



# IDŐSGYÓGYÁSZAT

A Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság folyóirata

---

3. évfolyam 1. szám 2018. március 30. 1-32.

## BEKÖSZÖNTŐ

## KÖZLEMÉNYEK

## SZERZŐI ÚTMUTATÓ

### Kiss István

**Székács Béla** Időskori folyamatok – Beszámoló a Magyar Gerontológiai Társaság XXXI. kongresszusáról

**Kiss István** Időskor és mikrobiom

**Telekes András** Az időskori onkológia alapjai

**Bakó Gyula, Csiki Zoltán** Az idősgyógyászat evidenciái

Az „Alvás Világnapja” Magyarországon

A Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság  
2018. évi programjai

Akkreditált képzés 18GNET

Az Idősgyógyászat folyóirat szerzői útmutatója



Bőrápoló termékek

Segítse Ön is az inkontinens betegek ápolását,  
javítsa mindennapi életminőségüket!

**Az idősek sérülékeny bőre különleges ápolást igényel, kövesse az alábbi 3 egyszerű lépést és termékhasználati tanácsot az inkontinens beteg bőrének egészségéért:**

- A bőr szárazon tartásához mindig légáteresztő, nedvszívó termék használatát javasolja.
- Pelenkacsere során fontos a bőr kíméletes és gondos tisztítása, amelyhez ajánljon **TENA Nedves törlőkendőt**.
- Az idősek bőre extra védelmet igényel, hámsérülés kezelésére tanácsolja a **TENA Cink krém** használatát.

A TENA Bőrápoló termékek ajánlásával Ön is segítheti az inkontinens betegek ápolását, növelheti a gondozásukban közreműködő hozzátartozóik elégedettségét.

További információ: [www.tena.hu](http://www.tena.hu)





---

**Alapító főszerkesztő:**

© Prof. Dr. Kiss István

**Felelős szerkesztő:**

Prof. Dr. Székács Béla

**Szerkesztőségi titkár:**

Dr. Majercsik Eszter

**Szerkesztőségi tagok:**

Dr. Besenyei Attila, Dr. Ferencsik Mária, Dr. Leibach Ádám, Dr. Pétervári Erika

**A szerkesztőbizottság tiszteletbeli elnöke:**

Prof. Dr. Beregi Edit

**A szerkesztőbizottság elnöke:**

Prof. Dr. Bakó Gyula

**Szerkesztőbizottsági tagok:**

Dr. habil Benkő Sándor, Dr. Boga Bálint, Prof. Dr. Császár Albert, Dr. Császár Tamás,  
Dr. Egervári Ágnes, Dr. habil Imre Sándor, Prof. Dr. Iván László, Prof. Dr. Koller Ákos,  
Dr. Martony Zsuzsanna, Dr. Meisner Péter, Prof. Dr. Nyakas Csaba,  
Prof. Dr. Székely Miklós, Prof. Dr. Telekes András, Dr. Zékány Zita, Dr. Zöllei Magdolna,

**IDŐSGYÓGYÁSZAT**

© Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság folyóirata

ISSN 1418 477X

---

Az IDŐSGYÓGYÁSZAT Szerkesztőségének címe:

SE, Geriátriai Tanszéki Csoport, 1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

Felelős lapkiadó: Gál Tibor, Creo Kft. 1133 Budapest, Ipoly u. 30.

---

*Szerzői jog és másolás. Minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.*

# Tartalomjegyzék

|                         |                                                                                                           |           |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>BEKÖSZÖNTŐ</b>       | <b>Kiss István</b>                                                                                        | <b>3</b>  |
| <b>KÖZLEMÉNYEK</b>      | <b>Székács Béla</b> Időskori folyamatok – Beszámoló a Magyar Gerontológiai Társaság XXXI. kongresszusáról | <b>4</b>  |
|                         | <b>Kiss István</b> Időskor és mikrobiom                                                                   | <b>10</b> |
|                         | <b>Telekes András</b> Az időskori onkológia alapjai                                                       | <b>19</b> |
|                         | <b>Bakó Gyula, Csiki Zoltán</b> Az idősgyógyászat evidenciái                                              | <b>25</b> |
|                         | Az "Alvás Világnapja" Magyarországon                                                                      | <b>28</b> |
|                         | A Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság 2018. évi programjai                                        | <b>30</b> |
|                         | Akkreditált képzés 18GNET                                                                                 | <b>31</b> |
| <b>SZERZŐI ÚTMUTATÓ</b> | Az Idősgyógyászat folyóirat szerzői útmutatója                                                            | <b>32</b> |

# Beköszöntő

Tisztelt Olvasó !

Az „Idősgyógyászat” folyóirat 3. évfolyamának első számát tartja kezében. Reméljük, hogy az április tavaszt hozó időjárással örvendeztet bennünket és lesz időnk a kikapcsoló pihenésre és olvasásra is. Ez utóbbi esetében figyelmébe ajánljuk e lapszámot, mivel két olyan összefoglaló is található benne, amely számos új ismeretet adhat. A mikrobiom kutatás napjaink előterébe került, számunkra pedig azért is fontos, mert a betegségek egy jelentős része korfüggő összefüggésben van a bél mikrobiom összetételével, illetve annak változásával. A kolonizált, nem patogén baktériumok közössége és összessége a bél-agy, bél-szív, bél-izom tengelyen keresztül irányító és végrehajtó funkciót is betölthet, változása ezért jelentős következményekkel járhat.

Hasonlóan fontos az időskori onkológiai kezelések alapelveiről szóló áttekintés is. Sajnos az idősok sokszor indokolatlanul nem kapják meg az aktív onkológiai kezelést, melynek eredményessége megegyezhet a fiatal-középkorú egyénekben tapasztaltakkal. A terápia lehetőségének megítélésétől az alkalmazott terápiáig terjedően kerülnek összefoglalásra az időskori ellátás jellemzői.

A szakmai irányelvek készítésének alapelveiről olvashatunk a következő közleményben, különös tekintettel az idősgyógyászat evidenciáira. Beszámolót közlünk az Alvás Világnapjáról és az ezzel kapcsolatos magyarországi eseményekről is. 2018 márciusában megalakult a Magyar Alvás Szövetség, amelynek szakmai támogatói között az MGGT és szerepel, mert kiemelten fontosnak tartjuk az időskori alvászavarok és alvási betegségek megfelelő ellátását is.

Folytatjuk a folyóiratunkban az akkreditált továbbképzést on-line teszt formájában, amellyel ismereteinket mélyíthetjük el az olvasottakról és kreditpontot szerezhethetünk az ötéves továbbképző ciklusban.

Az MGGT 2016-ban döntött úgy, hogy az addig évente megrendezésre kerülő Kongresszus helyett e tudományos összefüggést és seregszemlét kétfévente rendezi meg. Így 2018. novemberében kerül ismét sor a Társaságunk kongresszusára. Nem lesz könnyű a 2016. évihez hasonló sikerű és szakmai színvonalú programot összeállítani ez évben sem. A tervezés már megkezdődött és a szükséges finanszírozásra vonatkozó tárgyalások is elkezdődtek. Nagy a felelősség, hogy az elmúlt két év szakmai előrelépéseit, a társtudományok újdonságait be tudjuk mutatni, illetve az újabb tudományterületekről ismeretet tudjunk szerezni (pl. anti-aging). Kiemelt jelentőségűnek gondoljuk az olyan kerekasztal beszélgetések megszervezését is, amelyeken az idősgyógyászat társadalmi megítéléséről és szakmapolitikai lehetőségeiről, illetve az egyetemi idősgyógyászati oktatás felelősségéről tudunk elmélyült eszmecsere folytatni. Biztos, hogy a kongresszusi szervező- és tudományos bizottság nem lesz elég mindezek kivitelezéséhez, ezért minden tagunk aktív segítségét is kérjük. Minden témajavaslatot, előadói jelentkezést örömmel fogadunk.

A 2016. évi kongresszusunk felidézésére, a témákra, előadókra való figyelemfelhívásra alkalmasnak gondoljuk Prof. Dr. Székács Béla olvasmányos összefoglalóját, amely a multidiszciplináris hazai vezető folyóiratban, a Lege Artis Medicinae-ben jelent meg. Ezt az összefoglalást a kiadó engedélyével lapunk hasábjain is leközöljük.

2018. január-március

Prof. Dr. Kiss István  
alapító főszerkesztő  
az MGGT elnöke

# Időskori folyamatok – Beszámoló a Magyar Gerontológiai Társaság XXXI. kongresszusáról

Bővített, de mégis kényszerűen szelektív beszámoló az 50 éves Magyar Gerontológiai Társaság XXXI., háromnapos kongresszusáról, a Szociális Klaszterrel együttes szervezésben: „Időskori folyamatok elméleti megismerése, gyógyítási-gondozási kihívások az egymást értő szakemberek számára”

**Prof. Dr. Székács Béla**

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport

A Magyar Geriátriai és Gerontológiai Társaság, Kiss István professzor elnökségével 2016. szeptember 29. – október 1. között tartotta Budapesten éves kongresszusát. Ez a kongresszus azonban nem csak a szokásos éves kongresszust és az Idősek napja megünneplését jelentette. Egy olyan szakmai-tudományos társaság tagjai gyűltek össze a meghívott szakmapolitikusokkal, vendégkutatókkal és az adott szakmai témakörök iránt érdeklődőkkel, amely most fél évszázados létét ünnepelte és ebben az időszakban, már 1993-ban, képes volt olyan kiemelkedő nemzetközi teljesítményre, mint a budapesti Gerontológiai Világkongresszus megrendezése.

Az ünneplés szólt egyrészt az elmúlt 50 évnek, másrészt szólt a ma 90 éves, de szellemi és fizikai aktivitásban örökifjú Beregi Edit professzor asszonynak is, a társaság örökös elnökének. Szólt dr. Beregi Editnek, aki nemcsak kiemelkedő karmesteri teljesítménnyel vezényelte le az 1993. évi nagy budapesti tudományos világsseregszemlét, de már ez előtt is vezető, sőt elnöki tisztséget töltött be a Nemzetközi Gerontológiai Társaság Európai Klinikai Szekciójában, majd 1993–1997 között elnökként vezette igen sikeresen magát a Nemzetközi Gerontológiai Társaságot is. Az örökös elnök köszöntését magába foglaló ünnepi megnyitó speciális elnökségét a jelenlegi és az időben visszafelé egymást váltó volt társasági elnökök sora, dr. Kiss István, dr. Székács Béla, dr. Boga Bálint, dr. Császár Albert, dr. Iván László, valamint a társrendező Szociális Klaszter elnöke, dr. Egervári Ágnes jelentette. A köszöntésre persze a köszönet sem maradt el, a 90 éves örökös elnök asszony szépen formált, tartalmas üzenetet magába foglaló mondataival. Mindezt kiegészítette az előadóteremben kiállított fél évszázados fényképgyűjtemény, amelyen a professzor asszony is különböző szerepkörökben többször is felvillant,

persze a kutatott idősödés témához képest akkoriban attól még nagyon is elmaradó életévegyüttessel tudva maga mögött...

Ezt követően azután rendkívül színes, izgalmas tudományos információzuhatag kezdődött, ami bizonyította, hogy az öregedés folyamatának, az idősek klinikai és mindennapi ellátásának és azok társadalmi-gazdasági vetületeinek témaköreiben magas szintű és jó néhány vonatkozásban nemzetközileg is rendkívül előre vivő friss hazai kutatási eredményekkel is rendelkezünk. A jubileumi kongresszus tervezésekor egyébként kiemelt szempont volt az, hogy a rendezvény összefoglaló képet nyújtson a hazai idősgyógyászati kutatóműhelyek, munkacsoportok, iskolák munkájáról, a molekuláris ismeretektől a betegágyig terjedően és ugyanakkor fókuszba állítsa magát az idősbetegellátó-rendszert is, beleértve az egyre hatékonyabb szociális ellátó hálózatot és annak jövőképét. Ennek jegyében nagy hangsúly lett helyezve a határterületek és más szakmák „geriátriai érintettségének” átfogó bemutatására akadémiai, professzori szakmai kiválóságok meghívásával. A kongresszus alapcélja az új és hasznos ismeretek megosztása, a hazai „jó idős (beteg) -ellátó gyakorlat” legkülönbözőbb változatainak megismerése és a valóban egymást értő szakemberekké válás volt. Mindezt jól szolgálta az is, hogy a „külső” meghívottak és a társaság vezető szakembereinek felkért előadásain túlmenően, igen nagy terjedelmet biztosított a szakterület/téma szerint kapcsolódó szabadelőadásoknak és nívós szekciós elnöki vezetésekkel reflexiókra, vitákra, közös hangos gondolkodásra készítő poszterszekcióknak. A jelen referátumot összeállító, ma már valóban a „garantáltan idősök” korosztályába tartozó oktató és kutató klinikus a legizgalmasabbnak – sokak véleményével együtt – az agyi és általában a celluláris öregedést vizsgáló hazai kutatócsoportok új és nemzetközileg is jelentős eredményeit

találta. Így a kongresszuson bemutatott ismeretanyagból nagyon is csak szemezgetve, első helyre kíváncznak a zömével hazai új alapkutatói eredmények.

### Alapkutatói eredmények

A Szegedi Tudományegyetemről Kálmán János professzor és Vécsei László akadémikus, majd az Eötvös Loránd Tudományegyetemről Vellai Tibor professzor rendkívül érdekes öregedéskutatói eredményei és azok interpretációi, köszönhetően a kiváló és színes előadói stílusoknak is, a hallgatóságot sokrétű elgondolkodásra, gondolatfelvetésre és még a szünetben is az előadókat ostromló kérdésekre, reflexiókra készítették. Kálmán János professzortól megtudhattuk, hogy az idősödő személyek nyelvének, beszéddinamikájának az általuk kifejlesztett és folyamatosan tovább tökéletesített hangrögzítő és komplexen elemző kutatói rendszerrel észlelhető módosulásai jellemzik egyrészt a „fiziológiás” öregedést, de rendkívül fontos finom korai figyelmeztető jelei lehetnek az öregedő agy már enyhe károsodásainak is. Vécsei László professzor ezt követő akadémiai előadásában fontos volt az a klinikai szemléletünket gazdagító üzenet is, hogy az agy időskori károsodásaiban a háttérmechanizmusok jórészt közösek: elektrontranszport-zavaroknak, redoxrendszerek pufferkapacitás-romlásának, excitotoxikus és protektív mechanizmusok nemkívánatos egyensúlymódosulásainak együttes, de eltérő súlypontokkal érvényesülő és dinamikus is változó együtthatása érvényesül, de a lokalizáció függvényében más és más agyi funkcióhanyaglás, vagy kóros állapotot eredményezve. Érdekes volt megismerni e vonatkozásban a kevésbé ismert kinurin-anyagcsere patológiai jelentőségét is a szegedi idegtudományi munkacsoport kutatói eredményei alapján. Bevezetesként izgalmas helyzetértékeléssel és következtetéssel szembesülhettünk Vellai Tibor professzor előadásában: „...részleges vereség, relatív zsákutca a korábbi kutatói nyomvonalon, de van új út kibontakozóban!”. Helyzetértékelésében feltárta, hogy a génvizsgálatok, egyes gének és mutációik, vagy kiiktatásuk, vagy a telomerhossz adhat ugyan részleges magyarázatokat és potenciális beavatkozási lehetőségeket az öregedés kutatásában, de ez a vonal valószínűleg nem a legfontosabb, a legmeghatározóbb a sejt szintű korosodásunkban, így bizonyos mértékig zsákutcát is jelent napjainkban. Közel 500 olyan evolúciósan konzervált gént sikerült ugyanis azonosítani a genetikai modellszervezetekben, amelyeknek inaktiválása fejletlenebb szervezetekben igazolhatóan

jelentősen megváltoztatja az öregedés ütemét, de a végső élethossz mértékét nem. Ugyanakkor az öregedési mechanizmus molekuláris mechanizmusa, annak DNS-szintű oki hajtóerői nagyrészt nem ismertek, vagyis hiányzik még annak megértése, hogy mitől is öregsziünk valójában. Kiutat látszott jelteni ebből a „zsákutcából” a biológiai értelemben „halhatatlan” élő rendszerek (csíravonal, rákos sejtvonalak, vagy például alacsonyrendű állati szervezetek, például édesvízi hidra) behatóbb tanulmányozása. Kiderült ugyanis, hogy van kizárólagos jellemzőjük is, az úgynevezett Piwi-piRNS útvonal, amelynek elsődleges funkciója a mobilis genetikai elemek (MGE) inaktiválása (a genom junk részéből származó). Az MGE-k mozgása az életkor előrehaladásával együtt fokozódó genetikai instabilitást (inszerációs mutagenézist) okoz a szomatikus sejtekben. Ennek a felfedezésnek a jelentőségét az adja, hogy a humán genom közel felét MGE-k alkotják, amelynek többsége replikatív módon sokszorozódik és így exponenciális mértékben halmozódik fel a szomatikus genomban. A „halhatatlanság” alapvető biztosítékának látszik a tesztelt élőlényekben az MGE-knek a Piwi-piRNS útvonal általi gátlása. Fonálféregben az említett transzpozon családok inaktiválásával is, de fordítva, a Piwi-piRNS útvonal komponenseinek szomatikus (ektópikus) expressziójával is szignifikáns élettartam-növekedést sikerült a munkacsoportnak létrehozni. Mindezek igazolták azt a munkahipotézisüket, miszerint a sejtek öregedését az MGE-k fokozódó aktivitása jelenti, amely sokszoros mutációk révén, közvetlenül, vagy közvetve (például a javító rendszerek elrontásán keresztül) egyre nagyobb mérvű sejt-károsodáshoz, sejtpusztuláshoz, degeneratív betegségekhez, halálhoz vezetnek. Jóval később, egy másik blokkban került rá sor, de szorosan ebbe a témakörbe, az öregedés celluláris mechanizmusainak kutatásába tartozott az ugyancsak szegedi, Vigh László akadémikus által vezetett Molekuláris Stresszbiológiai Kutatócsoport egyik igen fontos eredményének bemutatása, korántsem ifjú társasági vezetőségi tagtársunk, ifj. Benkő Sándor egyetemi magántanár által. Vizsgálataikat indukálta, hogy a sejt stresszválaszadó képesség, így a celluláris fehérje homeosztázist fenntartó dajkafehérjék (például Hsp70, Hsp60, Hsp27) expressziója fokozatosan csökken, aminek következménye a károsodott fehérjék által kiváltott neurodegeneratív betegségek kialakulása. Ők ezt a témakört új megközelítésben vizsgálták, bizonyították, hogy a sejt válaszóképeség csökkenése az öregedés során szorosan összefügg a sejtmembránok finomszerkezeti, illetve lipidösszetételbeli változásaival, a membránfluiditás csökkenésével. Ezt a

felismerést az tette lehetővé, hogy az általuk kidolgozott kétféle beavatkozással a sejtfelszíni membránok rigidizálhatók, vagy fluidizálhatók voltak és az utóbbi beavatkozás volt az, ami jelentősen megnövelte a vizsgált hősokkfehérjék szintjét. A membránfluidizálást elősegítő amfil benzilalkohol (BA) hatás egyébként más mechanizmussal ugyan, de a 41°C-os enyhébb (lázszerű) hősokkhoz áll legközelebb. Ebben a membránállapottól nagyon is függő komplex stresszválasz-mechanizmusban ezt követően „mélyebbre” is ástak és több tekintetben sikeresen feltárták az ebben fontos szerepet játszó egészen finom membránszerkezeti és lipidösszetételbeli változásokat. Ezek a hősokk-, vagy BA-behatás eredményeként alakulnak ki és részben tisztázták is, hogy mik azok a jellemző lipid raft átrendeződések, amelyek eredményeként a plazmamembrántól a sejtmagba irányuló jeltovábbítás hősokkgének kialakulásához vezetett. A kutatócsoport most bemutatott és várt jövőbeli eredményei elősegíthetik olyan farmakológiai beavatkozások kifejlesztését, amelyek befolyásolhatják a membrán- és lipidkárosodással, valamint stresszválaszadó képesség csökkenésével együtt járó, különösen az időskorban gyakorivá váló betegségeket (például a 2-es típusú DM).

