orvos vagyok, eddig kötelező módon a Magyar Orvosi Kamara tagja. Ráadásul a MOK Egyesület alapító tagja voltam, sőt aktív részét vettem – még a rendszerváltást megelőzően – az újraalakuló MOK szervezésében, olyannyira, hogy német mintára még alternatív alapszabály-tervezetet is készítettünk. A LAM 1990-es alapítását követően a kiadvány kéthetente megjelent *Egészségpolitikai Mellékletéből* gyorsan önállósítottuk a *Magyar Orvos* című orvosi közéleti folyóiratot. A MOK akkoriban hivatalos lapjának nem csupán alapítója, hanem kiadója és első főszerkesztője is voltam. Így talán érthetőbb az az attitűd, amivel a MOK körül jelenleg kialakult helyzetet szemlélem.

Egészen a kétezres évek elejéig a British Medical Association – a *BMJ* kiadójaként – a *LAM*-ot és a *Magyar Orvost* is kiadó Literatura Medica Kiadó kisebbségi társtulajdonosa volt. Ezért nagyon szoros kapcsolatot áptunk a BMA-jel, és folyamatosan figyelemmel kísértük a Nagy-Britannia és a Commonwealth egészségügyében zajló folyamatokat. Ezekről rendszeresen tudósítottunk a *BMJ Magyar Kiadásának* hasábjain, és a MOK akkori vezetésének is próbáltuk átadni az ottani tapasztalatokat. Egyébként a BMA önkéntes alapú szervezettsége az 1990-es években 95-98% körüli volt...

Nagy-Britannia szerencsés ország, már több száz éve nyírják azt a bizonyos demokratikus gypet. A BMA elődszervezetét (Provincial Medical and Surgical Association), amely 1856-ban alakult át BMA-vé, 1832-ben alapították. A magyar orvostársadalom hivatásrendi szervezetei kevésbé szerencsés sorsúak, történetük leképezi az anyaország hányatott sorsát, jól tükrözik Magyarország történelmi kataklizmáit. Anélkül, hogy elmerülnék az izgalmas történelmi részletekben, az biztonsággal

kijelenthető, hogy a 19. századi indulásunk viszonylag korszerűnek mondható, hiszen 1837-ben létrejött a Magyar Királyi Orvosegyesület, majd az *Orvosi Hetilap* első, 1857-es számában Markusovszky Lajos meghirdette, hogy „*Célunk a magyar orvostársadalom és -hivatás emelése, az orvosok állásának szabályozása az államhoz, a közönséghez és ügyfeleinkhez.*” A kiegyezés után sorra alakultak a szakmai érdekek képviselőit a különféle orvosi szervezetek, azonban 1918–19-ben a politikai érdekek kerültek előtérbe, külön szervezetbe tömörítve a baloldali és a „kereszténymezeti” orvosokat. Az 1936. évi I. törvénycikk „Az orvosi rendtartásról” német és osztrák mintára hozta létre a kötelező tagsággal bíró Országos Orvosi Kamarát (OOK), amely a II. világháború későbbi éveiben az úgynevezett „zsidókérdésben” enyhén szólva dicstelen szerepet játszott, sőt a német megszállás során hivatalosan sürgette a zsidó orvosok deportálását. Ezért a háború után az ideiglenes kormány hatályon kívül helyezte az orvoskamari törvényt, ezzel feloszlatta a kamarát.

Ez így is maradt egészen 1988 decemberéig, amikor a rendszerváltás hajnalán a Budapesti Kongresszusi Központban egy szvenvedélyes nyíltszíni vita után, önkéntes tagságon nyugvó köztestületként megalakítottuk az egyesületi Magyar Orvosi Kamarát (MOK). A szervezőmunka eredményeként a rendszerváltás utáni kormányok és az első szabadon választott Országgyűlés az önkéntes, de törvényi háttér nélkül működő kamarát az államszocialista egészségügyi rendszer átalakítása során aktívan bevonta a döntések előkészítésébe, partnerként ismerte el. Ezt a szerves fejlődési folyamatot koronázta meg az 1994. évi XXVIII. törvény, amelynek Preambuluma szerint az akkor regnáló hatalom elismerte nem csupán az orvosi hivatás gyakorlóinak jogát a szakmai önkormányzathoz, lehetővé téve, hogy az orvostársadalom közvetlenül és a maga által választott testületei, tisztviselői útján demokratikusan és önállóan intézze szakmai ügyeit, meghatározza és a közérdekkel összhangban képviselje szakmai, etikai, gazdasági és szociális érdekeit, hanem azt is célul fogalmazta meg, hogy ennek révén az *orvostársadalom társadalmi súlyának, szellemi tőkéjének megfelelő mértékben járuljon hozzá az egészségpolitika alakításához, a lakosság egészségügyi ellátásának javításához.*

A 2007. április 1-jén hatályba lépett 2006. évi XCVII. törvény azonban aktuálpolitikai okokból – az egészségügyi rendszer tervezett, radikális átalakítása előtt, a MOK várható ellenállásának letörése érdekében – megszüntette a kötelező kamarai tagságot, elvonta a köztestületi feladatokat és jogszabályok jelentős részét. De hamar fordult

a politikai széljárás: az április 1-jén életbe lépett 2011. évi XXIII. törvény 2011. június 1-jétől ismét kötelező kamarai tagságot és egy új etikai kódex megalkotását írta elő.

A MOK történetében jelentős fordulópontot jelent a 2019-ben bekövetkezett, lényegében teljes tisztújítás, amelynek során többségében az Újratervezés csoport jelöltjei kaptak bizalmat. A 2021. január 1-jével életbe lépett 2020. évi C. törvény az egészségügyi szolgálati jogviszonyról törvényerőre emelte a megújult MOK bérkövetelését, és végre eltörölte a minden jobbító szándék és tett legfőbb akadályát képező hálapénz több mint hét évtizedes rendszerét.

És elérkeztünk a mához: megint csak kora tavasszal (úgy látszik, ekkor van a szezonja) a törvénygyárból statáriális hirtelenséggel, pár tucat órányi vajúdas után ismét kicsusszant egy torzszülött, amelynek eredményeként megint nem kötelező a kamarai tagság – viszont legalább nyilatkozhatunk, hogy a MOK tagjai akarunk-e maradni. A rendszerváltás idején megfogalmazott önkormányzatisághoz képest még az etikai ügyeinket sem intézhetjük magunk. Legalábbis egy darabig...

Mert senkinek ne legyen kétsége: ez sem fog örökké tartani! A magyar orvostársadalom szervezeteinek, így a MOK-nak a története is azt jelzi, hogy bár nem tudjuk magunkat olyannyira függetleníteni a történelem viharaitól, mint a jobb sorsú, évszázados demokratikus hagyományokkal bíró és a demokráciát a mindennapokban megélő szervezetek, de egy, a saját értelmiségi szerepét tudatosan megélő hivatás képviselőinek önszerveződése tartósan nem nyomható el. Akárki akármit akárhol is akarjon az éppen aktuális politikai és egyéb érdekei mentén...

Ez persze elsősorban rajtunk, a hivatásrend tagjain múlik. Mert nekünk kell eldöntenünk, hogy akarunk-e egy tudatos, korszerű elveket valló, nemcsak a szakma érdekeit, hanem a betegek és klienseink szempontjait, az egész társadalom jóllétét is figyelembe venni akaró és képviselni hivatott MOK tagjai maradni. Azért, hogy a jövőbeni generációkra egy jobb, boldogabb, igazságosabb, élhetőbb és egészségesebb világot hagyjunk annál, mint amiben most élünk. Mert hitem szerint csak ez lehet minden felelős értelmiségi generáció igazi célja.

Abban bízom, hogy ebből az újabb kormányzati tisztítóüzéből a MOK főnixmadárként ismét feltámad, és végre betölti azt a méltó küldetését, amiért 1988-ban megalapítottuk, és amelyet 1994-ben törvénybe foglaltak. Ha Önök is így gondolják és e szerint cselekszenek, akkor így lesz.

dr. Kapócs Gábor
főszerkesztő

A méhnyakrák epidemiológiai mutatói 2000–2019 között Magyarországon megfigyelhető változásának elemzése nemzetközi összevetéssel

CSÁKVÁRI TÍMEA, GYENESE DORINA, ELMER DIÁNA, PÓNUSZ-KOVÁCS DALMA, BONCZ IMRE

ASSESSING THE CHANGES OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF CERVICAL CANCER IN HUNGARY AND ON INTERNATIONAL SCALE BETWEEN 2000 AND 2019

BEVEZETÉS – A méhnyakrák egy ma már megelőzhető, mégis az európai átlagnál magasabb mortalitási rátát mutató betegség Magyarországon. Kutatásunk célja a hazai méhnyakszűréshez köthető mutatók vizsgálata hazai és nemzetközi viszonylatban. **BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** – Kvantitatív, retrospektív kutatást végeztünk. Adataink az OECD Health Statistics, a Nemzeti Rákregiszter és a Központi Statisztikai Hivatal adatbázisából származnak a 2000–2019 közötti időintervallumban. Az OECD tagállamok tekintetében a 100 ezer főre vetített, standardizált halálozási arányszámot és a szűrésen való részvételi arányt (%) válogattuk le. Kétmintás t-próbát, lineáris- és β -regressziót, valamint Pearson-féle korrelációanalízist számoltunk, továbbá kétlépcsős klaszterelemzést végeztünk (IBM-SPSS 25.0; STATA 14.2).

EREDMÉNYEK – A méhnyakrák prevalenciája 2000-ben 30,2/100 ezer fő volt, ami 2019-ben 20,1/100 ezer főre esett vissza. 2010-ben volt a legkisebb a méhnyakrák előfordulási gyakorisága (18,5/100 ezer fő). Hazánkban a szűrővizsgálatokon való részvételi arány 2006-ban 47,2% volt, és az évek során folyamatosan csökkent, 2019-ben a 20–69 éveseknek már csupán a 30,2%-a jelent meg szűrésen. 2019-ben Magyarországon 6,0/100 ezer fő volt a halálozási ráta, ami a 2000-es értéknél 30,2%-kal kisebb, azonban az európai átlagnál (3,8/100 ezer fő) még mindig

OBJECTIVE – Cervical cancer is considered as a preventable disease nowadays, however, mortality rate in Hungary is still higher than the European average. The aim of our research is to examine the indicators related to cervical screening in Hungary and at an international level.

DATA AND METHODS – We conducted a quantitative, retrospective study. Data were obtained from the OECD Health Statistics, the National Cancer Registry of Hungary and the Hungarian Central Statistical Office, for years 2000–2019. For OECD Member States, we selected the standardised mortality rate per 100,000 population and the screening participation rate (percent). Independent samples t test, linear and beta regression, as well as Pearson's correlation and two-step cluster analysis were calculated (IBM-SPSS 25.0; STATA 14.2).

RESULTS – In 2000, prevalence of cervical cancer was 30.2/100,000 population, while the rate fell to 20.1 per 100,000 in 2019. The lowest incidence of cervical cancer was in 2010 (18.5 per 100,000). Screening participation rate in Hungary was 47.2% in 2006 and then steadily decreased over the years, in 2019 only the 30.2% of the 20–69-year-olds attended to screening. In 2019, the mortality rate in Hungary was 6.0/100,000, –30.2% lower than in 2000, but still higher than the European average (3.8/100,000). At the

CSÁKVÁRI Tímea (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Szervező Tanszék, Zalaegerszeg/University of Pécs, Faculty of Health Sciences, Institute of Health Insurance, Department of Health Economics and Health Care Management, Zalaegerszeg; Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, Pécsi Tudományegyetem, Pécs/National Laboratory on Human Reproduction, Pécs; H-8900 Zalaegerszeg, Landorhegyi u. 33.

E-mail: timea.csakvari@etk.pte.hu

GYENESE Dorina: Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Szervező Tanszék, Zalaegerszeg/University of Pécs, Faculty of Health Sciences, Institute of Health Insurance, Department of Health Economics and Health Care Management, Zalaegerszeg
ELMER Diána, PÓNUSZ-KOVÁCS Dalma, BONCZ Imre: Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, Pécsi Tudományegyetem, Pécs/National Laboratory on Human Reproduction, Pécs; Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet, Pécs/University of Pécs, Faculty of Health Sciences, Institute of Health Insurance, Pécs

Érkezett: 2023. január 13. Elfogadva: 2023. március 2.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0087>

nagyobb. Kutatásunk során megállapítottuk, hogy amelyik országban többen vettek részt a méhnyakszűrésen, ott a 2019-es év adatai alapján ($r = -0,697$; $p = 0,017$) kevesebben haltak meg méhnyakrákban.

KÖVETKEZTETÉSEK – Magyarországon továbbra is kihívást jelent a magasabb részvételi arány elérése a méhnyakszűrésen, ugyanakkor csökkent a mortalitás mértéke. A lakosság egészségtudatosságának növelésére irányuló intézkedések mellett a szolgáltatói oldal szerepének fontosságát és annak lehetőségeit is szükséges tudatosítani egy még eredményesebb szűrőprogram érdekében.

**méhnyakrák, mortalitás,
szűrőprogramok**

international level, we showed that where more people attended cervical cancer screening, fewer people died from cervical cancer, based on data of 2019 ($r = -0.697$; $p = 0.017$).

CONCLUSIONS – Achieving a higher participation rate on cervical cancer screening is still a challenge in Hungary, however, it can be said that the mortality rate have decreased. In addition to raise the health awareness among the population, it is also key to enhance the importance of the service providers' role and its potential to make the screening program even more effective.

**cervical cancer, mortality,
screening programs**

Arosszindulatú daganatos megbetegedések 2020-ban mintegy 10 millió ember halálát okozták világszerte. Napjainkban a nők körében a negyedik leggyakoribb daganatos megbetegedés a méhnyakrák, amely leginkább az alacsony és közepes jövedelmű országokban fordul elő. 2020-ban világszerte 604 ezer főnél diagnosztizáltak és 342 ezer esetben vezetett halálhoz – mindkét mutató magasabb, mint a 2018-ban közölt értékek (1). Köztudott, hogy a méhnyakrák egyik jelentős rizikófaktora a humán papillomavírus (HPV) egyes törzsei okozta fertőzés (2). Az új méhnyakrákos esetek mintegy 95%-át HPV-fertőzés előzte meg (3). A HPV és a méhnyakrák közötti kapcsolat felfedezése új megelőzési és korai felismerési kezdeményezések kidolgozását eredményezte. A két fő megelőzési stratégia a védőoltás, valamint a kiépített, szervezett és hatékony szűrés (4).

A nők több mint 84%-a életében legalább egyszer átesik HPV-fertőzésen (5). Az életkor-specifikus HPV-fertőzéses prevalencia tetőpontja a 29 évnél fiatalabb nőknél 35,5%, ami arra utalhat, hogy a fertőzés túlnyomórészt szexuális úton terjed (6). Ezért fontos a HPV elleni oltással mint prevenció stratégiaiával a szexuális tevékenység megkezdése előtt elérni a célpopulációt (10–14 éveseket) (7, 8).

A méhnyakrák megelőzésének másik hatékony módja a szűrőprogramok bevezetése (9). A legelterjedtebb szűrési módszer a hagyományos citológia (PAP-teszt), azonban amióta a HPV-fertőzést kapcsolatba hozták a méhnyakrák kialakulásával, sok ország a szervezett szűrőprogramoknak a HPV szűrésével és a vírus elleni oltással való bővítését is fontolóra vette (10).

Magyarországon a szervezett méhnyakszűrés 2003. szeptember elsején vezették be (11). Tekintettel arra, hogy a program nem bizonyult elég kihasználtnak (12–14), 2009-ben elindították a Védőnői Méhnyakszűrő Mintaprogramot (VMMP), amelynek célja a képzett szakemberek bevonása a méhnyakszűrésbe. Az eredmények alapján az alapellátás részét képező program beindítása pozitív hatást gyakorolt a méhnyakrák korai felismerésére (13–17). A projekt megvalósítása után Magyarországon a méhnyakrák mortalitása az előző évtizedekben megfigyelt csökkenés után stagnáló trendet mutat (14).

A szűrőprogram célja a méhnyakrák kimutatása és ezáltal a mortalitás csökkentése a célpopuláció körében. A költségek minimalizálása és a rendelkezésre álló források leghatékonyabb felhasználása érdekében a szűrés szervezett lebonyolítását meghatározott korcsoportokban és különböző időközönként végzik (15, 16). A 25–65 év közötti korosztálynak háromévente ajánlatos méhnyakszűrésre járni (11).

Vajda és szerzőtársai betegségteher-elemzése szerint Magyarországon 2018-ban a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő 1,28 milliárd forintot fordított a méhnyakdaganatok kezelésének társadalombiztosítási támogatására. A méhnyakrák a járóbeteg-szakellátás adatai alapján 102/100 ezer lakos gyakorisággal fordul elő, míg az aktív fekvőbeteg-szakellátásban ez a mutató 26/100 ezer lakos (17).

Magyarországon a méhnyakszűrés mellett több területen találunk szervezett, népegészségügyi célú, vagy opportunisztikus szűrési programokat (18–27).

Kutatásunkban a 2000–2019 közötti időszakban mértük fel a méhnyakrák előfordulási gyakoriságát és mortalitási rátáját, továbbá a méhnyakszűrőre részt vettek arányát Magyarországon és az OECD tagállamok körében. Célunk a nemzetközi szinten tapasztalható különbségekre való figyelemfelhívás, valamint a döntéshozók informálása az elmúlt időszakban megfigyelhető tendenciákról, ami végső soron hozzájárulhat a még eredményesebb méhnyakrák elleni küzdelemhez.

Módszerek

Minta, adatok forrása

Kvantitatív, retrospektív kutatásunk középpontjában Magyarország mellett a Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) tagországok egy csoportja állt a 2000 és 2019 közötti időszakra vonatkozóan.

Az egyes években minden olyan tagországot kiválasztottunk, amelyek a 2000 és 2019 közötti időszakra adatot szolgáltatottak az OECD adatbázisába. Azokat az országokat elemeztük, amelyekről információt találtunk független változóinkra, vagyis arra vonatkozóan, hogy az adott államban szervezett vagy alkalomszerű méhnyakszűrőprogram működik-e ($n_{2010} = 23$; $n_{2015} = 21$; $n_{2019} = 16$).

Változók

A hazai, teljes lakosságra vonatkoztatott és korcsoportos prevalencia számításához az adatok a Nemzeti Rákregiszter adatbázisából származnak; itt a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) 10. revíziója szerinti C53-as kóddal (a méhnyak rosszindulatú daganata) lejelentett betegszámot válogattuk le korcsoportos bontásban, 2000 és 2019 között. Ezután a Központi Statisztikai Hivatalból (KSH) leválogatott, adott évi teljes, valamint korcsoportos női lakosságszámmal osztottuk az éves betegszámot. A méhnyakrák prevalenciájára vonatkozó eredményeinket 100 ezer főre megadva közöljük.

A méhnyakrákhoz köthető mortalitás és egészségpolitikai intézkedések nemzetközi összehasonlítását is elvégeztük. Ehhez a függő változók az OECD Health Statistics adatbázisából származnak, ahol a 100 ezer főre vetített, standardizált halálozási arányszámot, valamint a 20–69 éves, szűrésre meghívott nők megjelenési arányát (%) válogattuk le az adott évben adatot szolgáltató OECD-tagállamok körében. Függet-

len változónk közé tartozott az év, valamint a szűrőprogram fajtája (alkalomszerű = 1, szervezett = 2).

Statisztikai eljárások

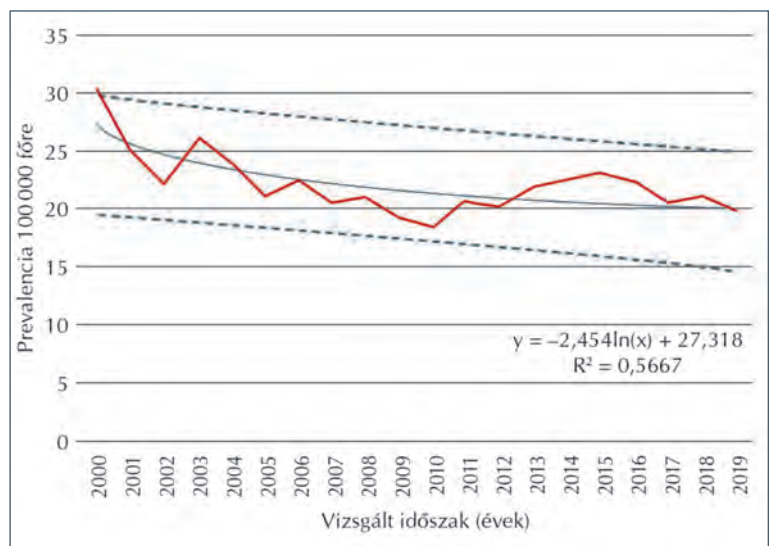
A függő és független változók közötti különbségeket matematikai statisztikai eljárásokkal vizsgáltuk. A változók eloszlását Shapiro–Wilk-tesztel mértük, az adatok elemzéséhez pedig konfidenciaintervallumot 95%-os valószínűségi szinten, kétmintás t-próbát, lineáris regressziót, β -regressziót és Pearson-féle korrelációanalízist alkalmaztunk IBM-SPSS 25.0 és STATA 14.2 szoftverekkel. Az eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Tekintettel arra, hogy szekunder adatelemzés történt, és a felhasznált adatok nem alkalmasak egyéni azonosításra, az etikai szempontok vizsgálata és az etikai engedély megkérése jelen kutatás tekintetében nem releváns.

Eredmények

A méhnyakrák prevalenciájának vizsgálata Magyarországon

A méhnyakrák (fekvőbeteg-szakellátáson alapuló) prevalenciáját a Nemzeti Rákregiszter és a KSH adatai alapján vizsgáltuk hazánkban 2000–2019 között, 100 ezer főre vonatkoztatva. Ahogy az az 1. ábrán látható, a méhnyakrák előfordulási gyakorisága Magyarországon alapvetően csökkenő tendenciát mutat: míg 2000-ben



1. ábra. A méhnyakrák prevalenciájának változása Magyarországon 2000 és 2019 között (forrás: saját számítás a Nemzeti Rákregiszter adatainak felhasználásával)

100 ezer főre 30,2 beteg jutott, addig 2019-ben ez az érték 20,1/100 ezer főre esett vissza. A méhnyakrák előfordulási gyakorisága 2010-ben volt a legkisebb (18,5/100 ezer fő).

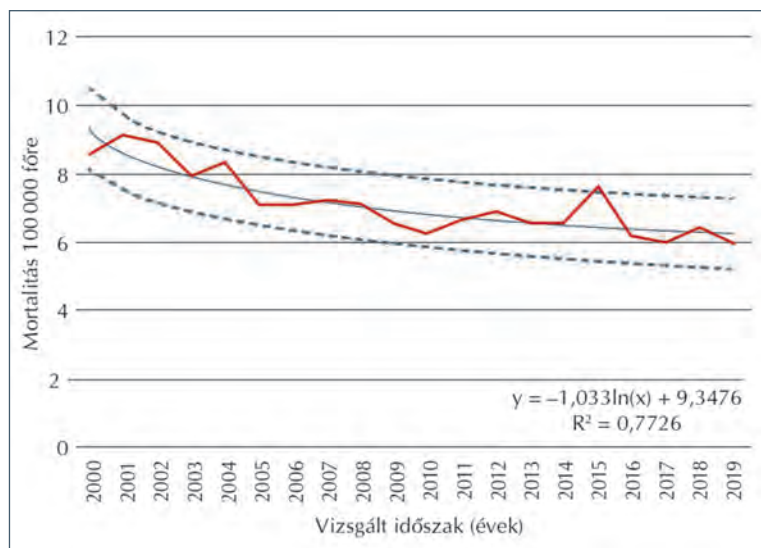
A korcsoportos felbontás szerint a 35 éves kor felett ugrik meg a méhnyakrák prevalenciája. 2019-ben a 30-34 évesek körében az előfordulási gyakoriság 11,8/100 ezer fő, 35-39 éves korban viszont már 24,7/100 ezer fő. A legmagasabb korcsoportos prevalenciát az 55-59 éves korosztályban figyeltük meg (37,7/100 ezer fő).

A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján a betegek átlagéletkora 2000 és 2019 között némileg eltolódott: 2000-ben a betegkör 3,7%-a volt 30 évesnél fiatalabb, míg 2019-ben csak a 2,5%-a. Ezzel szemben az első és utolsó vizsgált év között nőtt a 40 év felettiek (80,9%-ról 86,0%-ra), az 50 év felettiek (51,8%-ról 61,2%-ra) és a 60 év felettiek 32,1%-ról 40,0%-ra) aránya is.

A méhnyakrák mortalitásának vizsgálata Magyarországon

Az OECD adatai alapján megvizsgáltuk, hogyan alakult a méhnyakrák okozta halálozás Magyarországon 2000 és 2019 között (2. ábra).

Magyarországon a méhnyakrákban elhunytak száma 2000-től 2019-ig csökkenő tendenciát mutatott. 2000-től 2004-ig a 100 ezer főre jutó halálozás 8-9 fő körül mozgott, majd egy meredekebb csökkenést mutatott a következő évre. A 2005 és 2014 közötti, mintegy stagnáló trend után a 2015-ös kiugró (7,6/100 ezer fő) arányszámot szintén csökkenő tendencia követi. Az utolsó vizsgált évben 6,0/100 ezer fő volt a halá-



2. ábra. A méhnyakrák mortalitásának változása Magyarországon 2000 és 2019 között (forrás: saját számítás az OECD adatainak felhasználásával)

lozasi ráta, ami a 2000-es értéknél 30,2%-kal alacsonyabb.

A diagramon megfigyelhető, hogy 2003 után (a szervezett lakossági szűrés bevezetését követően) 2008-ig stagnált a méhnyakrákban elhunytak száma. 2008-tól 2011-ig szintén egy kifejezettebb negatív trend látható. 2015-ben a halálozási arány majdnem elérte a 2000-ben észlelt 8,6/100 ezer főt. A 100 ezer főre vetített halálozás Magyarországon 2001-ben volt a legmagasabb, 9,1 fő, 2017-ben és 2019-ben pedig a legalacsonyabb.

A méhnyakszűrésen megjelentek százalékos arányának elemzése

A továbbiakban megvizsgáltuk, hogy a szűrésen megjelentek aránya hogyan változott 2006-tól 2019-ig Magyarországon (a 2006 előtti évekre vonatkozóan nem rendelkezünk adatokkal) (3. ábra).

2006 és 2019 között megvizsgáltuk a 20 és 69 év közötti nők részvételi arányát méhnyakszűrővizsgálaton hazánkban, ami csökkenő tendenciát mutatott ($\beta = -4,65\%$; 95% CI: $-3,96\%$ – $-5,33\%$). A részvételi arány 2006-ban volt a legmagasabb (47,2%), majd az évek során mérsékelten csökkent a szűrőprogram igénybevétele. 2006-ról 2019-re 17%-kal alacsonyabb volt a 20 és 69 év közötti, méhnyakszűrésen részt vevő nők aránya. 2006-tól 2009-ig egy nagymértékű csökkenés figyelhető meg a diagramon, ami 2011-ig nem változott. 2011-től szinte minden évben az átlagnak megfelelő szinten fogyatkozik a célpopuláció megjelenési aránya a méhnyakszűrésen, egészen 2017-ig, amikortól egy intenzívebb csökkenés, évente átlagosan $-0,9\%$ figyelhető meg a részvételi százalékokban.

Méhnyak-szűrővizsgálatok típusa és a méhnyakrák-mortalitás közötti kapcsolat vizsgálata az OECD-s országokban

Az OECD adatbázisa alapján tanulmányoztuk, hogy a 23 vizsgált tagország szűrőprogramjának típusa (alkalomszerű = 1, szervezett = 2) milyen módon befolyásolta az adott országban a méhnyakrák okozta halálozást, majd három évre levetítve, kétmintás t-próba segítségével vizsgáltuk meg a kapcsolatot.

A 4. ábra a 2010-es, 2015-ös és 2019-es év adatait foglalja össze. 2010-ben, 2015-ben és 2019-ben a vizsgált országok közül tízben (Ausztria, Belgium, Franciaország, Németország, Görögország, Olaszország, Luxemburg, Portugália, Szlovákia, Spanyolország) alkalomszerű, 13 or-

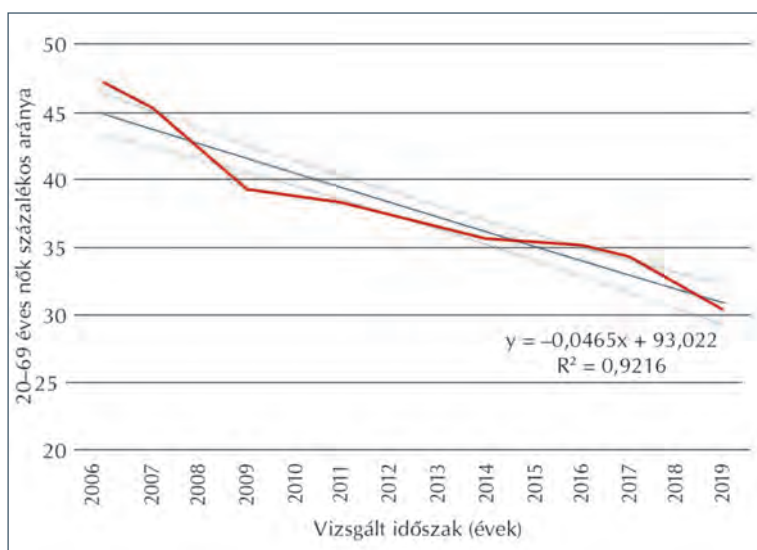
szágban [Csehország, Dánia, Észtország, Finnország, Görögország (csak regionális szinten), Magyarország, Írország, Lettország, Litvánia, Hollandia, Lengyelország, Szlovénia, Svédország] pedig szervezett szűrés történt.

A szervezett szűrőprogramot alkalmazó országokban jól látható, hogy kiugróan magasabb értéket vesz fel a halálozás átlaga, ami 100 ezer főre vetítve 2010-ben 5,5 fő (95% CI: 3,6–7,4), 2015-ben 5,2 fő (95% CI: 3,6–6,8), 2019-ben pedig 5,4 fő (95% CI: 3,4–7,4). Ezzel szemben az opportunisztikus gyakorlatot követő országokban lényegesen kisebb a méhnyakrák okozta halálozás átlaga: 2010-ben 100 ezer főre vetítve 2,9 (95% CI: 1,8–3,9), 2015-ben 2,3 (95% CI: 1,9–2,7), 2019-ben pedig 3,1 (95% CI: 1,6–4,6). Az első két vizsgált évben, 2010-ben ($p = 0,027$) és 2015-ben ($p = 0,004$) is szignifikáns különbség volt a vizsgált országok között a tekintetben, hogy alkalmoszerű vagy szervezett szűrési gyakorlatot követtek. 2019-ben azonban már statisztikailag nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között ($p = 0,091$).

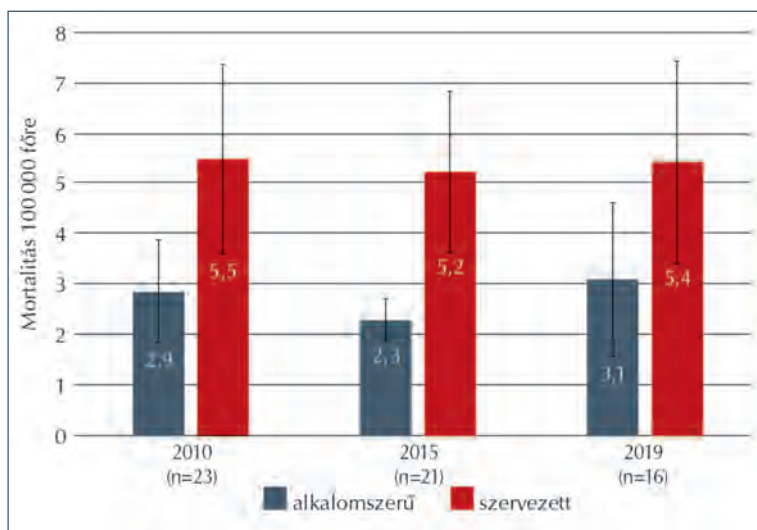
A méhnyakszűrésen való részvételi arány és a méhnyakrák okozta mortalitás kapcsolatának tanulmányozása az OECD országaiban

Az OECD adatbázisa alapján a tagországokban három évre vetítve (2010, 2015, 2019) vizsgáltuk, hogy vonható-e párhuzam a méhnyakszűrésen történő részvétel és a betegségben elhunytak száma között. A különböző években változó elemszámmal dolgoztunk, mert a választott országok közül nem mindegyik szolgáltatott adatot az összes vizsgált évre.

A szűrőprogramokon való részvételi arányt a 20 és 69 év közötti nők körében százalékos arányban rögzítették. 11 országban állt rendelkezésünkre mindkét változó, így az eredményeink Csehország (CZE), Észtország (EST), Finnország (FIN), Magyarország (HUN), Lettország (LVA), Litvánia (LTU), Luxemburg (LUX), Hollandia (NLD), Szlovákia (SVK), Szlovénia (SVN) és Svédország (SWE) adatain alapulnak. A 2019-es év adatai alapján ($r = -0,697$; 95% CI: $-0,167$ – $-0,915$; $p = 0,017$) készült 5. ábráról leolvasható, hogy ahol többen vettek részt méhnyakszűrésen, ott kevesebben haltak meg méhnyakrákban. Kétlépcsős klaszterelemzést is végeztünk, amely során két fő klasztert állapítottunk meg: az elsőben Csehország, Luxemburg, Finnország, Hollandia, Szlovénia és Svédország szerepel. Jellemző rájuk az alacsony mortalitás (2,6/100 ezer fő) és a magas megjelenési arány (70,8%), területileg pedig a klasztert – Cseh-



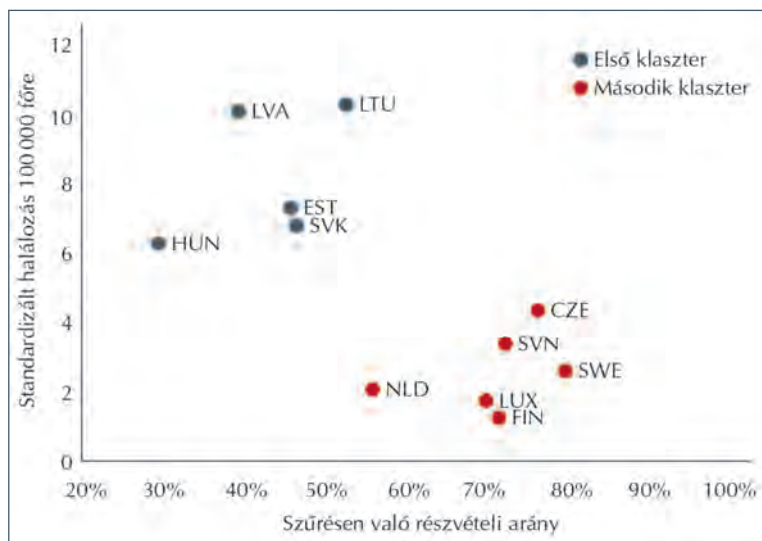
3. ábra. Szűrővizsgálaton megjelentek aránya Magyarországon 2006 és 2019 között (forrás: saját számítás az OECD adatainak felhasználásával)



4. ábra. A standardizált mortalitás mértéke a szűrőprogram típusa szerint (forrás: saját számítás az OECD adatainak felhasználásával)

ország kivételével – észak-, illetve nyugat-európai államok alkotják. A második klaszterbe azok a vizsgált országok sorolhatók, amelyeket magasabb mortalitás (8,1/100 ezer fő) és alacsonyabb részvételi arány (42,9%) jellemez, elhelyezkedésüket tekintve pedig a közép-kelet-európai régióba tartoznak: Észtország, Magyarország, Litvánia, Lettország és Szlovákia.

Az első két vizsgált évben a legkisebb részvételi arány Litvániához köthető: a megjelenés mértéke 2010-ben 15,3%, 2015-ben pedig 25,0% volt. 2019-ben a legalacsonyabb részvételi arány Magyarországra volt jellemző (30,2%). A legki-



5. ábra. A szűrően való részvétel és a standardizált mortalitás kapcsolata 2019-ben (forrás: saját szerkesztés az OECD adatainak felhasználásával)

emelkedőbb szűrően való részvételi arányt mindhárom esztendőben Svédországban mérték: 2010-ben ez 80,1%, 2015-ben 81,7%, 2019-ben pedig 79,4% volt. Svédország után a legmagasabb megjelenési arányokat Szlovéniában, Finnországban, Hollandiában, Dániában és Belgiumban rögzítették a 2010-es évben. A 2015-ös adatok alapján a vizsgált országok közül kiemelkedik még Írország (78,7%), Csehország (76,2%) és Luxemburg (75,4%), 2019-ben pedig Csehország (76,0%), Szlovénia (72,4%) és Finnország (71,3%).

Megbeszélés

Kutatásunk célja volt a méhnyakrákhoz köthető mortalitás, prevalencia és a szűrően való részvételi arány hazai jellemzése mellett a nemzetközi trendek, az OECD-tagállamok adatainak jellemzése is a halálozás, valamint a szűrőprogramok népszerűsége tekintetében.

Eredményeink alapján elmondható, hogy Magyarországot az elmúlt két évtizedben prevalencia és mortalitás szempontjából is csökkenő tendencia jellemezte. Azonban a mortalitási ráta még mindig magasabb, a szűrően való részvételi arány pedig alacsonyabb a legtöbb vizsgált OECD-tagállamban mérthez vagy az európai átlaghoz képest (3,8/100 ezer fő) (19). Egy hatékonyabb szűrőprogram kiépítése és eredményes működtetése érdekében szükséges a szűrően való részvételt befolyásoló tényezők rendszeres elemzése. A méhnyakrákhoz köthető halálozások és prevalencia csökkentése érdekében kulcs-

fontosságú a jól megszervezett szűrőprogram, a lakosság motiválása a részvételre, valamint a célpopuláció egészségtudatosságának és ismeret-szintjének növelése (20–32). Ugyancsak fontos és eredményeinket némileg torzító tényező, hogy a magán-egészségügyi ellátást szűrés céljából felkereső nők nem feltétlenül jelennek meg ezekben a statisztikákban. A célpopulációt alkotó, meghívóval rendelkező, de nem társadalombiztosítási keretek között szűrt nők is némileg hozzájárulnak a szervezett szűrésen megjelentek alacsonyabb arányához.

Kutatásunk során összehasonlítottuk az opportunisztikus és a szervezett szűrőprogramot alkalmazó országok mortalitási rátáit méhnyakrák tekintetében. Eredményeink szerint – érdekes módon – a szervezett szűrőprogramot működtető tagállamok esetében tapasztaltunk magasabb halálozási arányt. Az eredmények lehetséges oka, hogy a szervezett program bevezetésének éve az egyes országokban eltérő lehet, de egyéb társadalmi, kulturális és az ellátórendszert érintő faktorok is befolyásolhatták eredményeinket. Érdekes megvizsgálni például az opportunisztikus és a szervezett szűrés fogalmát. Williams és szerzőtársai szerint szervezett programnak minősül az, ha az adott országban/térségben meghívók kiküldésével vonják be a célpopulációt. Egy opportunisztikus szűrés rendszer azonban akkor is eredményes lehet, ha a lakosság körében egészségi állapottól függetlenül megvalósul a rendszeres háziorvosi látogatás, amikor is a háziorvos megfelelő időközönként felhívja a páciens figyelmét az esedékes szűrővizsgálatokra. Ott, ahol az egészségtudatosság a lakosság körében magasabb szintű, opportunisztikus rendszerben is elérhető kiemelkedően magas részvételi, ezáltal pedig hosszú távon a minél alacsonyabb halálozási arány (21).

Elemzésünk során megállapítottuk, hogy a vizsgálatban részt vevő országok a szűrően való részvételi arány és a halálozási arány kapcsolata tekintetében két fő csoportra oszthatók. A két csoportban a vizsgált mutatók közötti különbségeket adhatják területi különbségek, de ehhez kapcsolódóan az egészségügyi ellátórendszer fejlettsége is befolyásoló tényező lehet. A kialakult klaszterekkel kapcsolatban a szűrőprogramok kezdetét mint lehetséges befolyásoló tényezőt is vizsgáltuk. Az első csoportban (alacsony halálozás, magas részvételi arány) jellemzően korábbi indulást látunk (a hat országból négy 1996 előtt indította szűrőprogramját), míg a második klaszterben (magas halálozás, alacsony részvételi arány) 2003 utáni bevezetés látható.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2019-ben megjelent programjában rögzíti a méh-

nyakrák mint népegészségügyi probléma leküzdésére irányuló törekvéseit. Eszerint, a méhnyakrák eltüntetéséhez 2030-ra az alábbi célkitűzések teljesülése szükséges: a 15 éves kor alatti lányok 90%-a oltva legyen a HPV ellen, a 35 éves korú nők 70%-a vegyen részt méhnyakszűrésen, valamint a diagnosztizált betegek 90%-a kapjon kezelést. Ha a szintén a WHO által kitűzött, prevalenciára vonatkozó célt figyeljük meg ($<4/100$ ezer fő), láthatjuk, hogy a méhnyakrákkal kapcsolatos kutatásoknak hazánkban ma is fontos helye van (22–38).

A méhnyakrák okozta mortalitás csökkentése érdekében több országban a szűrőprogramokat a hagyományos citológia mellett HPV-szűréssel is kiegészítik, valamint – a prevenció érdekében – a HPV-fertőzés kiküszöbölésére egyre több területen részesítik előnyben a HPV elleni védőoltás beadásának gyakorlatát. Magyarországon 2014-ben vezették be a 12 éves lánygyermek oltását.

Egyre több országban figyelhető meg, hogy a méhnyak szűrésére a nőgyógyászok mellett más, az egészségügy területén dolgozó szakembereket képeznek ki, amitől a részveteli hajlandóság növekedését és a szakorvosok terheltségének csökkentését várják (23–41).

Fontos megemlíteni, hogy a méhnyakrák okozta halálozás az alacsonyabb jövedelmű országokban jelentősebb problémát okoz, tekintettel arra, hogy azok az egészségügyi helyzet és a méhnyakrák megelőzésére fordítható források tekintetében is elmaradtak a közepes és magas jövedelmű országoktól. A méhnyakrák kialakulásában kulcsfontosságú tényező a szexuális élet korai megkezdése (24). Az iskolákban nagyobb hangsúlyt kellene fektetni a fiatalok időben történő felvilágosítására. A HPV-fertőzés elleni védőoltás mellett az iskolai előadások szorgalmazása is optimális módja lenne a méhnyakrák primer prevenciójának (25). Érdemes annak a megfontolása, hogy egyéb szakemberek, például háziorvosok, ápolók bevonása még tovább növelhetné a szűrőprogram sikerességét (40, 41). Magyarországon 2009-ben a védőnőket is bevonták a méhnyakszűrésbe, abban bízva, hogy növekedni fog a szűrésen részt vevők aránya, azonban ez a szám a vártakkal szemben – eredményeink alapján – 2009-től folyamatosan csökkent. Napjainkban ezért lenne fontos még több alternatívát kialakítani a méhnyakrák primer és szekunder prevenciójára (26).

