

NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

Official Journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists
and the Hungarian Society of Cervical Pathology and Colposcopy

Editor-in-Chief: **Péter Bősze, M.D.** Editor: **Terézia Barabás**

CONTENTS

IN MEMORY	Professor István Gáti MD.	170
PRESIDENTIAL ADDRESS	Address of László Pálfalvi MD.	173
REVIEW ARTICLE	Novel drugs in treating endometriosis <i>Péter Balázs MD., Attila Mihályi MD., Péter Simsa MD., D'hooghe M. Thomas MD., Vilmos Fülöp MD.</i>	178
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	Diagnosis and therapy of urinary dysfunction (12) Conservative treatment of urinary incontinence <i>Péter Bősze MD.</i>	199
WORD FORMATION	How to write? <i>Mihály Berényi MD., Péter Bősze MD.</i>	207
NEWS	The work of MNOT	211

MEGEMLEKEZÉS

Prof. dr. Gáti István, az MTA rendes tagja

Prof. dr. Gáti István az MTA rendes tagja, Széchenyi díjas, a Magyar Nőorvos és a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának örökös tiszteletbeli elnöke, 2007. október 3-án váratlanul elhunyt.



Gáti István 1922-ben született Bonyhádon. Orvosegyetemi tanulmányait Pécsen végezte, itt szerzett diplomát és kezdte egyetemi pályafutását a PTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján. Fiatal orvosként is kitűnt a klinikum iránti érzékével, vonzódásával, amely mellett lehetősége volt bekapcsolódni az ott folyó, általánosan is elismert színvonalú tudományos munkába. Szorgalma, mindenki által becsült munkabírása, igényessége hamar megérdemelt tekintélyt szerzett munkatársai körében, és érthető, hogy csaknem három évtizedes ottléte alatt teljes körű egyetemi előmenetelt ért el.

Érdeklődött az akkor még éppen létrejövő szülészeti anaesthesiológiai módszerek iránt. Zürichben szerzett tapasztalásával megszervezte és irányította a szülészeti endokrinológiát, foglalkozott a női hormoneltérések értelmezésével (1965: kandidátusi értekezés a Sheehan-szindrómáról), alapvető munkássága volt a méhlepény élet- és kórtana (1975: doktori értekezés a humán placentáris laktogén jelentőségéről), de munkatársaival érintette lényegében a szakma számos más területét is. – Kezdetől fogva együtt működött a Kaáli Intézettel, amelynek hosszú idő óta tudományos igazgatója is volt.

1976-ban kinevezést nyert az Orvostovábbképző Intézet (később Orvostovábbképző Egyetem) Szülészeti Klinikájára, ahol igazgatói munkája mellett több ciklusban rektorhelyettesi feladatokat is betöltött. Elnöki megbízást kapott a Magyar Nőorvos Társaságban és a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságában, főigazgatója volt az Országos Szülészeti és Nőgyógyászati Intézetnek, elnöke a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégiumnak. Számos hazai és nemzetközi szaklap szerkesztője, szerkesztőbizottsági tagja. Munkatársaival együtt 400-nál több közleményt írtak, kilenc egyetemi tanárt, nyolc tudományok doktorát, 31 kandidátust és számos osztályvezető főorvost támogatott pályafutásuk alatt.

Személyes elismertségét számos kitüntetése jelzi (Kiváló orvos, Munka Érdemrend Arany Fokozata, Semmelweis Érem, Markovszky Díj, Pro Sanitate, a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztje, Széchenyi Díj stb.). Fellow ad Eundem a Royal College of Obstet. Gynecol. Díszdoktor a prágai Károly Egyetemen, tiszteletbeli tag a német, japán, grúz társaságokban, és természetesen nem utolsó sorban a SOTE emeritus professzora.



A feleségével lakásukban

1987 óta tagja volt a Magyar Tudományos Akadémiának, ahol a Tudományetikai Bizottság elnökeként is dolgozott.

Az említettekén túl külön kiemelés érdemel szeretetreméltó egyénisége, örök példamutatása, emberi tartása, mellyel az utolsó hétig jelen volt és támogatta anyaintézetét, valamint mindazokat, akik a legkülönbözőbb kérdésekkel fordultak hozzá. Gáti István professzor iskolateremtő egyéniség volt, s bár maradandót alkotott, pótolhatatlan űrt hagyott maga után.

Emlékét szeretettel őrizzük.

Prof. dr. Egyed Jenő

PROF. DR. GÁTI ISTVÁN AKADÉMIKUS ÚR TEMETÉSÉN ELHANGZOTT BESZÉD

„Senki sem különálló sziget; minden ember a kontinens egy része, a szárazföld egy darabja, ha egy göröngyöt mos el a tenger, Európa lesz kevesebb, éppúgy, mintha egy hegyfokot mosna el, ... minden halállal én leszek kevesebb, mert egy vagyok az emberiséggel; ezért hát sose kérdezd, kiért szól a harang: érted szól.” (John Donne)



A gyémántdiploma átvételekor

Két héttel ezelőtt a tenger nem egy göröngyöt mosott el Európából, hanem egy hegyfokot. Jelenlévők és a távol maradtok, egész Magyarország, mindannyian kevesebbek lettünk. Sokkal kevesebbek.

Talán a gyászoló család után, mi, akik Gáti István akadémikus úr tanítványainak, követőjének valljuk magunkat, és akiknek nevében számomra rendkívül nagy megtiszteltetés beszélni, mi érezzük mindezt a leginkább.

Szeretjük és tiszteljük Őt.

Szeretjük csodálatos embersége okán. Nekünk, akiknek megadatott, hogy munkatársai lehettünk, olyan embert ismerhettünk meg, aki nem ismert meghunyászkodást. Soha, semmilyen tüzetet nem kötött az élettel. Gyűlölte az elvtelenséget, a megalkuvást. Politikai vagy emberi félelmek nélkül, kíméletlenül őszinte ember volt. Soha nem adta fel humánus elveit. Pályafutása is ilyen, egyenes és töretlen.

Tiszteljük óriási tudása és életpályája okán. Több mint fél évszázados, 60 éves szülészeti-nőgyógyászati pályafutása alatt, halála napjáig, végig dolgozott. Energiái, kimeríthetetlennek tűntek. A huszadik századi hazai és nemzetközi szülészeti-nőgyógyászat legnagyobbjai közé tartozik. Amikor 1946-ban hivatását gyakorolni kezdte, hazánkban az anyai halálozást még tízezrelekekben, a csecsemőhalálozást százalékokban mérték. Halálakor, egy nagyságrenddel, tízszer kevesebb anyának és családnak kell átélnie azt a tragédiát, amit egy fiatal anya vagy gyermekének elvesztése jelent. Senki sem tagadhatja, hogy Gáti István akadémikus úrnak mindebben óriási, meghatározó

szerepe volt a XX. század második felében. Tanítványai, klinikaigazgató professzorokként, osztályvezető főorvosokként, hivatásunk vezető testületeinek tagjaiként vitték és viszik tovább szellemiségét. Tudományos teljesítményét szinte megszámlálhatatlan közleménye, előadása fémjelzi. Személyében, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagjaként, a szülészeti-nőgyógyászat tudománya is a legmagasabb tudományos szintre jutott. Munkássága nemzetközi elismertségét mutatja, hogy több ország szülész-nőgyógyász társaságának, hogy csak egyet emeljek ki, például, az Angol Királyi Szülészeti-Nőgyógyászati Társaságnak is tiszteletbeli tagjává választották.

Mint a XX. századi hazai és nemzetközi szülészeti-nőgyógyászat egyik meghatározó egyénisége, olyan iskolát teremtett, amelynek alapjait hozzá hasonló nagy szülész-nőgyógyászok építették fel. Az ő temploma kősziklára épült, évszázadokon át, tégláról téglára. A korszerű szülészeti-nőgyógyászat nagy, több száz éves építményébe, Gáti akadémikus úr az építők legjelesebbjei közé tartozik. Ezt a templomot az éppen divatos ötleteknek hódoló, reformista elképzelések keltette futó záporok nem hordják el.

Én nem búcsúzni jöttem Gáti István akadémikus úrtól, hanem tiszteletemet tenni a saját, valamint tanítványai, és ha megengedik, az egész magyar szülész-nőgyógyász társadalom nevében. Nem búcsúzni jöttem, mert bár az utóbbi két hétben kedd és csütörtök délelőttöként nem tölti be a szobámat az ő energikus egyénisége az ő testi valóságában, azért ő ott van. Ő nem az a fajta ember, aki csak úgy távozik az élők sorából.

Isten kegyelméből tovább dolgozik ebben a világban. Akik úgy érzik, hogy Gáti István akadémikus úr utódai, szellemi örökösei, bizony nincsenek könnyű helyzetben. Mert a mérce igen magas, és a mi, erkölcsileg egyre mélyebbre süllyedő talajú világunkban egyre magasabbnak látszik. Úgy érzem azonban, hogy itt és most kell megígérnem, hogy megpróbáljuk továbbvinni azt az erkölcsi-csiséget, hivatásbeli elkötelezettséget, amelyet Gáti akadémikus-tól tanultunk, örököltünk. Tisztelt Akadémikus Úr! Köszönjük.

Nyugodjék Békében Isten áldásával! Amen.

Dr. Török Miklós



Jelenlegi utódjával, a hajdani klinikáját vezető Dr. Török Miklóssal

Értünk szól a harang, mi lettünk kevesebbek. Ám az „élet él és élni akar” írta Ady Endre, s Professzor Úr, Te ezt is tökéletesen tudtad, tettél is érte: alkotásod, iskolád, orvosi tevékenységed tovább él, és nemcsak azoknak ezreiben, akik Neked köszönhetik, hogy betegségeiket, szülési szövődményeiket túléltek, de mindnyájunkban: tanítványaidban, munkatársaidban, betegeidben és a férjekben, a gyermekekben, az egész magyarságban.

Mindig tanítótál, példát mutattál, s mint valós nagyság: szerényen, félszavakkal, mozdulatokkal igazítottad hibáinkat, botladozásainkat, vigyázva, nehogy kellemetlenül érezzük magunkat. Ezt is tudtad. Jól emlékszem: a szülészobában fogóműtétet végeztem, amikor vagy húsz orvos kíséretében bejöttél, s rögtön észrevetted, hogy bajlódom. Közelebb kerültél a hátam mögé, észrevétlen kicsit megnyomtad a könyökömet, s minden megoldódott. Nem mondtad, hogy „beljebb a kezét”, csak segítettél, úgy hogy senki ne vegye észre. Hogy ez így volt, én tudtam csupán, s a fogóműtéttel sem erőlködtem soha többé.

Az életed a szakmád volt, hajnaltól késő estig dolgoztál a klinikán, s éjjel sem tudtak úgy hívni szüléshez, hogy azonnal ne lettél volna ott. A szülészkedés egy életforma, ugrásra készen éjjel-nappal, kieresztés pedig soha. A babák születnek, s nem kérdik, hogy alkalmas-e az időpont a szülésnek, de mikor felsírnak, nyitogatják a szemüket Rád, mindent elfelejtesz. Csodát

műveltél: életet segítettél a világra. Ez a pálya nagyon göröngyös, mindenről lemondást követel, viszont csodás. Még játszom a gondolattal, hogy jó lenne a szülészet-életformának szobrot állítani, mindenekelőtt a jövő szülésznezmedékének példaként, azt azonban már tudom, hogy ezt a szobrot Rólad kell megmintázni: az életed a szülészeti hivatásnak is megtestesítője volt.

Kegyelt a sors, hisz sokat beszélgethettem veled, s nemcsak a szakmáról. Váltig töprengtem, honnan óriási energiád, töretlen lendületed, a mindig csak segíteni akarásod. A válasz pedig egyszerű volt: nem ismertél félelmet, hittél abban, amit tettél. Tudatosan vagy génjeidről kódolva indultál utadon, s buktató nélkül jártad végig.

Gyászjelentéseden ezt olvastam:

„Az utamat megfutottam,
a hitemet megtartottam [...]”

Igen, ez így volt.

Tisztelt Professzor Úr! „Az él és élni akar”, s mi tanítványaid születtünk arra, hogy az „akar-t” segítsük, s meg is tesszük. Tehetjük is, hiszen egy kicsit azt is ellestük Tőled, hogy félelem nélkül tegyük, amiben hiszünk. Köszönet érte.

Bősze Péter

ELNÖKI KÖSZÖNTŐ

Dr. Pálfalvi László köszöntője



A Magyar Nőgyógyász Onkológus Társaság most tisztségbe lépett elnökeként szeretettel köszöntöm a társaság minden tagját és a Nőgyógyászati Onkológia valamennyi olvasóját.

Nehéz időket élünk, nem csak a nőgyógyászati onkológiai betegek ellátásában. Az egészségügy átalakításának, átalakulásának kellős közepén még a változások

pontos irányát sem tudjuk. A napi nehézségek ellenére, egy olyan sikeres kongresszus, mint amilyen a november elején, Nyíregyházán tartott MNOT hatodik kongresszusa volt, azt bizonyítja, hogy a társaságunkra szükség és széleskörű igény van. Ezúton szeretném még egyszer megköszönni a szervezők áldozatos munkáját.

Az eljövendő négy esztendőben mindent el fogok követni, hogy bővüljön a társaság taglétszáma. Hosszú távú cél, hogy idővel a társaság tagja legyen valamennyi, a nőgyógyászati onkológia iránt érdeklődő kolléga. Szeretném szorosabbra fűzni a kapcsó-

latot a többi, a méhnyak betegségeivel és az egész nőgyógyászati onkológiával foglalkozó társasággal és szekcióval, ezáltal tovább emelve összeföveteleink tudományos színvonalát.

A társaság vezetőségével egyetértésben szeretném fenntartani az utóbbi években kialakult működési rendet, szokást, hogy egyik évben tudományos kongresszust, a másik évben pedig továbbképző tanfolyamot tartsunk. Hosszú távon pedig szeretném, ha meghonosodna a többek által felvetett igény, hogy Magyarországon is a nőgyógyászati onkológia művelése valamilyen képzéshez, később esetleg szakvizsgához legyen kötve.

Végezetül szeretném, ha továbbra is fennmaradna a társaság lapja. Ezúton felhívom valamennyi, a lapot forgató kollegát, hogy támogassák a folyóiratunkat, népszerűsítsék, idézzék, és minél több közleményt küldjenek.

Sikeres következő négy esztendőt kívánok valamennyi olvasónak, mind a napi gyógyításban, mind a tudományos munkában.

Üdvözlettel
Dr. Pálfalvi László

SZERKESZTŐSÉGI FELHÍVÁS

Kedves Orvostársak!

Az egészségügy felett tornyosuló felhők miatt sokan kényszerülnek munkahelyük elhagyására, állásváltogatására. Szeretnénk, ha a Nőgyógyászati Onkológiát ők is változatlanul megkapnák; a folytonosságot kár lenne megszakítani. Ezért kérünk mindenkit, hogy címváltozásáról azonnal tájékoztassa a szerkesztőséget, a legegyszerűbben elektronikus postán: bosze@eagc.eu

A Nőgyógyászati Onkológia című lap ingyenes, kereskedelmi tevékenység nem árnyékolja. Aki nem kapja és szeretné, kérjük, írjon a szerkesztőségeknek: nevét, postacímét közölje.

Szerkesztőség

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Új gyógyszerek az endometriosis kezelésében

BALÁZS PÉTER DR.¹, MIHÁLYI ATTILA DR.¹, SIMSA PÉTER DR.¹, D'HOOGHE M. THOMAS DR.², FÜLÖP VILMOS DR.¹

Az Országos Gyógyintézeti Központ Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Immunogenetikai Osztály¹ és a Leuveni Egyetem, Fertilitási Központ²

ÖSSZEFOGLALÁS Az endometriosis gyakori, ösztrogénfüggő, nőgyógyászati betegség, amely az ivarérett korú nők legalább 10%-át érinti, a méhnyálkahártya méhen kívüli növekedése jellemzi. Habár számos gyógyszer létezik a betegség kezelésére, ezek alkalmazási időtartama korlátozott, mellékhatásai gyakoriak és jelentősek, és a betegség gyakran kiújul. Az endometriosis jelentősen rontja a betegségben szenvedő nők életminőségét, illetve súlyos terhet ró a betegek környezetére és a társadalomra is.

Érthető és jogosnak tekinthető az igény olyan új készítmények iránt, amelyek az endometriosisat a korábban alkalmazott gyógyszereknél lényegesen hatásosabban és kevesebb mellékhatással gyógyítják.

Az elmúlt években végzett vizsgálatok, amelyek a betegség kialakulásának folyamatát igyekeztek feltárni, elősegítették több, új kezelési módszer kifejlesztését. Ezek egyebek között a hypothalamus-hypophysis-gonád-tengelyt veszik célba, célzottan befolyásolják az ösztrogén és progeszteron anyagcseréjét, gátolják az érképződést (angiogenesis), vagy a gyulladásos és az immunológiai tényezőkre hatnak.

Ebben a tanulmányban röviden áttekintjük az endometriosis kezelésében használatos gyógyszereket, és bemutatjuk a fejlesztés alatt álló legígéretesebb, új gyógyszerkészítményeket.

Kulcsszavak endometriosis, gyógyszeres kezelés, új készítmények

ABSTRACT Endometriosis is a common, estrogen dependent, gynaecological disease, defined as the presence of endometrial-like tissue outside the uterus. Although several medications are

used for treatment of the disease, they are associated with high recurrence rates, considerable side-effects and limited duration of application. Due to these limitations and to the impact of endometriosis on the quality of life of affected women, their environment and the society, there is a great need for new drugs able to abolish endometriosis and its symptoms.

Studies in recent years investigating the (patho)physiological mechanisms involved in disease aetiology have fostered the development of novel therapeutic concepts for endometriosis, by targeting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, by selective modulation of estrogenic and progestogenic pathways, by inhibiting angiogenesis or by interfering with inflammatory and immunologic factors. This article presents a brief summary of the currently available medications and an overview regarding the development of some of the most interesting and/or most promising novel drug candidates for endometriosis.

Key words endometriosis, drug therapy, novel drugs

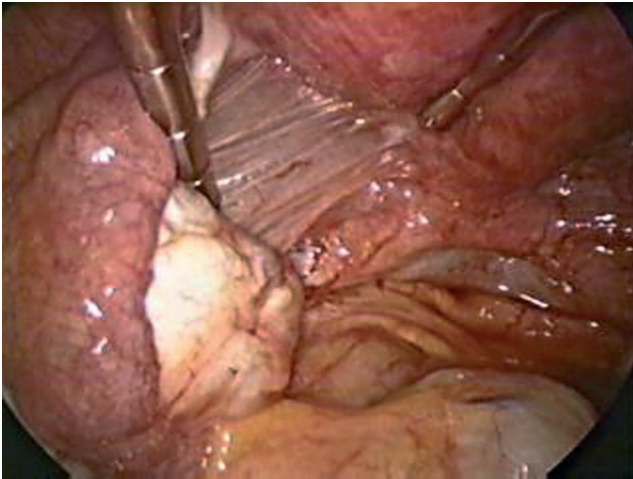
BEVEZETÉS Az endometriosis gyakori, ösztrogénfüggő nőgyógyászati betegség, amelyet a méhnyálkahártya-szerű szövetek méhen kívüli növekedése jellemez. A leggyakrabban a kismencedei szerveken és a hashártyán, ritkán a hasüregen kívül, például a tüdőben fordul elő.

A betegség leginkább a fogamzóképes nőket érinti, de idősebeknél is kialakul, és gyakran társul krónikus kismencedei fájdalommal (*1. ábra*), fájdalmas vizelettel, fájdalmas havivérzéssel és meddőséggel. Néhányan azonban évekig tünetmentesek maradnak.

Annak ellenére, hogy az utóbbi években jelentős lépéseket tettünk a betegség megismerésében, a kór kialakulása továbbra is tisztázatlan. Jelen ismereteink szerint a betegség kialakulásában a visszafolyó, méhkürtön keresztüli menstruáció és a méhnyálkahártyasejtek lerakódása a hashártyán, illetve egyéb kismencedei szövetekben kulcsfontosságú. Tény azonban, hogy az ún. retrográd menstruáció általános jelenség: hastükrözésen vagy peritonealis dialízisen átesett nők adataiból tudjuk, hogy legkevesebb 76-89 százalékuknál előfordul a méhkürtön át

Levelezési cím:

Dr. med. habil. Fülöp Vilmos
Állami Egészségügyi Központ
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
1134 Budapest, Róbert Károly körút 44.
Telefon: (36-1) 350-4738 Távmasoló: (36-1) 350-4739
E-posta: fulopvilmos@freemail.hu



1. ábra. Szálágos összenövések endometriosisban

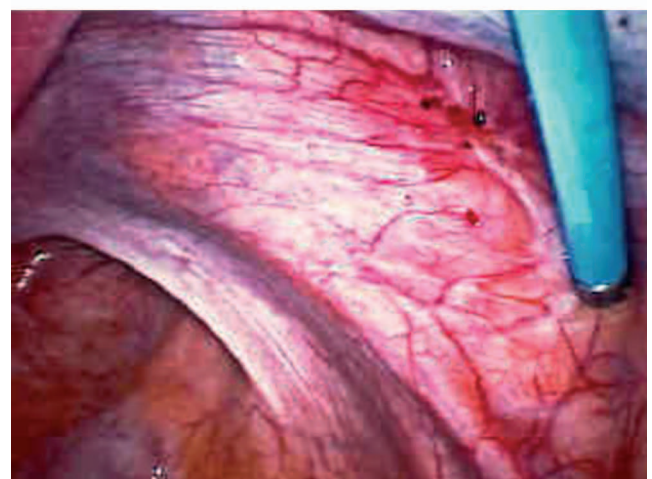
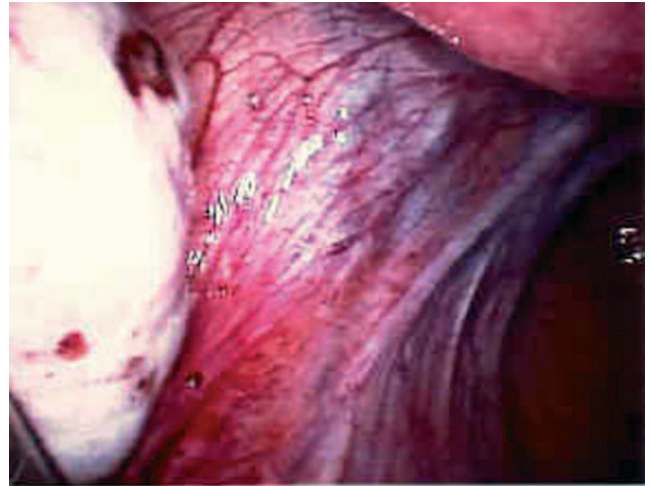
vérvisszafolyás a hasüregbe, mégsem alakul ki endometriosis mindegyiküknél [1-2]. Ez egyéb, a betegség iránti fogékonyságot fokozó tényezők szerepét veti fel. Ma már kellő bizonyíték áll rendelkezésünkre, amelyek igazolják az immunológiai, a gyulladással, a genetikai és a környezeti tényezők szerepét a betegség kialakulásában [3-4].

Az endometriosis kis hashártya-felrakódásoktól kezdve, nagy petefészeki endometriotikus tömlőn át (endometrioma) egészen a kismedencei anatómiát is eltorzító hatalmas összenövések (2. ábra) és fibrózisok képében is megjelenhet. Az esetek egy jelentős részében az endometriosis folyamatosan növekszik, terjed [5-6]. A hashártyán lévő csomócskák fájdalmat és gyakran hőemelkedést okoznak.