Ugyancsak későbbi klinikai és szociális vonatkozósi blokkok között felbukkantak még hazai alaptudományos öregedéskutatásokból származó érdekes eredmények, bár ezek nem szubcelluláris szerkezeteket céloztak. Ezek közül még két-két, egymással összefüggő tanulmány kiemelését teszi csak lehetővé a jelen áttekintés terjedelme.

A Pécsi Tudományegyetemről, a Székely Miklós ny. gerontológus professzor által vezetett munkacsoportból Pétervári Erika és Balaskó Márta docensek az elmúlt évekhez hasonlóan idén is az időskori test-súlymódosulások, az elhízás/fogyás neuroptid-regulátorainak (cholecystokinin, leptin, melanokortin) érdekes, életkorfüggő dinamikáját mutatták be állatkísérletes eredményeikben. A mediátorok anorexigén hatása középkorúakban csökken, időskorban viszont újra felerősödik, ami hozzájárulhat mind a középkorúak elhízásához, mind az időskori anorexia és sarcopenia kialakulásához. Zsírdús diéta és fiatalon kialakuló elhízás facilitálja, felgyorsítja ezeket a folyamatokat, de állatkísérletben előbbre is hozza az időskorra jellemző peptidérzékenység-fokozódást, így az anorexia kialakulását, és ami fontosabb, az érzékeny izomszövet katabolikus folyamatainak felgyorsulását, a sarcopenia érvényesülését. Testmozgás és diéta állatkísérletesen is kedvezően befolyásolja ezeket a folyamatokat.

A testmozgáshoz kötődött a holland Groningen Egyetemről meghívott vendégelőadó, Hortobágyi

Tibor kutatóprofesszor nagyívű előadása. Egyrészt bemutatta a bizonyítékokat arra, hogy a humán járást-mozgást jellemző paraméterek különböző módosulásai már a klinikai tünetmentesség időszakában is képesek jelezni az adott személy larvált, iniciális dementiafolyamatát. Ugyanakkor nemcsak funkcionális módszerekkel, de az adott agyi területek (hippocampus, cerebellum, motoros kéreg, frontális kéreg) szövettani vizsgálatával (cellularizáció, vaszkularizáció) és génexpressziós módszerekkel is igazolni lehetett, hogy a krónikusan alkalmazott mozgás protektív hatást gyakorol a kognitív funkciókat meghatározó agyi szerkezetekre. A vendég előadónkkal a holland egyetemen sokáig együtt dolgozó Nyakas Csaba egyetemi tanár (Testnevelési Egyetem és a Semmelweis Egyetem, ETK) munkatársaival ugyanezt a témakört egy kitüntetett szempontból, a mozgás és a tanulás neurobiológiai kapcsolatára fókuszálva vizsgálta. További bizonyítékokat szolgáltatott a motoros és kognitív agy számos anatómiai és funkcionális kapcsolatára, amit még a microglia-immunreakció sajátos módosulásai is színeznék. Koller Ákos professzor „Az artériás simaizom öregedése: lehet, hogy igaza volt Folkow-nak?” címmel mutatta be vizsgálataik alapján az érfali remodelling- és kontraktilitásmódosulásokat a korosodás során és kapcsolta azt az 1960-as évek izgalmas vitáihoz. Szűcs Nikolett adjunktus és Rácz Károly professzor széles körű áttekintéséből itt csak egy üzenet: nincs ma ismeretünk megalapozott antiaging hatással bíró hormonnól.

### **Szemeztetés az időződés egyes jellemző kóralapotaik klinikai áttekintéseiből**

A jelen áttekintés csak szubjektív szemesztetést tesz lehetővé a prezentációkból. Hogy mégis meg lehessen valósítani valamilyen logikailag összefüggő fonalat, az időskori cardiovascularis kihívásokról szóló előadások mondanivalójának igen rövid, egybefűzött áttekintése látszott szerencsésnek. Tudományosan a cardiovascularis a „nedvkeringés” része, amelybe viszont a só-víz háztartás is automatikusan beleértődik, és ugyanakkor a szív-ér rendszert károsító tényezők közül az egyik legfontosabb a glükózanyagcsere zavara, így bevezetőként a kongresszus első két előadása mindenképpen megemlítendő. Rosivall László professzor nagy terjedelmű áttekintéséből itt csak egy gondolatot idézek. Az időskorban labilisabb só-víz háztartás kóros mérvű kilengései néha igen nehezen korrigálhatók (például hyponatraemia) és önmagukban is kritikus szervezeti állapotot eredményezhetnek. Ugyanakkor számos kórfolyamatot is módosíthatnak,

vagy fokozhatják gyógyszeres kezelésük mellékhatásait. Kempler Péter professzor előadásából, aki a 2-es típusú cukorbetegségnek nemcsak a klinikumát, de még a költségeit is áttekintette, az egyik végső üzenetet itt is ki kell emelnem: az időskorban és még inkább az igen idős korban az elérendő vércukorszint direkt és indirekt célértékeknek mindig magasabbnak kell lenniük a fiatal és középkorú felnőttekéhez képest!

És következzen most már a 3. kongresszusi nap különböző szakaszaiból összeszedve a cardiovascularis klinikai áttekintések, lényegesebb üzenetek sora, amelyet részben – megfelelő a kongresszus elsődleges célkitűzéseinek – nem geriáter meghívott vezető hazai cardiovascularis szaktekintélyek is biztosítottak a hallgatóságnak.

Székács Béla professzor az érfal komplex öregeedésének rövid áttekintése után jó néhány olyan hiba lehetőségére, vagy reális döntési dilemmára figyelmeztetett, amelyeknek a tétje a cardiovascularis károsodásának felgyorsulása, az esetleg kritikusán tovább romló célszervi állapot. Gyakori hiányosság az öregkori kisérvkárosodást facilitáló orális infekciós-gyulladásos gócok felszámolásának elmaradása. Gyakran fel sem ismert hiba a romló kisérvfalvastagság/lumen arány miatt relatíve elégtelen szöveti perfúziós nyomás kialakulása, inadekvátan alacsony vérnyomás esetén. Hiba lehet az ismeretlen gyakoriságú pseudohypertonia fel nem ismerése is. Jelentős orvosi döntési dilemmát jelenthet a CV kórfolyamatok mellett gyakran jelen lévő más idült progresszív kórfolyamatok terápiás irányelveinek ütközései.

Súlyos hibákat is eredményezhetnek a gyógyszerelésben az időskori farmakokinetikai és farmakodinámiai módosulások. Nagy gondot jelent a polypharmacy gyógyszer-interakciót fokozó, illetve egyes gyógyszeres támadáspontok időskorban nemkívánatos tényének negligálása, a gyógyszerelés mellékhatásainak túl késői észlelése, a sóvíz egyensúly cardiovascularis gyógyszerhatásokat módosító befolyása és mindezek időben késői észlelése. Ritkán kritikus állapotot is okozhat a nem kielégítő, vagy elmaradt orvosi tanácsadás a fizikai aktivitás, a fizikai tréning módjára, mértékére, dinamikájára és a diagnosztikus, vagy terápiás beavatkozások eredményeinek, például érfalszakaszok vizsgálati eredményeinek (PWV) esetleges interpretálási hibái is.

Kiss István professzor az időskori hypertonia kor-specifikus patomechanizmusát, a gyógyszeres kezelést indikáló vérnyomásszintek és elérendő célvérnyomásértékek (<140 Hgmm, versus 140-150 Hgmm) bizonyítékalapjainak áttekintésén túlmenően

nyomatékkal utalt a vérnyomáscsökkentés szisztolés értékére fókuszáló irányelvek mellett a diasztolés vérnyomás érték 65 Hgmm alá csökkenésekor, különösen coronariasclerosis párhuzamos fennállása esetén, a szívbalkamra intramuralis keringésének fokozódó elégtelenségére, amely szívelégtelenséget, vagy más cardialis történést eredményezhet. Felhívta a figyelmet, hogy bár a legfontosabb kockázatcsökkentő hatást maga a vérnyomáscsökkentés jelenti, az időskori izolált szisztolés hypertonia esetén a választható terápia bázisgyógyszerei közül relatív előnyt élvez a kalciumantagonista és a kisadagú elnyúló hatású diuretikum, kiegészítve a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek valamelyikével. Az ő előadása is figyelmeztetett azokra a gyógyszerinterakciós veszélyekre, amik a polypharmacia és polypragmasia következtében, a CV szerekkel is kezelt komorbid idős betegekben felléphetnek. Külön kiemelte időskorban a megfelelő gyógyszer-adherencia biztosításának (beteg és hozzátartozó részletes felvilágosítása) a jelentőségét, az önellenőrzés, a rendszeres otthoni vérnyomásmérés fontosságát és előadása végén bevillantotta a telemedicinális kiszolgáló rendszerek jelenét és ígéreteit is e témában.

A Pécsi Tudományegyetemről Habon Tamás docens és Tóth Kálmán professzor előadása az időskor leggyakoribb kardiológiai betegségeit és azok ellátását tekintette kritikailag át. Az előadás külön figyelmet szentelt a cardialis kockázatbecslésnek az időskorban egyre fokozódó standardizálhatósági nehézségeire és arra is, hogy a módosítható és nem módosítható kockázatok elbírálhatósága sem olyan egyértelmű az időskorra már megszokott életmódok jelentős rigiditásai miatt. A szélesen áttekintő előadás végül a sajátos időskori rehabilitációs szempontok fontosságára hívta fel a figyelmet. Verőeres keringési rendszerünk károsodásának két patológiás „végállomását” egyrészt Járai Zoltán c. egyetemi tanár „Pitvarfibrilláció és szellemi hanyatlás”, másrészt Szegedi János c. egyetemi docens „Az időskor és veseelégtelenség” című előadása mutatta be. A debreceni egyetem szív-ér rendszeri kutatóit képviselő Paragh György professzor előadását nagy érdeklődés előzte meg, hiszen neki a korábbi irányelveket szembesíteni kellett azzal a nagy szenzációt keltett 2016. évi tanulmánnyal, amely 30 kohort tanulmány közel hetvenezer idős betegének összehalálozását elemezve, fordított összefüggést talált az LDL-C és az elhalálozás között. Az igen meglepő összefüggést a szerzők az LDL-koleszterinnek infekciós ágensekkel és esetleg malignus folyamatokat indukáló vírusokkal szembeni esetleges védőhatásával magyarázták.

Előadásának kezdeti része felhívta a figyelmet arra, hogy az időskori lipidabnormalitások egy része szekunder, amely az alkalmazott gyógyszeres kezeléssel, az időskorban gyakrabban jelentkező 2-es típusú cukorbetegséggel, pajzsmirigy-alulműködéssel, idült veseelégtelenséggel magyarázható. Az elsődleges feladat ilyenkor a primer betegség kezelése és ez a lipidrendellenesség megszűnéséhez vezethet. A primeren hyperlipidaemiás betegek többnyire jelentősen előrehaladott athero- és arteriosclerosisban szenvednek, így a súlyosan kockázatos szív-érrendszeri betegek csoportjába tartoznak és ebben a csoportban az intenzív lipidcsökkentő kezelés mindenképpen előnyös lehet. Arra is felhívta a figyelmet, hogy ugyanakkor a gyógyszerelésnek közvetlen, vagy más gyógyszerelések által facilitált mellékhatásaival szemben jóval sérülékenyebb ez az idős betegcsoport. Ugyanakkor a HPS és PROSPER tanulmány megcáfolta azt a gyanút, hogy időskorban az antilipidkezelés rontja a kognitív funkciót. Az előadó állást foglalt amellett, hogy jelentősnek látszanak a módszertani problémák a fentiekben citált 2016. évi közleménnyel. Így a 2013. évi amerikai ajánlásokra alapozva, 75 év felett is intenzív lipidcsökkentő terápiát javasolt mind primer, mind szekunder hyperlipidaemia esetén akkor, ha egyéb, életkilátásokat kedvezőtlenül befolyásoló tényező nincs jelen. Bár egy nappal később hangzott el e témában ugyancsak vezető szakember, Császár Albert professzor előadása, érdemesnek látszott valamelyest eltérő és strukturáltabb ajánlásait itt összefoglalni.

Időseknél elsődleges megelőzésként, 75 éves korig a mérsékelt hatékonyságú statinkezelés (2,6 mmol/l célérték, vagy 30–50% LDL-C-csökkentés) javallt, míg 75 év felett ebben az esetben a már tartó kezelés 80 éves korig folytatható, amennyiben a kezelés tolerálható (!). Másodlagos megelőzésként (ha az általános állapot ezt megengedi!) erőteljes statinkezelés is megengedett (1,8–2,6 mmol/l LDL-C-célérték, vagy 50% csökkentés), 75 év felett csak a fenti mérsékelt statinkezelés javasolt az állapot függvényében, 80 év felett pedig nem javasolt a statinkezelés! Nemcsak cardiovascularis vonatkozásban, de valamennyi időskori kezelésre hasznos figyelmeztetést jelentett Bakó Gyula professzor előadása „Az idősek gyógyszerelésének speciális szempontjai, kiemelten a Beer-lista és a FORTE elv alkalmazásának jelentősége” címmel. Gyógyszerelési gyakorlatukban ezt felelőtlenül negligáló kollégáink ilyenkor tévedhetnek az igazságügy mezsgyéire. Dr. habil. Kereszty Éva szegedi tanszékvezető előadása egyelőre természetesen nem erről szólt, de új megvilágításban beszélt az idősekkel

kapcsolatban „Forenzikus geriátria – Az időskorúakat érintő törvényszéki orvos szakértői problémák” című előadásában.

### **Szakmapolitikai kerekasztal vezető szakmapolitikusokkal**

A kongresszuson a Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság jövőképét is illetően az egyik igen fontos és talán legérdekesebb kongresszusi mozaiknak egy kerekasztal-beszélgetés ígérkezett az MGGT-elnök Kiss István és a Szociális Klaszterelnök Egervári Ágnes moderálásával. Résztvevő volt Czibere Károly szociális ügyekért és társadalmi felzárkóztatásért felelős államtitkár és dr. Beneda Attila család- és népesedéspolitikáért (valamint az alapellátás megújulásáért) felelős helyettes államtitkár. Mindkét meghívott szakmapolitikus rövid prezentációval kezdte, majd moderatori és közönségbeli kérdésekre adott válaszaival folytatta a hangos gondolkodást az öreg, jelentős hányadban komorbid, vagy akár már elesett (frailty) betegek egészségügyi és – azzal részben összefüggő – szociális ellátásának jelenével, és egyre növekvő kihívást jelentő jövőjével. Czibere Károly államtitkár rendkívül világos jellemzést adott a jelenről és a továbblépés lehetőségéről. Vélhetően a gazdasági helyzettől függően sikerül elérni a lépcsőzetes finanszírozási növekedést, az ilyen tekintetben még elégtelenül megalapozható szociális ellátó szféra támogatására. Ugyanakkor továbbra is kiemelt figyelmet fordít arra, hogy ez a támogatás valódi, objektívebben ellenőrizhető, hatékony szociális tevékenységet támogasson olyan szakemberek részéről, akiknek előbb-utóbb világos életpályamodellt kívánatos biztosítani. Dr. Beneda Attila helyettes államtitkár elsősorban a nyugdíjrendszer fenntarthatóságáért tett kormányzati erőfeszítésekről tájékoztatott, illetve annak fontosságát és annak kormányzati, önkormányzati és civil kezdeményezésű lehetőségeit járta körül. Mindezek az aktív idősödést hivatottak elősegíteni a 65 éven felüliek korosztályán belül, amely 2060-ra a lakosság egyharmadát fogja jelenteni. Természetesen ez a 33% óriási terhelést, kihívásokat és új minőségi követelményeket fog jelenteni mind az egészségügyi (az alapellátásban is), mind a szociális ellátórendszerre vonatkozóan, ha ezen korosztály többségének mégsem sikerül majd a viszonylag egészséges, aktív öregedési fázist biztosítani. E blokkot megelőzően egyébként dr. Boga Bálint volt társasági elnökünk vizsgálta meg előadásában az „aktív idősödés” paradigma kialakulását és fejlődését.