Limitációk

A méhnyakrák primer prevenciójaként 2014-ben bevezették a 12 éves lánygyermek, 2020-tól

pedig már a fiúk számára is a HPV elleni védőoltást, viszont azóta nem telt még el annyi idő, hogy vizsgálható volna a védőoltás hatékonysága. Az oltásban térítésmentesen részesülhetett minden 12. életévét betöltött lány az iskolájában. A 2014-ben 12 éves lányok napjainkban körülbelül 24 évesek, Magyarországon pedig a 2003-ban bevezetett, szervezett méhnyakszűrés keretében a 25 és 65 év közötti nők részére küldenek meghívót. Akik 2014-ben megkapták a HPV elleni védőoltást, még nem kapták meg a méhnyakszűrésen való részvételre a felhívást. További limitáló tényező, hogy a vizsgált országok közül az egyes években nem mindegyik szolgáltatott adatot; ez lehet a magyarázata a 2019-ben, az opportunisztikus szűrési gyakorlatot követő országok körében tapasztalt mortalitás magasabb szintjének.

Konklúzió

Célunk volt felhívni a döntéshozók figyelmét arra a tényre, hogy – a rendelkezésre álló és hatékony szűrőprogram ellenére is – még mindig komoly kihívást jelent a méhnyakrák időszzerű szűrésére és kezelésére, különösen az eredmények nemzetközi kontextusba helyezése után. Annak ellenére, hogy az OECD szerint e daganattípus megelőzhető és kezelhető haláloknak számít (27), a mortalitás csökkentése kiemelten fontos lenne a megfelelő egészségpolitikai intézkedésekkel, illetve az itt vizsgált mutatók alapján rendszeres elemzéseket és monitorozást kell végezni (28–30). A lakosság egészség-tudatosságának növelésére irányuló intézkedések mellett a szolgáltatói oldal szerepének fontosságát és annak lehetőségeit is tudatosítani szükséges. Nemzetközi viszonylatban a nőgyógyász mellett egyéb szakmák (védőnő, háziorvos, szülésznő, ápoló) részvételére is láthatunk példát (17, 40–44). A méhnyakszűrés még eredményesebb lehet hazánkban, ha növeljük e szakemberek kompetenciáit, a szűrésben való részvétellel, illetve a beteggel való találkozáskor a szűrés fontosságára való rendszeres figyelem-felhívással.

TÁMOGATÁS ÉS KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatás az RRF-2.3.1-21-2022-00012 számú „Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium” elnevezésű projekt támogatásával valósult meg.

A szerzők köszönetet mondanak a RRF-2.3.1-21-2022-00012 „Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium” megvalósítóinak a kutatás támogatásáért.

Irodalom

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Fogarasi AI, Benczik M, Moravcsik-Kornyicki Á, Kocsis A, Gyulai A, Kósa Z. The prevalence of high-risk human papillomavirus in Hungary. A geographically representative, cross-sectional study. *POR* 2022;28:1610424. <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610424>
- World Health Organization. 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (Megtekintés dátuma: 2022. 12. 10.)
- Boncz I, Bódis J. Népegészségügyi célú szekunder prevenció szűrővizsgálatok és a női egészség. *Magy Onkol* 2022;66:173.
- Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41:660-4. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000193>
- Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, et al. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2008;98:1704-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604324>
- Vajda R, Juhász K, Endrei D. Clinical and health policy experiences with HPV prevalence within the Hungarian organized cervical cancer screening program. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e45. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e45>
- Vajda R, Karamánné Pakai A, Éliás Z, Séllyé Gyuró M, Tamás P, Várnagy Á, et al. A méhnyakrákkal kapcsolatos ismeretek és szűrővizsgálaton való részvételi mutatók vizsgálata. *Lege Artis Med* 2014;24:118-25.
- Vajda R, Árváné Egri Cs, Kovács A, Budai A, Döbrössy L, Koiss R, et al. Méhnyakszűrés nemzetközi tapasztalatai az Európai Unióban. *Magy Nőorv L* 2018;81:155-61.
- Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:28-44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>
- 51/1997. (XII. 18.) NM-rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról.
- Kovacs A, Dobrossy L, Budai A, Boncz I, Cornides A. Cervical screening in Hungary: why does the "English model" work but the "Hungarian model" does not? *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:5-9.
- Karamánné Pakai A, Németh K, Kriszbacher I, Dér A, Lampek K, Mészáros L, et al. A szervezett méhnyakrák-szűrésből való távolmaradás okainak vizsgálata a Nyugat-dunántúli Régióban élő nők körében. *Magy Epidemiol* 2009;6:9-20.
- Döbrössy L, Kovács A, Döbrössy B, Budai A, Boncz I, Margitai B, Koós T. Miért kihasználatlan hazánkban a szervezett lakosságszűrés? *Lege Artis Med* 2010;20:689-93.
- Karamánné Pakai A, Németh K, Fekete J, Mészáros L, Dér A, Doms R, et al. A méhnyakrák-szűrés eredményességét befolyásoló tényezők – egy felmérés tükrében. *Nővér* 2008;21:3-9.
- Vajda R, Árváné EC, Kovács A, Budai A, Döbrössy L, Koiss R, et al. A védőnői méhnyakszűrési pilot program értékelése. *Orv Hetil* 2017;158:461-7. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30612>
- Vajda R, Árváné EC, Kovács A, Budai A, Döbrössy L, Koiss R, et al. A védőnői méhnyakszűrési pilotprogram minőségi indikátorai és teljesítménymutatói. *Magy Onkol* 2017; 61:361-7.
- Wojtyla C, Ciebiera M, Kowalczyk D, Panek G. Cervical cancer mortality in east-central european countries. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:4639. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134639>
- Boncz I, Sebestyén A. Az emlő, méhnyak és colorectalis daganatok kezelési költségeinek összehasonlító elemzése. *IME* 2006;4:16-9.
- Karamánné Pakai A, Németh K, Mészáros L, Dér A, Balázs P. A méhnyakrákszűrés hatékonyságának vizsgálata Zala megyében. *Eü Gazd Szle* 2008;46:43-8.
- Mihály-Vajda R, Boncz I, Elmer D, Csákvári T, Németh N, Kajos LF et al. A méhnyakrák okozta éves epidemiológiai és egészségbiztosítási betegségteher Magyarországon. *Orv Hetil* 2021;162:22-9. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32158>
- Döbrössy L, Lapis K. Screening for oral cancer 2018. *J Cancer Ther* 2018;9:465-79. <https://doi.org/10.4236/jct.2018.96039>
- Boncz I, Sebestyén A, Döbrössy L, Péntek Z, Budai A, Kovács A, et al. The organization and results of first screening round of the Hungarian nationwide organised breast cancer screening programme. *Ann Oncol* 2007;18:795-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl489>
- Boncz I, Sebestyén A, Dobrossy L, Szabolcs O. The role of immunochemical testing for colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:363-4. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70671-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70671-4)
- Boncz I, Sebestyén A, Ember I. Organized, nationwide cervical cancer screening programme in Hungary. *Gynecol Oncol* 2007;106:272-3. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.017>
- Boncz I. Prevention of cervical cancer in low-resource settings. *JAMA* 2006;295:1248. <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1248-b>
- Boncz I, Sebestyén A, Pinter I, Betlehem J, Kriszbacher I, Csere T, et al. Age-group specific gap between treatment cost of and mortality due to breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4501-2. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.1243>
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. (Megtekintés dátuma: 2023. 02. 23.)
- Karamánné Pakai A, Doms R, Schäfer J, Vizsralek B, Dér A, Szili K, et al. A méhnyakrák-szűrésen való részvételt befolyásoló tényezők ápolók körében. *Acta Sana* 2008;4:6-14.
- Vajda R, Karácsony I, Pakai A, Bogdáné BE, Váradyné HÁ. Méhnyakrákkal kapcsolatos ismeretszint roma nők körében. *Nővér* 2017;30:20-8.
- Pakai A, Dér A, Kriszbacher I, Németh K, Zsigmond E, Balázs P. Why don't Hungarian women take part in organized cervical screening? *New Med* 2010;14:25-8.
- Pakai A, Brantmüller É, Vajda R, Karácsony I, Balázs P. Reasons for non-appearance on organized cervical screening in Hungary. *Practice And Theory In Systems Of Education* 2017;11:142-54. <https://doi.org/10.1515/ptse-2016-0015>
- Williams JH, Carter SM, Rychetnik L. "Organised" cervical screening 45 years on: How consistent are organised screening practices? *Eur J Cancer* 2014;50:3029-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.09.005>
- Global strategy towards eliminating cervical cancer as a public health problem. World Health Organization 2019. <https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cerv-cancer-elim-strategy16dec-12pm.pdf> (Megtekintés ideje: 2022. december 12.)
- Langmár Z, Németh M, Kornya L, Orosz Z, Bódis J. A méhnyakrák sebészi kezelésének alapelvei és minőségbiztosítása. *Egészség-Akadémia* 2011;2:126-39.
- Boncz I, Kovács LG, Ertl T, Ágoston I, Molics B, Bódis J. Ujszülöttkori adaptációs zavarokhoz kapcsolódó kórképek egészség-gazdaságtani elemzése: betegségteher-vizsgálat. *Lege Artis Med* 2013;23:193-7.
- Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, Sulyok E, Farkas B, Várnagy Á, et al. Key to life: Physiological role and clinical implications of progesterone. *Int J Mol Sci* 2021;22: 11039. <https://doi.org/10.3390/ijms222011039>

38. Zámbo K, Koppán M, Paál A, Schmidt E, Tinneberg HR, Bódis J. Sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies: frontline between TNM and clinical staging systems? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1684-8. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1264-4>
39. Elmer D, Endrei D, Németh N, Csákvári T, Kajos LF, Molics B, et al. Az egészségügyi szakdolgozók létszámváltozása az európai egészségügyi rendszerekben 2000 és 2018 között. *Orv Hetil* 2022;163:1639-48. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32580>
40. Pakai A, Mihály-Vajda R, Horváthné Kívés Z, Szabó Gabara K, Basa Bogdán E, Zrínyi M, et al. Predicting cervical screening and HPV vaccination attendance of Roma women in Hungary: Community nurse contribution is key. *BMC Nurs* 2022;21:36. <https://doi.org/10.1186/s12912-022-00813-5>
41. Gyulai A, Nagy A, Pataki V, Tonté D, Ádány R, Vokó Z. General practitioners can increase participation in cervical cancer screening - a model program in Hungary. *BMC Fam Pract* 2018;19:67. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0755-0>
42. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res* 2020;32:720-8. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>
43. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001035. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001035>
44. Boncz I, Koiss R, Hernádi Z, Szentirmay Z. Javaslat a hazai méhnyakszűrési eljárásrend korszerűsítésére. *Orv Hetil* 2017;158:2062-7. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30896>
45. Avoidable mortality: OECD/Eurostat lists of preventable and treatable causes of death (January 2022 version). Organisation for Economic Co-operation and Development 2022. (Megtekintés ideje: 2023. február 20.)
46. Vajda R, Bódis J, Pónusz-Kovács D, Elmer D, Kajos LF, Csákvári T, et al. A szervezett lakossági méhnyakszűrés részvételi mutatói Magyarországon. *Magy Onkol* 2022;66:186-93.
47. Pakai A, Kívés Z. Kutatásról ápolóknak 2. rész: Mintavétel és adatgyűjtési módszerek az egészségtudományi kutatásokban: Mintavétel és adatgyűjtési módszerek az egészségtudományi kutatásokban. *Nővér* 2013;26:20-43.
48. Boncz I, Sebestyén A, Döbrössy L, Kovács A, Budai A, Székely T. A méhnyakszűrés részvételi mutatói Magyarországon. *Orv Hetil* 2007;148:2177-82. <https://doi.org/10.1556/oh.2007.28956>

A krónikus myeloid leukaemia kezelésének aktualitásai

WEISINGER JÚLIA, MASSZI TAMÁS

CURRENT TREATMENT OPTIONS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

A krónikus myeloid leukaemia a tirozinkináz-gátló kezelések megjelenése óta halálos betegségből jól kezelhető, krónikus kórképpé vált. A betegség alapját a Philadelphia-kromoszóma kialakulása és a konstitutívan aktív BCR-ABL1 tirozinkináz keletkezése okozza. A tirozinkináz-gátlók alkalmazása mellett a krónikus fázisú CML-es betegek életkilátásai ma már megközelítik a normálpopulációét. Az elérhető készítmények közötti választást olyan tényezők befolyásolják, mint a beteg kora, társbetegségei, a kezelés célja és az alkalmazni kívánt készítmény mellékhatásai. A tirozinkináz-gátló kezelésre refrakter betegek terápiája ma is kihívást jelent. Megoldást jelenthetnek az olyan új hatásmechanizmusú készítmények, mint az asciminib, amely a BCR-ABL1 alloszterikus inhibitora és a fenti esetekben is kiváló a hatékonysága. Az előrehaladott, blastos fázisú CML prognózisa továbbra is kedvezőtlen, a tirozinkináz-gátlók mellett általában kemoterápiás kezelés is szükséges, és a betegek hosszú távú gyógyulása csak allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval érhető el.

As a result of the introduction of tyrosine kinase inhibitors, chronic myeloid leukemia became from a fatal disease to a well-treatable chronic disease. The cause of the disease is the forming of the Philadelphia chromosome leading to the constitutively active BCR-ABL1 tyrosine kinase. With the use of tyrosine kinase inhibitors, chronic myeloid leukemia patients in the chronic phase nowadays have a life expectancy comparable to normal population. Choosing between available treatment options is influenced by several factors including the age and comorbidities of the patient, the goal of treatment and known side effects of the chosen drug. Treatment of patients refractory to tyrosine kinase inhibitors may be challenging nowadays as well. The solution could be the products with new mechanism of action, like asciminib, which is a BCR-ABL1 allosteric inhibitor and its efficacy is excellent in the above mentioned cases as well. Advanced stage and blastic phase chronic myeloid leukemia have a poor prognosis, beside tyrosine kinase inhibitors chemotherapy is necessary, and only allogenic hemopoetic stem cell transplantation may provide long term survival for these patients.

krónikus myeloid leukaemia, BCR-ABL, tirozinkináz-gátló

chronic myeloid leukemia, BCR-ABL, tyrosine kinase inhibitor

dr. WEISINGER Júlia (levelező szerző/correspondent), dr. MASSZI Tamás: Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika/Semmelweis University, Department of Internal Medicine and Hematology; H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: weisingerjulia@gmail.com

Érkezett: 2023. január 23.

Elfogadva: 2023. február 21.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0097>

A krónikus myeloid leukaemia (CML) klonális myeloproliferatív kórkép, amelynek hátterében a 9-es és 22-es kromoszóma között kialakuló reciprok transzlokáció, a Philadelphia-kromoszóma kialakulása áll. A fenti genetikai eltérés a BCR-ABL1 fúziós protein kialakulásához vezet, amely egy onkogén hatású, konstitutívan aktív tirozinkináz.

Hazánkban a CML diagnózisakor a medián életkor 57 év, a betegek körülbelül ötöde 70 év feletti. A kórkép incidenciája 1–1,5/100 ezer fő/év, azonban a hatékony kezelésnek köszönhetően a prevalenciája folyamatosan növekszik (1).

Mai ismereteink szerint a CML gyógyulása továbbra is csak allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval érhető el, azonban a hatékony

1. táblázat. A krónikus, akcelerált és blastos fázisú CML diagnosztikus kritériumai a European Leukemia Net ajánlása alapján (1)

Krónikus fázis	Igazolt CML, nem akcelerált vagy blastos fázis
Akcelerált fázis	Perifériás vér vagy csontvelő: blast 15–29%, vagy blast + promyelocytá >30% és blast <30% Perifériás vér: basophil \geq 20% Terápiától független, perzisztáló thrombocytopenia (<100 G/l) Klonális kromoszómaeltérés Ph-pozitív sejtekben a kezelés mellett
Blastos fázis	Perifériás vér vagy csontvelő: blast \geq 30% Extramedullaris blastproliferáció (kivéve: lép)

CML: krónikus myeloid leukaemia, Ph: Philadelphia-kromoszóma

tirozinkináz-gátló (TKI) kezelés mellett a betegek életkilátásai a normál populációhoz hasonlóak. A betegek egy részénél a TKI-kezelés tartósan elhagyható, azaz egy szelektált betegcsoportnál már transzplantáció nélkül is funkcionális gyógyulást érhetünk el. Bár az esetek döntő többségében a prognózis kiváló, továbbra is előfordulnak a kezelésre refrakter, illetve blastos fázist elérő betegek, akiknek a terápiája ma is kihívást jelent. Az alábbi közleményben a CML diagnosztikájának alapjait, valamint az elérhető kezelési lehetőségeket mutatjuk be.

A CML diagnózisa és követése

A CML az esetek jelentős részében tünetmentes állapotban kerül felismerésre, a betegsége gyakran csak emelkedett fehérvérsejtszám vagy splenomegalia kapcsán derül fény. Lefolyásának három fázisa van, ezek a krónikus, az akcelerált és a blastos fázis. A CML-t az esetek 85%-ában a krónikus fázisban ismerik fel. Kezelés nélkül a kórkép néhány év alatt akcelerált, majd blastos fázisba progrediál. Hatékony TKI-kezelés alkalmazása mellett a blastos fázis ma már ritkán alakul ki. A krónikus, az akcelerált és a blastos fázis diagnosztikus kritériumait az 1. táblázat tartal-

mazza (1). A diagnózis alapját a Philadelphia-kromoszóma, illetve a BCR-ABL1 transzlokáció kimutatása képezi. A betegség felismerésekor elvégzendő vizsgálatok közé tartozik a fizikális vizsgálat (különös tekintettel a lépére és a májra), a teljes vérkép és kémia, a hepatitisz szerológiai vizsgálat, a csontvelő morfológiai és citogenezetikai vizsgálata, a Philadelphia-kromoszóma kimutatása, a BCR-ABL1 transzkriptum kimutatása és tipizálása, illetve az EKG, esetleg kardiológiai kivizsgálás (1). A diagnóziskor fontos a BCR-ABL1 transzkriptum típusának meghatározása, hiszen a kezelés hatékonyságának ellenőrzéséhez és a betegség követéséhez elengedhetetlen a kvantitatív BCR-ABL1 transzkriptum mennyiségi mérése. A diagnózis felállításakor javasolt a rizikócsoport megállapítása, amihez több kockázatbecslő skála is rendelkezésünkre áll: a Sokal-, Euro-, EUTOS és ELTS skálák mindegyike alkalmazható, az európai ajánlás jelenleg az ELTS-score-t részesíti előnyben. A kockázatbecslő skálák a beteg életkorát, lépméretét, illetve vérképének különböző értékeit (basophil granulocyták, eosinophil granulocyták, thrombocyták, perifériás myeloblastok) veszik figyelembe, amelyek összefüggést mutatnak a betegek hosszú távú leukaemiamentes túlélésével és ösztülésével. A Philadelphia-pozitív sejtekben észlelt addicio-

2. táblázat. A CML kezelésének követése és a terápiás válasz megítélése a European Leukemia Net ajánlása alapján. A százalékos értékek a BCR-ABL1 transzkriptum szintjét jelentik

Időpont	Optimális válasz	Figyelmeztető jel	Terápiás kudarc
Kiinduláskor	–	Magas kockázatú ACA, magas kockázatú ELTS score	–
3 hónap	\leq 10%	>10%	>10%, ha ismételve is ennyi
6 hónap	\leq 1%	>1–10%	>10%
12 hónap	\leq 0,1%	>0,1–1%	>1%
Bármikor	\leq 0,1%	>0,1–1%, \leq 0,1% elvesztése	>1%, rezisztenciamutáció, magas kockázatú ACA

ACA: addicionális kromoszómaeltérések a Philadelphia-pozitív sejtekben, ELTS: EUTOS long term survival score

nális kromoszómaeltérések (ACA) és a kedvezőtlen citogenetikai eltérések rosszabb terápiás válasszal és a progresszió nagyobb kockázatával mutatnak összefüggést (1, 2).

A CML követése ma már rutinszerűen a BCR-ABL1 fúziós transzkriptum kvantitatív mérésével történik. A nemzetközi ajánlások pontosan meghatározzák, hogy a betegség első vonalban alkalmazott TKI-kezelése esetén mikor milyen mélységű BCR-ABL1-szint jelent optimális választ vagy terápiás kudarcot. A BCR-ABL1-szint mérése logaritmikus skálán, nemzetközi irányelvek alapján történik, eredményét általában százalékos értékben adjuk meg. Major molekuláris válaszról beszélhetünk, ha a BCR-ABL1 szintje legalább 3 log csökkenést mutat, azaz 0,1% alatti (2). A European Leukemia Net jelenlegi ajánlását a terápiás válasz meghatározásáról a 2. táblázat tartalmazza (1, 2).

Nem megfelelő terápiás válasz esetén fontos az esetleges BCR-ABL1 génszakaszt érintő mutációk vizsgálata, hiszen adott mutáció bizonyos TKI-kezeléssel szembeni rezisztenciával járhat. Kiemelt fontosságú a T315I mutáció, amely a jelenleg alkalmazott TKI-k közül csak a ponatinib-re érzékeny.

A krónikus fázisú CML kezelésében alkalmazott gyógyszerek

A CML első vonalbeli kezelését ma már egyértelműen a TKI-k jelentik. Magas induló fehérvérsejtszám esetén citoredukció javasolható hidroxürea adásával, azonban ezt nem tekintjük önálló kezelési vonalnak. Jelenleg az amerikai és európai gyógyszerügynökségek négy TKI adását teszik lehetővé első vonalban: az imatinib, a nilotinib, a dasatinib és a bosutinib is alkalmazható. Hazánkban az ajánlásoknak megfelelően mindegyik TKI elérhető. A radotinib Dél-Koreában törzskönyvezett, Európában nincs forgalomban. A ponatinib T315I mutáció jelenléte esetén első vonaltól, vagy mutáció hiányában korábbi TKI-kezelés (nilotinib vagy dasatinib) sikertelensége esetén törzskönyvezett. Az asciminib, a BCR-ABL1 alloszterikus inhibitora legalább két korábbi TKI-kezelés sikertelensége esetén alkalmazható. A fenti készítmények törzskönyvben javasolt dózisait a 3. táblázat tartalmazza (1). Fontos kiemelni, hogy a második generációs TKI-k (nilotinib, dasatinib, bosutinib) törzskönyvezése az imatinibbal való összehasonlítás alapján történt, így ezek közötti direkt összehasonlító vizsgálat eredménye nem áll rendelkezésünkre (3–6).

3. táblázat. A krónikus fázisú CML kezelésére törzskönyvezett gyógyszerek javasolt napi dózisa

Hatóanyag	1. vonal	2. vonaltól
Imatinib	1 × 400 mg	1 × 400 mg
Nilotinib	2 × 300 mg	2 × 400 mg
Dasatinib	1 × 100 mg	1 × 100 mg
Bosutinib	1 × 400 mg	1 × 500 mg
Ponatinib	1 × 45 mg*	1 × 45 mg*
Asciminib	-	2 × 40 mg**

*A ponatinib első vonalban csak T315I mutáció esetén törzskönyvezett, második vonaltól pedig nilotinib vagy dasatinib refrakter betegség esetén, illetve nilotinib- vagy dasatinibintolerancia esetén alkalmazható, amennyiben az imatinibkezelés nem megfelelő lehetőség.

**Az asciminib legalább két korábbi TKI-kezelés után alkalmazható.

Az *imatinib* a legrégebben rendelkezésre álló TKI, a CML kezelésében több mint két évtizede rendelkezik törzskönyvi előírással. A kezelés elfogadásához vezető IRIS klinikai vizsgálatban az imatinib interferon- α és kis dóziszú citarabin kombinációs kezeléssel összehasonlítva hatékonyabbnak bizonyult, és azóta is számtalan vizsgálat erősítette meg a hatékonyságát és biztonságosságát (3). Imatinibkezelés mellett a korai (3, illetve 6 hónapnál észlelt) molekuláris válasz aránya a különböző vizsgálatokban 60–80% között változik, 5 évnél a major molekuláris válasz aránya 60–80% közé tehető (1). A 10 éves össztúlélés az IRIS vizsgálatban 83%-nak adódott, az imatinibbal kezelt betegek 6,9%-a progrediált akcelerált vagy blastos fázisba (3). Az imatinib mellékhatásprofilja a hosszú utánkövetés mellett is igen kedvezőnek bizonyult. A valamennyi TKI alkalmazásánál előforduló mellékhatásokon (hematológiai toxicitás, májenzimszint-emelkedés, bőrtünetek) túl elsősorban olyan enyhe tünetek jelentkeztek, mint a folyadékretenció, izomgörcsök vagy fáradékonyság (3, 7). Az imatinib ma már generikumok formájában is elérhető.

A *nilotinib* törzskönyvezése az ENESTnd vizsgálat alapján történt. A nilotinib az imatinibnél hatékonyabb készítmény, illetve több, imatinibreztenciát okozó mutáció esetén is alkalmazható. Az ENESTnd vizsgálatban nilotinib mellett a mély molekuláris válasz aránya 10 évnél 83%-nak bizonyult (szemben az imatinib mellett észlelt 70%-kal). Össztúlélésben nem észleltek különbséget a nilotinib és az imatinib között (4). A nilotinib mellékhatásai között kiemelt fontosságúak a cardiovascularis mellékhatások: 10 év alatt a betegek 20%-ánál jelentkezett valamilyen szív-ér rendszeri esemény (coronariabetegség, perifériás artériás érbetegség, cerebrovascularis betegség) (1, 4, 7). Emellett a nilotinib kedvezőt-

A CML az elmúlt évtizedekben halálos betegségből krónikus, jól kezelhető kórképpé vált.

lenül hat a diabetes mellitusra, illetve fokozza az akut pancreatitis kockázatát. A nilotinib alkalmazásának egyik előnye, hogy jelenleg ez az egyetlen TKI, amely törzskönyvi előírással rendelkezik kezelésmentes remisszió (TFR) elérésére. A nilotinib generikus készítményeinek megjelenése a közeljövőben várható.

A *dasatinib* a DASISION vizsgálat eredményei alapján szintén hatékonyabbnak bizonyult az imatinibnél, valamint több, imatinibrezisztenciát okozó mutáció esetén is alkalmazható. *Dasatinib* alkalmazásakor a mély molekuláris válasz (5

évnél 76% *dasatinib*, 64% *imatinib* mellett), valamint a korai molekuláris válasz aránya kedvezőbb, mint *imatinib* mellett, azonban – a nilotinibhez hasonlóan – itt sem sikerült össz túlélésbeli előnyt igazolni (5). Mellékhatásai közül kiemelendő a pleurális folyadék képződés, amely a betegek mintegy harmadát érinti (1, 5, 7). A *dasatinib* generikus készítményeinek megjelenése szintén a közeljövőben várható.

A *bosutinib* kedvezőbb hatékonyságát az *imatinib* szemben a BFORE vizsgálat eredményei igazolták: az 5 éves major molekuláris válasz aránya *bosutinib* mellett 74%, *imatinib* mellett 65% volt, a mély válasz *bosutinib* mellett korábban alakult ki (7). Össz túlélésbeli előnyt ebben a vizsgálatban sem sikerült igazolni. A *bosutinib* alkalmazása során igen gyakori a hasmenés, amely a betegek akár harmadát érintheti (6, 7).

A *ponatinib* igen hatékony, a legtöbb TKI-rezisztenciát okozó mutáció, így a T315I mutáció esetén is hatásos készítmény, amely legalább két korábbi TKI-kezelés hatástalansága vagy a fenti mutáció jelenléte esetén alkalmazható. A *ponatinib* alkalmazásának egyik fő gátja, hogy igen kedvezőtlen a cardiovascularis mellékhatásprofilja: a törzskönyvben javasolt napi 45 mg-os dózis mellett a betegek körülbelül 30%-ánál jelentkezik szív-ér rendszeri mellékhatás, elsősorban perifériás artériás érbetegség. A toxicitás valószínűleg dóziszfüggő, jelenleg is folyamatban vannak azok a vizsgálatok, amelyek ezt hivatottak igazolni (8).

Az *asciminib* 2021-ben törzskönyvezett gyógyszer, amelynek a fenti TKI-ktől eltérő a hatásmechanizmusa. Az *asciminib* alloszterikus inhibitor, amely a BCR-ABL1 fehérjéhez kötődik, és azt inaktív formában tartja. Hatását nem befolyásolják a TKI-rezisztenciához vezető mutációk, így a T315I mutáció sem. A törzskönyvezéshez vezető ASCEMBL vizsgálatban legalább két korábbi TKI-kezelésben részesült betegeknél

vizsgálták az *asciminib* hatékonyságát *bosutinib*-bel szemben. A 24. hétnél észlelt major molekuláris válasz aránya *asciminib* mellett 25%-nak, *bosutinib* mellett 12%-nak bizonyult. Az *asciminib* alkalmazása mellett elsősorban hematológiai toxicitást észleltek (9).

A fenti készítmények közötti választást számos tényező befolyásolhatja: figyelembe kell vennünk a beteg korát, a betegség kockázati tényezőit, a kezelés célját (szóba jöhet-e TFR elérése?), valamint a páciens társbetegségeit és az adott szer mellékhatásprofilját (7). Az első vonalbeli kezelés megválasztásakor általában a fiatal, komorbiditás nélküli, nagy kockázatú betegeknél második generációs TKI javasolható, míg idősebb vagy társbetegségekben szenvedő betegeknél az adott készítmény mellékhatásprofilja segíthet a döntésben. Nem megfelelő terápiás válasz vagy intolerancia esetén terápiaváltás javasolt.

A TKI-k közös mellékhatásai közé tartozik a hematológiai toxicitás (anaemia, thrombocytopenia, neutropenia), a májenzimértékek rosszabbodása, a bőrkiütés, valamint a különböző súlyosságú emésztőrendszeri tünetek. Speciális mellékhatások a kezelés kontraindikációját is képezhetik. Ismert perifériás érbetegség vagy cardiovascularis megbetegedés a nilotinib és a *ponatinib* ellen, míg cardiopulmonalis megbetegedés a *dasatinib* ellen szól. Korábbi pancreatitis esetén a nilotinib és a *bosutinib* kevésbé javasolt. A nilotinib mellett a vércukorháztartás rosszabbodása alakulhat ki, így cukorbetegségben történő alkalmazása külön figyelmet igényel. Természetesen minden betegnél személyre szabottan, a várható kockázat és haszon gondos mérlegelését követően kell döntenünk a megfelelő kezelés megválasztásáról (1, 7).

Amennyiben refrakter betegség vagy relapszus miatt kényszerülünk a kezelés módosítására, javasolt a BCR-ABL1 mutációk vizsgálata, hiszen adott mutáció jelenléte esetén ennek megfelelően választhatunk TKI-t (1, 7).

A krónikus fázisú CML kezelésében ma már háttérbe szorult az allogén haemopoeticus transzplantáció, azonban sajnos még ma is előfordulnak olyan esetek, amelyekben az elérhető kezelési lehetőségek sem vezetnek hosszú távú remisszióhoz. Ha egy betegnél második generációs TKI-kezelés mellett sem alakul ki megfelelő terápiás válasz, javasolt a transzplantáció mérlegelése, az esetleges donorok feltérképezése. Az átültetés előtt a betegnél krónikus fázisú betegség elérésére kell törekednünk (1).

Bár a CML kezelése az elmúlt évtizedekben sikertörténetnek mondható, a terápia optimalizálása jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képe-

zi. Jelenleg is vizsgálják új típusú készítmények, illetve kombinációs kezelések (például alloszterikus inhibitor és TKI kombinációja) hatékonyságát és biztonságosságát.

Kezelésmentes remisszió

Az elmúlt években több, különböző TKI-val végzett vizsgálat is igazolta, hogy megfelelő mélységű molekuláris válasz elérése esetén a TKI-kezelés egy szelektált betegpopulációban tartósan elhagyható. A kezelésmentes remisszió (TFR) alapvető feltétele a megfelelő pontosságú és időben elérhető eredményű molekuláris követés. A kezelés sikeres elhagyása és a TFR pozitív prediktorai között szerepel az alacsony Sokalscore, a korábbi rezisztencia hiánya és a minél gyorsabban kialakuló, minél mélyebb molekuláris válasz (10). A TFR-re alkalmas betegek kiválasztásának szempontjai nem teljesen világosak: a különböző vizsgálatok egymástól kisebb-nagyobb mértékben eltérő kritériumrendszert használtak a TFR-re alkalmas betegek megítélésére (1, 10). A European Leukemia Net ajánlását a kezelés elhagyásának kritériumairól a 4. táblázat tartalmazza (1).

A különböző TKI-kezelések elhagyásával végzett vizsgálatok a fenti kritériumok vagy az azokhoz hasonló szempontok alapján szelektált betegek között 40-50%-ban bizonyultak sikeresnek. Bár direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre, az eddig megjelent közlemények alapján a különböző TKI-k mellett észlelt sikeres TFR arányában nem észlelhető drámai különbség. Fontos azonban kiemelni, hogy a második generációs TKI-k mellett nagyobb a korai és mély molekuláris válasz aránya, így e kezelések mellett feltehetőleg több beteg teljesíti a TFR kritériumait. A kezelés elhagyását követően a relapszusok döntő többsége 6–12 hónapon belül következik be, így a nemzetközi ajánlások a TKI leállítását követő 6 hónapban havonta, majd további fél évig 2 havonta, ezt követően pedig 3 havonta javasolnak BCR-ABL1 mérést. Az eddigi vizsgálatokban a molekuláris vizsgálatban visszaeső betegek mindegyike a TKI visszaadását követően ismét megfelelő terápiás választ ért el, így a TFR ma már a megfelelő kritériumok ismeretében biztonságos lehetőségnek tekinthető (1, 10).

A TKI elhagyását követően a betegek mintegy harmadánál jelentkezik TKI-megvonás-szindróma, ami általában polymyalgia-szerű tünetekkel jár, és a legtöbb esetben spontán vagy tüneti kezelés mellett szűnik meg (1, 10).

Fontos kiemelni, hogy a TFR lehetőségét minden betegnél egyedileg kell mérlegelnünk, és

4. táblázat. A kezelésmentes remisszió kritériumai a European Leukemia Net ajánlása alapján (1)

Kötelező kritériumok
CML első krónikus fázisban
Motivált, megfelelő együttműködésű beteg
Megfelelő kvantitatív PCR elérhetősége és gyors leletezés
A beteg beleegyezése a gyakori monitorozásba
Minimum követelmények (leállítás lehetséges)
1. vonalbeli kezelés (vagy 2. vonal, ha a váltás oka intolerancia volt)
Típusos e13a2 vagy e14a2 BCR-ABL1 transzkriptum
TKI-kezelés minimum 5 éve (2. generációs: minimum 4 éve)
DMR (MR4 vagy jobb) minimum 2 éve
Nem volt korábbi terápiás kudarc
Optimális (leállítás javasolható)
TKI-kezelés legalább 5 éve
DMR (MR4) legalább 3 éve
DMR (MR4,5) legalább 2 éve

CML: krónikus myeloid leukaemia, PCR: polimeráz láncreakció, TKI: tirozinkináz-gátló, DMR: mély molekuláris válasz, MR4: 4 log mélységű válasz, MR4,5: 4,5 log mélységű válasz

amennyiben szakmailag lehetséges a TKI-kezelés elhagyása, a döntést a beteggel közösen kell meghoznunk.

Az akcelerált és blastos fázisú CML kezelése

Az akcelerált fázisú CML kezelése fokozott figyelmet igényel, javasolt a betegek nagy kockázatúként való kezelése, a krónikus fázisú CML-nél szorosabb követés és nem optimális válasz esetén az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció mérlegelése (1, 11).

A CML modern kezelésének köszönhetően blastos fázisú CML-lal ma már ritkán találkozunk. Sajnos a blastos fázist elérő betegek életkilátásai továbbra is kedvezőtlenek, a kezelés az elérhető TKI-k ellenére sem megoldott. A blastos fázisú CML kialakulásának kockázatát növelik, illetve a blastos fázist gyakran megelőzik a kedvezőtlen citogenetikai eltérések vagy egyes szomatikus mutációk, így fontos, hogy amennyiben egy betegnél korábbi stádiumban ilyen eltérést látunk, a beteget szorosan kövessük, és mérlegeljük a kezelés intenzitásának fokozását. A blastos fázisú CML-ben akár 90%-ban jelen lehet a Philadelphia-kromoszómán kívül egyéb citogenetikai eltérés, illetve az esetek körülbelül 80%-ában BCR-ABL1 mutáció is jelen van. A blastos fázis 70%-ban myeloid, 30%-ban lymphoid blastok megjelenésével jár, és a lymphoid

blastos transzformáció szinte mindig B-sejtes betegséget jelent (1, 11).

A blastos fázisú CML kezelése még ma is elsősorban kemoterápia és TKI-kezelés kombinációját jelenti. Amennyiben a blastos fázisú CML-t primeren, megelőző krónikus fázisú betegség nélkül diagnosztizáljuk, a TKI-kezelés általában hatékonyabb, mint a korábban igazolt és kezelt CML progressziója esetén. Ennek köszönhetően primer blastos fázisú CML esetén egyes irányelvek a TKI-monoterápia lehetőségét is felvetik (1, 11).

Amennyiben a kemoterápia és TKI kombinációs kezelés tervezett, a kemoterápia választását a blastok típusa (myeloid vagy lymphoid) határozza meg, ennek megfelelően általában akut myeloid leukaemiában vagy akut lymphoid leukaemiában alkalmazott protokoll választandó. A TKI-választásban a második generációs készítmények élveznek előnyt: a legtöbb protokoll dasatinibet vagy ponatinibet tartalmaz, ez utóbbi igen hatékonynak tűnik ebben a magas kockázatú betegcsoportban (11).

A kezelés célja a komplett remisszió, illetve a krónikus fázisú CML elérése, majd lehetőség szerint az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció elvégzése.

Jelenleg is számos vizsgálat zajlik blastos fázisú CML-ben, amelyek elsősorban második generációs TKI-k, asciminib, illetve immunkezelések és célzott kezelések kombinációját vizsgálják.

Speciális betegcsoportok

A CML jellemzően az idősebb kor betegsége, ahol gyakran a társbetegségek határozzák meg a választandó kezelést. Bár a második generációs TKI-k hatékonysága kedvezőbb, azonban mellékhatásprofiljuk, így például a cardiovascularis és pulmonalis mellékhatások korlátozzák alkalmazhatóságukat ebben a betegcsoportban. Az imatinibbel való kezeléssel hosszú távú adatokkal rendelkezünk, biztonságossága miatt ez gyakran preferálható kezelés idős betegeknél. Szintén nehézséget okozhat, hogy a több társbetegségtől szenvedő betegeknél a rendszeresen szedett gyógyszerek és a TKI között gyógyszer-interakció alakulhat ki; fontos ennek szem előtt tartása és szükség szerint a beteg kezelésének módosítása, valamint a társszakkal való szoros együttműködés.

Mivel a CML az esetek döntő többségében ma már jól kezelhető, hosszú túléléssel járó betegség, fiatalabb betegeknél reális lehetőség a gyermekvállalás. Fontos, hogy ennek kockázatait és

optimális módját minden esetben egyeztessük a beteggel, hiszen a CML melletti gyermekvállalás tervezést, szoros követést és a társszakkal való együttműködést igényel. A jelenlegi irodalmi adatok alapján férfiaknál az imatinib, a nilotinib, a dasatinib és a bosutinib szedése mellett nem fokozódott a veleszületett rendellenességek kockázata. A ponatinibról és az asciminibról jelenleg nem áll rendelkezésre elég adat (1, 12). Nőknél a várandósság alatt lehetőleg a TKI elhagyása javasolt, hiszen e készítmények teratogén hatásúak lehetnek. Amennyiben a beteg a várandósság előtt megfelelő mély molekuláris választ ért el, a TKI-kezelés elhagyása javasolt, és gyakran a várandósság alatt sem lesz szükség aktív terápiára. Várandósoknál az interferon- α alkalmazása biztonságos, így amennyiben feltétlenül szükség van kezelésre, ennek adása megkísérélhető. Az imatinib és a nilotinib igazoltan kiválasztódik az anyatejbe, a többi hatóanyagról egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, így a TKI-kezelés – amennyiben a beteg állapota megengedi – a szoptatás ideje alatt is kerüendő. Fontos, hogy a beteget tájékoztassuk a lehetséges szövődményekről, a kezelés és a követés fontosságáról, és minden esetben egyedileg ítéljük meg a szükséges terápiás lépéseket (12).

Összefoglalás

A CML az elmúlt évtizedekben halálos betegségből krónikus, jól kezelhető kórképpé vált. A kezelés alapját ma a TKI-k jelentik, és a terápia a beteg állapotának, társbetegségeinek megfelelően egyre inkább személyre szabható. Magyarországon a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően elérhetők a CML kezelésének gyógyszerei. A nehezen kezelhető, több TKI-ra is refrakter vagy intoleráns betegek terápiája ma is kihívást jelent, de ezen esetekben az igen hatékony TKI ponatinib vagy az eltérő hatásmechanizmusú asciminib jelenthet megoldást. A betegség pontos diagnosztikájának és követésének, valamint a hatékony kezelési lehetőségeknek köszönhetően ma már a terápia elhagyása, a TFR is reális és biztonságos opció, azonban csak válogatott betegcsoportnál alkalmazható. Sajnos a több kezelési vonalra refrakter CML, illetve a blastos fázisú betegség ellátása ma sem megoldott, ilyen betegeknél továbbra is allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval érhető el hosszú távú túlélés. A betegség pontosabb megismerésével és az új, akár eltérő hatásmechanizmusú kezelési lehetőségekkel a CML prognózisa és a betegek életminősége a jövőben remélhetőleg tovább javítható.

Irodalom

- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966-84. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
- Kiss R, Király PA, Gaál-Weisinger J, Marosvári D, Gángó AP, Demeter J, et al. A krónikus mieloid leukaemia molekuláris monitorozásának aktuális kérdései. [Molecular monitoring of myeloid leukemia]. *Magy Onkol* 2017;61:57-66.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(10):917-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324>
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with front-line nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021;35(2):440-53. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2>
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2333-40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>
- Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia* 2022;36(7):1825-33. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01589-y>
- Gaal-Weisinger J, Mucsi O, Körösmeszey G, Szili B, Eid H, Kiss R, et al. Újdonságok és tapasztalatok a krónikus mieloid leukaemia tirozinkináz-gátló kezelésében. [Novelties and experience with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia]. *Magyar Onkológia* 2017;61(1):67-74.
- Massaro F, Molica M, Breccia M. Ponatinib: A review of efficacy and safety. *Curr Cancer Drug Targets* 2018;18(9):847-56. <https://doi.org/10.2174/1568009617666171002142659>
- Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021;138(21):2031-41. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009984>
- Atallah E, Sweet K. Treatment-free remission: the new goal in CML therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2021;16(5):433-9. <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00653-1>
- How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):122-8. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000240>
- Robertson HF, Apperley JF. Treatment of CML in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022(1):123-8. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000330>

A ROMICS ALAPÍTVÁNY PÁLYÁZATI FELHÍVÁSA, 2023

A Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékeire Alapítvány pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvos-biológiai kutatással foglalkozó személyek számára.

A pályázat célja: a klinikai gyógyítás vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.

Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az Alapítvány névadójának munkásságát folytatva cardiovascularis és anyagcsere-betegségek területéről nyújtanak be pályázatot.

A pályázat benyújtásának határideje: 2023. május 15. (elbírálásának határideje: 2023. május 30.). A Kuratórium által odaítélésre kerülő díjak: I. helyezett: nettó 250 000 Ft. II. díj: nettó 150 000 Ft, III. helyezett: nettó 100 000 Ft.