A súlyosabb formák fogamzóképtelenséget, fájdalmat és a kismedencei szervek olyan mérvű működészavarát okozzák, amely sebészi ellátást igényel. A betegség súlyossági foka alapján az Amerikai Fertilitási Társaság által kidolgozott módosított beosztás (revised American Fertility Society, rAFS) négy stádiumot különböztet meg (I-IV vagy minimális-súlyos) [7]. A besorolást laparoszkópiával határozzák meg. Az rAFS szerinti stádium-beosztás nincs összhangban a fájdalom formájával és súlyosságával, az endometriosis foka és a műtétet követő sikeres fogamzások között pedig negatív a kapcsolat [8].

A fájdalom jellege és helye alapján felmerülhet az endometriosis jelenléte. Azonban hasonló típusú fájdalom gyakran előfordul más nőgyógyászati és gyomor-bél betegségekben is. Jelenleg sem az ultrahang, sem az MR és a labor tesztek sem alkalmasak a betegség megállapítására [9]. Az endometriosis egyedül szövettani vizsgálattal kórismézhetjük; a mintákat rendszerint hastükrözéssel vesszük.

Az endometriosis tényleges gyakoriságáról nincsenek megbízható adatok. Körülbelül 6-10%-ra becsülik a teljes népességben [10], 13-33%-ban fordul elő a meddő nőkben, és 2-50% között azoknál a tünetmentes nőknél [8], akiknél egyéb okok – kivéve



2. ábra. Szívós összenövések és hashártyagyulladás előrehaladott endometriosisban

a kismedencei fájdalom és hőemelkedés – miatt hastükrözést végeztek [11]. A fejlett országokban a betegség egyre gyakoribb. Ez arra enged következtetni, hogy kialakulását elősegítik a hosszabb ideig elszennvedett környezeti ártalmak, pl. dioxin [11].

AZ ENDOMETRIOSIS JELENTŐSÉGE Az endometriosisnak jelentős hatása van egészségi állapotra (életminőségre – Quality of Life, QOL), a lelki fizikai jólétre a társadalmi és a magánéletben is. Újabb tanulmányok szerint a kedvezőtlen hatásai közé sorolhatók még a csökkent munka teljesítmény, a negatív önkép, idegesség, rossz alvás stb. [13].

Az endometriosis hatalmas terhet ró a társadalomra is: az USA-ban 1991-ben 540 millió, míg 1992-ben 579 millió dollárra becsülték az endometriosis diagnózissal kórházba került betegek kórházi költségét [14]. Hasonlóképpen, a krónikus kismedencei fájdalomnak a kezelési költsége (a műtéti és a meddősegi kezelés) csak az Egyesült Királyságban 158 millió font évente, amelyből a közvetett költség 24 millió font [15]. Az Endometriosis Association (Milwaukee, USA) által közzétett tanulmány kimutatta, hogy míg az átlag népességben a nők 22%-a

képtelen a napi munkáját ellátni a havivérzése alatt, addig az endometriosisban szenvedőknek a 81%-a, elsősorban a nagyszámú kismencedei fájdalom miatt, és körülbelül 27%-ukban három napnál is tovább tart a munkaképtelenség [16]. Ennek alapján elmondható, hogy hatalmas gazdasági veszteség is társul az endometriosis miatti egészségügyi költségekhez.

A betegség mind a társadalom, mind az egyén szintjén károkat okoz, ennek ellenére az endometriosis megfelelő kezelése mégsem megoldott. Jóllehet egységes kezelési útmutató nincs, a nemrég közzétett, az endometriosis kórismézésére és kezelésére vonatkozó ESHRE- (European Society for Human Reproduction and Embryology) irányelvek már megszülettek.

A szokásosan alkalmazott gyógyszerek hormonok, kivéve a nemszteroid gyulladásgátlókat. Egy bizonyos pontig ezek a kezelések képesek az endometriosis okozta fájdalmat mérsékelni, illetve elősegíteni az endometriosis szigetek visszafejlődését. Azonban ezen szereknek számos, komoly mellékhatása van, amelyek korlátozzák a készítmények használatának idejét. Másik fontos, és gyakran figyelmen kívül hagyott baj a betegség kiújulása [17]. Továbbá, mivel a legtöbb gyógyszer az ovuláció gátlásával fejt ki hatását, az endometriosis foganzási nehézség továbbra is megoldatlan marad. Valójában az ovulációt kiváltó gyógyszerek a kezelés befejezése után a megtermékenyülés esélyét 15%-kal növelik, de ezek mellékhatásai miatt nem nagyon adhatók [18].

SZOKÁSOS GYÓGYSZERES KEZELÉSEK Az endometriosis kezelésének célja a méhen kívüli méhnyálkahártya-felrakódások elpusztítása, a fájdalom csillapítása és a megtermékenyülés elősegítése. A két fő kezelési lehetőség a gyógyszeres és a sebészeti kezelés. Mivel az endometriosis ösztrogénfüggő betegség, amely kismencedei fájdalommal jár, a legtöbb gyógyszeres kezelés arra irányul, hogy alacsony ösztrogénszinttel járó állapotot hozzon létre, s csökkentse a fájdalmat [9, 19-20].

Az endometriosis kezelésében használt gyógyszereket két fő csoportba lehet sorolni: hormon és nemhormon készítmények (1. táblázat).

HORMONOK Várandósoknál és a változókorúaknál az endometriosis kapcsolatos panaszok többé-kevésbé megszűnnek. Ennek következtében több gyógyszeres kezelés célja ezekhez hasonló hormonális környezetet létrehozni.

A hormonális készítmények szisztémásan adva csökkentik az ösztrogénszintet. Azonban a csökkent ösztrogénszint hatása nemcsak a méhnyálkahártyán és az endometriotikus szigeten, hanem más hormonálisan szabályozott folyamatokban is megnyilvánul. Ennek következtében az efféle gyógyszerek számos mellékhatást okoznak, amelyek a szédüléstől a mélyvénás trombózis veszélyén át a csontsűrűség (BMD) csökkenésig terjednek [19, 21]. További hátrányuk, hogy a petefészek-működés gátlása miatt a meddőség kérdését sem oldják

meg [18]. A következő rész rövid áttekintést nyújt az endometriosis már ismert és régóta használt gyógyszeres kezelési lehetőségeiről.

GONADOTROPREALISING HORMON (GnRH-) AGONISTÁK A GnRH-agonisták a természetes GnRH-decapeptidnek szintetikus származékai. A nafarelin, a goserelin és a triptorelin mind decapeptidok, míg a buserelin, a leuprorelin és a histerelin nonapeptidok. Az avorelin (Mediolanum, Olaszország) egy új GnRH-agonista, még csak állatkísérletekben stb. vizsgálják [21].

A GnRH-analógok hatása a hypophysis GnRH-receptorainak gátlásán alapul: csökkentik a jelfogók számát és érzékenységet is (deszenzibilizáció, down reguláció). A GnRH-analógoknak lényegesen hosszabb a lebomlási idejük, mint a természetes GnRH-nak, ezért a hypophysist folyamatosan gátolják, s az FSH- és LH-képződés lecsökken. Ennek következtében a kezelés megkezdését követő három héten belül az ösztrogén mennyisége a posztmenopauzális értéket megközelítő szintre csökken [22].

Több vizsgálat igazolta a GnRH-analógok hatékonyságát a kismencedei fájdalom, a kismencedei érzékenység és a fájdalmas közösülés (dyspareunia) csökkentésében [23]. Azonban úgy tűnik, hogy nincs vagy csak elenyésző a különbség a GnRH-analógok és más vegyületek, mint például danazol, foganzásgátlók vagy progesztogének efféle hatékonysága között [9, 25].

A betegek általában jól elviselik a GnRH-analógokat, de mellékhatásaik vannak: hőhullám, hüvelyi szárazság és a csökkent libidó. A másik veszély a felgyorsult csontvesztés, a következményes törésekkel, csontritkulással [26]. Az elmúlt években az ún. „add-back” (add vissza) kezelést vezették be, hogy csökkentse a GnRH-analógok mellékhatásait. Az add vissza kezelés a GnRH-analóg-kezelést kiegészítő ösztrogének és progeszteronok együttes adásából áll [27-28]. A GnRH-analógok kezdeti mennyiségét a kezelés későbbi szakaszában – miután a hypophysis működését már visszaszorította – érdemes csökkenteni, mert így a mellékhatások is mérséklődnek [29].

Összefoglalva: a GnRH-agonista-kezelés hatékony, többé-kevésbé hasonló az egyéb hormonkészítményekhez. Hátránya, hogy költséges, különösen, ha a hormonokat is visszaadjuk. A költségek és a mellékhatások ellenére, az endometriosisnak ez a szokványos kezelése.

PROGESZTOGÉNEK A progesztogének – ha folyamatosan adagolják – gátolják a petesejt-kilökődést, ösztrogénhiányos állapotot hoznak létre a hypophysis gonadotrop hormon elválasztásának visszaszorításával. Egyidejűleg a méhnyálkahártya decidualizációját okozza, ami az endometriotikus felrakódások visszafejlődéséhez vezet [30]. A progesztogének az érképződést is mérséklik (antiangiogenetikus hatás), ami szintén elősegíti az endometriotikus szigetek sorvadását [31].

1. táblázat. Az endometriosis kezelésére használt és még vizsgálat alatt álló gyógyszerek

Gyógyszerosztály	Összetétel	Előállító cég	A gyógyszerkifejlesztés legutóbbi hivatalos stádiuma az endometriosis kezelésében
GnRH-agonisták	Leuprorelin	Takeda	Forgalmazott
	Goserelin	AstraZeneca	Forgalmazott
	Buserelin	Sanofi-Aventis	Forgalmazott
	Triptorelin	Debiopharm	Forgalmazott
	Nafarelin	Hoffmann-La Roche	Forgalmazott
	Avorelin	Mediolanum	Preklinikai stádium
Progeszteronagonisták	Medroxyprogesteron-acetát, MPA	Pfizer	Forgalmazott
	Dydrogesteron	Solvay	Forgalmazott
	Nomegestrol-acetát	Merck KGaA	Forgalmazott
	Norethisteron-acetát		Forgalmazott
	Dienogest		III-as klinikai fázis
Tanaproget	Wyeth	Preklinikai stádium	
Antiprogesztagének	Gestrinon		Forgalmazott
	Mifepriston (RU-486)		Klinikai kísérleti stádium (fázis nem ismert)
Összetett fogamzásgátló tabletták	A számos ösztrogén és progeszteron derivátuma különféle összetételben		Forgalmazott
Androgének	Danazol		Forgalmazott
NSAID-ok	Sokféle NSAID érhető el a piacon		Forgalmazott
Aromatáz inhibitorok	Letrozol	Novartis	II. szakasz vizsgálat
	Anastrozol	AstraZeneca	II. szakasz vizsgálat
GnRH antagonisták	Cetrorelix	AEterna Zentaris	III. szakasz vizsgálat
	Ganirelix	Roche Bioscience	Nem ismert
	Teverelix	AEterna Zentaris	II. szakasz vizsgálat
	Abarelix	Praecis Pharmaceuticals	II/III. szakasz vizsgálat
	Ozarelix	AEterna Zentaris	Preklinikai stádium
	NBI-56418	Neurocrine Biosciences	II. szakasz vizsgálat
Szelektív progesteronreceptor modulátorok (SPRM-ek)	Asoprisnil	Schering AG	II. szakasz vizsgálat
	J-956	Abbott	III. szakasz vizsgálat
	Progenta	Zonagen	Preklinikai stádium
Szelektív ösztrogénreceptor modulátorok (SERM-ek)	Raloxifene	Eli Lilly	Preklinikai stádium
Ösztrogénreceptor- β -agonisták	ERB-041	Wyeth	Preklinikai stádium
Antiangiogén szerek	TNP470	Takeda	Preklinikai stádium
	Endostatin	NIH	Preklinikai stádium
	Anginex	University of Minnesota	Preklinikai stádium
	Anti-VEGF antitest		Preklinikai stádium
Szelektív COX2-gátlók	Rofecoxib	Merck	Preklinikai stádium
	Celecoxib	Searle (most Pfizer)	Preklinikai stádium
TNF α -gátlók	r-hTBP1	Serono	Preklinikai stádium
	c5N	Centocor	Preklinikai stádium
	Onercept	Yeda	I. szakasz vizsgálat
PPAR γ -agonisták	Ciglitazon	Takeda	Preklinikai stádium
	Rosiglitazon	GlaxoSmithKline	Preklinikai stádium

A progesztogének folyamatosan adagolva az endometriosis okozta fájdalmat lényegesen csökkentik [32]. *Vercellini és mtsai* (33) metaanalízist végeztek, s igazolták, hogy a progesztogének (ösztrogénnel együtt adva is) képesek időlegesen csillapítani az endometriosisal járó fájdalmat, hasonló mértékben, mint a danazol és a GnRH-agonisták.

Egy – álgógyszerrel (placebo) ellenőrzött – klinikai vizsgálatban 100 meddő, endometriosisban szenvedő nőnek három

hónapig 50 mg/nap mennyiségben, MPA-t adtak (34). A kezelés befejezését követő három hónapon belül ún. betekintő hastükrözést végeztek. Az egyik legmeglepőbb eredménye ennek a vizsgálatnak az volt, hogy az MPA, illetve a placebo egyforma mértékben bizonyult hatásosnak. Ez a megfigyelés arra készítette a kutatókat, hogy megkérdőjelezzék a három hónapig adott 50 mg/nap MPA-kezelés létjogosultságát. A vizsgálat alapján megkérdőjelezték azt az általános álláspontot, miszerint az endometriosis magától nem fejlődik vissza, állandóan

növekszik. Jóllehet az adatok ellentmondóak, mégis lehetséges, hogy az endometriosis visszafejlődhet [35]. Más, nőknél és főemlősökben végzett vizsgálatok viszont azt igazolták, hogy az endometriosis-szigetek legalább 50%-ban folyamatosan növekednek.

Legutóbb kettős vak, kettős álgógyszerrel összevetett vizsgálatban a 30 mg/nap MPA tablettá hatását mérték fel, s megállapították, hogy ez a kezelés a fájdalmat ugyanolyan mértékben csökkenti, mint a 400 mg/nap, orron keresztül adott nafarelin [36].

2005-ben, az US Food and Drug Administration jóváhagyta a Pfizer új, hosszú hatású MPA készítményét az endometriosis járó fájdalom kezelésére. 15 éven belül ez volt a legelső új gyógyszer, amelyet ilyen javallattal hagytak jóvá [21]. A döntést 18 hónapon át tartó, 274 beteg vizsgálata előzte meg. A vizsgálatban résztvevőket 104 mg MPA depo (DMPA) vagy 11,25 mg leuprolid depo készítménnyel kezelték, kiegészítő kezelés nélkül. Mindkét kezelést a menstruációt követő első öt napon belül kezdték el, és a második injekciót három hónap múlva adták. A betegeket összesen hat hónapig kezelték. A DMPA teljesen egyenrangúnak bizonyult a leuproliddal mindenfajta endometriosisra vonatkozó fájdalom csillapításában, s – szemben a leuproliddal – az MPA-kezelés nem csökkentette a combcsont és a gerincsigolya csontállományát [37]. Emellett a változókoros tünetek is lényegesen enyhébbek és ritkábbak voltak [37]. Ezeket az eredményeket alátámasztotta egy másik, 18 hónapig, 300 nő részvételével zajló vizsgálat, amely azt mutatta, hogy a DMPA ugyanolyan hatáserővel csökkenti az endometriosis okozta fájdalmat, mint a leuprolid, de az átlagos csontvesztés lényegesen kisebb [38].

A DMPA típusos mellékhatásai a vérzészavar, amelyet általában amenorrhoea követ, a súlynövekedés, továbbá depresszió, puffadás és a megnyúlt anovulációs időszak az utolsó injekciót követően. Ez utóbbi miatt ez a kezelés nem a legszerencsésebb azoknak, akik a kezelés abbahagyását követően rövid időn belül szeretnének állapotosak lenni [22].

Összegezve: A progesztogének a kedvezőbb mellékhatások és a kisebb költségek miatt előnyösebbek, mint a GnRH-agonisták vagy a danazol.

ANTIPIROGESZTOGÉNEK Az antiprogesztogének a progesztogénekhez hasonlóan hatnak: ösztrogénhiányos állapotot létrehozva gátolják az ovulációt. A legtöbbet vizsgált antiprogesztogének a mifepriston és a gestrinon.

a) Mifepriston

A mifepriston hatása nőknél a hormonális állapottól és az alkalmazott mennyiségtől függ. Az ivarérett korban lévőknél kis mennyiségben adott mifepriston gátolja a méhnyálkahártyasejtek növekedését, szaporodását (antiproliferatív hatás). Ezzel

szemben nagyobb (>50 mg/nap) mennyiségben adva, vagy a mifepriston hosszabb alkalmazásakor, méhnyálkahártya-túlbujázás, illetve méhnyálkahártya-polipok alakulhatnak ki [39-42]. A mifepriston hatása endometriosisban a gyógyszer sejtszaporodást gátló és a tervezett sejtpusztulást (apoptosist) elősegítő tulajdonságával kapcsolatos.

Cynomologus majomban a mifepriston hosszú időn keresztül adva csökkentette a kismencedei endometriotikus elváltozások kiterjedését, és a méhnyálkahártya sorvadását hozta létre. A petefészkek szakaszos ösztrodioptermeleése ugyanakkor megmaradt. Ennek alapján feltételezhető, hogy a nők endometriosisa hosszú ideig kezelhető mifepristonnal, anélkül, hogy ösztrogénhiány alakulna ki [43].

Nőkben, három kisebb klinikai vizsgálatban, három különböző mifepriston kezelési módot vizsgáltak: 5 mg hat hónapig, 50 mg/nap hat hónapig és 100 mg/nap három hónapig. Mindegyik vizsgálat a fájdalom csökkenéséről számolt be. A napi 50 mg/nap mifepriston kezelés a látható endometriosis 55%-ban fejlesztette vissza, anélkül, hogy ösztrogénhiány alakult volna ki. Ilyen hatás az 5, illetve 100 mg/nap mifepriston adása mellett nem jelentkezett.

Szemben a GnRH-analógokkal végzett kezelésekkkel, mifepriston adásakor nem csökken az átlagos csontsűrűség. A mifepriston mellékhatásai közé sorolható a fáradtság, hányinger, hányás, súlycsökkenés, bőrkiütések, a havivérzés elmaradása, átmeneti hajhullás és a hőhullámok. Ritkán hypothyreosis is kialakulhat, mert a mifepriston antiglukokortikoid hatása révén gátolja a hidrokortizon és TSH által serkentett jódfelvételt [44]. A mifepristonnal több vizsgálatot nem végeztek, valószínűleg az egymástól nagyban különböző hatásai miatt.

b) Gestrinon

A gestrinon szintetikus 19-norethiszteron származék, amelynek progeszteron és ösztrogén ellenes, valamint androgénhatása van. Gonadotropin release inhibitor néven is ismert [45].

Két vizsgálatban a gestrinon és a danazol egyformán csillapította a fájdalmat és kisebbítette az endometriosis elváltozásokat. Mellékhatásaikban sem volt lényeges különbség: a gestrinon androgén jellegű mellékhatásokat, mint szőrösödés, hajszírosodás okozott, míg a danazol-csoportra a csökkent mellméret, izomgörcsök és az éhség volt jellemző. A két vizsgálat eltérő tervezése, illetve a vizsgálatban résztvevők közötti különbség hozzájárulhatott a megfigyelt eltérésekhez [46-47].

Egy másik vizsgálatban a gestrinon és a leuprorelin [48] egyformán hatásos volt: a fájdalomra adott pontértékek hat hónappal a kezelést követően jóval kisebbek voltak a kiindulási értékekkel összevetve. Nem volt lényeges eltérés a mellékhatások szempontjából sem, kivéve a hőhullámokat, amelyek jelentősen gyakoribbak voltak a GnRH-csoportban. Sajnos az rAFS-érték változását nem vizsgálták.

Összefoglalva elmondható, hogy a gestrinon ugyanolyan hatékony, mint a többi gyógyszer, ám mellékhatásai visszafogottabbak [32].

FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTÁK Az összetett fogamzásgátló tabletták ösztrogént és progeszteront is tartalmaznak, s a várandóssághoz hasonló hormonális állapotot hoznak létre. Gátolják a petesejt kilökődését, csökkentik a gonadotrop hormonok termelését, szedésük alatt a havivérzés rendre jóval kevesebb, az endometriosisos felrakódásokat decidualizálják, bennük a sejtb szaporodást visszaszorítják, ugyanakkor a tervezett sejthalált fokozzák (49). Ennek következtében alkalmasak lehetnek az endometriosis kezelésére.

Az összetett fogamzásgátló tablettákat évek óta használják az endometriosis okozta fájdalom kezelésére, ennek ellenére haktékonyaságuk nehezen ítéltető meg, leginkább, mert az eredményeket tényszerűen nem értékelték (50).

Az összetett fogamzásgátló tablettákat adhatjuk szakaszosan és folyamatosan, kihagyás nélkül is. Az előbbi az egyetlen olyan módja az endometriosis kezelésének, ahol havivérzés előfordulhat, ám jóval kevesebb és rövidebb ideig tart [51]. A vérzés alatti fájdalom bizonyos mértékig megmaradhat, sőt, a méhnyálkahártya sejteinek a petevezetőkön keresztűli szóródásának lehetősége is. A fogamzásgátlók folyamatos szedésekor a havivérzés elmarad, s a velejáró fájdalom is. *Vercellini és munkatársai* (52) egy-két éven keresztül a fogamzásgátlókat folyamatosan adták olyan nőknek, akiknek dysmenorrhoeája a szakaszos fogamzásgátló-kezelésre nem szűnt meg. A betegek mindegyike a fájdalom jelentős csökkenéséről számolt be.

Összegezve: az összetett fogamzásgátlók gyakran az első választott szerek az idült kismencedei fájdalomban. A betegek általában jól elviselik, a mellékhatások nem jelentősek, és hosszabb időn át adhatók, mint a többi szer [53-54].

ANDROGÉNEK Az androgénagonista danazol volt az első, az FDA által jóváhagyott gyógyszer az endometriosis kezelésére. Ez a vegyület a 17- α -ethinyltestoszon-isonoxazol származéka. Több szinten fejti ki a hatását, de végeredményben anovulációt eredményez ösztrogénhiánnyal és androgéntúlsúllyal.

A danazol és hatásos anyagcsere termékei (ethiszteron és a 2-hydroximethyl-ethiszteron) csökkentik a ciklus közepén kialakuló LH-csúcsot, gátolják a szteroidok képződését, növelik a szabad tesztoszteron mennyiségét azáltal, hogy lekapcsolják a tesztoszteront a nemi hormont kötő globulinról (SHBG), és csökkentik a SHBG mennyiségét. A danazol kötődik az androgén- és progeszteron-receptorokhoz, és glukokortikoidot gátló hatása is van.

Több tanulmány bizonyította, hogy a danazol legalább olyan hatékony az endometriosis okozta fájdalom csökkentésében, mint a GnRH-analóg leuprorelin vagy nafarelin, de több mel-

lékhatása van [55-56]. A súlyos mellékhatások miatt a betegek nehezen viselik. Androgén és anabolikus tulajdonsága miatt súlynővekedést, folyadék-visszatartást, pattanásokat, csökkent mellméretet, atrofiás hüvelygyulladást, hóhullámokat, izomgörcsöket, olajos bőrt és rendellenes szőrnövést okoz. A danazol növeli a petefészekrák kockázatát is [57]. Májkárosodást is írtak vele kapcsolatban, ezért adása májbetegségben vagy lipidvérségben (lipidaemiában) nem javallt. Mellékhatásai miatt a danazol alkalmazása az utóbbi időben visszaszorult [21].

