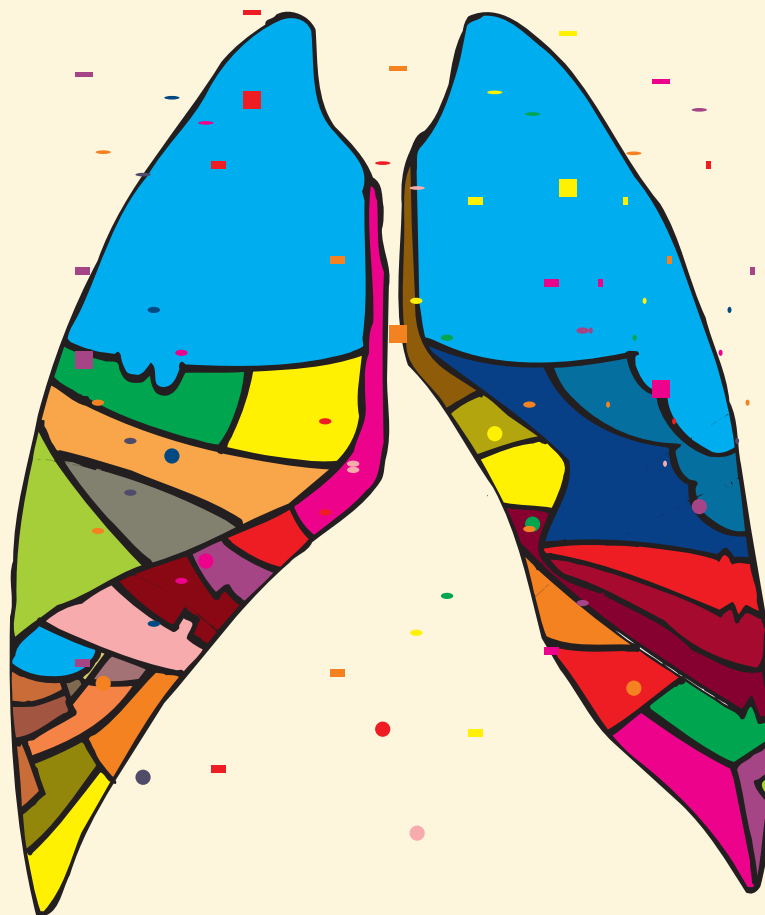


A **GRADUÁLIS ÉS POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS** folyóirata
Alapítva 1911-ben

2020. XCI. évfolyam, 4. szám

2020.
XCI.
évfolyam,
4. szám

ORVOS- KÉPZÉS



PULMONOLÓGIA



FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐ

Matolcsy András
matolcsy.andras@med.semmelweis-univ.hu

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Kellermayer Miklós
kellermayer.miklos@med.semmelweis-univ.hu

PhD-képzés

Benyó Zoltán
benyo.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Nyirády Péter
nyirady.peter@med.semmelweis-univ.hu

Tagok

Ács Nándor, Ádám Veronika, Banczerowski Péter, Gábor, Bartha Károly, Bérczi Viktor, Bereczki Dániel, Bucsky Péter, Buzás Edit, Cseh Károly, Csermely Péter, Dobó Nagy Csaba, Dobozy Attila, Édes István, Fejérdy Pál, Fekete György, Karádi István, Ferdinandy Péter, Gerber Gábor, Hangody László, Harsányi László, Horkay Ferenc, Hunyady László, Igaz Péter, István Gábor, Kalabay László, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kivovics Péter, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Kovács József, Lang György, Losonczy György, Mandl József, Márton Krisztina, Masszi Tamás, Máthé Zoltán, Molnár Mária Judit, Muszbek László, Nagy Zoltán Zsolt, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Németh Zsolt, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Perczel-Forintos Dóra, Petrányi Győző, Polgár Csaba, Répássy Gábor, Réthelyi János, Réthelyi Miklós, Rosivall László, Rigó János, Sárdy Miklós, Sótónyi Péter, Szabó András, Szabó Attila, Szabó Dóra, Szathmári Miklós, Szendrői Miklós, Tamás László, Telegdy Gyula, Tímár József, Tompa Anna, Tordai Attila, Tóth Zsuzsanna, Tretter László, Tulassay Tivadar, Tulassay Zsolt, Varga Gábor, Vásárhelyi Barna, Vasas Livia, Zelles Tivadar, Weber György, Windisch Péter

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2020; XCV. évfolyam, 3:585-676.
PULMONOLÓGIA

Orvosképzés Szerkesztőség:
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Telefon: 210-4403

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu
E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT
vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Illusztráció:

ÁNGYÁN GERCŐ

Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ
tancos@tancos.hu

Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA
Telefon: 215-1401, 06 20/ 221-5265
veronika.kovacs@kiado.semmelweis-univ.hu

Nyomta és kötötte:

Érdi Rózsa Nyomda Kft.
Felelős vezető: JUHÁSZ LÁSZLÓ

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

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.

ISSN 0030-6037



ORVOSKÉPZÉS
A graduális és posztgraduális
képzés folyóirata
Alapítva 1911-ben
2020; XCV. évfolyam, 3:585-676.
PULMONOLÓGIA

E-ORVOSKÉPZÉS

Töltse le a folyóiratot a
[www.semmelweisikiado.hu/
folyoiratok/](http://www.semmelweisikiado.hu/folyoiratok/)
oldaláról!

Tartalom

	Müller Veronika előszava	587
	ÖSSZEFOGLALÓ TANULMÁNYOK	
Tamási Lilla Dombai Brigitta	Asthmadiagnosztika és -terápia változásai 2020-ban <i>Changes in the diagnostics and therapy of asthma in 2020.</i> . . .	591
Csoma Balázs Lázár Zsófia	COPD: újdonságok a terápia választásában <i>Novel therapeutic strategies in COPD</i>	601
Kolonics-Farkas Abigél Müller Veronika	Az interstitialis tüdőbetegségek diagnosztikája és az idiopathiás tüdőfibrosis kezelése felnőttekben <i>Diagnostic approach of interstitial lung diseases and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in adults.</i> . . .	609
Bogos Krisztina Ostoros Gyula	A tüdőrák szupportív és palliatív kezelése <i>Palliative and supportice care in lung cancer</i>	617
Losonczy György	Célzott gyógyszeres terápiák nem-kissejtes tüdőrákban. Jelen és jövő <i>Targeted therapies in non-small cell lung cancer. Present and future</i>	620
Máthé Csaba	Tüdőrák és légzőszervi rehabilitáció <i>Lung cancer and pulmonary rehabilitation</i>	627
Lieber Attila Bittner Nóra	A tüdőáttétek ellátása <i>Treatment of pulmonary metastases</i>	630
Rozgonyi Zsolt Lukácsovits József	Neminvazív légzéstámogatás palliatív megközelítése tüdőbetegségben szenvedőknél <i>Palliative approach to noninvasive respiratory support of pulmonary disease patients.</i>	635
Mészáros Martina Kis Adrián Kunos László Horváth Gábor	Alvásiagnosztika <i>Sleep diagnostics.</i>	642
Bohács Anikó	Szolid szerv transzplantáltak pulmonológiai komplikációi <i>Pulmonary complications in solid organ transplanted patients.</i>	649
Horváth Péter Erdélyi Tamás Süttő Zoltán	Bronchoszkópia nagy kockázatú betegeknél <i>Bronchoscopy in high-risk patients.</i>	657
Seres Éva Kováts Zsuzsanna	Onkológiai és immunosuppresszív kezelésben részesülő betegek védőoltásai <i>Vaccination in patients with oncotherapy or immunosuppressive treatment.</i>	663
Cselkó Zsuzsa Kovács Gábor	Az új típusú nikotintartalmú és dohánytermékek elterjedése és káros hatásai <i>Prevalence and adverse effects of novel nicotine and tobacco products.</i>	669



PROF. DR. MÜLLER VERONIKA
SEMMELWEIS EGYETEM PULMONOLÓGIAI KLINIKA
IGAZGATÓJA

A tüdőnkbe csak tiszta levegő való.

Tisztelt Olvasó!

A tüdő gyakori betegségeinek diagnosztikáját és kezelését összefoglaló tematikus Orvoscépzés szám nem is jelenhetne meg aktuálisabb időben. A 2020-as évet az élet minden területén az új típusú koronavírus okozta COVID-19 betegség hatja át, ismét felhívva a figyelmet a minket körülvevő levegőben található és belélegezhető láthatatlan partikulumok fontosságára. A tüdők működése a szervezet számára létfontosságú, a gázcsere folyamatosságát hosszú évtizedekig biztosító szerv kiváló védelmi és regenerációs mechanizmusokkal rendelkezik. Nem megfelelő fejlődés, nagy számú noxa vagy regenerációs defektusok néhány évtized alatt kimerítik e tartalékokat, különböző krónikus tüdőbetegségekhez vezetve. A minden légvétellel a környezetből beszívott levegővel kórokozók is bekerülnek

a tüdőnkbe, mely a levegő minősége (kémiai és mikrobiológiai) mellett az egyén immunrendszerének állapotától függően hozhat létre felső és/vagy alsó légúti, illetve parenchymás gyulladást.

Kérem, fogadják szeretettel az Orvoscépzés legfőbb tüdőbetegségeket összegző tematikus számát, mely valamennyi orvosi területnek, a posztgraduális és graduális képzésben résztvevőknek segítheti a nagyszámú tüdőbeteg gyógyítását.

*Dr. Müller Veronika
egyetemi tanár,
Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika*



A folyóirat célja: Az 1911-óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvosképzés folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálat eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredmények összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések!)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

A kézirat: A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stílárius javítás jogát. A mértékegységeket SI mértérendszerben kérjük megadni.

A kézirat felépítése a következő: (1) címodal, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címodaltól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) **A címodalon** sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az **összefoglalást** magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történik. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglalók oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott **rövidítésekről** külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezető”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszerek esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kézírathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. **Referáló közlemények** benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. **Összefoglaló referátumoknál** a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), **eredeti közleménynél** (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), **esetismertetésnél** ne haladja meg a 10.000 karaktert (szóközzel), **előadási összefoglaló** esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

Irodalom: a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli. **Hivatkozás cikkre:** sorrendben: szerzők neve (4 szerző felett et al./és mtsai), cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve), év; kötettség: első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int, 1990; 1:56-60. **Hivatkozás könyvfjezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői. A fejezet címe. In: szerkesztők (editors). A könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

Ábrajegyzék: a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

Táblázatok: külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

Ábrák: külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:
Dr. Merkely Béla egyetemi tanár, felelős szerkesztő
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68.
Tel: (06-1) 458-6810
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu

SYMBICORT®

GYULLADÁSCSÖKKENTŐ,
ROHAMOLDÓ

AKKOR HAT, AMIKOR KELL

Középsúlyos és súlyos betegek esetén
csökkenti az exacerbációk számát,
jól igazodva a betegek
természetes viselkedéséhez. #**

*Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Elérhető: <http://www.ginasthma.org/>.
*SYMBICORT® Turbuhaler 4,5 mikrogramm/160 mikrogramm inhalációs por alkalmazási előírás. www.ogyei.gov.hu

A gyógyszer ára, a társadalombiztosítási támogatás feltétele és mértéke (www.neak.gov.hu), 2018. október 1-jétől:

Symbicort MiteTurbuhaler inhalációs por 60 adag: Bruttó fogy.ár: 6.129 Ft; Támogatás összege Eü. 90%: 3.835 Ft; Térítési díj Eü. 90%: 2.294 Ft; Vonatkozó Eü. pont: 3/a; Symbicort MiteTurbuhaler inhalációs por 120 adag: Bruttó fogy.ár: 11.422 Ft; Támogatás összege Eü. 90%: 7.670 Ft; Térítési díj Eü. 90%: 3.752 Ft; Vonatkozó Eü. pont: 3/a; Symbicort Turbuhaler inhalációs por 60 adag: Bruttó fogy.ár: 5.063 Ft; Támogatás összege Eü. 90%: 3.286 Ft; Térítési díj Eü. 90%: 1.777 Ft; Vonatkozó Eü. pont: 3/a, 3/b; Támogatás összege Norm 25%: 913 Ft; Térítési díj Norm 25%: 4.150 Ft; Symbicort Turbuhaler inhalációs por 120 adag: Bruttó fogy.ár: 9.004 Ft; Támogatás összege Eü. 90%: 7.733 Ft; Térítési díj Eü. 90%: 1.271 Ft; Vonatkozó Eü. pont: 3/a, 3/b; Támogatás összege Norm 25%: 2.148 Ft; Térítési díj Norm 25%: 6.856 Ft; Symbicort Forte Turbuhaler inhalációs por 60 adag: Bruttó fogy.ár: 13.646 Ft; Támogatás összege Eü. 90%: 6.573 Ft; Térítési díj Eü. 90%: 7.073 Ft; Vonatkozó Eü. pont: 3/a, 3/b; Támogatás összege Norm 25%: 1.826 Ft; Térítési díj Norm 25%: 11.820 Ft; Symbicort túlnyomásos inhalációs szuszpenzió 120 adag: Bruttó fogy. ár: 9.004 Ft; Támogatás összege Eü. 90%: 7.670 Ft; Térítési díj Eü. 90%: 1.334 Ft; Vonatkozó Eü. pont: 3/b.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termék „Brand név” megadásáa), a „KERESÉS INDÍTÁSA” ikonra történő kattintás.



Symbicort®
budezonid/formoterol

**AKKOR HAT,
AMIKOR KELL**

AstraZeneca 

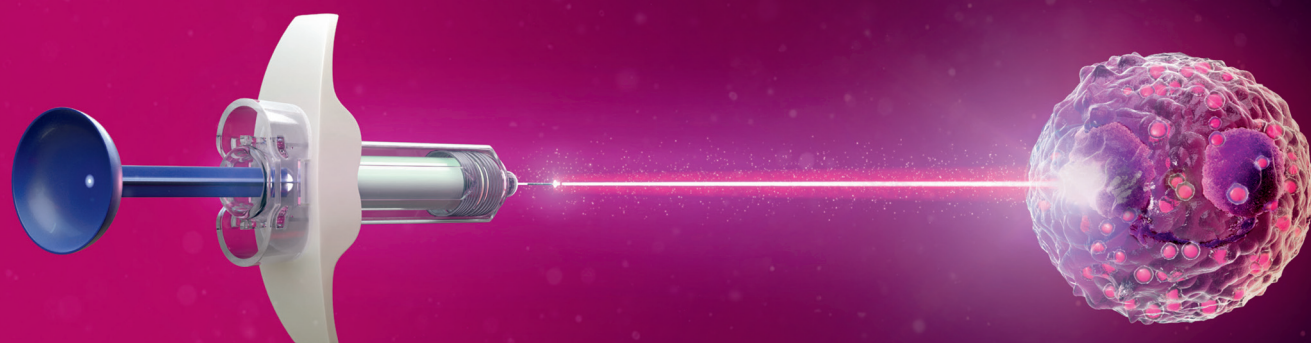
AstraZeneca Kft.
1117 Budapest, Alíz u. 4. B ép. 1 em.
Tel.: +36 1 883 6500, Fax: +36 1 883 3336
www.astrazeneca.hu

HU-2946, Lezárás dátuma: 2020.10.07.

A FASENRA® ▼ KIEGÉSZÍTŐ FENNTARTÓ KEZELÉSKÉNT JAVALLOTT OLYAN FELNŐTT, SÚLYOS EOZINOFÍLIÁS ASZTMÁBAN SZENVEDŐ BETEGEKNÉL, AKIKNEK AZ ÁLLAPOTA A NAGY DÓZISÚ INHALÁCIÓS KORTIKOSZTEROIDOK PLUSZ HOSSZÚ HATÁSÚ β -AGONISTÁK MELLETT SEM MEGFELELŐEN KONTROLLÁLT.¹

HASZNÁLJA AZ ERŐT AZ EXACERBÁCIÓK ELLEN

TÜNETI JAVULÁS MÁR AZ ELSŐ DÓZIS UTÁN*¹⁻⁵



▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

Referenciák: 1. Fasenra alkalmazási előírás (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis); 2. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chané P, et al. Lancet. 2016;388:2115-2127; 3. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Lancet. 2016;388:2128-2141; 4. O'Quinn S, Xu X., Hirsch I. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121:S18-S21; 5. Tan LD, Bratt JM, Godor D, et al. J Asthma Allergy. 2016;9:71-81. doi:10.2147/JAA.S78049. eCollection 2016.

*A tüneti javulást rohamoldó használatának csökkentése és az életminőség javulása (QOL) alapján mérték, az asztma kontroll kérdőív eredményének (ACQ) szignifikáns javulása mellett.

AQLQ és TASS eredmények a SIROCCO és CALIMA vizsgálatok alapján.

ACQ=Asthma Control Questionnaire; AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire; TASS=Total Asthma Symptom Score

A gyógyszer ára, a társadalombiztosítási támogatás feltétele és mértéke (www.neak.gov.hu), 2020. augusztus 1-jétől:

Név	Kiszerezés	Bruttó fogy. ár	Eü. 100%		Vonatkozó Eü. pont
			Támogatás összege	Térítési díj	
Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	1x előretöltött fecskendőben	681 350 Ft	681 050 Ft	300 Ft	66.
Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	1x injekciós tollban	681 350 Ft	681 050 Ft	300 Ft	66.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos „alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezési-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén); szabadszavas keresésben a termék „Brand név” megadása, a „KERESÉS INDÍTÁSA” ikonra történő kattintás.

MEGÉRKEZETT
Fasenra 30 mg oldatos injekció
előretöltött injekciós tollban



Fasenra[®]
(benralizumab) 30 mg
subcutan injekció

AstraZeneca

AstraZeneca Kft. 1117 Budapest, Alíz u. 4. B ép.
Tel.: +36 1 883 6500, Fax: +36 1 883 3336, www.astrazeneca.hu

Asthmadiagnosztika és -terápia változásai 2020-ban

Changes in the diagnostics and therapy of asthma in 2020

Tamási Lilla, Dombai Brigitta

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika

E-levél: tamasi.lilla@med.semmelweis-univ.hu; dombai.brigitta@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az asthma bronchiale a légutak komplex, multifaktoriális etiológiájú gyulladásos betegsége. Epizodikus dyspnoét, sípoló légzést, és köhögést okoz. Diagnosztizálásában alapvető a légzésfunkciós vizsgálat és reverzibilitási próba, melyek értékelése pulmonológus szakorvosi feladat. Terápiájában rohamoldó, valamint a betegségkontroll fenntartására szolgáló megelőző gyógyszerek különböztethetők meg, a megfelelő kezelést a vizsgálatot megelőző időszak betegségkontrollja és a betegség okozta rizikók alapján választjuk ki. A kezelés inhalációs úton történik, a megfelelő eszközhasználatot és terápiás adherenciát a szakorvos rendszeresen ellenőrzi.

KULCSSZAVAK asthma, súlyos asthma, légzésfunkció, reverzibilitás, inhalációs terápia

SUMMARY Bronchial asthma is a complex inflammatory disease of the airways with a multifactorial aetiology, resulting in episodic dyspnoea, wheezing and cough. Lung function and reversibility testing are essential diagnostic tools of the pulmonologist to diagnose this disease. In its therapy reliever and preventive medications are used, the latter maintain disease control. During the therapeutic decision making, asthma control of the preceding period and different risk factors are evaluated. Asthma therapy is delivered through inhalation devices. The proper use of the devices and the therapeutic adherence are checked regularly by the pulmonologist.

KEY WORDS asthma, severe asthma, lung function, inhalation therapy

Asthma bronchiale definíciója, patomechanizmusa, társadalmi és gazdasági jelentősége

Az asthma bronchiale a légutak krónikus gyulladásos betegsége, amely légúti hiperreaktivitással és a

bronchialis simaizomzat összehúzódásával jár együtt, sípoló légzést, dyspnoét, köhögést, mellkasi feszülést okozva (1, 2). A tünetek általában nagyfokú variabilitást mutatva vannak jelen, hiszen bár a gyulladás folyamatosan fennáll, a következményes reverzibilis kilégzési áramláskorlátozottság epizodikusan jelentkezik. A tünetek jellemzően éjszaka vagy kora reggel jelentkeznek, terhelésre súlyosbodnak, majd spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására oldódnak.

A betegség etiológiája komplex és multifaktoriális, kialakulásában genetikai és környezeti tényezők is szerepet játszanak. Ilyen genetikai tényezők az atopiás betegségekre és a légúti hiperreaktivitásra hajlamosító gének jelenléte, illetve a különböző T-sejtek arányát meghatározó genetikai konstellációk. A környezeti tényezők közé tartoznak a különböző kültéri és beltéri allergének és légszennyezés, vírusos és bakteriális légúti infekciók, táplálkozási faktorok, valamint az aktív vagy/és passzív dohányzás.

A patogenezisét érintő kutatások fókuszában döntően a helper T-sejtek és citokinjeik egyensúlyának fel-

Rövidítések

ACEi	angiotenzin-II-receptor-blokkoló
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
FEV ₁	erőltetett kilégzési másodperctérfogat
FVC	erőltetett vitálkapacitás
FENO	kilégzett nitrogén-monoxid
GERD	gastrooesophagealis reflux
ICS	inhalációs kortikoszteroid
IL	interleukin
LABA	hosszú hatású β ₂ -receptor-agonista
LAMA	hosszú hatású muszkarin-receptor antagonist (antikolinerg)
LTRA	leukotrién-receptor antagonist
ODM	oszteodenzitometria, csontsűrűség-mérés
PEF	kilégzési csúcsáramlás
Raw	légúti ellenállás
SABA	gyors hatású β ₂ -receptor-agonista
SAMA	gyors hatású muszkarin-receptor antagonist (antikolinerg)
Th-sejt	T-helper-sejt (lymphocyt)

borulása áll. A klasszikus elmélet szerint a Th2-sejtek túlsúlya alakul ki következményes légúti eosinophiliával és neutrophiliával, valamint a hízósejtek és macrophagok aktivációjával. Nagyszámú aktivált hízósejt, eosinophil sejt, Th2-sejt és Th17-sejt jellemzi, miközben a regulatorikus T-lymphocyták száma csökken. A dendritikus sejtek antigénprezentáció során aktiválják a Th2-sejteket, amelyek citokintermelésükkel (IL4, IL5, IL9, IL13) Th2 irányultságú specifikus immunválaszt hoznak létre, és irányítják a gyulladós folyamat kialakulását és lezajlását. Az aktivált hízósejtekből hisztamin, leukotriének és prosztaglandinok szabadulnak fel, az eosinophil sejtek a légúti epitheliumot károsító toxikus proteinek és növekedési faktorokat termelnek, melyeknek a légúti remodellingben is szerepük van. A légúti epithelialis sejtek és simaizomsejtek a gyulladós mediátorok termelődésében, a fibroblastok és a myofibroblastok pedig kötőszöveti elemek szekretálásával a légúti remodelling kialakulásában vesznek részt. Emiatt jön létre a légutak krónikus gyulladása bronchialis hiperreaktivitással, simaizom-kontrakcióval, nyálkahártya-oedemával és nyáktúltermeléssel kísérvé, az asthma jellegzetes tüneteit okozva (2, 3).