A pályázatot a pályázat@romicsalapitvany.hu e-mail címre, elektronikus aláírással ellátva (ügyfélkapuval létrehozott AVDH aláírás is megfelelő), PDF formátumban kell benyújtani.

A pályázatot természetes személy, saját nevében, magyar nyelven nyújthatja be, a pályázati anyag ábrák nélkül maximum 15 000 leütés (karakter) terjedelmű lehet. A PDF fájl mérete nem haladhatja meg a 25 MB-ot. A pályázathoz a fentiekhez azonos módon, külön PDF formátumú fájlban mellékelni kell rövid szakmai életrajzot a születési idő, lakcím és telefonos elérhetőségek megjelölésével. A szakmai önéletrajz végén nyilatkozni kell, hogy a pályázó a közölt személyes adatoknak a Romics Alapítvány által történő kezeléséhez hozzájárul, tudomásul veszi, hogy a Kuratórium minden tagja megismerheti adatait és pályázatát. A pályázatot papíron kinyomtatott formában *nem kell* megküldeni.

Az Alapítvány adatairól, működéséről az alapítvány honlapján (www.romicsalapitvany.hu) található információ.

Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál Klinikum rovatának szemlézéseiből



Az intestinalis mikrobióta hatalmas klinikai lehetőségeket tartogat

A bélben élő szimbionták vizsgálata – azok nagy száma miatt – eddig főleg a baktériumokra koncentrált, a bélmikrobiom 0,1%-át kitevő gombák kevesebb figyelmet kaptak. Az mindazonáltal közismert, hogy kommenzális gombák a béltraktuson kívül a légutakban és a hüvelyben is élnek, míg immunkompromittált személyek esetében a patogén gombák inváziója felboríthatja az egyébként viszonylag stabil fungális homeosztázist.

Xiaoyan Wu és munkatársainak a *Microbiome* című szaklapban megjelent áttekintő közleménye szerint a humán mikrobióta főleg *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Candida* és *Malassezia* fajba tartozó gombákat tartalmaz. A szimbionta gombák a baktériumokhoz hasonlóan nagy befolyással bírnak az immunrendszer működésére, lokálisan és distálisan is befolyásolják a stimulusokra adott immunválaszt. Az innát immunsejtek, valamint a T- és B-sejtek fejlődésére egyaránt hatással vannak, a direkt hatáson túl pleiotrop molekulák – például kandidalizin, farnesol, oxilipinek, prosztaglandinok – előállításával is szabályozzák a szervezet immunválasztát.

A közelmúlt vizsgálatai feltárták, hogy a szimbionta gombák az immunműködésen kívül alapvetően befolyásolják a tápanyagok metabolizmusát és számos extraintestinalis szerv, így a máj, a tüdő és az agy működését is, továbbá felmerült, hogy a bél-vese és a bél-hasnyálmirigy tengely működésében is közreműködnek. A bélmikrobióta zavara szerepet játszik a primer szklerotizáló cholangitis, a májcirrhosis, az alkoholos hepatitis és a hasnyálmirigy-adenocarcinoma kialakulásában, továbbá szerepe a diabetes kialakulásában is felmerült.

A gombák megtelepedése a bélben már a születés előtt megindul, és kolonizációjukat befolyásolja a szülés módja, a születéskori gesztációs kor, az újszülött táplálásának módja, az anyai diéta, a környezet és a humán genetika is.

A patogén gombák elleni prolongált kezelés felboríthatja a bélmikrobióta egyensúlyát, ezáltal a colitis és az allergiás légúti betegségek rosszabbodását okozza. Az allergiás légúti betegségek és az asthma kialakulásában a fungális diszbiózisnak nagyobb a szerepe, mint a bakteriális diszbiózisnak, olyannyira, hogy a fungális diszbiózis az asthma kimutatásában ideális marker lehet.

A szimbionta baktériumok elölésével az antibiotikum-kezelés is felborítja a gombák és baktériumok közötti egyensúlyt, és így gombás betegségek kialakulásához vezethet. A bélmikrobióta diszbiózisa vastagbélrák, gyulladós bélbetegségek (IBD) és coeliakia esetén is kimutatható, a bőrgomba *Malassezia restricta* szerepet játszik a Crohn-betegség patogenezisében. A bélmikrobióta modulációja a jövőben tehát szerepet játszhat a vastagbélrák, az IBD és a coeliakia – valamint egyéb autoimmun komponensű betegségek – kezelésében (például ismert, hogy a *C. albicans* egyik virulenciafaktora identikus egy coeliakiához asszociált T-sejt-antigénepitóppal).

A mikrobióta extraintestinalis hatásai közül kiemelendő, hogy a szimbionta gombák részt vesznek a hippocampusban a kinurenin-út vonal génexpressziójának szabályozásában, továbbá szerepük lehet a sclerosis multiplex és a szkizofrénia alakulásában. Egy újabb, a *Cell* című szaklapban megjelent vizsgálat, ami Xiaoyan Wu és munkatársai áttekintésébe még nem került be, egérkísérletekben azt is kimutatta, hogy a bélfal gombái nem csak a bakteriális fertőzéstől védenek, de az általuk termelt IL-17 a neuronokra hatva a viselkedést is pozitív irányba befolyásolja.

<https://elitmed.hu/ilam/klinikum/az-intesztinalis-mycobiota-hatalmas-klinikai-lehetosegeket-tartogat>

A kis dózisú komputertomográfiával történő tüdőrákszűrés hazai bevezetésének kérdései

NAGY BALÁZS, GYÓRBÍRÓ DÁVID, CSANÁDI MARCELL

CONSIDERATIONS OF INTRODUCING LUNG CANCER SCREENING WITH LOW DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY IN HUNGARY

A tüdőrák hazai előfordulása viszonylag jelentős, incidenciája hasonlít más közép-európai országok átlagához. Ahhoz, hogy a betegek életkilátásai jelentősen javuljanak, a legjobb megoldás a korai diagnosztika, azaz a szűrés, amelynek klinikai szempontból eredményes módszere a kis dózisú komputertomográfia. A nemzetközi és hazai szakmai ajánlások ellenére szervezett, országos szintű tüdőrákszűrés egyelőre kevés helyen történik a világon. Egy szervezett, népegészségügyi célú szűrési program bevezetésekor a bizonyított hatékonyság mellett a rendelkezésre álló egészségügyi kapacitás, infrastruktúra, valamint a gazdasági szempontok figyelembevétele is szükséges. Magyarországon a jelenlegi helyzethez képest (nincs szervezett, általános népességi szűrés) az 55–74 éves dohányosok évenkénti, kis sugárdózisú komputertomográfiával történő szűrése tűnik költség-hatékony megoldásnak: egy minőségi élet-év megvásárlása valamivel kétmillió forint felett van. A szűrés utáni első években ugyan dominál a többletköltség, hiszen mind a korai, mind a késői stádiumúak között több a kezelendő beteg, a tizedik év után azonban a rendszer költségmegtakarítóvá válhat. Egy régiókra és/vagy társadalmi csoportokra specifikált tüdőrákszűrés az egészségügyi erőforrások méltányos elosztását támogathatná. Ehhez azonban jól szervezett, célzott és rendszeres kampányok szükségesek. A nemzetközi példák jól mutatják, hogy egy hatékony szűrőprogram implementációjának két kulcsa van: a monitorozás és az intézményi háttér.

Prevalence of lung cancer is relatively high in Hungary, while its incidence is similar to the incidence in other Central European countries. The best solution to improve patients' health perspectives is early diagnosis, namely the screening; the clinically successful method is computed tomography. In spite of the international and national guidelines, organized, national lung cancer screening programs are rare in the world. Beyond effectiveness, there is a need to investigate health care capacities, infrastructure and also economic aspects in order to introduce an organized public health screening program. In Hungary compared to the current situation (no existing organized, general healthcare screening) the screening of smokers between the age of 55 and 74 with low dose computed tomography would be cost-effective: the price of one quality adjusted life year is slightly more than 2 million HUF. At the initial years of the screening program the additional cost dominates, because either early or late stage the patients needed to treat are more, however, after ten years the program could become cost saving. Specification of screening to regions and/or socioeconomic groups could support a fair distribution of healthcare resources. For this, well organized focused and frequent campaigns are necessary. International examples indicate that the implementation of an effective screening program has two key points: monitoring and institutional background.

**tüdőrák, szűrés,
alacsony dózisú komputertomográfia,
egészségügyi technológiaértékelés,
egészségpolitika, költséghatékonyság**

**lung cancer, screening,
low dose computed tomography,
health technology assessment,
health policy, cost-effectiveness**

NAGY Balázs (levelező szerző/correspondent): Syreon Kutatóintézet/Syreon Research Institute, Budapest, Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Technológiaértékelő és Elemzési Központ/Semmelweis University, Center for Health Technology Assessment; H-1142 Budapest, Mexikói út 65/a. E-mail: balazs.nagy@syreon.eu
GYÓRBÍRÓ Dávid, CSANÁDI Marcell: Syreon Kutatóintézet/Syreon Research Institute, Budapest

Érkezett: 2022. augusztus 12. Elfogadva: 2023. január 25.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0105>

Epidemiológiai háttér

A rosszindulatú daganatos betegségek a szív- és érrendszeri megbetegedések után a második legnagyobb egészségvesztést okozzák a népességben. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) rákos megbetegedéseket számon tartó statisztikai adatbázisa (GLOBOCAN) 2020-ban 19,3 millióra becsülte a diagnosztizált rákos esetek számát (1). 2019-ben 250 millió DALY-t (Disability-Adjusted Life Year, egészségkárosodással korrigált életév) veszítettünk el a malignus tumorkok miatt (2). Az újonnan diagnosztizált rosszindulatú esetek 22,8%-a, illetve az összes rosszindulatú daganatokhoz köthető halálozás 19,6%-a Európában található; mindkét mutató tekintetében másodikként állunk a sorban Ázsia mögött (1).

A tüdőrák az összes új diagnosztizált rákos eset 11,4%-át (évente 2,2 millió megbetegedés) teszi ki. Férfiaknál ez a leggyakoribb ráktípus, míg nők körében az emlő, valamint a vastag- és végbél malignus daganatai után a harmadik helyen áll (1). Magyarországon Bogos és munkatársainak (3) valós betegadatokra épülő elemzése szerint a tüdőrák korstandardizált incidenciája 2016-ban a férfiaknál 101,6/százezer fő, nőknél 50,3/százezer fő volt [standard: Európai Standard Populáció (ESP) 2013]. A 2011–2016 közötti időszakban, összhangban a nemzetközi trendekkel, férfiaknál a tüdőrák előfordulásának csökkenő, míg nők esetében annak emelkedő tendenciáját írták le. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisán végzett

fenti kutatás rávilágított arra, hogy a tüdőrák hazai előfordulása relatíve nagy, incidenciája pedig hasonló más közép-európai országok átlagához.

A tüdőrák kezelésében az elmúlt évtizedben óriási fejlődés történt. Jelentősen javultak a túlélési mutatók mind a korai, mind a késői fázisban felfedezett betegek esetén. Bár a közeljövőben további fejlődés várható a terápiás palettán (például

újabb és újabb célzott terápiák), nem szabad elfeledkeznünk a primer prevenció (például a dohányzásmegelőzés) és a szekunder prevenció (például a szűrés) jelentőségéről sem (4).

A jelen közlemény célja, hogy a rendelkezésre álló szakirodalom segítségével áttekintést adjon a tüdőrák szűrésével kapcsolatos bizonyítékokról. Az áttekintés során külön hangsúlyt fektettünk a

szervezett szűrés bevezetésének lehetőségeiről és annak gazdasági következményeiről rendelkezésre álló szakirodalomra és az elérhető egészség-gazdaságtani elemzésekre.

Tüdő, rák, szűrés

A daganatos betegségek esetén a szekunder prevenció hatékony módja a halálozás csökkentésének, amelyet az Egyesült Nemzetek Szervezete (ENSZ) kiemelt eszközeként ajánl 2030-ig szóló stratégiájában. A szekunder prevenció területén három stratégiai irányt érdemes kiemelni:

1. a már létező szervezett szűrési programok *fejlesztése*, amelyek ez idáig a kontinensen, ekképpen hazánkban is jellemzően az emlő-, a méhnyak-, valamint a vastag- és végbélrákszűrés esetén valósultak meg;

2. teljesen új program *bevezetése*, amelyhez már rendelkezésre áll a megfelelő szűrési technológia;

3. teljesen új szűrési technológia *kifejlesztése*.

A három irány közül egyiket sem célszerű elhanyagolni. A jelen közlemény keretein belül a második opcióra fókuszálunk, amely kifejezetten azokban az esetekben járhat jelentős haszonnal, amikor a népegészségügyi célú, szervezett szűrés több évtizedes tapasztalatra tekint vissza. Az Európai Bizottságnak készült jelentés alapján egy új szűrés bevezetése egy ismert technológia alkalmazásával a tüdőrákszűrés területén nagyon ígéretesnek tűnik (5).

Korai stádiumban a tüdőrák sokszor tünetmentes marad. Magyarországon a diagnosztizált eseteknek mindössze a 27,7%-a I. vagy II. stádiumú (6), amivel vélhetően nem maradunk el az európai átlagtól. A 2000–2007 között végzett EURO-CARE-5 felmérés alapján a lokális tumorkok aránya szerte a kontinensen 15% (klasszikus klinikai stádiumbeosztást vagy a tumorkok pontos besorolására létrehozott, úgynevezett TNM szerinti adatot nem minden rákregiszter közöl) (7). A betegek életkilátásainak javításához szűrésre van szükség, lehetőség szerint olyan eszközzel, amely már korai stádiumú esetekben is megfelelő szenzitivitással rendelkezik, illetve amely a célpopuláció számára is jól tolerálható. Az utóbbi feltétel szükséges ahhoz, hogy magas részvételi hajlandóság legyen elérhető. Ilyen képalkotó diagnosztikai eljárás a kis sugárdózisú komputer-tomográfia (LDCT).

Az első LDCT-t alkalmazó klinikai vizsgálat a 2002-ben induló, egyesült államokbeli National Lung Cancer Screening Trial (NLST) volt, amelyben a tüdőrák okozta halálozás 20%-os csökkenését mutatták ki a mellkasröntgennel

Korai stádiumban a tüdőrák sokszor tünetmentes marad. Magyarországon a diagnosztizált eseteknek mindössze a 27,7%-a I. vagy II. stádiumú.

szűrt kontrollcsoporttal szemben (8). Európában hasonló eredményeket hozott a holland–belga NELSON klinikai vizsgálat (24%-os csökkenés) (9). Változóak voltak az eredmények a szerényebb mintaelemszámmal rendelkező olasz DANTE (nincs csökkenés), MILD (39%-os csökkenés) és ITALUNG (30%-os csökkenés), az angol UKLS (35%-os csökkenés, de statisztikailag nem szignifikáns), a dán DLCST (nincs csökkenés) és a német LUSI (26%-os csökkenés) vizsgálatban (10–15). Az e kutatásokat is magában foglaló metaanalízis alapján 16%-kal csökkenthető a tüdőrák miatt bekövetkező halálozás (11). A jelenleg folyamatban lévő 4-INTHE-LUNG-RUN klinikai vizsgálat a korábbiaknál személyre szabottabb szűrési algoritmust használ. Beválasztási kritériumai között nem csak a dohányosok csomagévei – azaz a naponta elszívott csomagok és a dohányzás években mért időtartamának szorzata –, hanem a Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) kockázatstratifikációs modelljének értékei is szerepelnek (16). Ezek a modellek a dohányzáson túl a betegek egyéb adatai alapján (testtömegindex, COPD, legmagasabb iskolai végzettség stb.) becsülik meg a tüdőrák kialakulásának kockázatát.

Több metaanalízis szerint az a probléma is felmerült, hogy míg a szűrés csökkenti a tüdőrák miatt bekövetkezett halálozást (összehasonlítva egy szervezett módon nem szűrt kontrollcsoporttal), a teljes, bármely okból bekövetkező halálozáson nem változtat (11, 17), utalva arra, hogy magas lehet a túldiagnosztizálás kockázata. Ez azonban vélhetően annak köszönhető, hogy a klinikai kutatásokat nem elég nagy mintaelemszámmal, illetve nem elég hosszú utánkövetéssel hajtották végre. Ezek nélkül a feltételek nélkül a teljes halálozás nem megfelelő végpont. A tüdőrákszűrés esetében egy 40 ezres minta esetében 11 és 13 év közötti utánkövetésre lenne szükség a teljes halálozás csökkenésének statisztikai értelemben szignifikáns kimutatásához. Ezzel a tüdőrákszűrés bizonyul a leghatékonyabbnak a vastagbél- és emlőrákszűrés optimális elemszámához viszonyítva, amely esetekben a szignifikáns mortalitáscsökkenéshez nagyobb mintaelemszám és/vagy hosszabb utánkövetés szükséges (18).

Az európai kontinensen a klinikai kutatások kedvező eredményei ellenére szervezett, országos szintű tüdőrákszűrés egyelőre csak két államban (Horvátországban és Lengyelországban) érhető el, bár az Európai Unió is friss ajánlásban szorgalmazza a szervezett szűrőprogramokról való mihamarabbi döntést (19). Az Egyesült Államokban az LDCT-vel végzett tüdőrákszűrés már 2013-ban szerepelt a szakmai ajánlások

között, ami persze nem jelenti azt, hogy mindenhol finanszíroznák és elérhető lenne a célpopuláció számára. A United States Preventive Services Task Force (USPSTF) legfrissebb, 2021-es ajánlása alapján az 50–80 éves korú, legalább 20 csomagévvvel rendelkező személyek szűrése indokolt. Fontos látni, hogy a szakmai ajánlások többsége klinikai paraméterek alapján tesz javaslatot. Ugyanakkor egy szervezett, népegészségügyi célú szűrési program bevezetésekor a bizonyított hatásosság mellett a szűrésre rendelkezésre álló egészségügyi kapacitás, infrastruktúra, valamint a gazdasági (költséghatékonyság és költségvetési hatás) szempontok figyelembevétele is alapvető elvárás. Ez utóbbi számszerűsíti a szűrés során elért egészségnyereséget és többletköltségeket a jelenlegi szűrési gyakorlathoz képest (úgynevezett komparátor), majd meghatározza azt, hogy mekkora költséggel lehet egységnyi egészségnyereséghez jutni. Mivel a rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok nem mutatnak rá minden döntési szempontra, illetve az utánkövetés a döntéshozó szemszögéből általában túl rövid, így a költséghatékonyság meghatározásának egyik fő eszköze az egészség-gazdaságtani modellezés.

Az USPSTF négy, részletesen kidolgozott, kockázatalapú szimulációs modell alapján értékelte a tüdőrákszűrés klinikai hasznosságát, illetve a hozzá köthető gazdasági szempontokat (20). A modellek komparátora nem egy, a szűrést mellőző klinikai gyakorlat volt, hanem a már 2013-ban közzétett, szűkebb populációt (20 helyett 30 csomagév) célzó irányelv szerinti szűrés. Így ezek alapján a négy modell 59 493 és 85 837 dollár (USD) közé becsüli a szűrővizsgálattal megnyerhető egy minőségi életév (quality adjusted life year, QALY) árát. Bár ezek a költséghatékonysági értékek bőven az átlagos európai küszöbértékek fölött találhatók (ami az indikáció súlyosságától és a célpopulációtól függően jellemzően 20 ezer és 40 ezer euró körüli összeg), fontos látni, hogy az USA államainak és kormányzatának egészségügyi piaci jelentősen különböznek az európai államokétól. Más a finanszírozási környezet, mások a piaci és kormányzati szereplők motivációi, így például az Egyesült Államokban a költséghatékonysági elfogadási küszöbérték (lásd lentebb) is magasabb.

Az európai kutatások szerint a tüdőrák LDCT-vel történő szűrése optimalizált (magas kockázatú) célpopuláció esetén 2345 euró [Spanyolország (21)] és 28 784 euró [Egyesült Királyság

A költséghatékonyság meghatározásának egyik fő eszköze az egészség-gazdaságtani modellezés.

(22)] közötti áron képes egy minőségi életvet nyerni. A költséghatékonysági érték országonként és modellenként jelentősen változhat, így európai szinten nehéz konkluzív eredményre jutni. Ennek egyik oka, hogy validált modelleket próbálnak kidolgozni, különböző feltételezések, célpopulációk (életkor és a dohányzás mértéke alapján) és intervenciók mellett (például a szűrés frekvenciája alapján) eltérő minőségű és mennyiségű helyi adatok, betegutak és szabályozási struktúrák mentén.

Az egészség-gazdaságtani modellek különbözőségének másik fontos oka, hogy a karcinogenezis folyamatát – annak latenciája okán –

sok esetben nem pontosan tudjuk leképezni, ami akár a modelleredmények torzításaihoz is vezethet. Ennek tipikus példája az úgynevezett élethossz okozta torzítás („lead time bias”), amely az előrehozott diagnózis és az összességében nem növekvő életkilátások kombinációja esetén az életkilátások látszólagos javulását mutatja az elemzőnek. Szűrővizsgálatok esetén hasonló módszertani probléma a kevésbé rosszindulatú daganatok kiszűrésének magasabb esélye miatti, úgynevezett mérési torzítás („length bias”), ami szintén azt a látszatot kelti, hogy a szűrés során diagnosztizált betegeknek jobb a prognózisuk. Kihívásokkal teli továbbá a túldiagnosztizálás modellezése is, vagyis azon egyének szimulációja, akiknek életük végéig már nem okozott volna panaszt a tumor, viszont a diagnózis miatt kezelték őket, ami rövid távon az életminőségük romlásához vezetett (reszekció utáni felépülés, kemoterápia okozta mellékhatások stb.). További kérdéseket vet fel, hogy miképpen lehet szimulálni az LDCT-vel történő szűrések során kumulálódó sugárzásmennyiség által okozott kockázatot, amely szintén malignus daganatok kialakulásához vezethet. Az egészség-gazdaságtani modellek ezeket a kihívásokat adatok híján nem mindig tudják megbízhatóan kezelni. Csúpn egy maréknyi, megfelelő komplexitással rendelkező modell áll rendelkezésre, amelyek adaptálása meglehetősen időigényes és speciális szakértelmet kíván.

Hazai adottságok

Magyarországon jelenleg három célzott és szervezett, populációs szintű szűrőprogram működik a méhnyak-, az emlő-, valamint a vastag- és

végbél-daganatok korai felismerésére. A tüdőrák közvetlen szűrésére nincs szervezett program, ugyanakkor a tüdőszűrésnek vannak előzményei. Az ország legrégebbi, szakmai hagyománnyal rendelkező szűrőprogramja a tuberculosis (tbc) szűrésére jött létre az 1950-es években, amikor is a gümőkór betegségekre a tüdőrákéhoz hasonló volt. A tüdőrákos esetek felfedezésének mintegy harmada az 1990-es évek végén a tbc szűrésére létrehozott rendszer keretében készített hagyományos mellkasröntgenek folyamánya volt (23). Ez a szervezett program azóta megszűnt, szűrést csúpn bizonyos, kockázatnak kitett csoportoknak szerveznek. A mellkasröntgennel való szűrés mind az érzékenység (valós pozitív esetek megtalálása), mind a specificitás (valós negatív esetek megtalálása) terén jelentősen rosszabbul teljesít az LDCT-nél (24). Ugyanakkor Magyarországon az eddigi állásfoglalások az LDCT-vizsgálatokat nem javasolták, fő okként a túldiagnosztizálás kockázatát említve.

A tüdőrákszűrés bevezetésének főbb szempontjait több hazai tanulmány is érintette. *Inotai* és munkatársai szerint a tüdőrákkal való diagnózis után az ötéves túlélés mindössze 17,1%-os (25), miközben más nemzetközi kutatások azt mutatják, hogy a betegség súlyossága és az elvégzett terápia szerint markáns különbségek várhatók az egyéni túlélési eredmények között. A műtéti úton kezelt esetek aránya jóval magasabb a korábbi stádiumban diagnosztizált betegek esetében, ami jobb túlélést von maga után. A műtéthez képest Magyarországon a gyógyszeres terápiaknál a túlélés relatív kockázata 0,89 (26), miközben hazánkban a diagnosztizált esetek 17-18%-a műtött (27). Bár nem minden tüdőrák kezelhető műtéttel, a fenti arányok azért jelzést küldenek a feltételezhető betegmintázatokról. A prognosztikai faktorokról (különös tekintettel a betegségstádiumokra) sajnos nem érhetők el pontosabb magyar adatok, de már a fentiekből is látszik, hogy a korábbi stádiumban való diagnózis komoly egészséghaszonnal járhat.

Az első LDCT-alapú hazai szűrési pilot kutatásba (HUNCHEST I) 1890 beteget vontak be. A bevontak 56,7%-a nő, míg az átlagéletkor 63,2 év volt. Az első körös CT-vizsgálat után 70 esetben lett pozitív eredmény (3,7%), amelyből 23 esetben igazoltak rosszindulatú elváltozást. Azoknál, akiknél nem lett pozitív az első körös eredmény, egy év vagy három-hat hónap után további követő vizsgálatokat végeztek. Ezekben az esetekben összesen hat további rosszindulatú elváltozást diagnosztizáltak. A szűrés eredményeképpen az összes felfedezett tüdőrákos eset 86,2%-a korai stádiumú volt (28), ami tovább erősíti a szűrés hasznosságáról való fenti véleke-

A finanszírozónak
2 046 020 forintot kell
fizetnie egy teljes
egészségben eltöltött
életéért.

dést. A HUNCHEST-ben a pozitív eredmények száma statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a dohányzók, illetve a krónikus obstruktív tüdőbetegek (COPD) körében, ami szintén fontos indikáció a célcsoportok tekintetében.

Az első kutatást követő HUNCHEST II vizsgálati protokollja nagyobb elemszámmal tervez (3000 fő), és várhatóan további adatokkal szolgál majd a halálozás és a magas kockázattal rendelkező csoportok kiválasztását illetően. Az ígéretes klinikai eredmények ellenére az LDCT-vel való tüdőrákszűrésre Magyarországon még nem létezik átfogó szakmai protokoll, kizárólag technikai jellegű kérdésekre (szeletek mérete, sugárdózis stb.) van iránymutatás. Az elmúlt 15 évben a hazai szervezetek hat, tüdőrákszűréssel foglalkozó dokumentumot tettek közzé. Ezek részben az irányelveket, részben pedig a mindenkori tudást foglalták össze, ezek közül egy anyag foglalkozik közvetlenül az LDCT-vel történő szűréssel. Az utolsó dokumentum 2017-ben került publikálásra, de az anyagok többsége már több mint 10 éves.

Nemzetközi és hazai vizsgálatokra épülve magyar egészség-gazdaságtani modell is készült, amely mind a költséghatékonyt, mind pedig a költségvetési hatást vizsgálja (értsd: a finanszírozó költségvetésében összesen – nem kizárólag egységnyi egészségnyereséget – várható pénzügyi következmények) (29). A modell komplexitására és rugalmasságára jellemző, hogy nem csupán a magas kockázatú (dohányos) populáció szűrését vizsgálta, hanem a teljes populáció körében történő bevezetést is. A vizsgált opciók között volt továbbá két különböző korcsoport (55–74 év, 50–74 év) és két különböző szűrési gyakoriság (éves, kétéves) is. A modell szerint a jelenlegi helyzethez képest (nincs szervezett szűrés) az 55–74 éves dohányosok (legalább 20 csomagév) évenkénti, LDCT-vel történő szűrése tűnik optimális megoldásnak; a finanszírozónak 2 046 020 forintot kell fizetnie egy teljes egészségben eltöltött életéért. A legkevesbé költség-hatékony alternatíva a teljes 50–74 éves populáció kétéves szűrése lenne; ez esetben 13 598 499 forintot kellene fizetni egy tökéletes minőségű életéért, amely már a magyarországi költség-hatékonyt elfogadási küszöbérték felett van.

Megjegyzés: a relatív egészségnyereséget tekintve a költség-hatékonyt elfogadási küszöbértéke Magyarországon az egy főre eső nemzeti össztermék (GDP) másfélszerese, azaz megközelítőleg 8,5 millió forint (30). Egy 50–74 éves, dohányos célpopulációt tekintve a szűrés bevezetése utáni öt évben a szűrőprogramoknak 3,2 és 1,9 milliárd forint közötti éves többletköltségük lenne, azonban ez a finanszírozói kiadás

csökkenő tendenciát mutat, tíz éven belül ugyanis évente félmilliárd forintra csökkenne (31). A szűrés utáni első években a többletköltség dominál, hiszen egyre több a kezelendő beteg mind a korai, mind a késői stádiumúak között. A tizedik év után azonban a rendszer költségmegtakarítóvá válhat, mivel egyre több lesz az időben megtalált beteg, akiknek az átlagos kezelési költsége alacsonyabb, mint a késői stádiumú betegeké. Persze a költségek és a megnyert hasznok jelentősen függhetnek a bevezetés logisztikájától és a lakosság részvételi hajlandóságától – ilyen változókat egy gazdasági modell rugalmasan tud kezelni.

Kell-e nekünk tüdőrákszűrés?

A fentiek alapján joggal tehetjük fel a kérdést, hogy szükségünk van-e szervezett, országos szintű tüdőrákszűrésre Magyarországon. A betegségteherrel már most is részletes adatokkal rendelkezünk, és ezekből világosan látszik, hogy a tüdőrák korai diagnózisával a népesség egy részének jelentősen javulnának az életkilátásai, és csökkennének a gazdasági és betegségterhei. Vegyük sorra, hogy mi lehet ennek a feltétele és az ára Magyarországon!

Először is kérdés, hogy mekkora árat vagyunk hajlandók fizetni a szűréssel elért hasznokért, vagyis a megmentett minőségi életévekért. Ahogy korábban bemutattuk, megfelelő célcsoport (idős, dohányzó/COPD-s) kiválasztása mellett viszonylag jó áron (kicsit több mint kétfélmillió forint/QALY) tudunk életeteket menteni, és ha elég sokáig következetesen működik a program, akár megtakarítások is elérhetők. Ez utóbbi feltételezéssel azért érdemes óvatosan bánni, mert egyrészt a költségek és hasznok erősen függenek a résztvevők számától és demográfiai összetételétől; másrészt, mert a szűrőprogramok elsődleges célja jellemzően nem a pénzügyi megtakarítás. Legyen szó bármilyen szűrésről, új eseteket fedezünk fel, amelyek kezelése először általában magas költségekkel jár. Rövid távú pénzügyi hasznok a tüdőrákszűréstől nem várhatók, ugyanakkor nagyjából a tizedik év után a folyamatos egészségügyi hasznok mellett már pénzügyi megtakarítások is jelentkezhetnek.

A gazdasági aspektus mellett az egyik, talán legfontosabb szakpolitikai szempont, hogy a

Az 55–74 éves dohányosok évenkénti, LDCT-vel történő szűrése tűnik optimális megoldásnak.

szűréssel kiket hozhatunk kedvezőbb helyzetbe. Az optimális, 50–55 év feletti dohányzó és/vagy „rossz tüdejű” célcsoport jelentős része a lakosság átlagosnál rosszabb szocioökonómiai helyzetű rétegeiből kerül ki. Egyes kutatások szerint ez a hátrányosabb helyzetű, veszélyeztetett populáció nagyobb arányban található az ország északi, északkeleti részén (32). Egy-egy LDCT-vizsgálat piaci ára jelenleg 25 ezer forint körül van, ami világosan mutatja, hogy a kiemelt rizikócsoportokat szervezett és közfinanszírozott szűrőprogram nélkül kevés eséllyel lehetne időben diagnosztizálni. Egy régiókra és/vagy társadalmi csoportokra specifikált tüdőrák-szűrés (költség)hatékonyan

támogathatná az egészségügyi erőforrások méltányos elosztásának (például több/jobb ellátást/hozzáférést a hátrányosabb helyzetűeknek) intézményét. Tehát a jól specifikált LDCT szűrési program azon ritka esetek egyike lehetne, amikor egyszerre valósul meg a hatékony és méltányos elosztás intézménye.

A fenti kérdéshez szorosan kapcsolódik a szűrőprogram logisztikájának kialakítása. A hátrányosabb helyzetű rétegeket általában nehezebb meggyőzni a szűrővizsgálatok jelentőségéről, azaz arról, hogy hajlandóak legyenek a saját kockázatukat és hasznukat mérlegelve informált döntést hozni és részt venni a szűrésben. Jól szervezett, célzott és rendszeres kampányokra van szükség, amelyek a lakosság általános egészség-tudatos magatartásának javítása mellett a tüdőrák-szűrés jelentőségét, illetve az elsődleges prevenciót helyezik középpontba. A jól célzott, rendszeres kampányokkal ellentétben az ad hoc jellegű, sporadikus kommunikációs tevékenységek várhatóan kevésbé lennének hatékonyak. Fontos azt is előre látni, hogy a szűréshez szükséges berendezések és személyzet biztosítása mekkora és milyen jellegű logisztikai kihívást jelent. Van-e értelmük a mobil állomásoknak? Hogyan lehetne hatékonyan bevonni a programba a meglévő képalkotó diagnosztikai központokat? Ennek technikai részleteihez a HUNCHEST és a Kaposvári Kaposi Mór Oktató Kórház pilot programjai hasznos tapasztalatokkal szolgálhatnak.

A nemzetközi ajánlások a tüdőrák-szűrés esetén rendszeresen kitérnek az elsődleges és a másodlagos prevenció együttes jelentőségére. A rásmegelőzés (elsődleges prevenció) kiegészítheti vagy később adott esetben helyettesítheti magát a szűrést (másodlagos prevenció).

Ezek kölcsönhatását például egy holisztikusabb, úgynevezett teljes betegségmodellben („whole disease model”) lehetne tovább vizsgálni. A szakirodalom utal arra, hogy a szűrés során az egészségügyi dolgozók hogyan tudnak hatni a betegek viselkedésére, hozzásegítve őket a dohányzásról való leszokáshoz (33).

A nemzetközi példák azt is jól mutatják, hogy egy hatékony szűrőprogram implementációjának a pilot programok után két kulcsa van: a monitorozás és az intézményi háttér. Megfelelő informatikai rendszerre van szükség, amivel monitorozni lehet a szűrőprogram eredményességét (szűrési hajlandóság, hatásosság, követés, kezelések), és közben igazítani a szűrőprogram működésén. A megfelelő informatikai háttér és a jó minőségű adatok hiánya olyan szempontok, amelyeket a már meglévő hazai szűrési programok bevezetésekor is megemlítenek (34). A másik fontos elem a szűrési program szervezésével járó felelősség egyértelmű és átlátható kezelése. Míg a pilot programokat jellemzően az adott betegségterületért felelős országos intézetek bonyolítják, addig egy egész országra kiterjedő program kezeléséhez ezek az intézmények már valószínűleg nem rendelkeznek megfelelő kapacitással – országos szintű, hatékony koordinációra van szükség.

A nemzetközi gyakorlatban a jóval kisebb és valamivel gazdagabb Szlovéniát emlegetik kiváló példaként (35). Szlovénia a '90-es évek végén egyetlen szervezet alá (A méhnyakrák előtti elváltozások korai felismerésének országos programja, szlovén nyelvű rövidítése: ZORA) rendezte be mind a méhnyakrák-szűrés szervezését, a HPV-oltási kampányt (elsődleges prevenció), mind pedig a méhnyakrákregiszter fenntartását. A ZORA-regisztert több, másfajta adatokat tartalmazó, országos regiszterrel összekapcsolták. Így a szűrt népességről és a diagnosztizált esetekről széles körű képet lehet alkotni (demográfiai adatok, szövettani adatok stb.). A részvételt rendszeres kampányokkal és a szlovén társadalom heterogenitását tükröző, több nyelven megjelenő (jellemzően szlovén, olasz és magyar) anyagokkal ösztönzik (36).

A tüdőrák-szűréssel kapcsolatban már említett Horvátország másik utat választott: pilot program és részletes egészség-gazdaságtani felmérés nélkül vágtak bele a NELSON vizsgálat protokollján alapuló szűrőprogramba (37). A szintén régiókhöz tartozó Lengyelország egy megfontoltabb mechanizmussal ugyan, de szintén hasonló döntésre jutott (38). Ugyan a monitorozás és a programok utánkötésének eredményei váratnak magukra, érdemes tanulásként kiemelni, hogy hatékony szűrőprogramok nem

Egy hatékony szűrőprogram implementációjának két kulcsa van: a monitorozás és az intézményi háttér.

csak fejlettebb egészségügyi rendszerekben valószínűleg meg, ezekre a lehetőség a hazánkhoz hasonló országokban is adott.

Érdekesen árnyalhatják a jövőt a betegség kialakulásának és kezelésének várható trendjei, és ezek a horvát döntéshozókat is befolyásolhatják. A primer prevenciótól viszonylag független nemzetközi tendencia, hogy a dohányzás prevalenciája csökken, ezért lehet, hogy a tüdőrák népegészségügyi szempontból évtizedeken belül egyre kevesebb gondot okoz majd. A dohányzás Magyarországon a hazai trendek szerint is csökkenő tendenciát mutat. Ugyanakkor árnyalja a képet, hogy miközben a 18–64 éves korosztályban, az alapfokú iskolai végzettséggel rendelkezők körében minden második ember dohányzik, a naponta dohányzók között, az alapfokú iskolai végzettséggel rendelkezők körében csakúgy,

mint a nők között, a tüdőrák incidenciája szignifikánsan emelkedik (39).

Végül, a pusztán egészségnyereségen túl a prevenciónak van egy fontos, egészségpolitikán túlmutató üzenete: növelheti a társadalom egészségtudatosságát, a polgárok biztonságérzetét. Jó példa volt erre a dohányzásprevenció program és a népegészségügyi adó esete, amelyek megmutatták, hogy egy átfogó, jól menedzselte megelőzési rendszer nem csak hazai, de a nemzetközi környezetben is hozhat elismerést és növelheti az állam intézményeibe vetett bizalmat. Ahhoz, hogy a tüdőrákszűrés is sikeres legyen, hasonló körülményekre és megfontolt bevezetésre van szükség.

ANYAGI TÁMOGATÁS

A közlemény a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

Irodalom

1. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Kocarnik JM, et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *JAMA Oncol* 2022;8(3):420-44. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>
3. Bogos K, et al. Revising incidence and mortality of lung cancer in Central Europe: An epidemiology review from Hungary. *Front Oncol* 2019;9:1051. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01051>
4. Ostoros G. Tüdőrak harminc év távlatából. Gondolatok a küzdelmes múlttól, a jelen eredményeiről és az ígéretek jövőről. *Lege Artis Medicinae* 2020;30(11):515-9. <https://doi.org/10.33616/lam.30.041>
5. Science Advice for Policy by European Academies. Improving cancer screening in the European Union. 2022: Available from: <https://sapea.info/wp-content/uploads/cancer-screening-report.pdf>.
6. Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Korányi Bulletin. 2022. Available from: https://szakmai.koranyi.hu/wp-content/uploads/2022/06/22_04_KOR_Bulletin_ujrsag_v10.pdf.
7. Minicozzi P, et al. Quality analysis of population-based information on cancer stage at diagnosis across Europe, with presentation of stage-specific cancer survival estimates: A EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2017;84:335-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.015>
8. Aberle DR, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
9. de Koning HJ, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382(6):503-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
10. Becker N, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020;146(6):1503-13. <https://doi.org/10.1002/ijc.32486>
11. Field JK, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur* 2021;10:100179. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100179>
12. Infante M, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
13. Paci E, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017;72(9):825-31. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209825>
14. Pastorino U, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019;30(7):1162-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz117>
15. Wille MM, et al. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(5):542-51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>
16. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues? *Transl Lung Cancer Res*, 2021;10(2):1050-63. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-985>
17. Ebell MH, Bentivegna M, Hulme C. Cancer-specific mortality, all-cause mortality, and overdiagnosis in lung cancer screening trials: A meta-analysis. *Ann Fam Med* 2020;18(6):545-52. <https://doi.org/10.1370/afm.2582>
18. Heijnsdijk EAM, et al. All-cause mortality versus cancer-specific mortality as outcome in cancer screening trials: A review and modeling study. *Cancer Med* 2019;8(13):6127-38. <https://doi.org/10.1002/cam4.2476>
19. Oudkerk M, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e754-e766. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30861-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30861-6)
20. Toumazis I, et al. Cost-effectiveness evaluation of the 2021 US preventive services task force recommendation for lung cancer screening. *JAMA Oncol* 2021;7(12):1833-42. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4942>
21. Gomez-Carballo N, Fernandez-Soberon S, Rojas-Gutierrez J. Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain. *Eur J Cancer Prev* 2022;31(3):235-44. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000700>
22. Griffin E, et al. Lung cancer screening by low-dose com-

- puted tomography: a cost-effectiveness analysis of alternative programmes in the UK using a newly developed natural history-based economic model. *Diagn Progn Res* 2020;4(1):20. <https://doi.org/10.1186/s41512-020-00087-y>
23. Moizs M. A tüdőrákszűrés magyarországi helyzete és új lehetőségei alacsony sugárdózisú CT képalkotás alkalmazásával. In: *Egészségtudományok Doktori Iskola*. 2015, Debreceni Egyetem: Available from: <https://dea.lib.unideb.hu/items/360b427f-2415-4aca-9920-1ae736a518d9>.
 24. Ten Haaf K, van Rosmalen J, de Koning HJ. Lung cancer detectability by test, histology, stage, and gender: estimates from the NLST and the PLCO trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(1):154-61. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0745>
 25. Inotai A, et al. Prognosis, cost, and occurrence of colorectal, lung, breast, and prostate cancer in Hungary. *Value Health Reg Issues* 2015;7:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.03.020>
 26. Bogos K, et al. Improvement in lung cancer survival: 6-year trends of overall survival at Hungarian patients diagnosed in 2011-2016. *Pathol Oncol Res* 2021;27:603937. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.603937>
 27. Bogos K, et al. Lung cancer in Hungary. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):692-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.001>
 28. Kerpel-Fronius A, et al. Nationwide lung cancer screening with low-dose computed tomography: implementation and first results of the HUNCHEST screening program. *Eur Radiol* 2022;32(7):4457-67. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08589-7>
 29. Nagy B, et al. Shall we screen lung cancer with low-dose computed tomography? Cost-effectiveness in Hungary. *Value Health Reg Issues* 2022;34:55-64. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.10.002>
 30. Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Kollégium. Egészségügyi szakmai irányelv - Az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. *Egészségügyi Közlöny* 2021;LXXI(21). Available from: <http://metaweb.hu/iranyelv/>.
 31. Nagy B, et al. A kis dózisú komputertomográfiával történt tüdőrákszűrés költségvetési hatása. *Orv Hetil* 2021;162(24):952-9. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32095>
 32. Galffy G, et al. Significant regional differences in lung cancer incidence in Hungary: epidemiological study between 2011 and 2016. *Pathol Oncol Res* 2021;27:1609916. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609916>
 33. Pistelli F, et al. Smoking cessation in the ITALUNG lung cancer screening: What does "Teachable Moment" mean? *Nicotine Tob Res* 2020;22(9):1484-91. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz148>
 34. Boncz I, et al. The organisation and results of first screening round of the Hungarian nationwide organised breast cancer screening programme. *Ann Oncol* 2007;18(4):795-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl489>
 35. World Health Organization. Turning the tide: Slovenia's success story of fighting cervical cancer. 2020. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/17-12-2020-turning-the-tide-slovenia-s-success-story-of-fighting-cervical-cancer>.
 36. ZORA. Organised population-based cervical cancer screening programme and registry [Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu]. 2022. Available from: <https://zora.onko-i.si/en>.
 37. Wait S, et al. Implementing lung cancer screening in Europe: Taking a systems approach. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(5):100329. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100329>
 38. Rzyman W, Szurowska E, Adamek M. Implementation of lung cancer screening at the national level: Polish example. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(Suppl 1):S95-S105. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.09>
 39. Brys Z, et al. The epidemiology of smoking and e-cigarette use in the Hungarian adult population in 2018. *Orv Hetil* 2022;163(1):31-8. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32319>

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAGJAIHOZ

A Magyar Hypertonia Társaság tudományos publikációs díjra hirdet pályázatot. A tudományos díj neve: „A 2023. év legkiemelkedőbb hypertonia tárgyú, külföldi, angol nyelvű tudományos közleménye” díj.