## Az egészségügyi és szociális ellátó rendszer egyes mutatói az idősellátás vonatkozásaiban

Dr. Gulácsi László, a Corvinus Egyetem tanszékvezető tanára az idősödés egészségügyi közgazdasági szempontjairól tartott saját vizsgálati adatokkal is színesített áttekintést. Sok érdekes megállapítása közül csak kettőt emelek ki. A nyugdíjkorhatár 70 év felé emelésével a 60-65 év feletti idült betegségben szenvedők gyógyítása társadalmilag költséghatékonyra válhat, hiszen most már az eredmény az adott személynek a munkában való megtarthatóságát (is) biztosítja.

Az idős korosztály jelentős növekedésével a jelenlegi egészségügyi rendszer hosszú távú fenntarthatóságának módja is ma még teljesen bizonytalan, ezért célszerű a hosszú távú finanszírozhatóság kérdését mindig figyelembe venni a különböző orvos/ápolási szakmai tervek, megoldások kialakítása során!

Érdekes és tanulságos tényekkel és összefüggésekkel szembesülhettünk az ellátórendszerrel szóló előadásokban Mester Dániel főosztályvezető a „Szociális ágazat szerepe az idősellátás területén”, dr. Gresz Miklós „A hosszú távú ellátások kapacitás- és igénybevételi adatainak elemzése”, Vajer Péter–Bezzegh Péter „A kiterjesztett alapellátás lehetőségei az alapellátásban” és Berényi Tamás klinikai főorvos „Az idősek sürgősségi ellátása” című előadása kapcsán.

## Az idősek világnapja

A megemlékezést jelentő blokkot dr. Bene Ildikó képviselő asszony saját Tisza-parti eredményeire, módszereire és idős embertársai iránt érzett nagyfokú szeretetére támaszkodó mondanivalója minden résztvevő számára emlékezetessé tették. A megemlékezés után következett a „nem emlékezés”, kognitív zavar, sőt elbutulás, végül is a demencia tudományos blokkja, amelyben más fontos információk és tapasztalatok mellett Egervári Ágnes főig./elnök, Vajda Norbert igazgató és Pék Győző docens előadásaiból megtudhattuk, hogy mi a titka a Katolikus Szeretetszolgálat által kidolgozott és végrehajtásában a Szociális Klaszter által támogatott Interperszonális Demencia Alapprogram (INDA) 2015–2016. évi átütő sikerének, amelynek révén az országban egyenletes megoszlásban többszáz egészségügyi és szociális dolgozó tud egyre nagyobb mértékben felvilágosítást és szakszerű segítséget nyújtani a rászorulóknak és családjuknak.

## Szabadelőadások sora és poszterszekció

Az igazi színességet és változatosságot a 25 szabadelőadás és poszterprezentáció jelentette a kongresszus második és harmadik napján, amelyek és természetesen a kapcsolódó vitáik mindenképpen teljesítették a kongresszus egyik fontos célkitűzését, a jó betegellátó-gondozó gyakorlatok és tevékenységünk hibalehetőségeinek megismerését. Fontos új témakör mutatkozott be mostani kongresszusunkon: a gerontechnológia. Dr. Lelbach Ádám c. egyetemi docens előadásában az idős személyeket, betegeket kiszolgáló fontos új, és egyre szofisztikáltabb szoftverekkel is ellátott, különböző feladatú termékekkel ismerkedhettünk meg, amelyeket a fejlett országokban az egyik leggyorsabban fejlődő iparág biztosít már ma, vagy ígér a jövőre. A legjobb ellátó zárótétel egy ilyen nagy volumenű áttekintés végén is csak a művészet lehet: e vonatkozásokból dr. Majercsik Eszter főorvosnő színes előadásában és képanyagában kaptak ízelítőt a résztvevők („Geriátria a művészetben”).

**Összegzés egyetlen mondatban:** rendkívül sikeres, az idősellátás egészségügyi és szociális rendszerének témáiban sokrétűen pártázó, az öregedés molekuláris mélységeig lemenő kutatási eredményeit jól érthetően bemutató, ünnepélyes vonatkozásain túlmenően abszolút gyakorlatias üzeneteket, de szakmapolitikai koncepciókat is megfogalmazó üzeneteket magába foglaló kongresszusnak lehettek részesei azok, akik részt vettek az 50 éves Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság 50 éves jubileumi kongresszusán.

*Első megjelenés:*

Legre Artis Medicinae 2016;26(9-10) 439–444.

*Másodközlési engedély száma:*

L180377FR000000PR

# Időskor és mikrobiom

Prof. Dr. Kiss István

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrologia-Hypertonia Profil, Aktív Geriátriai Részleg és B.Braun Avitum 1. sz. Dialízisközpont, Budapest

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az emberi szervezetben több mint  $10^{14}$  sejt van, amelyek közül csak 10% a saját sejtünk. A többi a megszületés pillanatától képződik és fejlődik (kolonizálódik) a különböző területeken, eltérő összetételben (szájüreg, bélflóra, hüvely, légutak és bőr). Az emberben 22000 gén található, míg a velünk együtt élő mikrobákban 8 millió. A mikrobiom a mikroorganizmusok genomjára, a mikrobiota pedig a nem patogén baktérium/mikroorganizmusra utal. A velünk együtt élő mikrobioták nem tenyésztethetők, azonosításuk RNS szekvenálással volt lehetséges. A „Human Genom” programhoz hasonlóan 2007-től indult meg a „Human Microbiome Project” és ennek folytatásaként ma már az idősök „Microbiome Program”-ja is elkezdődött. Az idősök számának növekedése az egész világon egyre jelentősebb kutatásokat eredményez, elsősorban az egészségben élhető időtartam növelése érdekében. Ezt a folyamatot egy komplex interakcióként képzelhetjük el, a genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők (diéta, életmód) között. Az életkorral együttjáró mikrobiom változás egyik legfontosabb tényezője a bakteriális összetétel sokféleségének megváltozása, fogy a szaharolitikus és növekszik a proteolitikus baktériumok mennyisége. Fogy a bifidobaktériumok száma is. Folyamatosan csökken a Firmicutes és nő a Bacteroidetes törzsek mennyisége. Ebből adódóan csökkent az állapotot jól jellemző F/B arány is. A legjelentősebb változás a bél bakteriális összetétel módosulása, funkcionális zavara. Ennek eredménye lehet időskorban autoimmun betegség, diabetes mellitus, szívelégtelenség, rheumatoid arthritis, sclerosis multiplex, módosult neurotransmitter funkció, neurodegeneratív betegségek, de akár az elhízás és a hypertonia betegségek is. A gastrointestinalis barrier összetétel/funkció megváltozása hosszútávú alacsony aktivitású immunfolyamatot, krónikus gyulladást eredményezhet, oka lehet a gyulladós és daganatos bélbetegségeknek is. Mindezek alapján számos terápiás módszer alakult ki, melyek vizsgálata napjainkban is folyik. Ilyen a kalóriacsökkentés, a fizikai aktivitás növelése, a mikrobiota transzplantáció

(széklet) és a probiotikumok alkalmazása az egészséges időskor és az életkor meghosszabbítására, illetve egyes betegségek okának megszüntetésére.

**Kulcsszavak:** időskor, mikrobiom, bél bakteriális összetétel, epigenetika, probiotikum

## BEVEZETÉS

Az elmúlt öt év orvosi szakirodalmában kiemelkedő helyet foglalt el a mikrobiom kutatás és eredményeinek értékelése és értelmezése. Több olyan fogalom is megjelent, amelyeket régebben másképp neveztünk el, illetve a mostani kutatások eredményeinek jellemzőit mutatja. A mikrobióta mai jelentése a meghatározott helyen lévő mikroorganizmusok összességét jelenti, melynek régebbi szinonímája a mikroflóra volt. Pontosabban a mikrobióta az emberi szervezetben megtalálható nem patogén baktériumok összessége. Megjelent a mikrobiom fogalom is, amely a genom analógiája és a testünkön osztozó szimbiotikus és patogén mikroorganizmusok ökológiai közössége. A korábbi időszakban ezek a fogalmak mind azonos tartalmat jelentettek, ezért egyenértékűen használták, napjainkban azonban a genetikai meghatározottság miatt is a mikrobiom fogalom különvált és a kolonizált mikroorganizmusok genomjának összességét jelenti [1]. A fogalom megalkotója Joshua Lederberg Nobel díjas bakteriológus volt. Fontos előrelépés, hogy meg lehessen különböztetni a normálisan jelenlévő baktériumokat a betegséget okozóktól. A testfelszínről, illetve bármely részéről a nem patogén, tehát nem tenyésztendő baktériumokat szekvenálással (16S rRNS, teljes genom, transzkripció profil) lehet azonosítani, illetve meghatározni [2, 3].

A baktériumok mintegy 2,5 milliárd éve élnek a Földön, a prokarióta szervezetek pedig egymilliárd évvel korábban. Az eukarióta sejtek kevesebb mint egymilliárd éve alakultak ki. A mikroorganizmusokkal való együttélés fejlődés elmélete az endoszimbiózis, amely során alakult ki az együttthasásokból az

emberi genom [4]. A szervezettel összefüggő mikrobiális közösségek gyakrabban részei az egészség megőrzésének és a fiziológias fejlődésnek, mint sem betegségek okozói. Az emberi szervezet a becslések szerint több mint  $10^{14}$  sejtet tartalmaz, amelyeknek 10%-át teszik ki magának a szervezetnek a sejtjei. Egy 75 kg-os felnőtt több mint 2 kg baktériummal él együtt. A szervezetünk körülbelül 22 ezer gént tartalmaz, melyhez képest a velünk élő mikrobáknak 8 millió génje van, amelyek alapvető szerepet töltenek be az emberi fejlődésben és állapotunk, egészségünk fenntartásában [5]. Mindez arra utal, hogy „nem vagyunk egyedül”.

A „Human Microbiome Project” kutatás 2008-ban indult az Egyesült Államokban, a nemzeti egészségügyi intézet irányításával. Az ötévesre tervezett program 2012-ben zárult le és hasonló volt, mint a „Human Genom Project”, a mikroba közösség géntjeit vizsgálva az egészség és betegség összefüggésében. Hasonló kutatást végzett Európában, Dániában az „European MetaHIT Consortium”. Ma már elindult az idősok, „Microbiome Project”-je is.

A testtájak mikrobiális kolonizációja közvetlenül a szülés után kezdődik. Az azonosított baktériumok megoszlása jelentősen különbözik, a fajok legnagyobb sokaságát a bőrön találták. Nem ugyanazon baktériumok vannak bennünk, ezért elképzelhető, hogy a különböző egyéneknek saját, egyedi „mikrobiális bélyegük” van [6]. Az egyes testtájak legjellemzőbb baktériumai az 1. sz. táblázatban kerültek összefoglalásra [7].

A születés pillanatától az emberi test egy igen összetett mikrobiális közösség szervezete. A

környezetnek kitett epiteliális felületek rövid időn belül kolonizálódnak prokarióta sejtekkel, amelyek számban gyorsan felülmúlják a gazdaszervezet eukarióta sejtjeinek számát. A nyálkahártya felületek a kolonizáció elsőrendű céljai (szájüreg, felső légutak, gyomor, vékonybél, vastagbél, húgy és ivarszervi felületek). Jelentős kivétel ezek között a bőr és a fogak felülete.

A kolonizáció folyamata a születés pillanatától változik és felnőttkorra stabilizálódik, azután időskorra ismét jelentős változás következik be. Mindezen folyamatokat a külső tényezők jelentősen képesek befolyásolni. Az eredeti mikroflóra védelmi stratégiája megakadályozhatja a nem őshonos, idegen fajok kirekesztését, a kórokozó mikroorganizmusok kolonizációját.

A születés előtti magzati időszak sokak véleménye szerint steril állapotnak tekinthető. A legújabb ismereteink alapján azonban már a magzati folyamatokban is kimutatható baktérium [8, 9]. A születéskor az újszülött a szülőcsatorna (és a végbél) mikrobiális flóráját „veszi fel” és ez fejlődik azután tovább az első három-hat hónapban a bélrendszerben. A császármetszéssel született újszülötteknél ez a folyamat jelentősen eltér és az újszülött a bőr mikroflóráját „kapja meg” [10]. Az első két évben a bél mikrobiota összetétele a felnőttkorra kezd hasonlítani. Az első három hónapban a Proteobacteria törzs csökken, az Actinobacteria törzs pedig növekszik. Ezt követően az Actinobacteria törzs csökkenni kezd és ez az a pont, amikor is a Firmicutes törzs elkezd növekedni, mely trend 6 hónapig fennáll. Hüvelyi szüléskor a Bacteroidetes

*Hüvelyi mikrobiom:* Candida, Gardnerella, Lactobacillus, Prevotella, Staphylococcus, Streptococcus,

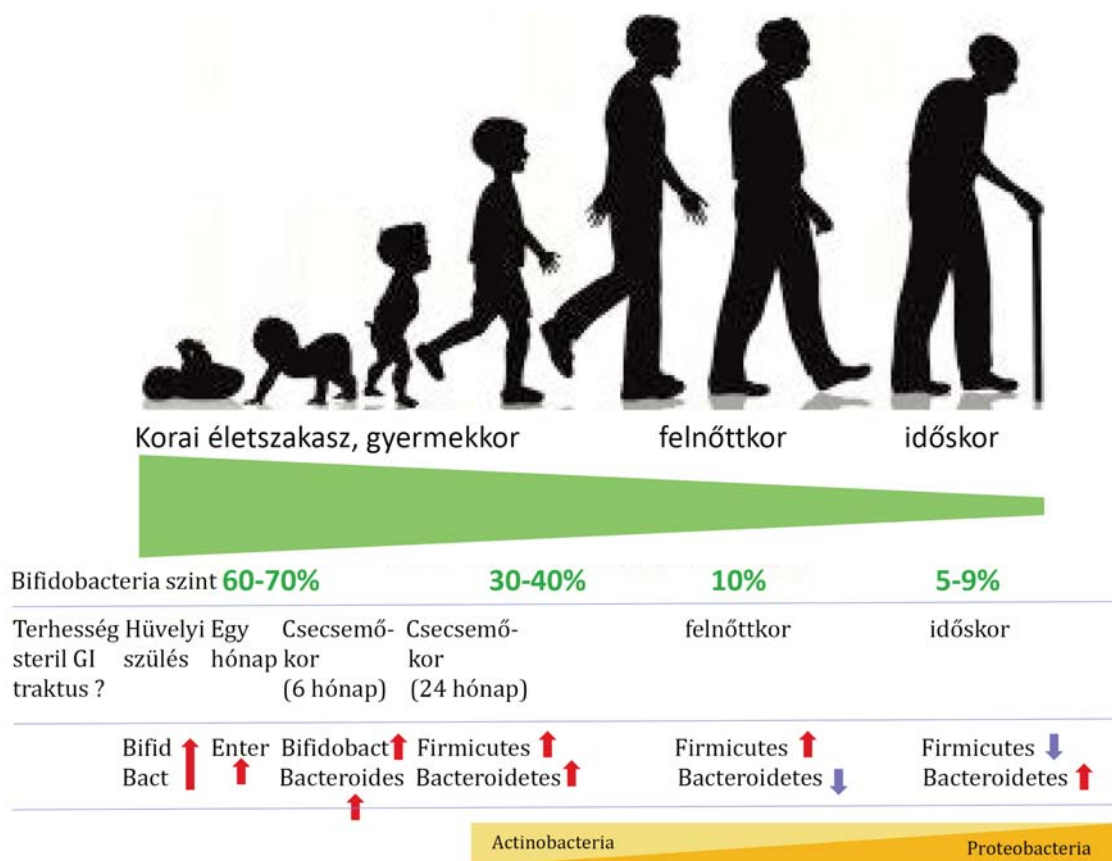
*Bőr mikrobiom:* Corynebacterium, Escherichia, Micrococcus, Propionobacterium, Pseudomonas, Staphylococcus

*Szájüreg mikrobiom:* Actinomyces, Corynebacterium, Fusobacterium, Prevotella, Streptococcus, Veillonella

*Légúti mikrobiom:* Corynebacterium, Haemophilus, Moraxella, Neisseria, Staphylococcus, Streptococcus,

*Bél mikrobiom:* Bacillus, Bacteroides, Bifidobacterium, Campylobacter, Clostridium, Escherichia, Enterococcus, Eubacterium, Lactobacillus, Peptostreptococcus, Prevotella

1. táblázat: A rezidens mikroflóra legjellegzetesebb egyedeinek testtájakonkénti eloszlása



1. ábra: Az idősödés folyamata és a bél mikrobiom változása

törzs jelentősen nagyobb számú, mint a császármetszéssel születetteknél. Egy év múlva kezd ez az arány kiegyenlítődni (1.sz. ábra). A Bifidobakterium genum válik dominánssá már az első életévben. A hüvelyi és a császármetszéssel történő szülés közötti különbség következtében az újszülöttnél császármetszést követően jelentősebb az ételallergia, az allergiás rhinitis, az asztma, megnő az IgA és az IgG szint is.