NEMHORMON KÉSZÍTMÉNYEK Jelenleg ebbe a csoportba kizárólag a nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID) tartoznak. Az első ilyen gyógyszer az acetilszalicilsav (aspirin) volt, amelyet 1899-ben vezettek be. Azóta több, ebbe a csoportba tartozó készítményt is kifejlesztettek és forgalmaztak. Az NSAID gátolja a cyclooxygenázt, amelyik a prosztaglandin képződésének „sebesség-meghatározó” enzimje. Három izoformája ismert: COX1, COX2 és COX3. Az utóbbi egy hasított változata a COX1 izoformának [58-59]. A COX1 a szervezet alapvető működéseinek fenntartásában fontos prosztaglandinok termelődéséért felel. A COX2 kis vagy alig mérhető mennyiségben képződik, ám gyulladást, sejtosztódást fokozók vagy fizikai serkentők hatására felszaporodik.

Az NSAID-t gyakran használják első kezelésként az endometriosisos fájdalom csillapítására, mert viszonylag kevés mellékhatása van, olcsó és a legtöbb országban vény nélkül beszerezhető. Azonban a vény nélkül beszerezhető, kisdózisú NSAID tabletták gyakran hatástalanok. Nagyobb mennyiségben adva viszont már előfordulhatnak komoly gyomor-bél panaszok; gyomor-patkóbél fekély képződhet. Mi több, a ciklus közepén adott NSAID az ovulációt is gátolja [9].

Az NSAID javíthatja az endometriosisban jelentkező fájdalmas havivérzést, azonban nincsen egyértelmű bizonyíték arra, hogy a placebonál hatásosabb lenne [62]. A fájdalomcsillapító hatása kétségtelenül javítja a betegek életminőségét, ám azzal a hátránnyal is járhat, hogy a betegek elhanyagolják a betegségüket, ami az endometriosis néma növekedését segíti elő. Ugyanakkor, néhány állatkísérlet alapján feltételezhető, hogy az NSAID felgyorsítja az endometriosis-szigetek visszafejlődését, a nőknél végzett vizsgálatok azonban ezt még nem bizonyították [62].

A JELEN KUTATÁS CÉLJAI A jelenleg használatos készítmények csak korlátozott mértékben hatékonyak, és számos mellékhatásuk van. Ennek alapján kijelenthető, hogy alkalmazásuk az endometriosis kezelésében félmegoldás.

Az ideális gyógyszerrel kapcsolatban a következő igényeket lehet megfogalmazni:

- megelőzi az endometriosis kialakulását;
- véglegesen kiirtja az endometriosisos felrakódásokat, és megszünteti a panaszokat;
- a kezelés befejezése után megakadályozza az endometriosis kiújulását;

- nem befolyásolja a petefészkek működését;
- mellékhatásai nincsenek vagy csak nagyon enyhék;
- lehetővé teszi a fogamzást, akár a kezelés alatt is.

A szakadék a fent megfogalmazott igények és a jelenleg használt gyógyszerek között óriási. Ez is alátámasztja a további kiterjedt kutatások fontosságát, amelyek elősegítik a betegség kórfolyamatának pontosabb megértését. Az efféle kutatások új, hatékonyabb, fajlagosabb gyógyszerek előállítását eredményezhetik. Ennek ellenére vajmi kevés a valószínűsége egy olyan készítmény előállításának, amelyik megfelel az összes ideális gyógyszerrel kapcsolatban támasztott igénynek.

Új, az endometriosis kezelésére alkalmas gyógyszerrel kapcsolatban a legkisebb követelményeket a következőképpen fogalmazhatjuk meg:

- legyenek egyszerűen és hosszú ideig alkalmazhatóak;
- legyenek legalább olyan hatékonyak, mint az eddig használt készítmények;
- jelentősen kevesebb mellékhatással járjanak, és a betegek jobban viseljék el;
- csökkentsék a műtéti beavatkozások számát.

Az elmúlt évek kutatásai, melyek többek között az endometriosissejtek invazivitását, az érképződés jelentőségét, az immunológiai és a gyulladásos tényezők szerepét vizsgálták, elősegítették több, új kezelési módszer kifejlesztését [3, 64-68]. Ezek az új módszerek többek között az alábbiak szerint működnek:

- a hypothalamus-hypophysis-gonád-tengely által fenntartott hormonális egyensúly befolyásolása;
- az ösztrogén anyagcseréjének megváltoztatása;
- a progeszteron anyagcseréjének megváltoztatása;
- az endometriosisos érképződés gátlása;
- gyulladásos és immunológiai tényezők befolyásolása.

Természetesen a különböző megközelítési módzatok között nincsenek egyértelmű határok. A folyamatok és közreműködő faktorok gyakran azonosak.

A LEHETSÉGES ÚJ GYÓGYSZEREK KUTATÁSÁNAK EREDMÉNYEI Jelenleg több új, különböző kísérleti stádiumban lévő készítmény áll fejlesztés alatt. Hasonlóan a már alkalmazott szerekhez, ezeket is két fő csoportba lehet sorolni, attól függően, hogy hormonális vagy nemhormonális célpontokon hatnak.

A hormonális célponton ható gyógyszerek főbb csoportjai:

- aromatózsgátlók;
- GnRH-antagonisták;
- progesztogénagonisták;
- szelektív progeszteronreceptor-modulátorok;
- szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok és ösztrogénreceptor- β -agonisták.

A nemhormonális célponton ható gyógyszerek főbb csoportjai:

- érképződést gátlók (antiangiogenetikus) szerek;

- célzott (szelektív) COX2-gátlók;
- TNF α -gátlók;
- PPARg-agonisták.

A következő részben áttekintést nyújtunk a különböző fejlesztési stádiumban lévő készítményekről, amelyek jelenleg az endometriosis gyógyításának legígéretesebb gyógyszerjelöltjei.

AROMATÓZSGÁTLÓK Az aromatóz a C19-szteroidok, főleg az androstendion és tesztoszteron átalakulását katalizálja ösztrogénné, amely kulcslépés az ösztrogén képződésében.

Ivarérett korú nőkben az ösztrogén fő forrása a petefészkek, szemben a változókorral, ahol az ösztrogén főleg a petefészken kívül termelődik, mint például a zsírszövetben és a bőrben. Ezekben a szövetekben az ösztrogénképződés fő alapanyaga az androstendion, amely zömében a mellékvesékből származik. Idősebb nőknél a keringő androstendionnak hozzávetőlegesen 2%-a alakul át ösztroinná, majd ösztradiollá. Ennek hatására olyan mennyiségű ösztradiol képződhet, amely méhnyálkahártya-túlbujánzást (endometriumhyperplasia) vagy akár méhnyálkahártyarákot okozhat [69].

A méhen kívüli méhnyálkahártyában és a csokoládétömlőkben (endometriomákban) az aromatóz-mRNS-t nagyobb mennyiségben mutatták ki, ami fokozott ösztrogénképzésre utal. Emellett tenyészetekben az ösztrogén bizonyíthatóan képes növelni a PGE2 kialakulását a COX2-enzim aktiválása révén a méhnyálkahártya sejteiben [70]. Mivel a PGE2 a legerősebb ismert aromatózserkentő az endometriotikusstromasejtekben, pozitív visszajelző körfolyamat alakul ki, amely folyamatosan termeli az ösztrogént és a prosztaglandinokat (71). Ez elősegíti az endometriosis növekedését és gyulladásos jellegének a fenntartását. A közepes vagy súlyos endometriosisban szenvedő nők méhen belüli nyálkahártyájában az aromatóz-mRNS szintén megfigyelhető, bár kisebb mennyiségben, mint a méhen kívüliekben [72]. Ezzel szemben az aromatóz nem mutatható ki az ép méhnyálkahártyában és a méhfali szövetekben [71, 73].

A petefészekről független ösztrogéntermelés jelentőségét több vizsgálat igazolta: megfigyelték, hogy az endometriosis a méh- és a függelékek eltávolítása után is kiújulhat [74], és hogy hosszú ideig alkalmazva számos gyógyszer hatástalanná válik. Mivel az aromatózsgátlók jelentősen csökkentik a változókorú nők ösztrogénszintjét – akár a kezelés előtti érték 10%-ára is –, az aromatóz gátlása hosszú időre megakadályozhatja az endometriosis kiújulását [75].

A korszerű szteroid (formestane, exemestane) és nemszteroid aromatózsgátlókat (aminoglutethimid, letrozole, anastrozole) régóta vizsgálják: a változókor után előforduló emlőrákok kezelésére ezeket szokásosan adják [76]. Gyengeségérzet, hányinger, fejfájás és hőhullámok az aromatózsgátlók legfontosabb mellékhatásai. Ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazásáról

endometriosisban még kevés irodalmi adattal rendelkezünk. Legjobb tudomásunk szerint, véletlenbeválasztásos, klinikai vizsgálatot még nem közöltek, csak pár kisebb vizsgálat eredményeit tették közzé.

Néhány esettanulmány az ismétlődő, időskori endometriosis sikeres kezeléséről számolt be. Azonban a csonttömegvesztés ezen esetekben is bekövetkezett, annak ellenére, hogy a betegek kalciumot és alendronate-t (nem ösztrogénszerű csontfelszívódást gátló) is kaptak [74, 77].

A közelmúltban zajlott második szakasz, nem randomizált, nyílt jelölésű, elképzelést bizonyító (proof-of-concept) vizsgálatban 10 endometriosisban szenvedő, fogamzó korú nőt kezelték letrozole és progesztogén-norethindron-acetate készítményekkel. A progesztint a csontvesztés megakadályozása és a tüszőérés gátlása céljából adták. Az endometriosis minden betegben visszafejlődött, 90%-ban a fájdalom pontértéke is csökkent, és nem volt jelentős csontvesztés. A leggyakoribb mellékhatások a hőhullám és a rendszertelen vérzés volt [78]. Azonban ezt a vizsgálatot széles körben többen megfontolandó kritikával illették [79]:

- Mind a tíz vizsgálatban résztvevő hölgyet korábban már sikertelenül kezelték gyógyszerekkel és/vagy műtéttel. Ezek a betegek nem sorolhatók a súlyos endometriosisban szenvedők csoportjába, hiszen előfordulhat, hogy náluk olyan összenövés keletkeztek, amelyek lehetetlenné teszik a betegség stádiumának meghatározását.
- Az ellenőrző hastükrözést a kezelést követő egy-két hónapon belül végezték, szövettanilag igazolható endometriosist egyik betegnél sem találtak. Azonban a hathónapos kezelés végén nagyon gyakran az endometriotikus szigeteket elfedőnek, a bevérzett sárgatesttömlők (lutealis cysták) felszívódnak. Ezek jelentősen csökkentik a felismerhető medencei endometriotikus góccok számát, ezért is javasolják, hogy a második betekintő laparoszkópiát több hónappal a kezelés befejezését követően végezzük, mikor a szabályos havivérzés már helyreállt, nem pedig azonnal [80].
- Érdeemes lett volna csak etrozollal, illetve csak norethindronnal kezelt csoportokat is bevonni a tanulmányba az egyes gyógyszerek önálló hatásának megállapítása végett.

Egy másik, nyílt, második szakasz vizsgálat az aromatázgátló anastrozole és a 20 µg ethinyl-estradiolt + 0,1 mg levonorgestrelt tartalmazó fogamzásgátló tabletta együttes adásának hatásosságát vizsgálta tizenöt endometriosisos betegben. A 15 betegből 14 a fájdalom jelentős csökkenéséről számolt be [81]. Azonban az értékelést több szempont is nehezítette, amelyekre a szerzők is rámutattak. Így: mivel ez nyílt vizsgálat volt, mindegyik beteg tudta, hogy gyógyszert kap, és ez befolyásolhatta a fájdalom mértékére adott pontszámukat. Emellett, ahogy azt már korábban is említettük, érdemes a vizsgálatok megtervezésekor a tanulmányozott gyógyszerek mindegyikének megfelelő ún. ellenőrző csoportokat is kijelölni, hogy a gyógyszerek hatásait egymással is össze lehessen vetni.

További, véletlenbeválasztásos, klinikai vizsgálatok szükségesek az aromatázgátlók adásával – fogamzásgátlókkal együtt vagy nélkülük –, hogy megbízható ismereteket szerezzünk hatékonyságukról az endometriosis kezelésében.

GnRH-ANTAGONISTÁK A GnRH-agonisták tartósan adva csökkentik az agyalapi mirigy érzékenységét (hypophysis desensibilisatio) és a GnRH-jelfogók számát; ám adásuk elején a gonadotropin kiáramlását fokozzák. Ha a gonadotrop hormonok azonnali gátlása szükséges, GnRH-antagonistákat adjunk; ezek ugyanis mennyiségfüggően azonnal csökkentik a gonadotropin képződését [82]. A GnRH-antagonisták az endogén GnRH-val vetélkednek a hypophysisben megtalálható kötőhelyekért [84], s a jelfogókat azonnal gátolják, még kezdeti serkentő hatásuk sincs.

Feltételezhető, hogy minden nemihormonfüggő betegségben – beleértve az endometriosist is –, amelyet ma GnRH-agonistával kezelnek, a GnRH-antagonisták is hatásosak lehetnek [83]. Napjainkban a GnRH-antagonistákat a korai LH-csúcs megakadályozására használják a petefészkek ellenőrzött hyperstimulációs kezelésénél. Alkalmazásukat endometriosisban az ún. ösztradiol-határérték elképzelés (estradiol threshold theory) magyarázhatja. Eszerint az ösztrogén meghatározott töménységben meggátolja a csontvesztést, ugyanakkor gátolja az endometriosisos felrakódások növekedését is [85].

Endometriosisban a GnRH-antagonisták hatékonyságát több vizsgálat is bizonyította [86]. Feltételezik, hogy a tartósan 40 pg/ml alatt tartott ösztradiolszint szükséges a méhen kívüli méhnyálkahártya burjánzásának gátlásához, míg a 20-40 pg/ml ösztradiolszint elégséges a csontvesztés és a változókoros tünetek visszaszorítására [87-88]. Tekintve, hogy a GnRH-antagonistáknak a gonadotropinok kiáramlására kifejtett hatása mennyiségfüggő, a szükséges adag egyedileg, az ösztradiolszintek mérésével meghatározható. Nem így a GnRH-agonisták adásánál, mert azok a kötőfehérjéket teljesen gátolják, vagyis az ösztrogénszintet a kis mennyiségek is teljesen lecsökkentik.

Feltételezést bizonyítandó vizsgálatukban *Kupker és munkatársai* (89) három mg cetrorelix depot készítményt adagoltak 15 betegnek, akik panaszokat okozó, különböző stádiumú endometriosisban szenvedtek. A betegek a cetrorelixet minden hetedik napon, nyolc héten keresztül kapták. Mindegyik beteg fájdalommentessé vált. Az egyetlen mellékhatás a fejfájás volt: 5/15 esetben fordult elő. A GnRH-agonistákra jellemző típusos mellékhatásokat nem észlelték. Az endometriosis a betegek 60%-ában gyógyult, a hastükrözésnél már nem lehetett méhnyálkahártya szigeteket kimutatni. Azonban az AVS IV betegeknel a kezelés hatástalan volt. A petefészkek gátlását hüvelyi ultrahangvizsgálattal és a progeszteron szérumszintjének mérésével mindegyik betegnél bizonyítani lehetett. Ez a vizsgálat, jóllehet alátámasztja az alapfeltételezést, miszerint a GnRH-antagonistákat hatékonyan fel lehet használni az endogén ösztrogénszint csökkentésére és az endometriosis okozta panaszok csökkentésére számottevő mellékhatás nélkül, a vizs-

gálat rövid időtartama, illetve a betegek alacsony száma miatt még további megerősítést igényel.

Legkevesebb három új GnRH-antagonista készítmény áll kifejlesztés alatt az endometriosis kezelésére. A Teverelix-szel (GnRH-antagonista peptid) második szakasz vizsgálatokat folytatnak. Az Abarelix-et (harmadik generációs GnRH-antagonista) fázis-II/III, 365 beteget magába foglaló vizsgálatban tanulmányozták, jelenleg az eredmények még nem nyilvánosak. A harmadik készítmény, az NBI-56418, az egyetlen szájon át szedhető, kismolekulású GnRH-antagonista. Háromhónapos, második szakasz vizsgálatban tanulmányozzák, 76 beteg bevonásával.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a GnRH-antagonista készítmények az endometriosis kezelésének ígéretes, új gyógyeszkerei. Számos, a GnRH-agonistáknál leírt mellékhatás nem fordul elő, így hosszabb ideig alkalmazhatóak, és hosszabb panaszmentes időszakot képesek biztosítani, egyéb más gyógyszer használata nélkül. Azonban a GnRH-antagonisták nem gyógyítják az endometriosis okozta meddőséget, mindenképp, mert visszszorítják a petefészkek működését.

PROGESZTOGÉNAGONISTÁK

SZTEROIDSZÁRMÁZÉKOK A dienogest tableta hatékony, szintetikus szteroid, amelyet fogamzásgátlóként adnak.

Az endometrialis stroma sejtek (ESC) 12 napos tenyésztésében, ösztrogén és dienogest jelenlétében, a prolaktin mRNS-ének képződését és a prolaktin termelődést fokozottabbnak találták, ami a sejtek decidualizációjára utal. Emellett a dienogest mennyiségtől függően gátolta az endometrialis stroma sejtek felszaporodását. Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a dienogest képes lehet hatékonyan gátolni az endometriotikus felrakódások növekedését [90].

A patkányok endometriosismodelljét felhasználó vizsgálatban 0,1 mg/kg dienogest tablettát, heti négy alkalommal adtak. A kezelés az endometrialis szigeteket megkisebbitette. Ugyanakkor a dienogest 0,03-0,3 mg/kg/nap mennyiségben nem befolyásolta a combcsont csontállományát.

Schindler és munkatársai (91) nem ellenőrzött, irányított vizsgálatban 21 szövettanilag és laparoszkópiával igazolt endometriosisban szenvedő nőt 20 mg/nap dienogesttel kezeltek 24 héten keresztül. A dienogestkezelés végén az endometriosis pontértéke jelentősen (52%) kisebb volt a kiindulási értékhez képest. Hat nőben a vizsgálat végén már nem láttak semmilyen elváltozást, két nőben azonban a betegség súlyosbodott, amit a nagyobb pontértékek is mutatattak. Azon 16 betegnél, akiknél korábban összenövéses voltak, a dienogest hatására az összenövésesszám jelentősen (62%) csökkent.

Nem végeztek olyan vizsgálatokat, amelyekben a dienogest hatását összehasonlították volna más progesztogénnel (pl. lynesterol, MPA).

A dienogest hatékonyságát és biztonságosságát a GnRH-agonista triptorelinnel összevetve tanulmányozták harmadik szakasz vizsgálatban, amelybe 120, 2-4. stádiumú endometriosisban szenvedő, hastükrözésen átesett beteget vontak be. A betegeket a műtétet követően 16 hétig kezelték. A vizsgálati csoportban a betegek napi 1 mg dienogest tablettát, a másik csoportban a betegek triptorelin (3,75 mg) injekciót kaptak izomba minden 4. héten. Az eredmények azt mutatták, hogy a dienogest legalább annyira hatékony az endometriosis műtét utáni kezelésében, mint a triptorelin, ám mellékhatása lényegesen kevesebb volt (92).

Két további, harmadik szakasz vizsgálatban tanulmányozzák a dienogest endometriosisban kifejtett hatását Japánban (Mochida) és Németországban (Schering AG). Remélhetőleg ezek a vizsgálatok választ adnak majd arra, hogy dienogest hatékonyabb-e, mint a jelenlegi hormonális kezelések.

NEMSZTEROID PROGESZTERONAGONISTÁK Az elmúlt évtizedekben több progesztogént (progeszteronreceptor- [PR-] agonistát) állítottak elő, amelyek mind szteroidok. Jóllehet, ezekkel az endometriosist hatékonyan kezelhetjük, mellékhatásaik azonban jelentősek, aminek oka, hogy ezek a szteroidjelfogók és a szteroid-anyagcsere enzimeivel kölcsönhatásba lépnek. A kellemetlen mellékhatások kiküszöbölésére több receptorfajlagos (receptorszelektív), nemszteroid PR-agonistát és -antagonistát állítottak elő [93].

A tanaproget (TNPR) nemszteroid PR-agonista, 4-6-szor erősebben kötődik a progeszteronreceptorokhoz, mint a timegestron vagy az MPA. Patkányokban a TNPR 0,03 mg/kg mennyiségben adva a jelfogókat teljesen lekötötte, hozzávetőlegesen harmincszor erősebben kapcsolódott hozzájuk, mint a TMG és MPA. A TNPR más szteroidjelfogóknál 250-szer nagyobb szelektivitást mutatott a PR iránt. In vitro kevéssé a glucocorticoid receptorokhoz is kötődött, ezt azonban a nőkben nem figyelték meg.

A célzott kötődés nagyon értékes tulajdonsága ezeknek a vegyületeknek a mellékhatások szempontjából. Például az androgén tulajdonságú progesztogének, mint a levonorgestrel és az MPA megváltoztatják a plazmalipid összetételét. Ezt a hatást elviekben kiküszöbölheti a TNPR, mivel célzottabban kapcsolódik a PR-ekhez. Emellett a TNPR nem versenyez a SHBG-kötőhelyekért sem. Tehát a TNPR-nek megvan az az előnye, szemben a szteroid progesztinokkal, hogy nem befolyásolja a vér SHBG- és nemihormonszintjét [94].

Kutatók vizsgálták a TNPR-nek a MMP-elválasztást csökkentő képességét in vitro és a méhnyálkahártya-szövet növekedésének fékezését csupaszegérben [95]. Az MPA és TNPR egyformán gátolta a progeszteronnak a méhnyálkahártyasejtek MMP-képződést gátló hatását izolált sejtekben és egészséges nők méhnyálkahártyának sejtenyésztésében is. Azonban csak a szintetikus progesztinok voltak képesek gátolni a pro-MMP3-at és pro-MMP7-et endometriosisból készült sejtenyésztetekben.

Csupaszegerekben a progeszteron és a TNPR egyformán, a TNPR viszont sokkal hatékonyabban csökkentette az ép endometriumból nyert endometriotikus szöveteket. Ez azt sugallja, hogy a TNPR hatékony marad endometriosisban akkor is, ha a PRb képződése ezekben a szövetekben alacsony szinten van [96], vagyis, amikor a kötőfehérjék száma kevés. A TNPR nagyon előnyös tartós kezelésre, mivel más szteroidreceptorokhoz nem kötődik [95]. További állatkísérletek és klinikai vizsgálatok szükségesek a TNPR-kezelés valódi értékének meghatározásához.

CÉLZOTT (SZELEKTÍV) PROGESZTERONRECEPTOR MODULÁTOROK A progeszteronreceptor (PR) felfedezése után óriási tudományos érdeklődés mutatkozott a PR-antagonisták fejlesztése és azok terápiás lehetőségeinek kiaknázása iránt [97-100]. A mifepriston (RU 486) előállítására óta számos rokon vegyületet állítottak elő, kezdve a tisztán PR-antagonistáktól a kevert agonista/antagonista tulajdonságúakig. Ezeket az utóbbi vegyületeket úgy is ismerhetjük, mint szelektív (célzott) PR-modulátorok (SPRM), PR-modulátorok (PRM), mesoprogesztinek vagy részleges PR-agonista/antagonisták [101-102].