Pályázati feltételek:

A pályázó a közlemény első vagy utolsó szerzője legyen.

A közlemény olyan szaklapban jelent meg, amely legalább 1,0 impakt faktoralal rendelkezik és első elektronikus (pdf) másolata megjelenésének időpontja: 2022. január 1. – 2022. december 31.

A pályázó magyarországi munkahelye szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve.

Legalább két éves MHT-tagság, rendezett díjfizetéssel.

Egy pályázó csak egy publikációval pályázhat.

A pályázatok beküldési határideje: 2023. május 31.

A díj odaítéléséről a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát figyelembe véve a társaság vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves őszi kongresszusán kerül sor. A díj az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 150 ezer forint elismeréssel és egy oklevél kiadásával jár.

A pályázat, mellékletében a publikációval, a következő címre nyújtható be:

Dr. Nemcsik János, a Magyar Hypertonia Társaság főtítkára:
janos.nemcsik@gmail.com; cc akos.koller@gmail.com, spss.stat@gmail.com)

2023. január 20.

prof. dr. Koller Ákos,
az MHT Tudományos
Bizottságának elnöke

dr. Takács Johanna,
az MHT Tudományos
Bizottságának titkára

dr. Nemcsik János,
az MHT főtítkára

Diverticulosis a háziiorvosi praxisban

MAGYAR ANNA

DIVERTICULOSIS IN GENERAL MEDICAL PRACTICE

A colondiverticulosis igen elterjedt, első sorban időseket érintő állapot. Az esetek nagy részében tünetmentes. A diverticulosis megjelenési formái sokfélék, az enyhe irritábilis bél szindrómára emlékeztető klinikai képtől a súlyos, életet veszélyeztető szövődményes diverticulitisig. A diverticulosis rizikófaktorai sokban hasonlítanak a cardiovascularis betegségek kockázati tényezőire, de a genetikának is van szerepe a betegség kialakulásában. A diverticulitis bekövetkezésében is genetikai faktorok, életmódi tényezők és bizonyos gyógyszerek játszanak szerepet. Az akut diverticulitis diagnosztikájában fontosak a gyulladáshoz vezető laborparaméterek és a képalkotó vizsgálatok, elsősorban a komputertomográfia (CT) és az ultrahang (UH). A kezelés a klinikai képtől függ, megfelelő körülmények között a szövődménymentes betegeket háziiorvos is kezelheti. Az azonnali antibiotikum-adás nem mindig indokolt, de sepszis tüneteinek esetén vagy rossz immunitású, idős, polymorbid betegnél széles spektrumú antibiotikum-kombináció adása szükséges. A szövődményes diverticulitis kezelése kórházi, gyakran sebészi feladat. Elektív műtét csak jól megválogatott esetekben – krónikus szövődményes vagy romló életminőség esetén – jön szóba. A diverticulumból eredő vérzés diagnosztikája és kolonoszkópos vagy embolizációs ellátása ugyancsak kórházi feladat. A diverticulosis és különböző megjelenési formáinak megelőzésében, felismerésében, szekunder prevenciójában és adott esetben gyógyításában sok feladat hárul a háziiorvosra.

Diverticulosis of the colon is a frequent disorder, affecting primarily elderly patients. Most of the cases are without any symptoms. Different forms of diverticulosis show a great variety, ranging from mild cases simulating irritable bowel syndrome to severe, life-threatening complicated diverticulitis. Risk factors of diverticulosis show similarity to those of cardiovascular diseases, but genetics also plays a role in the development of the disease. Genetics, lifestyle factors and certain drugs may also interact to cause diverticulitis. Diagnosis of acute diverticulitis is based on inflammatory laboratory parameters and imaging techniques, such as computer tomography (CT) and ultrasound (US). Therapy depends on the clinical picture; under suitable conditions, uncomplicated diverticulitis can be treated by the general practitioner. Prompt antibiotic treatment is not always indicated, however in case of immunocompromised, old, patients with severe comorbidities, or in case of symptoms of sepsis wide spectrum antibiotics should be administered. A patient with complicated diverticulitis should be referred to the hospital, mostly to the surgical department. Elective surgery should only be indicated in selected cases with long-term complications or a very poor quality of life. Diagnostics and therapy during colonoscopy or embolization of diverticular bleedings also need hospital care. The general practitioner is responsible for the prevention, diagnosis, secondary prevention of diverticulosis and its different manifestations, and in certain cases, also for the therapy.

**diverticulosis, diverticulitis,
SUDD, SCAD, diverticularis vérzés,
háziiorvos**

**diverticulosis, diverticulitis,
SUDD, SCAD, diverticular bleeding,
general practitioner**

dr. MAGYAR Anna (levelezési cím/correspondence): M. ANNA Bt. Háziiorvosi Rendelő; H-1025 Budapest, Vérhalom tér 10. E-mail: magyaranna49@gmail.com

Érkezett: 2022. november 26. Elfogadva: 2023. január 9.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0113>

A háziiorvosi rendelőben sűrűn fordulnak meg olyan betegek, akiknek diverticulosisuk van, és az panaszkodnak. Rendkívül gyakori kórállapotról van szó. Pontos prevalenciája nem is ismert, hiszen az esetek 80%-ában

nem okoz panaszt. Ilyenkor egyéb betegség miatt történő kivizsgálás során derül ki, de gyakran a beteg élete végéig rejtve marad. Férfiakban valamivel gyakoribb az előfordulása, de időskorban inkább nőkben jelenik meg többször. 40 éves

kor alatt a prevalencia mindössze 5%, de ez a szám az utóbbi évtizedekben növekedést mutat, és úgy tűnik, a fiatalkori diverticulosis szövődményei súlyosabbak, a fiatal betegek gyakrabban igényelnek kórházi kezelést, sebészi ellátást (1). 85 éves kor felett a diverticulosis előfordulása már rendkívül magas, 65%. Az emberi életkor kitolódásával egyre több az idős beteg, várható, hogy a praxisban egyre sűrűbben fogunk találkozni diverticulosisal és annak szövődményeivel. Fontos, hogy a háziorvos ismerje a diverticulosis és annak minden megjelenési formáját, a megelőzés, a diagnosztika, a kezelés és a gondozás lehetőségeit. Az alábbiakban röviden ismertetem a diverticulosis klinikumát, kiemelve a háziorvos feladatait és lehetőségeit e gyakori kór állapot ellátásában.

A colondiverticulosis fogalma

A colondiverticulosis civilizációs betegség, gyakori állapot, amely az életkor előrehaladtával egyre nagyobb arányban fordul elő. A vastagbél falán, ahol az erek az izomrétegen áthaladnak, a csökkent ellenállás és a megemelkedett intraluminalis nyomás hatására a nyálkahártya herniálódik. Ez a kicsiny, mucosával és serosával határolt kitüremkedés nem valódi diverticulum, hiszen nem tartalmazza a bélfal valamennyi rétegét, emiatt sérülékeny, vérzésre, gyulladásra, perforációra hajlamos. Európában és Amerikában a diverticulosis elsősorban a bal colonfelet, főként a sigmát érinti, a Távol-Keleten inkább a jobb colonfélben jelenik meg. A civilizált országokban az egészségre kedvezőtlen életmódi tényezők miatt nagyon gyakori a diverticulosis, a fejlődő országokban lényegesen ritkább, de a civilizációs szokások elterjedésével már ott is egyre gyakoribbá válik (2).

A diverticulosis és a vele járó betegségek patomechanizmusa pontosan nem ismert, de kialakulásukban számos tényező szerepét azonosították már. Fontos szerepe van a genetikának, a csökkent bélmotilitásnak és a megváltozott bélmikrobiomnak. Kisfokú gyulladás alakul ki, megváltozik a bél permeabilitása, végül patogén baktériumok avatkozhatnak a folyamatba, bakteriális gyulladást okozva (3).

Megelőzhető-e a diverticulosis?

A primer prevencióhoz ismernünk kell a diverticulosis kialakulásának rizikótényezőit (4). A diverticulosis kialakulásának oka máig nem ismert pontosan, de számos tényező szerepe megkérdőjelezhetetlen. A genetikai hajlam és az előrehala-

RÖVIDÍTÉSEK

SCAD: diverticulosisal összefüggő szegmentális colitis (segmental colitis associated with diverticulosis)

SUDD: tünetes, szövődménymentes diverticularis betegség (symptomatic uncomplicated diverticular disease)

dott életkor nem befolyásolható, a többi valószínű rizikófaktor azonban módosítható. Az elhízás, a mozgásszegény életmód, a rostszegény táplálkozás, a vörös húsok túlzott fogyasztása, valamint a dohányzás a diverticulosis kialakulásának valószínű rizikótényezői, amelyek a bélpasszázs zavara, a bélflóra kedvezőtlen változásai és a krónikus gyulladás fenntartása révén vezetnek a diverticulumok képződéséhez, majd gyulladásához. Egészséges életmód, rendszeres mozgás, mediterrán diéta, sok rost fogyasztása, a vörös húsok kerülése, az optimális testsúly fenntartása minden bizonnyal csökkentené a diverticulosisos betegek számát.

Hogyan jelenik meg a diverticulosisban szenvedő beteg a praxisban?

A diverticulosis megjelenési formái sokfélék (5) (1. ábra). Az esetek nagy részében, hozzávetőlegesen 80%-ában a diverticulosis *tünetmentes*, és talán soha nem derülne ki, ha más ok miatt nem történne hasi ultrahangvizsgálat (UH) vagy kolonoszkópia. Ilyenkor talán nem is helyes betegségről beszélnünk, inkább olyan időskori állapotról van szó, amely a diverticulumból kiinduló betegségekre hajlamosít.

Előfordul, hogy a diverticulosis rectalis *vérzés* kapcsán derül ki. A fájdalommentes alsó gastrointestinális vérzések 35, idős korban akár 50%-a diverticulosisból ered, és a diverticulum intramuralis artériájának rupturája okozza (6). Többnyire nem áll a háttérben akut diverticulitis. Bár diverticulosis fennállása esetén a vérzés előfordulása ritka (évi 0,2% körüli), a betegség rendkívüli elterjedése miatt találkozunk mégis gyakran diverticulumból eredő vérzéssel. A hajlamosító tényezők között szerepel az időskor, antithromboticus kezelés, nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) szedése, elhízás, hypertonia, atherosclerosis. A vérzés gyakran súlyos, nagy volumenű, akut ellátást igényel, de az esetek nagyobb részében spontán megszűnik (7), azonban rekurálhat.

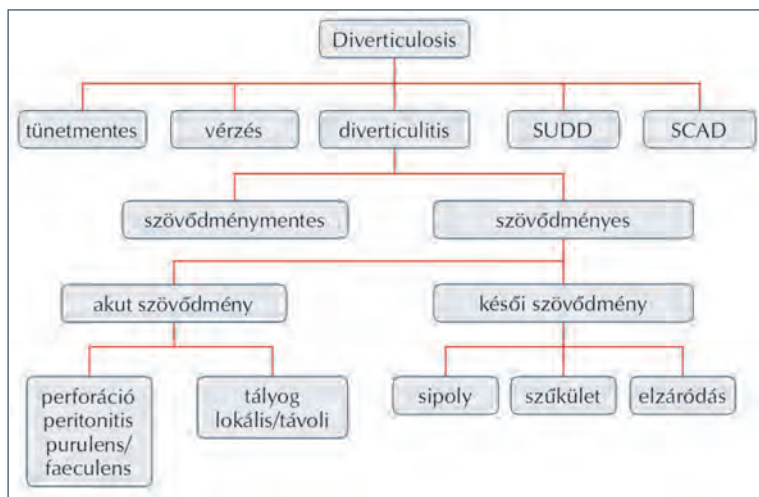
Jól ismert a háziiorvosi rendelőben az a gyakran visszatérő beteg, akinek diverticulosisa van, de panaszegyüttese inkább az irritábilis bél szindrómára (IBS) emlékeztet. Állandó, főleg bal alhasi fájdalmak, meteorismus, hasfeszülés, alhasi diszkomfort, rossz közérzet, székürítési zavarok jellemzik ezt a hullámzó tünetegyüttest, amely a *tünetekkel járó, szövődménymentes diverticularis betegség* (symptomatic uncomplicated diverticular disease, SUDD) elnevezést kapta. A SUDD létét sokan vitatják, inkább a diverticulosis és az IBS együttes előfordulását vélik a háttérben (5). Kétségtelen, hogy a két betegség patomechanizmusa hasonló, kisfokú, nem bakteriális gyulladás, amely a proinflammatorikus citokinek mérhető emelkedésével jár. SUDD esetén azonban a széklelet kalprotektinszintjének emelkedését is kimutatták (8). A diverticulosisos betegek között a SUDD miatt szenvedők előfordulását 20%-ra becsülik.

Ritkán, az esetek 1–3%-ában olyan beteggel is találkozunk, akinek panaszegyüttesét ugyancsak hasfájás, de inkább hasmenés, időszakos obstruktív tünetek jellemzik, és a kolonoszkópia során gyulladós bélbetegség (IBD) gyanúját felvető makroszkópos eltéréseket lát a vizsgáló, de kizárólag a diverticulomokra lokalizált szegmentumban. Innen az elnevezés: *diverticulosisal összefüggő szegmentális colitis* (segmental colitis associated with diverticulosis, SCAD) (9). Többnyire spontán regresszió észlelhető, de rekurálhat a gyulladás. Sokan az IBD előfutárának vélik ezt az állapotot, és kezelésében is – az IBD-hez hasonlóan – elsősorban 5-aminosalicilát-(5-ASA-) készítményeket alkalmaznak, többnyire antibiotikummal kombinálva, magas rosttartalmú diéta mellett (10).

A leggyakoribb diverticularis betegség, az *akut diverticulitis* is csupán a diverticulosisos betegek 5–25%-ában fordul elő. Tünetei jellegzetesek, erős bal alhasi fájdalom, haspuffadás, székürítési zavarok, borzongás, rossz közérzet, émelygés, néha hőemelkedés vagy hidegrázás és magas láz, elesett állapot és sokszor hólyaghurut, gyakori vizelési inger is társul a panaszokhoz. Csupán a klinikai kép alapján nem helyes biztos diagnózist felállítani: egy vizsgálatban kimutatták, hogy a klinikumra épülő diagnózis szenzitivitása csak 68%, pozitív prediktív értéke pedig mindössze 65% (11).

Bővebben az akut diverticulitisről

Az akut diverticulitis lehet enyhe, súlyos, szövődménymentes és szövődményes. Enyhe esetekben a betegnek csak enyhe lokális tünetei van-



1. ábra. A diverticulosis kórformái Rezapour M és Stollman N nyomán (5)

nak, a CRP nem magas. A CRP emelkedése bakteriális fertőzésre utal. A szövődményeket már a fizikális vizsgálat során gyanítani lehet az akut hasi jelek (nagyfokú nyomásérzékenység, defense, szabad levegő miatt eltűnő májtompulat) és a beteg általános állapota alapján (láz, hypotonia, tachycardia, elesett állapot). Az azonnali laboratóriumi vizsgálat (CRP, fehérvérsejtszám) a háziiorvosnál is elvégezhető.

Ugyancsak az első észlelő orvos feladata a gyors képalkotó diagnosztika megszervezése. Ennek leginkább hozzáférhető és legolcsóbb eszköze a hasi ultrahangvizsgálat, amelynek diagnosztikus érzékenysége és specificitása megközelíti a hasi komputertomográfia (CT) ezen értékeit. Ultrahanggal is láthatók a diverticulumok, a megvastagodott bélfal, a beszűrt pericolicus zsírszövet, tályog. Az UH tökéletes eszköz a szövődménymentes diverticulitis diagnosztikájában. A CT apróbb részleteket is lát, a bélfal elváltozásait, a peridiverticularis zsírszövetet, szabad levegőt, alkalmasabb a stádiummeghatározásra, a szövődmények pontosabb detektálására és a többi hasi szerv megtekintésére, de nehezebben hozzáférhető és drágább vizsgálat. Az UH bizonytalansága vagy szövődményes diverticulitis gyanúja esetén a CT a választandó képalkotó vizsgálat (12). Az MRI sem bizonyul jobb vizsgálóeszköznek, mint a CT.

Kolonoszkópia végzése akut diverticulitisben a perforáció veszélye miatt ellenjavallt. A diverticulitis gyógyulása után 6-8 héttel azonban mérlegelni kell a szűrő kolonoszkópia elvégzését, kiváltképp, ha az ultrahang során fali eltéréseket írnak le és/vagy a betegnél még nem történt ilyen vizsgálat. Szövődményes diverticulitis esetén a colorectalis rákok előfordulása magasabb (7,9–

10,8%), ezért ilyenkor különösen indokolt a kolonoszkópia utólagos elvégzése (6).

A diverticulosis akut szövődményei a perforáció, szabad levegő a hasban, következményes peritonitis, amely lehet purulens vagy faecesszel szennyezett, valamint lokális vagy távoli tályog. Ismétlődő diverticulitisek esetén a bél beszűkülhet, a passzázs zavart követheti subileus, majd teljes elzáródás. Képződhetnek fistulák a hólyag, ureter, vékony- és vastagbélzakszakaszok vagy ritkán a salpinx irányában. A szövődmények ellátása nem háziiorvosi feladat, de időben történő diagnózisuk az első észlelő orvos éberségén múlik.

A szövődmények ellátása nem háziiorvosi feladat, de időben történő diagnózisuk az első észlelő orvos éberségén múlik.

A diverticulitis gyógyulása után rekurálhat. Öt éven belüli recidíva mindössze az esetek negyedében fordul elő, és a viszszatéró diverticulitis során érdekes módon ritkábban (körülbelül 5%-ban) észlelhető szövődmény (13).

A diverticulitis gyógyulása után rekurálhat. Öt éven belüli recidíva mindössze az esetek negyedében fordul elő, és a viszszatéró diverticulitis során érdekes módon ritkábban (körülbelül 5%-ban) észlelhető szövődmény (13).

Háziiorvosi teendők tünetmentes diverticulosis esetén

Ha betegünknel más okból készült vizsgálat diverticulosiszt derít ki, a beteget nem kell kezelni. Ismernünk kell azonban azokat a tényezőket, amelyek a diverticulitis kialakulásához vezetnek, hogy segítsünk a gyulladás megelőzésében. Bár nincsenek egyértelmű evidenciák, és sok, egymásnak ellentmondó vizsgálat történt, mégis sok évtizedes tapasztalat, hogy a diverticulitis kialakulásában szerepe van a passzázs zavarának, ezért a rendszeres rostfogyasztás, legalább napi 30 gramm rost bevitel alapvető (14, 15). A beteget évtizedekig eltiltottuk az apró magvas gyümölcsök, magok, pattogatott kukorica fogyasztásától, mígnem egy 47 228 páciens kérdőívés követésével 18 éven át végzett vizsgálat egyértelműen megdöntötte ezt a dogmát, és a magvak és a pattogatott kukorica inkább előnyös hatását igazolta a diverticulitisek megelőzésében (16). Az elhízás, a mozgásszegénység és a vörös húsk túlzott fogyasztása ugyancsak hajlamosít diverticulitisre. Bizonyos gyógyszerek, elsősorban a NSAID-ok, valamint a szteroidok és az opiátok is fokozzák a rizikót. A D-vitamin hiánya sem kedvező. Biztassuk tehát diverticulosisos betegeinket rendszeres mozgásra, testsúlykontrollra, egészséges étrendre, sok rost és magvak fogyasztására, a D-vitamin pótlására és a NSAID-ok kerülésére.

Háziiorvosi teendők, ha betegünknek SUDD-ra jellemző krónikus hasi panaszai vannak

A SUDD kezelésében a leghatékonyabb a bélfőlőra kedvező módosítása, ami részint megfelelő rostmennyiség fogyasztásával, esetleg vegetáriánus diétával, probiotikumok használatával, részint a fel nem szívódó, széles spektrumú, eubiotikus és antiinflammatorikus hatású antibiotikum, a rifaximin kúraszerű adásával (2 × 400–600 mg egy hétig) érhető el. 5-aminoszalicilsav-készítmények előnyös tüneti hatására is vannak adatok (1). Jelentős javulást érhetünk el ezeknél a betegeknel, hosszabb időre csökkennek vagy elmúlnak a tünetek. Arra azonban nincs bizonyíték, hogy a fenti terápiák megelőznék az akut diverticulitis kialakulását (6), tehát nem helyes az a gyakorlat, hogy a diverticulosisos beteg tünetmentes állapotban szedjen rifaximint. A SUDD és IBS elkülönítése gyakran nagy kihívás csakúgy a háziiorvos, mint a gastroenterológus számára.

Az akut diverticulitis kezelése a praxisban

Akut diverticulitis esetén a háziiorvos többszörös döntési helyzet előtt áll. Először is azt kell eldöntenie, hogy kezelhető-e a beteg otthon.

Egy holland metaanalízis 19 vizsgálatot elemzett, összesen 2303 ambulánsan kezelt, szövődménymentes diverticulitis esetét dolgozta fel, vizsgálva a kórházba történő újrafelvétel szükségességét, a sürgős sebészi beavatkozások vagy tályogpunkciók számát és a költségmegtakarítást. 7%-nak találták az újrafelvétel arányát, és csupán 0,2%-nak mind a sürgős sebészi beavatkozások, mind a tályogpunkció szükségességét, jelentős költségmegtakarítás mellett (17).

A szövődménymentes, enyhe klinikai képpel jelentkező akut diverticulitis hatékonyan kezelhető a beteg otthonában, ha a beteg jó általános állapotú, immunkompetens, 65 évesnél fiatalabb és nem szenved számos társbetegségben. Ugyancsak feltétele az otthoni ellátásnak, hogy rendelkezésre álljon labor- és képalkotó diagnosztika a beteg követéséhez, és legyenek megfelelőek az otthoni szociális körülmények. Alapfeltétel egy képzett, lelkiismeretes háziiorvos is.

Ha az otthoni kezelést választjuk, a beteg általános állapota, társbetegségei, kora, a klinikai kép és a gyulladást markerek, elsősorban a CRP alapján el kell döntenünk, hogy adunk-e antibiotikumot vagy sem. Az utóbbi években számos

vizsgálat igazolta, hogy a szövődménymentes diverticulitisek antibiotikum nélkül is gyógyulhatnak. Például a 480, CT-vel igazolt, enyhe diverticulitisben szenvedő beteg esetét feldolgozó DINAMO studyban (18) a tüneti kezelést (ibuprofen, paracetamol) kapó, illetve az e mellé amoxicillin-clavulansavat is szedő betegeket hasonlították össze. A két csoport között a diverticulitist követő kórházi felvételek számában nem volt szignifikáns különbség. Ugyancsak hasonló volt a két karon a sürgősségi beutalások száma, a fájdalom-score, a gyógyulás ideje és a szövődményráta. A guideline-ok ma azt javasolják, hogy szövődménymentes akut diverticulitisben ne adjunk rutinszerűen antibiotikumot, a széles spektrumú antibiotikumok adása az immunrendszer bármilyen eredetű gyengesége (időskor, társbetegségek, immunszuppresszív szerek stb.), illetve szeptikus tünetek jelenléte esetén szükséges (6). Nincs elég meggyőző adat arra, hogy enyhe diverticulitisben az antibiotikum adása előnyt jelentene (19).

A kezelés része a nyugalom (inkább pihenés és nem ágynyugalom), a kímélő diéta, a bő folyadékfogyasztás, valamint az analgetikumok adása. A diétának nincs olyan jelentősége, mint azt régen gondoltuk, szövődménymentes esetben felesleges a beteg koplaltatása (6). Ha indokolt az antibiotikum-adás, az legyen széles spektrumú, elsősorban a Gram-negatív és az anaerob bélflórára ható kombináció (például amoxicillin-clavulansav vagy cephalosporin, vagy kinolon, kombinálva metronidazollal.)

A háziorvos feladata a beteg szoros követése, súlyosbodás vagy szövődmények esetén kórházba utalása, gyógyulás után a szekunder prevenció a recidíva megelőzésére (lásd fentebb), és hetek múlva kolonoszkópos kontroll, ha az azt megelőző három éven belül nem történt minőségi kolonoszkópia.

Mikor irányítsuk betegünket sebészetre?

Akut diverticulitis szövődményes eseteiben mielőbbi sebészi konzílium szükséges. A sebész dönti el, hogy milyen beavatkozás észszerű: tályogpunkció, laparoszkópos lavage, laparoszkópos vagy nyílt hasi műtét, Hartmann-műtét stomával vagy az egyre népszerűbb resekcio primer anastomosissal. A háziorvos fontos feladata a sebész tájékoztatása a páciens alapbetegségeiről és gyógyszeresedéséről.

Miután ismertté vált, hogy a diverticulitis ritkán rekurál, és a recidív betegség többnyire szövődménymentes, háttérbe szorult az elektív sig-

mareszekció javallata rekuráló diverticulitis megelőzése céljából. Elektív műtetre azokat a betegeket kell irányítanunk, akiknek krónikus szövődményei (szűkület, elzáródás, fistulaképződés) ezt szükségessé teszik. Azoknak a betegeknek is felajánlható az elektív műtét, akiknek az adekvát kezelés ellenére a diverticulitisük súlyos panaszokkal elhúzódik, vagy olyan gyakran recidivál, hogy az életminőségük ettől nagyon rossz (20–22). Az elektív műtétről mindig megfontoltan, individuálisan kell dönteni, mérlegelve a műtét előnyeit és hátrányait az adott betegnél.

A diverticulumból eredő vérzés

A diverticulumból eredő vérzés lokalizálása és ellátása intézeti gasztroenterológiai vagy sebészi feladat. A vérzés spontán megszűnhet. Gyakran sürgősségi kolonoszkópiával detektálható a vérzésforrás, és szerencsés esetben lokális beavatkozással (epinephrininjekció, koaguláció, clip, ligáció) elállítható a vérzés (23). Előfordul, hogy csak CT-angiográfiával lehet a vérzést lokalizálni, és az intervenció radiológus embolizációval tudja elállítani. Végső esetben bélresekcióra is sor kerülhet.

A háziorvos feladata a vérző beteg szupportív ellátása (keringéstámogatás, infúzió) és mielőbbi kórházba juttatása. A sebészt ilyenkor is fontos tájékoztatni a beteg alapbetegségeiről és gyógyszeresedéséről. A NSAID-ok és thrombocytággregáció-gátló készítmények szedését és az antikoaguláns kezelést átmenetileg szüneteltetni kell, és a vérzés leállása után adásukat haszon/kockázat szempontjából szükséges mérlegelni. Ha egy ismert diverticulosisos beteg rectalisan vérzik, mindig ki kell zárni az egyéb vérzésforrást, elsősorban a colorectalis tumor gyanúját.

Összefoglalás

A diverticulosis és annak különböző megjelenési formái igen gyakran fordulnak elő az alapellátásban. A háziorvos feladatai a primer prevenciónál kezdődnek a betegek felvilágosításával, segítségével és kontrolljával az egészséges életmód kialakításában. Akut diverticulitis esetén a háziorvosra mint első észlelő orvosra komoly feladat hárul a diagnosztikában, és megfelelő körülmények esetén a beteg gyógyí-

A guideline-ok ma azt javasolják, hogy szövődménymentes akut diverticulitisben ne adjunk rutinszerűen antibiotikumot.

tásában. Ugyancsak a házi orvos kezében van a beteg gondozása és a betegség másodlagos megelőzésének lehetősége. A házi orvosnak azonban ismernie kell a határait, amikor úgy dönt, hogy gasztroenterológus szakorvoshoz fordul, vagy

sürgősséggel kórházba utalja a beteget. A diverticulosis és különböző megjelenési formáinak ellátása teammunka, amelyben a sebész, a belgyógyász, a gasztroenterológus és a dietetikus mellett a házi orvosnak is jelentős szerep jut.

Irodalom

- Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: Epidemiology and management. *Clin J Gastroenterol* 2011;25(7):385-9. <https://doi.org/10.1155/2011/795241>
- Türsi A, Scarpignato C, Strate LL, Lanás A, Kruis W, Lahat A, Danese S. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):20. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0176-y>
- Camillieri M, Sandler RS, Peery AF. Etiopathogenetic mechanisms in diverticular disease of the colon. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;9:15-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.07.007>
- Feuerstein JD, Falchuk MD. Diverticulosis and diverticulitis. *Mayo Clin Proc* 2016;91(8):1094-104. <https://doi.org/10.1016/j.jmayocp.2016.03.012>
- Rezapour M, Stollman N. Diverticular disease in the elderly. *Current Gastroenterol Rep* 2019;21:46. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0715-4>
- Schultz JK, Azhar N, Binda GA, Barbara G, Biondo S, Boermeester MA, et al. European Society of Coloproctology: guidelines for the management of diverticular disease of the colon. *Colorectal Dis* 2020;22 Suppl 2:5-28. <https://doi.org/10.1111/codi.15140>
- Gilshtein H, Kluger Y, Khoury A, Issa N, Khoury W. Massive and recurrent diverticular hemorrhage, risk factors and treatment. *Int J Surg* 2016;33 Pt A:136-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijvs.2016.07.076>
- Türsi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(1):49-55. <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0595-9>
- Freeman HJ. Relevance of segmental colitis with diverticulosis (SCAD) to other forms of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2009;23(6):439-40. <https://doi.org/10.1155/2009/540420>
- Schembri J, Bonello J, Christodoulou DK, Katsanos KH, Ellul P. Segmental colitis associated with diverticulosis: is it the coexistence of colonic diverticulosis and inflammatory bowel disease? *Ann Gastroenterol* 2017;30(3):257-61. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0126>
- Toorenvliet BR, Bakker RF, Breslau PJ, Merkus JW, Hamming JF. Colonic diverticulitis: a prospective analysis of diagnostic accuracy and clinical decision-making. *Colorectal Dis* 2010;12(3):179-86. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01778.x>
- Schwerk WB, Schwarz S, Rothmund M. Sonography in acute colonic diverticulitis. A prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992;35(11):1077-84. <https://doi.org/10.1007/BF02252999>
- Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, Dixon L, Dobbs B, Frizelle FA. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *Br J Surg* 2010;97(6):952-7. <https://doi.org/10.1002/bjs.7035>
- Semeret TM, Nalamati SPM. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2018;30:209-13. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607464>
- Aune D, Sen A, Norat T, Riboli E. Dietary fibre intake and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2020;59(2):421-32. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01967-w>
- Strate LL, Liu YL, Syngal S, Aldoori WH, Giovannucci EL. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA* 2008;300(8):907-14. <https://doi.org/10.1001/jama.300.8.907>
- van Dijk ST, Bos K, de Boer MGJ, Draaisma WA, van Enst WA, Felt RJJ, et al. A systematic review and meta-analysis of outpatient treatment for acute diverticulitis. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(5):505-12. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3015-9>
- Mora-López L, Ruiz-Edo N, Estrada-Ferrer O, Piñana-Campón ML, Labró-Ciurans M, Escuder-Perez J, et al., DINAMO-study Group. Efficacy and safety of nonantibiotic outpatient treatment in mild acute diverticulitis (DINAMO-study): A multicentre, randomised, open-label, noninferiority trial. *Ann Surg* 2021;274(5):e435-e442. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005031>
- Dichman ML, Rosenstock SJ, Shabanzadeh DM. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;6(6):CD009092. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009092.pub3>
- Simianu VV, Flum DR. Rethinking elective colectomy for diverticulitis: a strategic approach to population health. *World J Gastroenterol* 2014;20(44):16609-14. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16609>
- Neale JA. Surgical management of diverticular disease in the elective setting. *Clin Colon Rectal Surg* 2018;31(4):236-42. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607962>
- Bolkenstein HE, Consten ECJ, van der Palen J, van de Wall BJM, Broeders IAMJ, Bemelman WA et al.; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Long-term outcome of surgery versus conservative management for recurrent and ongoing complaints after an episode of diverticulitis: 5-year follow-up results of a multicenter randomized controlled trial (DIRECT-Trial). *Ann Surg* 2019;269(4):612-20. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003033>
- Nagata N, Ishii N, Manabe N, Tomizawa K, Urita Y, Funabiki T, et al. Guidelines for colonic diverticular bleeding and colonic diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. *Digestion* 2019;99 Suppl 1:1-26. <https://doi.org/10.1159/000495282>

Az időskori elesések gyakorisága és megelőzésük lehetőségei a Covid-19-pandémia időszakában

BOROS EDIT, BALOGH ZOLTÁN

PREVALENCE AND PREVENTION OF FALLINGS AMONG THE ELDERLY DURING THE COVID-19 PANDEMIC

A koronavírus-járványhelyzet hatalmas kihívás elé állította az egész társadalmat és azon belül az időskorúakat, akiket a fertőzés szempontjából a legsérülékenyebb korosztálynak tekinthetünk. Közleményünkben körbejárjuk, hogy a pandémia hogyan hatott az időskorban előforduló esési sérülésekre és azok kockázati tényezőire. Tanulmányunkban igyekszünk bemutatni a koronavírus-járvány időszaka alatt kialakult traumás esetek számának az esések következtében történt változását. Adatokat kerestünk a koronavírus-fertőzés atipikus formájára, az esésekre és arra vonatkozóan, hogy a betegség tüneteinek és azok kezelésének következményeként tekinthetünk-e az elesésre. Eredményeink rámutatnak arra, hogy a koronavírus-járványhelyzet alatt és után is folytatni kell az időskori eséselőző programokat úgy, hogy figyelembe vesszük a megváltozott körülményeket, amelyeket a pandémia generált.

The coronavirus pandemic posed an enormous challenge for the whole society and within that the elderly, who could be considered the most vulnerable age group in terms of infections. In this publication, we look at how the pandemic has affected fall injuries in old age and their risk factors. In our paper, we aim to show the changes in the number of trauma cases due to falls during the coronavirus. We sought data on the atypical form of coronavirus infection, falls and whether falls can be considered as a consequence of the symptoms of the disease and their treatment. Our results show that fall prevention programs are needed to be continued among the elderly during and after the coronavirus pandemic with taking into account the changed circumstances caused by the pandemic.

Covid-19, elesés kockázatai, időskor, megelőzés

COVID-19, falls risk, elderly, prevention

BOROS Edit (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola/Doctoral School of Health Science, Semmelweis University, SZTE SZAKK Ápolásvezetési és Szakdolgozói Oktatási Igazgatóság/Directorate of Nursing Management and Professional Education, University of Szeged; H-6725 Szeged, Pulz u. 1. E-mail: boros.edit@med.u-szeged.hu
dr. BALOGH Zoltán: Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Ápolástan Tanszék/Head of Department, Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Semmelweis University, Budapest

Érkezett: 2022. április 4.

Elfogadva: 2023. február 25.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0119>

Az elmúlt három évben a Covid-19 hullámzó terjedése volt jellemző, ami nagy kihívások elé állította a társadalmat, az egészségügyi és a szociális ellátórendszert. Az időskorúak a koronavírus által okozott megbetegedés szempontjából a nagyobb kockázati csoportba tartoznak (1), és magasabb halálozási arányszám figyelhető meg náluk, mint a fiatalabbaknál. Magyarországon a Covid-19-fertőzésben elhunytak 90%-át az 50 év feletti lakosok teszik ki (2).

Időskori sajátosság, hogy a betegségek kezdete, tünettana és lefolyása eltérhet attól, mint amit az alacsonyabb életkorúak mutatnak az adott kórképre vonatkozóan, ami az időskorúak szervezetében bekövetkező fiziológiás változásokból következik. A sürgősségi osztályokon megjelenő betegek 45%-át az idősek teszik ki, és számos esetben a kórképek atipikus tünetei jelennek meg náluk, ami késlelteti a helyes diagnózis felállítását és a megfelelő kezelési terv kidolgozását. Ezek

az atipikus tünetek – az immobilizáció, a megváltozott kognitív funkció és az incontinencia – gyakran a geriátriai szindróma részeként jelennek meg (3).

A WHO meghatározása szerint az elesés olyan váratlan esemény, amikor az egyén magasabb szintről alacsonyabb szintre kerül. Hozzávetőlegesen a 65 év feletti egyharmada, a 70 évnél idősebbek csaknem fele esik el évente legalább egyszer (4). A 2017-ben végzett, 195 országra kiterjedő Globális Betegségteher Vizsgálat (Global Burden of Disease Study) Sérülések és Kockázataik alvizsgálata szerint az esések életkor szerinti standardizált incidenciája 100 ezer lakosra vetítve 2238/év (1990–2532), prevalenciája 5186 (4622–5849) volt. Az esési mortalitás 9,2 (8,5–9,81) eredményt mutatott. Hazánkban az életkor szerinti standardizált mortalitási arány ebben a vizsgálatban magasabb, 9,4 (8,8–9,9) volt (5).

Az időskori esések kialakulásának hátterében kockázati tényezőként többek között az olyan időskori megbetegedések állnak, mint a szív- és érrendszeri elváltozások, a neurológiai kórképek és az akut légzőszervi megbetegedések. Az esés kockázatát jelentősen növelik a mozgásszervi változások, az izomerő csökkenése, a mozgászavar (dysmobility syndrome), valamint az időskori kóros izomfogyás (sarcopenia) is. Az idősek érzékszervi károsodása következtében csökken a hallás és a látás élessége (amelyek alapvetően kiemelkedő szerepet játszanak a környezet észlelésében és az egyensúly megtartásában), ami szintén közrejátszik az esésekben. Ezek mellett a lakókörnyezet akadálymentességének, rendezettségének mértéke is befolyásolja az esések számát (6, 7).

Egy, a visszatérő esések kockázati tényezőit áttekintő közlemény, amelyben 22 tanulmány metaanalízisét végezték el, rámutat arra, hogy az egyensúly és a mozgás zavara 33%-kal, a gyógyszerek 51%-kal, a pszichológiai tényezők (depresszió, dementia) 51%-kal, a szenzoros és neuromuscularis károsodások 51%-kal növelték a visszatérő esések kockázatát. A négy esési kockázati csoport mindegyikére úgy kell tekinteni, mint az időskori esendőség (frailty) jelzőjére (8). Az időskori fenotípusú törékenységre klinikailag öt kulcsfontosságú jel vagy tünet jellemző: a gyengeség, a lassú járás, az alacsony fizikai aktivitás, a fáradtság vagy kimerültség és az akaratlan fogyás. Magáról az állapotról akkor beszélhe-

tünk, ha ezek közül egyidejűleg három vagy több áll fenn.

Fried és szerzőtársai megfogalmazása szerint az esendőség komplexitása molekuláris, fiziológiai és fizikai szinten is megjelenik, ami az idő előrehaladtával, a szervezetet ért stressz és az arra adott csökkent válasz mentén átmenetet képez a fiziológiai sérülékenységből a klinikai fenotípusú törékenységen át a fogyatékossgba, majd a halálba (9). A saját otthonukban élő idősök (365 fő, átlagéletkor 73,3 év) különböző esendőségi státuszát és az esés kockázatát vizsgáló tanulmány szerint az esendő személyeknél magasabb volt az esés kockázata (PPA skálán elért pontszám: $4,47 \pm 1,65$), mint a pre-frailty ($2,70 \pm 1,38$) és az esendőséget nem mutató ($2,15 \pm 1,02$) idősök körében (10). Az esendőség önálló kockázata a mozgászavarra visszavezethető elesésnek, ami a fragilitási törések leggyakoribb oka (11).

A *Medical Hypotheses* folyóiratban 2020-ban megjelent szerzői levélben a szerzők felvetették a kérdést, hogy vajon az időskori esések alkotják-e a Covid-19-járványidőszak után az új pandémiát (12). A Covid-19-pandémiás időszakban hozott intézkedések magukban foglalták a fertőzés átvitelét és terjedését akadályozó intézkedéseket, továbbá a Covid-19 megbetegedés kezelését, amelyek hatással lehetnek az idősök mindennapjaira, fizikai aktivitásukra, így az esés kockázati tényezőire is. Közleményünkben körbejárjuk, hogy a koronavírus-járványhelyzet hogyan hatott az időskorban előforduló esési sérülésekre és azok kockázati tényezőire. Tanulmányunk során igyekszünk bemutatni a koronavírus-járvány időszaka alatt kialakult traumás esetek számának az esések következtében történt változását. Adatokat kerestünk a koronavírus-fertőzés atipikus formájára, az esésekre és arra vonatkozóan, hogy a betegség tüneteinek és azok kezelésének következményeként tekinthetünk-e az elesésre.

Anya és módszer

Az időskorúak Covid-19-pandémia alatt előforduló esései és esési sérülései, továbbá az elesés mint a Covid-19 tünete a rendelkezésre álló hazai és nemzetközi adatbázisokban (Science Direct, Google Scholar, PubMed) fellelhető szakirodalom összegyűjtésén és áttekintésén, valamint a kigyűjtött írások irodalomjegyzékeinek áttekintésén alapult. A szakirodalmi keresés a következő kulcsszavakkal történt: „COVID-19”, „older adults”, „falls”, „fractures”, „sign”, „symptom”, „social isolation”. Emellett olyan szakirodalmakat is felhasználtunk, amelyeket korábbi kutatómunkánk során tekintettünk át és a jelen cikk

Hozzávetőlegesen a 65 év feletti egyharmada, a 70 évnél idősebbek csaknem fele esik el évente legalább egyszer.

szempontjából relevánsnak ítéltünk meg. Az eredeti tanulmányok mellett áttekintő közleményeket, valamint az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) ajánlásait is átnéztük.

A koronavírus terjedését gátló intézkedések hatása az esés kockázati tényezőire

A koronavírus-fertőzés terjedésének megakadályozása érdekében bevezetett intézkedések között szerepelt a társadalmi távolságtartás, ami hol egyéni döntésen alapulva, hol pedig a korlátozó intézkedések hatására az idősek életvitelét is meghatározta, és még inkább otthon maradásra ösztönözte őket. Ismert, hogy a megtartott szociális kapcsolatok az időseknél védőhatást biztosítanak a jobb életminőségre, a nagyobb izomtömegre, az egyensúlyra, a jobb kognitív funkciókra, valamint csökkentik a multimorbiditást és a megbetegedések kockázatát. A Covid-19 időszakát a szociális kapcsolatok paradoxonja jellemzi, amelyben – mint állítják – azok a szociális kapcsolatok, amelyek során fizikai kontaktus történik, egyszerre védenek és ártanak (13). Tehát, amennyiben egy idős felnőtt növeli másokkal a fizikai kontaktus és a szociális kapcsolatok szintjét, az védheti őt a társadalmi elszigetelődés ellen, viszont növeli a Covid-19-expozíciós kockázatot. Ezzel szemben, ha az adott személy csökkenti másokkal a fizikai kapcsolatot, erre védőfaktoroként tekinthetünk a Covid-19-fertőzéssel szemben, ugyanakkor növeli a társadalmi elszigetelődés esélyét.