Felnőttkorra jön létre a viszonylag stabilnak mondható kolonizált állapot és arány, melyet azután az időskori változások befolyásolnak és módosítanak [11]. Ez az egészséget is fenntartó folyamat külső tényezők és patogén kolonizáció hatására betegségbe is torkolthat. Időskorban megnő a fertőző betegségek, a daganatos megbetegedések és a komorbiditások száma [12]. A stressor és az organikus folyamatok eredménye, hogy öregedéskor a pro-inflammarotikus cytokinek és a chemokinek termelődése növekszik. A diéta megváltozása időskorban jelentősen befolyásolhatja a mikrobiom összetételt, elsősorban a megnövekedett cukor és zsír fogyasztás következményeképpen.

## AZ EMBERI BÉLRENDSZER MIKROBIOMJÁNAK VÁLTOZÁSA ÉS AZ IDŐSÖDÉssel VALÓ KAPCSOLATA

Az emberi ökológiai testtájak mikrobiomjáról a legtöbb adat és ismeret a gasztrointesztinális (elsősorban bél) rendszerről áll rendelkezésre. A bél mikrobióta működésének tanulmányozása egyben a preventív medicina eddigiektől eltérő újfajta megközelítési lehetőségét is jelenti.

Az életkorral bekövetkező gyulladásos állapot az egyik legkonzekvensebb folyamat. Sajnos a pontos pathofiziológiáját nem ismerjük a kismértékű, alacsony intenzitású krónikus gyulladásnak, az eddigi bizonyítékok alapján feltételezhető a bélrendszer kulcsszerepe az életkorfüggő gyulladásban [13]. Erre vonatkozóan a dysbiosis tehető felelőssé.

A gyulladásos állapot igen kifejezetten megnöveli a mortalitás kockázatát. A fiatal középkorú egyénekhez képest idősekben 100-szoros a stroke és a krónikus légúti betegség, 90-szeres pedig a szívbetegség, a pneumonia, influenza és daganatos betegségek előfordulási aránya.

Felnőttkorban már megnő a pro-inflammatorikus mediátorok szintje (interleukin 6, C-reaktív protein, tumor nekrozis alfa). Az alacsony aktivitású gyulladás fokozza a korfüggő komorbiditást, a kardiovaszkuláris betegségek és a geriátriai szindrómák (diabetes, osteoporosis, kognitív funkció, a demencia, a frailty szindróma és a fogyatékoság) prevalenciáját. A gyulladásához kapcsolódik az elhízás, az inzulin rezisztencia, változik a keringő sexhormonok koncentrációja. Ezeket a folyamatokat lényegesen befolyásolja az immunosenescencia.

A bélrendszer mikrobiota életfontosságú szerepet játszik az egészség megőrzésében és különböző betegségek kialakulásában [14]. A szoptatástól kezdődően a Bifidobacterium a domináló genus, bár felnőttkorra a szintje csökken, de stabil. Alacsonyabb szintje együtt jár az obesitas és az asthma kialakulásával. Időskorban a Bifidobacteria szint csökkenéskor a Clostridium fertőzés növekedése, a cysticus fibrózis, a hepatitis B és a diabetes kialakulása lehet jellemző. A bifidobacterium stimulálja az immunrendszert, megelőzve így a légzőszervi, gasztrointesztinális és pszichiátriai betegségeket, lehetővé téve az esetleges tumor lokalizációt is.

A baktériumok okozta helyi gyulladás védő funkciója a toll-like receptorokon keresztül valósul meg. Az életkorral összefüggő összefüggés és gyakoriság igazolt a cysticus fibrózissal, az irritábilis bél-szindrómával, Crohn's betegséggel és a vastagbél daganattal. Hasonlóképpen a neurológiai betegségekkel (Parkinson betegség, Alzheimer betegség, multiplex sclerosis), az obesitással, diabétessel és a musculoscleletál betegségekkel (frailty, osteoporosis, rheumatoid arthritis, köszvény).

A változások alapján a 65 éveseknél idősebbekben megnő a Bacteroides aránya, amely változásnak két fő oka a megváltozott diéta és az antibiotikum használat. Az olasz [15] és az ír ELDERMET [16] kohorsz vizsgálatok eredménye alapján különböző volt a fizikai gyengeség mértéke és ez került megerősítésre a Healthy Aging Twin vizsgálatban is [17]. Az életkorral összefüggő dysbiosis csökkenti a kognitív funkciót, a pro- és antiinflammatorikus bél-mikrobióta, valamint az agyi amyloidosis és a perifériás gyulladás révén. Az egészséges mikrobiomhoz képest időskorban jelentősen romlik a védő képesség, az antibiotikum használat és a nagy cukor és zsírtartalmú étkezés következtében. A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely aktivitása nő, mely ugyancsak alapja a gyulladásos stressz válasznak és oka lehet az immunológiai dysregulációnak és a dysbiosisnak is. Az életkorral összefüggő változások a mikrobiomban növelik a bél permeabilitását és krónikus gyulladást váltanak ki [18].

A bél mikrobioták összetételében bekövetkező korrall összefüggő változások közé tartozik a mikrobioták diverzitásának csökkenése, a szacharolitikus baktériumok csökkenése és a proteolitikus baktériumok növekedése, a mag (domináns) fajok csökkenése és az alsóbb doménfajok növekvő bősége, bizonyos proteobaktériumok növekedése, a bifidobaktériumok számának csökkenése, valamint a Firmicutes és a Bacteroides (F/B) arányának csökkenése [19].

Újabb vizsgálatokban a bél mikrobiota teljes és a speciális változásait mutatták ki és igazolták, hogy a mikrobiota változás az egyén biológiai korától függ, nem pedig a kronológiai életkortól [20]. A biológiai életkorral összefüggő mikrobiota struktúra változásának mérésére a frailty index (FI<sub>34</sub>) jobb indikátor [21], mint a kronológiai életkorral való kapcsolat.

Általánosan úgy gondolják, hogy az emberi egészséget a genetikai, epigenetikai és környezeti (elsősorban étkezési és életmódbeli) tényezők közötti komplex kölcsönhatások határozzák meg. Az elmúlt években demonstrálták a mikroorganizmus közösségének kulcsfontosságú szerepét a gasztrointesztinális traktusban az egészségi állapot és az élettartam szabályozásában [22].

Időskorban a mikrobiom összetételileg instabilabb és kevésbé változatos az egészséges felnőttkorhoz képest, csökken a mikrobiom immunokompetenciája is. A mikrobiom főbb funkcióinak és a betegségekkel való összefüggéseinek összefoglalása a 2. sz. táblázatban látható [23].

A százévesekben domináns a Bacteroides és a Firmicutes törzs, de a törzsekben a baktériumok már kevésbé változatosak. Egyébként időskorban a Bacteroides arány nagyobb, míg fiatal felnőttkorban a Firmicutes törzs a domináns. Időskorban a bél mikrobióta eltérést a mikrobiális metabolizmus változása tükrözi [24]. A bél mikrobióta összetétele lehet, hogy a metabolikus egészség alapja és változása befolyásolhatja az öregedés ütemét is.

A mikrobioták befolyásolják a gazdaszervezet számos fontos fiziológiai és metabolikus funkcióját és a korai fejlődés során elősegítik az immunválasz érését, ezáltal hozzájárulva az egész életen át tartó homeosztázishoz. Az egészséges bél mikrobiológia kulcsfontosságú szerepet játszik az anyagcsere fenntartásában, a fertőzés és gyulladás, az autoimmunitás és a daganat elleni, valamint az agy-bél tengely szabályozásában. A gyomor korai mikrobiális kolonizációja befolyásolhatja a későbbi szimbiotikus gazdaszervezet-bakteriális kölcsönhatásokat, mely folyamatot nevezhetjük „mikrobiális programozás”-nak [25].

Ebben a kontextusban fontos pont, hogy a bél mikrobiota összetétele jelentősen megváltozik az

öregedés és a kapcsolódó betegségek kimenetelei miatt. A gyomor-mikrobioták közötti különbségeket fiatal és idős felnőttek esetében mind a sejtenyészet-függő, mind a független megközelítések alkalmazásával feltárták. Az öregedéssel kapcsolatos elváltozások a bélfiziológiában (azaz a gyomor motilitási rendellenességek, hipoklórhidria, a bélben oldódó idegrendszer degeneratív változásai stb.) mélyreható hatást gyakorolnak a bél mikrobiológiai sokféleségére, összetételére és funkcionális jellemzőire. Ezek a korral összefüggő különbségek különösen akkor tükröződhetnek, mert az immunrendszer hosszú távú stimulálása az immunrendszer működésének csökkenését okozhatja („immunoszenescencia”). Ezzel együtt előfordul egy alacsony aktivitású krónikus gyulladás, amely számos öregedéshez társuló betegséggel jár együtt, beleértve mind a gasztrointesztinális (pl. *Clostridium difficile* colitis), mind a nem gyomor-bélrendszeri patológiás állapotokat, mint például az ateroszklerózis, a cachexia, a gyengeség, zsíros májbetegség, metabolikus szindróma, 2. típusú cukorbetegség, idegrendszeri betegségek, hypertonia [26]. A mikrobiális ökológia szignifikánsan különbözik a sovány és elhízott alanyok között. Az elhízott egyének mikrobiotája a *Bacteroides* törzs csökkenésével és a *Firmicutes* törzs növekedésével jellemezhető.

Időskorúaknál (65 év felett) a felnőttekhez viszonyítva kimutatták a mikrobioták sokféleségének csökkenését és a mikrobioták összetételének nagyobb egyéni eltérését. Csökkent mértékű *Bifidobacteria*, *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium cluster XIV*, *Blautia coccoides*-*Eubacterium* rektális előfordulása és a nagyobb jelenléte *Bacteroidetes* és *Enterobacteriaceae*. A százéven felettieknél a mikrobioták kevésbé változatosnak bizonyultak, mint felnőtteknél és kimutatták, hogy a *Bifidobacterium*, *Bacteroides* és *Enterobacteriaceae*, valamint a *Clostridium* spp. szintje kisebb a fiatalabb felnőttekhez képest. Az öregedéshez kapcsolódó különbségek nem feltétlenül az öregedést okozzák, de összefüggésben állhatnak az általános egészségi állapotromlással, az alultápláltsággal és a növekvő szükségletekkel, beleértve a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket és az antibiotikumokat is.

A gazdaszervezet és a bél mikrobioták közötti kölcsönös kölcsönhatás korfüggő romlását nagymértékben befolyásolják bizonyos tényezők, mint az életmódra, a táplálkozásra, a gyengeségre és a gyulladásra vonatkozó, életkorral kapcsolatos változások. A bél mikrobiom bizonyos változatai kimutatták az emberi élettartam előrejelzéseit. Kimutatták, hogy a mikrobiális összetétel nagyon hasonló a

fiatal felnőttek és a hetvenéves emberek esetében, de jelentősen eltér a százéven felettiekhez képest. A több mint 100 éve élő egyedeknél a bél mikrobiotát a *Firmicutes* populáció átrendeződésével és a *Proteobacterium*ok dúsulásával jellemezték, beleértve az opportunista gyulladásgátló baktériumokat („pathobionts”). Azt feltételezik, hogy a bél mikrobiális közösség közvetlen modulációja csökkentheti a gyulladásos válaszokat és javíthatja az adaptív immunválaszokat, ezáltal ellensúlyozva az immunoszenescenciát. Az anyagcsere-endotoxémia, a fokozott mitokondriális aktivitás és a bél glukoneogenezis aktivitásának megakadályozása révén is előnyös metabolikus hatást fejthet ki. Ezen túlmenően a butirátnak fontos szerepet kell játszania az öregedés és a korral összefüggő betegségekben, mivel szerepe van az epigenetikai folyamatokban a hiszton-dezacetiláz aktivitás gátlásával.

Nemrégiben bizonyították a butirát terápiás potenciálját immunbetegségekben, daganatos megbetegedésekben és neurológiai rendellenességekben, valamint a 2-es típusú cukorbetegségben.

Az idős populációk egészségi állapotának javítását célzó, a mikrobiotákkal kapcsolatos beavatkozások közül a prebiotikumok és a probiotikumok, különösen a *Bifidobacterium* és a *Lactobacillus*-t tartalmazó készítmények hatását nagyszámú klinikai vizsgálatban tanulmányozták. A diétás és probiotikus beavatkozások jelenleg a legalkalmasabbak a bél mikrobiotáinak módosításában. A széklet mikrobiomtranszplantáció (FMT), vagy bakterioterápia, az egészséges donorból származó széklet átadása a recipiensnek kolonoszkópia segítségével. 2012-ben az Egyesült Államok Élelmezési és Gyógyszerbiztonsági Hivatala (FDA) minősítette az FMT-t, mint új vizsgálati terápiás opciót az egyes betegségek kezelésére. A legújabb preklinikai adatok azt mutatják, hogy az FMT nagy terápiás potenciállal rendelkezik az anyagcserezavarok kezelésében.

A *clostridium difficile* fertőzés (CDI) a nozokomiális hasmenés leggyakoribb oka, amely aránytalanul nagy számban érinti az idős egyedeket. Egészséges emberekben a bél mikrobioták megakadályozhatják a CDI kolonizációját, ezáltal ellenállva a CDI-nek. A mikrobioták összetételének korral kapcsolatos változásai károsíthatják ezt az ellenállást, és ezáltal növelhetik a CDI kockázatát.

Számos bizonyíték arra utal, hogy a bél mikrobiotája kommunikál az aggyal, kétirányú kapcsolatban. Ez magában foglalja a hormonális (hypophysis-hypothalamus-mellékvese tengelyt), az idegi (n. vagus) és az immun útvonalakat. A bél mikrobioták összetételében bekövetkező öregedéssel kapcsolatos változások valószínűleg hozzájárulnak az

unoszenescenciához és a gyulladásos fenotípusok kialakulásához („inflamm-aging”).

Kimutatták, hogy a mikrobioták összetételének korral összefüggő változásai szerepet játszanak a neurodegeneratív rendellenességek, köztük a Parkinson-kór (PD) kialakulásában, amelyek a populáció 1-2%-át érintik a 65 évesnél idősebbeknél. Elősegítik a proinflammatorikus citokinek termelését és az Alzheimer betegség patogenezisében szerepet játszó moduláló jelátviteli utakat. E betegségekben a géntechnológiával módosított mikroorganizmusok alkalmazása nagyon ígéretesnek tűnik, mivel olyan anyagokat képesek előállítani, amelyeknek potenciális egészségmegőrző és öregedésgátló tulajdonságai vannak [27].

A jelenlegi legkorszerűbb szakirodalmi ismeretek alátámasztják azt a hipotézist, hogy a bél mikrobioták beavatkozhatnak a szarkopénia kialakulásába és klinikai lefolyásába [28]. Egy ír lakosságon alapuló tanulmányban (ELDERMET Kohorsz) kimutatták, hogy a bél mikrobioták biológiai sokfélesége fordítottan korrelál a fizikai funkciójával és az idősebbek hospitalizációjával [29]. Ugyanezek a szerzők is mutatták a drámai interindividuais variabilitást az idősebb alanyok fekális mikrobiotikájában. 728 női iker csoportjában [30] fordítottnak találták a Rockwood Frailty Index és a bél mikrobiom alfa diverzitás közötti korrelációt, amely az egyes székletmintákban kimutatott bakteriális fajok

számának metagenomikus elemzési eredménye volt.

A bél mikrobiotát és az izmokat összekötő alapvető háttér a klinikai átmenete a fiziológiának, az öregedő táplálkozásnak, a sérülékenységeknek, melyek alapján bél-izom tengely a szarkopénia kutatás egyik prioritása lehet a későbbiekben [31].

A bél mikrobiotának lehetséges hatása van a szívelégtelenség (HF) patofiziológiájában. Még nem ismert pontosan, hogy a HF-hez társul-e a dysbiosis a bél mikrobiotában, de kimutatták, hogy a HF esetében szignifikánsan módosított bél mikrobióta van jelen az életkortól függően. A mikrobióta szív-bél tengely fogalmának nagy lehetőségei vannak és új diagnosztikai és terápiás megközelítést jelentenek HF-ben [32].

Az idősödő népességben világszerte megnőtt a cukorbetegség és szövődményeinek előfordulása. Egy fontos szövődmény a kevésbé ismert diabeteses kognitív zavar (DCI). A bél mikrobiotát célzó terápiás stratégiák hatékonyak a DCI progressziójának csökkentésében, vagy enyhítésében [33].

Az idős betegek fertőzései a hormonális változások, a proinflammatorikus citokinek és kemokinek megnövekedett termelése, a telomerek rendellenességei az immunrendszer zavarához vezethetnek [34].