A betegség adekvát gyógyszeres kezelés és gondozás mellett jól kontrollálható, de nem gyógyítható. Döntően a munkaképes korosztályt érinti, becsült előfordulási gyakorisága hazánkban 5–10% (2016-ban a tüdőgondozók nyilvántartásában mintegy 300 000 beteg szerepelt), az éves új megbetegedések száma az utóbbi 5 évben 15–20 ezer között mozgott (1; 4). A mortalitás nem korrelál a prevalenciával, alakulása Európában 5/100 000 fő/év körüli. Megfelelő tüneti kontroll fenntartásával csökkenthető a sürgősségi ellátást, illetve hospitalizációt igénylő exacerbációk száma (1, 5).

Az asthma bronchiale diagnosztikája

A diagnózis gyanúja a tünetek alapján merül fel. Előfordulhat családi halmozódás, kísérőbetegségek lehetnek az ekzema, allergiás rhinitis. Ha a beteg tünetmentes időszakban jelentkezik, a légúti kaliberingadozás detektálása vagy a légúti hiperreaktivitás bizonyítása szükséges. Emellett igazolni kell a funkciózavar – legalább részleges – reverzibilitását, valamint ki kell zárni a differenciáldiagnosztika során felmerülő egyéb kórképeket.

A diagnosztizáláshoz elengedhetetlen a légzésfunkciós vizsgálat, amely történhet spirometria vagy teljes-

test-pletizmográfia segítségével. Spirometria esetén háromszori mérés után a legjobb eredményét kell figyelembe venni, a pontos kivitelezést nemzetközi protokollok írják le (6). A legfontosabb paraméterek az erőltetett kilégzési manőver során mért FEV₁, FVC, a FEV₁/FVC arány és a PEF. Ezek abszolút értékét, valamint életkor, nem, testsúly és testmagasság alapján kiszámított normálértékekhez viszonyított százalékos arányát vesszük figyelembe (1. ábra).

Amennyiben obstrukciót igazolunk (FEV₁ <80% és FEV₁/FVC <0,7), reverzibilitási próba szükséges, mely során SABA (200–400 µg Salbutamol) inhalálása után 20 perccel megismételjük a spirometriát. Reverzibilis obstrukcióról beszélünk, ha FEV₁ 12%-ot vagy 200 ml-t meghaladó növekedést észleljük bronchodilatátor alkalmazása után (7, 8). Teljestest-pletizmográfia során lehetőség van a Raw mérésére is, mely független a kortól, nemtől és testmagasságtól.

A légúti kaliberingadozás dokumentálása hordozható csúcscsamlás-mérővel, a PEF otthoni monitorozása segítségével történhet, >20%-os napi variabilitás fogadható el a diagnózis alátámasztására. Fontos, hogy a PEF-mérés erősen módszer- és erőfüggő, így nem megfelelő kooperáció vagy alkalmazási technika esetén hamis értékeket kaphatunk.

A légúti hiperreaktivitást inhalációs vagy terheléses provokációs vizsgálattal lehet igazolni. Fiziológias légzésfunkció esetén ez az elsődlegesen választandó eljárás, mivel a bronchialis hiperreaktivitás csaknem minden asthmás betegben jelen van. Ez azt jelenti, hogy a beteg olyan stimulusokra – hisztamin, metakolin, mannitol stb. – is légúti obstrukcióval válaszol, amelyek egészséges személyeknél nem váltanak ki tünetet. A teszt során a beteg aspecifikus provokáló ágenszt lélegez be, majd az ezt követő spirometria eredménye alapján következtetünk a hiperreaktivitásra. Diagnosztikusnak a legalább 20%-os FEV₁-csökkenést fogadjuk el. Provokáció fizikai terheléssel is történhet, erre nincs standardizált módszer, 8 perc szabad levegőn futást követő bronchospasmus (legalább 15%-os FEV₁-csökkenés) igazolhatja az asthma fennállását (9).

Kiegészítő tesztként egyre több helyen lehetőség van FENO mérésére is, mely önmagában nem alkalmas a diagnózis megerősítésére vagy kizárására, de a magas mért FENO-érték utalhat a Th2-túlsúlyú légúti gyulladásra – erre utal, hogy asthmán kívül magas FENO-érték mérhető allergiás rhinitisben is (10-12).

Allergiás tünetek esetén a jobb tüneti kontroll eléréséhez allergológiai diagnosztika is szükséges, ennek alapvető eszköze a bőrpróba (Prick-teszt), vagy kontra-

Férfi 60 éves 135,0 kg 187,0 cm

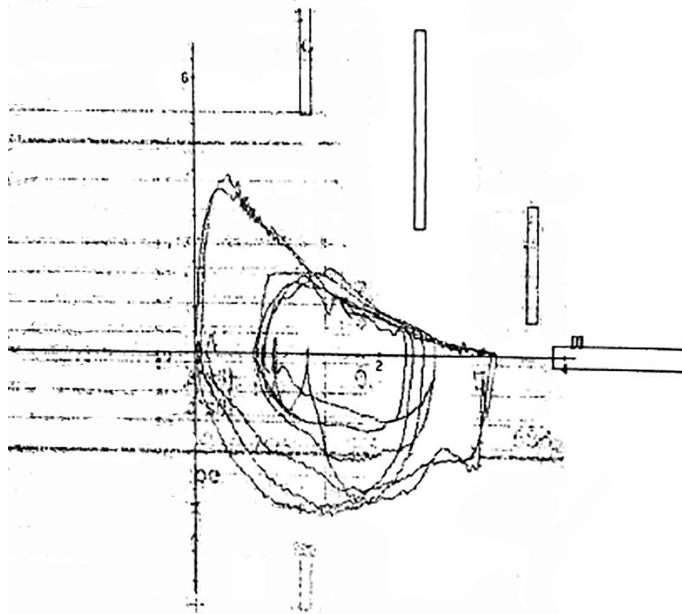
Referencia értékek: ECCS-HU

Forszírozott Vitálkapacitás. MÉRT					2020. 03. 31. 9:11:52					2. MÉRT					2020. 03. 31. 9:14:17				
Paraméterek	Várt	LLN	% Z-Score		Várt	LLN	% Z-Score		Várt	LLN	% Z-Score		Várt	LLN	% Z-Score				
FVC [l]	4.87	3.87	3.27	67	-2.6	4.87	3.87	3.20	66	-2.7	4.87	3.87	3.20	66	-2.7				
FEV*1.0 [l]	3.81	2.97	1.86	49	-3.8	3.81	2.97	1.84	48	-3.9	3.81	2.97	1.84	48	-3.9				
FEV*1.0/IVC [%]	76.41	64.77	52.43	69	-3.4	76.41	64.77	52.02	68	-3.4	76.41	64.77	52.02	68	-3.4				
FEV*1.0/FVC [%]	76.41	64.77	56.84	74	-2.8	76.41	64.77	57.62	75	-2.6	76.41	64.77	57.62	75	-2.6				
PEF [l/s]	9.05	7.07	3.92	43	-4.2	9.05	7.07	3.58	40	-4.5	9.05	7.07	3.58	40	-4.5				
FEF*25-75% [l/s]	3.75	2.04	0.94	25	-2.7	3.75	2.04	0.92	25	-2.7	3.75	2.04	0.92	25	-2.7				
FEF*25% [l/s]	8.00	5.20	2.39	30	-3.3	8.00	5.20	2.74	34	-3.1	8.00	5.20	2.74	34	-3.1				
FEF*50% [l/s]	4.88	2.71	0.92	19	-3.0	4.88	2.71	0.95	19	-3.0	4.88	2.71	0.95	19	-3.0				
FEF*75% [l/s]	1.98	0.70	0.37	19	-2.1	1.98	0.70	0.37	19	-2.1	1.98	0.70	0.37	19	-2.1				
FET [s]	-	-	7.08	-	-	-	-	7.33	-	-	-	-	7.33	-	-				
FIV*1.0 [l]	-	-	2.45	-	-	-	-	1.97	-	-	-	-	1.97	-	-				
EV _{in} [l]	-	-	0.02	-	-	-	-	0.00	-	-	-	-	0.00	-	-				
EV _{ex} [l]	-	-	0.04	-	-	-	-	0.04	-	-	-	-	0.04	-	-				

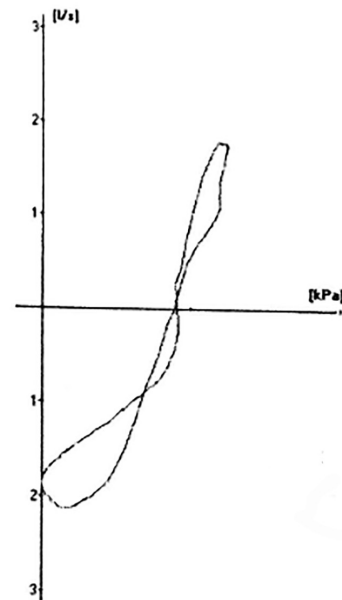
Inspiratorikus Vitálkapacitás MÉRT					2020. 03. 31. 9:10:38					2. MÉRT				
Paraméterek	Várt	LLN	% Z-Score		Várt	LLN	% Z-Score		Várt	LLN	% Z-Score			
IVC [l]	5.08	-	3.54	70	-	-	-	-	-	-	-	-		

TGV					2020. 03. 31. 9:12:54					2. MÉRT				
Paraméterek	Várt	LLN	% Z-Score		Várt	LLN	% Z-Score		Várt	LLN	% Z-Score			
IVC [l]	5.08	-	3.54	70	-	-	-	-	-	-	-	-		
TLC [l]	7.86	6.71	8.61	110	1.1	-	-	-	-	-	-	-		
TGV [l]	3.83	2.84	6.69	175	4.8	-	-	-	-	-	-	-		
RV [l]	2.54	1.87	5.07	200	6.2	-	-	-	-	-	-	-		
R _{aw} [kPa*s/l]	0.22	-0.45	0.34	155	0.3	-	-	-	-	-	-	-		
Req [kPa*s/l]	-	-	0.23	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
W [J]	-	-	586.53	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

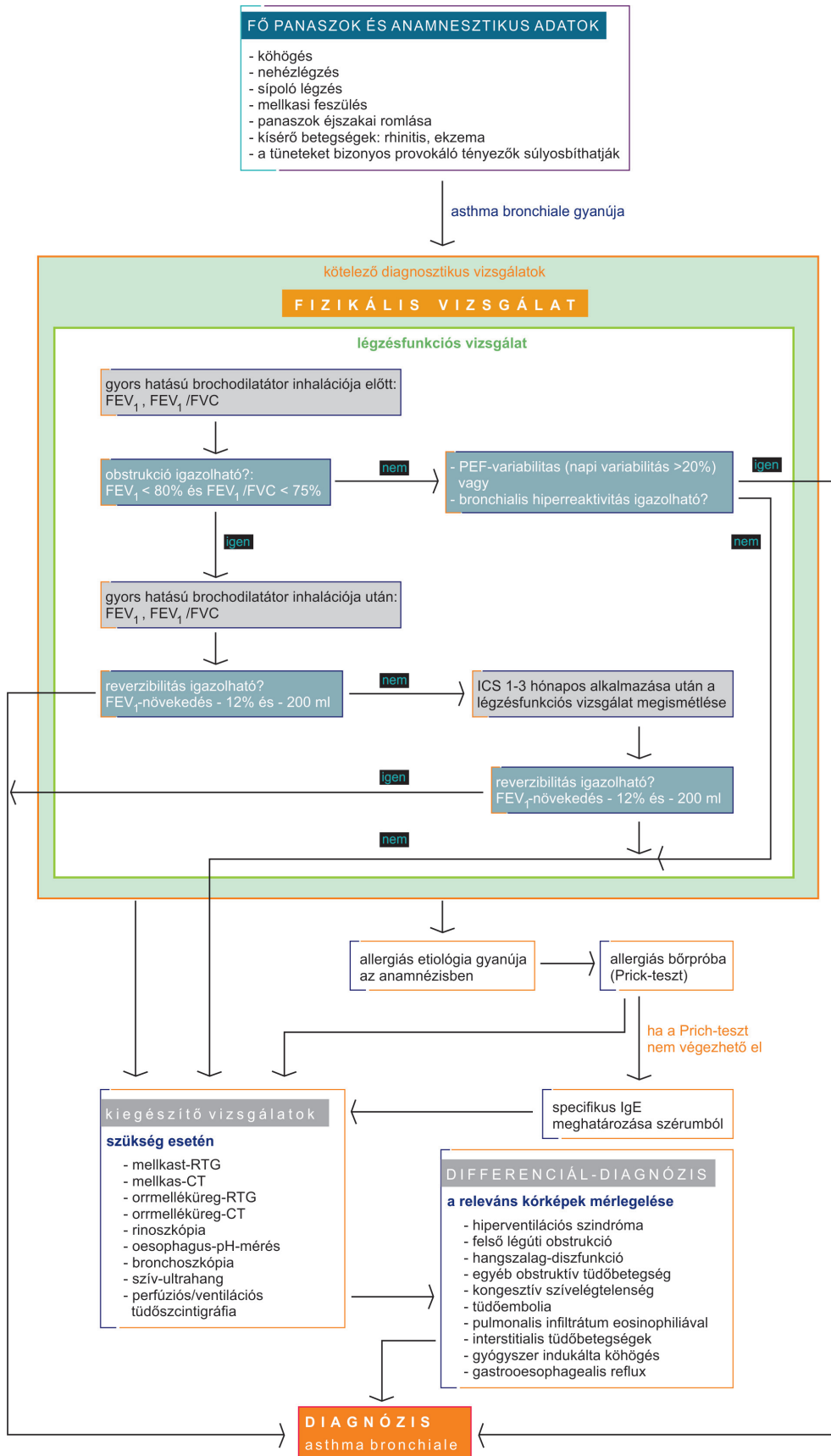
FVC Hurokgörbe



Resztancia hurok Hurokgörbe



1. ábra: Légzésfunkciós lelet (fent: mért expiratoricus és inspiratoricus dinamikus térfogatok; lent: FVC és rezisztencia-hurokgörbe)



2. ábra: Az asthma bronchiale diagnosztikus algoritmus (Magyar Közlöny, 2019. évi 222. szám)

indikációja esetén – kisgyermekkor, kiterjedt atopiás dermatitis, várandósság – in vitro IgE-meghatározás is végezhető (13).

Az asthma diagnózis felállítása tüdőgyógyász szakorvos kompetenciája (2. ábra).

Az asthma bronchiale differenciáldiagnosztikája

Felnőttkorban a legfontosabb elkülönítendő kórképek a pánik-szindróma, felső légúti obstrukció, hangszalag-diszfunkció, COPD, pangásos szívelégtelenség, pulmonalis embolizáció, intersitialis tüdőbetegségek, GERD, illetve egyes gyógyszerek mellékhatásai (pl. ACEi, béta-receptor-blokkoló). A differenciáldiagnosztikában számos vizsgálat lehet segítségünkre: mellkasröntgen, mellkas-, illetve orrmelléküreg-CT, rinoszkópia, bronchoszkópia, echokardiográfia, tüdőszcintigráfia.

A betegségkontroll és az exacerbációs rizikó felmérése

A terápia újraértékeléséhez minden orvosi vizitkor fel kell mérnünk a beteg utolsó 4 heti állapota alapján az aktuális tüneti kontrollt, ez alapján megkülönböztethetünk kontrollált, részlegesen kontrollált, illetve nem kontrollált betegeket (14-16) (1. táblázat).

A betegség súlyosságát a kontrollált állapot eléréséhez szükséges fenntartó kezelés intenzitása határozza meg. Az állapotfelmérés során a jövőbeni exacerbációk

esélyét növelő kockázati tényezők felmérése is szükséges. Ezek elemeit a 2. táblázat tartalmazza.

Az asthma bronchiale kezelése

A hatályos magyar irányelv szerint az asthma bronchiale ellátásának öt alappillére van (lásd 3. táblázat):

1. Partnerközpontú orvos-beteg kapcsolat kialakítása.
2. A rizikótényezők felmérése és kiiktatása.
3. Az asthma kontrollszinjének felmérése, ennek megfelelő megelőző/fenntartó kezelés beállítása, majd a kontrollszint rendszeres újraértékelése.
4. Az akut exacerbációk ellátása.
5. Megfelelő kezelés speciális körülmények esetén is (pl. várandósság, perioperatív időszak).

Az asthma terápiájában döntően inhalációs készítményeket használunk, az alkalmazott szereket két nagy csoportba sorolhatjuk:

- ▶ **Fenntartó/megelőző:** hosszú hatású, naponta alkalmazandó készítmények. Az asthma bázisterápiás szereit, melyekkel a tüneti kontroll fenntartására és az exacerbációk megelőzésére törekszünk:
 - ▶ inhalációs kortikoszteroidok (ICS),
 - ▶ hosszú hatású béta2-receptor-agonisták (LABA),
 - ▶ hosszú hatású muszkarinreceptor-antagonisták (LAMA),
 - ▶ leukotriénreceptor-antagonisták (LTRA),
 - ▶ theophyllin készítmények,
 - ▶ szisztémás szteroidok.

1. táblázat: Asthma bronchiale kontrollfok szerinti felosztása (Egészségügyi szakmai irányelv, Az asthma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban 2018-2022)

	A	B	C	D
1	Az aktuális klinikai kontroll megállapítása 4 hetes időszak vonatkozásában			
2	Jellemző	kontrollált (mindegyik igaz)	részben kontrollált (bármelyik jellemző jelenléte esetén)	Nem kontrollált
3	Nappali tünetek	nincs ($\leq 2 \times$ /hét)	$> 2 \times$ /hét	
4	Fizikai aktivitás korlátozottsága	nincs	van	a részben kontrollált asthma legalább három jellemzőjének jelenléte*
5	Éjszakai tünetek, felébredések	nincs	van	
6	Rohamoldó iránti igény	nincs ($\leq 2 \times$ /hét)	$> 2 \times$ /hét	
7	Légzésfunkció (PEF vagy FEV ₁)**	normális	az elvárt érték vagy az ismert egyéni legjobb érték 80%-a alatt	

* Bármilyen exacerbáció esetén a beteg asthmája nem kontrollált, és felül kell vizsgálni a fenntartó kezelés megfelelőségét.

** Bronchodilatátor adása nélkül.

2. táblázat: Az asthma bronchiale jövőbeli kockázati tényezőinek felmérése (Egészségügyi szakmai irányelv, Az asthma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban 2018-2022)

Az asthma jövőbeli kockázatát növelő tényezők felmérése: exacerbáció – fixált légúti obstrukció – gyógyszer-mellékhatások kialakulásának rizikója	
Az exacerbáció független rizikótényezői – bármelyik fennállása emeli az asthma exacerbáció kialakulásának rizikóját tünetszegény, vagy jól kontrollált beteg esetében is	Nem kontrollált asthmás tünetek
	Gyakori SABA-használat (200 inhaláció/hónap esetén egyben magasabb mortalitás is)
	Elégtelen ICS-kezelés, rossz adherencia vagy eszközhasználat
	Alacsony FEV ₁ -érték (főleg, ha < 60%)
	Változékonny PEF-érték
	Jelentősebb pszichológiai vagy szociális-gazdasági problémák
	Dohányzás és szenzitizáltság esetén allergénexpozíció
	Jelentős bronchodilatátor-reverzibilitás igazolhatósága
	Társbetegségek: obesitas, rhinosinusitis, táplálékallergia
	Köpet vagy vér eosinophilia, magas FENO ICS-t használó allergiás asthmásokban
	Terhesség
Asthma miatti intubáció vagy intenzív osztályos kezelés a kórelőzményben	
≥1 súlyos exacerbáció az elmúlt 12 hónapban	
A fixált légúti obstrukció rizikótényezői	ICS kezelés hiánya
	Dohányzás, ártalmas kemikáliák, foglalkozási ártalmak
	Alacsony FEV ₁ a diagnóziskor
	Krónikus légúti nyáktúltermelés
	Köpet vagy vér eosinophilia
Mellékhatás kialakulásának rizikótényezői	Koraszületés, alacsony súllyal születés vagy nagy testsúlygyarapodás csecsemőkorban/kisgyermekkorban
	Szisztémás: gyakori SCS-használat; hosszú távú nagy dóziszú ICS-használat; citokrom P450 gátlószer együttes alkalmazása
Az asthma miatti halálozás rizikóját növelő tényezők	Lokális: nagy dóziszú és/vagy potens ICS-használat; rossz inhalációs technika vagy nem megfelelő inhalációs eszköz
	Intubációt és lélegeztetést igénylő közel-fatális asthma a kórelőzményben
	Asthma miatti hospitalizáció vagy sürgősségi ellátás az elmúlt 12 hónapban
	Aktuálisan használt, vagy nemrég abbahagyott SCS szedés
	ICS-kezelés hiánya
	SABA túlhasználat, kifejezett rizikó, ha >200 adag/hónap
	Pszichiátriai betegség
	Rossz adherencia
	Táplálékallergia

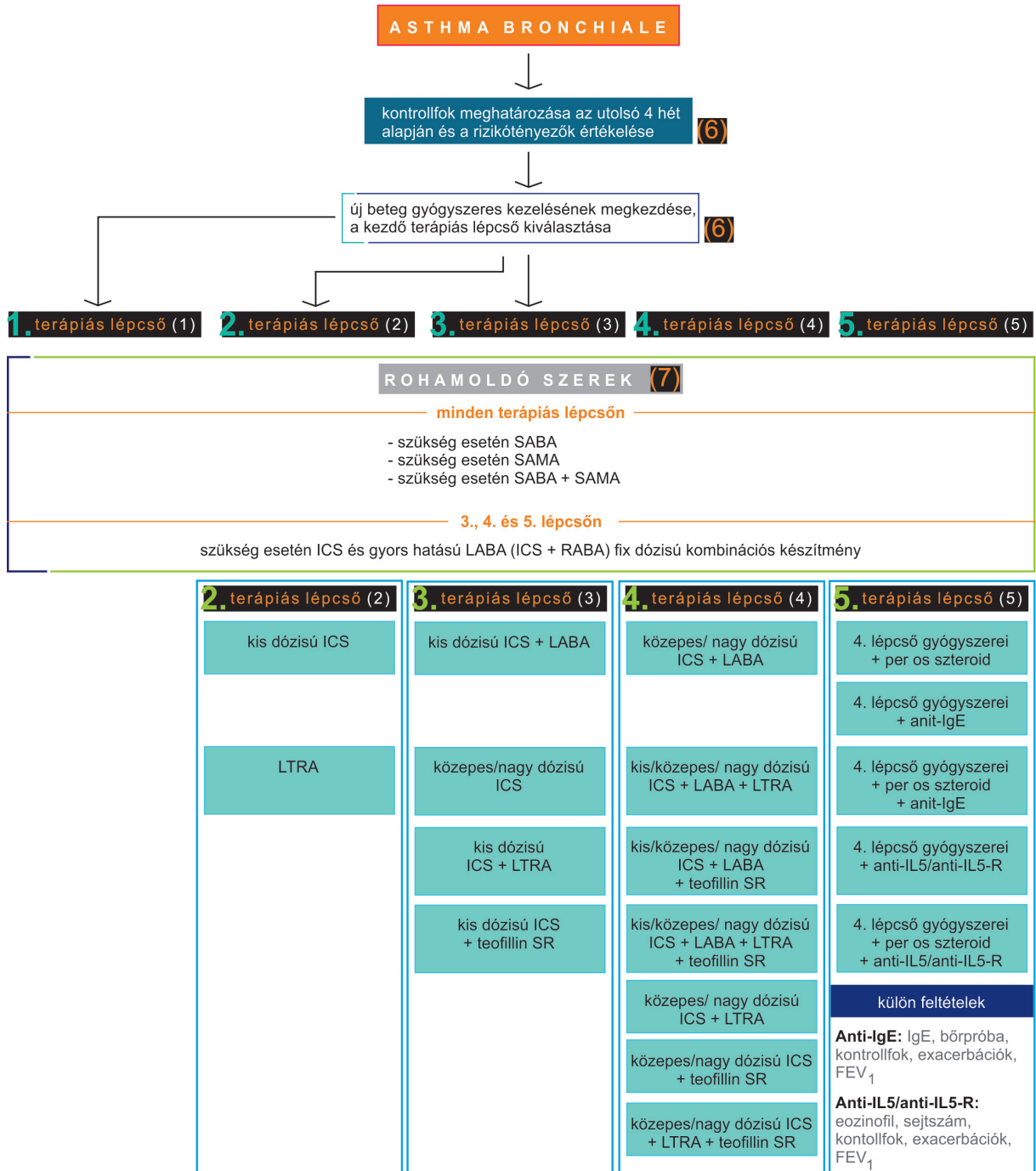
- **Tüneti/rohamoldó:** a kialakult tünetek minél gyorsabb megszüntetésére szolgálnak:
- gyors hatású β₂-receptor-agonisták (SABA),
 - gyors hatású muszkarinreceptor-antagonisták (SAMA),
 - szisztémás szteroidok.