Az SPRM-ok a méhnyálkahártyára progeszteronantagonistaként hatottak, ám néhány nem várt hatást is megfigyeltek. Ezek az összetett hatások függenek a hormonális viszonyoktól, a vizsgált fajtól, a PRa:PRb aránytól és a felhasznált PR-ek számától [102-104].

Első szakasz vizsgálatban az egyik SPRM, az asoprisnil hatását vizsgálták egészséges önként vállalkozókban. Az asoprisnil 28 napig különböző mennyiségben (5 mg/nap, 2x5 mg/nap, 10 mg/nap, 25 mg/nap, 2x25 mg/nap, 2x50 mg/nap) adagolták. A napi 5 mg-nál nagyobb mennyiségben adott asoprisnil mennyiségtől függően megnyújtotta a menstruációs ciklust: 40 naptól (5 mg naponta kétszer) egészen 60 napig (50 mg naponta kétszer). A sárgatest kialakulása az adott mennyiségtől függetlenül, alkalmanként elmaradt. A legtöbb asoprisnilt (50 mg naponta kétszer) kapók csoportjában nyolc nőből hétnél a nemovulációs sárgatestre jellemző progeszteronmennyiséget mértek. A havivérzés gátlása asoprisnilkezelés után nem mutatott összefüggést a szérum progeszteronszinttel.

Az SPRM-kezelés nem befolyásolta számottevően a hormonális szinteket, bár a legnagyobb asoprisnil dózisban részesülő nőkben az E2 szintje enyhén csökkent, és a sárgatestszakaszban mért LH-szint magasabb volt a >25 mg/nap csoportban, mint a placebocsoportban. Emellett nem látszódtott túlbúrjázás, illetve egyéb jelenség, amely egyensúlyozatlan ösztrogénhatásra utalt volna, bár többeknél a szérum-ösztrogénszint nem csökkent.

Fejfájás, szédülés, hasfájás, hányinger és metrorrhagia voltak a leggyakoribb mellékhatások. Csekély áttöréses vérzés is előfordult asoprisnil adása alatt: a napi kétszer 25 mg-ot szedők csoportjában öt nő számolt be vérzésről, egynél a vérzés 15 napig elhúzódott. Ezek a megfigyelések azt mutatják, hogy az

asoprisnil – legalábbis kis mennyiségben – nem vezet áttöréses vérzéshez. Azonban további hosszabb időtartamú vizsgálatok szükségesek ennek a mellékhatásnak a tisztázásához.

Talán a legmeglepőbb felfedezése ennek a vizsgálatnak a menstruációnak a luteinizációtól és a progeszteronmegvonástól független gátlása volt. A menstruációs ciklus meghosszabbodása, elmaradása szabályos sárgatestszakasz és luteolízis mellett is létrejött, ami arra enged következtetni, hogy az asoprisnil közvetlenül hat a méhnyálkahártyára [105]. Erre utal, hogy az asoprisnillel kezelt nők méhnyálkahártyájában különleges, vastag falú arteriolákat és érkörűli elváltozásokat fedeztek fel. Ezek az elváltozások feltételezhetően – legalább részben – felelősek az amenorrhoea kialakulásáért, de a vérzés elmaradásának pontos oka még nem ismert.

Az érváltozások szerepét támasztja alá az a főműsőkön végzett vizsgálat, amely kimutatta, hogy az SPM-kezelés jelentősen csökkentette a spirális arteriolák kialakulását, a méhnyálkahártyát zsugorította: a stroma sorvadt, a mirigyek elválásztása lecsökkent [104]. Az is lehetséges, hogy a különböző progeszteronantagonisták androgénreceptorok kifejeződését váltják ki a méhnyálkahártya sejtekben. Az androgének okozhatják a méhnyálkahártya sorvadását, és hozzájárulhatnak az SPM endometriumnövekedést gátló hatásához is [67].

Az asoprisnil egyedülállóan, a szisztémás ösztrogénszint megváltoztatása nélkül, képes a méhnyálkahártyasejtek szaporodását és progeszteronképzését gátolni, aminek következtében a vérzés átmenetileg elmarad. Ezek a hatások nagyon előnyösek az endometriosis gyógyítása szempontjából.

Csupán két klinikai vizsgálat eredményeit összefoglaló tanulmány foglalkozik az asoprisnil endometriosisos fájdalmat csökkentő hatásával [106]. Az első vizsgálatban laparoszkópiával igazolt, endometriosisban szenvedő nőket, akik kezdetben közepes és súlyos fájdalomról számoltak be, 5, 10 vagy 25 mg asoprisnillel, illetve placeboval kezelték 12 hétig. Az asoprisnil mind a három adagban jelentősen csökkentette a fájdalmat minden kezelési hónapban a placeboval szemben. Ellenben a vérzés a nagyobb adagokat kapóknál gyakran elmaradt. A második vizsgálat megállapította, hogy legkevesebb 5 mg asoprisnil szükséges az endometriosis okozta fájdalom csökkentéséhez [106]. A mellékhatások egyformán oszlottak el az asoprisnillel és a placebóval kezelt csoportokban, de súlyosabb mellékhatás nem jelentkezett, sem a kezelés időtartama alatt, sem a kezelés után. Az asoprisnil jelenleg a második szakasz vizsgálatoknál tart.

Tudomásunk van arról, hogy két másik SPM-molekula áll kifejezéstés alatt különböző fázisban. A J-956 (Abbott), amely szerkezetileg az asoprisnilhez hasonló, szintén a második szakasz klinikai kivizsgálásánál tart. A másik SPM (Zonagen) már az ún. preklinikai kipróbáláson túl van, hatását az endometriosisban európai fázis-II klinikai vizsgálatban tanulmányozzák.

CÉLZOTT (SZELEKTÍV) ÖSZTROGÉNRECEPTOR MODULÁTOROK ÉS ÖSZTROGÉN- β -AGONISTÁK

SZELEKTÍV ÖSZTROGÉNRECEPTOR MODULÁTOROK (SERM) Gyakorlatilag minden, a mai napig leírt SERM-ek az ösztrogénreceptor kapcsolódási helyekért versenyeznek az ösztrogénnel. Hasonlóan a SPRM-ekhez, hatásuk a teljes antagonizmustól egészen az erős agonista hatásig terjedhet. Felfedeztek ún. speciális co-regulátorokat is, amelyek felismerik a SERM által megkötött ER-t, de nem az ösztrogénkötött ER-t.

Általánosságban elmondható, hogy a SERM hatását annak kémiai szerkezete, a jelvivőnek (ligand) a kötőhellyel kapcsolatos kölcsönhatása határozza meg [107]. A raloxifen jól ismert SERM, nemszteroid vegyület, amelyet elsősorban idősebbek csontritkulásának kezelésében alkalmaznak. Ösztrogénnel kezelt, petefészek-eltávolításon átesett patkányokban a 7-14 napos, 10 mg/kg/nap raloxifenkezelés csökkentette a kialakult méhnyálkahártya-sziget nagyságát és kiterjedését [108]. Hasonlóképpen egy másik, rácsálókban végzett vizsgálatban a 10 mg/kg raloxifen kezelés jelentősen megkisebbitette a méhnyálkahártya-szigeteket, de az ennél kisebb mennyiségben adott nem [109].

Szövettanilag igazolt endometriosisban szenvedő rhesus macacusan a raloxifen 10 mg/kg/nap mennyiségben, 90 napig adva a hasüregi léziókat visszafejlesztette, és a legtöbb állatban csökkentette a méh méretét is [110]. Azonban a szérumban az ösztrogén szintje emelkedett, a havivérzés elmaradt, a kezelés alatt nem volt szakaszos petefészek-működés. Ennek alapján feltételezhető, hogy a kezelés elsősorban a hypophysis-petefészek tengelyre hatott.

Nem tudjuk, hogy a SERM-ek hatásosak-e endometriosisban. Ennek oka valószínűleg az, hogy idáig a SERM-eket főleg hormonfüggő daganatoknál vizsgálták.

β -ÖSZTROGÉNRECEPTOR-AGONISTÁK Az ösztrogénreceptoroknak két típusát írták le. Az első az α -ösztrogénreceptor (ER α). Feltételezik, hogy az ösztrogén ezen a receptoron keresztül fejti ki trophikus hatását a méhizomzaton, illetve ezen a receptoron keresztül történik a hypothalamus-hypophysis-petefészek tengely visszacsatolódása [111]. A receptorok második típusa a β -ösztrogénreceptor (ER β), amelyet nemrég fedezték fel, s szerepe még nem teljesen tisztázott. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a β -ösztrogénreceptor a méhben nem nagyon fordul elő. Ez arra enged következtetni, hogy a célzott β -ösztrogénreceptor jelvivő (ligand) különböző célszövetben képes lehet ösztrogén-szerű hatást kifejteni, anélkül, hogy a méhre jelentősen hatna [112-113].

Számos tanulmány minimális szerepet tulajdonít a β -ösztrogénreceptoroknak a méh élettanában és a felnőtt vázizomzat ösztrogén-szintjének fenntartásában. Figyelembe véve a célzott β -ösztrogénagonisták hatástalanságát a hagyományos ösztrogén-célszöveteken, több kutató vizsgálta ezeknek a vegyületeknek az ösztrogénhatást gátló képességét, s megállapították, hogy nem gátolják a 17 β -ösztrodiol hatását [114-115].

Az ER β -agonisták alkalmasak lehetnek endometriosis kezelésére. Az elgondolás azon a megfigyelésen alapszik, miszerint ezek a vegyületek gyulladásgátló hatást mutattak több gyulladásos modellben [116]. A közelmúltban hat egymástól függetlenül vizsgálat foglalkozott az ER β -041 hatásával. Mindegyik az endometriosis csupaszegér modelljét használta, különböző emberi szöveti mintával. Ép és petefészekűtől megfosztott csupaszegerekbe endometriosisos szövetet ültettek, s az ER β -041-gyel kezelték: az endometriosis az esetek 40-75%-ában teljesen visszafejlődött. Az ER β -041 egyformán hatékony volt a petefészekkel bíró és az attól megfosztott csupaszegerekben. Érdekes módon a kezelést követően a RT-PCR-vizsgálata az ER β -041-gyel kezelt elváltozásokban ER α -t mutatott ki, de ER β nem volt látható. Ám ebben a vizsgálatban nem mérték az endometrialis ER β kifejeződését a szöveti átültetés előtt. Figyelembe véve, hogy hiányzott az ER β , és a léziók nem mutattak spontán regressziót, a kutatók feltételezik, hogy az ER β -041 nem közvetlenül hat az átültetett szövetre, hanem inkább a gazdaszervezet immunológiai rendszerén keresztül (NK-sejtek, macrophagok). További vizsgálatok szükségesek, hogy megértsük a pontos hatásmechanizmust. Kétségtelen, ha az ER β -agonisták hatásosnak bizonyulnak az endometriosisban szenvedő nők kezelésében, akkor jelentős előnyöket kínálnak a jelenleg használt hormonális kezelésekkel szemben. Addig azonban számos kérdést meg kell válaszolni az ER β hatásmódját illetően.

ANTIANGIOGENETIKUS SZEREK Ma már széles körben elfogadott, hogy az érképződés (angiogenesis) alapvető fontosságú az endometriosis kialakulásában és az elváltozások növekedésében. Endometriosisban szenvedő nők hashártyafolyadékában és az endometriotikus szövetekben sok proangiogenetikus faktort találtak [118]. Tekintve, hogy az endometriosis-felrakódások és az azokat körülvevő szövetek nagymértékben erezetek, az érképződés gátlása új kezelési lehetőséget kínál.

Csírke chorioallantoikus membrán (CAM) modellben *Nap és munkatársai* (119) kimutatták, hogy emberi endometrium átültetése CAM-ba erős angiogenetikus választ és új endometriosis-szerű elváltozásokat okoz. Az érképzést gátlók (TNP470, endosztatin, anginex és antihuman VEGF-antitestek) adása jelentősen gátolta az érképződést, és csökkentette az endometriosis-szerű átalakulások képződését. Sőt, azokban CAM-okban, amelyeket angiostaticus szerekkel kezeltek, az endometria-szerű léziókban lényegesen gyakoribb volt a szövetelhalás. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy a méhnyálkahártya méhen kívüli átültetése, az átültetett nyálkahártya-szigetek megmaradásához elengedhetlenül szükséges, erős érképződést vált ki.

Csupaszegerekben a VEGFA-antagonistákról kimutatták, hogy az átültetett emberi méhnyálkahártya növekedését, megmaradását gátolták. Hasonlóan ez emberi endometriosis-hoz, a csupaszegerekben is a léziókat ellátó erekben szintén endothelsejteket lehetett látni, kiterjedt pericytikus réteg nélkül, ami kezdetleges

érképződésre utal. Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a nők endometriosisa is érzékeny lehet antiangiogenetikus kezelésre, a csupaszegereknél leírtakhoz hasonlóan. Érdekes módon a vizsgálat azt mutatta, hogy a VEGFA-antagonizmus csak arra volt elegendő, hogy a méhnyálkahártyaszigetek növekedését megakadályozza [120]. Azonban a nők endometriuma a VEGF-család más tagjait is kifejezi [121]. Ezek az eredmények a csupaszegereken a VEGFA kiemelkedő hatékonyságát mutatják.

Egy másik csupaszegér-vizsgálatban antiangiogenetikus anyagokat (anti-VEGF, TNP-470, endostatin vagy anginex) kezdtek el adagolni három héttel az endometriosis kialakulása után [122]. Az eredmények azt mutatták, hogy ezen anyagok is gátolták a kialakult endometriosis fejlődését és növekedését.

Azonban az egér autograft modellben az endostatin kezelés gátolta az endometritikus implantátumok kialakulását, de a már meglévőkre nem hatott. Emellett a szíriai aranyhörcsögökben az autológ endometrium autotranszplantációjával kiváltott endometriosisban, az endometriosis szigeteknek sem az érzékenységét, sem az érképződését a VEGF gátlása nem befolyásolta, a VEGF, FGF (Fibroblast Growth Factor) és PDGF (Platelet Derived Growth Factor) együttes gátlása azonban igen [124].

Ezeket az egymásnak ellentmondó eredményeket részben meg lehet magyarázni a kísérletek alapvető különbségeivel (autotranszplantált rágszáló endometrium, illetve emberi méhnyálkahártya-xenograft immunhiányos állatokban). Egyértelmű, hogy bármilyen klinikai vizsgálat megkezdése előtt további pontos megfigyelések szükségesek az érképződés és az endometriosis összefüggésében. Azonban, mivel az endometriosis főleg a fogamzó korban lévő nőket érinti, és az érképződés alapvető számos reprodukció folyamatban, mint például az ovuláció, a sárgatest képződése, az embrió beágyazódása és a magzati fejlődés, természetesen csak olyan célzott érképződésgátló készítmény alkalmazható, amely ezeket a funkciókat nem károsítja [125]. Fontos megjegyezni, hogy az antiangiogenetikus kezelést összefüggésbe hozták születési rendellenességekkel: az embrionális fejlődés alatt beadott TNP-470 az embriók fejlődését teljesen tönkretette [126]. Mivel spontán endometriosis csak emlősökben fordul elő, hasznos lenne, ha az érképződésre ható készítmények hatásosságát és megbízhatóságát először nem emberben, hanem például csimpánzokban lehetne vizsgálni, mielőtt bármilyen klinikai vizsgálatot elkezdenénk.

CÉLZOTT (SZELEKTÍV) COX2-GÁTLÓK A kutatások a COX2-fehérje és -mRNS emelkedett szintjét mutatták az endometriotikus implantátumokban, összehasonlítva a méhnyálkahártyával [127]. A COX2 túlzott kifejeződése más emberi daganatokban is megtalálható, amit annak érképződést kiváltó hatásával hoznak összefüggésbe [128]. Mint előzőleg említettük, az ösztadiol a COX2-aktivitás beindításával PGE₂-termelődést vált ki, amely serkenti az aromatázaktivitást, és lokálisan fokozott ösz-

tradioltermelődést okoz [171]. Így pozitív visszajelzés alakul ki, amely kedvez az endometriosis proliferatív és gyulladásoz jellegének [129].

A két alap folyamatot – az angiogenesis és aromatázaktivációt – figyelembe véve, nagyon is valószínű, hogy a COX2 célzott gátlásával az endometriosis megelőzhető, gyógyítható. Egerekben a COX2-inhibitor nimesulide nem hatott az endometriosisra [130]. Azonban egy másik vizsgálatban, szintén egerekben, a kipróbált hét NSAID-ból hat – szelektív és nem-szelektív NSAID vegyesen – képes volt megfékezni az endometriosis kialakulását. A NSAID-ot egy nappal az endometriosis átültetése után adták (prevenció) [131]. Ezzel szemben a celecoxibkezelés, amely a leghatékonyabbnak bizonyult az endometriosis kialakulásának megelőzésében, nem fejlesztette vissza a már meglévő elváltozásokat, ha az endometriosis indukcióját követő 15-30. napon kezdték adagolni [131].

Patkányokban a célzott COX2-gátló rofecoxib adása a meglévő endometriotikus szigeteket sorvasztotta [132]. Egy másik, szintén patkányokon végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a COX2-gátló celecoxib adása, melyet az endometriosis létrehozásával egyidejűleg kezdtek, megakadályozta az endometriotikus felrakódások kialakulását. Az endometriosis átültetése előtt 2-4 héttel elkezdett celecoxibkezelés nem védte ki az endometriosis kialakulását. A négy hétig adott celecoxib a már kialakult endometriosisra nem volt hatással, de nyolc héttel a kezelést követően az elváltozások visszafejlődtek, a visszafejlődési arány azonban nem volt statisztikailag szignifikáns (133). Ezek a megfigyelések ismét felvetik a kérdést, hogy a rágszálómodell alkalmas-e az endometriosis vizsgálatára.

Egy kisebb placeboval ellenőrzött, kettős vak vizsgálatban, amelyben 28, I. vagy II. stádiumú endometriosisban szenvedő nőket vizsgáltak, a hat hónapig adott, napi 25 mg rofecoxib jelentősen és egyformán csökkentette a dysmenorrhoeát, a dyspareuniát és a krónikus kismencedei fájdalmat. A rofecoxib csoportjában nem észleltek számottevő mellékhatást. A COX2 gátlása az érképződés és a helyi ösztrogéntermelés csökkentését idézheti elő az endometriosis elváltozásokban [134]. Elméletileg mindkét folyamat előnyös lehet az endometriosis kezelésében, azonban a rágszálóknál észlelt, egymásnak ellentmondó eredmények miatt, ezt a feltevést még vizsgálni kell emlős állatokban is. Továbbá a COX2-gátlók tartósan adva súlyos szív-érrendszeri mellékhatásokkal társulhatnak, amelyek komolyan gátolhatják az efféle gyógyszerek használatát.

TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF α)-INHIBITORS A TNF α gyulladást elősegítő citokin, amely alkalmas a gyulladási kaszkád megindítására, és feltételezhetően fontos az endometriosis kórfolyamatában [136]. A TNF α koncentrációja emelkedett volt az endometriosisban szenvedő nők hasúri folyadékában, és összefüggést mutatott a betegség stádiumával [137]. A TNF α bizonyíthatóan növeli a tenyésztett stromasejtek tapadását a mesothelialis sejtekhez in vitro [138]. Ez arra utal, hogy a TNF α

jelenléte a hasüregi folyadékban elősegítheti a méhnyálkahártya hashártyához tapadását. Azonban *Debrock és munkatársai* (139) épp ellenkezőleg; azt találták, hogy a TNF α in vitro nem segíti az adhéziót az endometriális epithel és mesothel sejtek között. Mi több, a TNF α az IL8-képződés kiváltása révén elősegíti az endometriotikus strómasejtek burjánzását [140]. A matrix metalloproteináz-1 és matrix metalloproteináz-2 képződését szintén képes a TNF α beindítani, így szerepe van a mátrix lebontásban, és a méhen kívüli méhnyálkahártya megtapadásában. A TNF α jelentős magzatkárosító hatása, ami elképzelhető, hogy hozzájárul az endometriosis kapcsán kialakuló infertilitáshoz [141]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a TNF α -nak többféle szerepe van az endometriosisban. Ennek alapján a TNF α ígéretes kutatási célpontnak tűnik egyfajta új, endometriosis elleni gyógyszer kifejlesztésére.

A rekombináns formája az oldékony, emberi TNF1-receptor (r-hTBP1) patkánykísérletben 64%-ban csökkentette az endometriosiszsigetek nagyságát [143]. Ezt a megfigyelést támasztotta alá a páviánokon végzett kutatás is, amely azt mutatta, hogy az endometriosis indukcióját követően a TNF α semlegesítése az rhTBP1-gyel sikeresen gátolta az endometriosis kifejlődését és az összenövések kialakulását, anélkül, hogy ösztrogénhiányos állapot jött volna létre [144]. Érdekes módon az rhTBP1 nem befolyásolta a páviánok menstruációs ciklusát, ami hatalmas előnyt jelent a többi készítménnyel szemben. Az anti-TNF monoclonális antitest (anti-TNF-mAb) páviánokban szintén jelentősen megkisebbitette a már meglévő endometriosis elváltozásokat, főleg a vörös területek számára és területének csökkentése révén [145]. A spontán kialakult endometriosisban szenvedő páviánoknak nyolc hétig adott etanercept- (TNF α -) inhibitor, amelyet jelenleg ízületi gyulladás kezelésére már használnak, csökkentette az aktív endometriosis elváltozások számát [146].

Az onercepttel (rekombináns TBP1-TNF) végzett vizsgálatokat, vérmérgezést okozó hatása miatt felfüggesztették. Ennek az igen súlyos mellékhatásnak az előfordulása más TNF α -gátlók vizsgálatát is meggondolandóvá teszi az endometriosis kezelésében. Mindazonáltal, figyelembe véve azt, hogy az egyéb TNF α -gátlókat (Etanercept, Infliximab) más területen már használják a klinikai gyakorlatban, valószínűnek látszik, hogy a közeljövőben ez a kezelési mód előtérbe kerül.

PEROXISZÓMA PROLIFERÁTOR AKTIVÁLT RECEPTOR- γ (PPAR γ -) AGONISTÁK
A PPAR-okat ligandaktívált átárodási (transzkripció) faktoroknak tekintjük. Élettani hatásuk megnyilvánul többek között az adipociták differenciálódásában, a lipidanyagcserében, monocyta-macrophag rendszer serkentésében és citokinek képződésében [147-149]. Három típusát különböztetjük el: a PPAR α , - β/δ , - γ . Bár mind a három PPAR jelentős mértékben kifejeződik, a relatív szintjük eltérő a különböző szövetekben, összhangban azok különböző biológiai feladatával. Mindegyik PPAR jelen van az erek falában és az immunrendszerben. A gyógyszerkészítmények közül az antihyperlipidaemiás fibrátok és az antidia-

betikus thiazolidinedionok szintén a PPAR α és PPAR γ jelvivői (ligandjai) [150-152].

A PPAR-ról kimutatták, hogy a gyulladásgátló folyamatokat is elősegíti [153-155]. A PPAR γ -jelvivők gátolják a TNF α , IL6 és IL8 képződését a monocitákban [155], és fokozzák az IL1-receptor-antagonisták termelődését. Hasonlóan a PPAR γ -ligandok, mint például a thiazolidinedionok (TZDs), erősen gátolják a sejtnövekedést, apoptosist váltanak ki [157-159], és a VEGF-képződés csökkentése révén az érképződést is gátolják [160].