Az időskori gyengeség és a bél mikrobioták diverzitása között szoros negatív kapcsolat társul konkrét

| A bél mikrobiota funkciói                                                                                                                                                                                                                      | A betegség jelzése                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BEFOLYÁSLÓ HATÁS</b><br>immunrendszer fejlődése és a homeostatis fenntartása<br>Host sejtek proliferációja<br>Vaszkularizáció<br>Neurológiai szignál<br>Kórokozó hatás<br>Bélrendszeri endokrin hatás<br>Csontsűrűség<br>Energia biogenezis | neurológiai betegségek<br>pszichiátriai betegségek<br>légzőszervrendszeri betegségek<br>kardiovaszkuláris betegségek<br>Gasztrointesztinális betegségek<br>Májbetegségek<br>autoimmun betegségek<br>Anyagcsere betegségek<br>onkológiai betegségek |
| <b>BIOSZINTÉZIS</b><br>vitaminok<br>szteroid hormonok<br>neurotranszmitterek                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>METABOLIKUS HATÁS</b><br>elágazó láncú aromás aminosavak<br>táplálkozási összetevők<br>epesav<br>gyógyszerek<br>xenobiotikumok                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |

2. táblázat: A bél mikrobiota főbb funkciói és a betegségekkel való összefüggései

taxonómiai egyesületek által. Hogy ezek a kapcsolatok okok, vagy következmények, azt még nem ismerjük. Mindazonáltal, ezek a célpontok a diagnosztikai megfigyelés, vagy olyan intervenciós vizsgálatoknak a céljai, amelyek javítják az öregedés vitalitását [35].

Korfüggően, a gazdaszervezet cirkadián órája vezérli az enterális mikrobiotákat. A fogadó cirkadián órájának zavarása eltörli a napi oszcilláció összetételét a bél mikrobiótájában, ami következményes metabolikus zavarhoz vezethet [36]. Az anyagcsere – egészség javításának lehetősége: a viselkedés időzítésének manipulálása, vagy a már létező gyógyszerek beadásának időzítése izgalmas és költséghatékony terápiás megközelítés. A kis szerves molekulák, amelyek úgy működnek, mint az „óraerősítő” vegyületek is, új eszközök lehetnek, amelyekkel befolyásolható az elhízás és az anyagcsere közötti összetett kölcsönhatás [37].

A bőr szerkezete és funkciója elengedhetetlen az emberi egészség szempontjából. Az epidermális keratinocyták azt mutatják, hogy a bőr fontos szerepet játszik az egész teste fiziológiájának megváltozásában, többek között a hormonok, a neurotranszmitterek és a citokin széles skálájának előállítására való képességét potenciálisan befolyásolhatja. A bőr mikrobiótája viszont alapvető szerepet játszik a keratinocyták és a szisztémás hatásokkal rendelkező gazdasejt-immunrendszerek érési és homeosztatisz szabályozásában az életkorral összefüggésben is [38].

Az epesav/bél mikrobióm tengely befolyásolhatja a daganat progresszióját, így a sejtek inváziója, sejtek migrációja, klonogenitása jelentősen csökken. Az epesav/bél mikrobióm tengely moduláció útján új és innovatív betegség-kezelési stratégiák jöhetnek létre a daganatos megbetegedések kezelésére a veszélyeztetett csoportokban [39].

## IDŐSKOR ÉS MIKROBIOM

A hosszú élet „aláírásként” azonosítottak 116 mikrobiális gént, amelyek szignifikáns korrelációt mutattak az öregedéssel. Összességében az adatok hangsúlyozzák a lehetséges kapcsolatot a bélbaktériumok és az emberi anyagcsere között [40].

A baktériumok adatokat gyűjtenek az életkorunkról, egészségünkről és ez alapján „megbecsülik” életkilátásainkat. Addig, amíg jók az életkilátásaink, nekik is érdekük, hogy a testünknek okozott károkat a minimális, a nekünk okozott hasznot pedig maximális szinten tartsák. Megváltozik azonban az érdekük, ha az ember már nagyon idős, vagy nagyon

beteg. Számukra ekkor már az a kedvezőbb döntés, hogy minél gyorsabban szaporodjanak, hogy minél előbb, minél több tápanyagot szerezzenek meg maguknak az emberi testből, mielőtt még a baktériumközösség más, rivális tagjai tennék meg ugyanezt. Ha nincs már hosszú életkilátás, célszerűbb számukra azonnal és maximálisan kizsákmányolni az emberi testet. Ezt a stratégia-váltást nevezték el a felfedező magyar kutatók „mikrobiom-zendülésnek”. Az is elképzelhető, hogy az emberi fajban a mikrobiom-zendülés az egyik leggyakoribb halálozási mód. Ha nagyon sokáig akarunk élni, talán el kell hitetnünk a bennünk élő baktériumokkal, hogy van távlata az életünknek, ennek pedig nyilván az a legegyszerűbb és legtermészetesebb módja, ha magunk is erősen hiszünk ebben [41].

A régi elméletek nemrégiben történő újjáéledése és a modern tudományos sínekre történő nagymértékben való meghatározása szintén releváns a mitokondriális tudomány számára. A „mitokondriális fertőzés”, és az öregedés mitokondriális (oxidatív) elmélete valamilyen módon az „öregedés bakteriális elméletévé” válik. Az ilyen folyamatok lehetséges létezését és a jelenlétüket megerősítő adatok alapján lehetséges a „mitobiota” fogalom használata [42].

A „holobiont” koncepció, amelyet az eukarióta és a prokarióta együttesen határoz meg, az egyéniséget lehetővé tevő összetett definíciót vezet be, egy új átfogó képet ad az emberi evolúcióról és személyre szabott jellemzőkről. A koncepció magában foglalja a biológiai szimbiózis aktuális ismereteit a mikrobiológia és a befogadó egyén között. A fogalom megjeleníti és bemutatja a kihívásokat az interakciók megértésében és azok lehetséges hatásait az emberi fiziológiára. Magában foglalja a mikrobiológiai idegrendszert is az interakció, az emberi változatossággal és az egyéniséggel való kapcsolatának jelentőségét [43].

Az összetett mikrobiális fajok funkcionalitása és az élettartam közötti vizsgálatok eredményei alapján ma már jobban értjük a mikrobióta és az időskori éntrendi változások és a komorbiditások kapcsolatrendszerét. Ideális esetekben ezek alapján lehetővé válik a specifikus fogékony alpopulációk okozta betegség kockázatának felmérése és költség-hatékony személyre szabott kezelések és termékek kialakítása [44].

A bél integritásának megőrzése és megnövekedése, a fertőzések elleni küzdelemre való képesség a probiotikumok legjelentősebb immunológiai előnyei. Másrészt a gazdag éntrend bevitele a fitoösztrogének és a kiválasztott probiotikus baktériumok jelenlétével együtt (enterolignanok és urolitinek) az

idősödéssel összefüggő krónikus betegségek ellen védhetnek a fizikai aktivitás növelésével együtt [45]. Következő összefoglalókban részletesebben tárgyaljuk majd a mikrobiom törzsek/baktériumok hatás-helyeit, kóros hatásmechanizmusait, a szervezet

gombaflórájával (fungibiom) való együttműködését és az ismert terápiás lehetőségeket: a táplálkozás megváltoztatása, a kalóriabevitel csökkentése, a fizikai aktivitás növelése, a mikrobiota transzplantáció és a probiotikumok alkalmazása (22).

## Irodalom:

1. Bíró Gy. A bél mikrobióta kapcsolata az egészséggel és betegséggel. Irodalmi áttekintés. Egészségtudomány 2014; 58(3):1-14.
2. Kostyukova ES, KarpovallY, Larin AK et al. Variability in the relative quantity of human DNA resulted from metagenomic analysis of gut mucrobiota. Biomeg Khim 2014; 60:695-701.
3. Wallace TC, Guarner F, MAdsen K et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. Nutr Rev 2011; 69: 392-403.
4. Dyll SD, Brown MT, Johnson PJ. Ancient invasions: from endosymbionts to organelles. Science 2004; 304: 253-257.
5. Nistiar F, Rác O, Lukacinova A et al. The role of microbiome in health and disease. Safarik University, Medical Faculty, Institute of Pathological Physiology, Kosice, Slovakia; Miskolc University, Faculty of Health Care, Hungary, 2015.
6. Trosvik P, deMuinck EJ, Stenseth NC. Biotic interactions and temporal dynamics of the human gastrointestinal microbiota. ISME J 2015; 9: 533-541.
7. Marsh PD, Martin MV, Oral microbiology. 5ht edition, Butterworth-Heinemann, ISBN 07-020-4148-3, 2012, 1-232.
8. Jiménez E, Fernandes L, Marin M et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. Curr Microbiol 2005; 51: 270-274.
9. Satokari R, Grönroos T, Laitinen K et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. Lett Appl Microbiol 2009; 48: 8-12.
10. Lynch DB, Jeffery IB, O'Toole PW. The role of the microbiota in aging: current state and perspectives. WIREs Syst Biol Med 2015; 7: 131-138.
11. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. Nutr Healthy Aging 2016; 4(1): 3-16.
12. Vasilopoulos T, Korwal A, Huising-Scheetz MJ et al. Comorbidity and chronic conditions in the National Social Life, Health and Aging Project (NSHAP), Wave 2. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2014; 69 (Suppl.2.): S154-165.
13. Buford TW. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. BMC Microbiome 2017; 5: 80-90.
14. Arbolea S, Watkins C, Station C, Ross RP. Gut Bifidobacteria population in human health and aging. Frontiers in Microbiol 2016; 7: 1204
15. Biagi E, Nylund L, Candela M et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS One 2010; 5(5): e10667.
16. Claesson MJ, Cusak S, O'Sullivan O et al. composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(Suppl.1.): 4586-4591.
17. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. Genom Med 2016; 8(1): 8-18.
18. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E et al. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. J Gerontol A Biol Sci Med Sci glx042. DOI 10.1093/gerona/glx042
19. Shen X, Miao J, Wan Q et al. Possible correlation between gut microbiota and immunity among healthy middle-aged and elderly people in southwest China. Gut Pathog 2018; 10: 4.
20. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E et al. Biological aging and the human gut microbiota. J Gerontol A Biol Sci Med 2017; 72(11): 1474-1482.
21. Kim S, Welsh DA, Cherry KE et al. Association of healthy aging with parental longevity. Age (Dordr) 2013; 35: 1975-1982.
22. Vaisermann AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. Ageing Research Reviews 2017; 35: 36-45.
23. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. N Eng J Med 2016; 375: 2369-2379.
24. Saraswati S, Sitamaran R. Aging and the human gut microbiota – from correlation to causality. Frontiers in Microbiol 2015; 5: 764-767.
25. Koleva PT, Kim JS, Scott Ja, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. Birth Defects Res C Embryo Today 2015; 105(4): 265-277.
26. Barna I, Nyúl D, Szentes T, Schwab R. A bélmikrobiom, a metabolikus betegségek és a hypertonia kapcsolatának irodalmi áttekintése. Orv Hetil 2018; 159(9): 346-351.
27. Chen Z, Guo L, Zhang Y et al. Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. J Clin Invest 2014; 124(8): 3391-3406.

28. Clark A, Mach N, The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Front Physiol* 2017; 8: 319-339.
29. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178-184.
30. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med* 2016; 8: 8.
31. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut-muscle axis? *Nutrients* 2017; 9: 1303-1322.
32. Kamo T, Akazawa H, Suda W et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS ONE* 2017; 12(3): e0174099.
33. Youhua Xu Y, Zhou H, Zhu Q. The Impact of Microbiota-Gut-Brain Axis on Diabetic Cognition Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2017; 9:106.
34. Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Human microbiota in aging and infection: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 1-9. DOI: 10.1080/10408398.2017.1379469.
35. Jackson MA, Jeffrey IB, Beaumont M et al. Signatures of early fraailty in the gut microbiota. *Genome Medicine* 2016; 8: 8.
36. Paschos GK, FitzGerald GA. Circadian Clocks and Metabolism: Implications for Microbiome and Aging. *Trends in Genetics* 2017; 33: 10.DOI.1016/j.tig.2017.07.010
37. Chen Z, Yoo SH, Park Ys et al. Identification of diverse modulators of central and peripheral circadian clocks by high-throughput chemical screening. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 101-106.
38. Prescott SL, Larcombe D-L, Logan AC et al. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organization Journal* 2017; 10: 29.
39. Phelan JP, Reen FJ, Caparros-Martin J-A et al. Rethinking the bile acid/gut microbiome axis in cancer. *Oncotarget* 2017; 8(70): 115736-115747.
40. Rampelli S, Candela M, Turroni S et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Ageing* 2013; 5(12): 902-912.
41. Rózsa L, Apari P, Müller V. The microbiome mutiny hypothesis: can our microbiome turn against us when we are old or seriously ill? *Biology Direct* 2015; 10: 3.
42. Zorov DB, Plotnikov EZ, Silachev DN et al. Microbiota and Mitobiota. Putting an Equal Sign between Mitochondria and Bacteria. *Biochemistry (Moscow)* 2014; 79(10): 1017-1031.
43. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell* 2017; 171: 1481-1493.
44. Salazar N, Lorena Valdes-Varela L, Gonzalez S et al. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes* 2017; 8(2): 82-97.
45. Landete JM, Gaya P, Rodríguez E et al. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Hindawi BioMed Research International* 2017; Article ID 5939818. DOI 10.1155/2017/5939818

# Az időskori onkológia alapjai

Prof. Dr. Telekes András

Geriátriai Tanszéki Csoport, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján

## Összefoglalás

Az időskorúak onkológiai ellátása az onkológia speciális feladata. A nemzetközi adatok és a hazai tapasztalat egyaránt azt bizonyítja, hogy az idős betegek hátrányos helyzetben vannak. Sokan életkoruk miatt nem kapják meg az aktív kezelést, mások nem ugyanazt a terápiát kapják, mint a fiatalabb betegek. Mivel szinte minden onkológiai kezelés toxikus, sokszor a beteg védelme érdekében nem adják meg kezelést, vagy nem az adott pillanatban leghatékonyabb, hanem „enyhébb” terápiát adnak. Az onkológiai betegség potenciálisan halálos, így az életkorból adódó hátrányos megkülönböztetés szakmailag és emberileg is elfogadhatatlan. Másrészt az idős betegek életkorból adódó fiziológiás változásai, a társbetegségek és azok kezelése, mind az onkológiai kezelést nehezítő tényező. Mivel az idős és fiatal daganatos betegek terápiás eredményei összemérhetők, ezért mindenkit, akit lehet, kezelni kell. Az idős betegek onkológiai kezelésének kulcskérdése annak eldöntése, hogy ki kaphat aktív kezelést. Ennek eldöntésében nyújt segítséget a jelen közlemény.

## Bevezetés

A daganatok előfordulási aránya az életkorral fokozódik. A kétezres évek elején a statisztikák azt mutatták, hogy hozzávetőleg minden második beteg 65 év feletti, úgy becsülték, hogy 2030-ra a daganatos betegek 70%-a időskorú lesz. A 65 év felettiek esetén az incidencia 12-36-szor nagyobb, mint a 25-44 éves korosztályban, és 2-4-szer nagyobb, mint a 45-64 évesek között. Az idős daganatos betegek mortalitása már akkor is az összes daganatos halálozás 70%-át tette ki. Az idős betegek csoportja, beleértve a daganatos betegeket is, heterogén, nagymértékben eltérő lehet a fizikai állapot, a comorbiditások, a gyógyszerelés, a mentális státusz. Mi több, mivel a klinikai vizsgálatokba az idős betegeket többnyire nem lehetett beválasztani, viszonylag kevés az evidencia értékű onkológiai terápiás protokoll. Mindezek

előrevetítik, hogy a geriátriai onkológia a következő évtizedekben az egészségügyi ellátás központi kérdése lesz. Az időskori onkológia a személyre szabott gyógyítás mintája és úttörője.

Mindezt felismerve a fejlett országokban sorra alakulnak a geriátriai onkológiai osztályok, amelyekben az idős betegek aktív onkológiai ellátását végzik. Már létezik a Nemzetközi Geriátriai Onkológiai Társaság (ISGO = International Society for Geriatric Oncology) is. Ezzel szemben, Magyarországon az idős betegek onkológiai ellátása sok kívánnivalót hagy maga után. A szegény vagy az egészségügyet nem kiemelten kezelő országokban a fiatal betegek drága onkológiai kezelését az idős betegek terápiája során próbálják megspórolni. Ez oda vezet, hogy a kezelésekről az életkor alapján és nem a beteg aktuális állapota alapján döntenek. Ez szakmailag és etikailag is elfogadhatatlan, már csak azért is, mert az idős betegek terápiás eredményei összevethetők a fiatalabb korosztály kezelése során elértekkel.

## Terápia alkalmasság

Az idős onkológiai beteg terápiás döntése azzal kezdődik, hogy az aktív onkológiai kezelés egyáltalán szóba jöhet-e. Ezt a beteg frailty-indexe határozza meg. A frailty (múlандóság, gyarlóság, törékénység, esendőség, gyengeség) az életkorral járó változások (például az egészségi állapot aktuális helyzete, a szervfunkciók változása, a fiziológiás tartalékkapacitás csökkenése stb.) mutatója. Segít annak eldöntésében, hogy a beteg az aktuális állapota alapján képes-e elviselni az onkológiai kezeléseket terhelését. Egységes definíció nem létezik, a frailty-index többféle módon kalkulálható. Az egyik legegyszerűbb módja a Fried féle módszer. A számolás módját az 1. táblázat mutatja.