A Covid-19-járvány okozta korlátozások során az idősek veszteségként élték meg azt, hogy kevesebb lehetőségük volt a családdal és a barátokkal való kapcsolattartásra (14). A mindennapos változások, a bizonytalanság, illetve a médiában megjelenő, ellentmondásos hírek hatással voltak az idősek érzelmi állapotára. Ez is okozhatta, hogy a stressz-szintjük ebben az időszakban magasabb volt, illetve nagyobb gyakorisággal tapasztalhattak álmatlanságot, szorongást és depressziót (15–17). A rossz alvás, a szorongás, a depresszió és az esések közötti kapcsolat vizsgálata során a kutatók arra a megállapításra jutottak, hogy a gyengébb alvásminőség lassúbb járási sebességgel és funkcionális mobilitáscsökkenéssel, továbbá a dinamikus egyensúly romlásával jár. E hatások szorongás és depresszió esetén még erősebben összefüggtek egymással, így növelve az esések kockázatát (18).

Járvány idején az európai régióban, így hazánkban is jellemző volt az egészségügyi és szo-

ciális ellátások korlátozott hozzáférése. Ez egyrészt a tervezhető műtétek mellett a rehabilitációs ellátásokra vonatkozott, másrészt nagymértékben csökkent a jelenléti vizitek száma, így sok esetben a telemedicina segítségével történt az idősekkel való kapcsolattartás. Az infokommunikációs eszközök alkalmazása, a telefonon keresztüli kapcsolattartás és a virtuális szolgáltatásnyújtás pozitív hatása tagadhatatlan, azonban sok idős számára ezek nem vagy csak korlátozott módon érhetőek el hazánkban (19). A telefonon történő kapcsolattartás további hátrányai között kell említeni, hogy önbeszámoló alapján történik az állapot felismerése, és személyes jelenlét hiányában az érzékszervek által tapasztalt jelek és tünetek fedve maradhatnak (20). Másrészt az egészségügyi szolgáltatás igénybevételét az idősek az egészségügyi ellátórendszerben történő esetleges fertőzéstől való félelmük miatt késleltették. Így egészen addig, amíg nem tapasztaltak fenyegető funkcióvesztést, otthon maradtak (21, 22).

A koronavírus terjedését megakadályozó intézkedések a maszkviselés fontosságára is felhívták a figyelmet, ami hazánk egészségkultúrájának addig nem volt része. A lakosság körében is szükségszerűvé vált a helyes maszkviselési szabályok elsajátítása. A maszk használata megváltoztatja a látóteret, elsősorban az alsó terület beszűkülését okozza, illetve a szemüveg párásozása nagymértékben rontja a látás élességét (23). A látótér beszűkülését korrigálandó, a szépkorúaknál egy helytelen járási minta alakulhat ki, hiszen csak előrehajolva és nagy fejmozgással látják a padlózatot és a lépcsőt, ami kedvezőtlenül hat az egyensúly megtartására (24).

A fizikai távolságtartás és a „Maradj otthon!” elv eredményeképpen csökkent a fizikai aktivitás. Ez a probléma még erőteljesebb az idősek körében, hiszen ők inaktívabb életet élnek, mint a középkorúak. A fizikai aktivitás, a mozgás csökkentésének és az ülő tevékenység megnövelésének már egy hét alatt is megmutatkozik a szervezetre kifejtett hatása: a testzsír mennyisége növekszik, az izomtömeg csökken, a dinamikus egyensúly pedig romlik (25, 26). Azoknál az edzetlen egyéneknél, akik a fizikai aktivitást tovább csökkentik (például a heti lépésszámot 75%-kal), rövid időn belül megváltozik a vázizomfehérje és a szénhidrát anyagcseréje, ezen túl pedig az izomerő is 8%-kal csökken. Míg fiataloknál a rövid inaktivitás után,

A látótér beszűkülését korrigálandó, a szépkorúaknál egy helytelen járási minta alakulhat ki, ami kedvezőtlenül hat az egyensúly megtartására.

Míg fiataloknál a káros hatások könnyen visszafordíthatók, az idősebbeknél ez több időt és beavatkozást igényel.

a szokásos fizikai tevékenységek visszaépítésével a káros hatások könnyedén visszafordíthatók, addig az időseknél ez több időt és beavatkozást igényel (27).

Egy 2020 márciusában végzett vizsgálatban arra keresték a választ, hogy a Covid-19 korlátozó intézkedései hogyan hatottak a lakosság heti lépésszámára. A Fitbit kutatása alapján láthatjuk,

hogy a mindennapos aktivitás – az országok fertőzöttségi szintjétől függően, a bevezetett intézkedések hatására – 12–40%-kal csökkent (28). Egy, a magyar felnőtt lakosság körében végzett vizsgálat megállapította, hogy míg a pandémia előtti időszakban a vizsgálatban részt vevők 64,17%-a nem sportolt, addig a pan-

démia alatt 78,33%-uk számolt be arról, hogy semmilyen sporttevékenységet nem végez (29).

Egy amerikai, 2021 januárjában végzett reprezentatív felmérésben az 50–80 év közötti lakosság (2023 fő) vett részt. Ebben a Covid-19-járvány hatását vizsgálták az idősök funkcionális állapotára és az esésekkel kapcsolatos kimenetelére, ezen belül az elesések számára és az esési félelem mértékére vonatkozóan. A vizsgálat szerint az idősök 36,4%-a (740 fő) a fizikai aktivitás, 35,1%-a (704 fő) a napi lábon töltött idő csökkenéséről, 45,9%-uk (914 fő) pedig a társadalmi elszigeteltség érzéséről számolt be. Azok, akik a kevesebb fizikai aktivitást jelölték be, gyakrabban válaszolták azt, hogy egy vagy több alkalommal elesetek, mint akik több fizikai aktivitást mutattak (27,9%, szemben a 25,8%-kal; $p = 0,02$). A mobilitás romlása az elesés nagyobb kockázatával (korrigált relatív kockázat, ARR: 1,7; 95% CI: 1,3–2,15), valamint az eséstől való félelem romlásával (ARR: 2,02; 95% CI: 1,30–3,13) társult. A kutatók vizsgálatukban nem tértek ki arra, hogy a fizikai aktivitás csökkenése a hatósági előírások miatt vagy a fertőzéstől való félelem, illetve a koronavírus-fertőzés miatt következett-e be (30).

Egy szintén 2021 januárjában végzett, prospektív kohorszvizsgálat egy japán helyi közösségben élő időseknél keresett összefüggést a világméretű kapcsán bevezetett rendkívüli állapot idején és az azt megelőző időszak alatt a kijárási gyakorisága (a heti alkalmak száma) és az esések között. A kutatásban 381 fő (átlagéletkor: 74,4 év), önellátásban független vagy mentálisan-fizikailag esendő csoportba tartozó idős vett részt. A szerzők felhívják a figyelmet, hogy a vizsgálatban megjelölt időszakban a kormányzat

nem rendelt el a területen kényszerítő zárlatot, csupán egy olyan kérést fogalmazott meg a lakosság felé, hogy tartózkodjanak az otthonukból való kimozdulástól. A kutatásban kijárásként definiálták az önkéntes klubfoglalkozások, a testgyakorlással járó és szabadidős csoportfoglalkozások, valamint az esendőség megelőzését szolgáló csoportfoglalkozások látogatását. A vizsgálati eredmények az első, rendkívüli állapot idején pozitív tendenciát mutattak a kimozdulások korlátozása és az esések előfordulása között, a különbség azonban statisztikailag nem volt szignifikáns (korrigált esélyhányados, AOR = 1,95; 95% CI: 0,76–5,04). Viszont azoknál az időseknél, akik a világméretű előtt hetente legalább öt alkalommal jártak ki otthonukból, az első rendkívüli állapotok idején a kijárási korlátozása (AOR = 6,84; 95% CI: 1,51–31,02; $p = 0,013$) fordított arányban, míg a korábban előforduló elesés (AOR = 7,35; 95% CI: 1,81–29,94; $p = 0,005$) egyenes arányban függött össze az esések előfordulási gyakoriságával (31).

Az esés kockázati tényezőinek változása magával hozta-e az esések és esési sérülések számának növekedését?

Számos olyan vizsgálatot végeztek, amelyek a Covid-19-járványhullám alatt a sürgősségi és traumatológiai osztályokon megjelenő sérülések előfordulási gyakoriságát vetették össze a járvány előtti időszakokkal. Egy ír retrospektív vizsgálat során három kórház sürgősségi osztályainak ugyanabban a két időszakban (kontrollidőszak: 2019. március 27.– április 27., illetve elzártág időszak: 2020. március 27. – április 27.) a radiológiailag igazolt csonttörések számát, a sérülések mechanizmusát és helyszínét hasonlították össze. Arra az eredményre jutottak, hogy a vegyes korosztályban a radiológiailag igazolt csonttörések száma 21%-kal (174 főről 136 főre), a 65 év feletti korosztály esetén 2%-kal (54 főről 53 főre) csökkent. Ugyanakkor a sérülések mechanizmusa alapján az elzártág ideje alatt növekvő tendenciát találtak a lépcsőről való leesés vonatkozásában, de ez a különbség nem tekinthető szignifikánsnak (32).

Egy Franciaországban készült tanulmány, amely a Covid-19-járvány alatti elzártágnak a baleseti sebészeti tevékenységekre gyakorolt hatását vizsgálta, az alábbi eredményt hozta: az elzártág időszakában az összes traumás sérülés – a referencia-időszakhoz képest – csaknem az egyharmadára csökkent. A törés miatt operált betegek napi átlagszáma az elzártág időszakában

csökkent (referenciaidő: 10,8 beteg/nap, szemben a Covid-19 alatti elzártság napi 6,5 betegével). Az idősek és az igen idősek proximalis femurtöréseinek ellátási gyakorisága a kontroll-időszakban tapasztalt 46 esetről (átlagéletkor: 85 év) 18 esetre (átlagéletkor: 87 év) csökkent az elzártság időszakában (33).

Az Egyesült Királyságban az 50 év feletti betegeknél az osteoporosis talaján kialakult nem csípőtáji törések és csípőtáji törések számának változását vizsgálták. A törési esetszámokat közvetlenül a bezárás előtti időszak (2020. januártól márciusig), a bezárás időszaka (2020. májustól júniusig) és a 2015–2019 évek azonos hónapjaival vetették össze. Közvetlenül a bezárás előtti időszakban a korábbi évekhez hasonló számban (63 beteg/hét) kerültek kórházba a nem csípőtörött betegek. A bezárás időszakában a nem csípőtörött betegek száma a korábbi évekhez viszonyítva szignifikánsan csökkent (26 beteg/hét). A bezárás alatti időszakban a csípőtörés miatti betegfelvételek száma szignifikánsan nem különbözött (16,1 beteg/hét) a korábbi években mért adatoktól (34).

Egy Kínában végzett retrospektív vizsgálat öt tartomány 11 kórházának a traumás sérülésekkel kapcsolatos adatait elemezte, összevetve a Covid-19-járvány egy hónapját az előző év azonos időszakával. A vizsgálatban a traumás sérülést szenvedett, 65 év feletti idősek számának csökkenését tapasztalták (a Covid-19 időszakában 308 beteg, szemben a kontrollidőszak 473 betegével). A járvány időszakában a sérüléssel leginkább érintettek az időskorúak, míg a járványmentes időszakban a középkorú felnőttek voltak ($p = 0,002$). Viszont az alacsony energiájú sérülések, azon belül az otthon történő elcsúszás, elesés aránya a járvány időszakában (79,1%) szignifikánsan magasabb volt, mint a járványmentes időszakban (34,4%) (35).

Egy indiai kórházban két lezárási időszak adatait vetették össze (1. fázis: szigorú elzártság, 2. fázis: elzártság, de már lazítva) az előző év azonos periódusaival, amelynek során csökkenő tendenciát találtak a 60 éveseknél idősebb betegeknél előforduló sérülések tekintetében (1. fázis: 0,42 beteg/nap, 2. fázis: 0,67 beteg/nap, szemben a referencia-időszakok 1,02 beteg/nap és 1,42 beteg/nap adataival), továbbá az egészségügyi ellátórendszer esések és csúszások miatti igénybevétele is szignifikánsan csökkent (1. fázis: 0,5 beteg/nap, 2. fázis: 0,89 beteg/nap, szemben a referencia-időszakok 0,5 beteg/nap és 0,92 beteg/nap adataival) (36).

A már korábban említett, az Amerikai Egyesült Államokban végzett átfogó vizsgálatban 33 tagállam sürgősségi osztályainak 2019. január

1-től 2020. november 15-ig terjedő időszakában az osztályokon megjelent négy korosztály (40–64, 65–74, 75–84 és a 85 év felett) látogatási adatait elemezték. A megjelölt időszakot három egységre bontották: a Covid-19-pandémia előtti, a Covid-19-pandémia korai (2020. január 1. – április 25. között) és a Covid-19-pandémia korai időszaka utáni szakaszra (2020. április 26. – november 25. között). A sürgősségi osztályokon ezekben az intervallumokban vizsgálták a látogatások okainak változását. A pandémia korai időszakában minden korosztálynál jelentősen csökkent a betegvizitek napi száma. Látványosan visszaestek az akut myocardialis infarktus, a stroke és a szepszis napi esetszámai, de a legnagyobb mértékben az esések miatti látogatások száma csökkent (napi 354-ről 182-re). A csípőtáji törések miatt jelentkező napi esetszáma viszont alig csökkent (napi 27-ről 21-re), és ez az arány még kisebb volt a 75–84 közötti és a 85 év feletti korosztály esetében (21).

A koronavírus-fertőzöttség egyik atipikus tünete-e az esés?

A koronavírus-fertőzés a láz, az orrfolyás, a száraz köhögés, a szag- és ízérzés elvesztésének elsődlegessége helyett atipikus tünetekkel is jelentkezhet. Ilyen tünet lehet a nagyfokú fáradtság és gyengeségérzet, az elesés és a hasmenés. A Covid-19-fertőzés mielőbbi felismerése és azonosítása érdekében, számos országban az időskorúaknál a tesztekbe a Covid-19 atipikus tünetei, többek között a nagyfokú gyengeség, az esés és a delírium feltérképezését is beillesztették (37). Az Egyesült Királyságban, egy geriátriai osztályon 2020. március 1. – április 24. között végzett retrospektív vizsgálatban a Covid-19-cel felvett 65 év feletti idősek (124 fő, átlagéletkor 82 év) 40%-ánál a Covid-19 megbetegedés atipikus tünetei jelentkeztek. Ezek között első helyen az esés (37%, 18 fő), a mozgásképesség csökkenése (37%, 18 fő), majd a delírium (22%, 11 fő) állt (38). Egy másik akut geriátriai osztály Covid-19-fertőzött betegeinek összegzett adatai arra mutatnak rá, hogy az elesés 23,5%-ban volt jelen a betegek körében (38).

Az Egyesült Államokban egy hosszú ápolási idejű osztályon végzett vizsgálatban (amelyben 79 lakó vett részt, akiknek a 48,1%-a volt Covid-fertőzött) az esés az esetek 18,4%-ában előzte

A saját otthonukban élő idősek a Covid-19-pandémia alatt csökkentették fizikai aktivitásukat, ami növelte az esések számát.

meg a Covid-19-fertőzés tipikus tüneteinek megjelenését (39).

Egy francia ápolási intézményben 2020 márciusában végzett vizsgálat alapján a Covid-19-pozitív (kilenc fő, 23,7%) és a Covid-19-negatív betegek (két fő, 4,9%) esési számai között nem találtak szignifikáns különbséget (40). Később a vizsgálatot nyolc ápolási intézményre terjesztették ki (összesen 456 lakó vett részt benne, az átlagéletkoruk 86 év volt) az rRT-PCR teszt előtt 14 nappal megjelenő tipikus és atipikus tünetek azonosítására. A tipikus tünetek mellett az atipikus tünetek szintén szignifikánsan gyakoribbak voltak a rRT-PCR-pozitív betegeknél, mint azok-

A Covid-19-fertőzés és a fragilitási csípőtáji törések között valószínűsíthető kapcsolat áll fenn.

nál, akiknek a tesztje negatív volt (átlagosan 1,8 atipikus tünet, szemben a 0,9-del, $p < 0,0001$). A pozitív teszttel rendelkezőknél az első három atipikus tünet, amely magasabb számban jelentkezett, mint a negatív teszteredménnyel rendelkezőknél, a kimerültség (negatív teszttel rendelkezők: 33 fő, 11,2%, pozitív teszttel rendelkezők: 72 fő, 44,7%), az esés (negatív teszttel rendelkezők: 23 fő, 7,8%, pozitív teszttel rendelkezők: 37 fő, 23%) és a magatartás megváltozása (negatív teszttel rendelkezők: 14 fő, 4%, pozitív teszttel rendelkezők: 30 fő, 18,6%) volt (41).

Egy retrospektív vizsgálatban az amerikai felnőtt sürgősségi osztályokon megjelent és PCR-tesztelt betegek (11 992 fő, ebből Covid-19-pozitív: 6524 fő) triázadatait és azon belül a 65 év feletti adatait elemezték és vetették össze a fő panaszok mentén. A teljes populáció esetén a Covid-19-pozitív betegek 45,31%-ánál következett be esés (átlagéletkor: 77,2 év), míg a 65 év feletti idős Covid-19-fertőzött betegek (átlagéletkor: 79,9 év) 46,9%-ánál volt jelen az esés. Azoknál az időseknél, akiknek a státuszában megtalálható volt az elesés, 32%-os halálzási arányszámot regisztráltak (42).

Egy dán vizsgálatban, amelyben a 80 év feletti idősök (102 fő, valamennyien Covid-19-pozitív teszteredménnyel) voltak a célpopuláció, a Covid-19 megjelenési formáit, továbbá a tipikus és nem tipikus tünetek esetén a 30 napos halálzási arányszámot vizsgálták. Azoknál, akik atipikus tünetet mutattak, a 30 napos halálzási arány magasabb (41%) volt, mint azoknál, akiknél csupán tipikus tüneteket tapasztaltak (31%). Azoknál az időseknél, akiknél esést regisztráltak, 63%-os volt a 30 napos halálzási arány, míg a nem elesők körében 39%, de ez a különbség a vizsgálat szerint nem volt szignifikáns ($p = 0,21$) (43).

Tekinthető-e az elesés a Covid-19 komplex kórállapot vagy annak kezelése következményének?

A Covid-19-fertőzés során akár az otthoni kezelésben részesülők esetén, akár az intézetben lévő betegeknél a csendes hypoxia, az akut oxigénhiány és az abból következő, megváltozott mentális státusz, továbbá a súlyos fáradtság, a láz, az izomerő csökkenése, az izom- és ízületi fájdalom is magával hozhatja az elesés kockázatának növekedését. A Covid-19-fertőzésben szenvedők 8–12%-a intenzív terápiás ellátásra szorul (44, 45). Az intenzív terápia után számolnunk kell a posztintenzív terápia tünetegyüttessel, amely magában foglalja a szorongást, a memória romlását és a depressziót. További tünet az izomerő csökkenése és a súlyos fáradtság is, amelyek tovább növelhetik az otthoni esések számát (46, 47).

Egy másik tanulmány az intenzív osztályon kezelt, Covid-19-fertőzött betegek izom- és csontrendszeri károsodásainak lehetséges okait mutatja be. Az összefoglaló szerint a tartós ágyynyugalom és a hosszú ideig tartó hason fekvés, a hiányos táplálkozás, a citokinvihar és a gépi lélegeztetés fokozhatja az izmok tömegének és erejének a csökkenését (48).

Egy hollandiai tanulmányban, amelyet az intenzív terápia utáni rehabilitáció során végeztek a Covid-19-fertőzésen átesett betegek körében, a páciensek 72,2%-ánál a vizsgált tíz nagy izomcsoport közül legalább nyolc izomban tapasztalták az izomerő jelentős csökkenését. A tartós ágyynyugalom miatt a betegek 13,5%-ának volt lábfejlésése (49). A Covid-19-fertőzés és a fragilitási csípőtáji törések között valószínűsíthető kapcsolat áll fenn: a fertőzésből eredő fáradtság és gyengeség miatt az álló helyzetből való elesések következtében alakulhat ki fragilitási csípőtáji törés (50).

A nagy adatbázisokat feldolgozó tanulmányokban ez a tendencia már nem érvényesül. Egy angliai vizsgálat az alapellátási adatok nagyszabású elemzését végezte azzal a céllal, hogy meghatározza a Covid-19-fertőzés 12 héten túli tüneteit és a hozzájuk kapcsolódó kockázati tényezőket. A 2020. január 31-től 2021. április 15-ig terjedő időszakban a Covid-19-fertőzéssel igazolt 486 149 fő és a fertőzés jeleit nem mutató 1 944 580 fő adatait hasonlították össze. A két mintában az esési arányok (8,16%, 8,2%) és a fragilitási törési arányok (9,6%, 9,6%) nem voltak eltérők. Hasonló eredményt látunk a szédülés (négy héttel a fertőzés után 6%, 5%, 12 hét-

tel utána pedig 11%, 11%) és az egyensúlyzavar (négy héttel a fertőzés után 1%, 1%, 12 héttel utána pedig 2%, 2%) esetén is (51).

Al-Aly és munkatársai (2021) nagy adatbázison alapuló tanulmánya (amelyben 73 435 Covid-19-fertőzött és 4 990 835 kontrollszemély utánkövetése történt átlagosan 126 napig) is hasonló eredményt mutatott. Elesés a Covid-19-fertőzött betegek között 1292 (1,76%), a kontrollcsoportban 91 828 (1,84%) esetben fordult elő. A törési sérülések között sem találtak szignifikáns eltérést: a felső végtagi törések száma 344 (0,47%), szemben a 2471-gyel (0,5%); az alsó végtagi töréseké 396 (0,54%), szemben a 28 501-gyel (0,56%), a combnyaktörések száma pedig 42 (0,06%) volt, szemben a 4745-tel (0,09%). Az akut esemény hat hónapos utánkövetésének eredménye is azt erősítette, hogy a Covid-19-fertőzés és az olyan csont- és izomrendszeri megbetegedések között, mint az osteoporosis (kockázati arány: HR = 0,92), az első fragilitási törés (HR = 0,69), és az ismétlődő fragilitási törés (HR = 0,85), nincs szignifikáns összefüggés (52).

Összegzés

A Covid-19-pandémia időszakában a lakosság számára javasolt szociális távolságtartás és az otthonukból való kimozdulás csökkentése az időskorúak mindennapjaira is jelentős hatással volt. Befolyásolhatta az idősök érzelmi és pszichés állapotát, illetve mindennapi aktivitásuk és testmozgásuk mértékét is meghatározta. Életkori sajátosságaikból adódóan, érzékszerveik csökkent működését tovább ronthatta a védekezést elősegítő maszkok viselése. Ebben az időszakban az elesésnek számos kockázati tényezője erősödött fel. Két tanulmány eredményei között is megmutatkozott, hogy a saját otthonukban élő idősök a Covid-19-pandémia alatt csökkentették fizikai aktivitásukat, ami növelte az elesések számát, különösen azoknál az idősöknél, akik korábban aktív életet éltek. Itt meg kell jegyezni, hogy a vizsgálatok nem terjedtek ki arra, hogy az idősök a Covid-19-fertőzés és annak tünetei miatt vagy a fertőzés megelőzése érdekében csökkentették fizikai aktivitásukat (30, 31). A sürgősségi osztályokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy elesés következtében kevesebben vették igénybe az egészségügyi ellátást, mint a pandémia előtti időszakban. A balesetek helyszínét tekintve, az otthoni sérülések aránya nőtt a külső környezetben történt sérülésekkel szemben; különösen igaz ez az olyan alacsony energiájú sérülésekre, mint az elesés, az elcsúszás és a lépcsőről való leesések (21, 35, 36).

Tanulmányunkban az esések szövődményeként bekövetkezett csonttörések számára is kerestünk adatokat. Azokban az összehasonító vizsgálatokban, amelyekben a pandémia előtti időszakban és a pandémia alatti lezárások hónapjaiban kialakult csonttörések számát vetették össze, a nem csípőtáji törések jelentős (31–60%-os) csökkenéséről számoltak be, míg a csípőtáji törések esetében nem vagy csak minimális mértékben (2%-ban) történt ilyen visszaesés (32, 34). Az időskorúak körében végzett, a Covid-19-fertőzöttség atipikus tüneteit feltáró vizsgálatokban az esés a három leggyakoribb (23,5–37%) atipikus tünet között szerepelt (38, 39, 41). Ugyanakkor a nagy, átfogó vizsgálatokban nem igazolódott, hogy az esés, illetve a törések különböző formái a Covid-19-fertőzés okozta kórállapot következményei lennének (51, 52).

A világvárvány idején felfüggesztették az önellátási funkciók javítását célzó egészségfejlesztési tevékenységeket, hiszen az egészségügy erőfeszítései elsősorban a Covid-19 elleni védekezésre irányultak. Számos vizsgálat mutat rá arra, hogy szükséges folytatni az esésmegelőző tevékenységeket (15, 30, 53). Összefoglalónk is ezt támasztja alá, hiszen a Covid-19-pandémia elleni védekezés az esések több kockázati tényezőjét is előhozta (1. ábra), amelyek egyszerű tevékenységekkel és beavatkozásokkal megváltoztathatók.

Több vizsgálat is igazolta a szociális kapcsolatoknak az idősök egészségi állapotára gyakorolt jótékony hatását, ami a pandémia időszakában – a fertőzés megakadályozása érdekében – elsősorban a digitális kapcsolattartásra korlátozódott. A családoknak is meg kellett tanulniuk, hogy a megváltozott körülmények között miként tudnak figyelni az idős hozzátartozókra. A WHO is szorgalmazta az „Otthonunkban aktívnak maradni” programot, amelynek egyik alappillére, hogy az idősöknél gátoljuk meg a feladó és passzív viselkedést, és szorgalmazzuk a naponta legalább 30 perc aktív testmozgás elvégzését. Az otthon maradás mellett az idősök alakítsanak ki maguknak állandó napirendet: takarják le az ágyat, tegyenek rendet maguk körül és alakítsák ki az alvás rendjét. Az esések elkerülése érdekében a lakásban könnyen kivitelezhető mozgás (például zenére táncos mozdulatok végzése) mellett izomerő- és egyensúlyfejlesztő tréningek is szükségesek (54, 55). Számos országban videótáncos keretben keresztül ösztönözték az idősöket Otago vagy Tai-Chi gyakorlatok elvégzésére. Emellett új trendként jelent meg a videójátékok és a virtuális világ használata az esések megelőzése (56, 57), a kognitív funkciók javítása és a mozgás ösztönzése érdekében. Azok az egyének,



1. ábra. A Covid-19-fertőzés terjedését gátló intézkedések hatása az esés módosítható kockázati tényezőire és a javasolt beavatkozások

akik a Covid-19-pandémia alatt is fenntartották aktivitásszintjüket, a jobb fizikai jóllét mellett pozitívabb hangulatról és érzelmi állapotról számoltak be, mint azok, akiknek csökkent a napi aktivitási szintjük (27).

A járványidőszakban kiemelt figyelmet kapott a maszk helyes használata. Az utóbbi időben a maszk és a szemüveg együttes viselésének praktikai is előtérbe kerültek. Az időseket meg kell tanítani arra, hogyan akadályozzák meg a szemüveg párárosodását. Az olyan egyszerű alapszabályok betartása, mint a jól illeszkedő maszk használata, a maszk felső részének alapos rögzítése műanyag klipsz segítségével vagy ragasztással, továbbá olyan folyékony szappanok használata, amelyek páramentesítő réteget hoznak létre a szemüvegen, nagymértékben segíti az akadálymentes látást. Fontos, hogy a járás, séta során az idősek minimalizálják a fej- és szemmozgást: ez egy stabil vizuális „horgonyt” biztosít a külső információk érzékelésében, ami szükséges az egyensúly fenntartásához (58).

Benskin LL. 2020-as összefoglaló tanulmányában (188 közleményt tekintett át) rámutat arra, hogy a D-vitamin-ellátottság növeli a vírushalál ellenálló képességet, segít megelőzni a Covid-19 minden olyan súlyos tünetét, amely halálos kimenetelű. Továbbá arra is figyelmeztet, hogy a D-vitamin hiánya könnyen módosítható kockázati tényező, és a pótlása potenciálisan életmentő lehet (59). A D-vitaminnak az immunrendszerre kifejtett jótékony hatása mellett nem feledkezhetünk meg az elesés és szövődménye, a törések megelőzésében játszott szerepéről sem (60). Egy 47 randomizált, kontrollált vizsgálatot összegző metaanalízis szerint (a teljes populáció száma 58 424, a résztvevők idősek és igen idősek) a D-vitamin-kiegészítés szignifikáns hatást mutatott az esések számának csökkenésére (RR = 0,948; 95% CI:

0,914–0,984; $p = 0,004$; $I^2 = 41,52$), különösen a D-vitamin kalciumkiegészítéssel (RR = 0,881; 95% CI: 0,821–0,945; $p < 0,001$, $I^2 = 49,19$). A D-vitamin csak kalciumkiegészítéssel együtt mutatott előnyt a törések csökkentésében (61).

A másik nagy terület, amelyik közvetlenül befolyásolja az esések számát, a lakókörnyezet biztonságossá és idősbárattá tétele (62). A pandémiát megelőzően már felvetett és alkalmazott hasznos ötletek jelentősége a vizsgált időszakban látványosan felértékelődött. A lakótér biztonságosabbá tétele apró módosításokkal könnyen elérhető. A lépcső biztonságossá tétele mellett a hálószoba, a fürdőszoba és a konyha területén eszközölhető változásokat is érdemes átgondolni. A szőnyegek és küszöbök eltávolítása, továbbá az arra való odafigyelés, hogy minden a helyen legyen, sokat jelent a biztonságos otthon megvalósításában. Covid-19-fertőzés idején ezekkel az egyszerű életmódbeli változtatásokkal és tudatos odafigyeléssel csökkenthető az idősekre veszélyes és egyben gyakran előforduló nem várt esemény, az elesés kockázata.

Következtetések

Az időseknél nagyobb arányban van jelen a Covid-19-fertőzés és annak súlyosabb formája, amely nem egy esetben olyan atipikus tünetként jelenik meg, mint az elesés. Maga a fertőzés okozta gyengeség, fáradtság és izomfájdalom egyik következménye is lehet az esés, továbbá a megromlott egészségi állapot és a Covid-19 elleni védekezés érdekében hozott intézkedések hatására megváltozott környezetben is bekövetkezhet ez a nem kívánt esemény. A Covid-19-fertőzés időszakában is nagyon fontos az egészséges életmód, amely a fizikai aktivitás szinten tartása mellett a szociális kapcsolatok fenntartá-

sát is magában foglalja. Az esésmegelőző programoknak nem a megszokott formában kell történniük, hiszen a legtöbb intézkedési terv statikus és nem a Covid-19 időszakára fejlesztették

ki. Szükségszerű ezeknek az átgondolása és újratervezése, figyelembe véve azokat a megváltozott körülményeket, amelyeket a pandémia elleni védekezés generált.

Irodalom

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Ferencz T. Different approaches to quantify years of life lost from COVID-19. *Eur J Epidemiol* 2021;36:589-97. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00774-0>
3. Hofman MR, van den Hanenberg F, Sierevelt IN, Tulner CR. Elderly patients with an atypical presentation of illness in the emergency department. *Neth J Med* 2017;75:241-6.
4. World Health Organization. Falls- Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls> (accessed: 26. April 2021.).
5. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, Castle CD, Dingels ZV, Fox JT, et al. The global burden of falls: global, regional and national estimates of morbidity and mortality from the global burden of disease study, 2017. *Inj Prev* 2020;26:i3-i11. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2019-043286>
6. Ambrosa AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: A review of the literature. *Maturitas* 2013;75:51-61. <https://doi.org/10.1016/j.MATURITAS.2013.02.009>
7. Lawson AA, Mensher J, Meischke H, Phelan E. Personalized fall prevention. *J Geriatr Med Gerontol* 2017;3:034. <https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510034>
8. Jehu DA, Davis JC, Falck RS, Bennett KJ, Tai D, Souza MF, et al. Risk factors for recurrent falls in older adults: A systematic review with meta-analysis. *Maturitas* 2021;144:23-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.021>
9. Fried LP, Cohen AA, Xue QL, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging* 2021;1:36-46. <https://doi.org/10.1038/s43587-020-00017-z>
10. Chittrakul J, Siviroj P, Sungkarat S, Sapbamrer R. Physical frailty and fall risk in community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *J Aging Res* 2020;Article ID 3964973. <https://doi.org/10.1155/2020/3964973>
11. Vereckei E, Hodinka L. Csontminőség és esendőség – a fragilitási törés kockázati tényezői. *Orvostovábbképző Szemle* 2022;1:36-46.
12. De La Cámara MÁ, Jiménez-Fuente A, Pardos AI. Falls in older adults: The new pandemic in the post COVID-19 era? *Med Hypotheses* 2020;145:11032. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110321>
13. Smith ML, Steinman LE, Casey EA. Combatting social isolation among older adults in a time of physical distancing: The COVID-19 social connectivity paradox. *Front Public Health* 2020;8:1-9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00403>
14. Jakopáncz E. #maradijthon: Koronás élet. A megváltozott élet a COVID-19 járvány ideje alatt. Nagyszámú mélyinterjú kutatás eredményei. *Marketing & Menedzsment* 2021;55(Különszám 1.):19-30. <https://doi.org/10.15170/MM.2021.55.KSZ.01.02>
15. Sepúlveda-Loyola W, Rodríguez-Sánchez I, Pérez-Rodríguez P, Ganz F, Torralba R, Oliveira D, et al. Impact of social isolation due to COVID-19 on health in older people: mental and physical effects and recommendations. *J Nutr Health Aging* 2020;24:938-47. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1469-2>
16. Kékes E, Nagy J. Extrapulmonalis többszervi károsodás és funkciózavar Covid-19-ben. *HN* 2021;25:274-83. <https://doi.org/10.33668/hn.25.028>
17. Frecska E, Balla P. A Covid-19 fertőzés neuropszichiátriai szövődményei. *LAM* 2021;31:267-73. <https://doi.org/10.33616/lam.31.019>
18. Serrano-Checa R, Hita-Contreras F, Jiménez-García JD, Achalandabaso-Ochoa A, Aibar-Almazán A, Martínez-Amat A. Sleep quality, anxiety, and depression are associated with fall risk factors in older women. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:4043e. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114043>
19. Vajda K. Az idős generáció és az infokommunikáció kapcsolata az idősek nappali ellátásában – Szociális szolgáltatásfejlesztési és prevenció perspektívák egy hazai kutatás tükrében. *Információs Társadalom* 2020;3:71-91. <https://doi.org/10.22503/infars.XX.2020.3.5>
20. Gyórfy Z, Békási S, Szathmári-Mészáros N, Németh O. A telemedicina lehetőségei a COVID-19-pandémia kapcsán a nemzetközi és a magyarországi tapasztalatok és ajánlások tükrében. *Orv Hetil* 2020;161:983-92. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31873>
21. Janke A, Jain S, Hwang U, Rosenberg M, Biese K, Schneider S, et al. Emergency department visits for emergent conditions among older adults during the COVID-19 pandemic. *J Am Geriatr Soc* 2021;69:1713-21. <https://doi.org/10.1111/jgs.17227>
22. Steinman MA, Perry L, Perissinotto CM. Meeting the care needs of older adults isolated at home during the COVID-19 pandemic. *JAMA Int Med* 2020;180:819-20. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1661>
23. Dankert JF, Virk MS. Mask-Related Glasses Fogging: A predisposing mechanism of falls during the COVID-19 pandemic. *Case Rep Orthop* 2021; Article ID 5600216. <https://doi.org/10.1155/2021/5600216>
24. Kal EC, Young WR, Ellmers TJ. Face masks, vision, and risk of falls. *BMJ* 2020;371:m4133. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4133>
25. Chastin SFM, Ferriolli E, Stephens NA, Fearon KCH, Greig C. Relationship between sedentary behaviour, physical activity, muscle quality and body composition in healthy older adults. *Age Ageing* 2012;41:111-1. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr075>
26. Iwakura M, Okura K, Shibata K, Kawagoshi A, Sugawara K, Takahashi H, et al. Relationship between balance and physical activity measured by an activity monitor in elderly COPD patients. *Int J COPD* 2016;11:1505-14. <https://doi.org/10.2147/COPD.S107936>
27. Bowden KA, Pickles S, Sprung VS, Kemp GJ, Alam U, Moore DR, et al. Reduced physical activity in young and older adults: metabolic and musculoskeletal implications. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;10:1-15. <https://doi.org/10.1177/2042018819888824>
28. FITBIT. The Impact Of Coronavirus On Global Activity. <https://blog.fitbit.com/covid-19-global-activity/> (accessed: March 22,2020)
29. Morvay-Sey K, Pálvölgyi Á, Prémus V, Ács P, Stocker M, Makai A, et al. A COVID-19 kijárási korlátozás első hullámának hatása a magyar felnőtt lakosság szubjektív pszichés mutatóira, jólétére, fizikai aktivitására és sportolási szokásaira. In: Antal E, Pilling R, ed. A magyar lakosság életmódja járványhelyzet idején: Táplálkozás, testmozgás és lélek. Budapest: Táplálkozás, Életmód és Testmozgás Platform Egyesület; 2020. p. 80-7. https://mstt.hu/wp-content/uploads/2020/12/TP_FK_jarvany_es_életmod_konyvPDF1.pdf
30. Hoffman GJ, Malani PN, Solway E, Kirsh M, Singer DC, et al. Changes in activity levels, physical functioning, and fall risk during the COVID-19 pandemic. *J Am Geriatr Soc* 2022;70:49-59. <https://doi.org/10.1111/jgs.17477>
31. Anezaki S, Sakka M, Yamamoto-Mitani N. Association bet-

- ween Prevention from Going Out and Incidence of Falls among Community-Dwelling Older Adults during COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:2650. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032650>
32. Fahy S, Moore J, Kelly M, Flannery O, Kenny P. Analysing the variation in volume and nature of trauma presentations during COVID-19 lockdown in Ireland. *Bone Joint J* 2020;1:261-6. <https://doi.org/10.1302/2633-1462.16.bjo-2020-0040.r1>
 33. Druel T, Andeol Q, Rongieras F, Bertani A, Bordes M, Alvernhe A. Evaluation of containment measures' effect on orthopaedic trauma surgery during the COVID-19 pandemic: a retrospective comparison between 2019 and 2020. *Int Orthop* 2020;44:2229-34. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04712-9>
 34. Oglhari G, Lunt E, Ong T, Marshall L, Sahota O. The impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on osteoporotic fragility fractures: an observational study. *Arch Osteoporos* 2020;15:4-8. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00825-1>
 35. Lv H, Zhang Q, Yin Y, Zhu Y, Wang J, Hou Z, et al. Epidemiologic characteristics of traumatic fractures during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A retrospective & comparative multi-center study. *Injury* 2020;5:1698-704. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.022>
 36. Dhillion MS, Kumar D, Saini UC, Bhayana H, Gopinathan NR, Aggarwal S. Changing pattern of orthopaedic trauma admissions during COVID-19 pandemic: Experience at a tertiary trauma centre in India. *Ind J Orthop*, 2020;54: S374-S379. <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00241-0>
 37. Gawronska K, Lorkowski J. Falls as one of the atypical presentations of COVID-19 in older population. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2021;12 <https://doi.org/10.1177/2151459321996619>
 38. Gan JM, Kho J, Akhumbay-Fudge M, Choo HM, Wright M, Batt, et al. Atypical presentation of COVID-19 in hospitalised older adults. *Ir J Med Sci* 2021;190:469-74. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02372-7>
 39. Godaert L, Proye E, Demoustier-Tampere D, Coulibaly PS, Hequet F, Dramé M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J Infect* 2020;81:93-4. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.009>
 40. Blain H, Rolland Y, Benetos A, Giacosa N, Albrand M, Miot S, Bousquet J. Atypical clinical presentation of COVID-19 infection in residents of a long-term care facility. *Eur Geriatr Med* 2020;11:1085-8. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00352-9>
 41. Blain H, Gamon L, Tuiillon E, Pisoni A, Giacosa N, Albrand M, et al. Atypical symptoms, SARS-CoV-2 test results and immunisation rates in 456 residents from eight nursing homes facing a COVID-19 outbreak. *Age Ageing* 2021;50:641-8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab050>
 42. Clifford CT, Pour TR, Freeman R, Reich DL, Glicksberg BS, Levin MA, Klang, E. Association between COVID-19 diagnosis and presenting chief complaint from New York City triage data. *Am J Emerg Med* 2021;46:520-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.006>
 43. Karlsson LK, Jakobsen LH, Hollensberg L, Ryg J, Midttun M, Frederiksen H, et al. Clinical presentation and mortality in hospitalized patients aged 80+ years with COVID-19 – A retrospective cohort study. *Arch Geront Geriatr* 2021;94:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104335>
 44. Remuzzi A, Remuzzi G. Health Policy COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020;395:1225-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
 45. Li R, Rivers C, Tan Q, Murray MB, Toner E, Lipsitch, M. Estimated Demand for US Hospital Inpatient and Intensive Care Unit Beds for Patients with COVID-19 Based on Comparisons with Wuhan and Guangzhou, China. *JAMA Netw Open* 2020;3:1-9. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8297>
 46. Jaffri A, Jaffri UA. Post-Intensive care syndrome and COVID-19: crisis after a crisis? *Heart Lung* 2020;49: 883-4. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.06.006>
 47. Stam, HJ, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and post intensive care syndrome: A call for action. *J Rehabil Med* 2020;52:jrm00044. <https://doi.org/10.2340/16501977-2677>
 48. Ali AM, Kunugi H. Skeletal Muscle Damage in COVID-19: A Call for Action. *Medicina* 2021;57:372. <https://doi.org/10.3390/medicina57040372>
 49. Wiertz CMH, Vints WAJ, Maas GM, Rasquin SC, van Horn YY, Dremmen MPM, et al. COVID-19: Patient characteristics in the first phase of postintensive care rehabilitation. *Arch Rehabil Res Clin Transl* 2021;3:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100108>
 50. Shariyate MJ, Kachooei AR. Association of new coronavirus disease with fragility hip and lower limb fractures in elderly patients. *Arch Bone Jt Surg* 2020;8(Suppl.1): 297-301. <https://doi.org/10.22038/abjs.2020.47626.2333>
 51. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 2022;28:1706-14. <https://doi.org/10.1038%2Fs41591-022-01909-w>
 52. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021; 594:259-64. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
 53. Arkkukangas, M. Keep on and keep up the fall prevention work: older adults need evidence-based fall prevention actions now more than ever! *Eur J Physiother* 2021; 23:1-2. <https://doi.org/10.1080/21679169.2020.1864160>
 54. World Health Organization. #HealthyAtHome – Physical activity Available from: <https://www.who.int/news-room/campaigns/connecting-the-world-combat-corona-virus/healthyathome/healthyathome-physical-activity> (accessed: 30. March 2020)
 55. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Risks and safety for older people <https://www.who.int/news-room/question-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-risks-and-safety-for-older-people> (accessed: 08. May 2020)
 56. Pietrzak E, Cotea C, Pullman S. using commercial video games for falls prevention in older adults: The way for the Future? *J Geriatr Phys Ther* 2014;37:166-77. <https://doi.org/10.1519/PT.0b013e3182abe76e>
 57. Gao Z, Lee JE, McDonough DJ, Albers C. Virtual reality exercise as a coping strategy for health and wellness promotion in older adults during the COVID-19 Pandemic. *J Clin Med* 2020;9:2-10. <https://doi.org/10.3390/jcm9061986>
 58. Agarwal P, Sharma D. How to prevent fogging of spectacle glasses when wearing a face mask. *Ind J Surg*.2021; 83:1609-1610 <https://doi.org/10.1007/s12262-021-02729-x>
 59. Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 risk and severity is increased in vitamin D deficiency. *Front Public Health* 2020;10:513. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00513>
 60. Tramontana F, Napoli N, El-Hajj Fuleihan G, Strollo R. The D-side of COVID-19: musculoskeletal benefits of vitamin D and beyond. *Endocrine* 2020;69:237-40. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02407-0>
 61. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2020; 99:e21506. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021506>
 62. Robinovitch SN, Scott V, Feldman F. Home-safety modifications to reduce injuries from falls. *Lancet* 2015;385:205-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61188-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61188-0)

Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál Idegtudományok rovatának szemlézéseiből

Fejfájással kapcsolatos kutatások: előrelépések és további kihívások

Egy, a *Lancet Neurology*-ban megjelent összefoglaló a migrénnel kapcsolatos kutatásokból származó 2022-es eredményeket mutatja be. Számos vizsgálat igazolta a CGRP-t (calcitonin gene-related peptide) vagy ennek receptorát célzó monoklonális antitestek eredményességét a nehezen kezelhető migrén profilaxisában. Egy 2022-es vizsgálat az intravénás eptinezumab hatékonyságát bizonyítja olyan betegekben, akik korábban már 2–4 sikertelen profilaktikus terápiás próbálkozásban vettek részt. Az erenumabra vonatkozó adatok post hoc elemzése ezenfelül igazolta a gyógyszer hatékonyságát aurás migrénben és olyan betegekben, akiknél anamnesztikus adatok alapján időnként jelentkezik aura.