Külön csoportot képeznek a súlyos asthma kiegészítő kezelésében alkalmazott biológiai szerek, amelyekről később lesz szó.

Mivel a készítmények többsége inhalációban alkalmazandó, a hatóanyag-választás mellett az eszközválasztásra is nagy gondot kell fordítanunk. Alapvetően

kétféle beviteli elvet különböztetünk meg: a pMDI-k (pressurized metered dose inhaler) adagolószelepes hajtógázos spray-k, melyekből a hatóanyag kimért adagja aeroszol formájában ürül. Ezen eszközök használatához megfelelő belégzésmozgás-koordinációra van szükség. A DPI (dry powder inhaler) eszközök

használata során a beteg por alapú vívőanyaghoz kötve lélegzi be a hatóanyagot. Ezek használatához megfelelő izomerő szükséges, mivel a hatóanyag megfelelő tüdőbeli depozíciójához a betegnek 30–60 l/perces légúti áramlási sebességet kell létrehoznia. A cél, hogy a gyógyszer minél nagyobb hányada érje el a tüdőt és a



azonos hatóanyag(ok) eltérő inhalációs eszközökből való adagolása során az eszköz jellemzői befolyásolhatják a szükséges dózist

3. ábra: Az asthma bronchiale terápiás algoritmus (Magyar Közlöny, 2019. évi 222. szám)

legkevesebb deponálódjon a száj-garat üregben, valamint előnyös, ha a gyógyszer a közepe- és kislégutak területére is eljut. A megfelelő eszköz kiválasztása során figyelembe kell vennünk a betegnél fennálló esetleges fizikai akadályokat, illetve a legjobb compliance eléréséhez szükséges egyéb szempontokat. Az eszköz kiválasztását követően részletes tüdőgyógyász szakorvos által végzett betegoktatás szükséges, majd a helyes eszközhasználatot rendszeresen ellenőrizni kell, korrigálni, illetve szükség esetén eszközt váltani (17, 18).

Az asthma bronchiale fenntartó terápiájának gyógyszerei

Inhalációs kortikoszteroidok: hatékony gyulladáscsökkentők, az asthma kezelésének alapját jelentik. Mérséklik a tüneteket, a hiperreaktivitást, javítják a légzésfunkciót és az életminőséget, csökkentik az exacerbációs gyakoriságot és a mortalitást. Az elérhető készítményeket és ekvivalens napi adagjait a 3. táblázat tartalmazza. A pozitív hatások már alacsony dózisok (pl. 400 µg/nap budesonid) mellett kialakulnak, azonban 1200 µg budesonid dózisonak megfelelő napi adag felett további előnyt már nem látunk, de a mellékhatások gyakoribbá válnak, így dóziszemelést helyett ilyenkor hosszú hatású β₂-receptor-agonistával való kombinálás javasolt. Lokális mellékhatásként orális candidiasis, rekedtség, köhögés jelentkezik, ezek előfordulása alkalmazás utáni szájöblítéssel csökkenthető. Kifejezetten magas, törzskönyvezett dózisok esetén sem kell szisztémás mellékhatásokkal számolnunk.

Hosszú hatású β₂-receptor-agonisták (salmeterol, formoterol, vilanterol): monoterápiaként veszélyesek lehetnek asthma-ban, ICS-sel kombinálva javítják a tüneteket, csökkentik a rohamoldó igényt és az exacerbációs gyakoriságot. Számos fix kombináció létezik, melyek javítják a beteg adherenciáját. A formoterolt gyors hatáskezdete rohamoldásra és megelőző kezelésre is alkalmassá teszi. A rendszeres, hosszú távú LABA használat során a receptorok deszenzitizációja miatt részleges tolerancia alakulhat ki.

Hosszú hatású muszkarinreceptor-antagonisták: alkalmazásuk elsősorban súlyos asthma-ban, ICS-LABA kombináció kiegészítéseként jön szóba. Súlyos perzisztáló asthma-ban tiotropium napi egyszeri belégzése javította a légzésfunkciót, csökkentette az exacerbációs gyakoriságot.

Leukotriénreceptor-antagonisták (montelukast, zafirlukast): gyulladáscsökkentő hatásuk elmarad az ICS-től, exacerbáció megelőzésére pedig az ICS+LABA kombinációt jobbnak találták, mint az ICS-LTRA-t, így

adagolásuk olyan esetben javasolt, ahol ICS intolerancia áll fenn, vagy ICS-tartalmú kezeléssel nem érhető el a megfelelő kontroll.

Theophyllin: mérsékelt hörgőtágító és enyhe gyulladáscsökkentő, terápiás indexe előnytelen, így alkalmazását lehetőség szerint kerüljük, az asthma kezelésében másodvonalbeli szerként tartjuk számon (1).

Anti-IgE (omalizumab): allergiás etiológiájú súlyos perzisztáló asthma-ban jelent terápiás lehetőséget, emelkedett össz-IgE-szint esetén. Használata javítja az asthmakontrollt, mérsékli a tüneteket, csökkenti az exacerbációk számát és a szisztémás szteroid igényt.

IL5-gátló kezelés: a mepolizumab és reslizumab specifikus, humanizált monoklonális antitestek, melyek az IL5 kötődését gátolják az eosinophil sejteken. A benralizumab az eosinophil sejtek IL5-receptorához kötődve a sejtek pusztulását okozza. Indikációjuk a nagy dózisú ICS-LABA kezelés mellett is exacerbációkat okozó súlyos asthma, melyet perifériás eosinophilia és 80% alatti FEV₁ kísér (19; 20).

Szisztémás kortikoszteroidok: lökésterápia indokolt lehet súlyos, nem kontrollált asthma-ban, tartós alkalmazásra mindenképpen ICS javasolt. Amennyiben mégis tartós szisztémás kezelés szükséges, azt orálisan, a lehető legalacsonyabb dózissal kell folytatni, így is számos mellékhatással kell számolni (osteoporosis, myopathia, ulcus, diabetes stb.). ODM végzését lökés- és elhúzó kezelés esetén is fel kell ajánlani, valamint kiegészítő osteoporosis profilaxis szükséges.

Allergénspecifikus immunterápia: az asthma fenntartó kezelésében jelentősége elhanyagolható.

Asthma bronchiale rohamoldó terápiája

Gyors hatású β₂-receptor-agonisták (salbutamol, terbutalin): alkalmazásuk szükség esetén javasolt, a növekvő igény a betegségkontroll romlását jelzi, mely esetben a fenntartó terápia módosítása válhat szükségessé. Túlhasználat során tremor, tachycardia jelentkezhet.

Muszkarinreceptor-antagonisták (ipratropium-bromid): hörgőtágító hatása enyhébb, mint a SABA szerké. Akut exacerbációban β₂-receptor-agonistával kombinálva javasolt.

Asthmás beteg gondozása

A diagnózisalkotás és a fenntartó terápia kiválasztása után eleinte 3 havonta, majd 6–12 havonta szükség-

ges a betegeket szakorvosi vizsgálatra visszahívni. Átmenetileg gyakoribb vizitek szükségesek pl. exacerbációt követően, illetve a várandósság során. Minden esetben az aktuális kontrollfok és a rizikótényezők fennállása/hiánya alapján kell dönteni a fenntartó/megelőző kezelés folytatásáról, vagy változtatásáról. Legalább 6 hónapja fennálló tüneti kontroll esetén rizikótényezők hiányában mérlegelhető a terápiás lépcsőn való visszalépés, részleges kontroll, illetve nem kontrollált betegség esetén javasolt a terápia eszkalációja a kontrollált állapot elérése érdekében.

Nem farmakológiai terápiás lehetőségek asthmában

Mozgásterápia: a légzőgyakorlatok és relaxációs tréningek javíthatják az egészségi állapotot, csökkentik a depressziós tüneteket, de az asthmakontrollra nincs jelentős hatásuk. A terheléses tréning javítja a teljesítő-képességet, azonban a nyugalmi légzésfunkciót nem befolyásolja (21, 22).

Klinikai pszichológus: amennyiben tartósan észlelünk problémákat a terápiás adherenciában, fontos az esetleges pszichológiai komorbiditások és mentális zavarok szűrése és kezelése (23).

Influenza vakcináció: évente javasolható, azonban nem védi meg a betegeket az exacerbációtól, és nem javítja a betegségkontrollt.

A fentiekén kívül javasolandó az aktív és passzív dohányzás, a beltéri és szabadterei allergének kerülése, az egészséges táplálkozás, túlsúly esetén a testsúly csökkentése. A terápiás adherencia javítható a kezelési rezsim egyszerűsítésével, részletes írásos betegtájékoztató anyagok, egyéni cselekvési és vészhelyzeti akcióterv készítésével.

Súlyos asthma

Súlyos asthmáról beszélünk, amennyiben az asthma diagnózisa megerősített, a tüneteket rontó esetleges komorbiditások (pl. GERD) is kezelés alatt állnak, és a beteg 4. vagy 5. terápiás lépcső szerinti, megfelelő compliance mellett alkalmazott terápia ellenére is tünetes (ez a fenntartó terápia nagydózisú ICS+LABA rendszeres, megfelelő használatot tartalmaz). Nagyon fontos elkülöníteni a nehezen kezelhető asthmától, amely mögött nem megfelelő terápiás adherencia, perzisztáló provokáló ágens, esetleg fel nem ismert vagy kezeletlen komorbiditás áll. Hazai felmérések szerint a betegek kevesebb, mint 2%-a gondozott súlyos asthmásként.

Súlyos asthma kivizsgálása során meg kell ismételni az általános vizsgálatokat (légzésfunkció, teljestest-pletizmográfia, farmakospirometria) a diagnózis megerősítésére. Szükséges továbbá vérvizsgálat, össz-IgE, alfa-1-antitripszin-szint mérése, valamint allergiás bőrpróba a felmerülő inhalatív allergénekre. Fontos felmérni a környezeti tényezők és az esetleges dohányzás oki szerepét. Képkalkotó vizsgálatokkal kizárható a bronchiectasia, gégészeti vizsgálat krónikus rhinosinusitis, orrpolyposis, allergiás rhinitis, felső légúti szűkület komorbiditási szerepét tudja felmérni. Egyéb, nem légúti társbetegségek irányába is szükséges vizsgálatokat kezdeményezni (pl. GERD, depresszió). Fel kell mérni a beteg terápiás adherenciáját, valamint ellenőrizni a megfelelő inhalációs eszközhasználatot. A fentiek elvégzését követően mondható ki a súlyos asthma diagnózisa.

A kezelés során felmerül nagy dózisú ICS+LABA terápia alkalmazása, akár monokomponensű ICS készítmény hozzáadásával is. Súlyos perzisztáló asthmában az orális kortikoszteroidok is javíthatják a tüne-

3. táblázat: Elérhető készítmények ekvivalens adagjai (Egészségügyi szakmai irányelv, Az asthma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban 2018–2022)

HATÓANYAG	ALACSONY NAPI DÓZIS (µg)	KÖZEPES NAPI DÓZIS (µg)	MAGAS NAPI DÓZIS (µg) ‡
Beclometason-dipropionát CFC (nincs forgalomban)	200–500	>500–1000	>1000–2000
Beclometason-dipropionát HFA és DPI	100–250	>250–500	>500–1000
Budesonid HFA és DPI (kivéve Axahaler)	200–400	>400–800	>800–1600
Budesonid Axahaler	120–240	240–480	>480
Ciclesonid	80–160	>160–320	>320–1280
Fluticason-propionát MDI és DPI (kivéve Axahaler)	100–250	>250–500	>500–1000
Mometason	200	≥400	≥800
Fluticason-furoát	100	100–200	200

‡ A maximális ajánlott dózisok tartós alkalmazása a szisztémás mellékhatások fokozott kockázatával járhat.

teket, azonban kedvezőtlen mellékhatás profiljukkal számolnunk kell. Perennialis allergiás eredetű súlyos asthmában omalizumab bevezetése javasolt. A mepolizumab, reslizumab és benralizumab adása csökkentheti az exacerbációk gyakoriságát, javítja az életminőséget és lehetővé teszi a szisztémás szteroid dózisának csökkentését (2, 24-26).

Irodalom

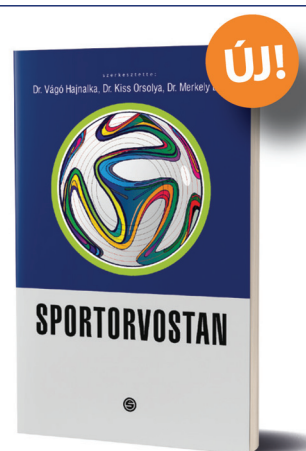
- MAGYAR KÖZLÖNY. 2019. évi 222. szám
- Global Initiative for Asthma (GINA) 2018-2020
- Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyért Felelős Államtitkárság. Egészségügyi szakmai irányelv - Az asthma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban (00819 irányelv; 2018-2022).
- Korányi Bulletin 2017; elérés: www.koranyi.hu
- Tamási L, et al. Az asthma kezelése felnőttkorban 2016. Medicina Thoracalis. 2016; 69:327-42.
- Miller MR, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26:319-38.
- Graham BL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200:e70-e88
- Pellegrino L, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26:948-68.
- Coates AL, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J. 2017; 49(5):pii: 1601526
- ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Apr 15; 171(8):912-30.
- Dweik RA, et al. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184(5):602-15.
- Horváth I, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. Eur Respir J. 2017;49(4).
- Ahlstedt S, et al. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. Prim Care Respir J 2006;15:228-36
- Reddel HK, et al. Az official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180:59-99.
- Taylor DR, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J. 2008; 32:545-54.
- Aroni R, et al. Enhancing validity: what counts as an asthma attack? J Asthma. 2004; 41:729-37.
- Laube BL, et al. European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011; 37(6):1308-31.
- Müller V, et al. Az eltérő inhalációs eszközökből adagolt azonos hatóanyagú készítmények közötti különbségek. Medicina Thoracalis. 2012; 65(5):329-35.
- Fasenra (benralizumab) Summary of Product Characteristics. European Medicine Agency, 2017.
- Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 21; 9:CD010834
- Thomas M, McKinley RK, Mellor S, et al. Breathing exercises for asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2009; 64:55-61.
- Cochrane LM, Clark CJ. Benefits and problems of a physical training programme for asthmatic patients. Thorax. 1990; 45:345-51.
- Urrutia I, et al. Impact of anxiety and depression on disease control and quality of life in asthma patients. J Asthma. 2012; 49(2):201-8.
- Csoma Zs, et al. A súlyos asthma hazai előfordulása és klinikai fenotipizálása. Med Thor. 2011; 64:299-311.
- Csoma Zs. Súlyos asthma definíciója, diagnózisa és kezelése Medicina Thoracalis. 2017; 70(1):2-24.
- Tamási L, et al. A felnőtt súlyos asthmás betegek ellátásának gyakorlatszempontról összefoglalója Magyarországon. Medicina Thoracalis. 2017; 70(4)

Dr. Kiss Orsolya, Dr. Merkely Béla, Dr. Vágó Hajnalka (szerk.) SPORTORVOSTAN

TUDOMÁNYOS, MULTIDISZCIPLINÁRIS ALAPOKON
NYUGVÓ SPORTORVOSLÁS TÖMÖR KÉZIKÖNYVE.

Oldalszám: 196 oldal ■ Ára: 3400 Ft

„Ajánlom ezt a könyvet Benedek Tibor háromszoros olimpiai bajnok, Európa- és világbajnok vízilabdázó és edző emlékének, akivel megtiszteltetés volt együtt dolgozni. Küzdeni tudása, akaratereje, tisztessége, embersége, azaz egész élete legyen példa mindannyiunk számára!” Prof. Dr. Merkely Béla



www.semmelweisiskiado.hu

COPD: újdonságok a terápia választásában

Novel therapeutic strategies in COPD

Csoma Balázs, Lázár Zsófia

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika

E-levél: lazar.zsofia@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésének alapja az inhalációs hörgőtágító terápia, amely inhalációs kortikoszteroid (ICS) hatóanyaggal kombinálható. A legújabb nemzetközi ajánlás iránymutatást ad a kezdeti inhalációs terápia megválasztásában és a későbbi terápiamódosításhoz is, valamint bevezette a vér eosinophil szám meghatározását, mint az ICS válaszkészség markerét. Az elmúlt években váltak elérhetővé a fix dózisu, hármas kombinációjú inhalációs készítmények, amelyek egy eszközben az ICS mellett, hosszú hatású beta2-mimetikumot és antikolinerg szert tartalmaznak. Az úgynevezett tripla készítmények szelektált betegcsoportban csökkentik az exacerbációk számát és javíthatják a mortalitást is. A COPD exacerbációk kezelése során új markerek (vér eosinophil arány, szérum C-reaktív protein és prokalcitonin) segíthetik a szisztémás szteroid- és antibiotikumok kezelés megválasztását, hogy a megfelelő klinikai hatás mellett a mellékhatásokat mérsékeljük.

KULCSSZAVAK légúti gyulladás, kortikoszteroid, eosinophil, inhalációs kezelés

SUMMARY Inhaled bronchodilator therapy, which can be combined with inhaled corticosteroids (ICS), is fundamental for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Current guidelines give instructions for the initial inhaled therapy and for the treatment during follow-up visits when adjustment can be needed. The blood eosinophil count has also been introduced as a biomarker of ICS response. Triple inhaled therapy has been available in recent years, which contains an ICS plus a beta2-agonist and a muscarinic antagonist in a single inhaler. It has been shown to reduce the number of COPD exacerbations in a selected group of patients and it might also improve mortality. Novel biomarkers (blood eosinophil ratio, serum C-reactive protein and procalcitonin) can aid the choice of systemic steroid and antibiotic treatment during COPD exacerbations to ensure clinical effect and reduce side effects.

KEY WORDS airway inflammation, corticosteroid, eosinophil, inhaled therapy

Bevezetés

A COPD gyakori, megelőzhető és kezelhető betegség, melyet légúti tünetek és légúti obstrukció jellemez (1). A betegség kialakulásában a belégzett irritáns ga-

zok, hazánkban elsősorban a dohányfüst, okozta légúti és az alveolaris gyulladás döntő szerepet játszik. A dohányfüst kemotaktikus ingerként hat a légutakban, és elsősorban a macrophagok és neutrophil granulocyták felszaporodását idézi elő, de a betegek egy kis csoportjában az eosinophil granulocyták száma is megemelkedik a légutakban. Állapotromlás, exacerbáció esetén a légúti gyulladás fokozódik, és a fellépő akut légzési elégtelenség miatt az exacerbációkhoz társuló mortalitása magas, de ezek az események a betegek életminőségét és a COPD prognózisát is rontják. Ennek tükrében a COPD kezelésének fő céljai a légúti tünetek javítása és az exacerbációk megelőzése, kialakulásuk kockázatának mérséklése.

Rövidítések

CAT	COPD Assessment Test
COPDAE	COPD akut exacerbáció
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
FEV ₁	kilélegzett másodperc térfogat
FVC	erőltetett (forszírozott) vitálkapacitás
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Disease
ICS	inhalációs kortikoszteroid
LABA	hosszú hatású beta2-agonista
LAMA	hosszú hatású muszkarinerg antagonist
mMRC	modified Medical Research Council Dyspnoe Scale
PCT	prokalcitonin
SABA:	rövid hatású béta2-receptor-agonista
SAMA	rövid hatású muszkarinerg antagonist

Újdonságok az inhalációs terápiában

Az inhalációs kezelés ajánlásai stabil COPD-ben

Az inhalációs kezelés alapja a beteg számára megfelelő inhalációs eszköz kiválasztása, amelyet a beteg helyesen tud használni, hiszen így biztosítható, hogy az előírt gyógyszer megfelelő mennyiségben eléri a légutakat, és ott hatást tud kifejteni. A betegoktatás és az inhalációs eszköz használatának rendszeres revíziója a hatásos inhalációs terápia eléréséhez kiemelt jelentőséggel bír (2).

A COPD kezelésének nemzetközi irányelve, a Global Initiative for Chronic Obstructive Disease (GOLD), 2019-ben vezette be az inhalációs kezelésre vonatkozó kettős javaslatot: egy kezdeti sémát, amely a diagnóziskor megkezdett farmakoterápiára vonatkozik, és egy, a terápiamódosításra vonatkozó ajánlást, amely a betegek klinikai követése és gondozás során lép érvénybe (1).

A kezdeti inhalációs terápia kiválasztásakor szükséges a betegek tüneteinek és jövőbeni exacerbációs rizikójának felmérése (1. táblázat). A tünetek kvantifikálására két teszt szolgál: az összetett tüneteket felmérő COPD Assessment Test (pontszám: 0–40) és a dyspnoé mérő a modified Medical Research Council Dyspnoe Scale (pontszám: 0-4). Az exacerbáció felmérése során az elmúlt 12 hónapban bekövetkező közepesen súlyos (szisztémás antibiotikus és/vagy szteroidkezelés igénylő), valamint a súlyos, hospitalizációt igénylő eseményeket kell dokumentálni, hiszen a jövőbeni relapsusok legjobb prediktorai a múltbéli események (3). A tünetek és az exacerbációs történet alapján a betegeket A, B, C vagy D csoportba soroljuk, amelyekhez megfelelő inhalációs terápiaajánlás is párosul.