Az emberi méhnyálkahártya epithel- és stromasejtjei szintén tartalmaznak PPAR γ -t [161-162]. Ha serkentjük, a PPAR γ csökkenti az endometriális RANTES-stromasejtek kifejeződését in vitro, a transzkripció mRNS gátlása révén [161, 163]. Ez arra utal, hogy az endometriosisal társuló gyulladás csökkenthető a PPAR γ -működés beindításával. Ezt alátámasztják *Hornung és munkatársainak* (164) megfigyelései, akik a ciglitazonról, amely TZD-típusú PPAR γ -aktivátor, kimutatták, hogy jelentősen csökkenti a leukocytainfiltráció mértékét egerekben [164]. Az endometriosis patkánymodelljében, az endometriosis sebészeti kialakítása után adott négyhetes ciglitazonkezelés jelentősen zsugorította az endometriosis-felrakódásokat, összehasonlítva a placebo csoporttal, és nem befolyásolta az ösztrogén ciklust vagy a tüszőfejlődést [165]. Másik patkánymodellben a 0,2 mg/kg/nap rosiglitazone-kezelés, melyet három nappal az endometriosis kiváltása előtt kezdtek, és a műtétet követő 28-ik napig folytattak, meggátolta, illetve jelentősen csökkentette a károsodás mértékét és tömegét [166]. Habár jelenlegi tudásunk a PPAR γ hatásáról az endometriosisban hiányos, mégis – a rágs csálókban tett megfigyelések alapján – nagyon valószínű, hogy hatékony. A rosiglitazone-t jelenleg második szakasz vizsgálatban tanulmányozzák, hogy felmérjék klinikai értékét a nők endometriosisának kezelésében.

KÖVETKEZTETÉS ÉS SZAKÉRTŐI VÉLEMÉNY A jelenleg kezelésre használt gyógyszerek hatásosak az endometriosisal járó fájdalom csillapításában, de hatástalanok az endometriosishoz kapcsolódó fogamzási zavarok vonatkozásában (9). Használatukat korlátozzák a mellékhatásaik, a kiújulások, és hogy a gyógyszerek hosszú ideig nem adhatók.

Habár régóta megfogalmazódott az igény új, korszerűbb készítmények iránt, hosszú ideig nem történt számottevő előrelépés. Ennek a legfontosabb oka, hogy ismereteink a betegség patogenezisére és patofiziológiájára nézve is hiányosak. Az utóbbi időben azonban – köszönhetően az új molekuláris és biológiai módszereknek – ezek és a kezelési lehetőségek is bővültek. Vizsgálták, miként lehet a szokásos kezelési módokon javítani, és tanulmányozták az új gyógyszerek hatékonyságát. Ezek közül néhány (a GnRH-antagonisták, progeszteronagonisták, SPRM-ok, SERM-ok, ER β -agonisták) beválhat: hatásosabb lehet a jelenleg használt készítményeknél és/vagy mellékhatásaik kevésbé súlyosak/ritkábbak. Sajnos az új gyógyszerek

is befolyásolják a menstruációs ciklust, következképpen a fogamzást gátolják. Ez is magyarázza, hogy sokan más, nem-hormonális, a petefészkek működésére nem ható kezelési módokat választanak. Az efféle kezelések mellékhatásainak tanulmányozása azonban még további vizsgálatokat kíván.

Az alkalmazott és a még kísérleti stádiumban lévő gyógyszerek legtöbb, a kezelést korlátozó mellékhatása mind a nemspecifikus szöveti hatás következménye. A korszerű molekuláris biológiai módszerekkel remélhetőleg lehetőségessé válik, hogy megismerjük és elkülönítsük az endometriosis sajátos jegyeit. Ennek segítségével célzottan kezelhetjük az endometriosisos felrakódásokat. Így mind a diagnosztikában, mind a terápiában teljes új távlatok nyílhatnak meg előttünk [167-170].

Ámbár a rágszálókban végzett vizsgálatokkal az endometriosisról fontos adatokat nyertünk, az eredmények fenntartással értékelhetők, mert:

- A rágszálókban magától soha nem alakul ki endometriosis.
- A rágszálók méhnyálkahártyájának átültetésével végzett vizsgálatok egy részében az állatok petefészkeit is eltávolították. Így lehetetlenné vált, hogy a ciklikus hormonális változások által előidézett, a gyógyszerek hatását befolyásoló, lehetséges különbségeket felismerjük.
- A csupaszegérral végzett vizsgálatokban emberi méhnyálkahártyát ültettek át, de a meglévő immundeficiencia nagymértékben befolyásolhatta a megfigyelt gyógyszerhatásokat.

Jóllehet, a rágszálókkal és a csupaszegerekkel végzett kutatásoknak is van jogosultsága, tudományosan megalapozatlan lenne csak ezen vizsgálatok alapján elfogadni vagy elutasítani az új gyógyszereket. Jól példázzák ezt a rekombináns humán IFN α 2b-vel végzett vizsgálatok: az IFN α 2b patkányokban jelentősen csökkentette, míg a nőknél számottevően növelte az endometriosis kiújulásának a veszélyét [171].

Az új készítmények farmakokinetikai jellemzőinek és mellékhatásainak megismerése alapvető követelmény. Különösképpen fontos, hogy tisztában legyünk más szervrendszereken érvényesülő hatásaikkal, és tudjuk, milyen anyagcsere-folyamatokban vesznek részt. Károsító hatásait csak ekként küszöbölhetjük ki. A legtöbb állatkísérletben kiterjedten vizsgálták a gyógyszereknek az endometriosisos elváltozásokra gyakorolt hatását, de sokkal kisebb hangsúlyt fektettek a lehetséges mellékhatások felderítésére.

A kísérletes vizsgálatokban a gyógyszereknek a medencei fájdalom csillapító hatása az elsődleges szempont, hiszen az endometriosisnak ez az egyik leggyakoribb és a betegek életminőségét meghatározó tünete. Az emberi vizsgálatokban is ez az ún. elsődleges célpont. Állatkísérletekben azonban nem lehetett egyértelműen felmérni a gyógyszerek fájdalomcsillapító hatását.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy több ígéretes új készítmény áll fejlesztés, illetve kipróbálás alatt. Ezek segítségével

az endometriosisban szenvedő nők kezelésére új lehetőségek nyílnak. Az endometriosis kialakulásának molekuláris részleteit jobban megismerve, új célpontokat ismerhetünk fel, amelyeket a kezelésben és a betegség megállapításában is hasznosíthatunk.

IRODALOM

1. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckho H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981;57:667-670.
2. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151-154.
3. Mihalyi A, Kyama CM, Simsa P, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. The role of immunological and inflammatory factors in the development of endometriosis: indications for treatment strategies. *Therapy* 2005;2:623-639.
4. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. The genetic basis of endometriosis: *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:309-314.
5. D'Hooghe TM, Hill JA. Endometriosis In: Berek JS editor. *Novak's Gynecology Reproductive endocrinology*. Williams & Wilkins, Baltimore, USA; 1996:887-914.
6. D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, Koninckx PR. Serial laparoscopies over 30 months show that endometriosis in captive baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) a progressive disease. *Fertil Steril* 1996;65:645-649.
7. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-821.
8. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21:243-254.
9. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-2704.
10. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-258.
11. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain. Epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;11:595-606.
12. Heilier JF, Nackers F, Verougstraete V, Tonglet R, Lison D, Donnez J. Increased dioxin-like compounds in the serum of women with peritoneal endometriosis and deep endometriotic adenomyotic nodules. *Fertil Steril* 2005;84:305-312.
13. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004;25:123-133.
14. Zhao SZ, Wong JM, Davis MB, Gersh GE, Johnson KE. The cost of inpatient endometriosis treatment: an analysis based on the Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample. *Am J Manag Care* 1998;4:1127-1134.
15. Stones RW, Selfe S. Psychosocial and economic impact of chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:415-431.
16. Campbell EM, Peterkin D, O'Grady K, Sanson-Fisher R. Premenstrual symptoms in general practice patients. *J Reprod Med* 1997;42:637-646.
17. D'Hooghe TM, Debrock S, Meuleman C, Hill JA, Mwenda JM. Future directions in endometriosis research. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:221-244.
18. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD000155.

19. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266-275.
20. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-1446.
21. Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis. treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:229-239.
22. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonists in reproductive medicine. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:71-78.
23. Fraser IS, Shearman RP, Jansen RPS, Sutherland PD. A comparative treatment trial of endometriosis using the gonadotrophin-releasing hormone agonist, nafarelin, and the synthetic steroid, danazol. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:158-163.
24. Cirkel U, Ochs H, Schneider HPG. A randomized, comparative trial of triptorelin depot (D-Trp6-LHRH) and danazol in the treatment of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;59:61-69.
25. Child TJ, Tan SL. Endometriosis. aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001;61:1735-1750.
26. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis. bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001297.
27. Fernandez H, Lucas C, Hedon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis. a randomized double-blind trial. *Hum Reprod* 2004;19:1465-1471.
28. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus „add-back” hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 2000;74:534-539.
29. Tahara M, Matsuka T, Yokoi T, Tasaka K, Kurachi H, Murata Y. Treatment of endometriosis with a decreasing dosage of a gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin. a pilot study with low-dose agonist therapy (“draw-back” therapy). *Fertil Steril* 2000;73:799-804.
30. Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988;72:323-327.
31. Blei F, Wilson EL, Mignatti P, Rifkin DB. Mechanism of action of angiostatic steroids. suppression of plasminogen activator activity via stimulation of plasminogen activator inhibitor synthesis. *J Cell Physiol* 1993;155:568-578.
32. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD002122.
33. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
34. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis. a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000;74:24-30.
35. Redwine DB. Are the basic assumptions correct – Is endometriosis a progressive, self-destructive disease? *Fertil Steril* 2001;75:229-230.
36. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:628-637.
37. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85:314-325.
38. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-256.
39. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. *J Neurosurg* 1991;74:861-866.
40. Grunberg SM. Role of antiprogesterone therapy for meningiomas. *Hum Reprod* 1994;9:202-207.
41. Martineau PA, Levental M. Large endometrial polyp in a patient on long-term mifepristone therapy. *J Ultrasound Med* 2000;19:487-489.
42. Newfield RS, Spitz IM, Isacson C, New MI. Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:399-404.
43. Grow DR, Williams RF, Hsiu JG, Hodgen GD. Antiprogestin and/or gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance. a 1-year primate study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1933-1939.
44. Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003;68:981-993.
45. Parfitt K. Martindale: The complete drug reference. 32nd ed. London: Pharmaceutical Press: 1999:1447-1448.
46. Bromham DR, Booker MW, Rose GL, Wardle PG, Newton JR. Updating the clinical experience in endometriosis – the European perspective. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:12-16.
47. Fedele L, Bianchi S, Viezzoli T, Arcaini L, Candiani GB. Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989;51:781-785.
48. The Gestrinone Italian Study Group. Gestrinone versus a gonadotropin releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. a multicenter, randomised, double-blind study. *Fertil Steril* 1996;66:911-919.
49. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:1141-1147.
50. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001019.
51. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005;11:513-525.
52. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560-563.
53. Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:343-52. Discussion: 389-93, 396-406.
54. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003;9:387-396.
55. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:523-526.
56. Cheng MH, Yu BK, Chang SP, Wang PH. A randomized, parallel, comparative study of the efficacy and safety of nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2005;68:307-314.
57. Cottreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:5142-5144.
58. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157-33160.
59. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926-13931.

60. Langenbach R, Morham SG, Tiano HF. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995;83:483-492.
61. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985;65:379-383.
62. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD004753.
63. Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, Rohan RM, Zurakowski D, Folkman J, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005;83:171-181.
64. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vivo. *Lancet* 1995;346:1463-1464.
65. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grummer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis* 2005;8:147-156.
66. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003;9:223-228.
67. Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulators SPRMs: a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:373-388.
68. Dhingra K. Antiestrogens—tamoxifen, SERMs and beyond. *Invest New Drugs* 1999;17:285-311.
69. Bulun SE, Imir G, Utsunomiya H, Thung S, Gurates B, Tamura M, et al. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;95:57-62.
70. Tamura M, Deb S, Sebastian S, Kunihiko O, Bulun SE. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril* 2004;81:1351-1356.
71. Noble LS, Takayama K, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:600-606.
72. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:174-179.
73. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:736-743.
74. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998;69:709-713.
75. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Chlebowski RT, Ingle JN, Edge SB, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002;20:3317-3327.
76. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:881-894.
77. Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, De Sutter P, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online* 2005;11:455-457.
78. Ailawadi RK, Jobanputras S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study *Fertil Steril* 2004;81:290-296.
79. Brosens I. Treatment of endometriosis without aromatase inhibitors. [author reply] *Fertil Steril* 2004;82:255-256.
80. Evers JLH. The second look laparoscopy for evaluation of the result of medical treatment of endometriosis should not be performed during ovarian suppression. *Fertil Steril* 1987;52:502-503.
81. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:300-304.
82. Horvath JE, Toller GL, Schally AV, Bajo AM, Groot K. Effect of long-term treatment with low doses of the LHRH antagonist Cetrorelixon pituitary receptors for LHRH and gonadal axis in male and female rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4996-5001.
83. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1085-1097.
84. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV. Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility. an overview. *Hum Reprod* 1995;10:1974-1981.
85. Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. *J Reprod Med* 1998;43:287-292.
86. Kiilholma P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:903-908.
87. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal addback in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998;91:16-24.
88. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrich LR, Buttram VL Jr, Orwoll ES. Prospective randomised double-blind trial of 3 vs 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995;63:955-962.
89. Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002;5:12-16.
90. Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, Yasuda K, Kanzaki H. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2001;7:341-347.
91. Schindler AE, Christensen B, Henkel A, Oettel M, Moore C. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogestin patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:9-17.
92. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery. results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002;77:684-692.
93. Winneker RC, Fensome A, Wrobel JE, Zhang Z, Zhang P. Nonsteroidal progesterone receptor modulators: structure activity relationships. *Semin Reprod Med* 2005;23:46-57.
94. Zhang Z, Olland AM, Zhu Y, Cohen J, Berrodin T, Chippari S, et al. Molecular and pharmacological properties of a potent and selective novel nonsteroidal progesterone receptor agonist tanaproget. *J Biol Chem* 2005;280:28468-28475.
95. Bruner-Tran KL, Zhang Z, Eisenberg E, Winneker RC, Osteen KG. Down-Regulation of Endometrial Matrix Metalloproteinase-3 and -7 Expression in vitro and Therapeutic Regression of Experimental Endometriosis in Vivo by a Novel Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonist, Tanaproget. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1554-1560.
96. Igarashi TM, Bruner-Tran KL, Yeaman GR, Lessey BA, Edwards DP, Eisenberg E, et al. Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin *Fertil Steril* 2005;84:67-74.
97. Sherman MR, Corvol PL, O'Malley BW. Progesterone binding components of chick oviduct. I. Preliminary characterization of cytoplasmic components. *J Biol Chem* 1970;245:6085-6096.

98. Loosfelt H, Atger M, Misrahi M, Guiochon-Mantel A, Meriel C, Logeat F, et al. Cloning and sequence analysis of rabbit progesterone-receptor complementary. *DNA Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:9045-9049.
99. Misrahi M, Atger M, d'Auriol L, Loosfelt H, Meriel C, Fridlansky F, et al. Complete aminoacid sequence of the human progesterone receptor deduced from cloned cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;143:740-748.
100. Misrahi M, Loosfelt H, Atger M, Mériel C, Zerah V, Dessen P, et al. Organisation of the entire rabbit progesterone receptor mRNA and of the promoter and 50 flanking region of the gene. *Nucleic Acids Res* 1988;16:5459-5472.
101. Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to Pragonistic and antagonistic activity. *Steroids* 2000;65:713-723.
102. Spitz IM, Chwalisz K. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. *Steroids* 2000;65:807-815.
103. Chwalisz K, Stockemann K, Fritzscheimer KH, Fuhrmann U. Modulation of oestrogenic effects by progesterone antagonists in the rat uterus. *Hum Reprod Update* 1998;4:570-583.
104. Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU, Hess-Stumpp H, Elger W. Antiproliferative effects of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators on the endometrium. *Steroids* 2000;65:741-751.
105. Chwalisz K, Elger W, Stickler T, Mattia-Goldberg C, Larsen L. The effects of 1-month administration of asoprisnil (J867), a selective progesterone receptor modulator, in healthy premenopausal women. *Hum Reprod* 2005;20:1090-9.
106. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26:423-438 Erratum in. *Endocr Rev* 2005;26:703.
107. Jackson TA, Richer JK, Bain DL, Takimoto GS, Tung L, Horwitz KB. The partial agonist activity of antagonist-occupied steroid receptors is controlled by a novel hinge domainbinding coactivator L7/SPA and the corepressors N-CoR or SMRT. *Mol Endocrinol* 1997;11:693-705.
108. Swisher DK, Tague RM, Seyler DE. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on explanted uterine growth in rats. *Drug Devel Res* 1995;36:43-45.
109. Yao Z, Shen X, Capodanno I, Donnelly M, Fenyk-Melody J, Hausmann J, et al. Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds. *J Invest Surg* 2005;18:177-183.
110. Buelke-Sam J, Bryant HU, Francis PC. The selective estrogen receptor modulator, raloxifene. an overview of nonclinical pharmacology and reproductive and developmental testing. *Reprod Toxicol* 1998;12:217-221.
111. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice. what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev* 1999;20:358-417. Erratum in. *Endocr Rev* 1999;20:459.
112. Harris HA, Bruner-Tran KL, Zhang X, Osteen KG, Lyttle CR. A selective estrogen receptor-beta agonist causes lesion regression in an experimentally induced model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:936-941.
113. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1379-1386.
114. Malamas MS, Manas ES, McDevitt RE, Gunawan I, Xu ZB, Collini MD, et al. Design and synthesis of aryl diphenolic azoles as potent and selective estrogen receptor-beta ligands. *J Med Chem* 2004;47:5021-5040.
115. Hillisch A, Peters O, Kosemund D, Müller G, Walter A, Schneider B, et al. Dissecting physiological roles of estrogen receptor alpha and beta with potent selective ligands from structure-based design. *Mol Endocrinol* 2004;18:1599-1609.
116. Harris HA. Estrogen receptor-beta. Recent lessons from in vivo studies *Mol Endocrinol* 2006;Mar 23 (Epub ahead of print).
117. Taylor AH, Al-Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol* 2000;24:145-55.
118. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-1690.
119. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW, Mayo KH, Evers JL, Groot-huis PG. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2005;83:793-795.
120. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BD, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2889-2899.
121. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield JP, Fountain SA, et al. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines *Biol Reprod* 1993;48:1120-1128.
122. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GA, Bouma-Ter Steege JC, Thijssen VL, Evers JL, et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1089-1095.
123. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MA, Rohan RM, Efstathiou JA, Short SM, et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril* 2005;84:1144-1155.
124. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B, Vajkoczy P, Menger MD. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2006;21:262-268.
125. Fraser HM, Lunn SF. Angiogenesis and its control in the female reproductive system. *Br Med Bull* 2000;56:787-797.
126. Klauber N, Rohan RM, Flynn E, D'Amato RJ. Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. *Nat Med* 1997;3:443-446.
127. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients *Am J Reprod Immunol* 2002;48:50-56.
128. Kirkpatrick K, Ogunkolade W, Elkak A, Bustin S, Jenkins P, Ghilchik M, et al. The mRNA expression of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2002;18:237-241.
129. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000;6:413-418.
130. Hull ML, Prentice A, Wang DY, Butt RP, Phillips SC, Smith SK, et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:350-358.
131. Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, Rohan RM, Zurakowski D, Folkman J, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005;83:171-181.
132. Dogan E, Saygili U, Posaci C, Tuna B, Caliskan S, Altunyurt S, et al. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril* 2004;82:1115-1120.
133. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Dallel R, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats *Fertil Steril* 2004;82:1609-1615.
134. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:100-102.

135. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
136. Bullimore DW. Endometriosis is sustained by tumour necrosis factor-alpha. *Med Hypotheses* 2003;60:84-88.
137. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-431.
138. Zhang RJ, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril* 1993;59:1196-1201.
139. Debrock S, De Strooper B, Vander Perre S, Hill JA, D'Hooghe TM. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 do not promote adhesion of human endometrial epithelial cells to mesothelial cells in a quantitative in vitro model. *Hum Reprod* 2006;21:605-609.
140. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Akbas GE, Arici A. Regulation of fas ligand expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3921-3927.
141. Sillem M, Prifti S, Monga B, Arslan T, Runnebaum B. Integrin-mediated adhesion of uterine endometrial cells from endometriosis patients to extracellular matrix proteins is enhanced by tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-1 (IL-1). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87:123-127.
142. Hill JA, Haimovici F, Anderson DJ. Products of activated lymphocytes and macrophages inhibit mouse embryo development in vitro. *J Immunol* 1987;139:2250-2254.
143. D'Antonio M, Martelli F, Peano S, Papoian R, Borrelli F. Ability of recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-1) to inhibit the development of experimentally-induced endometriosis in rats. *J Reprod Immunol* 2000;48:81-98.
144. D'Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S, Chai DC, Deer F, Debrock S, et al. Recombinant human TNFRSF1A (r-hTBP1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Biol Reprod* 2006;74:131-136.
145. Falconer H, Mwenda JM, Chai DC, Wagner C, Song XY, Mihalyi A, et al. Treatment with anti-TNF monoclonal antibody c5N reduces the extent of induced endometriosis in the baboon. *Hum Reprod* 2006;21:1856-1862.
146. Barrier BF, Bates GW, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril* 2004;81:775-779.
147. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *J Biochim Biophys Acta* 1996;1302:93-109.
148. Cunard R, Ricote M, DiCampli D, Archer DC, Kahn DA, Glass CK, et al. Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator-activated receptors. *J Immunol* 2002;168:2795-2802.
149. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998;391:79-82.
150. Issemann I, Prince RA, Tugwood JD, Green S. The peroxisome proliferator-activated receptor:retinoid X receptor heterodimer is activated by fatty acids and fibrate hypolipidaemic drugs. *J Mol Endocrinol* 1993;11:37-47.
151. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4312-4317.
152. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ). *J Biol Chem* 1995;270:12953-12956.
153. Cunard R, Ricote M, DiCampli D, Archer DC, Kahn DA, Glass CK, et al. Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator-activated receptors. *J Immunol* 2002;168:2795-2802.
154. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPAR α -leukotriene B $_4$ pathway to inflammation control. *Nature* 1996;384:39-43.
155. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391:82-86.
156. Meier C, Chicheportiche R, Juge-Aubry C, Dreyer M, Dayer J. Regulation of the interleukin-1 receptor antagonist in THP-1 cells by ligands of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Cytokines* 2002;18:320-328.
157. Yee LD, Sabourin CL, Liu L, Li HM, Smith PJ, Seewaldt V, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation in human breast cancer. *Int J Oncol* 1999;15:967-973.
158. Houston KD, Copland JA, Broadus RR, Gottardis MM, Fischer SM, Walker CL. Inhibition of proliferation and estrogen receptor signaling by peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands in uterine leiomyoma. *Cancer Res* 2003;63:1221-1227.
159. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest* 2003;111:1381-1388.
160. Panigrahy D, Singer S, Shen LQ, Butterfield CE, Freedman DA, Chen EJ, et al. PPAR-gamma ligands inhibit primary tumor growth and metastasis by inhibiting angiogenesis. *J Clin Invest* 2002;110:923-932.
161. Pritts EA, Zhao D, Ricke E, Waite L, Taylor RN. PPAR-gamma decreases endometrial stromal cell transcription and translation of RANTES in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1841-1844.
162. Wanichkul T, Han S, Huang RP, Sidell N. Cytokine regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human endometrial cells. *Fertil Steril* 2003;79:763-769.
163. Pritts EA, Zhao D, Sohn SH, Chao VA, Waite LL, Taylor RN. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand inhibition of RANTES production by human endometriotic stromal cells is mediated through an upstream promoter element. *Fertil Steril* 2003;80:415-420.
164. Hornung D, Chao VA, Vigne JL, Wallwiener D, Taylor RN. Thiazolidinedione inhibition of peritoneal inflammation. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:20-24.
165. Lebovic DI, Kir M, Casey CL. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82:1008-1013.
166. Demirturk F, Aytan H, Caliskan AC, Aytan P, Koseoglu DR. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone on the induction of endometriosis in an experimental rat model. *J Soc Gynecol Invest* 2006;13:58-62.
167. Matsuzaki S, Canis M, Vours-Barriere C, Boesflug-Tanguy O, Dastugue B, Mage G. DNA microarray analysis of gene expression in eutopic endometrium from patients with deep endometriosis using laser capture microdissection. *Fertil Steril* 2005;84:1180-1190.
168. Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, Hansen KA. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:38-42.
169. Poliness AE, Healey MG, Brennecke SP, Moses EK. Proteomic approaches in endometriosis research. *Proteomics* 2004;4:1897-1902.
170. Kyama CM, T'Jampens D, Mihalyi A, Simsa P, Debrock S, Waelkens E, et al. CIPHERgen ProteinChip technology is a useful method in the pathogenesis and diagnosis of endometriosis. A preliminary study. *Fertil Steril* 2006;86:203-209.
171. Ingelmo JM, Quereda F, Acien P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon-alpha-2b in a murine model. *Fertil Steril* 1999;71:907-911.
172. Acien P, Quereda F, Campos A, Gomez-Torres MJ, Velasco I, Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon alpha-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2002;78:705-711.