A fit idős betegek ugyanazt a kezelést kaphatják mint a fiatalabbak, túlélési eredményeik összemérhetők. A frail betegek feltehetően a palliatív kezeléssel járnak jobban. A pre-frail betegek esetén individuális döntéshozatal szükséges. Egy vizsgálatban

| <i>Vizsgált elváltozások</i>                                             | <i>Frailty-skála</i>                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| A nem-szándékos testsúly csökkenés 5kg vagy több az elmúlt 6 hónap alatt | Fit (nincs egyetlen vizsgált elváltozás sem)    |
| Csökkent szorítóerő                                                      | Pre-frail (2 vagy kevesebb vizsgált elváltozás) |
| Mozgásindítási nehézség                                                  |                                                 |
| Csökkent járási sebesség                                                 | Frail (3 vagy több vizsgált elváltozás)         |
| Gyengeség                                                                |                                                 |

1. táblázat: A Fried-féle frailty-skála

20 tanulmány 2916 idős onkológiai beteg adatait elemezték. A frail and pre-frail betegek aránya 42% (6-86%) illetve 43% (13-79%) volt. A fit betegek median aránya 32%-nak (11-78%) bizonyult.

Klinikai arany szabály is létezik az elesettség gyors felmérésére:

- a. EGY, VAGY TÖBB ÖNELLÁTÁSI FELADAT NEHEZÍTETTSÉGE**
- b. HÁROM, VAGY TÖBB TÁRSBETEGSÉG**
- c. EGY, VAGY TÖBB GERIÁTRIAI SZINDRÓMA (DEMENCIA, DELÍRIUM, DEPRESSZIÓ, INKONTINENCIA, OSTEOPOROSIS, RENDSZERES ELESÉSEK, NEHEZÍTETT JÁRÁS, FELFEKVÉSEK, ALVÁSZAVAR)**

Amennyiben mindhárom pont igaz a betegre nézve, a frail-szindróma kimondható.

A frailty ritkán kerül vizsgálatra, illetve dokumentálásra a daganatos betegek kórtörténetében. Pedig sokszor a fiatal betegek esetén is észlelhető. Ez mutatja a frailty koncepció megértésének fontosságát. Ha pre-frail beteget kezelünk, elérhetőnek kell lennie az összes szupportív lehetőségnek az aktív kezeléssel egyidejűleg. A frailty megállapítása ugyancsak alapvető szerepet játszik az idős daganatos betegek holisztikus szemléletű palliatív ellátásában.

Amennyiben a beteg onkológiai kezelésre alkalmas, további felmérés szükséges. Elsősorban a hematológiai paraméterek, valamint a vese-, illetve májfunkciók ismerete fontos. A thrombopenia vagy neutropenia kontraindikációt jelenthet, az anémia korrekciója szükséges lehet az onkológiai kezelések megkezdése előtt. A vesefunkció romlása dózismódosítást tehet szükségessé, a nem megfelelő májfunkció kezelési ellenjavallat lehet.

Ha a laborparaméterek is lehetővé teszik a kezelést, az esetleges társbetegségek mérlegelése szükséges az onkológiai kezelések vonatkozásában. Egyes onkológiai gyógyszerek cardiotoxikusak, így manifest szívbetegség kontraindikációt jelenthet. Más készítmények fokozhatják a vérnyomást, ezért a nem beállított hipertónia az adott készítmény vonatkozásában kizárhatja a terápiát. Fontos még a beteg mentális állapota. Például demens beteg esetén otthon szedett tablettás készítmények akár toxicitáshoz, akár hatástalansághoz vezethetnek, attól függően milyen hibát vét a beteg a gyógyszer-szedésben (pl. elfelejti szedni, vagy többet vesz be). A fentiek alapján eldönthető, hogy az adott beteg aktív onkológiai kezelése javasolt-e.

### Tápláltság

Egy daganatos betegnek kalóriadús táplálkozás javasolt. A fizikai állapot, így az elégtelen táplálkozás miatt történő legyengülés az adekvát terápiát nehezítő tényező. A daganatos betegek esetén három, alapvetően a táplálkozással összefüggő, szcenárió lehetséges, nevezetesen a) testsúlycsökkenés a daganatellenes terápia időtartama alatt, b) előrehaladott betegség következtében kialakuló malnutrició, illetve, paradox módon, a gyógyult vagy hosszútávon túlélő betegek obesitása. Egy tanulmányban, amelyben a malnutriciót 10% testsúlycsökkenésben határozták meg, azt találták, hogy az előrehaladott daganatos betegség miatt hospitalizált idős betegek 71%-a szenvedett malnutricióban. Egy kohort vizsgálatban 993 hetven éven felüli újonnan diagnosztizált daganatos (szolid tumor vagy rosszindulatú hematológiai betegség) francia beteg tápláltsági állapotát vizsgálták. A multivariáns analízis szerint a malnutrició több, mint

|                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 hónap alatt $\geq 5\%$ testsúlycsökkenés; vagy BMI $<20\text{kg/m}^2$ az adott betegség (pl. daganat) fennállása mellett + 3 tünet megléte az alábbi 5-ből                         |
| Csökkent izomerő (szorító erő)<br>Fáradékonyság<br>Anorexia<br>Alacsony zsír-izom index<br>Laboreltérések: Emelkedett CRP, hemoglobin $<12\text{g/dl}$ vagy albumin $<3,2\text{g/dl}$ |
| BMI = testtömeg (kg)/testmagasság <sup>2</sup> (m <sup>2</sup> )<br>Zsír-izom index kalkulátorok az interneten találhatók                                                             |

2. táblázat: A cachexia kritériumai

duplájára fokozta a mortalitást (HR = 2,11, 95% = 1,67-2,83). Egy újabb francia vizsgálat azt igazolta, hogy a 70 éves vagy annál idősebb daganatos betegek között a gaszro-intesztinális daganatos betegek 28,5%-a, a nem gxmor-bélrendszeri daganatban szenvedők 13,3%-a malnutricióban szenvedett. A kezelés kezdetén meglévő csökkent testsúly ismert kockázati tényezője a nem-hematológiai toxicitásnak. Fentiek miatt a tápláltsági állapot felmérése az idős beteg onkológiai kezelésének fontos része

A tápláltsági állapot leggyakrabban használt módszere a BMI (Body Mass Index) kiszámítása. A cachexia kimondásához ezen felül egyéb tényezők is szükségesek. Ezt mutatja a 2. táblázat. A zsír-izom index azért fontos, mert 1 kg izom a mozgástól függően 20-60 kalóriát éget el 24 óra alatt, ezzel szemben 1 kg zsír csak 4-6 kalóriát. Tehát minél több a zsír annál kevesebb a mozgás, és ennek következtében annál kisebb a kalóriaégetés. A kövér ember tehát sokkal nehezebben égeti el a táplálkozással felvett kalóriát, illetve több tartalék kalóriával rendelkezik, mint a cachexiás beteg. Többek között azért kockázati tényező az alacsony BMI a kezeléseknél, mert mind a daganatos betegség, mind a kezelés nagy megterhelés a szervezet számára. A jobban táplált beteg jobban viseli a kezeléseket.

### A prognózis

Bármilyen onkológiai kezelés előtt meg kell határozni az adott beteg várható prognózisát. Ebbe a fentiekén túl a beteg szövettana (ezen belül egyes speciális szövettani markerek meghatározása is szükséges, amelyek a terápiás döntést befolyásolhatják), stádiuma, tumor terhelése (pl. egy távoli

metasztázis a nyirokcsomóban vs több szervet érintő multiplex metastázisok [mindkettő IV. stádium]), újabban a daganatszövet molekuláris profil vizsgálata (pl. egyes gyógyszerek rezisztenciája vagy terápiás érzékenysége, ami a további terápiás lehetőségeket megszabja) is beletartozik. Alapvetően fontos megérteni, hogy a társbetegségek, különösen a krónikus állapotok hogyan befolyásolják az onkológiai betegek sorsának alakulását. Példaként a diabéteszt hozzuk fel. A cukorbetegség a teljes halálozást fokozó betegség. Így van ez a beldaganatos betegek esetén is, azonban a cukorbetegség mortalitást fokozó hatása a cardiovascularis szövődményeknek és nem a daganat-specifikus halálozás fokozódásának a következménye. A prognózis ismerete azért fontos, mert egyre több kezelési útmutató javasolja, hogy az individuális kezelési döntések meghozatalakor a várható prognózist figyelembe kell venni.

### A kezelés

Az onkológiai kezeléseknél alapvetően két típusra oszthatók, aszerint, hogy a kezelés célja a gyógyítás vagy az élet meghosszabbítása. Az első esetben kuratív célzatú, a második esetben palliatív kezelésekről beszélünk. A kuratív kezeléseknél közé tartozik az úgynevezett adjuváns kezelés, amikor a beteg tumor-mentesnek vélt állapotban (pl. műtét után) részesül kezeléseknél. Ilyenkor a feltételezett mikrometasztázisok elpusztítása, azaz a kiújulás megelőzése a cél (pl. ha a beteg számos eltávolított nyirokcsomójában kimutathatók a daganatsejtek). Alapvetően fontos megérteni, hogy mai tudásunk szerint az idős betegek kezelésének eredményei nem rosszabbak, mint ami a fiatalabb korosztályban elérhető. A mellékhatások sem jelentősen eltérőek,

| <i>Kockázati faktor</i>                                                                           | <i>Pontszám</i> | <i>Kockázat</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Életkor $\geq 72$ év                                                                              | 2               | 0-3 = 25%       |
| Gasztrointesztinális vagy genitourinális daganat                                                  | 2               | 4-5 = 32%       |
| Standard kemoterápiás dózis                                                                       | 2               | 6-7 = 50%       |
| >1 kemoterápiás gyógyszer adása                                                                   | 2               | 8-9 = 54%       |
| Anémia ( $<11$ g/dl férfiak és $<10$ g/dl nők esetén)                                             | 3               | 10-11 = 77%     |
| Kreatinin clearance ( $<34$ ml/min)                                                               | 3               | 12-19 = 89%     |
| Elesés 6 hónapon belül                                                                            | 3               | (20-23 esetén a |
| Hallás (gyenge vagy rossz)                                                                        | 2               | kemoterápia     |
| Csökkent járási kapacitás (100-200 méter egyhuzamban)                                             | 2               | lényegében      |
| Önálló gyógyszerelés képtelensége                                                                 | 1               | kontraindikált) |
| Csökkent szocializáció (fizikai vagy emocionális állapot miatt)                                   | 1               |                 |
| A toxicitás becslése a $\geq 3$ gradusu mellékhatásokra vonatkozik.<br>mg/dl = $18 \times$ mmol/l |                 |                 |

3. táblázat: CARG féle kalkuláció a kemoterápia toxicitásának becslésére

de mert az idős betegek nehezebben regenerálódnak a toxicitásból, ezért a gondos kiválasztás és a folyamatos szupportáció az idős betegek kezelésének alapja.

Az idős betegek kemoterápiás kezelésének toxicitása előre becsülhető. A CARG (Cancer and Aging Research Group) toxicitási becslést 500, 65 évnél idősebb beteg kemoterápiás kezelése előtt gyűjtött adatokra illetve a kezelés toxicitásának analizálására alapították. A toxicitás kockázatának becslését a 3. táblázat mutatja.

Az onkológiai kezelések jelentős része manapság orális gyógyszeres kezelést jelent, ezek száma a jövőben feltehetőleg tovább növekszik. Orális kezelés esetén a beteg compliance alapvető befolyással lehet a terápia eredményére, illetve a toxicitásra. Idős betegek esetén a terápia pontos betartását számos faktor nehezítheti (pl. polypharmacia, gyógyszer toxicitás, cognitiv zavar, társbetegségek, financiaiális problémák). A terápia adherencia mérésére szolgál az úgynevezett MMAS-8 kérdőív. Ezt mutatja a 4. táblázat.

Az időskori onkológia további problémája a polypragmasia. Attól függően, hogyan definiálják a polypragmasiát a geriátriai onkológiai betegek esetén ez 11-96% közé esik. Egy másik vizsgálat szerint a halál előtti héten 100 előrehaladott állapotú daganatos betegből 95 részesült polypragmasiában. A polypragmasia hatásairól nincs egyértelmű kép. Egy ovárium tumoros betegeken

végzett vizsgálat például azt igazolta, hogy a polypragmasia fokozta a grade III-IV toxicitást, de nem a teljes túlélést.

További gond, hogy az új modern célzott terápiákkal kapcsolatban sem az idős betegekkel, sem a gyógyszer interakciókkal kapcsolatban nincs elég tapasztalat. Így ezek a kezelések idős betegeknek kellő óvatossággal adandók.

### Rehabilitáció

A foglalkozás terápia egy betegközpontú kezelés, amelynek célja az egészségi állapot javítása, a funkcionális kapacitás növelése. Idős beteg esetén a funkcionális kapacitás csökkenése lehet a daganat következménye, lehet terápia mellékhatásának az eredménye, vagy az életkorból adódó változás. A funkcionális kapacitás csökkenése inverz összefüggést mutat a mortalitással. Annak ellenére, hogy a foglalkozás terápia képes csökkenteni a daganatfüggő funkcionális csökkenés mértékét, mégis ritkán kerül alkalmazásra az idős tumoros betegek esetén. Ennek akadályai többféle lehet, beleértve a foglalkozás terápia rehabilitációs lehetőségeinek ismerethiányát, illetve elérhetetlenségét. Pedig a foglalkozás terápia képes javítani a funkcionális státust, csökkentheti az elesések számát, illetve a szociális izolációt és fokozza az életminőséget. Ha ezt összevetjük azzal az adattal, hogy a metasztatikus felnőtt daganatos betegek egyötöde jelez kognitív

| <i>Kérdés</i>                                                                                                                                                               | <i>Válasz</i><br>Igen / nem | <i>Pontérték</i><br>Igen = 1, Nem = 0 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Időnként elfelejti bevenni a gyógyszereit?                                                                                                                                  |                             |                                       |
| Az emberek időnként más okból nem veszik be a gyógyszereiket, mint a feledékenység. Az elmúlt 2 hetet tekintve volt olyan nap, amikor nem vette be a gyógyszereit?          |                             |                                       |
| Előfordult-e, hogy csökkentette vagy megszüntette a gyógyszerek szedését, anélkül, hogy ezt az orvosával közölte volna, mert úgy érezte, hogy rosszabbul van ha szedi?      |                             |                                       |
| Amikor elutazik, vagy elmegy otthonról, előfordul-e, hogy nem viszi magával a gyógyszereit?                                                                                 |                             |                                       |
| Tegnap volt-e gyógyszereszedési problémája?                                                                                                                                 |                             |                                       |
| Ha a panaszait a terápia megszünteti vagy kontrollálja előfordul-e, hogy abbahagyja a gyógyszerek szedését?                                                                 |                             |                                       |
| A mindennapi gyógyszereszedés némely embernek kellemetlen. Előfordult-e, hogy Önt zavarta a gyógyszereszedés betartása?                                                     |                             |                                       |
| Milyen gyakran jelent problémát emlékeznie arra, hogy bevette-e már a gyógyszereit:<br>A) Soha/nagyon ritkán<br>B) Olykor-olykor<br>C) Néha<br>D) Rendszeresen<br>E) Mindig |                             | A = 0, B-E = 1                        |
| 0 pont = jó adherencia; 1-2 = közepes adherencia; >2 gyenge adherencia                                                                                                      |                             |                                       |

4. táblázat: Az MMAS (Morinsky's Medical Adherence Score)

problémákat, és 66%-a funkcionális deficitet, akkor nyilvánvalóvá válik, hogy a rehabilitáció az onkológia fontos része, mind az aktív, mind a palliatív terápia során.

### **Összefoglalás**

Magyarországon az idős onkológiai betegek kezelése nem megfelelő. Ennek számos oka van. Legfontosabb talán az ismeret hiány. A legfontosabb tudnivaló, hogy az életkor önmagában semmilyen onkológiai kezelésnek nem kontraindikációja.

Mi több, az idős betegek terápiás eredményei nem rosszabbak, mint a fiatalabb korosztályokban meg tapasztalt. Természetesen az idős kor olyan problémákat is magával hoz, amivel a daganatos vagy bármilyen más terápia során meg kell küzdeni. Ilyenek a társbetegségek, a polypragmasia, csökkent regenerációs képesség, az életkorból adódó problémák (pl. feledékenység). Mivel az idős betegek aránya a társadalomban egyre növekszik, és az onkológiai betegségek legnagyobb arányban az idős embereket érintik, így az időskori onkológia

egyre fontosabbá válik a jövőben. Ezt felismerve a fejlett országokban már geriátriai onkológiai centrumok vannak, illetve az időskori onkológia szubspecialitássá vált az onkológián belül. Ez Magyarországon még nem így van, mivel időskori onkológiára specializálódott osztály vagy részleg sem az

egyetemeken, sem az országos intézetekben nincs. Ezért a geriátriai és onkológiai szakemberek összefogása szükséges, hogy az idős magyar betegek onkológiai ellátása elérje az európai szintet, de reálisan legalább elérje a fiatalabb betegek kezelési színvonalát.