A randomizált, kontrollált, kettős vak HER-MES vizsgálat a CGRP-célzó gyógyszerek profilaktikus hatékonyságát vetette össze a szájon át szedhető gyógyszerekével. Az erenumab tolerálhatósága jóval magasabbnak bizonyult a topiramáténál (a betegek 10%-a kontra 39%-a hagyta el az erenumabot, illetve a topiramátot a 24 hetes vizsgálati időszakban), továbbá azoknak a betegeknek az aránya, akik legalább 50%-os csökkenésről számoltak be a migrénes napok gyakoriságát tekintve, szintén magasabb volt az erenumabot használók körében. Post hoc analízis alapján a topiramátot toleráló betegekhez képest is superiornak bizonyult az erenumab (a 46%-kal szemben 61% számolt be a migrénes napok legalább 50%-os csökkenéséről topiramát, illetve erenumab mellett). Ugyanakkor szükség van a CGRP-rendszert befolyásoló gyógyszereknek az egyéb profilaktikus szerekkel (például -blokkolók, amitriptilin) való összehasonlítását bemutató eredményekre is.

Több vizsgálat is igazolta, hogy sikeres profilaxist követően a CGRP-, illetve CGRP-receptor-ellenes monoklonális antitestek elhagyása a migrén gyors romlásához vezethet. Egy kutatás például úgy találta, hogy a migrénes napok gyakorisága a kezelés előttihez képest a gyógyszerelhagyást követő harmadik hónaptól megegyezik a gyógyszerhasználatot megelőző gyakorisággal. A pontos különbség a CGRP-, illetve a CGRP-receptor-ellenes antitestek között viszont még nem ismert.

A kis molekulájú, orálisan alkalmazható gepántok (CGRP-receptor-agonisták), köztük az atogepant és a rimegepant, szintén alkalmasak a profilaktikus kezelésre. Akut terápiaként egy nyílt vizsgálat igazolta, hogy a fájdalommentes időszak aránya kétszeresére nő, amennyiben az egyik gepánt (ubrogepant) akkor kerül bevételre, amikor a fájdalom enyhe, nem pedig akkor, amikor a fájdalom közepes vagy súlyos erősségű. Ezek az eredmények hasonlítanak a triptánokkal kapcsolatban megfigyeltekre. 2022-ben egy intranasalisan is alkalmazható CGRP-receptor-antagonista, a zavegepant sikeresen teljesített egy fázis 2 vizsgálatban a migrén akut kezelésében.

Noha a CGRP-t célzó gyógyszerek sok betegnél segítenek a fájdalom jelentős enyhítésében, gyógymódot mégsem jelentenek a migrén esetében. Továbbá, a kezdeti várakozásokkal szemben az erenumab sajnos nem bizonyult hatékonynak a trigeminus neuralgia kezelésében. A fejfájás kórélettani komplexitását egy, az occipitalis fejfájás miatt kezelt betegekben folytatott vizsgálat is illusztrálja. Ezeknek a betegeknek az occipitalis periostealis szövetében található immunsejtek génexpresszióját nagyban megváltoztatja az onabotulinumtoxin A-tartalmú injekció azoknál a betegeknek, akiknél ezzel a neurotoxinnal fájdalomcsillapító hatást lehetett elérni. A kutatás alapján felértékelődhet az immunsejteknek tulajdonított szerep a fejfájások patomechanizmusában.

<https://elitmed.hu/ilam/idegtudomanyok/fejfajassal-kapcsolatos-kutatasok-elorelepesek-es-tovabbi-kihivasok>



Nem szteroid gyulladáscsökkentők és kortikoszteroidok – fókuszban a cardiovascularis mellékhatások

KARDOS ZSÓFIA

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND CORTICOSTEROIDS – FOCUSED ON CARDIOVASCULAR SIDE EFFECTS

A fájdalomcsillapítók világszerte a leggyakrabban vásárolt gyógyszerkészítmények; ezek jelentős része nem szteroid gyulladáscsökkentő. Jól ismert gastrointestinalis és cardiovascularis mellékhatásaik ellenére alkalmazásukban – kifejezett hatékonyságuknak és a szakmai ajánlások változásának köszönhetően – további növekedés várható. Az előregedő, fejlett társadalmakban folyamatosan nő a krónikus fájdalommal élők száma. A fájdalomcsillapítók, így a nem szteroid gyulladáscsökkentők használata is jelentős életminőség-javulással jár, alkalmazásuk nélkülözhetetlennek mondható. Mellékhatásaik éppen hatásmechanizmusukból fakadnak, így azok egyelőre kivédhetetlennek tűnnek. Fontos, hogy mind a kezelőorvosok, mind a betegek tisztában legyenek a minél biztonságosabb alkalmazás szempontjaival.

A szisztémás gyulladás csökkentésére mindmáig a leghatékonyabb és a leggyorsabban ható szereink a kortikoszteroidok. Valódi kétélű kardként sokszor a betegek életét mentik meg, míg hosszú távú alkalmazásuk esetén számos mellékhatást okoznak, kiemelten a metabolikus és a cardiovascularis rendszerben. Alkalmazásuk mégis elkerülhetetlen, és a fejlett társadalmakban a modern terápiák térhódítása ellenére is folyamatosan nő a tartós kortikoszteroidkezelésben részesülő betegek száma, nemcsak reumatológiai, hanem számos egyéb indikációban is. Kortikoszteroidkezelés mellett a kockázat/haszon folyamatos mérlegelése és a cardiovascularis rizikó rendszeres monitorozása szükséges.

Painkillers are the most frequently purchased products worldwide, and a significant number of them are non-steroidal anti-inflammatory drugs. Despite their well-known gastrointestinal and cardiovascular side effects, further growth in their use is expected due to their pronounced effectiveness and changes in treatment recommendations. In aging, developed societies there is a steady increase in the number of patients with chronic pain. The use of painkillers, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, is associated with a significant improvement in the quality of life, and their use seems indispensable. Their mechanism of action causes their side effects, so they seem indefensible until now. It is important that both physicians and patients are aware of the possible aspects of the safe application.

To date, our most effective and fast-acting anti-inflammatory agents for reducing systemic inflammation are corticosteroids. As a real double-edged sword, they often save the lives of patients, while long-term use of them causes many side effects, especially on the metabolic and cardiovascular systems. However, their use is indispensable and, despite modern therapies, the number of patients receiving long-term corticosteroid treatment is constantly increasing in developed societies, not only for rheumatological, but also for many other indications. In case of corticosteroid treatment, a continuous assessment of risk-benefit ratio and regular monitoring of the cardiovascular risk is necessary.

nem szteroid gyulladáscsökkentő, kortikoszteroid, hatásmechanizmus, cardiovascularis rizikó, mellékhatás

non-steroidal anti-inflammatory drug, corticosteroid, mechanism of action, cardiovascular risk, side effect

dr. KARDOS Zsófia (levelezési cím/correspondence): Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Szent Ferenc Tagkórház, Reumatológiai Osztály/Borsod-Abaúj-Zemplén County Academic Hospital, Department of Rheumatology, Miskolc; H-3529 Miskolc, Csabai kapu 42.
E-mail: dr.kardos.zsofia@bazmkorhaz.hu

Érkezett: 2023. február 28. Elfogadva: 2023. március 11.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0131>

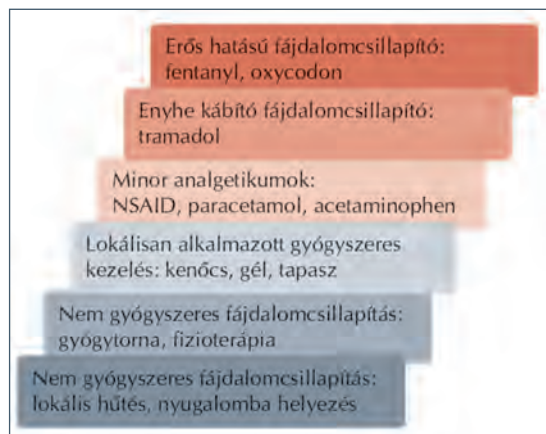
Piaci kitekintés

A fájdalomcsillapítók mind a vényköteles, mind a vény nélküli vásárlások tekintetében a világ legnépszerűbb gyógyszerei: jelenleg az acetaminophen és az ibuprofen, de a diclofenac és a ketoprofen részesedése is egyre nő. A fájdalomcsillapítókból származó árbevétel 2021-ben világszinten 106 milliárd USA dollár volt, ami 2030-ra várhatóan eléri a 150 milliárd dollárt. Ha a pénzügyi volument nézzük, a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) az analgetikumok éves forgalmának körülbelül egyötödét adják, ám mivel nem drága készítmények, az eladott mennyiség a darabszámot tekintve rendkívül jelentős (1).

Az analgetikumok iránti növekvő kereslet hátterében elsősorban az elöregedő, egyre több civilizációs ártalommal és krónikus betegséggel küzdő társadalom áll. 2017-ben egymilliárd 60 év feletti ember élt a Földön. 2050-re ez a szám meghaladja majd a kétmilliárdot, ami a világ teljes népességének ötödét fogja kitenni (2). A fájdalomcsillapítók iránti igény fő tényezője a fizikai fájdalom. A fejlett országokban jellemzően a lakosság 20%-a él krónikus fájdalommal. Ennek leggyakoribb okai a fejfájás, a daganatos megbetegedések okozta fájdalom és a mozgásszervi eredetű fájdalmak széles skálája. A Covid-19-pandémia ugyancsak a NSAID-ok iránti kereslet növekedését eredményezte.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők

Az elmúlt évtizedekben sokáig alapvető protokollnak számított a klasszikus fájdalomcsillapítási lépcső (1. ábra), amely szerint az elsőként választandó orális fájdalomcsillapító a paracetamol,



1. ábra. A mozgásszervi fájdalomcsillapítás terápiás lépcsője

mol, ami cardio- és cerebrovascularis szempontból is megfelelő opció, hiszen még a magas dózisos paracetamol tartós szedése sem növeli a stroke és a myocardialis infarktus (AMI) előfordulását, még hypertóniás betegek körében sem (3).

A mindennapi gyakorlat azonban azt mutatja, hogy a betegek rendre visszatérnek a NSAID-ok használatához. A gyulladásos, autoimmun mechanizmusú kórképeknel egyértelmű az inflammatio patogenetikai szerepe, de még a degeneratív eredetű mozgásszervi elváltozások is rendelkeznek legalább egy alacsony gyulladásos potenciállal. A fájdalom egyértelműen korrelál az ultrahanggal, MRI-vel kimutatható synovitis mértékével (4). Míg a paracetamol csak centrális fájdalom- és lázcsillapító komponenssel rendelkezik, addig a NSAID-ok a periférián is hatnak, nemcsak a fájdalmat, hanem a gyulladást is csökkentve. Ha tehát a fájdalomnak akár csak kis mértékű gyulladásos komponense is van, a NSAID hatékonyabb a paracetamolnál. Csípő- és térdarthrosisos betegeknel vizsgálva, az ibuprofen már az első naptól szignifikánsan jobban csökkentette a betegek fájdalmát, mint a paracetamol, és ez a különbség tartósan, két héten át fennmaradt (5).

Fontos gyakorlati szempont, hogy a NSAID-ok fájdalom- és lázcsillapító hatása kisebb dózissal is elérhető, mint a gyulladáscsökkentés. A fájdalomcsillapító hatás kevésbé dóziszfüggő, a dózis-hatás görbe meredeken emelkedik, majd gyorsan tetőzik. A dózis további emelésével a hatás nem, csak a mellékhatások gyakorisága fokozódik. Egyes szerek esetében a vényköteles és a vény nélkül is kiadható dózisok jól tükrözik a fájdalom- és lázcsillapításhoz, illetve a gyulladáscsökkentéshez szükséges adagok közötti különbséget (2. ábra) (6).

A hatékonysági kérdéseken túl, a világon egyre növekvő problémát okoz a paracetamol-túladagolás és a hepatotoxicitás. A fejlett országokban az akut májelégtelenség hátterében leggyakrabban paracetamolabúzus áll, folyamatosan évi ~4%-kal nő az e miatti kórházi kezelések száma. Az ausztrál nemzeti egészségügyi adatbázis adatai szerint 2007 és 2017 között összesen csaknem 100 ezer kórházi felvétel történt paracetamol-mérgezés miatt. A vizsgált 10 évben az esetszám 44%-kal nőtt (7). Elsősorban a toxicitási problémák miatt az American College of Rheumatology (ACR) 2019-es csípő-, térd- és kézarthrosis terápiás ajánlása alapján a paracetamol egyértelműen háttérbe szorul, és amennyiben nem áll fenn kontraindikáció, a topikális és elsősorban az orális NSAID-ok erősebb ajánlással rendelkeznek (8).

A NSAID-ok használatában tehát további nö-



2. ábra. A nem szteroid gyulladáscsökkentők fájdalom- és gyulladáscsökkentő dózis-hatás görbéje

vekedés várható, emiatt fontos a minél biztonságosabb alkalmazásukra való törekvés. Az egészségtudatosabb társadalmakban például kimutathatóan nő a topikális alkalmazás, amivel kivédhető a szisztémás mellékhatások. NSAID alkalmazásakor legyen egyértelmű és megfelelő az indikáció, a terápia indításakor és az alkalmazás során pedig elengedhetetlen a rizikófaktorok felmérése és monitorozása. Ne lépjük túl a javasolt dózist, a lehető legkisebb dózist alkalmazzuk a lehető legrövidebb ideig; e szereket fájdalomcsillapítóként hét napig, gyulladáscsökkentőként három hétig ajánlott adni. Ne legyünk türelmetlenek, ne váltsunk túl gyorsan, és mindenképpen kerüljük a kombinációk alkalmazását!

A nem szteroid gyulladáscsökkentők hatásmechanizmusa

Fűzfalevélből már az ókorban is készítettek pakolást. *Hippokratész* írta le elsőként a fa kérgének fájdalomcsillapító hatását, ami a kéreg szalicilsav-tartalmának köszönhető. *Edmund Stone* 1763-ban publikálta klinikai vizsgálatát, amelynek során a betegeket a fűzfakéreg standard őrleményének növekvő dózisaival kezelte, ezzel igazolva annak lázcsillapító hatását. 1869-ben a Bayer legyártotta az első Aspirint, a hatásmecha-

nizmus azonban még ekkor sem volt ismert. Ehhez még újabb 100 évnek kellett eltelnie, amiért *John Vane* 1982-ben Nobel-díjat kapott (6).

Ma már jól ismert a hatásmechanizmus, az arachidonsav-prosztanoid átalakulást katalizáló ciklooxygenázok (COX) gátlása. A COX-ok szerepet játszanak a fájdalomérzet kialakulásában, a hypothalamus által szabályozott testhőmérséklet-változásban, a gyulladásban és a haemostasisban. A COX-2 indukálható, a gyulladásban szerepet játszó prosztaglandinokat (PG) szintetizálja, a COX-1 konstitutív, az élettani funkciókat szabályozza. Az analgetikus és az antiinflammatorikus hatás tehát elsősorban a COX-2-gátlásnak köszönhető, a gastrointestinalis (GI) mellékhatásokért viszont főként a COX-1 gátlása felelős.

A NSAID-okat kémiai szerkezetük és felezési idejük alapján is feloszthatjuk; az utóbbi határozza meg az adagolás gyakoriságát. Gyakorlati szempontból azonban a legrelevánsabb felosztás szelektivitásuk alapján történik. Megkülönböztünk nem szelektív szereket, amelyek terápiás adagokban mindkét izoenzimet jelentősen gátolják; COX-2-preferenciális szereket, amelyek a COX-2 gátlása mellett alacsonyabb dózisban csak minimálisan, magasabb dózisban viszont már jelentősen gátolják a COX-1 enzimet; valamint COX-2-specifikus szereket, amelyek a teljes terápiás dózistartományban mentesek a COX-1-gátló hatástól (1. táblázat) (9).

Míg a NSAID-ok reverzibilis, kompetitív COX-gátlók, addig az acetilszalicilsav irreverzibilisen gátolja a COX-1 enzimet. A vérlemezkék nem képesek új enzimet szintetizálni, így acetilszalicilsav alkalmazásakor egész élettartamukra gátlódik a tromboxánszintézisük. Az egyéb NSAID-ok acetilszalicilsavval együtt adva kiszorítják azt a kötőhelyről, és mivel csak tranzienzen gátolják az enzimet, a thrombocytáaggregációt gátló hatás mértéke csökken, így ezzel is nő a cardiovascularis (CV) rizikó. Tehát az aspirint szedő betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy – a kompetitív gátlás minimalizálása érdekében – a NSAID bevétele az acetilszalicilsav bevétele után 2 órával történjen.

1. táblázat. A NSAID-ok felosztása szelektivitás alapján

Nem szelektív COX-gátlók		Preferenciális COX-2-gátlók		Szelektív COX-2-gátlók
szalicilátok	acetilszalicilsav	szulfonamidok	nimesulid	celecoxib
ecetsavszármazékok	indomethacin, ketorolac	fenilecetsav-származékok	diclofenac, aceclofenac	etoricoxib
pirazolonszármazékok	fenylbutazon	enolsavszármazékok	meloxicam	
propionsav-származékok	ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen			
enolsavszármazékok	piroxicam			

Cardiovascularis mellékhatások

Egy-egy NSAID kis betegpopuláción végzett hatékonysági vizsgálatokat követően könnyen forgalomba került. Jelentősek voltak azonban a GI mellékhatások, ezek kivédésére fejlesztették ki a kizárólag COX-2-gátló coxibokat. Utóbbiak a kiváló GI tolerálhatóság miatt robbanásszerűen elterjedtek, és nagy klinikai vizsgálatok indultak, elsősorban a minimális GI szövődmények mellett megmaradó hatékonyság igazolására. Az első ilyen vizsgálat, a VIGOR study 2000-ben a rofecoxibot és a naproxent hasonlította össze. CV szempontból meglepő eredmény született: a 8000 betegnél ötszörösére emelkedett az AMI előfordulása a rofecoxibbal kezelt csoportban (10). Emiatt a coxibok alkalmazása jelentősen háttérbe szorult, többet közülük kivontak a piacról. Ezt követően számos vizsgálat történt, amelyek azt igazolták, hogy nemcsak a COX-2 szelektív, hanem valamennyi NSAID növeli a CV kockázatot, de eltérő mértékben: a kockázatonövelő hatás a COX-2-gátlás mértékével arányos. A rizikó összességében nem túl magas, ám a kiterjedt alkalmazás miatt klinikailag mégis jelentős.

Az elsőként megjelent metaanalízis, amely a celecoxib mellett a három leggyakrabban használt hagyományos NSAID, a diclofenac, az ibuprofen és a naproxen mellékhatásainak rizikóját értékelte, a COX-1/COX-2 szelektivitással jól egyező eredményeket mutatott. Gyomorkárosodás tekintetében kedvezőbbnek mutatkozott a celecoxib és a diclofenac, míg a COX-1-et erősebben gátló ibuprofen és naproxen esetében magasabb volt a felső GI események gyakorisága. A celecoxib és a diclofenac hasonlóan növelték a súlyos CV események és a halálozás előfordulását [major CV esemény (MACE): celecoxib RR 1,37, 95% CI 1,14–1,66; $p = 0,0009$; diclofenac RR 1,41, 1,12–1,78; $p = 0,0036$; ibuprofen RR 1,44, 0,89–2,33, $p = 0,14$; naproxen RR 0,93, 0,69–1,27] (CV halálozás: celecoxib RR 1,58, 99% CI 1,00–2,49; $p = 0,0103$; diclofenac RR 1,65, 0,95–2,85, $p = 0,0187$; ibuprofen RR 1,90, 0,56–6,41; $p = 0,17$; naproxen RR 1,08, 0,48–2,47, $p = 0,80$].

Az ibuprofen esetében az eredmények ellentmondásosak lettek, a coronariaesemények valószínűségét igen, de a MACE-eket nem növelte szignifikánsan (coronariaesemények: celecoxib RR 1,76, 1,31–2,37; $p = 0,0001$; diclofenac RR 1,70, 1,19–2,41; $p = 0,0032$; ibuprofen RR 2,22, 1,10–4,48; $p = 0,0253$; naproxen RR 0,84, 0,52–1,35) (11). A CV rizikót fokozó hatás dóziszfüggő, és az alkalmazás hosszával is növekszik. A COX-2-t szelektívebben gátló celecoxib

és diclofenac már kis dózisban is szignifikáns rizikófokozódást eredményez, ami nagyobb dózisok alkalmazása esetén tovább nő. Az ibuprofen esetében a dóziszfüggés feloldotta az előbbi ellentmondást, hiszen a kis dózisok nem, de a nagyobbak már emelik a rizikót. A naproxen nagyobb dózisok esetén sem fokozta a CV események gyakoriságát ebben a vizsgálatban.

A Pfizer által 2004-ben végzett PRECISION vizsgálatban fokozott CV rizikóval rendelkező arthritises betegeket celecoxibbal, ibuprofennel vagy naproxennel kezelték. Több mint 24 ezer beteg adatai alapján, CV biztonságosság szempontjából egyik vizsgált szerrel szemben sem igazolódott a celecoxib noninferioritása, miközben a GI szövődmények szignifikánsan alacsonyabbak voltak. Ebben a vizsgálatban a naproxen előnye nem igazolódott CV szempontból (12).

A COX enzimek gátlásával nemcsak a gyulladási mechanizmusokban fő szerepet játszó PGE2 termelődése csökken, hanem számos más homeosztatis prosztaciklin termelődése is, amelyeknek szerepük van többek között a thrombocytáaggregáció gátlásában, a vérnyomás és a glomerulációs filtráció szabályozásában. A vese- és a CV mellékhatások szempontjából kulcsfontosságú az endothelialis PGI2 gátlása, amely egyébként antithromboticus és vasodilatatív hatású. A COX-2 enzim a vesében például konstitutívan is termelődik: szerepe van a prae-glomerularis rezisztenciaerek, így a vese vérátáramlásának szabályozásában (13). COX-gátló adásakor vízretenció alakulhat ki, ami oedemaképződéshez, szívelégtelenséghez, vérnyomás-emelkedéshez vezethet. A NSAID-ok az antihipertenzív szerek hatását is csökkentik, kivéve a Ca-csatorna-blokkolókat, amelyek nem a PG-ken keresztül fejtik ki hatásukat.

A NSAID-ok alkalmazása a mitochondriumokban az elektrontranszport lánc I-es komplexének gátlásával reaktív oxigénradikálok felszabadulásához, a mitochondrialis membránpotenciál csökkenéséhez, oxidatív sejtkárosodásokhoz vezet. A mitochondrialis DNS károsodása egyértelműen összefüggésbe hozható az atheroscleroticus laesiók kialakulásával (14).

A mellékhatások kivédésére irányuló törekvések

Elsősorban a gyomornyálkahártya védelmét szolgálják a bélben oldódó bevonatú készítmények, az oldható, puffertolt készítmények és a nem savas prodrugok. Az enantiomerek fejlesztése a dóziscsökkentést teszi lehetővé. Enantiomereknek, királis molekuláknak nevezzük a térszerkezeti szempontból tükörképek molekulákat.

Előfordul, hogy csak az egyik enantiomer felelős a kedvező hatásért, míg a tükörkép molekula lehet inaktív, kevésbé hatékony, ellentétes hatású vagy éppen felelős a mellékhatások kialakulásáért. Az R-thalidomid effektív szedatívum, míg enantiomer párja teratogén hatású. Az R-ibuprofen nem hatékony, az S-ibuprofen viszont igen, míg gyomornyálkahártya-károsító hatása mindkettőnek van. Az aktív enantiomer alkalmazásával kevesebb hatóanyagra van szükség, azonos hatékonyság kisebb dózissal is elérhető, egyszerűbb a dózis-hatás összefüggés vizsgálata, szelektívebb a hatás, csökken a toxicitás, jobb a tolerálhatóság. Jelenleg az ibuprofen és a ketoprofen enantiomer párpai érhetőek el szelektáltan, csak az aktív enantiomer formájában, dexibuprofen és dexketoprofen néven.

A COX enzimek gátlásával az arachidonsav-metabolizmus fokozottabban zajlik a lipoxigenáz (LOX) útvonalon, ami emelkedett eikozanoidszintekhez vezet. A fő végtermék a leukotrién B₄, ami számos gyulladáshoz és allergiás betegség mellett az atherosclerosis és a daganatképződés irányába is hat. Logikusan tűnik a COX és a LOX együttes gátlása, a CLOXIB-ok, a duális inhibitorok fejlesztése, amelyek azonban – elsősorban biztonságossági okok miatt – mindeddig nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. A kutatások így jelenleg a gyulladáshoz vezető mechanizmusokba jóval célzottabban beavatkozó biológiai szerekekkel, citokininhibitorokkal folynak.

A COX-gátlók nemcsak a PGE₂, a gyulladás fő mediátorának képződését gátolják, hanem más, a homeosztatisz funkciókhoz nélkülözhetetlen prosztanoidok képződését is. Mivel a PGE₂ kulcsszereplő a gyulladáshoz vezető mechanizmusokban (a tumorképződésben is), szintjének önmagában történő csökkentése, miközben a többi metabolit szintje változatlan marad, a jövő új generációs fájdalomcsillapítója lehet. Ennek jelenleg három útja képezi a kutatások tárgyát: 1. a PGE₂-szintáz gátlása, 2. specifikus dehidrogenázal történő degradációjának serkentése, illetve 3. a PGE₂ hatásának kivédése receptorának blokkolása által. Jelenleg több készítményt is vizsgálnak, ezek közül néhány hepatotoxikus, de a zaloglanstat például már túl van a II.b fázisú vizsgálaton. Az onkológiai indikációval (emlőrák) már rendelkező lapatinib erős PGE₂-szintáz-gátló: ezzel is folynak vizsgálatok fájdalom- és gyulladáscsökkentésben, bár az onkológiai alkalmazás során a balkamra-funkciót rontó hatása igazolódott (14).

A PGE₂ katabolizmusát a 15-PG-dehidrogenáz végzi. Colonicarcinómában igazolódott, hogy a magas PGE₂-szint hátterében a 15-PG-dehidrogenáz alacsony szintje áll. Az enzim akti-

vításának növelése antiinflammatorikus terápiás célpont lehet, ez a terápiás mechanizmusa a hydroxychloroquine-nek is. A PGE₂ receptorának négy altípusa van, amelyek szövetspecifikusan expresszálódnak. A hármas és a négyes magas affinitású, míg az egyes és a kettes altípus csak a PGE₂ magas szintjeinél aktiválódik. Tekintettel a gyulladáshoz és a daganatokkal kapcsolatos patogenetikai szerepükre, az EP-receptorok antagonistái potenciális gyógyszer-célpontokká váltak. Colitis ulcerosában, glaucomában, szolid tumorokban és CV betegségekben is folynak vizsgálatok. Fájdalom- és gyulladáscsökkentés tekintetében az EP₄-receptor-antagonisták mutatják a legnagyobb potenciált. A négyes receptoraltípus gátlásával megtarthatók a PGE₂ egyéb homeosztatisz funkciói. Az eredmények ígéretesnek tűnnek, de e szerek biztonságossága még kérdéses.

Kortikoszteroidok

A modern, célzott terápiák térhódítása ellenére, a NSAID mellett a kortikoszteroid- (CS-) használat is világszerte növekszik számos, nem csak reumatológiai indikációban. A fejlett országokban a lakosság 1–3%-a részesül tartós glükokortikoid- (GC-) kezelésben (15).

A CS-ek a szisztémás autoimmun betegségek egy-egy akut szubjának kezelése során életmentőek lehetnek. Valamennyi autoinflammatorikus kórkép (SLE, GCA, RA stb.) legújabb terápiás ajánlásai továbbra is tartalmazzák ezeket, hiszen mindmáig a leghatékonyabb, leggyorsabban ható gyulladáscsökkentő szereink. Ugyanakkor köztudottan számos kedvezőtlen hatással is rendelkeznek, kiemelkedően a metabolikus és a CV rendszerre. Mind direkt, mind indirekt módon fokozzák a cardiovascularis rizikót.

Glükokortikoidokra a szívnek is szüksége van: a növekedéshez, a fejlődéshez, a homeosztázis fenntartásához, a gyulladás elleni védelemhez a magzati kortól egészen időskorig. A GC-k túlzott vagy hosszú távú alkalmazása ugyanakkor kedvezőtlenül változtatja meg a szív anyagcseréjét, endothel-diszfunkcióhoz, a sejtek apoptózisához, a cardiomyocyták hiperproliferációjához, a szívfallal megvastagodásához, magas vérnyomáshoz, hyperlipidaemiához, szívelégtelenséghez vezet. Az akut coronariaesemények rizikóját is jelentősen fokozza.

A gyulladáshoz vezető autoimmun betegségben szenvedők esetében maga a szisztémás gyulladás, az akcelerált atherosclerosis, az endothel-diszfunkció révén egy jelentősen fokozott CV kockázat áll fenn, amelyhez a hagyományos rizikófakto-

2. táblázat. Az akut coronariaszindróma (ACS) és a cardiovascularis (CV) mortalitás rizikója (16)

	ACS relatív rizikó	CV mortalitás relatív rizikó
Rheumatoid arthritis	1,5–2,0	1,5
Szisztémás lupus erythematosus	2,2–2,6	1,7
Psoriasis	1,5–7,1	1,1–1,6
Axiális spondyloarthritis	1,9	1,3–2,1
Gyulladásos bélbetegségek	1,2–1,4	1,0

rok, illetve az alkalmazott terápiák esetleges kedvezőtlen hatásai is hozzáadódnak. Az endothel-diszfunkció már az autoinflammatorikus kórképek korai szakaszában kimutatható. A proinflammatorikus citokinek, a reaktív oxigénradikálok, az oxidált LDL, az autoantitestek a hagyományos rizikófaktorokkal együtt közvetlenül és közvetve is aktiválják az endothelsejteket, ami a vasodilatatio károsodásához, fokozott leukocytadhézióhoz és endothelpermeabilitáshoz, prothromboticus állapot kialakulásához vezet. Az átlagpopulációhoz képest a szisztémás gyulladásos kórképekben szenvedők jelentősen rosszabb CV morbiditási és mortalitási mutatókkal rendelkeznek (2. táblázat) (16). A kockázat mértéke az alapbetegségtől is függ, a legmagasabb SLE-ben, de valamennyi betegségben fennáll.

A gyulladás kezelése a CV rizikót jelentősen csökkenti. CS-ek alkalmazása mellett is folyamatosan és egyénre szabottan kell mérlegelnünk a kockázat/haszon arányát. Mind a napi alkalmazott dózis, mind a kumulatív dózis növekedése fokozza a CS-ek kedvezőtlen hatásait (3. táblázat). Sokáig általánosan elfogadott volt az a nézet, hogy az alacsony dóziszú CS-kezelés, ha emellett a beteg remisszióban van, CV szempontból is inkább kedvező hatású. Boers és munkatársai a GLORIA study keretén belül kimutatták, hogy 65 év feletti RA-s betegek alacsony dóziszú prednisolonkezelése add-on terápiaként számos kedvező hatással bír a betegségaktivitás és az életminőség tekintetében, miközben a szer megfelelően biztonságos, a CV események előfordulását sem növelte (17).

Ezzel ellentétes eredményt hozott az a 87 794 gyulladásos, immunmediált betegségben (óriássejtes arteritis, polymyalgia rheumatica, IBD, RA, SLE, vasculitis) szenvedő beteg öt éves utánkövetése, ahol a vizsgálati idő alatt a betegek 15%-nál, 13 426 esetben történt CV esemény: 6013 pitvarfibrilláció, 7727 szívelégtelenség, 2809 AMI. A GC-kezelésben nem részesülők egyéves kumulatív incidenciájára 1,4%-ról 8,9%-ra nőtt napi

25,0 mg prednisolonekvivalens dózis (PED) szedése mellett. Az egy év alatt 5 mg-nál kevesebb PED-ban részesülő betegek CV rizikója több mint kétszeresére nőtt a szteroidot nem szedőkénél, 25 mg feletti dózisoknál pedig meghatszorosodik a kockázat (18). Az öt éves rizikó 7,1%-ról 28,0%-ra emelkedik. A legmagasabb a kockázat a szívelégtelenség és az AMI esetén. A rizikó mind a napi szteroid dózis, mind a kumulatív dózis növekedése jelentősen fokozza, de már az alacsony dóziszú CS-kezelés is 1,75-os kockázati arányt jelent. A napi 5 mg PED-nél kevesebbet szedő betegeknél sem elhanyagolhatóan gyakoribbak a CV események, a kockázatot ráadásul az alapbetegség is befolyásolja. Ebben a vizsgálatban is a legmagasabb rizikót SLE-ben, a legalacsonyabbat pedig polymyalgia rheumaticában tapasztalták. Ez a rizikó betegségaktivitástól függetlenül is fennáll és valamennyi CV eseményre vonatkozik. Tehát még az alacsonyabb dóziszú CS-kezelésben részesülő betegek rendszeres rizikófelméréséről sem szabad megfeledkezni.

Nemzetközi ajánlások

Az EULAR 2009-ben, majd 2016-ban frissítve kiadta a rheumatoid arthritis és az egyéb gyulladásos ízületi betegségek fokozott CV rizikójára vonatkozó ajánlását. Az átfogó irányelvek szerint a gondozó reumatológus feladata, hogy tisztában legyen a beteg fokozott CV rizikójával, és irányítsa annak kezelését, miközben kiemelten figyelnie kell a NSAID-ok és a CS-ek alkalmazására.

A CV rizikó csökkentése szempontjából a legfontosabb a betegségaktivitás lehető legnagyobb mértékű csökkentése, és javasolt a CV rizikó minimum öt évente történő felmérése. Ha az alkalmazott rizikóbecslésben nem szerepel az RA, úgy a kapott értéket 1,5-del kell megszorozni. Az ajánlás a NSAID-ok és a CS-ek kapcsán is felhív

3. táblázat. Glükokortikoid-ekvivalens dózisok

Glükokortikoid	Ekvivalens dózis
kortizon	25 mg
hidrokortizon	20 mg
prednizon	5 mg
prednisolon	5 mg
metilprednizolon	4 mg
triamcinolon	4 mg
bethamethazon	0,6–0,75 mg
dexamethazon	0,75 mg

ja a figyelmet a fokozott CV rizikóra: a lehető legrövidebb ideig, a lehető legalacsonyabb dózist kell alkalmazni, és rendszeresen ellenőrizni kell a GC-terápia folytatásának szükségességét.

A GC-terápia alkalmazásával kapcsolatban 2013-ban jelent meg az EULAR ajánlása. Eszerint a közepes/nagy dózisu GC-kezelés megkezdése előtt mindenképpen fel kell mérni az olyan, mellékhatások rizikóját fokozó társbetegségek, mint a cukorbetegség, a glükózintolerancia, a szív- és érrendszeri betegségek, a pepticus fekély, a visszatérő fertőzések, az egyéb immunszuppresszív kezelések, a glaucoma vagy a csontritkulás fennállását. A kezelés csak a haszon/kockázat megfelelő mérlegelésével indítható el. A GC-kezelés alatt monitorozni kell a nemkívánatos eseményeket, a vércukorszintet, a

vérnyomást, a testsúlyt, a fertőzéseket, a csontsűrűséget, az izomerőt, a szem- és bőrproblémákat, valamint a neuropszichiátriai tüneteket.

Újdonságok a kortikoszteroid-kezelés kapcsán

A módosított hatóanyag-leadású tabletták a kortizol és a gyulladásos citokinek cirkadián ritmusának megfelelőbb hatóanyag-leadásra képesek, így a CS alkalmazott dózisa várhatóan csökkenthető. A monoklonális antitestekhez kötött glükokortikoidreceptor-modulátor molekulák pedig célzottan irányíthatók a gyulladás helyére, alkalmazásuk így kevesebb szisztémás mellékhatást okoz (19).

Irodalom

1. <https://www.precedenceresearch.com/analgesics-market>
2. <https://www.researchgate.net/publication/282943838>
3. Fulton RL, Walters MR, Morton R, Touyz RM, Dominiczak AF et al. Acetaminophen use and risk of myocardial infarction and stroke in a hypertensive cohort. *J Hypertension* 2015; 65(5):1008-14. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04945>
4. Nefla M, Holzinger D, Berenbaum F, Jacques C. The danger from within: alarmins in arthritis. *Nat Rev Rheum* 2016;12:669-83. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.162>
5. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1028-34. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.011403>
6. Tábi T. A vény nélkül elérhető nem szteroid gyulladásgátlók hatékony és biztonságos alkalmazása. *Gyógyszerészet* 2020;64:15-26.
7. Cairns R, Brown JA, Wylie CE, Dawson AH, Isbister GK, Buckley NA. Paracetamol poisoning related hospital admissions and deaths in Australia, 2004-2017. *Med J Aust* 2019;211(5):218-23. <https://doi.org/10.5694/mja2.50296>
8. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(2):149-62. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
9. Haag MDM, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Bretelet MMB, et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1219-24. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1219>
10. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;23:343(21):1520-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>
11. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N et al; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013 Aug 31;382(9894):769-79. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)
12. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375(26):2519-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>
13. Leowattana W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acute kidney injury (AKI). *J Nephrol Forecast*, 2018 Apr 30.
14. Mahesh G, Anil Kumar K, Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: Should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? *J Inflamm Res* 2021;14:253-63. <https://doi.org/10.2147/JIR.S278514>
15. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy. A population-based cohort study. *Medicine* 2015;94(15):pe647. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000647>
16. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2014 Jun 25;15(7):11324-49. <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
17. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81(7):925-36. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221957>
18. Pujades-Rodríguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLOS Med* 2020;17(12):e1003432. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003432>
19. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open* 2020;6(1):e000536. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000536>

A fix dózisú kombináció előnyei a hipertónia és a hyperlipidaemia kezelésében

MÁRK LÁSZLÓ

ADVANTAGES OF FIXED-DOSE COMBINATION IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION AND HYPERLIPIDEMIA

Az atherosclerosis legfontosabb módosítható rizikófaktorai közé tartozó magas vérnyomás és a magas koleszterinszint gyakran fordulnak elő együtt. Együttes kezelésük jelentőségét húzza alá az a mendeli randomizációs vizsgálatokból származó megfigyelés, amely szerint a genetikailag 10 Hgmm-rel alacsonyabb szisztolés vérnyomás és az 1 mmol/l-rel veleszületetten alacsonyabb LDL-koleszterin-szint együttes előfordulása esetén a nagy cardiovascularis esemény élethosszig tartó előfordulási kockázata 78%-kal alacsonyabb.

Az utóbbi évtizedben igen sok olyan készítmény jelent meg a terápiás palettán, amelyek három hatóanyaga között vérnyomás- és koleszterincsökkentő is van. Ezek lényegében a tágabban értelmezett polypill kategóriába tartoznak. A jól összeállított és hatékony hármas fix kombinációk elsődleges előnye a külön szedett komponensekkel szemben a szignifikánsan jobb adherencia, amely által hatékonyabban csökkentik a cardiovascularis események gyakoriságát. Az összetevők flexibilis hatóanyag-tartalmával létrehozott tablettaváltozatok egyedi kezelést tesznek lehetővé.

rizikófaktorok, hipertónia, LDL-koleszterin, fix dózisú kombinációk, polypill

High blood pressure and high cholesterol level, which are among the most important modifiable risk factors of the atherosclerosis, often occur together. The importance of their co-treatment is underlined by the observation from the Mendelian randomization trials, which shows that the combination of a genetically 10 mmHg lower systolic blood pressure and concomitantly lower LDL cholesterol levels of 1 mmol/L reduce the lifetime risk of a large cardiovascular event by 78%. In the last decade, quite a lot of products have appeared in the therapeutic palette; the three active agents also include blood pressure and cholesterol lowering agents. They essentially belong to the more widely interpreted polypill category. The primary advantage of well-composed and effective triple fixed combinations over separately taken components is significantly better adherence, which reduces the frequency of cardiovascular events more effectively. The range of tablets created with the flexible active agents enables individual treatment.

risk factors, hypertension, LDL-cholesterol, fixed-dose combinations, polypill

dr. MÁRK László (levelezési cím/correspondence): Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály, Gyula/Békés County Central Hospital Pándy Kálmán Branch, Department of Cardiology; H-5700 Gyula, Semmelweis u. 1. E-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

Érkezett: 2023. március 4.

Elfogadva: 2023. március 13.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0139>

A javuló trendek ellenére a legtöbb halálestet az atherosclerosisral összefüggő betegségek okozzák, emiatt annak kezelése, illetve prevenciója az egészségügy egyik legfontosabb feladata. A már kialakult és tüneteket okozó érszűkület kezelését kardiológusok, neurológusok, angiológusok végzik a kezelési irányelvek, az azokban megfogalmazott terápiás célok szem előtt tartásával (1, 2). Azon betegek esetében,

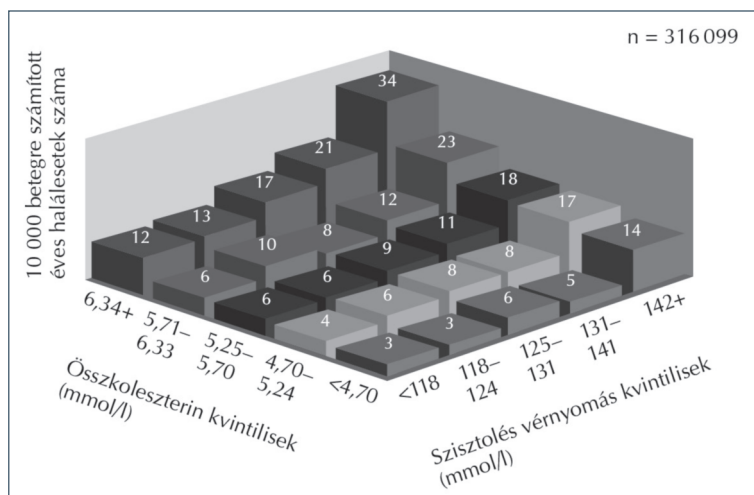
akiknek nincs ismert érbetegségük, az atherosclerosis kialakulásának megakadályozása lenne a feladatunk, aminek az útja a rizikófaktorok kezelése vagy azok kialakulásának megelőzése (primordiális prevenció).