A beteg gondozása során szükségessé válhat az inhalációs terápia módosítása amennyiben a tünetek súlyosbodnak vagy exacerbációk jelennek meg (1. ábra). Ha mindkét paraméter súlyosbodik, a terápiát az exacerbáció dominálta fenotípusra vonatkozó ajánlás alapján kell módosítani. A per os gyulladáscsökkentő roflumilast és az immunmoduláns hatással bíró azithromycin indikálása a maximális inhalációs kezelés mellett is jelentkező exacerbációk esetén jön szóba. Fontos kiemelni, hogy a GOLD irányelv 2019-ben publikált módosítása elsősorban az inhalációs kortikoszteroidok bevezetéséhez vagy leépítéséhez szolgált új iránymutatással, amely a vér eosinophilszámot, mint biomarkert építette be az algoritmusba. A terápia leépítése a klinikai hatás elmaradása, mellékhatások megjelenése, illetve a tünetek megszűnése esetén jön szóba a beteg szoros követése mellett.

Az inhalációs szerek farmakológiai csoportjai az ajánlások és új vizsgálati eredmények tükrében

Hörgőtágítók

A COPD inhalációs kezelésének alapját évtizedek óta a hörgőtágítók képezik, melyek a betegek számos tüneteit, így többek között a dyspnoét, a csökkent terhelhetőséget, a köpetürítést mérséklék. A rövid hatású béta2-receptor-mimetikumok (SABA) és a rövid hatású antikolinerg szerek (SAMA) javítják a kilégzési másodperctérfogatot (FEV₁) és mérséklék a tüneteket. A hosszú hatású béta2-receptor-mimetikumok (LABA) és a hosszú hatású antikolinerg szerek (LAMA) ezen kívül javítják az életminőséget és csökkentik az exacerbációk számát. A LAMA exacerbációt és hospitalizációt mér-

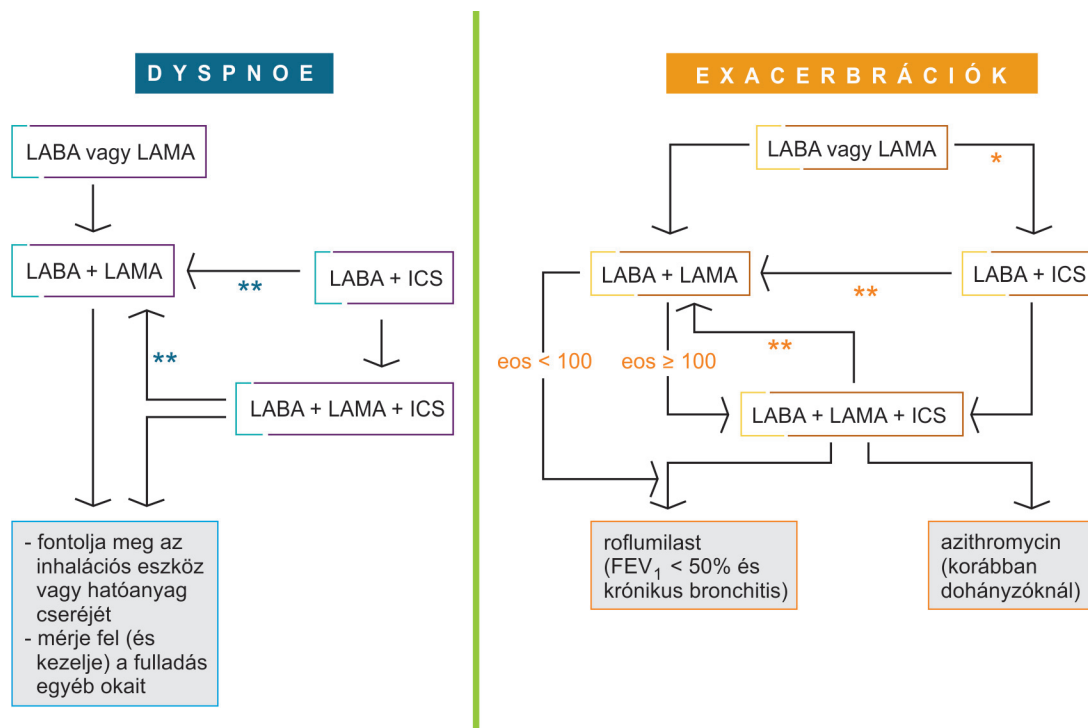
1. táblázat. Kezdeti inhalációs terápia COPD-ben

CSOPORT		TÜNETI PONTSZÁMOK	EXACERBÁCIÓ AZ ELMÚLT ÉVBEN	JAVASOLT KEZELÉS
A	kevés tünet, alacsony exacerbációs rizikó	mMRC 0-1 CAT <10	0 vagy 1 középsúlyos	hörgőtágító
B	több tünet, alacsony exacerbációs rizikó	mMRC ≥2 CAT ≥10	0 vagy 1 középsúlyos	hosszú hatású hörgőtágító
C	kevés tünet, magas exacerbációs rizikó	mMRC 0-1 CAT <10	≥2 középsúlyos vagy ≥1 súlyos	LAMA
D	több tünet, magas exacerbációs rizikó	mMRC ≥2 CAT ≥10	≥2 középsúlyos vagy ≥1 súlyos	LAMA LABA + LAMA* ICS + LABA**

* tünetes beteg (pl. CAT >20) esetén megfontolandó kezdő terápia

**magas vér eosinophil szám (>300/μl) esetén megfontolandó kezdő terápia

mMRC: modified Medical Research Council Dyspnoe Scale, CAT: COPD Assessment Test, LAMA: hosszú hatású muszkarinerg antagonist, LABA: hosszú hatású béta2-receptor-agonista, ICS: inhalációs kortikoszteroid



* Fontolja meg ezt a lépést, ha eos ≥ 300 vagy eos ≥ 100 és ≥ 2 középsúlyos exacerbáció vagy 1 hospitalizáció

** Pneumonia vagy nem megfelelő indikáció vagy ICS-re adott válasz hiánya esetén fontolja meg az ICS lépéseit vagy hatóanyagváltást

1. ábra: A terápia módosítása stabil COPD-ben a dyspnoe és exacerbáció dominálta fenotípusban. LAMA: hosszú hatású muszkarinerg antagonist, LABA: hosszú hatású béta2-receptor-agonista, ICS: inhalációs kortikoszteroid, FEV₁: kilélegzett másodperc térfogat

séklő hatása nagyobb, mint a LABA esetén. A LAMA + LABA kombináció a monoterápiához képest tovább mérsékli a tüneteket, javítja a FEV₁-et és csökkenti az exacerbációk számát.

Ennek tükrében a stabil COPD-s beteg kezdeti kezelése az A csoportban bármilyen hörgőtágítóval történhet, míg a tünetesebb B csoportban javasolt a hosszú hatású szerek bevezetése. A C csoportban az exa-

cerbációt megelőző hatása miatt indokolt a LAMA alkalmazása. A D csoportban mono-LAMA vagy magas tüneti pontszám esetén LAMA + LABA alkalmazása jön szóba (1. táblázat).

Amennyiben a dyspnoe továbbra is fennáll (dyspnoe dominálta fenotípus) egy komponensű hosszú hatású hörgőtágító kezelés mellett, úgy a LABA + LAMA kombinációs kezelés javasolható, illetve

2. táblázat. A leggyakrabban alkalmazott inhalációs szerek hatóanyag csoportonként

RÖVID HATÁSÚ HÖRGŐTÁGÍTÓK	SABA: salbutamol, fenoterol	SAMA: ipratropium
HOSSZÚ HATÁSÚ HÖRGŐTÁGÍTÓK	LABA: formoterol, szalmeterol, olodaterol, indakaterol	LAMA: tiotropium, umeclidinum, glicopirronium
LABA + ICS	formoterol + budeszoid, formoterol + beclometazon, szalmeterol + flutikazon, vilanterol + flutikazon furoát	
LABA + LAMA	tiotropium + olodaterol, umeclidinum + vilanterol, aklidinium + formoterol, glicopirronium + formoterol, glicopirronium + indacaterol	
LABA + LAMA + ICS	flutikazon + umeclidinum + vilanterol beclometazon + formoterol + glicopirronium	

SAMA: rövid hatású muszkarinerg antagonist, SABA: rövid hatású béta2-receptor-agonista, LAMA: hosszú hatású muszkarinerg antagonist, LABA: hosszú hatású béta2-receptor-agonista, ICS: inhalációs kortikoszteroid

LABA + ICS kezdeti kezelés esetén a LAMA hozzáadása is mérlegelendő. Ha a betegnél az exacerbációk dominálnak, akkor is érdemes a mono-LABA vagy mono-LAMA helyett kombinációs kezelésre váltani, amennyiben a vér eosinophil szám alacsony ($<100/\mu\text{l}$), vagy a fenntartó ICS + LABA kezelést LAMA hatóanyaggal kiegészíteni (1. ábra). A klinikai gyakorlatban leggyakrabban használt inhalációs szereket a 2. táblázat foglalja össze.

Inhalációs kortikoszteroid

Az inhalációs kortikoszteroid (ICS) alkalmazása COPD-ben csak LABA kombinációval történhet, mely így számos légúti hatást fejt ki, többek között a proteáz-antiproteáz egyensúly javítása, kehelysejt- hyperplasia mérséklése, mukociliáris diszfunkció javítása és a légúti gyulladás visszaszorítása (4). Utóbbi esetén az ICS eosinophil gyulladásra gyakorolt hatása ismert, de a COPD-re jellemző neutrophil granulocyták és macrophagok által dominált folyamatokat már kevésbé képes befolyásolni. Ugyanakkor számos vizsgálat bizonyította, hogy a budesonid és flutikazon hatóanyagú ICS kezelés mellett a COPD-s betegek esetén nő a súlyos pneumonia kialakulásának kockázata (5-7). Ezért az elmúlt években a vér eosinophil sejtszám, mint az ICS válaszkészség könnyen mérhető biomarkere, került vizsgálatok középpontjába. Az eddig eredmények alapján a 300 eosinophil sejt/ μl érték feletti eredmény az ICS exacerbációt csökkentő hatását prediktálja, míg 100 sejt/ μl alatti érték esetén az ICS kezeléstől kedvező klinikai hatás nem várható (8). Fontos megjegyezni, hogy a vér eosinophil szám variabilitásával egyéven belül is számolni kell, különösen a magasabb vérszintek esetén. Az ICS hatás prediktálása szempontjából az eosinophil szám egy kontinuumnak tekinthető, ahol a magasabb értékek arányosan kedvezőbb ICS hatást vetítenek elő. A 2020-ban publikált GOLD irányelv hasznos segítséget nyújt a klinikusok számára az ICS terápia bevezetését illetően (3. táblázat).

A stabil COPD kezdeti farmakoterápiájában az ICS + LABA kezelés a >300 eosinophil sejt/ μl eredmény felett már megfontolandó a D betegcsoportban (1. táblázat). A beteg gondozása során az ICS kezelés bevezetését csak az exacerbáció dominálta fenotípusban javasolt, ha a dyspnoe a vezető tünet, akkor nem. Abban az esetben érdemes ICS-sel a terápiát kiegészíteni, ha a beteg hosszú hatású hörgőtágító kezelésben részesült és a vér eosinophil szám $\geq 300/\mu\text{l}$ vagy $\geq 100/\mu\text{l}$ és az elmúlt 12 hónapban exacerbáción átesett (1 hospitalizáció vagy legalább 2 közepesen súlyos relapszus). Ha a beteg LABA + LAMA kezdeti kezelést kapott és exacerbációk jelentkeznek, akkor $\geq 100/\mu\text{l}$ eosinophil szám esetén az ICS hozzáadása mérlegelhető.

A tripla terápia (LABA + LAMA + ICS) előnyei

Az elmúlt években már elérhetőek olyan kombinációs készítmények, amelyek egy inhalációs eszközből egyszeri használat során három különböző hatóanyagot (LABA + LAMA + ICS) képesek fix dózisban a tüdőbe juttatni, így növelve a betegek inhalációs kezeléssel szembeni compliance-ét és maximalizálva az inhalációs terápiát.

A tripla terápia a tiotropiumhoz (LAMA) képest csökkentette a középsúlyos és súlyos exacerbációk számát és javította a FEV₁-értéket a tünetes, gyakran exacerbáló, $<50\%$ FEV₁-et mutató betegcsoportban (9). Ugyanebben az alcsoportban a LABA + LAMA és LABA + ICS kombinációval szemben a fix dózisú tripla kezelése mérsékelte a középsúlyos és súlyos exacerbációk számát (10, 11).

A COPD kezelésének célja a mortalitás csökkentése is, amelyet eddig egyik inhalációs kezelési sémával sem tudtunk elérni. A tripla kezelés viszont 42% -kal csökkentette az ösztörtalítást a LABA + LAMA kezeléshez képest (11). Egy poolozott elemzés arra mutatott rá, hogy a gyakran exacerbáló, $<50\%$ FEV₁-et mutató COPD-s betegek esetén a tripla terápia az ICS-t nem tartalmazó inhalációs kezelésekkal szemben tendenció-

3. táblázat: Az ICS kezelés indikálása során mérlegelendő tényezők

JAVASOLT A KEZELÉS	MEGFONTOLANDÓ A KEZELÉS	NEM JAVASOLT A KEZELÉS
exacerbáció miatti hospitalizáció(k) a kórtörténetben	2 középsúlyos exacerbáció évente	visszatérő pneumóniák
≥ 2 középsúlyos exacerbáció évente	$100-300/\mu\text{l}$ vér eosinophilszám	$<100/\mu\text{l}$ vér eosinophilszám
$>300/\mu\text{l}$ vér eosinophilszám		Mycobacterium-infekció a kórtörténetben
együttesen fennálló asthma bronchiale		

zusan csökkentette a mortalitást, míg a cardiovascularis halálozást szignifikánsan mérsékelte (12). Fontos azonban tudni, hogy egyik vizsgálatnak sem volt a mortalitás elsődleges végpontja, ezért jövőbeni célzott vizsgálatoknak is bizonyítaniuk kell a tripla terápia mortalitásra kifejtett kedvező hatását.

A COPD-exacerbáció klinikai jelentősége és kezelése

COPD akut exacerbációnak (COPDAE) nevezzük a COPD-vel összefüggő légúti tünetek akut súlyosbodását, ami kiegészítő kezelést tesz szükségessé (1). Ezen események kiemelten fontosak a betegség lefolyása szempontjából, ugyanis gyorsítják a progressziót, csökkentik a légzésfunkciós értékeket, és a COPD-hez társuló mortalitás fő okainak tekinthetők (13, 14). Az exacerbációkat a legtöbbször légúti fertőzések váltják ki, de szintén gyakori kórok a légszennyezés, ezen belül is a nitrogén- és kén-dioxid, valamint ózon és szállópor inhalációja (15). Enyhe exacerbációnak számít az, aminek a tüneteit rövid hatású hörgőtágítókkal uralni lehet, közepesen súlyosnak, ha a hörgőtágítók mellé antibiotikum és/vagy szisztémás szteroid is szükséges, és súlyosnak, ha a beteg kórházi felvételre vagy sürgősségi ellátásra szorul (1).

A COPDAE tüneti kezelésére az inhalációs rövid hatású béta₂-receptor-agonisták muszkarinreceptor-antagonistákkal vagy anélkül a választandó gyógyszerek (1). Szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával AE alatt csökkennek a panaszok, megrövidül a kórházi tartózkodás hossza, mérséklődik a hypoxaemia, csökken a légúti áramláskorlátozottság, és a használatával megelőzhető a korai relapszus (16). A szteroid terápia azonban maximum 5 napon át javasolt naponta 40 mg prednizolon vagy ennek megfelelő methylprednizolon formájában, ennél hosszabb kezelés során ugyanis nő a pneumonia rizikója és a mortalitás is (17). Antibiotikumok adása bakteriális eredetű AE alatt csökkenti a halálozást, a terápiás sikertelenséget és a köpet purulenciát is (18). Az antibiotikumterápia akkor indikált, ha a 3 ún. Winnipeg-kritériumból (dyspnoe, fokozott köpet purulencia és köpet mennyiség) legalább 2 teljesül, és ezek közül egy-egyik a köpet purulencia; vagy ha mechanikus légzéstámogatást igényel a beteg (19).

Az eosinophil típusú exacerbációk jellemzői

Saját kutatásaink és a nemzetközi irodalmi adatok is azt mutatják (20), hogy a COPDAE miatti hospitalizált betegek mintegy egynegyede az emittálást követő 30 napon újbóli kórházi kezelést igényel, esetükben az alkalmazott terápia sikertelenségéről beszélünk. Ennek magyarázata, hogy a COPDAE biológiai hátterének sok részlete még nem ismert, a terápiaválasztást segítő markerek nem állnak rendelkezésünkre.

A légúti gyulladás jobb megismerését szolgálja a betegek köpetének vizsgálata. Az exacerbációkat a köpet gyulladásos profilja alapján 4 alcsoportra oszthatjuk fel: virális, bakteriális, eosinophil és pauci-inflammatorikus (21). Az eosinophil granulocyták a természetes immunrendszer sejtjei, a tüdőben kifejtett szerepük nem teljesen tisztázott. Állatkísérletek alapján részt vesznek a baktériumokkal és vírusokkal szembeni védekezésben, a sejt felszínükön expresszált Toll-like receptorokkal felismerik a patogén ágenseket, erősítik a humorális immunválaszt a B-sejtek stimulálásával, és a TH1-TH2-sejtek közti egyensúly szabályzásában is részt vesznek interleukin (IL)-4, -5 és -13 szekréciónal és antigénprezentáló képességükkel (22-25). Ezen sokrétű feladat közül nem mindet tölti be egyszerre az eosinophil sejt, valószínű, hogy több fenotípusú eosinophil granulocytá létezik, és ezeknek egy speciális, regulátoros fajtája található a tüdőben (26). Az eosinophil granulocyták biológiai szerepére utal COPD-ben, hogy az anti-IL-5 kezelés eosinophil típusú COPD-s betegek esetén (vér eosinophil >150/μl) csökkentette a közepes és súlyos exacerbációk számát (27).

A légúti eosinophiliának (>3% eosinophil sejt a köpetben a gyulladásos sejtek arányában) megbízható markere (90%-os szenzitivitás, 60%-os specificitás) a perifériás vérben 2% fölötti eosinophil granulocytá arány (21).

A COPDAE mintegy 25–40%-a tartozik az eosinophil típusú események közé (28, 29), saját beteganyagunkban ez 30%-nak adódott. Az eosinophil típusú akut exacerbáció jobban reagál szisztémás kortikoszteroid kezelésre, rövidebb hospitalizációs idővel és alacsonyabb korai terápiás sikertelenséggel jár, mint a nem eosinophil típusú relapszusok (20, 30, 31). Saját vizsgálatunk alapján az eosinophil típusú exacerbációk során alacsonyabb a felvételi C-reaktív protein (CRP) érték és enyhébb a légúti áramlási korlátozottság mértéke (magasabb a FEV₁/FVC), mint <2% vér eosinophiliával bíró betegek esetén (32). Mi nem talál-

tunk különbséget a hospitalizáció hosszában és a terápiás sikertelenségben az eosinophil pozitív és negatív csoport között (32).

Az exacerbáció alatti emelkedett eosinophil sejtarány összefüggése az újbóli exacerbációkkal azonban nem tisztázott, ellentmondó eredmények születtek a témában (20, 31, 33). *Bafadhel és mtsai* nem találtak különbséget az eosinophil-pozitív és eosinophil-negatív exacerbáció miatt hospitalizált csoportok között az újbóli COPDAE miatti hospitalizációig eltelt időben és a következő 12 hónap alatt bekövetkezett súlyos relapszusok számában (28), míg *Couillard és mtsai* az eosinophil-pozitív csoportban korábban bekövetkezett újbóli exacerbációt írtak le magasabb relapszusrizikóval (29). Saját vizsgálatunkban COPDAE miatt hospitalizált betegeket követtünk az első közepesen súlyos vagy súlyos újbóli relapszusig; az eosinophil fenotípus nem mutatott korábbi relapszushajlamot.

A terápiás döntést segítő egyéb markerek exacerbáció alatt

Az antibiotikus terápia bakteriális eredetű COPDAE alatt csökkenti a rövid távú mortalitást, a terápiás sikertelenség arányát és a köpetpurulenciát (18). Korábban csak a köpet purulenciát és tenyésztést használták a bakteriális fertőzés igazolására, de sokszor a tenyésztés nem kivitelezhető vagy túl sok időt venne igénybe. Ezért számos tanulmány vizsgálta más marker lehetséges szerepét a légúti fertőzés jelzésében. *Prins és mtsai* egy randomizált klinikai vizsgálat során a betegeket 2 csoportra osztották, az egyik csoportban 50 mg/l CRP-szint fölött adtak antibiotikumot a betegeknek, a másik csoportban pedig a fentebb leírt tüneti beosztás szerint. Azt találták, hogy CRP-szint alapján szignifikánsan kevesebben kaptak antibiotikumot, azonban egyik mért kimenetel sem különbözött a csoportok között. Tehát a következtetésük alapján a CRP-t biomarkerként használva kevesebb antibiotikum-felhasználás mellett nem rosszabbak a klinikai eredmények (34). Másik ígéretes biomarkerként tekintenek manapság a procalcitoninra (PCT), aminek a szintje csak bakteriális fertőzésben emelkedik meg, vírusos fertőzés esetén nem. Nagy hátránya, hogy drága a vizsgálat, én nem elérhető széleskörűen. Egy manchesteri kutatócsoport által végzett metaanalízis tanulsága szerint csökkenthető az antibiotikum-használat, ha a PCT-érték alapján adjuk, és nem romlanak a kimenetek. Habár a tanulmány bizonyíték szintje közepes vagy alacsony a mód-

szertani korlátozottságok és az alacsony elemszám miatt (35).

Összefoglalás

A COPD inhalációs kezelési stratégiája az elmúlt években lényegesen megváltozott. A diagnóziskor javasolt terápia mellett új kezelési iránymutatást javasoltak a gondozás során, amikor a betegek tüneti és exacerbációs terhe alapján a terápia eszkalációja, illetve de-eszkalációja jön szóba. A kezelési elv részben biomarker alapúvá vált, a vér eosinophilszám az ICS kezelés elkezdését és leépítését is meghatározza. A új típusú tripla készítmények exacerbációt és mortalitást mérséklő hatása csak egy szelektált (tünetes, súlyos légúti obstrukció, gyakran exacerbáló) betegcsoportra jellemző. Az eosinophil típusú COPD-exacerbációk a szisztémás szteroidkezelés indikációi lehetnek, de hatásuk a betegség hosszú távú lefolyására kérdéses.