A GenoID Molekulárbiológiai Laboratórium elkötelezett a humán papillomavírus diagnosztika mellett

BEVEZETÉS A humán papillomavírusnak (HPV) számos típusa van, melyeknek eltérő a rákkeltő képessége. Gyakorlati haszna annak a HPV-tesztnek van, amely nemcsak a fertőzés tényéről tájékoztat, hanem megmondja, pontosan melyik típus vagy típusok vannak jelen a szervezetben. Ez az úgynevezett genotipizálás, melynek jelentősége a következőkben áll:

- bizonyos típusok (pl. HPV 16, 18) nagyobb kockázat a méhnyakrák kialakulása szempontjából;
- több típus együttes jelenléte fokozza veszélyt;
- a tipizálás segítségével lehet követni/ellenőrizni a fertőzötteket, hogy perzisztáló fertőzésben szenvednek-e, ami bizonyítottan fokozza a rákkockázatot, vagy a korábbi fertőzés már megszűnt, de más típussal újabb keletkezett;
- a HPV-oltás beadása előtt fontos tudni, a nő fertőzött-e, hiszen a már fennálló fertőzést a megelőző védőoltás nem képes legyőzni.

GYAKORLATI ÚTMUTATÓ A vizsgálat az ismételt kóros sejtkenet esetén (P3, ASCUS vagy magasabb fokú) a társadalombiztosítás keretein belül térítésmentes, egyéb esetben térítésköteles.

A modern szűrésnek alapvető része a HPV-teszt, azaz a tipizálás.

A citológiai szűrésnél a kenetben HPV-re utaló elváltozások esetén HPV-gyanút állapíthatnak meg a citológusok. A HPV-gyanú igazolására szolgál a GenoID HPV-tesztje, amely molekulárbiológiai módszerekkel állapítja meg, hogy pontosan melyik HPV-típussal fertőzött a beteg.

A GenoID Molekulárbiológiai Laboratóriummal együttműködésben országszerte 8 HPV-Centrum, és több mint 60 HPV-tesztpont működik.

MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS A GenoID Molekulárbiológiai Laboratórium ISO 9001:2001 és ISO 13485:2002 minőségirányítási rendszert működtet. Ezen túlmenően 2006 februárjában auditálási eljáráson vett részt: független brit szakértő felkérésével, melyben megállapították, hogy a GenoID Laboratórium az Egyesült Királyságban hatályos klinikai laboratóriumi akkreditáció (Clinical Laboratory Accreditation (UK) Ltd (CPA) „Standards for the Medical Laboratory, version 1.03.”) feltételeinek eleget tesz.

KUTATÁS, FEJLESZTÉS A GenoID Molekulárbiológiai Laboratórium vezetése fontosnak tartja a legfrissebb tudományos eredmények hasznosítását, a legújabb tudományos eredmények alapján keletkező új diagnosztikai rendszerek alkalmazását. Ennek érdekében a cég számos konzorciális együttműködésben vesz részt, kutatási részlege több hazai és külföldi kutatóhellyel ápol szoros tudományos kapcsolatokat. Ennek egyik kézzel fogható eredménye a hazai Jedlik Ányos pályázat keretében piacra kerülő real-time HPV PCR-eljárás. A módszer további alkalmazása, a XXI. századi diagnosztika fejlődési irányát kijelölő, betegség melletti vizsgáló eszközök területén jelentős érdeklődést keltett. A projekt megvalósítására egy európai konzorcium állt fel, amely dícsérettel kapott támogatást az Európai Uniótól.

A kutatás-fejlesztésben és a laboratóriumban folyó munkák során szerzett tapasztalatok nemzetközi közleményeket és külföldi konferenciákon elhangzó előadásokat eredményeztek.

SZAKMAI RENDEZVÉNYEK TÁMOGATÁSA A GenoID rendszeresen részt vesz az orvosszakma jeles tudományos rendezvényein támogatóként és kiállítóként belföldön és külföldön is.

2007-ben cégünk az alábbi konferenciákat támogatta: SzNPTT Jubileumi Nagygyűlése, II. Magyar Magánbőrgyógyász Kongresszus, MNT Cervixpatológiai Szekció XVII. Tudományos Ülése, OEK Bőr- és nemibeteg-gondozók szakmai továbbképzőnapja, MESZK Országos Védőnői Társaság II. Konferenciája, Magyar Andrológiai Tudományos Társaság I. Kongresszusa, Fiatal Nőorvosok III. Kongresszusa, Szülész-nőgyógyász Vezetők III. Országos Baráti Találkozója, Magyar Nőgyógyász Onkológus Társaság VI. Kongresszusa, Magyar STD-Társaság XIII. Nagygyűlése, The 23th IUSTI EUROPE, Conference on Sexually Transmitted Infections, Dubrovnik

LAKOSSÁGI TÁJÉKOZTATÁS A GenoID Molekulárbiológiai Laboratórium aktívan részt vesz és támogatja a lakossági egészségnevelési programokat. Budapesten a Nemzetközi Rák Napján a Nyugati téren, a Sportvarázs rendezvényen az OTP Egészségpénztár sátrában, Miskolcon a Rákellenes Napon és az Összefogás Hídján, az ÁNTSZ meghívására tanácsadást, felvilágosító előadásokat tartottak a GenoID szakemberei.

A vizeleti zavarok kórismézése és kezelése (12)

Vizeletcsepegés: természetes gyógymódok

BŐSZE PÉTER DR.

Fővárosi Szent István Kórház, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

BEVEZETÉS A vizeleti zavarok természetes gyógymódjait az ún. viselkedéskezelés (életmódkezelés) megnevezéssel jelölik, az angol behavioral management/interventions fordításaként. A pontos fordítás a viselkedésre vonatkozó kezelés lenne, amely nem teljesen azonos a viselkedéskezelés szóval, ámbár akként is felfogható. A vizelettel, székeléssel kapcsolatos szokások nehezen illeszthetők a viselkedés, magatartás fogalmába, az életmódéba már inkább. Elterjedt még a konzervatív kezelés (conservative management) és a nemsebészi kezelés/beavatkozások (nonsurgical treatment) megnevezés is, amelyek egyáltalán nem találók, és félreérthetők, hiszen a gyógyszeres kezelés elviekben mindkettőbe befér, noha nem tartozik ide. A konzervatív kezelés fogalmába többen az ideg-izom elektromos ingerlést és a kiegészítő eszközök (például hüvelysúlyok) alkalmazását is beleértik. A természetes gyógymódok elnevezéssel teljesen fedjük a fogalmat, s a félreértéseket is elkerüljük.

Szorosan véve háromféle kezelést sorolnak a természetes gyógymódok közé (medencetorna, biofeedback, hólyagedzés) – ritkábban többet is, mint pl. az időzített vizelet –, ám bizonyos szokások megváltoztatása is elengedhetetlenül idetartozik. A fogalmakat és az osztályozást a nemzetközi irodalomban sem alkalmazzák egységesen. Nagy (1) meghatározásában a viselkedésterápia „olyan kezelési módszer, amelynek során a beteg megismerkedik tüneteinek kórokaival, a kialakulásukhoz vezető magatartásbeli és környezeti tényezőkkel, azon célból, hogy ezek tudatában önkontrollt gyakorolhasson, és kedvező irányba befolyásolja, megváltoztassa a hibás szokásait”. Idesorolja még a hólyagedzést is, de a medencetornát és az ún. visszajelzést (biofeedback), amelyet asszisztált gáti izomtréningnek nevez, már nem. A viselkedik ige az értelmező szótár szerint: „valamilyen magatartást tanúsít”, vagyis a magatartással függ össze, s ez nem teljesen fedi a meghatározásban foglaltakat. Egységes álláspont tehát nem alakult ki. Ebben az összefoglalóban a természetes

gyógymódok megjelölést választottam, ezt tartom a legegyszerűsőbbnek, leginkább érthetőnek. Négy kezelési módszert sorolunk a természetes gyógymódok közé: életmód-változtatások, hólyagedzés, medencetorna és a visszajelzés-kezelés.

KIEGÉSZÍTŐ FOGALMAK A természetes gyógymódok szerves részét a medenceizmok (pelvic muscle) tornáztatása képezi. A 'medenceizmok' fogalma ebben a vonatkozásban a vizelettartásért és a vizeletért felelős izmokra együttesen vonatkozik.

A medenceizmok megfeszítésekor – a végbél-izom (musculus levator ani) összehúzódásának hatására – a medencefenék megemelkedik, amely ultrahang- és MR-vizsgálattal jól látható. Ha az emelkedés elmarad, s a medencefenék inkább lesüllyed, a paradoxical pelvic floor movement elnevezést használják; magyarul visszas medencemozgásnak nevezhetnénk.

ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁSOK A vizeleti panaszok, tünetek hátterében álló rossz szokások megváltoztatásához a vizelet, a vizelettartás folyamatát, az abban résztvevő izmokat, szerveket, ezek beidegzését valamelyest ismerni kell, hogy a hátrányos szokásokat megváltoztassuk és a javasolt változtatások okát, célját a beteg megértse. Ezek az ismeretek a természetes gyógymódok egyéb formáinak gyakorlásához is nélkülözhetetlenek. Hasonlóképpen lényeges, hogy a betegek a különböző vizsgálati és kezelési módok lényegével tisztában legyenek. Az első lépés tehát a tájékoztatás, a hólyag-húgycső működésével kapcsolatos alapvető ismeretek átadása, „megtanítása”, a vizsgálati módszerek és a szükséges kezelések elveinek elmagyarázása. Ebben ábrák, állandó ismétlések, egyszerű, magyarul mondott megfogalmazások rendkívül sokat jelentenek, s az ún. oktatási füzetek, amelyet a beteg magával vihet, is rém hasznosak. A vizeleti napló a panaszok megértésének, okainak elmagyarázásában is jól felhasználható.

Az elemi ismeretek elmagyarázását, a vizeleti zavarokhoz vezető hibás szokások, szenvedélyek összefoglalása követi:

- a folyadékfelvétel visszaszorítását szokványosan előírják, ám a folyadékfogyasztás mennyisége és a vizeletcsepegés között egyértelmű összefüggést nem igazoltak (2). A folyadékfogyasztást éjszakai vizeleteknél, bevizeléseknél tanácsos elsősorban megszorítani.

Levelezési cím:

Prof. dr. Bősze Péter
Fővárosi Szent István Kórház
Nőgyógyászati Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: (36-1) 275-2172 Távmaszó: (36-1) 398-0288
E-posta: bosze@eagc.hu

- a hólyagot ingerlő ételek, italok (alkohol, kávé, savas, csípős ételek, erős fűszerezés stb.) mérséklését mindenki javasolja; egyértelmű bizonyítékok azonban a megszorítások gyógyító hatásait nem igazolták, a vizsgálati eredmények ellentmondók. Túlzott fogyasztásuk mindenképpen kerülendő, általános egészségi okok miatt is. A dohányzásnak a hólyagműködést hátrányosan befolyásoló hatását tervezett vizsgálatokkal nem igazolták, inkább a társuló köhögés kedvezőtlen, vizeletcsepegést okozhat. A dohányzás elhagyását azonban mindig javasoljuk, szorgalmazzuk. (2)
- a kövérség a hólyag- és húgycsőműködést is károsan befolyásolja, fogyással (legalább 5%-os súlyvesztés), akár 50%-kal is csökkenhetnek a vizeletcsepegési panaszok (3);
- a vizelési szokások szükség szerinti megváltoztatása: ezek zöme a hólyagedzés része. Készítetemes vizeletcsepegésnél a vizelet akaratlan elfolyását kényszerítő vizelési inger előzi meg. Ilyenkor a nők azonnal felugranak, s a toalettre sietnek, mialatt hasizmaik összehúzódnak, a hasúri nyomás fokozódik, s a vizelet elfolyik. Ilyen helyzetekben helyesebb a foglalatosságot abbahagyni, ülve maradni vagy leülni, ha lehet, a medenceizmokat megfeszíteni, lehetőleg a hasizmok összehúzása nélkül, megvárni míg a vizelési inger elmúlik, s csak azután, lassan, kényelmesen kimenni a toalettre. A köhögéssel kapcsolatos vizeletelfolyás a medenceizmok azonnali megfeszítésével rendre megelőzhető (4).
- a székelés rendezése.

A megfelelő tájékoztatás időt és türelmet vesz igénybe, s közvetlen, kissé bizalmasabb kapcsolatot kíván az orvos s a betege között. A szoros kapcsolat a hetekig, hónapokig, sőt évekig tartó gyakorlatok megfelelő irányítása és a gyakori ellenőrzések miatt is meghatározó.

SZÉKELÉSRENDEZÉS Az angol nyelvű irodalomban bowel programnak nevezik. A székszorulás, a székletvisszatartás és a hólyagizom működésének zavarai közötti szoros kapcsolat régóta ismert. Oka ennek ellenére nem tisztázott:

- Ismert, hogy a székelési ingert a végbél nyálkahártyasejtjeinek jelfogói váltják ki. A végbél, ahogy a bélmozgásokkal a formálódó széklet a sigmabélből belekerül, fokozatosan tágul. Ha a széklet már bejutott a végbélbe, a tágulást érzékelő idegek a jelt az agyi központba viszik, és tudatosítják a végbéltágulást. A végbél kezdeti tágulásával egyidejűleg a végbél zárszerkezetének (sphincter ani) harántcsíkolt izmai átmenetileg megfeszülnek. Ugyanakkor a tágult végbélből a sphincterbe, a bélfalizom reflexein keresztül, a belső zárszerkezet (sphincter ani internus) simaizom nyálábjaikat ellanító idegingerek jutnak, s a belső zárszerkezet ellazul, hogy elősegítse a széklet kiürülését. Ha a hasi nyomás fokozódik, és a medencefenék ellazul, a végbélben a nyomás fokozódik, s a széklet kiürül. Akaratlagosan a székelési ingert, sőt a végbél kiürülését is megszakíthatjuk, az utóbbit a végbél zárszerkezetének összeszorításával.
- Ha a székelési inger elfojtása állandósul, s csak két-három naponként van széklet, a végbél kórosan kitágul, benne pan-

gó bélsárral. A székelési inger is tompul, s megkésve, az élettaninál jóval kifejezettebb végbéltágulásnál tudatosul. Ilyenkor a széklet kiürülését a záróizmok állandó összehúzódása akadályozhatja meg, ami végül a medencefenék izomzatának idült, fokozott feszüléséhez (chronic pelvic floor hypertonicity) vezet. Ez a vizeletürítést is nehezítheti, amit a hólyagizom fokozott összehúzódással küzd le. Ha ez az állapot tartósan megmarad, a hólyagizom megvastagodhat (detrusor hypertrophia), s végül szabályozása is rendszertelenné válhat. Bizonyos megfigyelések valószínűsítik, hogy a végbél-vastagbél kóros elváltozásai – túltágulás, gyulladás (colitis), pangás stb. – kóros ingereket kiváltva a hólyagfal működését is bizonytalaná teszik.

Bármi is az ok, idült bélsárpangás és a végbélfal állandó kitágulása a hólyagizom működését is hátrányosan befolyásolja. A bélműködés szabályozása tehát lényegbevágó: régi tapasztalat, hogy a székelés rendszeressé válásával a hólyagtúlműködés is megszűnik.

Teendők: a legfontosabb a rostban gazdag étkezés és bőséges folyadékfogyasztás. Ezt székletlágítókkal (GlycoLax, ásványi olajok, senosoids) és átmenetileg enyhe hashajtókkal egészíthetjük ki. A hashajtók elősegítik a béltartalom tovajutását, a kórosan tágult vastag- és végbél zsugorodását a szabályos tágasságra, s ezzel együtt az élettani székelési inger visszaállását. Ha a végbél, sigmabél tágassága helyreállt, hashajtók további adása szükségtelen.

HÓLYAGEDZÉS A hólyagedzés valójában a hólyagfal, vagyis a hólyagizom (musculus detrusor urinae) „tornáztatása”, szabályozása. Az angol nyelvű szakcikkekben bladder training vagy retraining, illetve time voiding regimen kifejezésekkel jelölik. Az utóbbit magyarul időzített vizelésnek nevezzük.

A hólyagedzés egyik fontos eleme a szabályos időközönkénti vizelés, függetlenül a vizelési ingertől. A hólyagizom rendszeres, akaratlagosan kiváltott összehúzódásával – a hólyagizom működésének tudatos ellenőrzésével – a készletet okozó szabálytalan izom-összehúzódások is mérsékelhetők. Kezdetben – a panaszok súlyosságától függően – fél, egy, esetleg másfél óránként vizeljen a beteg, majd a vizelések közötti időszakot fokozatosan, hetente 15-30 perccel növeljük két-három órára. A vizelések közötti idő növelésével a hólyag befogadó, táguló képességét fokozzuk.

Ha vizelési inger jelentkezik, mindig csak kicsit várjunk a vizeléssel, a hólyagot lépésről-lépésre szoktassuk a vizelet tartásához. A vizelési inger rövid elnyomásával, a vizelés késleltetésével a hólyagműködés akaratlagos ellenőrzésének készségét fejleszthetjük ki.

Fantl és munkatársai (5) a hólyagedzés módszerével a vizeletcsepegésben szenvedőknek mintegy felét sikerrel kezelték. Az arány a hasprézés (stressz) és a készletetemes vizeletcsepegések-nél nagyjából egyforma volt.

MEDENCETORNA *Kegel* (6) a medencetorna módszerét a medenceizmok működésének helyreállítására írta le, főleg a hasprétes vizeletcsepegés gyógyítása végett. A medencetornát az angol nyelvű irodalomban többféleképpen is nevezik: pelvic muscle exercise (PME), pelvic floor muscle training (PFMT), pelvic floor exercises, hazánkban a Kegel-torna, intim torna elnevezések terjedtek el, de a Kegel-módszer, kismedencei izomgyakorlatok elnevezésekkel is találkozhatunk.

Lényege: a medenceizomzat önálló megfeszítése, elernyesztése, vagyis a hasizmok, farpofák egyidejű összehúzása nélkül.

Célja: a vizelettartásban fontos izmok működésének tudatosítása, szabályozása, (például a késztetéses vizeletési inger elfojtására) és az izmok megerősítése (1).

Legjelentősebb hatása: a zár szerkezet fokozott ellenállásának csökkentése, a húgycső nyitásának, zárásának összehangolása, az izmok záró képességének erősítése, a mély és a felszínes medenceizmok működési sorrendjének helyreállítása. Élettani körülmények között először a felszínes izmok húzódnak össze, a mély medenceizmok csak ezt követően. Vizeletcsepegésben szenvedőknél a sorrend gyakorta fordított (7).

A medencetorna akár könyvekből is megtanulható, de előnyösebb, ha a nőgyógyászati vizsgálatnál meggyőződünk arról, hogy az asszony képes-e és milyen mértékben megfeszíteni a medencefenék izmait. Ha nem képes, rá kell vezetni, hiszen a torna másképp hatástalan. A medencetornát önállóan csak azok a nők gyakorolják, akik képesek a medenceizmaikat a hasi és más járulékos izmok összehúzása nélkül megfeszíteni. A medenceizmok megfeszítése tapintással és a nőgyógyászati vizsgálatnál is jól megfigyelhető: az ujjunkat a hüvelybe vezetjük, s kérjük a beteget, hogy medenceizmaikat feszítse meg, majd lazítsa el. A változások és a megfeszítés erőssége is jól érezhető, sőt, némi gyakorlás után, a nem megfelelően működő izmokat is azonosítani lehet. Egyidejűleg figyeljük meg, hogy a beteg a medenceizmok megfeszítésekor hasizmaikat is összehúzza-e. Ha igen, gyakoroltassuk be, hogy miként lehet a medenceizmokat a hasizmok megfeszítése nélkül összehúzni. A végbél záró képességét a végbélbe vezetett ujjal hasonlóan állapíthatjuk meg. Az izmok működéséről pontosabban a visszajelzés (biofeedback) módszereivel tájékozódhatunk (ld. lejjebb). A hüvelybe és/vagy végbélbe vezetett ujj megszorítása a medenceizmokkal a gyakorlatok ellenőrzésének is igen jó módszere; célszerű a gyakorlatok otthoni végzésekor is időről-időre alkalmazni (önellenőrzés). Ekképp a gyakorlatok hatékonyságát is megítélhetjük.

A medencetornában is a fokozatosság, a szabályosság és a kitartás a legfontosabb. A gyakorlatok között pihenőt kell tartani, megfelelően ellazulva. Kegel eredeti gyakorlatsorán többen is változtattak: valóban nagyon sokféle tornamódszerről olvashatunk az irodalomban, ami az eredmények összehasonlításának egyik hibaforrása. Az alapelvek egységesítésére az Internai

tional Continence Society (8) állást foglalt, s javasolja, hogy a gyakorlatokba háromféle elemet mindig iktassunk be:

- a medenceizmok néhányszori teljes vagy majdnem teljes összehúzása egy-két másodpercre, majd teljes ellazítása; célja: az izmok erősítése;
- az izmok nem teljes, 10-15 másodpercig tartó összehúzása néhány alkalommal, majd teljes ellazítása; célja: hozzászokni a tartós izommegfeszítéshez (például a vizeletelfolyás megakadályozása végett);
- az izmok összehúzása bizonyos helyzetekben (ülve, állva, köhögés, nevetés stb. közben); célja: „veszélyhelyzetek” (készletési vizeletési inger, vizeletcsepegés) megoldása.

Ezeket naponta kétszer-háromszor és hetente két-három alkalommal kell gyakorolni, legalább nyolc-tíz hétig, utána pedig életmódszerűen. Eredmény csak kitartóan végzett tornagyakorlatoktól várható. Adott esetben az ún. tornanapló vezetése is ösztönző és emlékeztető lehet. Lényeges, hogy a torna eredményét időről-időre a kezelőorvos is felmérje, s ezek szerint javasolja a továbbiakat. A medencetorna gyakorlati szempontjait külön dolgozatban ismertetjük.