A valóság az, hogy sok, érbetegségtől mentesnek látszó egyénben már jelen van az atherosclerosis. Egy, a közelmúltban bemutatott svéd vizsgálatban 25 ezer olyan 50–64 éves egyénen végez-

tek coronaria-CT-angiográfiát, akiknek nem volt ismert érbetegségük. A néma atherosclerosis gyakorisága 42,1% volt, az 50% feletti coronariaszűkületé pedig 5,2%. Az 50 éves férfiak harmadában, a 64 évesek kétharmadában igazolódott az elváltozás valamilyen formája, a 60 évnél idősebbekben pedig már 10% körüli gyakoriságú az 50% feletti szűkületet okozó plakk előfordulása. Megfigyelték azt is, hogy nőknél 10 éves késéssel jelentkeztek az érszűkületes elváltozások (3). Azt, hogy mennyire fontos lenne az időben elkezdett megelőzés, jelzi az a tény, hogy az európai irányelvek alapján kis kockázatú kategóriába tartozó vizsgált betegek közül a férfiak csaknem 50%-ában, a nőknek pedig körülbelül a 30%-ában igazolódott a koszorúér-atherosclerosis valamilyen formája. Ezek a betegek erélyesebb megelőző terápiát igényelnének, de a „néma” elváltozásuk miatt ez késik. Az adatok azt sugallják, hogy az eddiginél nagyobb energiát kell fordítani a hosszú távú megelőzésre, olyankor is, amikor még nem volt esemény, még nincs kimutatott szűkület, azaz a primer prevencióban. Ennek egyik útja a rizikófaktorok kezelése, amelyek közül kiemelt népegészségügyi jelentőségű a magas vérnyomás és a magas koleszterinszint.

A hypertonia és a hyperlipidaemia együttes előfordulása

A hypertonia és a hyperlipidaemia a legjelentősebb rizikófaktorok között szerepelnek, együttes előfordulásuk többszörözi a kockázatot. Az 1. ábrán a Multiple Risk Factor Intervention Trial



1. ábra. Az ISZB életkorra standardizált halálózása és a szisztolés vérnyomás-, valamint az összkoleszterinszint kapcsolata a Multiple Risk Factor Intervention Trial 316 099 betegének adata alapján (4)

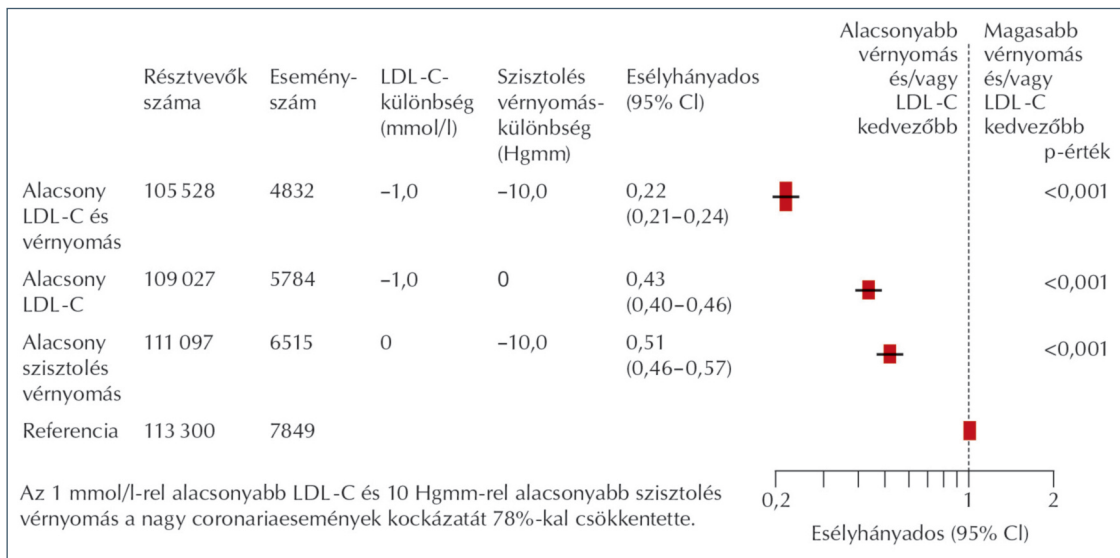
(MRFIT) 316 ezer betegének adatai alapján, a különböző szisztolés vérnyomás- és összkoleszterinszintek függvényében látható a 10 ezer főre számított egyéves ischaemiás szívbetegség- (ISZB-) halálózás. Megfigyelhető, hogy az életkorra standardizált ISZB-halálózást tekintve a két rizikófaktor magas és alacsony kvintilise között tízszeres különbség van (4).

Emberston és munkatársai szerint, ha primer prevenció nagy kockázatú betegekben hosszú távon 10%-kal csökkentenénk az átlagos koleszterinszintet és a vérnyomást, 45%-kal kevesebb nagy éresemény fordulna elő (5).

A hosszú távon, élethosszig fennálló alacsonyabb koleszterin és vérnyomás kedvező cardiovascularis hatását mendeli randomizációs vizsgálatok is igazolják, így például az Egyesült Királyság Biobankja 438 952 egyedének 65 éves korban történő követésével (ennyi volt a betegek átlagos életkora az elemzés időpontjában) az addig tapasztalt, csaknem 25 ezer coronariaeseménye alapján. A teljes genetikai vizsgálatok eredményeinek figyelembevételével kiválogatták azokat, akiknél a genetikailag alacsonyabb vérnyomás (61 exom mutációja alapján a szisztolés vérnyomás 3 Hgmm-rel volt alacsonyabb) és koleszterinszint (100 exom genetikai mutációja alapján az LDL-C átlagosan 0,39 mmol/l-rel volt alacsonyabb) fordult elő. Négy csoportot képeztek, a vad típusban nem volt mutáció, volt egy genetikailag alacsonyabb vérnyomásos, egy genetikailag alacsonyabb LDL-C-szintű és egy olyan csoport, ahol az alacsonyabb vérnyomás és koleszterin együtt fordult elő. Ha 10 Hgmm-re extrapolálták az alacsonyabb szisztolés vérnyomást, ennek hatására 49%-os csökkenés igazolódott a nagy coronariaesemények gyakoriságában, 1 mmol/l-re extrapolálva az LDL-C csökkenését pedig 57%-os volt a csökkenés mértéke. Ha együtt fordult elő a genetikailag, születéstől alacsonyabb LDL-C és a szisztolés vérnyomás, a csökkenés 78%-os volt (2. ábra). Ez lényegében azt igazolja, hogy a két rizikófaktor élethosszig tartó kezelésében jelentős lehetőségek rejlenek (6).

A fix kombinációk előnyei

A napi tevékenységünknek keretet adó kezelési irányelvek az egyes rizikófaktorok adekvát kezelése mellett újabban nagy hangsúlyt helyeznek a megfelelő beteg-együttműködés elérésére. A klinikai vizsgálatokban igazolt kedvező cardiovascularis hatásokat csak akkor várhatjuk el, ha a betegek beszedik a gyógyszereket. Kiemelkedően rossz a betegek gyógyszereszedési fegyelme



2. ábra. A mendeli randomizációs vizsgálatok alapján a genetikailag alacsonyabb vérnyomás és koleszterin jelentősen csökkenti a coronariaesemények kockázatát (6)

a lipidcsökkentésben, ezen belül is a statinokkal szemben. Az esetleg fennálló statinszkepticizmus áttörésének egyik lehetősége lenne a statinok fix dózisú kombinációban, másra ható szerekkel, például vérnyomáscsökkentőkkel együtt történő adása.

A statinok nem szedésének, illetve a szedésük abbahagyásának egyik legfőbb oka a mellékhatásoktól való félelem (7). Ez nagymértékben csökkenthető a hipertóniás szerrel való fix kombinációs adással, amikor az antitenzívumok jobb adherenciája a statint is magával húzza.

Egyértelműen igazolt, hogy a fix dózisú antitenzív szerek és a fix dózisú lipidcsökkentők szignifikánsan javítják az adherenciát (8–11).

Polypill

A polypill kifejezés olyan tablettát takar, amelyben a szívbetegségek kezelésére és megelőzésére több hatóanyag van. Nincs definiálva, hogy hány összetevőt tartalmaz, de egyöntetű vélemény, hogy vérnyomáscsökkentőnek kell benne lennie, és mivel prevencióról van szó, a legtöbb polypill statint is tartalmaz. Az elnevezést *Wald és Larw* használta először 2003-ban. Azt feltételezték, hogy β -blokkoló, statin, ACE-gátló és acetilszalicilsav egy tablettában való használatával több mint 80%-kal lenne csökkenthető a cardiovascularis betegségek gyakorisága (12).

A polypill az elmúlt két évtizedben elő-előbukkant az irodalomban, főként az egészség-

ügyileg elmaradottabb országokban való alkalmazásra ajánlották, elismerve azt a hátrányát, hogy az egyes összetevők dózisa nem módosítható egyénileg. A legnagyobb előnye, hogy a beteg egy tablettában megkapja a már generikus fázisban lévő, relatíve olcsó komponenseket. A kevesebb tablettá javítja az adherenciát (13). Egy két évig tartó, randomizált vizsgálatban az öt vagy több gyógyszert szedő betegek esetében a beteg-együttműködés és a mortalitás között jelentős, fordított arányú összefüggést találtak (14). A polypill hátránya, hogy a különböző összetevők fix dózissal szerepelnek benne, áthidalható azzal, hogy az egyes hatóanyagokat változatos dózisokban tartalmazó készítménycsomagokat hoznak forgalomba.

Egy 2021-ben publikált 4,6 évig tartó tanulmányban (The International Polycap Study 3, TIPS-3) összesen 5713 közepes kockázatú, nem ismert érbeteget négy csoportba randomizáltak. Az egyik polypillt kapott (40 mg simvastatin, 100 mg atenolol, 25 mg hidroklorotiazid, 10 mg ramipril), a másik 85 mg acetilszalicilsavat, a harmadik placebo, a negyedik csoport pedig polypillt és 75 mg acetilszalicilsavat. A kompozit primer végpont (cardiovascularis okú halál, szívinfarktus, stroke, szívelégtelenség, újraélesztett szívhalál, revascularisatio) a placeboval szemben csak a polypill + acetilszalicilsav csoportban lett szignifikánsan (32%-kal) kedvezőbb (HR = 0,68, 95% CI, 0,48–0,96). Az acetilszalicilsavat kapó és a placebo csoport között nem volt szignifikáns különbség (HR = 0,86, 95% CI, 0,67–

1,10), és szignifikanciaközeli, 21%-os különbséget találtak a polypill- és a placebocsoportok között (HR = 0,79, 95% CI, 0,63–1,00) (15).

A TIPS-3-at és két másik primer prevenció vizsgálatot is magában foglaló, 18 ezer fő adatait

elemző metaanalízis öt éves medián követési idővel annak a vizsgálatát tűzte ki célul, hogy a primer prevencióban hol az acetilszalicilsav helye a fix dózisú polypill alkalmazásában. A primer végpont az első szívinfarktusz, stroke-ig, revascularisatióig, cardiovascularis halálig eltelt idő volt. Szignifikáns különbség volt a fix dózisú polypill stratégia

javára a primer végpontban és annak egyes komponenseire nézve az acetilszalicilsav nélkül is, de acetilszalicilsavval markánsabban. A primer végpont 38%-kal volt alacsonyabb a fix dózisú polypillcsoportban (HR = 0,62, 95% CI 0,53–0,73), 47%-kal, ha az acetilszalicilsavat is tartalmazott (HR = 0,53, 95% CI 0,41–0,67), és 32%-kal acetilszalicilsav nélkül (HR = 0,68, 95% CI 0,57–0,81) (16). Az idézett tanulmányok azt támasztják alá, hogy a primer prevencióban helye van a polypill megközelítésnek.

A SECURE vizsgálat (Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly) 2499 fő hat hónapon belül szívinfarktuson átesett beteget randomizált a szokásos kezelésre vagy polypill alkalmazására, amely 100 mg acetilszalicilsavat, 2,5 vagy 5 vagy 10 mg ramiprilt, és 20 vagy 40 mg atorvastatint tartalmazott. A kompozit primer végpont cardiovascularis halálból, szívinfarktusból, nem fatális stroke-ból és sürgős revascularisatióból állt. Ezek előfordulása a 36 hónapos követési idő alatt 32%-kal volt ritkább a polypillt kapók között (17). A SECURE az első, polypill adásával végzett, randomizált tanulmány volt infarktuson átesett betegeknél. A nyílt vizsgálat hat különböző formulációt tartalmazó

polypillt alkalmazott, a kedvező hatás a jobb adherenciában rejlett (18).

Záró gondolatok

A három hatóanyagot, statint és vérnyomáscsökkentőket tartalmazó, fix kombinációs készítmények lényegében polypillek. A hármas kombináció által magában hordozza a jobb adherenciát. Ha az egyes összetevők változatos hatóanyag-tartalommal kerülnek kiszereelésre, az kiküszöböli a polypill legnagyobb hátrányát, a flexibilitás hiányát.

A bevezetés előtt álló rosuvastatin, perindopril, amlodipin fix kombinációs szer három jól ismert, régóta alkalmazott hatóanyagot tartalmaz változatos dózissokkal. A rosuvastatin mint a legerősebb statin (20 mg-ja ráadásul a nagy intenzitású statinok csoportjába tartozik) a vérnyomáscsökkentőkkel egy tablettába kombinálva jobb adherenciát eredményezhet. A perindopril az egyik legtöbbet használt, legtöbb evidenciával rendelkező ACE-gátló, amelynek a vérnyomáscsökkentés mellett preventív indikációja is van. Az amlodipin az egyik leghosszabb felezési idejű antitenzív szer, antiatheroscleroticus és egyéb kedvező pleiotrop tulajdonsággal.

Lipidcsökkentési céllal a rosuvastatin, a perindopril és az amlodipin fix kombinációs formában elsősorban primer prevenció céllal adandó, de kombinálható ezetimibbel, vagy ezetimibbel és 10 vagy 20 mg rosuvastatinnal, és így az alacsonyabb (akár 1,4 mmol/l) LDL-C-célértékek elérésére is nagyobb esély van.

Chapman és munkatársai 8400 beteg adatainak retrospektív elemzésével azt találták, hogy az egyszerre, vagy egymáshoz képest rövid időn belül elkezdett vérnyomás- és lipidcsökkentő kezelés szignifikánsan javítja a betegek adherenciáját (ami így 34%-kal jobb, mintha a két szer indítása között két-három hónap telne el), és a kisebb tablettaszám is egy további, együttműködést javító tényező (19).

Ha az egyes összetevők változatos hatóanyag-tartalommal kerülnek kiszereelésre, az kiküszöböli a polypill legnagyobb hátrányát, a flexibilitás hiányát.

Irodalom

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia különszám. *Metabolizmus* 2021;19:1-66.
3. Bergström G, Persson M, Adiels M, et al. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation* 2021;144:916-29. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340>.
4. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for

- 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
5. Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004;25:484-91. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.012>. PMID: 15039128.
 6. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:1381-91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>.
 7. Bradley CK, Wang TY, Li S, et al. Patient-reported reasons for declining or discontinuing statin therapy: Insights from the PALM registry. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011765. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011765>.
 8. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, et al. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:184-9. <https://doi.org/10.1007/s11906-007-0033-3>.
 9. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, et al. Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review. *Pharmaceutics* 2020;12:190. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020190>.
 10. Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, et al. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. *Curr Med Res Opin* 2011;27:961-8. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.562494>.
 11. Simonyi G, Ferenci T. A simvastatin/ezetimib kombinációk alacsony perzisztenciája a lipidcsökkentő terápiában [Low persistence of simvastatin and ezetimibe fixed combination in the lipid lowering therapy]. *Orv Hetil* 2015;156:141-5. <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30085>.
 12. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1419>.
 13. Thom S, Poulter N, Field J, et al; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277064>.
 14. Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:522. <https://doi.org/10.1136/bmj.38905.447118.2F>.
 15. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al; International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:216-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028220>.
 16. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4).
 17. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al; SECURE Investigators. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>.
 18. Liuzzo G, Patrono C. A SECURE polypill as a strategy at the heart of secondary prevention. *Eur Heart J* 2022;43:4534-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac518>.
 19. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147-52. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.



eLitMed.hu

Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál Ökológia rovatának szemlézéseiből

A fényszennyezés károsítja az emberek és az ökológiai rendszerek egészségét

A nappalok és éjszakák ciklikus váltakozása évmilliárdok óta fennáll, az ezt megzavaró éjszakai mesterséges fény tehát evolúciós szempontból is új dolog. A *Landscape Ecology* szaklapban megjelent tanulmány, a „The impact of artificial light at night on human and ecosystem health: a systematic literature review” fajokon átívelő mintázatokat tárt fel, ezzel elősegítve a jelenség jobb megértését.

A kutatók célja az volt, hogy átfogó képet kapjanak a fényszennyezés általánosan érvényesülő hatásairól, amelyeknek rendszerszintű következményei lehetnek. 74 tanulmányt feldolgozó szisztematikus szakirodalmi áttekintésük során arra az eredményre jutottak, hogy különböző fajok esetén hasonló hatásai vannak az éjszakai mesterséges fénynek. A fényszennyezés összefüggésben áll a daganatos megbetegedésekkel, a súlygyarapodással és táplálkozási rendellenességekkel, a depresszióval és alvásproblémákkal, továbbá a mozgási, orientációs és szaporodási (ideértve a beporzást is) problémákkal egyaránt. E hatások legalább valamelyikét a növényektől kezdve az éltőlábúakon át számos gerincesnél (halak, madarak, ember) észlelték. Az éjszakai mesterséges fény hatása ivaronként változó lehet: rovaroknál és madaraknál is leírták, hogy a hímek érzékenyebbek (bár több másik hatáshoz hasonlóan erre is igaz, hogy egyes fajoknál nem találtak ilyen összefüggést a kutatások).

<https://elitmed.hu/ilam/okologia/a-feny-szennyez-es-karosítja-az-emberek-es-az-okologiai-rendszerek-egeszseget>



A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatóak. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.

Az ezetimib + statin kombináció hatása a nem alkoholos zsírmájra

Cho Y, Rhee H, Kim Ye, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med* 2022;20:93.

Szemlézte: dr. Varjas Norbert

A nem alkoholos zsírmáj betegség (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) gyakorisága világszerte növekedést mutat, és szoros összefüggésben áll a metabolikus szindróma jellemzőivel, beleértve az obesitást, az inzulinrezisztenciát, a dyslipidaemiát és a diabetes mellitust. Az NAFLD-ben szenvedő betegek körében a mortalitás fő okát a cardiovascularis (CV) betegségek jelentik, amelyek kapcsolatban állnak a dyslipidaemiával, illetve az NAFLD önmagában is növeli a CV szövődményeket. Ennek következtében az NAFLD-ben szenvedő betegek körében a dyslipidaemia kezelése kiemelt jelentőségű. A legfrissebb európai dyslipidaemia-ajánlásban agresszívebb kezelést javasoltak az LDL-koleszterin csökkentése, a még szigorúbb célérték érdekében. A legnagyobb mértékű LDL-csökkentő hatással rendelkező statinok esetében a dózis emelésével több mellékhatásra számíthatunk, emiatt a másodvonalszintű gyógyszerek, például az ezetimib egyidejű alkalmazása kisebb statindózis adását teszi lehetővé.

A koleszterin önmagában hozzájárulhat a nem alkoholos steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) progressziójához, emiatt kezdték vizsgálni az antilipaemiás terápiák hatását a máj steatosísára és/vagy fibrosísára. Az NAFLD-ben szenvedő betegek körében a statinok alkalmazására korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre. Továbbá az ezetimibnek a máj steatosísára gyakorolt hatásáról is még mindig ellentmondásosak az adatok. Az ezetimib lipidcsökkentő hatását a Niemann-Pick C1-szerű 1 (NPC1-L1) fehérje gátlásával éri el a bélben, gátolva a koleszterin felszívódását, és több vizsgálatban is arról számoltak be, hogy csökkenti a visceralis zsírszövet mennyiségét és javítja az inzulinrezisztenciát. A hyperinsulinaemia csökkentése a SREBP-1c-t (sterol regulatory element-

binding protein-1c) gátolja és a zsírsav-szintáz blokádjához vezethet, ami hozzájárulhat a máj steatosísának javulásához.

Az ezetimib hatásait humán vizsgálatokban ez idáig nem sikerült egyértelműen tisztázni. Egy korábbi randomizált, kontrollált vizsgálatban az ezetimib nem csökkentette jelentősen a máj zsírtartalmát. Ezt a vizsgálatot az ezetimib önmagában történő alkalmazására tervezték, a statinok egyidejű használata nem volt pontosan ellenőrizve. Figyelembe véve, hogy az ezetimib és a statinok kombinációjával a CV betegségek kockázatának csökkenését mutatták ki, az ezetimib NAFLD-re gyakorolt hatásának pontosabb megismerése statinnal kombinálva nagy klinikai jelentőséggel bír. Ebben a tanulmányban azt vizsgálták, hogy az ezetimib – a kontrollált statinkezelés mellett – hozzájárul-e a máj steatosísának javulásához.

A vizsgálat módszerei

Az ESSENTIAL vizsgálat (Effects of Statin Monotherapy and Statin/Ezetimibe Combination Therapy on Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients with Hyperlipidemia and Fatty Liver) egy randomizált, open-label, prospektív, kontrollált vizsgálat volt napi 10 mg ezetimib + 5 mg rosuvastatin hatékonyságának összehasonlítására 5 mg rosuvastatinnal szemben, a máj steatosísának javítása érdekében, legfeljebb 24 hetes kezeléssel. A steatosis mértékét MRI-PDFF (magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction) méréssel határozták meg. A vizsgálat résztvevői a Severance Kórházból kerültek bevonásra 2018 májusa és 2019 júniusa között Szöulban, Dél-Koreában.

A betegeknek a vizsgálatba történő bevonáshoz az alábbi kritériumok mindegyikének meg

kellett felelniük: 19–80 év közötti életkor, hasi ultrahanggal igazolt steatosis hepatis, a dyslipidaemia kezelési irányelvei szerint kezelendő hyperlipidaemia 2-es típusú cukorbetegséggel vagy cukorbetegség nélkül. A résztvevőket véletlenszerűen 1:1 arányban sorolták be az ezetimib + rosuvastatin kombinációval kezelt vagy a rosuvastatin-monoterápia csoportba.

Az elsődleges végponti esemény a máj zsírtartalom-változásának meghatározása volt MRI-PDFF segítségével. Másodlagos végponti eseményként egyrészt a májfibrosis változását mérték mágnesesrezonancia-elasztográfiával (MRE), másrészt az inzulinérzékenység változását, amit a HOMA-IR (homeostatic model assessment insulin resistance) alapján határoztak meg. Továbbá különböző paraméterek, úgymint a testsúly, testtömegindex (BMI), derékkörfogat, szisztolés és diasztolés vérnyomás, éhomi glükóz, HbA_{1c}, szabad zsírsavak, thrombocytaszám, alkalikus foszfatáz, összbilirubin, GOT, GPT, összkoleszterin, triglicerid, HDL, LDL, hsCRP, HOMA-β interleukin- (IL-) 1β, IL-8 és IL-18 változását is értékelték. A kezelés előtt és után tranziens elasztográfiát (TE, Fibroscan®) is végeztek, valamint a CAP (szabályozott csillapítási paraméter, controlled attenuation parameter) és az LSM (májmerevség/tömöttség mérés, liver stiffness measurement) változásai is meghatározásra kerültek.

A vizsgálat eredményei

Összesen 70, NAFLD-ben szenvedő beteg részesült az ezetimib és rosuvastatin kombinációs (n = 34) vagy a rosuvastatin-monoterápia (n = 36) kezelésben. A vizsgálati populáció 42,9%-a nő volt. A résztvevők 74,3%-a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedett. Minden beteg ázsiai volt, az átlagos BMI $28,5 \pm 3,5$ kg/m² volt. A kezelés előtti átlagos PDFF-érték $16,5 \pm 7,8\%$, az átlagos CAP-érték pedig $313,7$ dB/m $\pm 33,2$ dB/m volt a teljes vizsgálati populációban.

A kezelést követően az MRI-PDFF által meghatározott hepaticus zsírtartalom szignifikánsan csökkent mind a kombinációs (p < 0,001), mind pedig a monoterápiás csoportban (p = 0,003).

A kiindulási értékhez képest a kezelés végén nem volt szignifikáns különbség sem a kombinációs csoportban, sem a monoterápiás csoportban (p = 0,507 és p = 0,539) az MRE-mérés alapján fibrosis tekintetében.

A steatosis és a fibrosis változásait TE-vel is értékelték. A kezelés végén az ezetimib + rosuvastatin mellett a CAP szignifikánsan csökkent (p = 0,018), míg a csak rosuvastatin csoportban

a csökkenés nem volt szignifikáns (p = 0,104). A csoportok közötti különbség azonban nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,253). A májfibrosis tekintetében az LSM-ben sem a kombinált kezelésben részesülő (p = 0,339), sem pedig a monoterápiás csoportban (p = 0,881) nem volt szignifikáns különbség.

Az alkalmazott terápia mellett mindkét csoportban szignifikánsan csökkent a BMI, a derékkörfogat, a triglicerid, az LDL-koleszterin és a CRP értéke (mindegyik p < 0,05).

A hatásmechanizmusok feltárása érdekében több olyan paramétert is figyelembe vettek, amelyekről ismert, hogy a NASH gyulladási markerei. Szignifikáns javulást észleltek az IL-18 tekintetében a kombinációs csoportban, valamint a tPAI-1 és az IL-18 esetében a monoterápiás csoportban, de nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

Az ezetimib/rosuvastatin kombinációs kezelés hatékonyabban javította a steatosis hepatiset a magasabb BMI-vel (≥ 30 kg/m²) rendelkezőknél, valamint diabetes mellitus és sarcopenia jelenléte esetében, illetve megnövekedett HOMA-IR és megnövekedett kiindulási MRE-érték esetén is.

A vizsgálat diszkussziója

A vizsgálat kimutatta, hogy az MRI-PDFF mérés alapján az ezetimib + rosuvastatin szignifikánsan nagyobb mértékben csökkenti a steatosis mértékét, mint a rosuvastatin-monoterápia. Ezzel összhangban a TE-vel mért kezelésvégi CAP-érték alapján is a zsírtartalom szignifikáns csökkenését igazolták, de csak a kombinációs csoportban. Az MRE- vagy a TE-mérések alapján elmondható, hogy az ezetimib kombinációs kezelés nem csökkentette szignifikánsan a fibrosist. Az alcsoport-analízis során az ezetimib kombinációs kezelés hatékonyabb volt a magasabb BMI-vel, T2DM-mel, sarcopeniával, megnövekedett HOMA-IR-rel és megnövekedett kiindulási MRE-vel rendelkező személyeknél.

Az ezetimib gátolja a zsírok, köztük a koleszterin vékonybélből az NPC1-L1-en keresztül történő felszívódását. Számos korábbi állatmodell igazolta, hogy az ezetimib javított a steatosis mértékén. Az enterocyták chylomikron-szintézisének csökkentése, az SREBP-1c szabályozása, vagy az AMP-aktivált protein kináz (AMPK) aktiválása és a transzkripció faktor EB (TFEB) nukleáris transzlokációján keresztüli autofág indukció mind olyan mechanizmusok, amelyek révén az ezetimib hozzájárulhat a máj steatosisának és a gyulladás mértékének csökkenéséhez. A koleszterin felszívódásának ezetimib általi gátlása hozzájárulhat a

gyulladás és az inzulinrezisztencia javulásához. Mindezek alapján az ezetimib hatékonysága nagyobb mértékű lehet elhízott, inzulinrezisztenciában és T2DM-ben szenvedő betegeknél, illetve azoknál, akik nem megfelelő táplálkozási szokásokkal élnek (magasabb koleszterinbevitel). Az ezetimib gyulladásgátló hatása erőteljesebb lehet az előrehaladottabb NASH-ban vagy májfibrosisban szenvedő egyéneknél, ezért a gyulladással járó állapotot súlyosbító T2DM jelenléte fokozhatja az ezetimib hatékonyságát.

Ismert, hogy az oxidatív stressz fontos szerepet játszik a gyulladás és a fibrosis előrehaladásában. Kimutatták, hogy az ezetimib a megnövekedett Nrf2-aktivitás vagy az autofág indukció révén gátolja ezeket a hatásokat. A gyulladással kapcsolatos markerek közül, amelyeket ebben a vizsgálatban értékelték, csak az IL-18 csökkent jelentősen az ezetimib kombinációs csoportban. Ez arra utalhat, hogy az ezetimibkezelés az IL-18 csökkentése révén hozzájárulhat a máj steatosisa és a gyulladással járó folyamatok javulásához. A fibrosis progresszióját pre- és poszt-MRE-vel és TE-vel értékelték, ám egyik csoportban sem találtak jelentős javulást. A szerzők véleménye alapján ennek hátterében az is felmerül, hogy a hat hónapos kezelési időszak nem volt elég hosszú a különbség kimutatásához. Figyelembe véve a steatosisól a fibrosis kialakulásáig terjedő hosszú időt, további vizsgálatok szükségesek az ezetimib májfibrosisra gyakorolt, hosszú távú hatásának megismeréséhez. Másrészt vannak klinikai vizsgálatok, amelyek arra utalnak, hogy a statinok használata csökkenti a májfibrosis kockázatát. *Ciardullo* és munkatársai a statinhasználók körében az előrehaladott fibrosis kisebb rizikójáról számoltak be. A statinok a gyulladás és az oxidatív stressz csökkentése révén fontos szerepet játszhatnak a NASH kezelésében. A statin és ezetimib kombinációja különböző hatásmechanizmusuk révén hozzájárulhat az NAFLD további javulásához.

Ebben a tanulmányban a monoterápiás csoportban is a steatosis javulását tapasztalták. A statinokkal kapcsolatos korábbi vizsgálatok elöntmondásos eredményeket mutattak. Egy vizsgálatban beszámoltak a statinok védőszeréről a NASH kockázatának kitett egyéneknél, míg egy másik tanulmányban a statinhasználat nem járt együtt a steatosis javulásával.

Az ESSENTIAL vizsgálat számos limitációval rendelkezik. A steatosis vagy fibrosis mérésének arany standardját, a májbiopsziát nem végezték el. A kis esetszám és a rövid, hat hónapos utánkövetési időszak nem volt elegendő annak megállapításához, hogy az ezetimib egyidejű alkalmazása a májfibrosis javulásához vezethet-e.

Összességében, a vizsgálatnak azonban több erőssége is van. Először is az MRI-PDFF módszer alkalmazták, amely nagyobb diagnosztikai pontosságot nyújt a steatosis noninvazív kimutatásában NAFLD-ben szenvedő betegeknél, mint a CAP technikák, ami megmagyarázhatja a kór állapot PDFF és CAP által mért javulásának eltérő eredményeit. Másodsor, megerősítették az ezetimib és a statin kombinációjának hatékonyságát, amit már széles körben leírtak a klinikai események kockázatának csökkentésében. Továbbá, az alcsoport-analízisek során azonosítani lehetett azon betegek jellemzőit, akiknél az ezetimib még hatékonyabbnak bizonyult.

A vizsgálat konklúziója

Összefoglalva, az ezetimib + rosuvastatin kombináció alkalmazása jelentősen javította az NAFLD-ben szenvedő betegek steatosisát. A magasabb BMI-vel, T2DM-mel és inzulinrezisztenciával rendelkező egyének valószínűleg jobban reagáltak az ezetimibkezelésre. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az ezetimib + rosuvastatin biztonságos és hatékony terápiás lehetőség NAFLD-ben és dyslipidaemiában szenvedő betegek kezelésére.

A szemlélő kommentárja

Az NAFLD a 21. században kiemelt jelentőségű kórkép, egyes adatok szerint a populáció 30-40%-át érinti, és így a leggyakoribb krónikus májbetegségként tartják számon. Az NAFLD egy reverzibilis jelenség, ugyanakkor felismerés és kezelés hiányában fibrosissá, később cirrhosisá, majd akár hepatocellularis carcinomává alakulhat át (1).

A betegség hátterében számos kockázati tényező ismert, mindenekelőtt az alkoholfogyasztás és a vírusos megbetegedések (hepatitis B és C), azonban környezeti és genetikai tényezők ugyanúgy elindíthatják a folyamatot. Bizonyos betegségek, állapotok ugyanakkor bizonyosan hajlamosítanak a steatohepatitis kialakulására. Ezek közé tartozik többek között az inzulinrezisztencia és a dyslipidaemia is, amelyek a fejlett országok egyik legnagyobb problémáját jelentik és a metabolikus szindróma alappillérei (1-3). Metabolikus szindróma esetén együttesen áll fenn a zsírsanyagcsere zavara, a szénhidrát-anyagcsere zavara, az obesitas és a hipertónia, tehát az NAFLD a metabolikus szindróma részjelenségeként vagy

következményeként is felfogható. A legfrissebb, 2019-es európai dyslipidaemia-irányelv (4) alapján a „klasszikus” metabolikus szindrómában szenvedő betegek döntő többsége a nagy és az igen nagy CV kockázattal rendelkező rizikócsoportba tartozik. Az LDL-célérték elérése érdekében a kezelést ezekben a csoportokban nagy intenzitású statinokkal javasolt megkezdeni, ennek sikertelensége esetén a terápiát ezetimibbel szükséges kiegészíteni.

Az ESSENTIAL vizsgálat kapcsán mindenképpen meg kell jegyezni, hogy a méréseket kis dózisu (5 mg) rosuvastatinkezelés mellett végezték. A bevonási kritériumokat (kezelendő

hyperlipidaemia, T2DM) figyelembe véve feltehetően kedvezőbb eredmények születtek volna nagyobb intenzitású statinterápia mellett. Ugyanakkor a vizsgálat alapján az ezetimib alkalmazása – az eltérő hatásmechanizmus miatt – NAFLD esetében további előnyökkel járhat. Metabolikus szindróma és NAFLD fennállásakor a terápia megválasztása kapcsán a nagy intenzitású statinterápia mellett az ezetimib szerepét is hangsúlyozni kell, hiszen együttes alkalmazásuk további klinikai előnyökkel járhat, valamint az adherencia javítása érdekében számos kombinációs készítmény formájában állnak a rendelkezésünkre.

Irodalom

1. Tulassay Zs. A belgyógyászat alapjai. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2016. p. 1063-92, 1170-4.
2. Ioannou GN. The role of cholesterol in the pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27(2):84-95. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.11.008>
3. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011;34:274-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020;41(1):111-88.



Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál PharmaPraxis rovatának szemlézéseiből

Magisztrális gyógyszerkészítés 3D nyomtatással: a személyre szabott gyógyászat megvalósításának ígéretes módja

A hatékonyság javítása és a mellékhatások csökkentése érdekében világszerte tapasztalható tendencia az orvosi kezelések személyre szabása iránti, növekvő igény. Ezen belül pedig a gyógyszerek személyre szabása iránti igény annak köszönhető, hogy a hagyományos, „mindenkinek ugyanazt” megközelítés miatt számos probléma merül fel az egészségi kimenetekkel kapcsolatban. Az utóbbira ad lehetőséget a gyógyszereknek közvetlenül a beteg egyéni fiziológiai jellemzőihez igazodó előállítás, amihez új gyártási metódusokat kell bevezetni. Az egyik ilyen ígéretes, új technológia a háromdimenziós (3D) nyomtatás, amely képes az egyéni betegigényeknek megfelelő, pontos adagolási és gyógyszerbeviteli rendszerek kialakítására, olyan komplex hatóanyag-felszabadítási rendszerek létrehozásával, amelyek azt is figyelembe veszik, hogy a betegek milyen gyorsan metabolizálnak egy-egy szert.

Jelenleg az egyik legfontosabb kérdés, hogy hogyan implementálható mindez a közforgalmú gyógyszerellátásba. Ezzel kapcsolatban Hollandiában végeztek egy feltáró, kvalitatív vizsgálatot. A kutatók a releváns intézmények munkatársaival készítettek interjúkat. A megkérdezettek a 3D nyomtatást ígéretes magisztrális gyógyszerkészítési technikának tekintették, és úgy vélték, a 3D nyomtatás idővel költséghatékonyvá válik, és a vele kapcsolatos kritikus kérdés a jövőben a gyógyszer-tári minőségbiztosítás és -ellenőrzés lesz.

<https://elitmed.hu/ilam/pharmapraxis/magisztralis-gyogyszerkeszites-3d-nyomtatással-a-szemelyre-szabott-gyogyaszat-megvalositasnak-egy-igeretes-modja>



A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatóak. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.

Aszklepion

2023 március

Orvoslás a
társtudományok
és művészetek
tükrében



ABBAZIA. — Brunnenplatz mit Hotel Stefania.



*„Hasznos lesz tudni, hogyan és meddig” – kérdezte orvosától a fiatal Justh Zsigmond,
aki életét szinte mindvégig a halál árnyékában élte.*

(„Az utazás filozófiája tébécés tükörben” című írásunk a 155. oldalon olvasható.)

A képen: Adriai nyaralóhely a századfordulón (MNM – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár)



A matematika tizedére csökkenti a röntgenterhelést

2022-ben a legrangosabb hazai innovációs kitüntetést, a Gábor Dénes-díjat adományozták Szigeti Krisztiánnak, a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet Kvantitatív In Vivo Molekuláris Képkalkotó Laboratórium laborvezetőjének, a Kinepict Health Kft. társalapítójának és ügyvezető igazgatójának. A díj indoklása szerint a biofizikus és kollégái „a világszerte használt intervenciós, röntgenalapú képkalkotó rendszerek paradigmaváltó, kinetikus elvű megújításáért kapták az elismerést, amely a képminőség jelentős javításával csökkenti az alkalmazott sugárzás és kontrasztanyagok mennyiségét”.

– Amikor az egyetemet kezdte, eszébe jutott-e, hogy a röntgentechnológia fejlesztésével fog foglalkozni?

– Nem, természetesen eszembe sem jutott. Fontos megjegyezni, hogy én biofizikus vagyok, nem orvos. A biofizika a biológia és a fizika határterületén mozog, és nekem is mindig az volt a célom, hogy több tudományterület lehetőségeit egyszerre hasznosítsam a munkámban. Szinte minden természettudomány közel áll a szívemhez, így nehezen tudtam közülük választani. A Semmelweis Egyetemen aztán rátaláltam egy fehérjeszerkezet-kutatással foglalkozó TDK- (tudományos diákköri – a szerk.) témára, amelyben például spektroszkópián alapuló módszereket kellett használnom, sok egyéb mellett. Ezután magától értetődő volt, hogy a TDK-témát mintegy folytatva, a PhD-kutatásaim is fehérjeszerkezet-kutatással foglalkoztak, vagyis továbbra is a biokémia és a biofizika határterületén kutattam. Miután ledoktoráltam, adódott egy lehetőség, és átvehettem a Semmelweis Egyetemen működő izotóplabor vezetését, amelyet munkatársaimmal együtt átalakítottunk képkalkotó laborrá. Így érkeztem a röntgen közelébe.

– Mivel foglalkozik a labor?

– A labor mostanra Közép-Európa egyik legnagyobb kvantitatív képkalkotó műhelyévé fejlődött. A labor egyik célja, hogy rendelkezésre álljanak mindazok a képkalkotó modalitások, amelyeket az orvostudomány különféle ágaiban használnak, és amelyeket így klinikai és kísérleti célokra is alkalmazhatunk. Fontos célkitűzésünk, hogy a kutatási eredményeink könnyen átfordíthatók legyenek, vagyis egyszerűen át tudjuk vinni őket a klinikumba. A labor tökéletesen alkalmassá vált arra, hogy ha a klinikus orvosok fejében egy új terápia ötlete merült fel, akkor azt azonnal élő állatokon tudjuk tesztelni. Ma már a gyógyszerkutatásban nagyon fontos szerepet játszik a preklinikai képkalkotás, amelynek célja,

hogy csökkentse a kísérleti állatok szükséges számát. A képkalkotó eljárások és a megfelelő statisztikai módszerek segítségével nem kell ezerszámra használni a kísérleti állatokat, mivel sokkal kevesebb egyed vizsgálatával is statisztikailag ugyanannyira erős eredményeket kaphatunk. A labor lehetőséget biztosított arra, hogy akár egyetemi, akár külső partner keres meg minket, el tudjuk végezni az általa igényelt képkalkotó vizsgálatokat, például egy új gyógyszer-molekulával kapcsolatban.

– Mi szükséges ahhoz, hogy egy preklinikai képkalkotó labor igazán hatékony legyen manapság?

– Számos különböző állattörzssel és a legkülönbözőbb képkalkotó modalitásokkal rendelkezünk. Megvannak a szükséges hordozómolekuláink, hiszen a molekuláris képkalkotáshoz izotópra és molekulára is szükség van, előbbieket használatához engedélyre van szükség, utóbbiakat pedig szintetizálni kell, vagyis egy jól működő labornak rengeteg feltételnek meg kell felelnie. Olyan izotópokkal is tudunk dolgozni, amelyek sehol máshol nem érhetők el Magyarországon. Saját magunk fejlesztjük az alkalmazott képkalkotó módszereket, ha speciális problémával állunk szemben, majd a végén interpretációt adunk az orvosnak a vizsgált molekuláról. „Felturbózott radiológiának” hívom a munkánkat, mert a szokványos radiológiai felvételeket általában ránézésre értékeli az orvosok, mi viszont matematikai módszereket használunk az interpretációhoz.

– Ezek voltak tehát az alapok, ahonnan a saját radiológiai fejlesztéseik kiindultak. Hogyan tudtak továbblépni?