Irodalom

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD: Global strategy for the diagnosis mapocopdr. Available from: <https://goldcopd.org/>.
2. Müller V, Horváth G, Tamási L, Eszes N, Bohács A, Vincze K, et al. Obstruktív tüdőbetegségekben alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein. *Med Thor.* 2015; 68(1):6-12.
3. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010; 363(12): 1128-38.
4. Cazzola M, Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting beta 2-agonists and corticosteroids in stable COPD. *Chest.* 2004; 126(1):220-37.
5. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68(11):1029-36.
6. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, Ballester M, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020.
7. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(3):CD010115.
8. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(2):117-26.
9. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10082):1919-29.

10. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1076-84.
11. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018; 378(18):1671-80.
12. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2018; 52(6).
13. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57:847-52.
14. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60(11):925-31.
15. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007; 370(9589):786-96.
16. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(25): 1941-7.
17. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, Sorensen R, Rasmussen CM, Jensen CB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res*. 2019; 6(1):e000407.
18. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD004403.
19. Kollégium EEMES. Egészségügyi szakmai irányelv – A krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról 2017 Available from: <https://kollegium.aek.hu/Download/Download/2253>.
20. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, Daniels JM, van der Valk P, School M, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2017; 131:118-24.
21. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(6):662-71.
22. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med*. 2017; 5(9): 747-59.
23. Linch SN, Kelly AM, Danielson ET, Pero R, Lee JJ, Gold JA. Mouse eosinophils possess potent antibacterial properties in vivo. *Infect Immun*. 2009; 77(11):4976-82.
24. Wong CK, Cheung PF, Ip WK, Lam CW. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37(1):85-96.
25. Spencer LA, Weller PF. Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights. *Immunol Cell Biol*. 2010; 88(3):250-6.
26. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirottin D, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016; 126(9):3279-95.
27. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(17): 1613-29.
28. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JE, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest*. 2016; 150(2):320-8.
29. Couillard S, Larivee P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest*. 2017; 151(2):366-73.
30. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(1):48-55.
31. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J*. 2014; 44(3):789-91.
32. Lázár Z, Csoma B, Barth S, Losonczy G. PenumoUpdate Conference 2018; Budapest. COPD exacerbation with increased blood eosinophil percentage is associated with less systemic inflammation and better lung function improvement – a tertiary centre experience [conference abstract].
33. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tine M, Torrecilla N, et al. Blood Eosinophilia Neither Reflects Tissue Eosinophils nor Worsens Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(9):1216-9.
34. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, School M, Daniels JMA, van der Werf TS, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J*. 2019; 53(5).
35. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2017; 26(143).



Boros Károlyné (szerk.) ÁPOLÓI HIVATÁS A XXI. SZÁZADBAN

A Semmelweis Kiadó a Magyar Ápolási Egyesület Zala Megyei Szervezetének megbízásából elkészítette az *Ápolói hivatás XXI. században* című könyvét. Megköszönve az ápolók áldozatos munkáját – ingyenesen teszi közzé a könyvvé fűzött pályamunkákat elektronikus formában.

1 gyógyszer, három indikáció¹ 4 nagy vizsgálat - 1990 ofev-vel kezelt beteg¹

IPF

SSc-ILD

PF-ILD

- AzILD/ IPF korai felismerése kulcsfontosságú, mert a kórkép nem gyógyítható, de a progresszió lassítható^{1,2}
- SSc-ILD az egyik leggyakoribb szervi manifesztáció szisztémás szklerózisban, és az egyik vezető halálok ezeknél a betegeknél³
- PF-ILD - egy felmérés alapján⁴ azILD-s betegek 18-32% -ánál áll fenn a progresszív fibrotizáló fenotípus kialakulásának kockázata⁴

Az alkalmazási előírás a QR kódon keresztül érhető el. Az alkalmazási előírás dátuma: 2020.09.14.



A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Boehringer Ingelheim International GmbH. A forgalomba hozatali engedély számai: EU/1/14/979/001-004. Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ). TB támogatás mértéke az IPF esetében Eü 100%. SSc-ILD indikáció jelenleg nem támogatott. Az alkalmazási előírás dátuma: 2020.09.14.

Eü 100 BNO J84 - az arra kijelölt centrumokban. Magyar Közlöny 2017. évi 78. szám 7986 oldal 11-es pont.
<http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK17078.pdf>

A termékek árával kapcsolatban a változásokat a http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatás/egeszsegugyi_vallalkozásoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html honlapon tudja követni.
Használat előtt kérjük, olvassa el figyelmesen a részletes alkalmazási előírást!

Irodalmak:

1) OFEV alkalmazási előírás 2020.07.13 2) Avouac et al. Ann Rheum Dis 2011;70:476-81. 3) Steen & Medsger. Ann Rheum Dis 2007;66:940-4. 4) Wijsenbeek MS, Kreuter M, Olson A, et al Curr Med Res Opin. 2019;35(11):2015-2024

Készítmény megnevezése	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár (Ft)	TB támogatás mértéke	Vonatkozó indikációs pont	Beteg által fizetendő ár (Ft)
OFEV 150mg 60x	708 417	Eü 100 (J84)	62	300
OFEV 100mg 60x	472 625	Eü 100 (J84)	62	300

Orvosi információ: medinfo.hu@boehringer-ingelheim.com



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim
RCV GmbH & Co. KG Magyarországi Fióktelepe
1095 Budapest, Lechner Ö. fasor 10.
Tel.: 1 299-8900; Fax: 1 299-8901
www.boehringer-ingelheim.hu

Az interstitialis tüdőbetegségek diagnosztikája és az idiopathiás tüdőfibrosis kezelése felnőttekben

Diagnostic approach of interstitial lung diseases and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in adults

Kolonics-Farkas Abigél, Müller Veronika

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

E-levél: muller.veronika@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az interstitialis tüdőbetegségek (ILD) közé változatos kórképek tartoznak. Közös jellemzőjük a celluláris infiltráció és/vagy extracelluláris mátrix depozíciója a terminalis bronchiolustól distalis (acinaris) tüdőterületeken. A betegségeket általában a tüdő kötőszövetes vázának, interstitiumának diffúz gyulladása, hegesedése jellemzi. A károsodás az alveoláris epitéliumban vagy a kapillárisok endothelrétegében kezdődik és általában az intersticiumban (epithelialis és endothelialis bazális membrán közötti tér) kóros elváltozásához vezet. A tüdőparenchyma gyulladása (alveolitis) fibrosishoz és a tüdőparenchyma irreverzibilis károsodásához vezet. Ma legalább 150, többségében ismeretlen etiológiájú kórkép sorolható azILD-k csoportjába, melyek klinikai megjelenésében vannak azonosságok. A betegségcsoport elnevezése nem mindig nem teljesen egységes, a kórképek csoportosítása hasonlóképpen ellentmondásos.

KULCSSZAVAK ILD, fibrosis, tüdőparenchyma, alveolitis

SUMMARY Interstitial lung diseases (ILDs) include a variety of lung disorders. Common feature includes cellular infiltration and/or matrix deposition in the pulmonary acinus. The damage begins most often in the alveolar epithelium and/or endothelial layer of the capillaries, and usually leads to pathological changes in the interstitium (the space between the epithelial and endothelial basal membrane). The damage related inflammation of the lung parenchyma alveolitis might leads to the fibrosis and the irreversible damage of the lung parenchyma. Nowadays more than 150 diseases, mostly of unknown etiology, can be classified as ILD. Additionally, the nomenclature of the disease group remains inconsistent and the classification of the diseases is similarly controversial.

KEY WORDS ILD, fibrosis, lung parenchyma, alveolitis

Epidemiológia

AzILD-k pontos prevalenciája nem ismert, becslések szerint 7–34 ‰, vagyis Magyarországon 700–3400 ember lehet érintett. A különbözőILD-k előfordulása férfiaknál 10–20/100 000, nőknél

7–13/100 000 körülire tehető (1). Az elmúlt évtizedek alacsony terápiás sikerű kezelési lehetőségei miatt a progresszív kórformák kifejezetten rossz prognózissal párosultak. AzILD-k mortalitása meghaladhatja a 2,5/10 000 értéket (2). Az utóbbi évek diagnosztikus és terápiás lehetőségeinek javulása nagyobb figyelmet for-

Rövidítések

6MWT six-minute walk test (6 perces séta vizsgálat)
AIP akut interstitialis pneumonia
ATS American Thoracic Society
BAL bronchoalveolaris lavage
CO szén-monoxid
COP cryptogenic organizing pneumonia (kriptogén organizáló pneumonia)
CTD connective tissue disease, kötőszöveti betegség
DIP desquamativ interstitialis pneumonia
DLCO carbon monoxide diffusing capacity (szén-monoxid diffúziós kapacitás)
EMPIRE European MultiPartner IPF Registry
ERS European Respiratory Society
FEV₁ forced expiratory volume in the first second (forszírozott kilégzési másodperctérfogat)

FVC forced vitalcapacity (forszírozott vitálkapacitás)
GGO ground glass opacity (tejüveghomály)
HRCT high resolution computed tomography (nagy felbontású komputertomográfia)
IIP idiopathiás interstitialis pneumonia
ILD interstitial lung disease (interstitialis tüdőbetegség)
IP interstitialis pneumonia
KLCO transfer coefficient of the lung for carbon monoxide (szén-monoxid diffúziós koeficiens)
LAM lymphangioleiomyomatosis
LSG Langerhans-sejtes granulomatosis
mRTG mellkasröntgen
pO₂ parciális oxigénnyomás
RB-ILD respiratoricus bronchiolitis-ILD
TLC total lung capacity (teljes tüdőkapacitás)
UIP usual („szokásos”) interstitial pneumonia

dít a sok esetben néhány éves túléléssel járó betegségekre, mint pl. az idiopathiás tüdőfibroszra (IPF). 2015-ben 6 centrummal hazánk is csatlakozott a jelenleg létező legnagyobb IPF regiszterhez (EMPIRE = European MultiPartner IPF Registry), így saját adatokkal is rendelkezünk erről a betegcsoportról (3).

AzILD-k csoportjába tartozó nagyszámú, sokszor ritka betegség felismerése, kivizsgálása és kezelése jelentős jártasságot igényel tüdőgyógyásztól, radiológustól és patológustól. AzILD betegek kivizsgálása és ellátása megfelelően felkészült centrumokban javasolt.

Az érintettek eredményes kivizsgálása és kezelése csak a különböző szakterületek szoros együttműködése esetén valósulhat meg, melyben a tüdőgyógyászoknak kitüntetett helye van, de a diagnosztikában a radiológus és patológus, valamint immunológus, onkológus szerepe is kiemelendő.

Patofiziológia

AzILD-k legtöbb típusában a distalis légutak és alveolaris struktúrák szerkezeti átépülése figyelhető meg, következményes csökkent gázcserével. Korábbi paradigmák szerint a kóros remodeling a folyamatosan fennálló gyulladás talaján alakult ki, a legújabb nézetek azonban a szerkezeti elváltozást a kóros gyógyulással, regenerációs deficittel hozzák összefüggésbe, melynek végeredménye a fibroblastok magas száma és gyakran kollagéndús interstitialis depozitok létrejötte. A gyulladás és a fibrosis kialakulása összetett folyamatok, számos sejtszintű és molekuláris útvonal aktiválásával zajlik.

SokILD-típus valamilyen distalis pulmonalis sérülés (pl. fertőzés, sugárbántalom, környezeti expozíció)

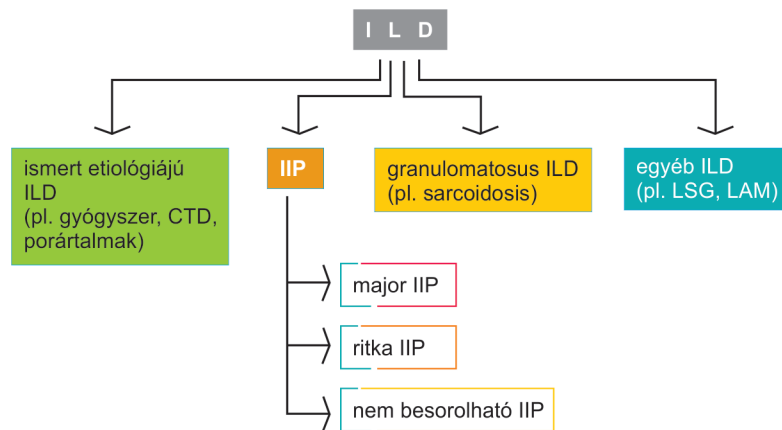
talaján alakul ki, és az interstitium (epithelialis és endothelialis bazális membrán közötti tér) kóros elváltozásához vezet. Sokan tartják a fibrosist kóros javítómechanizmus eredményének. SzámptalanILD-ben megfigyelhető a gyulladás fennállása, és sok formát gyulladáshoz vezető események (pl. fertőzés, túlérzékenység) váltanak ki (4-7). A gyulladáshoz azonban nem feltétlenül kell fibroticus átépüléshez vezetnie, és fibrosis kialakulhat gyulladás hiányában is. Ebből következtethetünk arra, hogy a fibrosishoz kiemelkedő, de nem szükségszerű szerepe van a tüdőszövet átépülésében. SzámosILD-ben jellemző a fibroblastproliferáció és az extracelluláris mátrixmolekulák, pl. kollagén felhalmozódása. A fibroblastok normális esetben az alveolusok és a környező kislégutak és erek közötti szűk interstitialis terekben helyezkednek el és kritikus szerepük van a tüdő fejlődésében és a remodelingben. A fibroblastok proteázokat, proteáz-inhibitorokat, citokineket, kemokineket is termelnek, ezért nagy hatásuk van egyéb sejt típusokra és az egész környezetre. Bár ezen mechanizmusok közül számos nélkülözhetetlen a sérült tüdőszövet helyreállításához, a fent leírt útvonalak túlzott aktivációja vagy felfüggesztésük elmaradása hozzájárulhat a fibrosis kialakulásához (8).

A betegségek csoportosítása

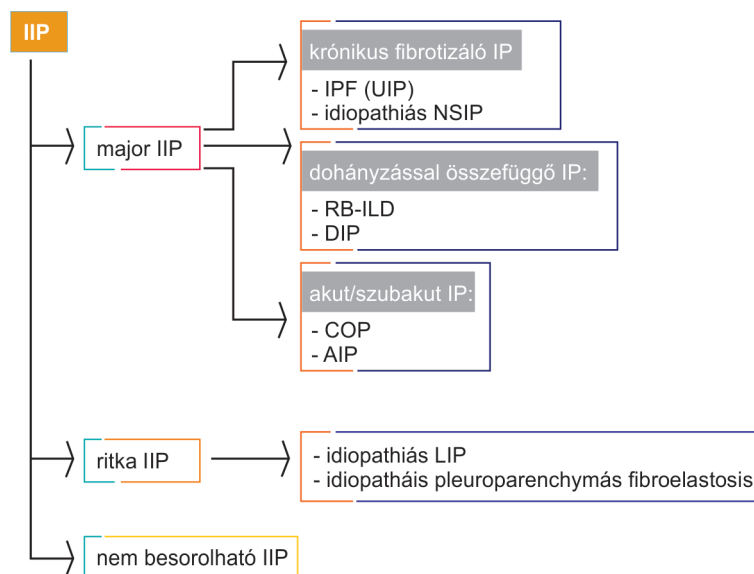
Lásd 1. és 2. ábra.

Tünetek

Az interstitium megbetegedése leggyakrabban lassan, alattomosan kezdődik, de léteznek gyors lefolyású esetek is. A gyulladás következtében megvastagodott



1. ábra: AzILD-k osztályozása ATS/ERS klasszifikáció szerint (9, 10, 22, 23). Rövidítések:ILD: interstitialis tüdőbetegség, IIP: idiopathiás interstitialis pneumonia, CTD: kötőszöveti betegség, LAM: lymphangioleiomyomatosis, LSG: Langerhans-sejtes granulomatosis



2. ábra: IIP-k klasszifikációja (9, 10, 22, 23). Rövidítések: IIP: idiopathiás interstitialis pneumonia, IP: interstitialis pneumonia, UIP: usual („szokásos”) interstitial pneumonia, RB-ILD: respiratoricus bronchiolitis-ILD, DIP: desquamativ interstitialis pneumonia, COP: kriptogén organizáló pneumonia, AIP: akut interstitialis pneumonia

alveolokapillaris membrán növeli a gázcseré diffúziós útját. Ez elsődlegesen az oxigéntranszportot érinti, mivel az oxigén diffúziós tulajdonsága rosszabb és kisebb az alveolokapillaris nyomásgradiens, mint a szén-dioxid esetében. Fizikai aktivitás esetén gyorsul a tüdő kapillárisaiban a keringés, és lerövidül az ott áthaladó vörsvértestek kontaktideje az alveolaris térrel. A hosszabb diffúziós út miatt jelentősen romlik az oxigénfelvétel. Ez a magyarázata azILD-k legjellemzőbb tünetének: a terhelésre jelentkező dyspnoénak.

A tüdőstruktúra a fibrosis következtében kevésbé lesz rugalmas, „merevebbé” válik. Ez okozza a másik legjellemzőbb tünetet: a száraz (inger) köhögést. A köhögés gyakran kínzó, általában nem vagy csak minimális mennyiségű köpet termelődésével jár. Az általános tünetek közül gyengeség, rossz közérzet, étvágytalanság, testsúlycsökkenés, fáradékonyság, hőemelkedés, láz lehet jelen. Kísérheti cyanosis, haemoptoe, mellkasi fájdalom, légmell, mellhártyagyulladás, a folyamat előrehaladtával légzési elégtelenség.

Mint minden betegség esetében, itt is fontos a részletes anamnéziszelfvétel (családi anamnézis, rendszeresen szedett gyógyszerek, környezeti expozíciók otthon, munkahelyen, hobbitvékenység közben). A dohányzási szokások pontos rögzítése elengedhetetlenILD esetében is (11). A dohányzók körében gyakoribb a tüdő Langerhans-sejtes granulomatosisa, a desquamativ interstitialis pneumonia (DIP), a respiratoricus bronchiolitis okozta interstitialis tüdőbetegség (RB-ILD), az IPF, a Goodpasture-szindróma, az asbestosis, az alveo-

laris proteinózis és az amiodaron okozta toxicitás is. A dohányzás elhagyása már önmagában is a folyamat regresszióját okozhatja ezekben a kórallapotokban (12). Nemdohányzóknál gyakoribb a hiperszenzitív pneumonitis és a Boeck-sarcoidosis.

A fizikális vizsgálat során a legtöbb esetben nem észlelhető kóros eltérés. A tüdő hallgatósági lelete kialakult fibrosis esetén jellegzetes: belégzésben, általában kétoldali bazális fibroticus krepitáció (tépőzárszerű hang) hallható.

Diagnosztika

AzILD-k diagnosztikájához elengedhetetlen a családi, korábbi megbetegedésekre, környezeti és munkahelyi expozícióra kiterő részletes anamnézis, fizikális vizsgálat, mellkasi röntgen, részletes légzésfunkciós és CO diffúziós vizsgálatok, felmerülő alapbetegség szerint laboratóriumi vizsgálatok.

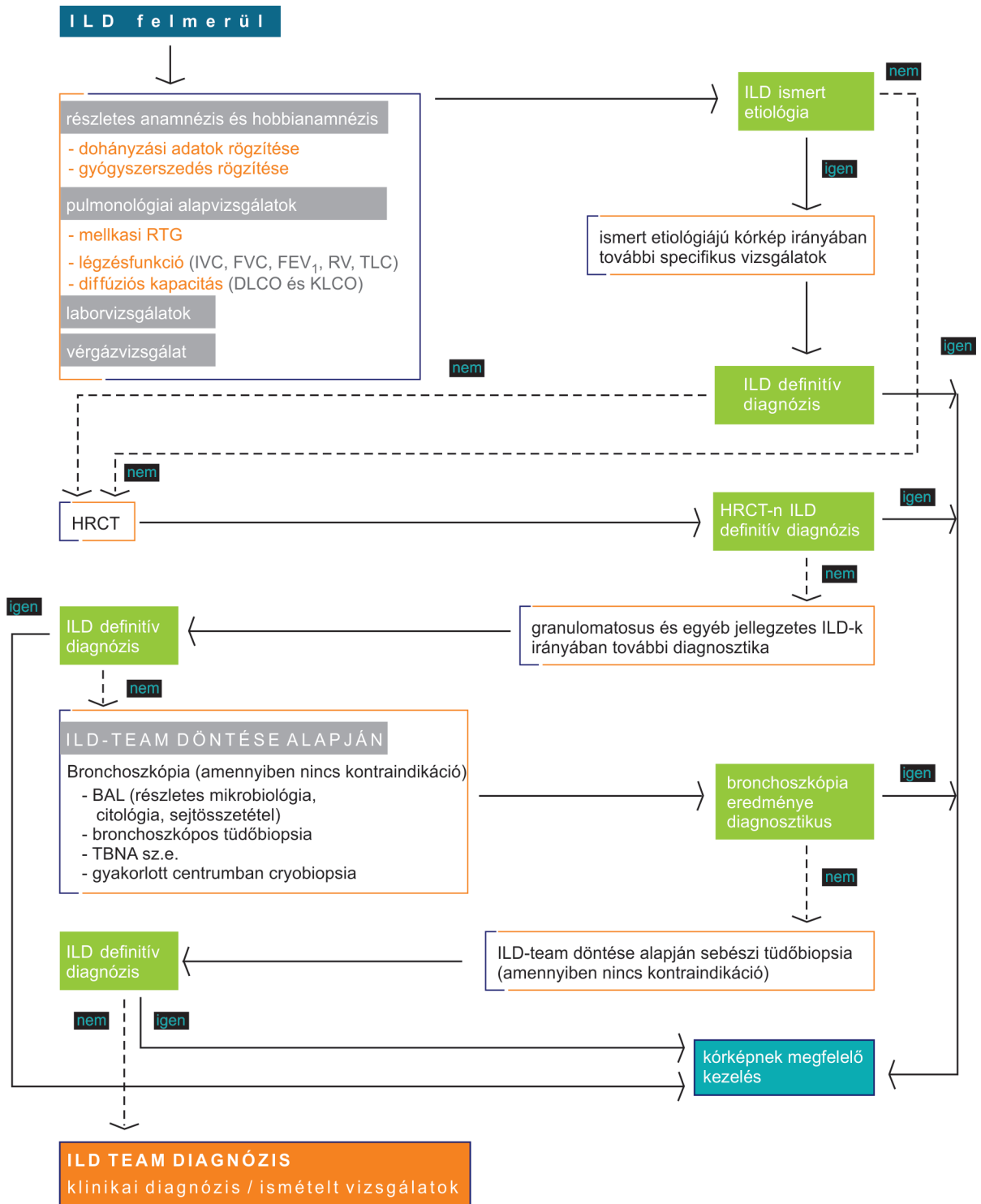
Ezeket követik második lépésként a nagy felbontású komputertomográfia (HRCT), illetve szükség szerint bronchoszkópia bronchoalveolaris lavage-zsal (BAL), valamint bizonyos esetekben parenchymás tüdőbiopszia.