A medencetorna elősegítésére nemritkán a hüvelybe kisebb súlyokat helyeznek, amelyeket a betegeknek a gyakorlatok alatt meg kell tartani. Ez segíti a gátizmok összehúzásának tanulását és erősödését is. A módszert hüvelyi súlytornának nevezzük, bővebben a következő részben tárgyalom.

Medencetornával lényegesen csökkenthetők a vizeletési panaszok, sőt teljesen meg is szűnhetnek a betegek jelentős részében (8). A hasprétes vizeletcsepegésben szenvedőknek hozzávetőlegesen 80-90%-a műtétrel gyógyítható, ám szövődmények – későiek is, mint vizeletési nehézségek stb. – óhatatlanul előfordulnak. Medencetornával a műtéthez hasonló gyógyulás nem érhető el, de a módszernek hátrányos következményei sincsenek, no meg olcsó is. A gyakorlatokat rendszeresen végzők gyógyulási esélye 10-20-szor nagyobb, összevetve a medencetornát nem végzőkkel (9). *Berghmans és munkatársai* (10) szerint a mérsékelt és a fokozott izomtorna egyaránt hatásos a hasprétes vizeletcsepegés megszüntetésében. A mérsékelt torna a szabvány gyakorlatok végzését, a fokozott torna meg az irányított, gyógytornász felügyelete melletti – szokásosan a visszajelzési módszerekkel tanított –, az egyén szükségletei szerint alakított, rendszeres gyakorlást jelenti. A medencetornával a nem idegrendszeri vizeletési készletés és a készletéses vizeletcsepegés – különösen a nappali – is hatásosan (50-75%) csökkenthető (15). A készletéses vizeletcsepegésben szenvedők tornakezelését is elegendő a tünetekre, az ún. klinikai készletéses vizeletcsepegés kórisméjére alapozni, nyomásvizsgálatok szükségtelenek (15). Ámbár az irodalmi adatok ellentmondók, a medencetorna a vizeletcsepegés megelőzésében is hasznos.

Az izomgyakorlatok eredményességét a hasprétes vizeletcsepegés megszüntetésében előre nehéz megjósolni. Számos ún.

előrejelző tényezőt (prediktív faktor), jellegzetességet tanulmányoztak, de közülük csak az életkor bizonyult valamelyest megbízhatónak: a fogamzó korúaknál az izomgyakorlatok rendre hatásosabbak. Ez természetesen nem azt jelenti, hogy a medencetornát a változókorúak nem gyakorolhatják eredményesen. A vizeletcsepegés enyhébb formáit a medencetornával gyakrabban lehet megszüntetni, mint a súlyosabbakat, s minél hamarabb kezdjük a kezelést (minél rövidebb ideig áll fent a vizeletcsepegés), annál inkább várható javulás (11). Húgyúti nyomásmérésekkel (urodinamikai vizsgálatokkal) nem lehet a torna hatékonyságát megjósolni (12).

A medencetorna hatását a tünetek mérséklése mellett, természetesen, különböző mérési módszerekkel (perineometer, nyomásvizsgálatok, betéteszt) is igyekeztek megállapítani, nem sok eredménnyel. A húgycsőnyomás változás sem volt összhangban a betegek állapotának javulásával. A gyakorlatban a betegek véleménye az útmutató, a panaszok, tünetek alakulása a mérvadó.

GYAKORLATI MEGGONDOLÁSOK A vizelet és széklet tartását és kiürítését szabályozó medenceizmok működésének megértése, az izom-összehúzódások, ellazulások tudatosulása és a medenceizmok működésének akaratlagos szabályozása a vizeletcsepegés és egyéb vizelési zavarok megszüntetésének meghatározó része. A medencetorna alapvetően ezt a célt szolgálja.

A vizeletcsepegésben szenvedők kezelését helyes mindig a medencetornával kezdeni, még azoknál is, akiknél műtéti megoldást tervezünk, hiszen a torna műtét kiegészítéseként is rendkívül hasznos. Természetesen az anatómiai elváltozásokat (hólyagsérvet, húgycsőszűkítést stb.) izomtornával nem lehet helyreállítani, de az izmok megerősítése a műtétek eredményeit is javítja.

A medencetornát a betegek otthon is végezhetik, ám irányításuk ilyenkor is kívánatos. A gyakorlatok megkezdése előtt húgyúti nyomásmérésekre nincs szükség.

A betegek megfelelő tájékoztatásával sok kellemetlenség kerülhető el. A betegeknek előre el kell mondani, hogy a medencetorna a vizelési panaszokat az esetek hozzávetőlegesen 25%-ában nem szünteti meg. Ha ezt elmulasztjuk, csalódottak lehetnek, félrevezetve érezhetik magukat, annak minden kellemetlen következményével.

BIOFEEDBACK (VISSZAJELZÉS) A biofeedback fogalmával az irodalomban gyakorta a vizeletcsepegés és más vizelési panaszok egyfajta megszüntetési módját, mérőműszerekkel ellenőrzött tornagyakorlatok sorozatát jelölik (13). A biofeedback tehát kezelési módszer, amelyben a beteg egymásra épített izomgyakorlatokat végez. Magyarul visszajelzésnek nevezhetjük. A biofeedback szó használata azonban nem egységes: vannak, akik beleértik a kezelés/módszer tényét is, például a biofeedback eredményesen alkalmazható [...], mások főnévi jelzőként

értelmezik, és biofeedback therapy/method/training formában mondják. Magyarul talán a visszajelzési módszer a legmegfelelőbb elnevezés.

Az úgynevezett medencetornától elviekben több szempontból is különbözik:

- bizonyos fokig a gyakorlatok is mások, nem annyira tornáról, inkább izomgyakorlatokról van szó;
- az izomgyakorlatok egymásra építettek, sokrétűek;
- a legjelentősebb azonban, hogy a gyakorlatok alatt valamilyen műszer a kezelés elemeit méri, s az eredményt jelzi a beteg felé;
- a gyakorlatokat szigorú vezetés mellett, minden lépést kiértékelve kell végezni;
- egy-egy kezelés megfeszített, általában 20 percig, legtöbb egy óráig tart, ám ezek az elvi eltérések meglehetősen elmosódnak.

A visszajelző műszerekkel szokásosan a medenceizmok összehúzódásának erősségét s a hasüregi nyomást mérjük, de alkalmasint a hólyagnyomást is. A mérések célja a gyakorlatok megfelelő végzésének ellenőrzése, beállítása, és az izomtorna hatásosságának megállapítása.

Az izom-összehúzódások erősségét, idejét, a hasi nyomást stb. többféle módszerrel is mérhetjük:

- elterjedtek a ballonkatéterek, amelyeket rendszerint a hüvelybe helyezünk, de tehetjük a végbélbe, húgyhólyagba is;
- alkalmaznak felszíni elektródákat közvetlenül az izmokra helyezve: korongokat, különböző izomösszehúzódás-mérőket (miográfok), és mérhetjük az elektromiográfias aktivitást is.

A mérőeszközök az izom-összehúzódást, a hasi és a hólyagnyomást hang kiadásával, fényjelzéssel vagy vibráló érzés kiváltásával jelzik. A biofeedback, vagyis a visszajelzések erőssége összhangban van az izom-összehúzódások, nyomásfokozódások mértékével, idejével: minél erősebb az izomfeszülés, nagyobb a nyomás, annál fokozottabb a jelzés. Kifinomult, számítógépes, képernyős műszereket is kifejlesztettek; a választék nagyon nagy. Ajánlatos a mérési eredményeket tárolni, elsősorban összehasonlítás végett.

A biofeedbacknek mindenhol alkalmazott, egységes, nemzetközi kezelési irányelvei nincsenek; az 1. táblázat *Dougherty és munkatársainak* (13) módszerét mutatja. Számos más visszajelzési kezelési formát is közöltek, hatásosságuk között lényeges különbség nincs, annyira, hogy *Schulman és munkatársai* (14) felvetették a kérdést: számít-e egyáltalán, hogy melyik módszert alkalmazzuk. Valóban csak az a lényeges, hogy a betegek képesek legyenek a medenceizmaik működését akaratlagosan is szabályozni, összehúzni, elernyeszteni.

A kezelés megkezdése előtt húgyúti nyomásvizsgálatok nem szükségesek. A gyakorlatokat gyógytornászok irányítják a keze-

lőorvos útmutatása szerint. Az eredményeket minden alkalommal értékelik, s a további gyakorlatokat ezeknek megfelelően módosítják, egyénre szabottan. A hasi nyomás szabályozása fontos része a kezelésnek, hiszen sok nő a vizeletcsepegést a hasi nyomás fokozásával csak rontja, ahelyett, hogy a gátizmokat húzná össze. Az esetirányított gyakorlatok a vizeletcsepegés kivédésére szolgálnak olyan helyzetekben, amelyekben a vizelet szokásosan elcseppen, például felálláskor, kacagáskor stb. A 1. táblázatban feltüntetett öt gyakorlatsort minden alkalommal el kell végezni, célszerű hetente kétszer-háromszor. Némi eredmény öt-hat alkalom után már várható, ám ezeket többnyire a mérőműszerek jelzik. A tünetek mérséklődéséhez, megszűnéséhez, a vizeletcsepegés akaratlagos kivédéséhez azonban jóval hosszabb idő szükséges (13).

1. táblázat. A biofeedback irányelvei (13)

1. gyakorlatsor	A hasi nyomás fokozása; célja a hasi nyomás akaratlagos szabályozása <ul style="list-style-type: none"> • a hasfal leszoritása köhögés, nevetés, fejemelés alatt • fejemelés a levegő visszatartásával • fej-váll emelés • a hasfal megfeszítése • a hasfal kinyomása
2. gyakorlatsor	A medenceizmok gyors, rövid összehúzása; célja a medenceizmok megfeszítése a hasizmok feszítése nélkül <ul style="list-style-type: none"> • a medenceizmok gyors megfeszítése néhány másodpercre, majd elernyesztése • az izomfeszítés érzésének kifejlesztése • a medenceizmok megfeszítése a hasizmok megfeszítése nélkül
3. gyakorlatsor	A medenceizmok gyors, 10 másodpercig tartó összehúzása; célja a medenceizmok megfeszítése a hasizmok feszítése nélkül <ul style="list-style-type: none"> • a medenceizmok gyors, erős megfeszítése, amelyet 10 másodpercig kell tartani • ugyanez a gyakorlat a hasizmok megfeszítése nélkül
4. gyakorlatsor	A medenceizmok lassú, akaratlagosan irányított összehúzása; célja a medenceizmok enyhe megfeszülésének és elernyesztésének érzékelése, észrevétele <ul style="list-style-type: none"> • összpontosítás a medenceizmok lassú összehúzására és fokozatos elernyesztésére
5. gyakorlatsor	Egyedi gyakorlatok; célja az olyan helyzetek létrehozása, amelyeknél a vizelet elcsepeg <ul style="list-style-type: none"> • gyakorlás ülő és/vagy álló helyzetben • gyakorlatok teli hólyaggal • gyakorlás vizeletcsepegést kiváltó helyzetekben – köhögés, nevetés stb. – a vizelet elfolyásának kivédése a medenceizmok összehúzásával

A visszajelzés módszerét a szerzők nagy többsége a vizeletcsepegés stb. megszüntetésében előnyösnek tartja, különösen a gyermekek különböző vizelési zavarait kezelik ezzel az eljárással eredményesen, de felnőtteknél is alkalmazható (15).

Az irodalmi adatok egy része szerint a visszajelzéssel együtt végzett medencetorna hatékonyabb, mint önmagában (16), mások viszont ezt nem erősítették meg (17).

GYAKORLATI MEGGONDOLÁSOK A biofeedback a mindennapi nőgyógyászati gyakorlatba nem tartozik, ezt a módszert az erre a cél-

ra kialakított központokban kell végezni. Ám ismerete, előnyei és helye a vizeletcsepegések ellátásában a nőgyógyászok számára is fontos. Valós értékéről a medencetornával összehasonlítva megoszlanak a vélemények. A visszajelzést legtöbbször a medencetorna gyakorlatainak megtanulására tartják jelentősnek, főképpen azoknál, akik gátizmaikat (medenceizmaikat) nem képesek megfelelően megfeszíteni (hozzátétőlegesen a nők 60%-a) (2, 18). A mérőeszközök segítségével az izomtornát végző saját maga is ellenőrizheti, hogy az izmok mozgását megfelelően végzi-e vagy sem, de a gyakorlatok el-sajátítását követően a visszajelzők rendszeres alkalmazása legtöbbször felesleges. Lényeges, hogy az izmok erősödjenek, és hogy a beteg érezze, és képes legyen szabályozni a medenceizmok ellazulását, összehúzódsát, úgy, hogy a hasi nyomást egyidejűleg ne fokozza.

MEGBESZÉLÉS A természetes gyógymódok, életszokások megváltoztatása nem egyszeri kezelés, nem napi egy-kétszeri gyógyszeresedés, hanem bizonyos mértékig új életforma kialakítása. Elszántságot, kitartást kíván, amelyhez a hólyag-húgycső működés élettani folyamatának és hibáinak megértése, valamint az orvos és betege közötti közeli, bizalmi viszony kulcsfontosságú. A kezelés és irányítása is időigényes, ám a rászánt időt bőséggel meghálálja. A gyógytornászok, a kezelést irányítók megfelelő és folyamatos képzése elengedhetetlen.

A természetes gyógymódok a vizeletcsepegésben szenvedők önálló vagy kiegészítő kezelésekként egyformán nélkülözhetetlenek. Előnyük, hogy mellékhatásuk, szövődményük nincs. Nagyon is helyénvaló, ha a kezelést mindig a természetes gyógymódokkal kezdjük, még a hasprétes vizeletcsepegésben szenvedőknél is, s nemcsak azoknál, akiknek egészségi állapota nem engedi a műtétet, vagy nem akarják, hogy műtsék őket, hanem a műtét kiegészítésére is. A műtétre váróknál célszerű a természetes gyógymódokat már a műtét előtt elkezdni. Előfordul, hogy hatására a vártnál is kifejezettebben szűnnek meg a beteg tünetei, néha annyira, hogy a tervezett műtéttől is eláll. Megfelelő medencetornával a vizeletcsepegések 50-75%-a szüntethető meg (19). Legnagyobb jelentőségük talán a vizeletcsepegés kevert formáinál van.

A medencetorna s a visszajelzési kezelés megkezdése előtt a húgyúti nyomásmérések (urodinamikai vizsgálatok) szükség-telenek: a tornatervet nem befolyásolják, s a kezeléseket hatá-sosságát sem jelzik előre (20). Tanácsos viszont az ún. vizelési napló vezetése, segítségével jól tájékozódhatunk a panaszok, tünetek alakulásáról.

A természetes gyógymódok alkalmazása meglehetősen elha-nyagolt gyakorlat a nőgyógyászok körében: vajmi kevesen világosítják fel betegeiket, és javasolják ezeket a módszereket, pedig rendkívül hasznosak. Jó eredményeket azonban csak akkor érhetünk el, ha a tornát stb. megfelelően és ki-tartóan, életformaszerűen végzik. Elengedhetetlen a kezelést végzők alapos képzése.

IRODALOM

1. Nagy F. Az inkontinencia konzervatív kezelése. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 2002;7:567-72.
2. Saunders M. The impact of conservative management. EAU 2006;5S:860-2.
3. Subak LL, Whitcomb E, Shen H, et al. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. J Urol 2005;174:190-5.
4. Miller JM, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. A pelvic muscle pre-contraction can reduce cough related urine loss in selected women with mild SUI. J Am Geriatr Soc 1998;46:870-4.
5. Fantl JA, Wymann JF, McClish DK, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. JAMA 1991;65:609.
6. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. Am J Obstet Gynecol 1948;56:238-48.
7. Devreese A, Staes F, Janssens L, Penninckx F, Vereecken R, De Weerd W. Incontinent women have altered pelvic floor muscle contraction patterns. J Urol 2007;178:558-62.
8. International Continence Society. Third International Consultation on Incontinence. Monaco. June 26-29. 2005.
9. Hay-Smith EJC, Berghmans LCM, Hendriks HJM, et al. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. In: Cochrane review. Oxford: Update Software, 2003.
10. Berghmans LC, Hendriks HJ, Bo K, et al. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomised trials. BJU 1998;82:181-92.
11. Elia G, Bergman A. Pelvic muscle exercise: when do they work? Obstet Gynecol 1993;81:283-286.
12. Weber AM, Walters MD. Cost-effectiveness of urodynamic testing before surgery for women with pelvic organ prolaps and stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1338-46.
13. Dougherty MC, Walters MD. Genuine stress incontinence: nonsurgical treatment. In: Walters MD, Karran MM. (eds) Clinical urogynecology. Mosby, St. Louis 1993:167.
14. Schulman SL, Von Zuben FC, Plachter N, Kodman-Jones C. Biofeedback methodology: does it matter how we teach children how to relax the pelvic floor during voiding? J Urol 2001;166:2423-6.
15. Khen-Dunlop N, van Egroo A, Bouteiller C, Biserte J, Besson R. Biofeedback therapy in the treatment of bladder overactivity, vesico-uretral reflux and urinary tract infection. J Ped Urol 2006;2424-9.
16. Burns PA, Pranikoff K, Nochajski T, et al. Treatment of stress incontinence with pelvic floor exercise and biofeedback. J Am Geriatr Soc 1990;38:341-
17. Aksac B, Aki S, Karan A, Yalcin O, Isikoglu M, Eskiyurt N. Biofeedback and pelvic floor exercises for the rehabilitation of urinary stress incontinence. Gynecol Oncol Invest 2003;56:23-27.
18. SIGN 2004. Management of urinary incontinence in primary care. www.sign.ac.uk
19. Viktrup L, Summers KH, Dennett SL. Clinical urology guidelines for the initial assessment and treatment of women with urinary incontinence: a review. Eur Urol Suppl 2005;4:38-45.
20. Colli E, Artibani W, Goka J, Parazzini F, Wein A. Are urodynamic tests useful tools for the initial conservative management of non-neurogenic urinary incontinence? A review of the literature. Eur Urol 2003;43:63-9.

„A magyar nyelv eredete nagyon messzire megy vissza. Rendkívül különleges módon fejlődött, és strukturája visszanyúlik arra az időre, mikor még a jelenleg Európában beszélt nyelvek nem léteztek. Egy olyan nyelv, mely szilárdan és határozottan fejlesztette magát, matematikai logikával, harmonikus összeilleszkedéssel, ruganyos és erős hangzatokkal. Az angol ember büszke lehet anyanyelvére, mely az emberiség történetére és múltjára utal. Az eredetén meglátszik az a különböző nemzetektől származó réteg, melynek összességéből kialakult. Ezzel szemben a magyar nyelv egy tömör kódaráb, melyen a viharok a legcsekélyebb karcolást sem hagyták. Nem olyan, mint egy naptár, mely a korral változik. Nincs szüksége senkire, nem kölcsönöz s nem von vissza, nem ad és nem vesz el senkitől. Ez a nyelv a legrégebb, a legdicőségesebb monumentje egy nemzeti egyedulomnak, és szellemi függetlenségnek. Amit a tudósok nem tudnak megoldani, elhanyagolják, úgy a nyelv kutatásban, mint a régészetben. Az egyiptomi templomok mennyezete – mely egyetlen szikladarabból készült – megmagyarázhatatlan. Senki sem tudja, honnan származik, melyik helységről hozták ezt a furcsa, bámulatos masszát. Hogyan szállították és emelték fel a templom tetejére. A magyar nyelv eredete ennél sokkal csodálatosabb fenomén. Aki megoldja, isteni titkot fog analizálni és a titok első tézise: Kezdetben vala az Ige és az Ige Istennél vala és az Ige maga vala az Isten.”

Sir John Bowring, 1830

SZÖVEGCISISZOLÁS

Tömören, helyesen, érthetően

BERÉNYI MIHÁLY DR., BŐSZE PÉTER DR.

Berényi Mihály

RÖVÍDEN, PONTOSAN

Napjaink egyik legnagyobb szakirodalmi „bűne” a szószátyárság (pleonazmus). Az alábbi példák a saját gyűjteményemből származnak. (Zárójelben feltüntettem az eredeti és az általam módosított mondat karakterben mért „hosszát” is.)

EREDETI MONDAT

A férfiklimax egy, az alacsony tesztoszteron szinttel összefüggő állapot, mely általában a 40 éves vagy annál idősebb férfiaknál jelentkezik. (141 karakter)

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

A férfiklimax tesztoszteronhiánnyal összefüggő állapot. Általában 40 év felett jelentkezik. (91 karakter)

Megjegyzés. Ha általában jelentkezik 40 év felett, fölösleges az annál idősebb. A férfiaknál is fölösleges, hiszen férfiklimaxról van szó.

EREDETI MONDAT

A csökkent hormonszint olyan tünetekkel járhat, melyek jelentős életminőség romlást eredményezhetnek. (101 karakter)

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

A hormonszintcsökkenés életminőség-romlást okozhat. (51 karakter)

Megjegyzés. Az életminőség romlását nem tekintjük eredménynek.

EREDETI MONDAT

A retrospektív tanulmányba olyan betegeket vontunk be, akiknek az életkora 70 éves vagy annál idősebb volt. (106 karakter)

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

A visszatekintő tanulmányba 70 év feletti betegek kerültek. (59 karakter)

Levelezési cím:

Prof. dr. Bősze Péter

Fővárosi Szent István Kórház

Nőgyógyászati Osztály

1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

Telefon: (36-1) 275-2172 Távmasoló: (36-1) 398-0288

E-posta: bosze@eagc.hu

Megjegyzés. A retrospektív jól helyettesíthető a magyar visszatekintővel. Nem az életkor 70 éves, hanem a beteg.

EREDETI MONDAT

A szerzők egy prospektív vizsgálat keretében, a preoperatív és a posztoperatív urodinamikai mérések eredményeinek összehasonlítása során elemezték a radikális prostatectomia hólyag és sphincterfunkcióra gyakorolt hatását. (221 karakter)

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

A szerzők előrettekintő vizsgálatlalt, pre- és posztoperatív urodinamikai mérésekkel értékelték a radikális prostatectomia hólyag- és sphincterfunkcióra gyakorolt hatását. (169 karakter)

Megjegyzés. A prospektív előtti hangsúlytalan egy fölösleges.

EREDETI MONDAT

A katéter eltávolítását követően azonnal kontinens betegek preoperatív panaszmentesek voltak, műtét előtt urodinamikai eltérést ezen csoportban nem észleltünk és a pre, illetve posztoperatív mért maximális urethralis zárónyomás (nyugalomban és akaratlagos sphincterkontrakció során) értékek a később kontinenssé vált csoporttal szemben szignifikánsan magasabbak voltak ezen betegeken. (384 karakter)

MÓDOSÍTOTT MONDAT

A katéter eltávolítása után azonnal kontinens betegek a műtét előtt panaszmentesek voltak, urodinamikai eltérések nélkül. A pre- és posztoperatív maximális urethralis zárónyomásuk (nyugalomban és akaratlagos sphincterkontrakciókor) a később kontinenssé vált csoportnál szignifikánsan nagyobb volt. (298 karakter)

Megjegyzés. A nehézkes, rosszul tagolt mondat kettébontva is rövidebb. A preoperatív jelző (műtét előtti), a preoperatív határozó (műtét előtt), nem kellene ezeket összekeverni.

EREDETI MONDAT

Az ureteroszkópia során a kisebb köveket Dormia-kosárral távolítottuk el, míg a nagyobb kövek esetében lokális kinetikus zúzást is alkalmaztunk. (144 karakter)

MÓDOSÍTOTT MONDAT

Ureteroszkópiakor a kis köveket Dormia-kosárral távolítottuk el, a nagyokat előbb összeztűztük. (94 karakter)

Megjegyzés. A *lokális* jelző fölösleges, a *kinetikus* esetleg maradhatna.