## Irodalom:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. *Ca Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Fried LP, Tangen CM, Watson J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156.
3. Balducci L, Stanta G. Cancer in the frail-patient. A coming epidemic. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 235-250.
4. Handforth C, Clegg A, Young C et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Annals of Oncology* 2014; 25: 1091-1110.
5. Telekes A: Geriátriai Onkológia. *Klinikai Onkológia* 2017; 4(2): 101-109.
6. Koller K, Rockwood K. Frailty in older adults: implications for end-of-life care. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 168-174.
7. Presley CJ, Dotan E, Soto-Peres-de-Celis E et al. Gaps in nutritional research among older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016; 7(4): 281-292.
8. Paillaud EE. Increased risk of alteration of nutritional status in hospitalized elderly patients with advanced cancer. *J Nutr Health Aging*. 2006; 10(2): 91-95.
9. Ferrat E, Paillaud E, Laurent M, et al. Predictors of 1-year mortality in a prospective cohort of elderly patients with cancer. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70(9): 1148-1155.
10. Paillaud E, Liuu E, Laurent M, et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumoursite and metastatic status. The ELCAPA-05 Cohort Study. *Clin Nutr*. 2014; 33(2): 330-335.
11. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118(13): 3377-3386.
12. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-799.
13. Extermann M. Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer. *Cancer Control* 2003; 10(6): 463-468.
14. Luo J, Lin H-C, He K, Hendryx M. Diabetes and prognosis in older persons with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 1847-1854.
15. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multi-center study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457-3465.
16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
17. Turner JP, Jansen KM, Shakib S, et al. Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many? *Support Care Cancer*. 2016; 24(4): 1831-40.
18. Kierner KA, Weixler D, Masel EK, et al. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer*. 2016; 24(5): 2067-2074.
19. Woopen H, Richter R, Ismaeel F, et al. The influence of polypharmacy on grade III/IV toxicity, prior discontinuation of chemotherapy and overall survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016; 140(3): 554-558.

# Az idősgyógyászat evidenciái

Prof. Dr. Bakó Gyula egyetemi tanár, Dr. Csiki Zoltán egyetemi docens

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Geriátria Tanszék  
Debrecen

## Összefoglalás

A geriátriában önálló, teljes evidenciák ritkán találhatók. Az idős kor tulajdonságait figyelembe véve alapul kell vennünk az általánosan elfogadott útmutatásokat, kiegészítve saját, idősekre vonatkozó, jól megalapozott bizonyítékainkkal, mind a szűrővizsgálatok, immunizációk, speciális diagnosztikai eljárások, bizonyos beavatkozások (laparoscopos sebészet, traumatológia, coronaria komputer tomografia), gyógyszerterápiás vonatkozások, idősellátás geriátriai szindrómák esetén, psychogerontológiai vonatkozásokban.

**Kulcsszavak:** Útmutató, javaslat, bizonyíték, ellenőrzés, osztályozás

## Summary

Independent and complete evidences very rarely found in geriatric medicine. Taking into consideration the characteristics of elderly people we have to use the generally accepted guidelines completed with our knowledge well based evidences for elderly, all in screening check ups, immunisations, special diagnostic procedures, certain interventions i.e. laparoscopic surgery, traumatology, coronary computer tomography, drug treatments-healthcare in geriatric syndromes, and geropsychology.

**Keywords:** Guideline, recommendation, evidence, scrutiny, grading.

## Rövidítések:

CT: Komputer tomografia

EBM: evidence based medicine

G-I-N: Guidelines International Network

IOM: Institute of Medicine

LC: Laparoscopia

MI: miocardialis infarctus

NGC: National Guideline Clearinghouse

NSTEMI: nem ST elevatios myocardialis infarctus

PAD: peripheral artery disease

PubMed: Public Medicine

STEMI: ST elevatios myocardialis infarctus

Vannak-e evidenciák idős korban? Igen. Ugyanazok, mint középkorúaknál; pl. A1: Az életkor nem kontraindikációja STEMI fibrinolízisének. Az életkor nem kontraindikációja az NSTEMI fibrinolízisének,

stb. De: Időskorban az ösztimortalitást nem befolyásolja a fibrinolízis, de csökkenti a card. decomp. előfordulását STEMI-ben; A stent alkalmazása előnyösebb az ösztimortalitás szempontjából NSTEMI-ben. Tehát idős betegeink diagnosztikájakor, kezelésekor és tájékoztatása során a geriátria speciális ismereteit figyelembe kell venni. Tudatában kell lennünk a geriátria, alapjában kissé eltérő, módosult szemléletének.

A klinikai gyakorlathoz útmutatásokat (guidelines) és ajánlásokat (recommendations) találunk, melyeket a lehető legjobb kutatási eredmények és a klinikai gyakorlat eredményei alapján állítanak össze.

**Definíció szerint:** A klinikai gyakorlat útmutatója olyan állítás, mely magába foglalja azt az ajánlást, mely a beteg kezelését optimálissá teszi, és ezt az evidenciák és felmérések szisztematikus elemzésével nyerik, mely figyelembe veszi a haszon-veszély arányát egy már elfogadott beavatkozáshoz képest [1].

*A definíció szerinti ajánlás két részből áll:*

1. A klinikai kérdésre vonatkozó kutatási evidenciák rendszerezett áttekintése, a bizonyíték erősségére fókuszálva, mely alapján a klinikai döntés meghozható.
2. Tartalmazza azon ajánlások gyűjteményét, melyek mind a bizonyítékok, mind a haszon-rizikó vonatkozásában megfogalmazhatók, mint választási lehetőségek a beteg diagnózisa, kezelése, ápolása szempontjából.

Az intézményi mértékadó vélemények, a széleskörben elterjedt áttekintő tanulmányok régóta nagy befolyással bírnak a gyakorlati döntéshozatalra. Az utóbbi években bekövetkezett változás a bizonyítékok rendszerezett összefoglalása, a Nemzeti Orvosi Társaságok, (Szakmai Kollégiumok) által történt befogadása, elismerése. (Angliában pl. kötelező az ezek alapján összeállított standardok szerinti ellátás).

A guideline-ok a legnagyobb mértékben a beavatkozások hatásosságára koncentráltak. A figyelem egyrészt a hatás mértékére, másrészt a veszélyek és a költségek egyensúlyára tevődött át,

valamint a következő verzió megvalósíthatóságát is szabadon kellett hagynia az utóbbi évek gyakorlata szerint. Egy másik kiemelkedő fejlemény az egyénre szabott útmutatások kifejlesztése, miáltal az egyénre jellemző rizikófaktorok, és nem a populációs tényezők veendő figyelembe a risk-benefit döntésekben [2]. Miután az ilyen individualizált útmutatók potenciálisan javítják a kezelés minőségét és csökkentik az Egészségügy költségeit, jelenleg alkalmazásukat a gyakorlatban korlátozza a beteg-specifikus adatok elérhetősége, a hitelesített betegségmodellek és rizikó-kalkulátorok, és a munkafolyamatra való potenciális hatás felmérésének hiánya. Az UK-ban fejlesztett guideline-ok készítésébe bevonják a beteget, a gondozót a minél jobb eredmény érdekében [3].

Az útmutatók gondozási javaslatok, nem törvények! Minden adott beteget eltérően kezelünk. Ennek nyilvánvaló okai: biológiai eltérések a gyógyszer-metabolizmus, az immunválasz, vagy genetikai háttér terén. Figyelembe kellene venni a komorbiditásokat, a szociális és gazdasági helyzet adottságait és a beteg preferenciáit. Azonban a legtöbb beteg beilleszthető az elfogadott útmutató kereteibe! Az útmutatóknak a klinikusokat kell segítenie a betegek jobb kezelésében. Mégis előfordul, hogy az adminisztrátorok az emelkedő költségek csökkentésére kívánják igénybe venni, (így az útmutatók felhasználása keveredik [4]), de ne feledjük: A MINŐSÉGET MEG KELL FIZETNI!

### A hitelt érdemlő guideline-ok felismerése

Rengeteg útmutatást közölnek, melyek minősége jelentősen eltér egymástól [5]. A megbízható guideline-ok felismerésére az IOM (Institute of Medicine) javaslata [5]:

- legyen egyértelmű és publikus a guideline fejlesztésének folyamata, finanszírozása;
- kövessen átlátható folyamatot, minimalizálандó a kétségeket, torzításokat és érdekellentéteket;
- legyen multidiszciplináris, bevonva a klinikusokat;
- használjon szigorúan rendszerezett bizonyítékokat, mind a minőség, mind a mennyiség tekintetében;
- foglalja össze a bizonyítékokat, a hiányosságokat is a releváns előnyök és hátrányok bemutatásával minden javaslatnál;
- adjon magyarázatot a javaslatok értékelésében: mi volt a vélemény, teoria, klinikai tapasztalat;
- bizonyítsa meggyőző erővel a javaslatok szintjét (A, B, 1-3), minden javaslat esetén egyértelműen foglaljon állást a javaslat erősségét illetően;
- legyen mögötte kiterjedt külső ellenőrzés, nyilvános állásfoglalási lehetőséggel;

- legyen lehetőség revízióra, ha új bizonyítékok kerülnek elő.

A legtöbb előirat ma már az IOM javaslatai alapján készül!

### A megbízhatóság mérése

A Guidelines International Network (G-I-N) 47 ország 103 szervezetét reprezentálva tett javaslatokat, mely lényegében egyezik az előzővel (IOM) [6]. Az elfogadott standardok legfontosabb javaslatai: legyenek komplexek, de a gyakorlatban jól alkalmazhatóak.

### Hogyan készül a jó guideline

Szükséges hozzá:

- *Szakvélemény*: A kutatási bizonyítékok interpretálásának elengedhetetlen feltétele. Természetesen más szakterületek szakvéleménye is szükséges és módszertani specialisták bevonása is elengedhetetlen. Specialista és subspecialista társaságok által készített útmutatók természetesen szűkebb spektrumot fognak át [7].
- *A betegek tapasztalata*: A betegek compliance-ét jelentősen befolyásolják a mellékhatások. Pl. a MI után használt beta blokkolók lethargiát, sexualis dysfunctiót okozó hatása negatívan hat a mortalitásra kifejtett bizonyított előnyökkel szemben. Általában a pozitív hatás az erősebb! [8].
- *EBM*: Kiemelkedő minőségű bizonyíték nem mindig nyerhető, még a legjobban megtervezett randomizált, kettősvak kontroll tanulmányokból sem. A vizsgálat transzparenciája a legjobb lehetőség a javasolt bizonyíték támogatására [9].

### A bizonyítékok rangsorolása:

A guideline minden egyes javaslatának erősségét meg kell ítélni, még hozzá külön a bizonyíték erejét és a javaslat erősségét [10].

A javaslat erőssége 1, ha a benefit messze felülmúlja a rizikót.

Az erősség 2, ha a benefit/risk arány közel van egymáshoz.

A bizonyíték erőssége: A, B, C > erős, közepes, gyenge.

A: jól kivitelezett random tanulmány elsőprő bizonyítékkal;

B: jól kivitelezett random tanulmány fontos korlátok jelenlétével;

C: gyenge bizonyítékok, melyeket legtöbbször klinikai megfigyelések közlésekor látunk.

Az eredmények végrehajtásának és alkalmazásának figyelembe vétele.

Az ajánlásokat figyelembe kell venni az alábbi klinikailag releváns tényezők esetén (is), mint:

- ha a hatás nagymértékű;
- a beavatkozásnak veszélyei is vannak;
- kellemetlen és mellékhatások is lehetnek;
- kellő gyakorlat szükséges a beavatkozás sikeres elvégzéséhez;
- a beteg mit preferál;
- a költségek;
- költséghatékonyság;

Emberi erőforrás megléte a javaslat alkalmazásához.

Az, hogy a beteg mit részesít előnyben, nagyon előtérbe került és jelentős eltéréseket mutat. A döntéseinkben a legtöbb útmutatásnál figyelembe kell venni a beteg feltételezett preferenciáit.

### Korszerűség

A guideline-ok között csak nagyon kevés lehet, melyet csak egyszer kell megírni;

Az orvostudomány fejlődése annyira felgyorsult, hogy többségük egy éven belül elévül. Pl. gyorsan fejlődő antidiabetikumok, HIV fertőzés elleni kezelése, RA biológiai terápiái.

A National Guideline Clearinghouse (NGC) szerint, ha egy guideline-t 5,5 évig nem kell megújítani, ott nagy lehet a baj [11].

**A szponzor-társadalom:** a nemzeti társaságok által el- és befogadott útmutatók ellenőrzését csakis hivatásos egészségügyiek végezhetik. Saját reputációjukat veszítik el, ha ezt nem teszik. A szponzor-társadalom NEM GARANTÁLJA A MINŐSÉGET!

Bírálat: az útmutatókat rendszeresen és alaposan felül kell bírálni, melyet független szakértőkkel kell elvégeztetni!

### Érdekellentétek

Az útmutatásoknak be kell mutatnia az anyagi, vagy más jellegű érdekellentéteket: kereskedelmi, intellektuális, intézményi, beteg-vonatkozású, vagy média jellegű [12].

Ezért is nagyon fontos az átláthatóság.

Azok a klinikusok, akik gyógyszeripar által szponzorált előadástartók, vagy éppen a cég tanácsadó testületének tagjai, ne vegyenek részt guideline írásban. Ennek ellenére az érdekellentétek között 35-87%-ban szerepelnek a hivatalos kimutatások szerint [13].

### A guideline-ok közötti különbségek

Ugyanarra a kérdésre vonatkozó útmutatások javaslatai a különböző szakértő csoportok között gyakran mutatnak eltérést. A különbségek rend-

szint kicsik, pl. a szűrővizsgálatok esetében, mely életkorban hányszor ismételve stb. Ritkán az ajánlások nagy eltérést mutatnak, pl. mammographia, PAD szűrés [14].

A nézetkülönbség gátja lehet az útmutatás elfogadásának.

Okai:

- gyenge evidenciák;
- alcsoport elemzések;
- az alkotók értékelési rendszere eltérő;
- a sebészeti szakmák gyakoribb ellenőrzést tartanak indokoltnak, mint a belgyógyászok;
- országok (és Egészségügyi hagyományok) közötti különbségek.

### Pluralizmus

Egyes államokban: UK, Németország, Hollandia (Magyarország?) csak az állami egészségügy készíthet útmutatást.

Az USA-ban elfogadott, hogy magánszervezetek, kormánytényezők (állami és föderális) egyaránt készíthessenek guideline-okat.

Ezeket többnyire gyenge evidenciák esetén készítik, és nagy zavart nem okoz.

### Hogyan találjunk guideline-okat?

- a nemzetközileg elfogadott National Guideline Clearhouse publikus forrás;
- az interneten a PubMed is kínál lehetőségeket, de a források nincsenek minőség szerint rangsorolva. (Practice guidelines);
- bizonyos esetekben a szerzői jogok tulajdonosától engedélyeztetni kell a használatot. [15]

### Összefoglalás

A geriátriában önálló evidenciák ritkán találhatók. Az időskor tulajdonságait figyelembe véve alapul kell vennünk az általánosan elfogadott útmutatásokat. Kiegészítve saját, idősekre vonatkozó, jól megalapozott bizonyítékainkkal, mind a szűrővizsgálatok, immunizációk, speciális diagnosztikai eljárások, bizonyos beavatkozások (LC sebészet, traumatológia, coronaria CT), gyógyszerterápiás vonatkozások, idősellátás geriátriai szindrómák esetén, psychogerontológiai vonatkozásokban.

**Irodalom:**

1. Consensus report, Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. March 23, 2011. <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx> (Accessed on January 13, 2012).
2. Eddy DM, Adler J, Patterson B, et al.: Individualized guidelines: the potential for increasing quality and reducing costs. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):627.
3. Peterson PN, Rumsfeld JS.: The evolving story of guidelines and health care: does being NICE help? *Ann Intern Med.* 2011;155(4):269.
4. Mendelson A, Kondo K, Damberg C, et al.: The Effects of Pay-for-Performance Programs on Health, Health Care Use, and Processes of Care: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;166(5):341.
5. Laine C, Taichman DB, Mulrow C: Trustworthy clinical guidelines. *Ann Intern Med.* 2011 Jun 7;154(11):774-5.
6. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al.: Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med.* 2015 Oct;163(7):548-53.
7. Hill J, Bullock I, Alderson P.: A summary of the methods that the National Clinical Guideline Centre uses to produce clinical guidelines for the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):752.
8. Montori VM, Brito JP, Murad MH.: The optimal practice of evidence-based medicine: incorporating patient preferences in practice guidelines. *JAMA.* 2013;310(23):2503.
9. McAlister FA, van Diepen S, Padwal RS. et al.: How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? *PLoS Med.* 2007 Aug;4(8).
10. Atkins D, Best D, Briss PA.: Grading quality of evidence and strength of re-commendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
11. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become out-dated? *JAMA.* 2001;286(12):1461.
12. Sniderman AD, Furberg CD.: Why guideline-making requires reform. *JA-MA.* 2009;301(4):429.
13. Campsall P, Colizza K, Straus S. et al.: Financial Relationships between Organizations That Produce Clinical Practice Guidelines and the Biomedical Industry: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med.* 2016;13(5).
14. Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB.: Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med.* 2012;125(2):198.
15. Lugtenberg M, Burgers JS, Clancy C. et al.: Current guidelines have limited applicability to patients with comorbid conditions: a systematic analysis of evidence-based guidelines. *PLoS One.* 2011;6(10).

## Az "Alvás Világnapja" Magyarországon 2018. március 13.

Az „ALVÁS VILÁGNAPJA” 2018. március 16.

Magyarországon a nemzetközi alvásszervezetek partnerségével, három nappal a hivatalos világeseeményt megelőzően került sor az Alvás Világnapja eseményére. Az utóbbi években kialakuló új alvaskultúra hazai képviselői – orvosok, alvás szakemberek, szervezetek, intézmények – bejelentették a Magyar Alvás Szövetség megalakulását. Az MGGT a Magyar Alvás Szövetség szakmai partnere lett.