AzILD-k besorolását javasolt tüdőgyógyászból, radiológusból és – szövettani minta megléte esetén – patológusból álló multidiszciplináris (ILD-team) orvosi megbeszélésen eldönteni (11).

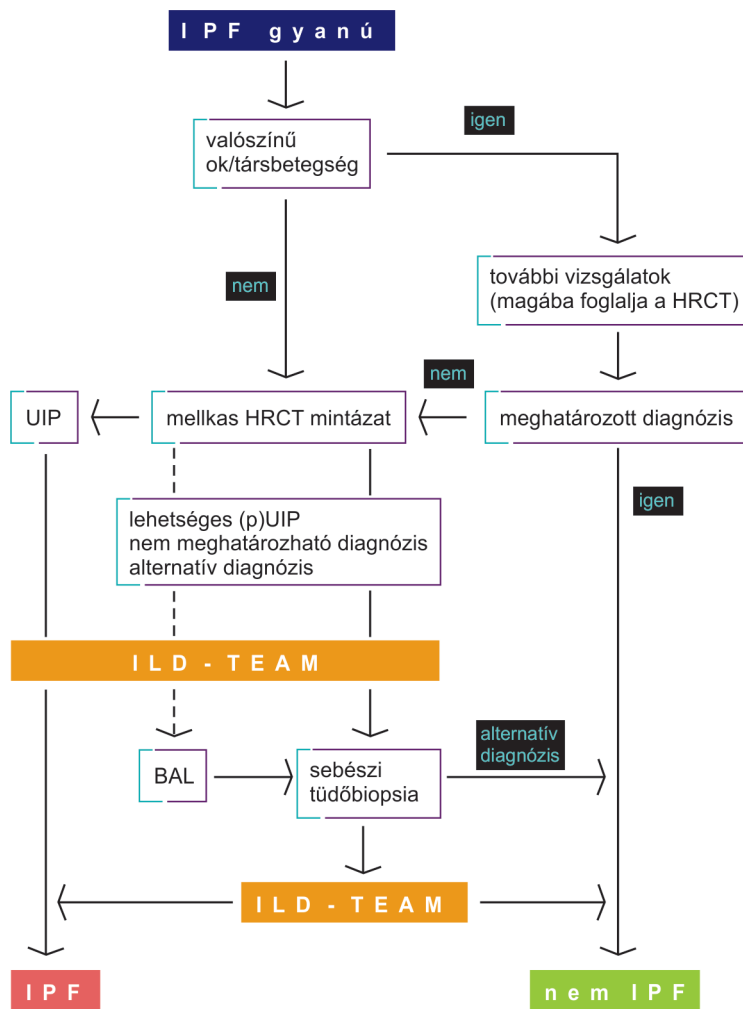
AzILD-k diagnosztikus algoritmusát a 3. ábra összegzi. IPF gyanúja esetén a 4. ábra mutatja a diag-

nosztikus algoritmust. A nem egyértelmű esetekben általában már a HRCT eredményével érdemes ILD-team során a további diagnosztikát meghatározni.

A terápia a különböző kórképek esetén változik, így a megalapozott diagnózis alapfeltétele a leghatékonyabb kezelés megválasztásának.



3. ábra: ILD diagnosztikai algoritmus (9-11, 13, 14, 22, 23)



4. ábra: IPF gyanúja esetén javasolt diagnosztikai algoritmus (11, 22, 23)

ILD-k esetén a betegség felfedezésekor részletes laboratóriumi vizsgálatok elvégzése szükséges, infekció lehetőségének felmerülése esetén szerológiai és mikrobiológiai vizsgálatokkal. Hiperszenzitív pneumonitis esetén a feltételezett diagnózist megerősítheti a keringő ellenanyagok kimutatása, autoimmun kórképek esetén pedig autoantitestek vizsgálata (ANA, ENA, anti-DNS,

hisztonellenes antitest, RF, aCCP, pANCA, cANCA, vese/tüdő basalmembrán ellenes ellenanyag stb.) (11).

A diagnózis felállításához és a betegség nyomon követéséhez nélkülözhetetlen a rendszeresen végzett légzésfunkciós vizsgálat. Leggyakrabban különböző mértékű restriktív ventilációs zavar lehet kimutatni, de vannak olyan kórformák, melyeknél obstruktív vagy kevert jellegű ventilációs zavar figyelhető meg. A betegségek többségénél a teljes tüdőkapacitás (TLC), forszírozott vitálkapacitás (FVC) és a forszírozott kilégzési másodperctérfogat (FEV₁) is csökken; míg a FEV₁/FVC arány általában élettani tartományban marad. A szén-monoxid diffúziós kapacitása (DLCO) és a diffúziós koefficiens (KLCO) a tüdőparenchyma károsodása esetén azILD-k zömében – főként az aktív alveolitis stádiumában – csökken. A tüdőterfogatok és a DLCO mérése jó közelítéssel felvilágosítást ad a megbetegedés kiterjedéséről.

Legalább évente vérgázvizsgálat elvégzése javasolt. Terheléses vérgázvizsgálat során csökken a parciális oxigénnyomás (pO₂), mely a folyamat progressziója esetén nyugalomban is mérhető (9-11, 13, 14).

Egyszerűen kivitelezhető, alacsony reprodukálhatóságú vizsgálat, mely a klinikai állapotot jól tükrözi a 6 perces séta vizsgálat (6MWT), mely a megtett távolság mellett a terhelésre jelentkező deszaturációval is jól jelzi a terhelhetőséget (15).

A megbetegedés lefolyásának, illetve a terápia eredményességének monitorizálására a FVC és a DLCO

1. táblázat. Mellkasi RTG-en észlelhető radiológiai jellemzők ILD-ben (9-11, 13, 22)

Reticularis (vonalas) rajzolat	interface jel = hörgők, erek, pleurafelszínek mentén irreguláris rajzolat a felszaporodott interstitium következtében
Nodularis (gócós) rajzolat	1–10 mm göcök
Homály (mellkasi HRCT-n tejüvegszerű homály: GGO = ground-glass opacity)	a hörgők és erek jól követhetők
A parenchymatranszparencia csökkenése (konszolidáció)	erek nem követhetők, a légutak folyadékkal, proteinnel, sejtekkel stb. kitöltöttek; levegőbronchogram
Cysticus elváltozás	csökkent denzitású elváltozás

meghatározása elengedhetetlen. A klinikai gyakorlatban a kontrollok során javasolható a vérgázparaméterek, a 6MWT és ennek kapcsán észlelhető deszturáció nyomon követése.

Az esetek jelentős részében az előrehaladott tüdőelváltozásokat hagyományos mellkasröntgen- (mRTG) felvételeken fedezik fel. A leggyakoribb eltéréseket az 1. táblázat összesíti. Negatív mRTG ellenére felvetődő klinikai ILD-gyanú esetén a HRCT vizsgálat elvégzése indokolt (9-11, 13).

A HRCT vékony szeletes, szélkiemelő technikát használ, mely nagy térbeli felbontása révén alkalmas a tüdőszövet anatómiájának és patológiás folyamatainak megjelenítésére, felbontása 1 mm alatti. A HRCT-felvételek natívan készülnek be- és kilégzésben (levegőcsapda/obstrukció kimutatására), bizonyos esetekben javasolható pozicionális vizsgálat is háton/hason fekve (a gravitációs dependencia vs. fibrosis differenciálására). Az aktivitás, a várható terápiás válasz megítéléséhez és a terápia nyomon követéséhez is elengedhetetlen a HRCT-s vizsgálat.

HRCT segítségével negatív mRTG és kóros légzésfunkciós teszt esetén is lehetséges korai diagnózis, elemezhető és osztályozható a parenchymaelterések morfológiája, megítélhető a betegség aktivitása, prognózisa, nyomon követhető a terápia hatékonysága. Segítségével megválasztható a tüdőbiopsia típusa (bronchoszkópos és/vagy sebészi) és kijelölhető a helye.

Napjainkban a biopsiás módszer kiválasztását a klinikai diagnózis valószínűsége, a szakmai/technikai adottságok, valamint a betegek általános állapota befolyásolja. A biopsia helyének kiválasztásában – a fent leírtak szerint – a képalkotó módszereknek jelentős szerepük van.

Az ILD-k esetében a tüdőszöveti gyulladás jellegzetességeit szövettani vizsgálattal lehet meghatározni. Ha nincs kontraindikáció, és az elvégzett vizsgálatokkal az ILD nem azonosítható, szükség lehet szövettani mintavételre.

A bronchoszkópos vizsgálat során végzett BAL folyadék sejtösszetétele segíthet az elkülönítő kórismében és a prognózis megítélésében.

A BAL elvégzése mindig a terápia megkezdése előtt javasolt, és a fentiekben is említett betegségeken túl nem szükséges azokban az esetekben, ahol a klinikai kép és HRCT IPF-re típusos. Amennyiben a klinikai kép és a HRCT-vizsgálat alapján a diagnózis bizonytalan, a BAL eredményének ismerete egyes kórképek felállításában emeli a diagnózis bizonyosságát (11).

A nem sebészi mintavételek közül, a bronchoszkópiát alkalmazzuk leggyakrabban. Indikációja során

mérlegelni kell a várható diagnosztikus eredményességet, az általános kockázatokat (a beteg általános állapota, kísérő betegségek, légzésfunkció stb.), valamint a beavatkozás várható szövődményeit. Előrehaladott folyamatoknál a nyugalmi hypoxia és a tüdőszövet me-revsége miatt a beavatkozás nagy kockázatú, ezért ILD gyanúja esetén, lehetőleg még a kezdeti stádiumban szükséges a részletes bronchoszkópos vizsgálat.

Bronchoszkópos parenchymás tüdőbiopsia a választandó kezdeti eljárás minden olyan diffúz tüdőbetegségben, ahol a kis minták diagnosztikusak lehetnek, különösen, ha a betegség bronchocentrikus lokalizációjának látszik. Bizonyos esetekben lehet továbbra is szükség lehet sebészi mintavételre preferáltan VATS-ot (Video Assisted Thoracoscopic Surgery), alkalmazva, mint nyitott tüdőbiopsiát. A mintavétel helyének megválasztása a HRCT-n látott elváltozások alapján javasolt. Alternatív módszer a bronchoszkópos cryobiopsia, melynek a sebészi mintavételnél kisebb a morbiditása és mortalitása (11).

Terápia

Az ILD-k kezelésének alapja nem infektív kórképekben az immunszuppresszió. Leggyakrabban kortikoszteroid alkalmazása történik. A kortikoszteroid adásának kontraindikációja, vagy a kezdet hatástalansága esetén különböző egyéb immunszuppresszívumok (pl. cyclophosphamid, azathioprin, methotrexate, mycophenolate) adása jöhet még szóba. A kezelés csak az aktív, alveolitisszel járó stádiumban hatásos.

A 65 év alatti ILD-ben szenvedők esetében gondolni kell a tüdőtranszplantáció lehetőségére is, számos végstádiumú fibrosis esetén a betegek életkilátásai jelentősen javíthatók sikeres tüdőtranszplantációt követően.

A betegek terhelésre jelentkező pO₂ csökkenése miatt a mozgáshoz/terheléshez javasolt oxigénterápia (mobil oxigén). A tünetek csökkentésében hörgőtágítók, köhögéscsillapítás, egyéb tüneti terápia alkalmazása javasolható.

IPF esetén jelenleg két per os alkalmazható, kismolekulájú hatóanyag alkalmazása javasolt, a nintedanib és a pirfenidone. A nintedanib egy tirozin-kináz-inhibitor, ami több típusú tirozin-kináz-receptort gátol, beleértve a vascularis endothelialis növekedési faktor, a fibroblastnövekedési faktor és a vérlemezke eredetű növekedési faktor receptorokat (14, 16). A pirfenidone pontos hatásmechanizmusa eddig nem teljesen ismert. Mind gyulladáscsökkentő, mint pedig antifibroticus hatással bír. Gátolja a TGF-β (transforming growth

factor beta) termelését és aktivitását is, ezáltal a kollagénszintézist, valamint blokkolja fibroblastproliferációt (17, 18). A nintedanib nemcsak IPF-ben, hanem valamennyi progresszív fibrotizáló ILD-ben csökkenti a progresszió mértékét (19).

Az antifibroticus terápia mellett tüneti terápiaként alkalmazhatóak antacidák, antidepresszánsok, anxiolitikumok, köhögéscsillapítók. Tekintettel arra, hogy elhúzódó, krónikus kórképről van szó, a gyógyszeres terápia mellett nagy szerephez jut a betegoktatás, különböző önsegítő technikák elsajátítása, pszichés tanácsadás, melyekkel a betegek életminősége tovább javítható.

Prognózis

Az ILD-k lefolyása személyenként különbözhet attól függően, hogy mi áll kialakulásának hátterében. Megfigyelhetőek lassú és gyors lefolyású esetek is, a tünetek súlyossága is széles spektrumon mozog.

Egyes ILD-k prognózisa jobb, mint a többié. A leggyakoribb forma, az IPF túlélése átlagosan 3–5 év a diagnózistól számítva (20). A várható élettartam gyógyszeres kezeléssel megnövelhető. Egyéb ILD-s betegek, pl. sarcoidosisban szenvedők túlélése sokkal hosszabb is lehet (21).

Irodalom

- Ley B, Collard H. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol.* 2013 Nov; 483. doi: 10.2147/CLEP.S54815.
- Interstitial lung diseases – ERS. [Online] Available: <https://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/>. [Accessed: 11-May-2020].
- EMPIRE Registry: Homepage. [Online] Available: <http://empire.registry.cz/index-en.php>. [Accessed: 23-Nov-2018].
- Adamson YR, Hedgecock C, Bowden DH. Epithelial Cell-Fibroblast Interactions in Lung Injury and Repair. 1990.
- Clark RA. The Commonality of Cutaneous Wound Repair and Lung Injury. *Chest.* 1991 Mar; 99(3):57S-60S. doi: 10.1378/chest.99.3_Supplement.57S.
- Demayo F, Minoo P, Plopper CG, Schuger L, Shannon J, Torday JS. Mesenchymal-epithelial interactions in lung development and repair: are modeling and remodeling the same process? *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2002 Sep; 283(3):L510-L517. doi: 10.1152/ajplung.00144.2002.
- Torday JS, Rehan VK. The evolutionary continuum from lung development to homeostasis and repair. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2007 Mar; 292(3):L608-L611. doi: 10.1152/ajplung.00379.2006.
- Glasser SW, Hardie WD, Hagood JS. Pathogenesis of Interstitial Lung Disease in Children and Adults. *Pediatr. Allergy. Immunol. Pulmonol.* 2010 Mar; 23(1):9-14. doi: 10.1089/ped.2010.0004.
- Travis WD, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan; 165(2):277-304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- Travis et al WD. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep; 188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Raghu G, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018 Sep; 198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Egészségügyi szakmai irányelv a dohányzásról való leszokás támogatásáról. [Online] Available: http://neak.gov.hu/akadalymentes//data/cms1006248/SZIE_000637_dohanyzas_leszokas_szakmai_iranyelv.pdf.
- Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar; 183(6):788-24. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul. 192(2):e3-e19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- Crapo RO, et al. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul; 166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- Wollin L, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015 May; 45(5):1434-45. doi: 10.1183/09031936.00174914.
- Cho ME, Kopp JB, Pirfenidone: an anti-fibrotic therapy for progressive kidney disease. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2010 Feb; 19(2):275-283. doi: 10.1517/13543780903501539.
- Arai T, et al. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis, *Respir Investig.*, 2014 Mar; 52(2):136-43, doi: 10.1016/j.resinv.2013.09.002.
- Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quresma M, Goeldner RG, Schlenker-Herzeg R, Kolb M; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020 May; 8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32145830.
- Meyer K, Decker C. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Apr; 13:427-37, doi: 10.2147/TCRM.S81141.
- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006 Nov; 61(11):980-5, doi: 10.1136/thx.2006.062836.
- EMMI ILD-irányelv: https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/3129/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelv_ILD.pdf
- Egészségügyi szakmai irányelv: Az interstitialis tüdőbetegségek (ILD) diagnosztizálásáról és az idiopathiás tüdőfibrosis (IPF) kezeléséről felnőttekben. 2020. EüK 7. Elektronikus elérhetőség: <http://kollegium.aeek.hu>





LENDIN®

bilasztin 20 mg

Originális, nem szedatív antihisztamin^{1,2}



Allergiás (szezonális és perenniális) rhinoconjunctivitis és urticaria tüneti kezelésére²

Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Forg. engedély száma: OGYI-T-21640/01-03. **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását!** A hatályos „alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis) honlapján. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; ADATBÁZISOK, NYILVÁNTARTÁSOK; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve, a „KERESÉS INDÍTÁSA”, a találatok oldalán  ikonra kattintás, majd az  ikonra kattintás. Ártámogatásban nem részesül. **Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat.** Elérési útvonal: www.neak.gov.hu > szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő > egészségügyi szakembereknek > publikus gyógyszer-törzs > végleges törzs > Publikus gyógyszer-törzs – lakossági tájékoztató. A dokumentum lezárásának időpontja: 2020.02.25. Érvényesség dátuma: 2022.02.25.

1. Jáuregui I et al. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:33-41.
2. Lendin® 20mg tableta alkalmazási előírát

A bilasztin P-glikoprotein gátlókkal történő együttdadása kerülendő mérsékelt vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében.²

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Innovációval az életminőség javításáért.

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301



A tüdőrák szupportív és palliatív kezelése

Palliative and supportive care in lung cancer

Bogos Krisztina, Ostoros Gyula

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

E-levél: bogos@koranyi.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A tüdőrák szupportív és palliatív ellátása során nem a betegség kínokkal teli meghosszabbítása a cél, hanem a tünet- és panaszmentes élettartam lehető leghosszabb ideig tartó megnövelése. A komplex, empátiát igénylő, ellátáshoz szükség van az onkopulmonológus szakember speciális tudására, melyet az alábbiakban részletezünk.

KULCSSZAVAK tüdőrák, palliatív, szupportív kezelés, életminőség

SUMMARY The main aim of the supportive and palliative treatment in lung cancer to prolong the period of time without symptoms and toxicity during and after active oncological therapy. There is a need for experienced oncopulmonologist giving the best complex treatment for the patients. We briefly summarise the most important aspects of this very important topic.

KEY WORDS lung cancer, palliative, supportive treatment, quality of life

A tüdőrák szedi a legtöbb áldozatot a rosszindulatú daganatok között a világon. Hazánkban a tüdőrák lakosság arányos incidenciája világviszonylatban is az egyik legmagasabb. A szupportív kezelés a daganatos betegség okozta tünetek, illetve a betegek kezelésének során kialakuló mellékhatások megelőzését és kezelését jelenti. A szupportív kezelés orvosok, nővérek, gyógytornászok, pszichológusok spirituális vezetők és a beteget gondozók (család, önkéntesek) széleskörű tevékenysége. Célja, hogy a daganatos betegek kezelése, betegségének követése során szubjektív panaszait minimálisra csökkentésük. Korábban a palliatív kezelés meghatározására a terminális állapotú betegek magas szintű és szakszerű ellátását használtuk, ahol kuratív kezelés már nem jön szóba. A korai palliatív kezelés fogalma kiterjeszti a komplex kezelést az aktív daganatellenes kezelés időszakára is. Ez a kezelési koncepció nem csupán a betegek életminőségét javítja, de a betegek várható élettartamát is meghosszabbítja.

A szupportív és a palliatív kezelés hosszát és hatékonyságát eddig egyértelműen befolyásolta az a tény, hogy az előrehaladott stádiumokban a várható túlélés csupán egy-két évre korlátozódott. Az utóbbi időben a komplex daganatellenes kezelések, a citotoxikus ke-

moterápia, a célzott terápiák, az immunellenőrző pont gátló kezelések hatására illetőleg e kezelési modalitások kombinálásával a túlélési mutatók egyértelműen javulnak, s bizonyos esetekben akár az öt évet is meghaladhatják. A terápia időtartamának megnövekedése, a folyamatos aktív daganatkontroll, illetőleg a multimodális terápia új kihívás az onkopulmonológusok részére mind a szupportív, mind pedig a palliatív ellátás során.

A tüdőrákos betegek döntő többsége lokálisan kiterjedt és kiterjedt stádiumban kerül felfedezésre. A lokálisan kiterjedt betegségben általában a radikoterápia az opció, PDL1-pozitív esetekben konszolidációs immunterápiával. Az előrehaladott stádiumban mind a citotoxikus kemoterápiának, aktiváló mutáció esetén a célzott kezeléseknél, mind pedig az immunterápiának szerepe lehet. A terápiás döntéshozatalban ezért kulcsfontosságú az multidiszciplináris onkoteam meghatározó szerepe. Az onkoteam testületében a mellkassebész, sugárterapeuta, az onkopulmonológus mellett fontos a patológus, a képalkotó diagnosztika jelenléte is a legjobb terápiás döntés meghozatalához. A személyre szabott kezelések komplexitása szükségessé teszi a szupportív és a palliatív kezelésben jártas szakemberek

bevonását is a team munkájába. Evidencia alapon kombinálhatjuk már az immunellenőrző pont gátló kezeléseket a citotoxikus kemoterápiával előrehaladott stádiumban. Vizsgálat tárgyát képezi többek között a neoadjuváns kemo+immunterápiás kombináció, resectió, majd fenntartó immunterápia. Logikus, hogy a különféle támadáspontú kezelések kombinálása a terápiás eredmények javulásával a mellékhatások gyakoribb előfordulását is eredményezhetik, melynek megfelelő menedzselése szintén a szupportív kezelés feladata. A terápia hatásosságát egyértelműen meghatározza a megfelelő támogató kezelés biztosítása.

A szupportív kezelés rendkívül szerteágazó feladat. Beletartozik a tüdődaganatos beteg ellátása során kialakult infekciók kezelése, a vérszegénység, a vérzések ellátása. Vérszegény betegeknél a fellépő gyengeség és fáradtság mellett a kemoterápia megfelelő hatékonysága is megkérdőjeleződik. A transzfúziót manapság már csak végső esetben alkalmazzuk. Az erythropoiesis stimuláló ágensek (ESA) alkalmazása a kemoterápia okozta vérszegénység esetén széles körben és evidencia alapon javasolt, de csak abban az esetben, amikor a citotoxikus kemoterápiát palliatív indikációval alkalmazzuk. Ebben szerepet játszik az a tény, hogy a daganatos betegek kezelése során értelemszerűen gyakran sejtpusztító hatású gyógyszereket alkalmazunk, míg az ESA-nak sejtproliferáció stimuláló hatása van. A citotoxikus kemoterápia következményeként létrejövő lázas neutropenia adekvát kezelése többek között granulocytastimuláló faktorokkal történhet, mely szintén sejtproliferációs faktor. A kemoterápia során fellépő hányinger, hányás is fontos terápiás szempont. A platina alapú kezelések kifejezetten emetogének. Ilyen, erősen emetogén kezelések során fontos ennek hatékony megelőzésére is törekedni, hiszen az anticipációs hányinger, hányás a megelőző kellemetlen élmények miatt már a fehér köpeny megpillantására, vagy a kemoterápiára gondolatára is felléphetnek. A célzott kezeléseknél a mellékhatás profilja különbözik a hagyományos kemoterápiától. A fellépő bőrelváltozások hasmenések, körömágygyulladások kínzóak lehetnek, megfelelő kezelésük szintén kihívást jelenthet. Az immunellenőrzőpont-gátló kezelés forradalmian új lehetőség a tüdő malignus betegségeiben is. Az immunterápiával összefüggő mellékhatások általában ritkák, speciális autoimmun folyamatokat indukálhatnak. A gondos betegkövetés szükséges, hogy időben felismerhessük az immunonkológiai szerek okozta mellékhatásokat, mivel igen súlyosak, akár életveszélyesek is lehetnek.