EREDETI MONDAT

A műtétet követően akkor tekintettük kőmentesnek a beteget, ha a beavatkozást követő 1 héten belül végzett kontroll röntgenfelvételen sem volt kimutatható kő. (158 karakter)

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

A beteget akkor tekintettük kőmentesnek, ha az 1 héten belüli röntgenfelvételen sem látszott kő. (96 karakter)

Megjegyzés. Kőeltávolítás után, a *műtétet követően* a beteg már kétszeresen túl van a *beavatkozáson*, ezért az időpontra utaló mindkét kifejezés elhagyható.

Ha átlagoljuk az eredeti és a módosított mondatok karakterszámát, példamondataink 179-ről 122 karakterre rövidülnek. Más szóval: a 179 oldalas szakkönyvben 57 oldalra fölöslegesen költöttünk, elolvasásakor csak pazaroltuk az időnket.

Bósze Péter

MONDATSZERKESZTÉSI TÉVEDÉSEK, FÉLREÉRTHETŐ MONDATSZERKEZETEK

Az alábbi példák tudományos közleményekből származnak.

EREDETI MONDAT

A tanulmányok nagy részében a tesztoszteron- és androstenedion-szintek is csökkentek.

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

A tanulmányok többsége a tesztoszteron- és androsztendion-szint csökkenéséről is beszámolt.

Megjegyzés. Nem a tanulmányokban csökkentek ezek a hormonszintek, hanem a betegek szérumban, a tanulmányokban ezekről olvashatunk. A *nagy részében* kifejezés szebben, tömörebben kifejezhető a *többsége* szóval. Magyarul *androsztendion* és nem *androsztenedion*.

EREDETI MONDAT

Kovács és munkatársai közleményében, egy előrettekintő, bevélasztásos vizsgálat során 19 betegnél ellenőrző hastükrözést végeztek, és oldották az összenövéseket.

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

Kovács és munkatársai előrettekintő, bevélasztásos vizsgálatukban 19 betegnél ellenőrző hastükrözést végeztek, és szétválasztották az összenövéseket.

Megjegyzés. Jellegzetes tévesztési hiba. A hastükrözést és az összenövések oldását nem a közleményben végezték. A betegeket vizsgálták, kezelték így. Másik gyakori hiba, hogy a szerzők a többes számmal

nem egyeztetnek: Kovács és munkatársai *közleményükben* nem pedig *közleményében*.

EREDETI MONDAT

Jóllehet az emelkedett LH-szint gyakran jár androgénszint emelkedéssel, az önmagában emelkedett androgénszint nem vezet magasabb vetelési gyakorisághoz.

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

Jóllehet az emelkedett LH-szint gyakran társul az androgénszint emelkedésével, az utóbbi önmagában (egyedül) nem okoz vetelést.

Megjegyzés. Tévesen és körülményesen szerkesztett mondat. Az *önmagában emelkedett androgénszint* kifejezésben nem szerencsés a sorrend. A szerző ugyanis azt akarja mondani, hogy az emelkedett androgénszint egyedül (önmagában) felelős a kérdéses eseményért, nem biztos azonban, hogy az olvasó így is érti. A félreérthetőség a szavak sorrendjének változtatásával könnyen elkerülhető: *önmagában az emelkedett androgénszint*. A *nem vezet magasabb vetelési gyakorisághoz* kifejezés jellegzetes példája a körülményes fogalmazásnak, az angol nyelv hatásának. A kifejezésben okozati összefüggés sejlik, amelyet a magyar szövegszerkesztés pontosan kifejez: *nem okoz vetelést*. Az *androgénszint emelkedéssel* kifejezés jelöletlen birtokos viszony, ezért egybe- (köötjellel) írandó: *androgénszint-emelkedéssel*. Az ilyen hosszú szavak azonban nehézségek, a szerkesztett változat tetszetősebb: *az androgénszint emelkedésével*.

EREDETI MONDAT

Egereknél a túl korai progeszteron hatására a petesejtek [...].

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

Egereknél a túl korai progeszteronhatás a petesejtek [...].

Megjegyzés. A szerző azt akarja kifejezni, hogy *Egereknél, ha a progeszteronhatás túl korán érvényesül, a petesejtek [...]*. Nem a progeszteron túl korai, hanem a hatása jelentkezik túl korán, és ennek oka a progeszteron túl korai képződése. Voltaképpen a birtokos jelzős szerkezet tévesztéséről van szó: *túl korai progeszteronhatás*, és nem *túl korai progeszteron hatása*.

EREDETI MONDAT

Csökkenti a szérumban az ösztrogének mennyiségét és így az LH-termelésre ható pozitív feedback szintet.

MÓDOSÍTOTT VÁLTOZAT

Csökkenti a szérumban az ösztrogének mennyiségét és így az LH-képződést serkentő visszajelzést.

Megjegyzés. A *pozitív feedback szint* kifejezés többszörösen nehézkes a magyarban: a *pozitív feedback szerkezet* magyarul 'pozitív (serkentő) visszajelzés'-t jelent. A *feedbackszint* kifejezés fonák és zavaró: a feedbackhatás (a visszajelzés) nagyságára utal. A *hormonszint* kifejezés mintájára a *szint* szóból a szérumban keringő valamilyen molekula mennyiségére is gondolhatunk. A szokásos hiba továbbá: nem *feedback szint*, hanem *feedbackszint* (jelöletlen birtokos szerkezet).

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának munkája Beszámoló a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága VI. Kongresszusáról

ADORJÁN GUSZTÁV DR. (kongresszusszervező)

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat, Jósa András Oktató Kórháza, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály, Nyíregyháza

2007. november 9-10-én városunkban Nyíregyházán rendeztük meg a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának VI. Kongresszusát. A rendezvény szorosan kapcsolódott a Szülész-nőgyógyász Vezetők III. Baráti Találkozásához. Ennek is köszönhetően az ország minden részéből érkeztek vendégek. A helyszín Nyíregyháza egyik legszebb helyén, a Sóstói üdülőközpontban lévő Park szállodában volt. A vendégeket a Megyei Közgyűlés részéről Dr. Nagy Nándor főorvos, valamint a Jósa András Megyei Oktató Kórház nevében Dr. Pikó Károly főigazgató köszöntötte. A megnyitón Prof. dr. Bősze Péter emlékezett meg Prof. dr. Gáti István akadémikusról, méltatta fél-évszázadot átfogó, a magyar szülészeti-nőgyógyászat irányelveit meghatározó munkásságát. A hallgatóság egyperces néma felállással tisztelgett Gáti professzor úr emléke előtt.

A Kongresszus fő témái:

- Petefészekrák
- Méhnyakrák – megelőzés
- Műtéti szemléletváltozás az onkológiai ellátásban

A rendezvényhez tartozott a Társaság esedékes közgyűlése, valamint vezetőség választása is.

A petefészekrák témakörben igen magas színvonalú előadásokat hallhattunk. Prof. Dr. Bősze Péter (Budapest) a petefészekrák genetikai vonatkozásáról tartott nagyon érdekes előadást. Dr. Póka Róbert (Debrecen) a jövőt mutatta be a daganatok korai felismerésének lehetőségéről. Dr. Pálfalvi László (Budapest) a sebészi kezeléssel tartott új és érdekes adatokat tartalmazó előadást. A petefészekrák gyógyszeres kezeléséről, nyomon követéséről Prof. Dr. Hernádi Zoltán számolt be kiváló előadásában.

A méhnyakrák témakörben a megelőzésé volt a fő szerep. A HPV-oltásról szerzett legújabb eredményekről Dr. Szántó András (Budapest) számolt be. Prof. Dr. Hernádi Zoltán a most induló HPV-centrumok szerepét ismertette. A megelőzést szolgáló hüvelyi kezelésekről Prof. Dr. Gőcze Péter (Pécs) tartott előadást. A témához kapcsolódóan Dr. Szalay László (Győr) bemutatta legújabb "A méhnyakrák patológiája, kolposzkópiája és cytológiája" című atlaszát, amely az orvosképzésnek és szakorvosképzésnek is alaptankönyve lehet.

Az előadások után lehetőség volt megbeszélésre is, melyben a hallgatóság tevékenyen részt vett. A napi fáradalmakat hanglejtő, a Sóstói Krúdy Vigadóban rendezett táncos- műsoros vacsorával pihenték ki a résztvevők.

A 'Műtéti szemlélet változás az onkológiai ellátásban' című témakör a kongresszus második napján kezdődött. Dr. Bálega János (London) európai kitekintést nyújtott a hastükrözés szerepéről a mai daganatgyógyászati ellátásban. A laparoszkópia a műszerezettség tökéletesítésével egyre inkább teret kér és hódít az ellátásból, a betegek legnagyobb meglepedésére.

A méhtrák mai legmodernebb szemléletű kezeléséről kiváló irodalmi áttekintéssel fűszerezve Dr. Pete Imre (Budapest) tájékoztatta a hallgatóságot. Nagy érdeklődés mellett a hazai eredményeket ismertette Dr. Bánhidi Ferenc (Budapest) a méhnyakrák fogamzást megőrző, Wertheim-műtéti kezeléséről. A műtét lényegi lépéseit rövid videóban láthatták a résztvevők. A szemléletváltozás az utóbbi években talán itt volt a legnagyobb. Dr. Novák Zoltán (Budapest) a robotmódszeren alapuló műtéti lehetőségről a Da Vinci robot szerepéről számolt be. Dr. Adorján Gusztáv (Nyíregyháza) az intézetükben folyó onkológiai ellátásról, valamint az onkológiai műtéteket segítő elektronsebészetről tartott műtéti hangulatot teremtő előadást.

A hasznos, lelkes megbeszélést követően választották meg a Társaság új vezetőségét. A résztvevők igen hasznosnak és tartalmasnak tartották a rendezvényt.

KIEGÉSZÍTÉS (Bősze Péter) Az MNOT alapítójaként szeretném elismerésemet kifejezni a tudományos rendezvény szervezőinek nagyszerű munkájukért. Valóban pompás rendezvényt élvezhetünk mindnyájan, előadók, hallgatók egyaránt. Az én nemzedékem már kilép a sorból, az új veszi át helyét, amit elkezdtünk, a fiatalabbak folytatják. Óhatatlanul motoszkált bennem, hogy oly sok év és temérdek munka, erőfeszítés után lesz-e folytatás. Ez a rendezvény meggyőzött arról, hogy lesz: Pálfalvi László személyében a Társaság a legjobb kezekbe került, tudom, hogy újabb lendületet vesz, és a nőgyógyászati onkológia magyarországi lététéményese marad. Laci! Gratulálok és sok sikert. Ám arról is meggyőződhettem, hogy a fiatalabbak nemcsak a daganatgyógyászatot ismerik kiválóan, hanem előadásaik is elsőrangúak.

Tisztelettel köszöntöm az új nemzedéket és hajtok fejet elöttük: nagyszerű emberek és remek szakemberek, akiknek a váltóbotot nyugodt szívvel adhatjuk át. Kívánom, hogy a folytatásban,

a nőgyógyászati onkológia művelésében, de mindennek előtt a beteg gyógyításában legalább annyi örömük legyen, mint nekem volt.

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának vezetősége (2007)

**ÖRÖKÖS TISZTELETBELI
ELNÖKÖK**

Prof. dr. Bősze Péter
Prof. dr. Eckhardt Sándor
Prof. dr. Gáti István †

FŐTITKÁR

Dr. Szánthó András

ELNÖK

Dr. Pálfalvi László

PÉNZTÁROS

Dr. Siklós Pál

JÖVENDŐBELI ELNÖK

Dr. Póka Róbert

TAGOK

Dr. Adorján Gusztáv
Dr. Bánhidly Ferenc
Dr. Berkó Péter
Prof. dr. Bódis József
Dr. Dancsó János
Prof. dr. Göcze Péter

VOLT ELNÖK

Dr. Ungár László

Dr. Kalmár László
Dr. Kazocsay László
Dr. Kiss Csitári István
Dr. Kneffel Pál
Dr. Kovács Lajos
Dr. Pete Imre

Mirena[®], LNG-IUS alkalmazásának klinikai hatékonysága és költséghatékonysága – szemelvények

Margitai Barnabás dr.

Bayer-Schering Pharma, Orvosi Osztály, Budapest

IDIOPATHIÁS MENORRHAGIA Az idiopathiás menorrhagia a termékeny korú nők több mint 5%-át érinti. A szakorvoshoz fordulók körében a vérzésvarral kapcsolatos panaszok aránya 9-14%. A nők mintegy harmada tapasztal élete során erős menstruációs vérzést. A diagnózist akkor állíthatjuk fel, ha a vérzés okát nem sikerül meghatározni, a lehetséges szervi és funkcionális okokat kizártuk. Meghatározás szerint a vérzés szabályosan ismétlődik, de mennyisége <80 ml. Az állapot tartós fennállása esetén a beteg vérszegénnyé válik, vashiányos anaemia alakul ki a tartós vérvesztés miatt. A vérzés zavarja mindennapjaiban, akadályozza életvitelében, romlik az életminősége.

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK Az ismert gyógyszeres kezelések mellett (tranexamsav, nemsteroid gyulladásgátlók, fogamzásgátló tabletták) a vérzés mennyisége 20-60%-kal, orális progesztogének esetén 80%-kal, LNG-IUS mellett 97%-kal csökken. A medikált IUS mellett az esetek 20%-ában a vérzés elmarad. Hatékonysága megegyezik a méhnyálkahártya eltávolításának hatékonyságával. A méheltávolítás végleges megoldás, amely azonban a méh eltávolítása miatt a fertilitás elvesztésével jár. Műtétek esetén számolnunk kell a beavatkozások szövődményeivel, melyek súlyosságukban, számukban mesze felülmúlják az LNG-IUS mellett jelentkező mellékhatásokat.

MIRENA[®] IUS A T-alakú eszköz szárára applikált polydimethylsiloxane tartályból 20 ug levonorgestrel ürül naponta folyamatosan, egyenletes koncentrációt biztosítva a méh üregében és a vérben egyaránt. A levonorgestrel állandó, alacsony töménységben mutatható ki a vérből (0,1 ng/ml). Ez nagyságrendekkel kisebb, mint a menorrhagiák kezelésében alkalmazott fogamzásgátlók vagy progesztogének szérumszintje. Hatására a méh nyálkahártyája elsorvad, el-

vékonyodik. A vérzés mennyisége 6 hónap elteltével 80%-kal, egy év alatt 97%-kal csökken. Az első 6 hónapban gyakori a peccételő vérzés. A leggyakoribb mellékhatások: a mellek feszülése, fejfájás, hányinger.

KLINIKAI HATÉKONYSÁGI VIZSGÁLATOK

1. *Xiao és munkatársai* (2): az LNG-IUS hatását vizsgálták idiopathiás menorrhagiában szenvedő 34 betegnél 3 éven át. Az ellenőrző vizsgálatokat a 6., 12., 24. és a 36. hónapban végezték. Követték a vérzés mennyiségének és mintázatának változását, mérték a ferritin és haemoglobin szérumszintjét. A vérzés mennyisége 124,2 ml-ről 23,4; 26,4; 2,7; 13,7 ml-re csökkent, ami megfelel 78,8%; 83,8%, 97,7% és 85,0% csökkenésnek. A szérum ferritinszint 21,9 ng/ml-ről 92,8 ng/ml-re nőtt a 36. hónapra. A szérum haemoglobinszint 121,5 g/l-ről 135,5 g/l-re emelkedett a vizsgálat végére. A laborértékekben észlelt változások, mindhárom paraméter esetén a kiindulási értékhez viszonyítva szignifikánsan változtak. A szerzők a medikált intaruterin eszköz gyógyító hatását igazolták idiopathiás menorrhagiák esetén, melyet a műtét alternatívájának tekintenek.

2. *Kriplani és munkatársai* (3): a tanulmányban 63 beteget vontak be menorrhagia miatt. Mindegyiknek LNG-IUS-t helyeztek a méh üregébe. A betegeket 4 éven át követték, választ keresve az eszköz hatékonyságára, tolerálhatóságára. A betegek gondos válogatása szerint (magnagyobbodott méh, endometrium-hyperplasia, -atypia, méhestrák) vizsgálták a vérzés mennyiségének változását, a haemoglobinszint változását és az endometrium vastagságát. A 63 beteg közül 10-nek a méhét eltávolították (15,9%). Négy év után 45 beteg (71,4%) folytatta a kezelést. A havivérzés mennyiségének csökkenése, a haemoglobinszint emelkedése (1,06±1,7 g/dl; p = 0,000), a méhnyálkahártya vastagságának csökkenése (3,4±3,53 mm; p = 0,0001) 12 hónap alatt szignifikánsan változott. A kezelés előtt észlelt dysmenorrhoea 3 hónap alatt a betegek 77,5%-ánál megszűnt. Három hónap alatt a betegek 77,7%-ának a panaszai elmúltak, 18 nőnél (28,6%) alakult ki amenorrhoea. A szerzők megállapítják, hogy az LNG-IUS hatékony, jól elviselhető az idiopathiás menorrhagiában szenvedők kezelésében; a sebészeti kezelés alternatívája.

Levelezési cím:

Dr. Margitai Barnabás

Bayer Hungaria Kft, Bayer Schering Pharma, Orvosi Osztály

1123 Budapest, Alkotás u. 53.

Telefon: (36 1) 487-4100 Távmasoló: (36 1) 212-1574

E-posta: barnabas.margitai@bayerhealthcare.com

KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI VIZSGÁLATOK

1. *Hurskainen és munkatársai* (4): a tanulmányba beválogatott 236 beteg közül 119 került az LNG-IUS-csoportba, 117 a műtéti csoportba. A tanulmány a betegek életminőségének változását és az eljárások költséghatékonyságát hasonlítja össze 12 hónap időtávlatban. Hat hónap elteltével a betegek 82%-a (97), egy év elteltével 68%-a (81) viselte az LNG-IUS-t. Egy év elteltével az LNG-IUS-csoportban 24 méheltávolítást végeztek (20%). A műtétek után fellépő szövődmények a két csoportban, számukban és arányukban is megegyeztek. Az észlelt és ellátást igénylő szövődmények: sebfertőzés, sebszétválás, kismedencei gyulladás vérömlennyel, hashártyagyulladás, műtét utáni lázas állapot és vérzés, bélelzáródás, vizeletelakadás, súlyos alhasi fájdalom, hólyag-hüvely sipoly. Egy év elteltével a betegek életminőségének változását (EQ-5D, RAND-36) hasonlították össze, s a két csoport között szignifikáns eltérést nem tapasztaltak; az életminőség mindegyikben javult.

A költséghatékonyság számításánál figyelembe vették a beavatkozások költségein túl a szövődmények ellátásának költségeit, az ellenőrző vizsgálatok, az utazás, a munkából történt kiesés, a hiányzások költségeit és a táppénzes napok számát is. A táppénzes napok száma az LNG-IUS-csoportban a 12 hónap alatt 758 nap volt, míg a műtétes csoportba 2842 nap. Számolva a közvetlen és közvetett járulékos költségekkel is, az LNG-IUS-csoport költségei egy év alatt (181 988 \$) jelentősen elmaradtak a műtéti csoport költségei mellett (494 003 \$). Az első év végére, a költségek a hysterectomián átesett betegek csoportjában 3-szor magasabbak voltak, mint az LNG-IUS-csoportban. Az LNG-IUS-csoport költségei a felhelyezést követően nem emelkednek. A szerzők megállapítják: a legmagasabb szintű bizonyítékok támasztják alá, hogy LNG-IUS-kezelés az idiopathiás menorrhagiák költséghatékony kezelése.

2. *Hurskainen és munkatársai* (5): ötéves utánkövetéses vizsgálat. Az első év eredményeit a szerzők a Lancet-ben közzölték 2001-ben. Öt év elteltével 119 LNG-IUS-csoportba került beteg közül összesen 42% (50 beteg) esett át méheltávolításra, 48% (57 beteg) viselte még ugyanazt vagy már másik LNG-IUS-t. Öt év távlatában a költségek továbbra is az LNG-IUS költséghatékonyságát bizonyították: az LNG-IUS költsége/beteg/5 év: 2818 \$, míg a méheltávolítás költsége/beteg/5 év: 4660 \$. A táppénzes napok száma 1484 nap szemben 3050 nappal. A betegek életminőségén mérhető változások között a két csoportban szignifikáns különbség nem mutatható ki. A szerzők megállapítják, hogy egy év alatt az LNG-IUS-kezelés költségei háromszor, öt év alatt kétszer alacsonyabbak, mint a méheltávolításé. A szerzők megjegyzik, hogy az LNG-IUS-terápia bevezetése óta Finnországban elvégzett méheltávolítások száma 3 év alatt (1998-2001) 13%-kal csökkent.

3. *Lähteenmäki és munkatársai* (7): nyílt, véletlenbeválasztásos, sok központi tanulmány, a beválogatott betegek száma 56, életkoruk 33-49 év. Gyógyszeresen nem befolyásolható vérzészavar miatt 28 hysterectomiára váró betegnek helyeztek fel LNG-IUS-t. Hat hónapon belül 18/28 betegnél az LNG-IUS-csoportban (64,3%); 4/28 betegnél az ellenőrző csoportban maradt el a méheltávolítás (14,3%). Az LNG-IUS alkalmazásával minden második műtétet elkerülték. Csökkent a vérzés mennyisége és erőssége, javult a betegek életminősége. A szerzők felhívják a figyelmet, hogy az eszköz alkalmazásával a betegek továbbra is vállalhatnak gyermeket, ha kívánnak, ennek lehetőségéről nem kell lemondaniuk. Gondos betegválogatással, időben felhelyezett medikált eszközzel még több műtét kerülhető el.

MEGÁLLAPÍTÁSOK A Mirena® IUS kezelés klinikai és költséghatékonysága idiopathiás vérzészavarok esetén, placeboval összevetett, randomizált tanulmányok alapján bizonyított. A kezelési irányelvekben az LNG-IUS alkalmazása a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján, mint „A” szintű evidencia és szakmai ajánlasként szerepel. Napi kezelési költsége alacsony. Idiopathiás menorrhagiák kezelésénél elkerülhető az endometriumablációk, a méheltávolítások jelentős része és a következményes műtéti szövődmények. Csökken a táppénzen töltött napok száma. Javul a betegek életminősége. Idiopathiás menorrhagia esetén Mirena® LNG-IUS alkalmazásával csökkennek a biztosító költségei is.

IRODALOM

1. Duckitt K, McCully K. Menorrhagia. *Clinical Evidence Concise*, BMJ Publishing Ltd. 2005;2:368-72.
2. Xiao B, Wu SCh, Chong J, Zeng T, Han LH, Luukkainen T. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003;79:963-9.
3. Kriplani A, Singh BM, Lat S, Agarwal N. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 97:190-4.
4. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:273-7.
5. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial: 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291:1456-63.
6. Blumenthal PD, Trussell J, Singh RH, Guo A, Borenstein J, Dubois RW, Liu Z. Cost-effectiveness of treatments for dysfunctional uterine bleeding in women who need contraception. *Contraception*. 2006;74:249-58.
7. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, Nilsson CG. Open randomised study of use of levonorgestrel-releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998;316:1122-6.
8. Margitai B. A Mirena® alkalmazásának egészségügyi és gazdasági elemzése. *Nőgyógy Onkol* 2007;12:17-8.
9. Margitai B. Mirena® LNG-IUS alkalmazása idiopathiás menorrhagiák kezelésében. *Nőgyógy Onkol* 2007;12:120-2.