A World Sleep Day/Alvás Világnapja a tavaszi nap-éj egyenlőséget megelőző péntek, 2018-ban március 16-a. Magyarországon azonban, a nemzeti ünnep miatt átrendeződött munkanapokat figyelembe véve, március 13-án került erre sor. Célja, hogy fel-

hívja a figyelmet az alvás fontosságára az életminőség szempontjából. Ezen a napon mintegy 65 országban, orvosok, kutatók, gyógyítók és civil szervezetek fognak össze, hogy bemutassák: az álmosság és az alvatlanság egyre inkább népbetegség; megelőzésére, kezelésére sokkal több figyelmet kell fordítanunk. Budapesten tizedik alkalommal került sor az Alvás Világnapja eseményére a World Sleep Day Hungary, a World Association of Sleep Medicine magyarországi partnerével, valamint a Budapesti Alvásközpont közreműködésével. A szakértők véleménye szerint a jó minőségű alvás nélkülözhetetlen a megfelelő fizikai-szellemi állapothoz, az életminőség fenntartásához. Az alvás-

zavarok nemcsak számos betegség okozói, hanem hozzájárulnak az élethossz csökkenéséhez is. A Budapesti Alvásközpont felmérése alapján Magyarországon rosszabbul alszunk, mint az európai átlag. A tapasztalatok szerint a lakosság mintegy fele találkozott már az alvászavar tünetekkel, azonban sokan nem ismerik fel, vagy nem vesznek tudomást a problémáról. Gyakran a feszített életritmus, a tartós stresszállapot miatt nem képesek megfelelő módon, pihentetően aludni.

A hazai alvaskultúra része a megfelelő alvaskörülmények kialakítása, megléte, amelyhez számos iparág kapcsolódik. Az éjszakai pihenést kínáló szállodákban kiemelkedő szerepe van a hálóhelyek, a pihentető alvás feltételei kialakításának, mivel a legtöbb időt a vendég éppen az alvással tölti el a szállodában. Erre kívánja felhívni a figyelmet a Sleepfriendly Hotel program, miközben értékeli és minősíti az ezen a téren a legjobbakat. Az Alvás Világnapján átadták a Sleepfriendly Hotel Award elismeréseket a legjobb hazai alvásbarát szállodáknak. A magyarországi alvaskultúra alakításában egyre többen vállalnak feladatot: az alvógyógyítók mellett szakmai és társadalmi szervezetek, betegek és hozzátartozók, az egészségügy javításában érdekeltek, az egészséges életmód elkötelezettjei. A rendezvényen bejelentették a Magyar Alvás Szövetség megalakulását. A tervek szerint fontos feladataik lesznek a szakmai társadalmi érdekek kifejezésre juttatásában és érvényesítésében, az oktatásban, a kutatások, a tudományos ismeretterjesztés és más területeken.

## ALVÁSRÓL, NAPPAL A HOLDUDVARBAN

A Margitsziget Holdudvarában Dr. Szakács Zoltán, az alvászorvosok nemzetközileg elismert szervezetének, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaságnak az elnöke nyitotta meg a Magyarországon 10. alkalommal megrendezett Alvás Világnapja rendezvényt. A 2017. évi orvosi Nobel-díj tükrében (a belső biológiai óra) elemezte az alvás és az egészség összefüggéseit Dr. Purebl György, a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézet klinikai igazgató-helyettese, a Magyar Pszichiátriai Társaság előző elnöke. Vada Gergely, a Fusion Vital igazgatója a legújabb hazai alvástrendekről számolt be – saját kutatásaik alapján. Az óráátállítás nemzetközileg is viták fókuszában álló aktuális témájáról szakmai érveket ismertetett Dr. Bódizs Róbert, a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézetének kutatási igazgató-helyettese. Az alvás és a holisztika kérdésköréről dr. Varga Imre, a Medicina 2000 Poliklinikai és Járóbeteg Szakellátási Szövetség örökös és tiszteletbeli

elnöke, az elhízás és az alvás összefüggéseiről dr. Halmy Eszter, a Magyar Elhízástudományi Társaság elnöke, a melatonin alvást befolyásoló szerepéről dr. Sándor Edit, a Pharma Nord orvos igazgatója tartottak előadást. A Globál Innovation alvást segítő magyar technológia történetét Kovács Attila igazgató ismertette. A pszichikum területéről, az alvás és a pszichoaktív szerek kapcsolódásairól a stockholmban dolgozó dr. Szabó István, az új – főképpen fiatalokat megérintő – jelenségről, az ASMR jelenségről és lehetséges hatásairól dr. Szabó Gyöngyi pszichiáter és dr. Vida Zsuzsanna szomnológus tartottak előadást.

A rendezvényen bejelentették a Magyar Alvás Szövetség megalakulását. Alapítói: Fusion Vital, Global Innovation, Budapesti Alvásközpont/Benyovszky Orvosi Központ. Elnökei: Dr. Vida Zsuzsanna, szomnológus, neurológus, G. Németh György igazgató (Budapesti Alvásközpont/Benyovszky Orvosi Központ). Alapító elnökségi tagok: Vada Gergely igazgató (Fusion Vital), Kovács Attila igazgató (Global Innovation).

**SZAKMAI PARTNEREK:** Sleepfriendly International Program, Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja, Magyar Alvástársaság, Magyar Belgyógyász Társaság, Magyar Tüdőgyógyász Társaság, Magyar Ortopéd Társaság, Magyar Pszichológia Társaság, Magyar Pszichiátriai Társaság, Magyar Elhízástudományi Társaság, Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság, Medicina 2000 Magyar Járóbeteg Ellátási Szövetség, Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézet, Budapesti Alvásközpont, Fusion Vital, Global Innovation, Vezetőképző Akadémia, Magyar Sporttudományi Társaság, Magyar Szállodák és Éttermek Szövetsége.

**MÉDIAPARTNEREK:** Tudomány Kiadó, Galenus Kiadó, Lege Artis Medicine (LAM), Life Time Media, Ringier Axel Springer, IME – Interdiszciplináris Magyar Egészségügy, Ideggyógyászati Szemle, Hypertonia és Nephrologia, Diabetologia Hungarica, Hematológia-Transzfúziológia, Rehabilitáció, Granum, Mindennapi Pszichológia Orvosi Kongresszusi Hírek, Diabetes, Patika Magazin, Medicina&Practicum, Studium&Practicum, Gyógyszerár és Practicum, PharmaPlaza, Szinapszis Egészségügyi Közvéleménykutató, Orvosi Hírek, WEBbeteg.hu, DRportal.hu, napialvas.hu, egeszsegkalauz.hu, egeszsegfigyelo.hu, orvosikozpont.hu, sleepfriendlyprogram.com.

# A Magyar Gerontológiai és Geriátria Társaság 2018. évi programjai, geriátria graduális képzés és szakvizsga időpont

---

**2018.03.31. – 2018.05.31.**

A geriátria kihívása napjainkban – Akkreditált továbbképző teszt megjelenése a folyóiratban  
**10 akkreditációs pont**

**2018.04.14.**

Geriátriai tárgy oktatása a Semmelweis Egyetem hallgatói részére I.

**2018.04.23-25.**

Az időskor gyógyászata – Geriátria szakvizsga felkészítő és szinten tartó tanfolyam  
**50 akkreditációs pont**

**2018.05.12.**

Geriátriai tárgy oktatása a Semmelweis Egyetem hallgatói részére II.

**2018.03.31. – 2018.07.01.**

A geriátria kihívása napjainkban – Akkreditált továbbképző teszt megjelenése a folyóiratban  
**10 akkreditációs pont**

**2018.05.07-9.**

Geriátria szakvizsga

**2018.07.02. – 2018.09.16.**

A geriátria kihívása napjainkban – Akkreditált továbbképző teszt megjelenése a folyóiratban  
**10 akkreditációs pont**

**2018.09.17. – 2018.12.17.**

A geriátria kihívása napjainkban – Akkreditált továbbképző teszt megjelenése a folyóiratban  
**10 akkreditációs pont**

**2018.10.01.**

Idősek Világnapja Program

**2018.11.16-17.**

Evidenciák, irányelvek és a szakmai gyakorlat aktualitásai az idősgyógyászatban – A Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság LX. Továbbképző Tanfolyama és Kongresszusa  
**26 akkreditációs pont**

# Akkreditált képzés 18GNET

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 10 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: [geriatricnet18@gmail.com](mailto:geriatricnet18@gmail.com)) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).

A megküldött e-mailben a regisztrációs adatokat követően a 18GNET jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak: 2018. április 2 - május 31.

Válassza ki a helyes választ, vagy válaszokat !

## XI. Mit takar a mikrobiom fogalma?

- A. A szervezetben található patogén baktériumok összessége.
- B. A nem patogén kolonizált mikroorganizmusok genomjának összessége.
- C. A nem kolonizált baktériumok összessége.
- D. A testfelszíni tenyészthető baktériumok összessége.

## XII. A baktériumok okozta helyi gyulladás védő funkciója a(z) ...

- A. metabolikus funkción keresztül valósul meg
- B. citokinek reakcióin keresztül valósul meg
- C. toll-like receptorokon keresztül valósul meg
- D. immunrendszeri aktivitáson keresztül valósul meg

## XIII. Az életkorral összefüggő dysbiosis csökkenti a kognitív funkciót a(z)...

- A. agyi amyloidosis révén
- B. perifériás gyulladás révén
- C. a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely aktivitása révén
- D. mindegyik válasz helyes (A., B., C.)

## XIV. Az elhízott egyének mikrobiotája a...

- A. Bacteroides törzs növekedésével jellemezhető
- B. Firmicutes törzs csökkenésével jellemezhető
- C. Bacteroides törzs csökkenésével és a Firmicutes törzs növekedésével jellemezhető
- D. Bacteroides törzs növekedésével és a Firmicutes törzs csökkenésével jellemezhető

## XV. A bél mikrobiotáinak módosítására alkalmas módszer a

- A. probiotikumok adása

- B. diéta változtatása és fizikai aktivitás növelése
- C. széklettranszplanció
- D. mindegyik a felsoroltak közül (A., B., C.)

## XVI. A mikrobioták időskori változásai összefügghetnek az alábbi betegségekkel:

- A. Parkinson-kór, szívelégtelenség
- B. szarkopénia, elesettség
- C. A fenti állítások teljes mértékben igazak.
- D. A fenti állítások részben igazak.

## XVII. Az idős onkológiai beteg aktív kezelésének megkezdését az alábbi határozza meg:

- A. életkor
- B. a daganatos betegség fajtája
- C. Frailty-Index
- D. a szervfunkciók változása

## XVIII. Mai tudásunk szerint az idős betegek kezelésének eredményei nem rosszabbak, mint ami a fiatalabb korosztályban elérhető.

- A. az állítás igaz
- B. az állítás nem igaz

## XIX. Idős betegek esetén a terápia pontos betartását számos faktor nehezítheti és a betegek kemoterápiás kezelésének toxicitása előre becsülhető. Milyen módszer alkalmazható az adherencia és a toxicitás mérésére?

- A. A CARG (Cancer and Aging Research Group) az adherenciát méri toxicitási becslést, a MMAS (Morinsky's Medical Adherence Score) a toxicitást becsli.
- B. A CARG (Cancer and Aging Research Group) a toxicitást becsli, a MMAS (Morinsky's Medical Adherence Score) az adherenciát méri.

## XX. A szakmai irányelvek fejlesztésének alapelvei (több válasz lehet helyes):

- A. Legyen egyértelmű és publikus a guideline fejlesztésének folyamata, finanszírozása.
- B. Legyen multidiszciplináris, bevonva a klinikusokat.
- C. Bizonyítsa meggyőző erővel a javaslatok szintjét (A, B, A-C), minden javaslat esetén egyértelműen foglaljon állást a javaslat erősségét illetően.
- D. Legyen lehetőség revízióra, ha új bizonyítékok kerülnek elő.

# Az Idősgyógyászat folyóirat szerzői útmutatója

**A FOLYÓIRAT CÉLJA** – Az IDŐSGYÓGYÁSZAT összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos kutatási munkákat és esetismertetőket közöl az elméleti és klinikai kutatások, elemzések, epidemiológiai feldolgozások területéről, minden szakterület időskori vonatkozásában. Fontos része a folyóiratnak a fórum, mely az egyoldalas „Levelek a szerkesztőhöz” formájában fog megjelenni. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a gerontológia és geriátria mindennapos orvosi, szociális ellátási, gondozási tevékenységével foglalkoznak. Mindemellett közlésre kerülnek a PhD tézisek, könyvismertetések, aktualitások, beszámolók is az idősgyógyászattal kapcsolatban.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg. A dolgozatok elbírálása (a szerzők neveinek és munkahelyének feltüntetése nélkül) szakértői, két független lektorral végzett bírálat szerint történik. A formai vizsgálat és a lektori válaszok alapján a kéziratok szerzői egy hónapon belül választ kapnak a közlés lehetőségéről, illetve elutasításáról.

A kézirat útmutató szerinti összeállítása meggyorsítja a szerkesztőségi feldolgozást. A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok a megjegyzések és szempontok alapján teljes mértékben megfelelnek az útmutatónak.

**A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE** – A kéziratokat a **Szerkesztőségi Titkárság** címére kérjük küldeni: **pfeffer.rita@gmail.com**, a főszerkesztőnek, vagy a felelős szerkesztőnek címezve. **Postacím: 1115 Bp. Halmi u. 20-22.**

A kéziratokkal kapcsolatos általános követelményként az „International Committee of Medical Journal Editors” elektronikus változatának (<http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek.

A kézirat benyújtásának feltételei:

1. a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD-tézis formájában)
2. a kéziratot valamennyi szerző jóváhagyta
3. a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1964, és 1975-2013 közötti kiegészítései) előírásait
4. a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek
5. a laboratóriumi állatkísérletek a vonatkozó szabályzatok szerint történtek.

**A KÉZIRATOK SZERKEZETE** – A kéziratnak a következőket kell tartalmaznia: 1. címdoldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), keywords; 4. rövidítések jegyzéke (amennyiben szükséges); 5. kéziratszöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok, számozással és címmel; 8. ábrajegyzék és ábrák. Az oldalszámozást a címdoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. A címdoldalon legyen a kézirat címe magyar és angol nyelven, amely rövidítést nem tartalmazhat; a szerzők neve (titulussal együtt), valamint a szerzők munkahelyének pontos, hivatalos megnevezése, a helységnévvel együtt (a munkahelyi vezető megnevezése nélkül); a levelező szerző postai és e-mail címe, telefonszáma. Az összefoglalást, amely nem tartalmazhat rövidítéseket, magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön oldalon. Eredeti közlemény esetén a „Bevezetés”, „Célkitűzés”, „Módszerek”, „Eredmények” és „Következtetések” szerkezetben. Az összefoglalás nem haladhatja meg a 150 szó terjedelmet. A maximum 5 kulcsszó kiválasztásakor javasolt a <http://www.nlm.nih.gov/mesh/> forrást alkalmazni.

A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni ábécé sorrendben. A bevezetés külön alcímet nem kap, ezt követően a szöveges rész a „Módszer”, „Eredmények” és „Megbeszélés” részekre tagolódik. A konkrét szöveges rész az összefoglaló közleményeknél a 15 oldalt, minden más típusú közleménynél a 10 szabvány oldalt (1800 karakter/oldal) nem haladhatja meg, 1,5-es sorközzel, 12-es betűmérettel gépelve (Times New Roman betűtípussal).

A hivatkozásokat (arab számmal) a szövegbeli megjelenés sorrendjében, szögletes zárójelben kell megadni. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „et al.”, vagy „és mtsai” irandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni és a nem angol nyelven publikált hivatkozások címét angolra fordítva is meg kell adni. Az idézett hivatkozások száma csak kivételesen indokolt esetben haladhatja meg az 50-et.

## PÉLDÁK A HIVATKOZÁSOKRA:

a/ folyóirat: Salminen M, Nordling P, Strandberg M, et al. Mortality and predictors of mortality in Finnish hip fracture patients: A 4-year follow-up study. *European Geriatric Medicine* 2016; 7(6): 506-507.

b/ könyv: Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció. Szerk. Farsang Cs. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2013.

A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen. Valamennyi ábra címét és a hozzájuk tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni. A beküldött képfájlok (nem a Word-be másolva) grafikai minőségét külön program ellenőrzi (Power Point; min. 300 dpi felbontású jpg, tif, külön fájlban). Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer” fejezetben szerepelhet. Meg kell adni a kémiai összetételt és a gyártó nevét is. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak (a latin írásmód szerinti szóösszetételek kivételével) írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimológikus írásmód követendő. A megjelenő munkák helyesírásánál „A magyar helyesírás szabályai” (Akadémiai Kiadó, Budapest, 12. kiadás, 2015) és az Orvosi helyesírási szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak.

**A KÉZIRAT VÉGÉN KÉRJÜK MEGADNI AZ ALÁBBI AKAT:** Nyilatkozat arról, hogy a közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshova beküldésre nem került. Nyilatkozatot kérünk arról, hogy a levelező szerző elolvasta a jelen szerzői instrukciókat, hogy a szerző(k) milyen anyagi támogatásban részesültek. Ez akkor is kötelező, ha a közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült. Nyilatkozat kell a szerzői munkamegosztásról. Kérjük felsorolni, hogy melyik szerző (monogrammal jelölve), mivel járult hozzá a kézirat elkészítéséhez és itt nyilatkozzanak arról is, hogy a cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta. Érdekltségek: Kérjük, hogy a szerzők sorolják fel minden tényleges, illetve lehetséges érdekltségüket (pénzügyi, személyes vagy egyéb), amely a kézirat beérkezését megelőző három évben hatással lehetett a cikk megírására. Amennyiben a szerzők nem rendelkeznek érdekltségekkel akkor a „A szerző(k)nek nincsenek érdekltségei(k).” mondatot kérjük feltüntetni.

A szerkesztőség kéziratokat nem őriz meg és nem küld vissza a szerzőnek. Másodközlés esetén az eredeti Kiadói engedély szükséges.