A tüdőrákos betegeknél, főként betegségük előrehaladott stádiumában nem ritka a kahektizálódás, kóros lesoványodás. Elengedhetetlen a megfelelő táplálás, ebben fontos szerepe van a dietetikusnak is. A daganatos fájdalom csillapítása a WHO által javasolt fájdalom súlyossági lépcső figyelembe vételével történik. A tüdőrák esetén fontos a bronchoscopos palliáció.(például stent behelyezés, mechanikus daganat megkisebbités), mely metódusokkal a beteg súlyos légzési panaszai akár drámaian is csökkenthetők. Gyakran onkopulmonológus, pulmonológus feladata a malignus pleurális folyadékgyülem lebecsajtása, illetőleg fontos palliatív beavatkozás a pleurodézis ilyen esetekben. A vénás thromboemboliák és a vena cava szindróma ellátása is komplex feladat. A szupportív és a palliatív ellátásnak számos pszichoszociális, etikai illetőleg multikulturális dimenziója is van.

A tüdődaganat akár kuratív, akár palliatív célú besugárzása a klinikai gyakorlat része. Az irradiáció okozta mellékhatások, bőrreakciók, hematologia toxicitás (kumulálódhat a radiokemoterápia során), a radiogén pneumonitis, légcső-, nyelőcsőgyulladás kezelése szintén a szupportív kezelés része. Megjegyezzük, hogy az egyre modernebb sugárterápiás eljárásokkal e mellékhatások gyakorisága, illetőleg súlyossága szignifikánsan csökken.

A palliatív kezelés része a végstádiumú betegek szakszerű ellátása. A hospice szemlélet elutasítja az eutanázia minden formáját. A haldoklást az élet részének, befejező szakaszának tekinti. Fontos, hogy ebben a kontextusban beszéljünk a palliatív szedáció fogalmáról. A palliatív szedáció olyan kontrollált gyógyszerhasználat, ami lehetővé teszi a tűrhetetlen fizikai, spirituális és pszichoszociális distressz csökkentését, a terminális állapotban lévő betegek számára, a tudatállapot különböző mértékű befolyásolása által. A gyógyszerhasználat célja a komfortosság biztosítása, a szenvedés csökkentése. A gyógyszerek megfelelő dozírozása a halál bekövetkeztét nem siettet. Ennek három szintje van. Az enyhe szint szomnolenciát jelent, a beteg éber, de érzékelési szintje alacsonyabb. Közepes (stupor) szinten a beteg alszik, de rövid kommunikációs céllal felébreszthető. A mély (kóma) szint esetén a beteg nincs tudatánál és kontaktusképtelen. A palliatív szedációt végstádiumú betegeknél többek között fulladás, delírium, erős fizikai fájdalom, kontrollálatlan vérzés esetén alkalmazhatjuk. Kutatási eredmények azt bizonyítják, hogy nincs különbség a túlélési időben azok között a hospice betegek között, akik részesültek palliatív szedációban, a tünetek enyhítésére,

összevetve azokkal, akiknél ugyanabban a szituációban nem alkalmazták e metódust. Éles és alapvető különbség van a palliatív szedáció és az eutanázia között, ugyanis eutanáziában a szándék a beteg életének elvétele, letális mennyiségű gyógyszer alkalmazásával, mely azonnali halálhoz vezet.

A hospice ellátási rendszer működhethet ambuláns formában, nappali formában, palliatív osztály keretében, mely komplex tevékenysége során szomatikus, pszichés, szociális, spirituális szükségleteket lát el, a szűkebben vett orvosi, gyógyító tevékenység mellett.

Felhasznált irodalom

- Irwin KE, Greer JA, Khatib J, et al. Early palliative care and metastatic non-small cell lung cancer: potential mechanisms of prolonged survival. *Chron Respir Dis.* 2013 Feb; 10(1):35-47.
- Awada G, Klastersky J. Supportive care in the era of immunotherapies for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018 Mar; 30(2):98-104.
- Chandrasekar D, Tribett E, Ramchandran K, Integrated Palliative Care and Oncologic Care in Non-Small-Cell Lung Cancer *Curr Treat Options Oncol.* 2016; 17:23.
- Molassiotis A, Uytendinck W, Hollen PJ, et al Supportive care in lung cancer: milestones over the past 40 years. *J Thorac Oncol.* 2015 Jan; 10(1).
- Klastersky J. Supportive care: new trends and new needs. *Current Opinion in Oncology* 2010; 22:301.
- Müller V, Tamási L, Gálffy G mtsai. Tüdőrák miatt kemoterápiában részesített betegek szupportív kezelése a mindennapi gyakorlatban. *Magyar Onkológia* 2012; 56:159-65.
- Bogós K, Ostoros Gy. A tüdőrák szupportív kezelése. *Magyar Onkológia* 2000 1; 44(3):227-33.

Merkely Béla, Becker Dávid (szerk.) SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZAT, 1-2.

A XXI. század elejére a kardiológia gyökeresen megváltozott, teljesen új típusú diagnosztika, terápia, ellátások, a kezelt betegségek és betegek sokkal szélesebb köre jellemzi. A fejlődésnek köszönhetően drámaian csökkent számos kardiológiai kórkép halálozása. Jelen kiadvány számos ábra, kép, grafikon segítségével a klinikai alaptól a legkorszerűbb diagnosztikus és terápiás eljárások bemutatásáig, a kardiológia területén érintettek széles körének szól, az orvostanhallgatóktól a szakorvosokig.



A két kötet oldalszáma: 936 oldal ■ Ára: 16 000 Ft



Szegedi Nándor KARDIOLÓGIA Zsebkönyv (szak)vizsgára készülőknek

Rövid, tömör, naprakész összefoglaló a kardiológia legfontosabb tárgyköréről. Segítségül szolgál a kardiológia kollokviumra és szakvizsgára történő felkészüléshez, a korszerű, adekvát betegellátáshoz szükséges kardiológiai alaptudás elsajátításához, illetve a már meglévő ismeretek rendszerezett formában történő áttekintéséhez.

Oldalszám: 208 oldal ■ Ára: 3400 Ft

A könyvek megvásárolhatóak a *Legendus könyvesboltban*, illetve megrendelhetők honlapunkon.

Céltzott gyógyszeres terápiák nem-kissejtes tüdőrákban. Jelen és jövő

Targeted therapies in non-small cell lung cancer. Present and future

Losonczy György

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

E-levél: losonczy.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Előrehaladott nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC), főként adenocarcinómában az esetek közel 25%-ában alkalmazható céltzott kezelés kemoterápia helyett. A céltzott kezelés akkor hatékony, ha a daganatos sejt proliferációjáért felelős, hibás funkciójú molekulát, rendszerint valamelyik növekedési receptort működésében gátolni képes. Jelenleg a napi gyakorlatban alkalmazunk EGFR, ALK, ROS1, BRAF és MET tirozin-kináz-inhibitorokat. A betegek túlélése sok hónappal hosszabb, életminősége jobb, mint korábban. Hármás fázisú klinikai vizsgálatok tucatjai zajlanak újabb és újabb készítményekkel. A céltzott kezelések gyors terjedését a molekuláris patológiai diagnosztika még gyorsabb fejlődése alapozza meg.

KULCSSZAVAK nem-kissejtes tüdőrák, driver mutáció, receptor tirozin-kináz, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, molekuláris patológia

SUMMARY Late stage adenocarcinoma of the lung can be treated by targeted therapy in 25% of cases instead of chemotherapy. Targeted therapy is effective if the drug targets a gain-of-function mutated molecule (mostly a growth receptor) which is responsible for malignant proliferation. Currently various small molecular weight inhibitors of EGFR, ALK, ROS1, BRAF and MET are administered. Overall survival is longer and quality of life is better of patients treated by targeted therapy. There are many phase III studies under way with many new promising preparations. Rapid spread of targeted therapy depends from an even more rapid development of molecular pathology.

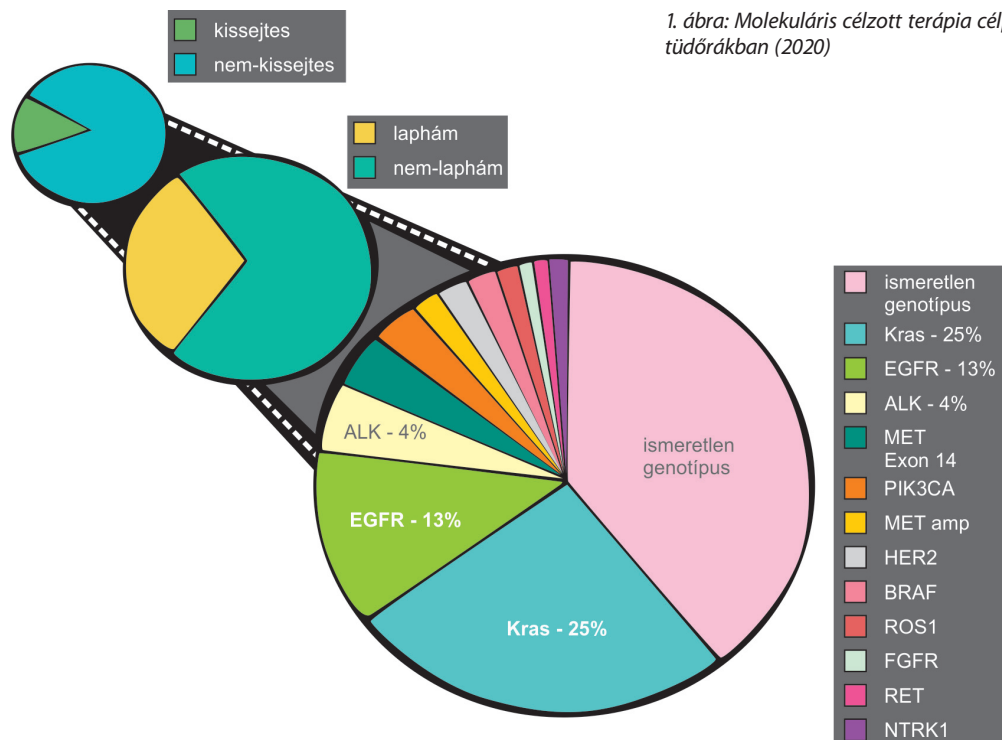
KEY WORDS non-small cell lung cancer, driver mutation, receptor tyrosine kinase, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, molecular pathology

A nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) esetek több mint felében már igazolható, hogy a daganatos betegség felismerésének időpontjában, legalábbis átmenetileg, egyetlen onkogén felelős a daganat progressziójáért (1. ábra). Az onkogének kontrollálatlan működéséért az ezeket kódoló gének exonális mutációi tehetősek felelőssé. Az ilyen mutációkat az onkológiában „driver” mutá-

cióknak hívják. A 2000-es évek elején jelentek meg olyan rendkívül hatásos és a citosztatikumokhoz képest lényegesen kevésbé toxikus daganatellenes szerek tüdőrákban is, melyek szinte kizárólag valamilyen, csak a tumorban előforduló, „driver” gén által kódoltan kórosan túlműködő receptort, enzimet blokkolnak. Ilyen új szerek például az epidermális növekedési faktor receptorának (EGFR) vagy anaplasticus lymphoma kináz (ALK) enzimnek a kis molekulású inhibitorai. Daganatellenes hatású monoklonális antitest készítmények is lehetnek molekulárisan céltzott gyógyszerek. Ilyen például a vascularis endothelialis növekedési faktort (VEGF) megkötő és semlegesítő antitest (bevacizumab). Monoklonális antitesttel blokkolható a tumoros proliferációt fenntartó HER2 membránreceptor is. A különféle immunellenőrzőpont gátlók (PD-1, PD-L1, vagy CTLA-4 ellenes monoklonális antitestek) a tumorsejtek, a CD8 lymphocyták vagy az antigénprezentáló sejtek immunellenőrző pontjaihoz kötődnek, ennek révén felszabadítják gátolt állapotából a tumorellenes immunválaszt. A kezelésben alkalma-

Rövidítések

ALK	anaplasticus lymphoma kináz
EGFR	epidermális növekedési faktor receptor
EGFR-TKI	EGFR-TK-inhibitor
EML4	echinodermális microtubulus-asszociált fehérje-4
HGFR	hepatocytá-növekedési faktor receptor
Kras	Kristen rat sarcoma 2 viral oncogene homolog
MET	mesenchymalis-epithelialis transitionalis faktor
NSCLC	nem-kissejtes tüdőrák
NTRK	neurotrofikus tirozin-kináz enzimsalád
OS	teljes túlélés
PDGFR	vérlemezzo eredetű növekedési faktor receptor
PFS	progressziómentes túlélés
TK	tirozin-kináz
VEGF	vascularis endothelialis növekedési faktor
VEGFR	VEGF-re specifikus receptor



1. ábra: Molekuláris célzott terápia célpontjai nem-kissejtes tüdőrákban (2020)

zott humanizált monoklonális antitesteket biológiai terápiaként is említik. Jelen közlemény a már hazánkban is adható és a bevezetés előtt álló, NSCLC-ben hatékony célzott kezeléseket foglalja össze, az immunterápiákra nem térünk ki.

Az angiogenezis gátlása nem-laphám eredetű NSCLC-ben

A daganatsejtek által termelt vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) egyrészt elősegíti a daganaton belüli érképződést, másrészt közvetítő szerepet játszik a tumort kísérő gyulladásoz folyamatban, ennek révén a tumorelles immunválasz anergiájának kialakulásában. A molekuláris, célzott (de nem „egyévre szabott”) terápiák közé sorolható a tumoros angiogenezis gátlása VEGF-ellenes, humanizált, monoklonális antitesttel (bevacizumab). NSCLC-ben a bevacizumabot leginkább carboplatin + paclitaxel kemoterápiával együtt lehet adni nem laphám eredetű NSCLC-ben, amennyiben kontraindikáció nem áll fenn. A bevacizumab azonban nemcsak a kemoterápiával együtt (kiegészítő indukciós kezelésként), hanem ennek befejezése után, fenntartó terápiaként is adható a tumor progressziójának bekövetkeztéig. A bevacizumab átlagosan 2 hónappal megnyújtja a carboplatin + paclitaxel kemoterápia által biztosított 10,3 hónapos progressziómentes túlélést (PFS), de megnöveli a kemoterá-

piára tumorregresszióval vagy tumornövekedés leállításal reagáló betegek arányát is (1). Az anti-VEGF kezelés mellékhatásai összefüggenek azzal, hogy a szer általánosságban gátolja a vascularis endothelium fiziológiás funkcióit. A VEGF útvonal gátlásának másik, újabb módja a VEGF-re specifikus receptor (VEGFR) tirozinkináz (TK) funkciójú doménjének gátlása, például nintedanibbal.

A multikináz inhibitor nintedanib

A nintedanib szintén nem egyévre szabott célzott daganatellenes szer. Hasonlít az alábbiakban összefoglalt kismolekulájú inhibitorokhoz, amennyiben növekedési receptorok (VEGFR, FGFR, PDGFR) tirozinkináz domainjeihez kötődve gátolja a receptorok funkcióját (ún. multikináz inhibitor). Docetaxel terápiához való hozzáadása másodvonalban adenocarcinómában mintegy 2 hónappal nyújtja meg a PFS-t és a teljes túlélést (OS) (2).

Az „egyévre szabott” molekuláris célzott kezelés NSCLC-ben

A 2019-es nemzetközi ajánlások (3) szerint minden előrehaladott NSCLC-ben (elsősorban nem-laphámsejtes típusban) vizsgálni kell az EGFR genotípusokon és az ALK mutáción, valamint az utóbbi által eredménye-

zódó ALK-EML4 fúzió kivül a ROS1 onkogén transzlokációt (fúzió), a hepatocytanövekedési faktor receptor (MET) génjének aktiváló mutációit, valamint egyes, sejtproliferációban közreműködő jelátviteli fehérjék „driver” mutációit (Kras, Braf). Rendelkezésre állnak ugyanis az EGFR, az ALK, a Braf, a ROS1 és a mutáns MET tirozin kináz régióinaknak kismolekulájú gátlószerei. Ezek a gyógyszerek az előrehaladott adenocarcinomában szenvedő betegek kb. 25%-ában a korábbiakhoz képest forradalmian új, molekulárisan célzott terápiát tesznek lehetővé. Megjegyzendő, hogy az új gyógyszerek továbbra is csak palliatív hatásúak, de a – valamelyik vonalban – célzottan kezelt, előrehaladott NSCLC betegekben a medián OS is mintegy 5 hónappal hosszabb, mint az ilyen kezelésben nem részesített betegeké (4). De nemcsak a PFS-t és az OS-t nyújtják meg, hanem lényegesen javítják a kezelés alatti életminőségét is (azért is, mert nincs vagy viszonylag rövidebb a kemoterápiás időszak).

Nem-laphámsejtes NSCLC kezelése EGFR tirozin-kináz-gátló hatású gyógyszerekkel

Az EGFR túlzott és szabályozatlan működése kétféle mechanizmus miatt következhet be: 1. az ErbB1-et kódoló génben a funkció autonóm fokozódását kódoló mutáció(-k) jelennek meg, vagy 2. a tumorsejt felszínén nem mutáns EGFR-molekulák megsokszorozódott mennyiségben fejeződnek ki. Az utóbbi mechanizmus az NSCLC esetek 40–80%-ában kimutatható. De a kezelés szempontjából egyelőre sokkal ígéretesebbnek bizonyult az egyébként ritkábban és döntően adenocarcinomában előforduló első mechanizmus, a mutáció miatt túlműködő EGFR gyógyszeresen célzott gátlása. A mutáns EGFR gátolható receptorelles monoklonális antitesttel (cetuximab) vagy kismolekulájú gátlószerekkel (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib), melyek a receptorfehérje intracelluláris részén elhelyezkedő, TK-aktivitású doménhez kapcsolódnak.

1. táblázat: A nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) célzott kezelésének jelene. Vizsgálat alatt álló új célpontok és potenciális gyógyszerek. A gátlószerek szinte kivétel nélkül a célzott receptor molekula tirozin-kináz (TK) doménjéhez kötődnek

DRIVER MUTÁCIÓ	PRIMER/REZISZTENCIA MUTÁCIÓ	GYAKORISÁG NSCLC-BEN*	CÉLZOTT SZER	HAZÁNKBAN ELÉRHETŐ
EGFR exon 19 deléció és exon 21 L858R	primer	10%	afatinib+, gefitinib, erlotinib, osimertinib	valamennyi
EGFR T790M mutáció	rezisztencia	50%**	osimertinib	elérhető
EGFR exon 20 inzerció	primer	4–9%	poziotinib	nem (vizsgálat alatt)
HER2 exon 20 inzerció/deléció, HER2 amplifikáció	primer	2–9%	poziotinib, trastuzumab***	nem (vizsgálat alatt)
ALK-EML4 transzlokáció	primer	5%	crizotinib, alectinib	elérhető
ALK pontmutációk	rezisztencia	15%**	lorlatinib	elérhető
ROS1 transzlokáció	primer	1–2%	crizotinib	elérhető
ROS1 pontmutációk	rezisztencia	50%**	lorlatinib, entrectinib	elérhető
BRAF V600E mutáció	primer	2–5%	dabrafenib + trametinib	elérhető
MET exon14 mutáció	primer	3–4% (főként laphám-carcinoma)	crizotinib	elérhető
FGFR1-3 amplifikáció, pontmutáció	primer	5–25% (főként laphám-carcinoma)	BAY1163877	nem (vizsgálat alatt)
Neuregulin-1 fúzió	primer	1% alatt	tarloxotinib, afatinib	nem (vizsgálat alatt)
NTRK mutáció	primer	nagysejtes neuroendokrin 4–5%	larotrectinib, entrectinib, LOXO-195	nem (vizsgálat alatt)
RET kromoszomális fúzió	primer	1–2%	cabozantinib, lenvatinib, alectinib, ponatinib, LOXO-292	nem (vizsgálat alatt)

* A feltüntetett gyakoriság a tüdő előrehaladott adenocarcinómáira vonatkozik. Ez nem azt jelenti, hogy laphámaganatokban ezek a mutációk egyáltalán nem fordulnak elő. A táblázatban feltüntetett driver mutációkat laphámcarcinómában akkor ajánlott megvizsgálni, amikor a megbetegedett személy nem vagy csak enyhe dohányos.

** Rezisztencia mutáció gyakorisága alatt a megelőző (első generációs) TK-inhibitor kezelésre rezisztenssé váló esetekben igazolható új driver mutáció gyakorisága értendő.

+ EGFR exon 19 delécióban hatásosabb, mint az egyéb feltüntetett TKI-ok.

***A trastuzumab monoklonális antitest, mely a mutáns HER2-re specifikus és gátló hatású.

Az EGFR gén aktiváló mutációinak („gain of function”) jelenléte az EGFR-TK inhibitorok hatásosságának prediktív mutatói. Ázsiai adenocarcinómások 50%-ában kimutathatók ezek a mutációk, szemben a kaukázusi adenocarcinómások 10–15%-ával (Korányi Bulletin, 5). Mivel klinikai alapon a genotípusra biztonságosan következtetni nem lehet, adenocarcinómában el kell végezni az EGFR genotipizálást annak érdekében, hogy az EGFR-TKI-ok hatásosságára következtetni lehessen. Az egyes mutációk más és más gátlószerek hatásosságát jelzik (1. táblázat).

Az EGFR-TKI-okkal kezelt előrehaladott stádiumú, aktiváló mutációval rendelkező NSCLC-ben szenvedő betegek medián progressziómentes túlélése (PFS) 9–13 hónap, szemben a kemoterápia utáni 5–6 hónappal ($p < 0,001$) (6). Valamennyi jelenleg (2020) elérhető EGFR-TKI-t első vonalban alkalmazva az objektív válaszadók (képalkotó eljárással, legalább 30%-os regresszió) aránya lényegesen nagyobb és jobb a kezelés alatti életminőség is, mint a legjobb kombinált kemoterápia nyomán. Első vonalban kezelt betegekben nemcsak a PFS, hanem az OS is legalább 5 hónappal megnyúlik, mint erre már a korábbiakban utaltunk. Magyarországon 4 féle EGFR-TKI adható. A legújabb eredmények szerint az első generációs EGFR-TKI erlotinib és az angiogenezis-gátló bevacizumab kombinációjával EGFR mutáns betegekben első vonalban a medián PFS 16 hónapra (!) nyúlik a csak erlotinibes kar 9,7 hónapjával szemben (7). Ezzel az erlotinib + bevacizumab kombináció a leghatékonyabb elsővonalsbeli kezeléssé vált EGFR mutáns betegekben. Hazánkban a kombinációs kezelés egyelőre nem finanszírozott.