– A labornak három célja volt. Az egyik az oktatásban való részvétel, így rengeteg TDK- és PhD-munkához biztosítottunk tudományos és infrastrukturális háttérrel. De ugyanilyen fontos volt, hogy élvonalbeli kutatólaborként működünk, illetve legyenek olyan ötleteink, amelyeket



Szigeti Krisztián

nagyon könnyen át lehet fordítani a betegellátásba. Ez utóbbi célhoz kapcsolódóan egyszer egy biofizikus kollégámmal, Osváth Szabolccsal, a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet főmunkatársával elkezdtünk azon gondolkodni, hogy hogyan lehetne kifejleszteni egy olyan új képalkotó eljárást, ami a mozgó és mozdulatlan dolgokat is láthatóvá teszi. Itt térünk vissza a röntgenhez. Amikor ugyanis Conrad Röntgen kifejlesztette a róla elnevezett képalkotó eljárást, akkor az az élő szervezet egy pillanatképét tudta rögzíteni. Csakhogy némi túlzással egy halottnak is ugyanilyen a röntgenképe, vagyis éppen a lényeg, az élő rendszer

tudományos és diagnosztikus problémára. Én nem értek egyet ezzel, annak ellenére sem, hogy én is jó módszernek tartom az MR-t, nagyon sokat fejlődött az utóbbi években is, és hatalmas potenciál van még benne. Ugyanakkor az MR-rel teljesen elképzelhetetlen, hogy femtomólos mennyiségben megtaláljunk egy gyógyszerhatóanyagot a szervezetben, hiszen a módszer érzékenysége ennél hat-kilenc nagyságrenddel rosszabb. De általánosságban is elmondható, hogy hatalmas különbségek vannak a modalitások között. Ettől függetlenül való igaz, hogy a röntgent számos helyről kiszorította az MR, de az intervenciós felvételek készítésekor, amikor

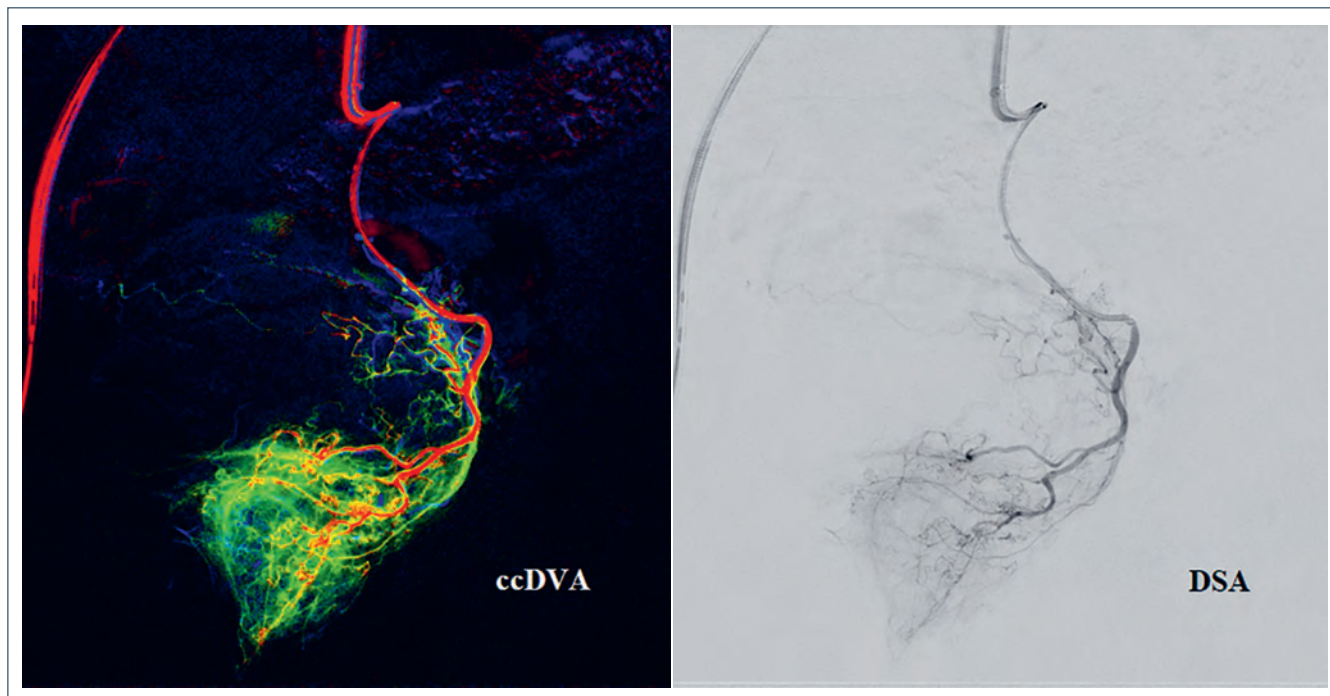
mozgása nem érhető tetten a hagyományos röntgenfelvételen.

– *Hogyan tudták mégis elérni, hogy a röntgenfelvétel mozgási információt is tartalmazzon?*

– Tudtuk, hogy keresnünk kell egy olyan matematikai módszert, amely megmutatja az élő rendszert, működés közben. Ez a matematikai módszer képezi a fejlesztéseink alapját, és a kutatásunk mára eljutott oda, hogy céget alapíthattunk a létrehozott eszközök hasznosítására és értékesítésére. Ez a Kinepict Kft., amely röntgenalapú intervenciós radiológiai megoldásokat fejleszt.

– *Nem szorítják ki a röntgent a klinikumból, illetve a kutatásból a modernebb képalkotó eljárások, az MRI, a CT, a PET és társaik? A röntgenre sokan lekicsinylően gondolnak, mint valamiféle archaikus eszközre.*

– Egyelőre nem gondolom, hogy a közeljövőben eltűnne a röntgen (természetesen a távoli jövőben bármi előfordulhat), de tulajdonképpen a CT is röntgenalapú. Minden képalkotó módszernek vannak előnyei és hátrányai is, de természetesen a kutatók is elfogultak kissé az általuk használt eljárás irányába. Aki MR-rel dolgozik, az a legtöbbször azon a véleményen van, hogy az MR lesz a megoldás minden



Prosztata angiográfiai képe (ccDVA a Kinect, míg a DSA a szokványos kép, prof. Thomas Vogl, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Németország)

műteni kell a sugár alatt, ott az MR szóba sem jöhet.

– *Miért egyeduralkodó a röntgen az intervenció radiológiában?*

– Mert még csak hasonlóan gyors és nagy felbontású modalitás sem létezik. Hiszen műtét közben szó szerint valós időben kell a képernyőn látni, hogy mi történik a szervezet belsejében. Természetesen folynak ilyen irányú fejlesztések más képalkotó eljárásokkal is, de még hosszú időnek kell eltelnie, mire azok alkalmassá válnak a műtét közbeni alkalmazásra, leginkább arra, hogy az élő képük alapján tudja a beavatkozást végző orvos irányítani a műveletet.

– *Visszont a röntgennek is vannak hátrányai. Legfőképpen az, hogy a röntgensugárzás ionizáló sugárzás, vagyis terhelést jelent mind a betegre, mind az orvosra. Hogyan lehet e problémát csökkenteni vagy akár kiküszöbölni?*

– Pontosan ez a terhelés volt a cég fejlesztéseinek egyik motivációja. Az Észak-amerikai Radiológiai Társaság által kiadott *Radiology* című folyóirat a legnívósabb radiológiai szakfolyóirat. Két évvel ezelőtt jelent meg ebben egy cikk arról, hogy hogyan változik a sugárterhelés a nagy készülégyártók fejlesztései révén. A tanulmány megállapításai szerint a nagy gyártók tíz év alatt harminc százalékkal tudják csökkenteni az embereket érő globális sugárterhelést. Ahogy

telnek az évtizedek, e terheléscsökkenés kumulatíván igen jelentőssé válhat. Ugyanakkor lehet ennél sokkal drasztikusabban is csökkenteni a sugárterhelést, még hozzá nem a hardver, hanem a szoftver fejlesztésével. Mi arra jöttünk rá, hogy ha hatékonyabb matematikai algoritmusokat használunk a felvételek feldolgozására, akkor egy lépésben akár kilencven százalékkal is csökkenthetjük az intervenció radiológiai vizsgálat közben fellépő sugárterhelést. A konvencionális eszközfejlesztés harminc év alatt ér el ekkora eredményt. Jelenleg már vannak publikált eredményeink a hetven százalékos terheléscsökkenésről, amit alig néhány év alatt értünk el, miközben a nagy gyártók, például a Siemens, a GE vagy a Philips húsz év fejlesztései révén jutottak ezzel összemérhető eredményekre. Már ez is hatalmas lépés volt, de vannak olyan indikációk, ahol már most is kilencven százalékkal tudjuk csökkenteni a terhelést.

– *Nemcsak a beteget éri sugárterhelés a beavatkozás közben, de az egészségügyi ellátószemélyzetet is. Mennyire lehet ezt a problémát kivédeni, és milyen komoly nehézséget okoz ez napjainkban?*

– Való igaz: a beteg egyszer vagy legalábbis ritkán vesz részt ilyen beavatkozásban, miközben az orvos egész nap benn áll a műtőben. Napi nyolc óra a röntgensugárzás közepette teljesen másfajta terhelést jelent, mint egyszer húsz-har-

minc perc. Természetesen vannak veszélyt csökkentő védelmi rendszerek: ólomszemüveg, ólomkötény, ólmos plexifal, de ezek tökéletes védelmet nem képesek nyújtani. A műtő orvos kezét például rendszeresen éri sugárzás. Szerencsére ma már nagyságrendekkel kevesebb egészségkárosodás éri a radiológusokat, mint mondjuk száz évvel ezelőtt, de a sugárzási károsodást nem lehetett nullára csökkenteni. Önmagában a nehéz ólomkötény használata is kockázatokat rejt, például sok radiológus szenved gerincbántalmaktól. Ebből látszik, hogy mennyivel jobb a mi megközelítésünk, amikor a jobb feldolgozó-algoritmusoknak köszönhetően úgy csökkenthető hetven-kilencven százalékkal a sugárzás intenzitása, hogy ettől nem romlik a felvétel minősége.

– *Önök csak a feldolgozás algoritmusait fejlesztik, vagy magát a készüléket is modernizálják?*

– A röntgenkészülékek piacán általános trend, hogy a régi berendezésekben lévő analóg detektorokat digitálisra cserélik. Ez szinte magától értetődő lépés volt, hiszen az egész életünk digitalizálódik, és ezen eszközök sokkal érzékenyebbek, nagyobb a felbontásuk, könnyebb őket fejleszteni. Csakhogy a gép működését meghatározó alapszoftvert nem cserélték le, pedig a digitális detektor sokkal többre lenne képes megfelelő algoritmustámogatás esetén, mint az analóg detektor. Innen jött az ötletünk, hogy használjuk ki a digitális detektorokban rejlő lehetőséget, és e célra alkottuk meg a saját matematikai módszerünket, amit digital variance angiography-nak (DVA-nak) hívunk. Ez egy statisztikai módszer, ami kihasználja a digitalizáció nyújtotta előnyöket. Vagyis a mi megoldásunk pusztán szoftveres, a digitális detektorral rendelkező röntgenberendezésben mindenféle hardverfejlesztés nélkül alkalmazható.

– *Az intervenciós radiológia legismertebb alkalmazási területe az angiográfia, amikor az erek lefutása, illetve a bennük a beavatkozás közben zajló történések vannak a fókuszban. Van-e más felhasználási területe is e képalkotó eljárásnak?*

– Az intervenció nagy ütemben fejlődik a legkülönbözőbb kórképek kezelésében, hiszen nagy előnye, hogy segítségével a beavatkozásokat a szervezet felnyitása nélkül tudják elvégezni az orvosok. Ahogy ön is említette, ennek leggyakrabban a szív- és érrendszeri betegségek kezelésében veszik hasznát a klinikumban, ide tartozik a stroke-ellátás, a szívkatéterezés, az elhízás és a diabetes okozta alsó végtagi vérellátási problémák kezelése. Itt jegyzem meg, hogy az intervenciós radiológia által támogatott beavatkozások sok esetben az amputációra ítélt végta-

gokat is megmenthetnék, Magyarország mégis a világ vezető amputáló országai közé tartozik. De az intervenciós radiológia nagyon fontos alkalmazási területe az onkológia, például a prostata- és májrák, illetve a myoma kezelése. Vagyis az intervenciós radiológia egyre szélesebb körben használt módszer, hiszen nagyon sok, jelentős műtétet igénylő beavatkozást tudunk kiváltani e minimálisan invazív beavatkozás segítségével. Ráadásul nem szabad elfelejtenünk, hogy e módszer egyszerre nyújt diagnosztikus információkat, és van közvetlen szerepe a terápiában is.

– *Mekkora esélyei vannak egy olyan viszonylag kis cégnek, mint az önöké, a nagy és közismert elektronikai gyártók uralta orvosberendezési piacon?*

– Az orvostechonikai eszközök fejlesztésének piaca nagyon a bizalmon alapul. A konferenciákon, ahol kiállítottuk a termékeinket, ahhoz is évek kellettek, míg a résztvevők eléggé megszoktak bennünket ahhoz, hogy odajöjjenek a standunkhoz tüzetesebben is megnézni, hogy mivel foglalkozunk. Az orvosok lassan váltanak, nagyon nehezen hajlandók olyan új eljárások használatát egyáltalán megfontolni, amelyeket a műtét közben kell alkalmazniuk. Ez bizonyos szempontból érthető is, hiszen ez egy manuális munka, és műtét közben nincs idő arra, hogy bármilyen bizonytalanság alakuljon ki egy új eljárás miatt. Bár a mi szoftverünk fejlesztésekor alapvető szempont, hogy annak használata minél inkább felhasználóbarát legyen, de természetesen meg kell tanulnia a használatát. Mindezek miatt az intervenciós radiológia nagyon nehéz terep az eszközfejlesztés szempontjából.

– *Milyen jövőt jósol a röntgentechonológiának általában, illetve az intervenciós radiológiának?*

– Az intervenció biztos egyre inkább előtérbe fog kerülni, hiszen a nagyműtétek szinte minden problémáját kiküszöböli. Sokkal egyszerűbb a betegre nézve, kisebb a mellékhatások, szövődmények kockázata, miközben a beteg utókezelése olcsóbb a társadalombiztosítás számára is (hiszen sokkal gyorsabban felgyógyulnak a páciensek, és a ritkább komplikációk is kezelési költségeket takarítanak meg). Úgy gondolom, hogy a jövőben egyre több orvosi feladatot vesznek át a robotok a műtétek közben is. A robotoknak még van hová fejlődniük, de már most is könnyedén lehet velük pozicionálni, és bizonyos részfeladatokat átvehetnek az orvostól, segítve ezzel az ő munkáját. De ahhoz, hogy a robot igazán akkurátus munkát tudjon végezni, nagyon pontos képekre van szükség. Így az intervenciós radiológia nélkül a robotsebészet

sem lesz képes megfelelni a vele szemben támasztott elvárásoknak.

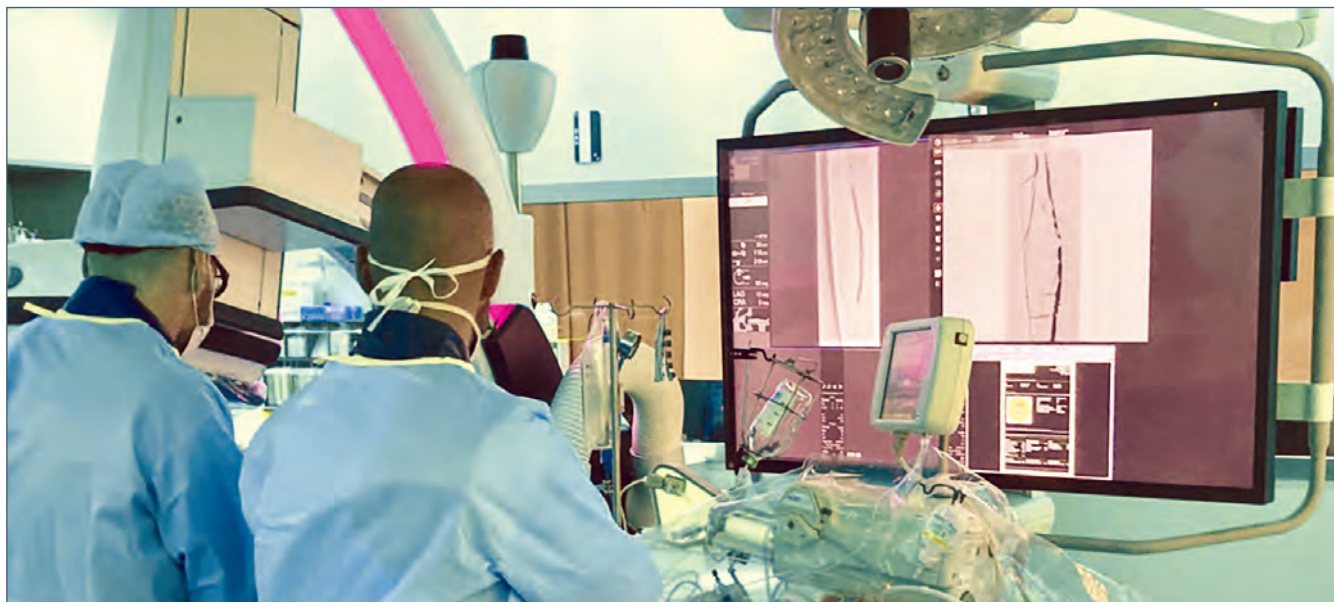
– *A robotok orvosi alkalmazásával részben összefügg a mesterséges intelligencián alapuló módszerek beépítése az orvoslásba, mind a diagnosztika, mind a terápiás beavatkozások terén. Ön szerint milyen távlatok látszanak e fejlett informatikai módszerek orvosi alkalmazása előtt, és a jövőt vajon a technológiai fejlődés vagy az orvosok fogadókészsége fogja-e meghatározni?*

– A mesterséges intelligenciával szembeni ellenérvként gyakran felvetik a sérülékeny adatbiztonságot. Az egészségügyi intézmények féltőn óvják a saját betegadataikat, ezért bizalmatlanok azzal az elképzeléssel szemben, hogy elküldik az adatokat a felhőbe, amelyeken egy távoli számítógép valamilyen elemzést végez, majd visszaküldi nekik az eredményeket. Az aggodalmak dacára a nagy gyártók egyértelműen ebbe az irányba haladnak, és biztos az Európai

Unió jogszabályi kereteit is az újonnan létrejött igényekhez és kockázatokhoz fogják igazítani. Sokan arra számítanak, hogy a mesterséges intelligencia egy idő után ki fogja váltani az orvost. Én ebben nem hiszek. Lesznek területek, ahol hatékonyabb lesz a mesterséges intelligencia, például a rutin szűrővizsgálatok terén. Egy magyar alapítókkal rendelkező cég például mamográfiái leleteket elemző mesterségesintelligencia-algoritmusokat fejleszt. Ez szerintem nagyon hasznos, hiszen az orvos az ügyelethez tizedik órájában már nem képes olyan hatékonysággal dolgozni, mint teljesen kipihenten, és ilyenkor bizony jól jön az algoritmus figyelmeztetése egy elváltozásról. De az orvos nem válik feleslegessé, kéz a kézben együtt fog dolgozni a komputerrel.

Az interjút készítette:
Kovács Sándor

A fotó a Semmelweis Egyetemen, a rendszer működése közben készült, a monitoron bal oldalon a GE képe, jobb oldalon a Kinepict képe látható





Az utazás filozófiája tébécés tükörben

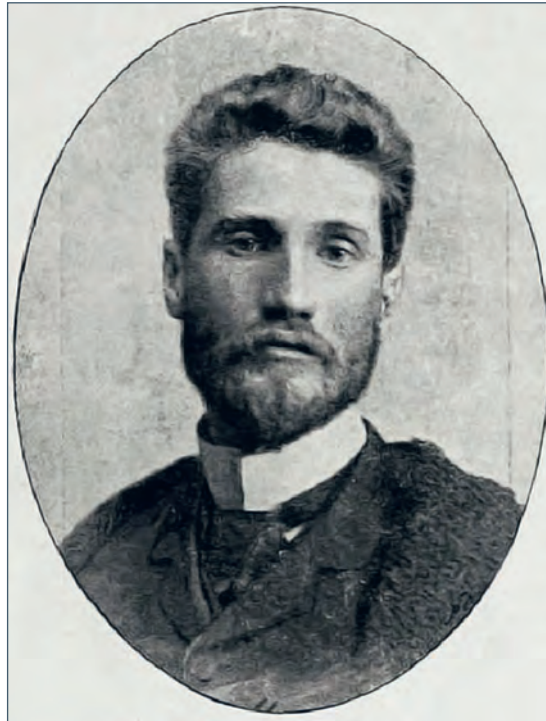
Szabó Katalin

„Ismét bucsúzás, ismét felidézése egy elmúlt ifjú élet foszlányainak a koporsó előtt... Isteni melanholiával, örökös fájdalommal, végtelen jószággal volt tele ez a lélek... S íme, Justh Zsigmond hosszú, kínos évek szenvedései és hiú reménysei után most a halál áldozatává lett... Justh Zsigmonddal először Cannesban találkoztam és sohasem fogom elfelejteni azt a rezignált, beteges Krisztusfőt, amely nem ringatja csalódásban magát a holnap felől, amely el van készülve a halálra... Emlékszem hosszú finom kezének kísértetfehérségére... Lassan, a tüdőbeteg szaggatottságával beszélt; ok nélkül haragra gyűlt, izgatott volt és exaltációba esett, mihelyt az egyik vagy másik eszménye szóba jött, valamely szentimentális művet olvasott, zenét hallott vagy drága hazája jutott eszébe, az a Magyarország, amely annyi nagy és nemes gondolatra inspirálta.”

A fenti sorokat René Maizeroy (1856–1918) francia író írta nekrológiájában, a *Gil Blas* című lap egyik számában. Szavai nyomán felsejlik előttünk Justh Zsigmond (1863–1894) író alakja, a tüdőbetegség legjellemzőbb tüneteivel, a tüdőbetegek legjellemzőbb sorsával, életútjával abból a korból, amikor még csak körvonalazódott, milyen betegség is a tbc, és csak erőtlen kísérletek születtek arra, hogyan is lehetne ezt a betegséget meggyógyítani.

Néhány szóban a tbc-ről

A tuberkulózis évezredek óta az emberiséggel együtt élő betegség. Mivel lassan fejlődik ki, sokáig nem is gondoltak rá fertőző kórként, pedig időnként járványszerűen ütötte fel a fejét egy-egy régióban. A 18–19. században Európa nyugati tájain szedte nagy tömegben áldozatait. Az iparosodás és a zsúfolt városok kialakulása a 19. század végén és a 20. század elején vált jellemzővé Európa keleti országaira, így ide némi fáziskéséssel érkezett ez a betegség hullám is. Ekkor lett ennek a régióknak egyik vezető halál-ot adó népbetegségévé a tuberkulózis; hazánkban a statisztikák szerint az 1880-as évek-



Justh Zsigmond 1890 körül

ben nyolcvan tbc-s halálozás jutott tízezer emberre. A tuberkulózis cseppfertőzéssel terjed leghatékonyabban, és bár a fertőzés bélen és bőrön keresztül is átkerülhet a másik emberre – így például a tbc-s édesanyák szoptatás útján is megfertőzhetik gyermeküket –, a tbc máig legelterjedtebb formája a tüdőtuberkulózis.

Egyes tudósok Európában – elsősorban Itáliában – már a 15. századtól kezdődően sejtették, hogy a tuberkulózis fertőző betegség lehet. Hermann Klencke (1813–1881) a 19. század elején végzett állatkísérleteket a betegség fertőző mivoltának bizonyítására, de tanai feledésbe merültek. Jean-Antoine Villemin (1827–1892) volt az, aki állatkísérletek segítségével bizonyította a tuberkulózis fertőző jellegét. Villemin 1865-ben nyújtotta be dolgozatát a párizsi akadémia számára. Állatkísérleteiből kiderült, hogy a tuberkulózis specifikus megbetegedés, kórokozója oltható. Mindebből azt a következtetést vont le, hogy a megbetegedés fertőző. 1868-ban megjelent összefoglaló munkája az „Etudes sur la tuberculose”, melyben beszámol a köpettel tett kísérleteiről is. Tanai azért nem arattak osztatlan sikert, mert az elméletét makroszkópos anatómiai-patológiai megfigyelései mellett nem támasztotta alá mikroszkópos kísérletekkel. 1882. március 24. fordulópontot jelentett a tuberkulózis elleni küzdelemben, ugyanis ezen a napon jelentette be Robert Koch (1843–1910) a berlini

élettani társaság ülésén, hogy megtalálta a tuberkulózis kórokozóját, a *Mycobacterium tuberculosis*-t. A korabeli visszaemlékezések szerint olyan határozottan és olyan megdönthetetlen bizonyítékok alapján tárta felfedezését a hallgatóság elé, hogy a megilletődés miatt az előadások után szokásos vitát senki nem merte megkezdeni. Az előadás 1882. április 20-án jelent meg „Über die Aetiologie der Tuberculose” címmel a *Berliner Klinische Wochenschrift* hasábjain. A nagy jelentőségű eseményről az *Orvosi Hetilap* 1882. május 14-i számában egy rövid közleményben számolt be. A következőket írják: „Koch e microorganizmusokat a gümőkre nézve jellemzőnek tartja, s megkülönbözteti a mozgó coccoctól és bacteriumoctól, melyeket más szerzők a gümőkben találtak... Ezek erős nagyítás alatt minden kikészítés nélkül is szemlélhetők, igen jól láthatók azonban akkor, ha a szövetek először methylinkék borszeszes, égvényes oldatával, s aztán vesuvinnal kezeltetnek.”

A Koch által felfedezett mikroorganizmus a *Mycobacterium tuberculosis*. Aerob, Gram-pozitív baktérium, pálcikás felépítésű erősen saválló,



Mycobacterium tuberculosis. Mergel Ödön mikrofotója a *tbc* kórokozójáról. Magyarország 1894. MNM – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár

Miliáris tuberkulózis. Gissel und Schmidt: *Die Lungentuberkulose* (Lipscse, 1933), MNM – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár



más kórokozókhoz viszonyítva lassan, 15–20 óránként osztódik. Rendkívül ellenálló, így számos fertőtlenítőszer hatástalan ellene. Nedves helyen érzi jól magát, de ellenálló képességét mutatja, hogy szárazon, hetek után is képes fertőzni. Koch alvasztott ló-, vagy bikavérsavós táptalajon tenyésztette ki a baktériumot, de száraz táptalajokon is nő. A Koch-féle bacilusnak megkülönböztetik a humán, azaz emberi és a bovin, azaz állati eredetű alfaját. Ez utóbbi a főként gyermekkorban fellépő *tbc*-s bélfertőzések okozója volt. A baktériumot úgynevezett Ziehl-Neelsen-festéssel teszik jól láthatóvá a köpetben. A festés lényege, hogy a mintát először fukszinnal festik, sósavas és etanolos kezelés után csupán a saválló baktériumok maradnak hátra, melyeket metilkékkkel tesznek láthatóvá. Koch felfedezéséért 1905-ben orvosi Nobel-díjban részesült.

Kísérletek a gyógyulásra

A *tbc* gyógyítása évezredekken keresztül a tüneti kezelésben merült ki, mígnem a betegek megfigyelésének eredményeként megállapították, hogy a sanatóriumi kezelés és az utazás, klímaváltozás gyógyulási lehetőséget jelenthet a tüdőbetegek számára. Már a 19. század elején is kísérleteztek olyan intézmények létesítésével, melyekben tüdőbetegeket ápoltak, azonban a század közepén vetődött csak fel a gondolat, hogy a



Koch berlini laboratóriuma. Vasárnapi Ujság Füzetek, 1890. 8. füzet. MNM – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár

gümőkór megfelelő körülmények között, időben megkezdett terápia mellett akár gyógyítható is lehet. A feltételezés egyik fő hangoztatója Johannes Müller (1801–1858) volt. Hermann Brehmer (1826–1889) német orvos 1855-ben, Görbersdorfban építette meg az első, kifejezetten tuberkulózisban szenvedő betegeket gyógyító szanatóriumát. A szanatóriumban magaslati levegőn, megfelelő higiénés körülmények között és erősítő étkeztetés mellett kezelte a betegeket. Az így kezelt betegek jó eséllyel gyógyulhattak. Hosszú időnek kellett eltelnie, míg a tudományos világ elismerte Brehmer eredményeit.

A magyar orvosokra igen nagy hatással volt Ernst von Leyden (1832–1910) német professzor előadása 1894-ben a budapesti Nemzetközi Demográfiai Orvoskongresszuson. Ekkor fogalmazódott meg a gondolat, hogy Magyarországon is szükséges a szegény betegek ellátására szanatóriumokat létrehozni. Az előkészületeket a Budapesti Szegénysorsú Tüdőbetegek Szanatórium Egyesülete kezdte meg, az egyesület megálmodója Korányi Frigyes (1828–1913) volt. Az Erzsébet szanatórium építési munkálatai 1900 októberében kezdődtek meg, az első betegeket már 1901 augusztusában fogadták, így a munkák erőltetett menetben folytak. Az intézmény első

igazgatója Okolicsányi-Kuthy Dezső (1869–1947) lett, aki az épület tervezésénél a külföldi útjain tapasztalt szakmai követelményeket, legmodernebb irányelveket is érvényesítette. Az Erzsébet szanatórium sikere után az országban sorra létesültek a szegény betegek számára létrehozott szanatóriumok, a megelőzést, de a gyógykezelést is szolgáló rendelőintézetek és a gyermekek számára létesített szanatóriumok, erdei iskolák is.

A tüdőtébécé egyes formáit már a 19. század végétől sikeresen tudták műtéti úton is gyógyítani, úgynevezett mesterséges pneumothorax technikával. Azonban a betegség leküzdésében az igazi áttörést a megelőző hálózat kiépítése, a vakcina és a hatékony gyógyszer, a streptomycin felfedezése jelentette.

Gyengéd kifinomultság – a betegség mint ideál

A tbc a 18. század végéig egyfajta rejtőzködő betegséggént élt együtt az emberiséggel. Ugyan már Hippokratész leírta a kór egyes jellemzőit, de még a sejtpatológia megalapítója, Rudolf Virchow (1821–1902) is kétféle betegségről beszélt a tbc kapcsán. Ebben a rejtőzködő időszakban legtöbbször alkati betegségnek tartották a



Dettweiler-féle köpöcsésze, a Blauer Heinrich, azaz a Kék Henrik. (Németország, 19–20. század fordulója). MNM – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár

tbc-t, és olyannyira nem értették a betegséget, hogy tulajdonképpen a kezdeti fázis tüneteiből a 18. század társadalma egész egyszerűen divatot csinált. Szépségideál lett a vékony, sápatag, szinte áttetsző bőrű, fáradékony ember, és a művészi lét velejárójaként, szinte előfeltételeként tekintettek ezekre a tünetekre. Pedig a gyengéd kifinomultság ezen jegyei mögött a tbc bújt meg.

Mivel az elmúlt századokban a lakosság jelentős része megfertőződött, így számos művész is áldozatul esett ennek a betegségnek. Közéjük tartozott Justh Zsigmond (1863–1894) is, az igen fiatalon elhunyt, tehetséges író, aki szinte gyermekkorától kezdve küzdött valamilyen betegséggel, míg meg nem jelentek nála a tbc egyértelmű jelei. Justh mintha nem akart volna foglalkozni a testén rágó kórral, így betegségéről igen keveset tudunk. Naplójában, leveleiben, időnként írásaiban csak foszlányokban sejlik fel egy-egy utalás a beteg ember küzdelmeire.

Justh kevésbé ismert alakja irodalmunknak, pedig egy rendkívül művelt, széles látókörű, kiváló hazai és nemzetközi kapcsolatokkal rendelkező, nagyon figyelemre méltó életművet maga mögött hagyó művészlőről van szó. Külföldön Párizs íróival tartott fenn bensőséges kapcsolatot, de ismerősi körébe tartoztak a művészvilág más elismert alakjai, így a kor egyik ikonikus színésznője, Sarah Bernhardt (1844–1923) is. Itthon a Feszty házaspár által fenntartott, a magyar közélet és művészvilág jeles alakjait soraiban tudó Feszty-szaloni gyakori vendége volt. Justh élete otthona, Budapest, Párizs és különböző – betegsége okán kényszerű – itá-

liai, francia, ázsiai és afrikai utazások négyyszögében zajlott. De annak ellenére, hogy lehetősége volt a világ megismerésére, a romantikus egzotikumot nem valamilyen délszaki szigeten, távoli országban találta meg, hanem gádorosi birtokán.

Justh és a betegség

Mint ahogyan ma is, a 19. században rendkívül nehéz volt tájékozódni az olyan betegségek terápiáját illetően, amiknek még nem volt kiforrott gyógyítási protokollja. Justh – a szerény rendelkezésre álló forrásból kivehetően – az utazásban, tehát a klímaváltozásban, a hidroterápiában és a homeopátiában látta a gyógyulását.

A kor szokásainak és az orvosi javaslatoknak megfelelően a tehetősebb tüdőbetegek vagy szanatóriumi kezelésre mentek, vagy pedig olyan helyekre utaztak, ahol elviselhető volt számukra a klíma. Justh szeretett utazni, ami betegségéből eredően gyakran kényszer volt. Mégis, betegsége ellenére is megpróbált ezekből az utazásokból profitálni. Érdekelték az új tájak, emberek, kultúrák, a különböző országok történelme, az emberek életkörülményei. Tapasztalataiból, élményeiből és gyakran önmaga megfigyeléséből, hogylétének leírásából születtek a különböző lapokban megjelenő úti tárcái, cikkei. Az egyik útirajzának címe „Az utazás filozófiája”. Ez alatt a cím alatt jelentek meg Justh Zsigmond összegyűjtött, utazással kapcsolatos írásai. Igyekszik nem foglalkozni vele, mégis kirajzolódik belőlük az utazó beteg ember tragikus sorsa, hol saját, hol utastársai állapotának elbeszélésében. „Látom az egyiket, azt ki kibontakozik családjá ölelő karjai közül, elhagyja a nyugodt, boldog tűzhelyet, elvál hazájától, mindazon helyszínektől, amelyekhez énjének egy része is van kötve, és elindul... megy messze, messze tájakra, tavasz verőfényét, napsugarát, gyógyulást keresve. Látom az enyészetet szemén keresztül... Ajkain vércsepp... szemének kihalt a fénye, befel fordult a tekintete, a bejárt világ már nem bírja érdekelni... Érzy-e szegény utazó, hogy rálépett az enyészet útjára” – írja Justh egyik utastársáról *Modern utazók* című szösszenetében.

Leveleiben, naplójában igen ritkán panaszkodik, pedig utolsó éveit igencsak megkeserítette az elhatalmasodó kór. Aggházy Károly zeneszerzőnek (1855–1918) írja egyik, Tajnárol 1889. október 15-én kelt levelében, hogy a „krónikus catarrhus... elég rosszul viseli magát, éjjel alig alszom, borzasztó fuldokló köhögés, legtöbbször láz az éji társam, reggel felé pedig (én, aki azelőtt sohasem izzadtam) rémítő transzspiráció. Kicsit sok láz jött össze, mert a vérzésen s e catarrhuson kívül kis mértékben gyulladás is

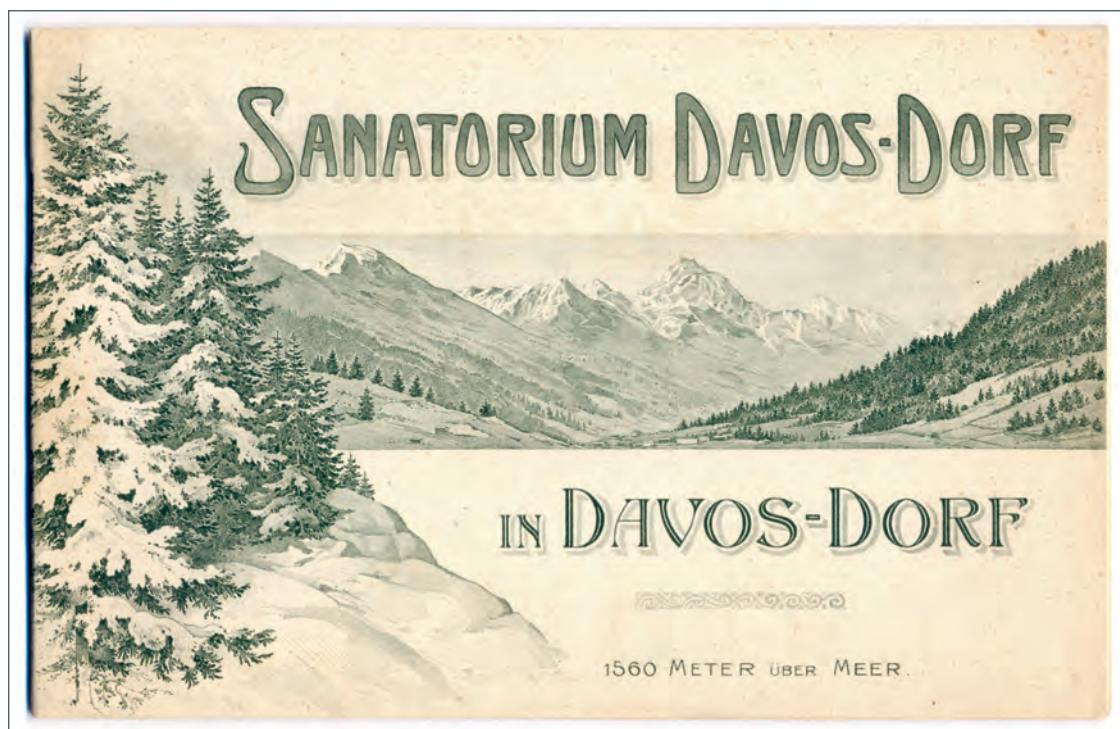
volt, meg a szívem sem viseli mostanában jól magát. Érzem az olajat fogyni. Látod, én, aki az életre sokat nem tartottam, sőt! most látom, hogy tán mégis [j'ai raté la partie]!” Egy későbbi, novemberi, Feszty Árpádnak (1856–1914) írt levélből kitéjük, hogy már Kairóban próbálja meg enyhíteni betegsége tüneteit, mindhiába. Leveleiben néhányszor Apáthy István (1863–1922) orvost is megkeresi a betegségével, beszámol tüneteiről, tanácsot kér tőle.

Néhány levélrészletből kiderül az is, hogy az utazáson, klímaváltozáson kívül miként próbált gyógyulni más módszerekkel. Egyik utolsó évében Czöbel Minkának (1855–1947) írt levelében arról számol be, hogy Hammersberg Árpád (1864–1916) tátralomnici fürdőorvos vízkúrával szerette volna gyógyítani, de amikor meglátta a homeopátiás szereket, leállította a kezelést, amiről egyébként utólag kiderült, hogy tökéletesen eredménytelen kezelési módszer tüdőbetegség esetén. „Kedves Barátnőm, bizony a vízkúra nem jól sikerült. Abba kellett hagynunk, már azért is, mert Hammersberg sehogy sem akarta, hogy mellette homeopata orvosságokat használjunk. Ez pedig kissé túl sok követelés, mert arról, hogy pár homeopata szer jót tett, s segített nékem, azt tudom, meg hogy a pakolás segít! Ennek eddig inkább az ellenkezőjéről vagyok, mármint az én esetemben bizonyos. Azt hiszem, ez a kúra kitűnő heveny akut bajoknál, de olyanoknál, mint

az enyém, amelynek lényegét nem tudja, mint ahogy a többi orvos nem tudja, kissé tisztázatlan. Ami megmutatta magát abban is, hogy a haspakolás egyik nap 40°, másik nap 39° lázt és vérhányásokat idézett elő. Egy nap majdnem tökéletesen eszmélet nélkül voltam, Kulkovszky csak ma vallja be, hogy aznap 40° volt a láz. Másnap jó Hammersberg meglátja a homeopata orvosságokat, meglehetősen brutálisan rátámad mamára (én olyan gyenge voltam, hogy biz még akkor is csak alig eszméltem), s aztán veszi kalapját, s elmegy. Engem meg otthagy a priznicekkel, otthagy a testemen, anélkül, hogy legalább tanácsokat adna, miként kell lassan abbahagyni a dolgot” – írta a barátnőjének Justh.

Barátai igencsak aggódtak érte. 1890-ben azonban minden tüdőbeteg számára felvillant a remény a gyógyulásra, ugyanis Koch bejelentette, megtalálta a tbc ellenszerét, felfedezte a tuberkulint. Ezt az eufórikus pillanatot örökíti meg Feszty Árpád levele, melyet 1890-ben írt Justhnak: „No te igazan peches ember vagy. Nagy örömdre szert tettél egy olyan betegségre a minek modernsége téged – teljes alakká tett örültél neki, hogy érdekes beteg vagy – mindenki sajnál – hát uramfia kapja magát egy bolond német és a te bajodat leszállítja a közönséges gyógyítható betegségek sorába – kitallál egy szert s azzal lerontja az egész gyógyíthatatlan érdekességet. [...] De hát komolyan kedves Zsigám

Davosi szanatórium prospektusa. Svájc, 20. század első fele. MNM – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár





Vízgyógyászati terem a debreceni Augusztá szanatóriumában. Emlékalbum. Magyarország, 20. század első fele. MNM – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum és Könyvtár

– olvasd el a mellékelt lapokat – Hát nem hatalmas fönséges találmány a Koché? Hiszen alig van család a ki valamely tagjáért, alig ember a ki valamely jó barátjáért ne remegne – a gyógyíthatlanak hitt tüdőbajok miatt – és most vége a remegésnek – menyit öröm mennyi élet menyit boldogság tér vissza erre az eddig nyomorú földre. Nekünk is két kedves barátunk van akikért eddig búultunk aggódtunk, s akiknek betegsége különben boldog helyzetünket sokszor megnyomorította – no most azok is meggyógyulnak Müller Kálmán már hozott abból a szerből egy zsákkal. Gyere haza te is kapsz belőle.”

Müller Kálmán (1849–1926) valóban járt Kochnál Berlinben, hogy a tuberkulinról tájékozódjon, és hozott is magával a szerből. Sajnos, a kezdeti lelkesedést felváltotta a szomorú belátás: Koch készítménye nem gyógyítja a tuberkulózist. Eleinte arról értekeztek, hogy az adagok állandó növelése mellett a betegek tünetei enyhülnek, de hamar kiderült, hogy a tuberkulin csupán a fertőződést jelzi, az oltás helyén csupán lokális tuberkulinreakció jön létre. Ennek nyomán a fertőzöttség bizonyítására később kidolgozták belőle a Pirquet- és a Mantoux-próbát.

Így Justhnak sem maradt más lehetősége, mint az állandó utazás, az olyan helyek felkeresése, ahol könnyebb a levegővétel, enyhébb a láz, és elviselhetőbb a köhögés. Így esett, hogy gyógyu-

lás híján 1894 őszét is Cannes-ban kellett tölteni. Azonban hiábavaló volt a klímaváltozás, a gondos ápolás, Justh Cannes-ban feladta a harcot. Fiatalon halt meg. Halálával a magyar művészvilág, a magyar irodalom, a közélet egy tehetséges, ígéretes író veszített személyében.

A szerző: orvostörténész, főmuzeológus, MNM – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum.

E-mail: szabokatalin@semmelweis.museum.hu

Ajánlott irodalom

Justh Zs. Az utazás filozófiája. Budapest: Kortárs Kiadó; 2013.
Feszty Árpád Justh Zsigmondnak. Az Országos Széchényi Könyvtár Kézirattára, Levelestár, 3.

René Maizeroy Justh Zsigmondról írt nekrológja a Gil Blasben. Pesti Napló, 1894.10.19. 289. szám.

Justh Zsigmond naplója és levelei. Budapest: Szépirodalmi Kiadó; 1977.

Rajnik P. A gümőkór 2300 éves története Hippokratés-től Koch Róbertig. Tuberkulózis Elleni Küzdelem, 5. évfolyam, 1941. 2., 3., 4., 7., 9., 10. szám.

Schuchart S. Robert Koch und die Geschichte der Tuberkulose. Deutsche Arzteblatt, 2017;11.

Kuthy D. Az Erzsébet szanatórium ismertetése. Orv Hetil 1902;11.

Az Orvosi Hetilap 1882-es számai.

Koch Róbert közleménye gümőkór ellenes szeréről. Orv Hetil 1891;3.

Kovács G. A tuberkulózisról másképpen. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2022.