Az első generációs EGFR-TKI-okkal végzett kezelés után a PFS mediánja 9–13 hónap körüli, de a progresszió elkerülhetetlenül bekövetkezik. A progresszióért az esetek mintegy felében az EGFR-TK-t kódoló gén egy másik pontmutációja, a T790M mutáció felelős. Ilyenkor az EGFR-TK doménje más konformációjú, ezért az 1. generációs szerek nem képesek bekötődni. Az osimertinib gyógyszer-molekulát kifejezetten a T790M mutáns EGFR-TK domén térszerkezetének megfelelően tervezték, ez a szer akadálytalanul és irreverzibilisen kötődik, akár T790M pontmutáció, akár exon 19 deléción vagy exon 21 pontmutáción fordul elő. Ezért, ha a szerzett EGFR-TKI rezisztencia hátterében T790M EGFR mutáció derül ki (rebiopsia tumorból, mutáns DNS vizsgálata plazmában, mellkasi folyadékban), osimertinib a választandó terápia 2. vonalban (8). A PFS és az OS is lényegesen hosszabb, mint 2. vonalban adott kemoterápia után.

Az EGFR-TKI gyógyszerek használata alatt is megjelennek mellékhatások. Legtöbb esetben hatékonyan kezelhetők és csak ritkán okoznak olyan mértékű szövődeményt, mely miatt a célzott daganatellenes kezelést le kell állítani.

EML4-ALK-pozitív tüdő-adenocarcinoma

Az anaplasticus lymphoma kináz (ALK) gén funkcionyerő mutációját 1994-ben fedezték fel non-Hodgkin-lymphomában, a gén jelentőségét NSCLC-ben 2007-ben ismerték fel. NSCLC (főként adenocarcinoma) szövetek 3–7%-ában a kóros ALK fehérje – a szintén kóros szerkezetű EML4 fehérjével fúzióban és transzlokációban – fordul elő, sőt a fúziós fehérje felelőssé tehető a malignus sejtproliferációért és növekedésért (EML4: echinodermális microtubulus-asszociált fehérje-4). Az ALK-EML4 fúziós fehérje jellegzetesen, de nem kizárólag nem dohányzó fiatal férfiak és nők adenocarcinómaiban mutatható ki. 2011-ben fejlesztették ki a crizotinibet, mely orálisan adagolható, indukciós és fenntartó kezelésre alkalmas ALK-TK gátló hatású gyógyszer. Az ALK molekula részét képező TK domain gátlásával az ALK onkogenitása – legalábbis átmenetileg (hónapok) – blokkolható. A crizotinib első vonalban megnyújtja a PFS-t, fokozza az objektív válaszadók arányát, és enyhébb mellékhatások kísérik, mint a platina alapú kemoterápiát (9). A crizotinib másodvonalsban is hosszabb PFS-t (7,7 hónap) eredményez, mint a docetaxel vagy a pemetrexed monoterápia (3,0 hónap). Előzetes értékelés szerint a crizotinib az OS-t is megnyújtja. Magyarországon a crizotinib adható első- és másodvonalsban monoterápiában (platina bázisú kombinációs kemoterápia után) ALK-EML4 fúziós onkogén pozitív, inoperabilis (IIIb–IV. stádium) adenocarcinómában.

Az ALK-pozitív adenocarcinómák crizotinib kezelése nyomán is előbb-utóbb rezisztencia alakul ki crizotinibbel szemben. A háttérben – egyéb mechanizmusok mellett – új ALK mutációk (pl. az L1196M pontmutáció) húzódnak meg. A második generációs ALK-TK-inhibitorok (ceritinib, alectinib) ilyen „szerzett” crizotinib-rezisztenciában is hatékonyak maradnak. A két második generációs ALK-TKI közül az alectinib emelkedik ki hatékonyságában és mérsékeltebb mellékhatások miatt. Az alectinib különösen hatékony az agyi metasztatizációk kezelésében. Választható már első vonalsban is, mivel hatékonyabb, mint a crizotinib.

ROS1 transzlokáció

A ROS1 is tirozin-kináz doménnel rendelkező növekedési receptor, aminosav-összetételét a c-ros gén kódolja. Strukturális szempontból nagyon hasonlít az ALK-ra. A mutáns ROS1 kromoszomális transzlokáció után különféle más fehérjékkel fuzionál, ekkor aktivitása ellenőrizetlenné, onkogén driver jelentőségűvé válik. Aktiválja a RAS/RAF/MAPK és a PI3K/AKT/mTOR és STAT-3 rendszereket, mindezek következményeképpen proliferációt, növekedést indít el és tart fenn. Felismeréskor a tüdő-adenocarcinómák 1–2%-ában a ROS1 a driver mutáció. Gyakoribb nőkben, fiatalabbakban, nem dohányosokban, az ázsiai rasszban. Már a diagnózis időpontjában az esetek több mint 30%-ában fennáll agyi metasztázis is. Gyakoribb a tüdőembolia, mint más tüdőcarcinómákban. Egyébként a ROS1 pozitív tüdőrák viszonylag jobb prognózisú, a túlélés több év lehet, főként, ha a kezelés crizotinibbel zajlik (10).

Crizotinibbel kezelt esetekben a progresszió gyakran új agyi metasztázis megjelenését jelenti. A célzott szerekekkel szembeni, a kezelés alatt kifejlődő rezisztencia egyik jellegzetes oka (más célzott kezeléseknél is) olyan új mutáció megjelenése ugyanabban a génben, melynek nyomán a célzott szer bekötődése az új mutáns fehérje megváltozott térszerkezete miatt akadályba ütközik. Egyelőre nem ismert az a rákos sejtekben jellemzően előforduló, molekuláris biológiai szabályozó mechanizmus, mely észleli a rákos sejt egy mutáns fehérjéjének gátolt voltát, majd a rákos sejt „kifejleszt” egy új konfigurációjú, azonos funkciójú onkogén fehérjét, mely ellenáll az addig célzottan adagolt gátlószereknek. A crizotinibre szerzetten rezisztens ROS1-pozitív betegekben már több, ún. rezisztencia (szerzett) mutációt is találtak, melyek átveszik a driver szerepet. A ROS1-rezisztencia mutációk kezelésére több molekulát, sőt gyógyszert is fejlesztettek: lorlatinib, entrectinib, repotrectinib. Az új driver azonban más génben is lehet, pl. Kras vagy EGFR.

BRAF mutáció

A BRAF egy intracelluláris szerin/treonin kináz, melyet a Kras aktivál. Az aktivált BRAF maga pedig további kinázokat hoz működésbe: MEK és ERK (MAPK). A tüdő-adenocarcinómák 2–5%-ában a jelátvivő BRAF fehérje génje mutálódik (V600E), és az átírt fehérje folyamatosan aktív, felelős a daganatos növekedésért. A V600E mutáns adenocarcinómások elég nagy része (20–30%) nem dohányos, míg az egyéb (nem V600E) mutánsok szinte kivétel nélkül nagy dohányosok.

V600E mutáns tumoros sejtvonalon a vemurafenib meggátolta az osztódást, és apoptózist indukált. Ha a sejteket egy másik gátlószerekkel (trametinib) együtt kezelték, akkor elmaradt a vemurafenib kezelés utáni AKT funkció fokozódás és a MAPK paradox reaktivációja. Két szerrel együtt erősebb tumorelles hatás váltható ki. A dobrafenib + trametinib kombinált célzott kezeléssel végzett klinikai vizsgálatok le is zárultak. Hatvan százalék feletti objektív válaszáradási arányt és 10 hónap feletti PFS-t tapasztaltak (11). Ma hazánkban a dobrafenib + trametinib kezelés engedélyezése és finanszírozása biztosított, ha a benyújtott egyedi kérelemben igazolják a tumor V600E pontmutációt.

MET exon-14 mutáció és receptorfeldúsulás. A tüdő adenocarcinómáinak mintegy 5%-ában a mesenchymalis-epithelialis transitionális faktor (MET) génjének 14-es exonjában fordulhat elő mutáció. A kóros receptorfehérje (MET, másik neve hepatocytá-növekedési faktor receptor – HGFR) mennyisége is fokozódik a tumorsejtek felszínén. A korábban már említett crizotinib a MET-TK-t is gátolja (12). Egyedi méltányossági kérelem benyújtás útján, ha a MET exon-14 mutáció bebizonyosodik, elérhető hazánkban is a crizotinib terápia. MET exon 14-es mutációban a crizotinib lényegesen hosszabb PFS-t biztosít kevesebb mellékhatás mellett, mint a legjobb kemoterápiás kombináció. A MET exon14 mutáció laphámcarcinómában is előfordul. Klinikai vizsgálatok vannak folyamatban új MET-inhibitorokkal laphámcarcinoma kezelésére – egyelőre 2. vonalban.

Kras mutáció. A Kras (Kristen rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) egy GTPáz hatású hírvivő molekula, melynek működését az EGFR és a MET-receptorok felől érkező jelek szabályoznak. A Kras gén aktiváló és driver funkciójú mutációi a tüdő adenocarcinómáinak 30%-ában, laphámcarcinómáinak 4%-ában fordul elő. A Kras mutáció gyakoribb a kaukázusi rassz tüdő adenocarcinómáiban, a dohányosokban és azok körében, akiknek EGFR-je vad típusú és ALK-EML4 fúziós onkogénjük sincs. A Kras mutáns adenocarcinoma rendszerint rossz prognózisú és rezisztens kemoterápiával szemben. A mutáns Kras célzott gátlása egyelőre megoldatlan. Hazánkban a Kras mutáció vizsgálata megelőzi a többi már tárgyalt mutáció vizsgálatát, mert már viszonylag régóta ismert, hogy a Kras mutáció szinte teljesen kizárja, hogy a daganat EGFR, ALK, ROS1, BRAF vagy MET mutáns legyen. Utóbbiak igazolását azután indítják, miután a Kras vad típusúnak bizonyult.

Újban felismert driver mutációk és klinikai kipróbálás alatt lévő, várhatóan szintén célzottan alkalmazható gyógyszerek NSCLC-ben

Fibroblastnövekedési receptor (FGFR)

Négyféle FGFR és ezek összesen 18 ligandja ismert (13). A ligand-receptor kapcsolódás után aktiválódó jelpályák a következők: RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT/mTOR, STAT és foszfolipáz-C. A végeredmény növekedés, osztódás, migráció és meghosszabbodó élettartam. Az egyes FGFR-ek önálló túlműködésének hátterében a megfelelő gének mutációi és kromoszomális transzlokációik állnak. Többféle kis-molekulájú gátlószerelemmel is folytatók vizsgálatok, egyelőre a rogaratinib a legígéretesebb olyan esetekben, amikor a tumorban az FGFR1-3-at kódoló mRNS-szint fokozódik (14).

Neuregulin-1

A neuregulin-1 (NRG1) számos tumorban – köztük NSCLC-ben – a CD74-gyel fúzióban fordul elő. A neuregulin az ErbB2-4-receptorok ligandja, a CD74 pedig egy nem-polimorf, II-es típusú transzmembrán glikoprotein. Az NRG1-pozitív NSCLC viszonylag ritka (1%), de például mucinosus adenocarcinómában, nemdohányzóknál, nőkben gyakoribb. NRG1 mutáns NSCLC-ben gyakori a P53 vagy a pTEN egyidejű mutációja (ko-mutációk). Az NRG1 gyakran a HER2-receptorhoz kötődik. A ligand-receptor kötődés a PI3K/AKT jelpályát aktiválja. A HER2-gátló tarloxitinib és a pan-HER-gátló afatinib gátló hatást fejthet ki NRG1 fúzió pozitív tumorsejtekben (15).

Neurotrofikus tirozin-kináz-család

A neurotrofikus tirozin kináz enzimes család (NTRK) különféle neuronális szövetek fejlődésének szabályozásában játszik szerepet. Az enzimeket neurotrofinok és idegi növekedési faktorok aktiválják. Az NTRK aktivációját a RAS/RAF/MAPK és a PI3K/AKT/mTOR jelpályák felgyorsuló funkciója követi, mely a perifériás és a központi idegrendszer neuronjainak proliferációjához és megnyúlt élettartamához vezet. NSCLC-ben az NTRK enzimeket kódoló génekben számos abnormalitást igazoltak: pontmutációk, kóros fúziós gének (pl. nagysejtes neuroendokrin carcinómák 10%-ában).

Eddig kettő vegyület jutott el a klinikai tesztelés stádiumába: larotrectinib és entrectinib. Az egyik vizsgálatban larotrectinib kezelés nyomán a kezelt betegek

(összesen 122 beteg) 17%-ában alakult ki komplett regresszió, míg az objektív válaszadók aránya is magasnak mutatkozott (81%). A szer számos nemkívánatos mellékhatást is kivált (pl. anaemia), de a kezelés leállítását ezek nem indokolták (16).

Az entrectinib multikináz-inhibitor hatású, ennek megfelelően gátolja például a ROS és az ALK-TK-t is. Több klinikai vizsgálat is lezajlott NTRK fúzió pozitív tumorokban, az objektív válaszadók aránya 50% feletti, a betegek több mint negyedében komplett választ tapasztaltak, számos esetben agyi metasztázisok komplett regressziójával. A medián PFS 10 hónap, a medián OS majdnem 2 év volt. A mellékhatások (pl. hízás, anaemia) miatt csak egy-egy betegben kellett a dózist csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni (17).

A két NTRK gátló alkalmazása nyomán is kialakul szerzett rezisztencia. Az új mutáns NTRK megváltozott térszerkezete meggátolja az alkalmazott gátlószerek kötődését. De már a következő generációs NTRK-gátlók (LOXO-195, repotrectinib) is klinikai kipróbálás alatt állnak.

RET fúziós gének

A RET tirozin-kináz domainnel rendelkező neuronsejt-receptor, ligandja az óriássejt eredetű neurotrofikus faktor. A receptor megtalálható idegsejteken, szimpatikus és paraszimpatikus ganglionokban, a testis germinális sejtjeinek felszínén, az urogenitális traktusban, a mellékvesevelőben és a pajzsmirigy C-sejtjeiben. A receptor aktivációja működésbe hozza a RAS/RAF/MAPK, a PI3K/AKT/mTOR pályákat és a foszfolipáz- γ -t. Többféle 5' fúziós partner génnel fuzionálhat különféle daganatsejtekben. NSCLC-ben gyakorisága 1–2%, az érintettek 60 év alattiak, nem vagy enyhe dohányosok. NSCLC-ben a KIF5B a leggyakoribb fúziós partner. A RET driverrel rendelkező NSCLC célzott kezelésére jelenleg multikináz inhibitorok (cabozantinib, vandetanib, lenvatinib, sitravatinib, alectinib és ponatinib), valamint RET specifikus inhibitorok (pl. RXDX-105, BLU-667, LOXO-292 stb.) állnak klinikai kipróbálás alatt.

Cabozantinib kezelés nyomán az objektív válaszadási arány 28%, a medián PFS 5,5 hónap, a medián teljes túlélés 10 hónapnak bizonyult. A globális RET regiszter szerint a cabozantinib hatása még ennyire sem kedvező (18). A vandetanib kezelés sem bizonyult hatásosabbnak, viszont – VEGFR-gátló hatása révén – a kezelt betegekben hypertonia lépett fel (egyéb adverz hatások mellett). A szintén multikináz-inhibitor lenvatinibet az amerikai FDA engedélyezte radioaktív jódke-

zeléssel szemben refrakter pajzsmirigyrákban, vesesejtes és heparocellularis carcinómában. Áttétes NSCLC-ben hatása gyengének, toxicitása (hypertonia, proteinuria stb.) viszont jelentősnek bizonyult.

Az alectinib (melyet már korábban törzskönyveztek ALK mutáns NSCLC kezelésére) nemcsak ALK, hanem RET tirozin-kináz-inhibitor hatású is. Egérmodellben hatásos a V804L/M mutáns és KIF5B-vel fuzionált RET pozitív NSCLC-ben. Az I-es és II-es fázis humán vizsgálatok eredményei is biztatóak.

A RET-specifikus inhibitorok közül a LOXO-292 a legígéretesebb. Nyolcvankét RET fúziós NSCLC-ben tesztelték toxicitását és hatékonyságát. A LOXO-292 kezelésben részesült RET-pozitív betegek 68%-ban parciális válasz (PR) alakult ki, a betegek 92%-ában a PR több mint 6 hónapig fennmaradt, az agyi áttétek is regressziót mutattak. A kezelt betegek 90%-ában mérhető volt a keringő mutáns RET DNS koncentrációjának a csökkenése (19). A vizsgálat még folyik, de már nyilvánvaló, hogy LOXO-292 kezelés után is szerzett rezisztencia mutációk okozzák a progressziót, pl. EGFR vagy Kras mutáció.

Következtetés

Az NSCLC hátterében számos „meghajtó” (driver) mutáció medhúzódhat. Időben való azonosításukhoz multiplex molekuláris tesztelés szükséges. A célzott kezelések utáni, ún. szerzett rezisztencia ismét újabb és újabb molekuláris alterációkra vezethető vissza, ezek jó része már szintén kezelhető célzottan. A multiplex molekuláris tesztelés tehát ismételten is fontos. Kérdéses egyelőre, hogy a multikináz inhibitorok – miközben toxicitásuk súlyosabb – hatékonyabbak-e, mint az egy-egy tirozin kináz domainra specifikus gátlószerek. Ugyanakkor a szerzett rezisztencia hátterében különféle molekuláris bypass (elkerülő) mechanizmusok megjelenéséről van szó, melyek egyidejű gátlása célszerű lehet.

Irodalom

- Johnson DH, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1; 22(11):2184-91.
- Reck M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb; 15(2):143-55.
- Wu YL, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2019 Feb 1; 30(2):171-210.
- Barlesi F, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016 Apr 2; 387(10026):1415-26.
- Korányi Bulletin. OKPI 2018
- Tan DS, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol.* 2016 Jul; 11(7):946-63.
- Saito H, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May; 20(5):625-35.
- Mok T, et al. AURA3 investigators osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-40.
- Solomon BJ, et al. PROFILE 1014 investigators first line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
- Wu et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018, 36; 1405-11.
- Planchard D et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. An open label, phase 2 trial. *lancet Oncol* 2017; 18:1307-16.
- Caparica R et al. Responses to crizotinib can occur in high-level MET-amplified non-small cell lung cancer independent of MET exon 14 alterations. *J Thorac Oncol* 2017; 12:141-4.
- Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12:1-27.
- ClinicalTrials.gov identifier: NCT02052778
- Drilon A, et al. Response to ERBB3-directed targeted therapy in NRG1-rearranged cancers. *Cancer Discov* 2018; 8:686-95.
- Drilon A, et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer. In: European lung cancer conference, 10-13 April 2019, Ann Oncol by Oxford University Press. Geneva, Switzerland, Abstr 1110.
- Demetri GD, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. In: European lung cancer conference, 10-13 April 2018, Ann Oncol by Oxford University Press. Geneva, Switzerland, Abstr LAB17
- Gautschi O, et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: results from the global, multicenter RET registry. *J Clin Oncol* 2017; 35:1403-10.
- Oxynard GR, et al. Clinical activity of LOXO-292, a highly selective RET inhibitor, in patients with RET fusion + non-small cell lung cancer: an update from ASCO 2018. In: World Conference on Lung Cancer, Toronto, Canada, 23-26 September 2018, Abstract: OA12:07.
- Moldvay J, Bogos K. Molekuláris célzott terápia tüdőrákban – Nemzetközi elmélet, hazai gyakorlat. *Med Thor* 2018 Dec; 355-66.
- Losonczy Gy, Máthé Cs, Tamási L, Müller V. A nem-kissejtes tüdőrák molekuláris diagnosztikájának jelene és jövője: az újgenerációs szekvenálás. *Med Thor* 2019 Jan; 13-22.

Tüdőrák és légzőszervi rehabilitáció

Lung cancer and pulmonary rehabilitation

Máthé Csaba

SZTE, ÁOK, Tüdőgyógyászati Tanszék, Deszk; SEB, ÁOK, Pulmonológiai Klinika, Budapest

E-levél: mathedr@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A tüdőrák napjaink vezető daganatos haláloka. Az újabb kezelésekkel a betegek túlélése nőhet, ezért egyre nagyobb jelentősége van a rehabilitációnak, amivel a betegek panaszait, a kezelések mellékhatásait csökkenthetjük, ezáltal az életminőségük javulni fog.

KULCSSZAVAK tüdőrák, rehabilitáció, életminőség

SUMMARY Lung cancer is one of the most important causes of death. With new therapy possibilities the patients survival can increased, therefore the role of patients rehabilitation is very important. This therapy can reduce the patients symptoms, chemotherapy side effects and can improve the quality of life.

KEY WORDS lung cancer, rehabilitation, quality of life

A légzőszervi rehabilitáció egy komplex kezelés a légzési panaszokkal rendelkező betegek számára. A kezelés szerves része az oktatás, pszichológiai, szociális támogatás, diétás tanácsadás és a dohányzásról való leszoktatás. A rehabilitáció legfontosabb része a különböző tornagyakorlatok, a terheléses tréning és a légzőtorna, melyek mindig egyénre szabottan kell történjenek. Azon betegeknél, akiknek köpete van, a váladék mobilizálása, az expectoráltatás is nagy jelentőségű. A rehabilitáció eredménye a beteg fizikai és pszichikai állapotának javulása (1). A COPD-s betegek rehabilitációjával javul a betegek általános állapota, terhelhetősége, a 6 perces járásteszt, csökken a kórházi ápolások és az akut exacerbációk száma, javul a légzőizmok ereje (2, 3). A légzőszervi rehabilitáció pulmonalis hypertóniában, valamint a restriktív légzőszervi megbetegedésekben szenvedő betegek számára is jelentős haszonnal járhat (4, 5). Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy a tüdőrákos betegek számára szintén hatékony a légzőszervi rehabilitáció (6, 7).

A tüdőrák napjainkban vezető helyet foglal el a malignus betegségek között. A világon évente 1,6 millió új esetet diagnosztizálnak, 1,3 millió a halálozások száma, ezáltal vezető a halálokok között. Becslések szerint 2020-ban 2,3 millió új tüdőrákos beteget diagnosztizálnak.

A daganatos halálokok negyedéért a tüdőrák a felelős (8). Magyarországon 2018-ban 4327 új tüdőrákos beteget diagnosztizáltunk, az összes regisztrált beteg 22 671 (9).

Az új kezelésekkel (pl. célzott biológiai kezelés, immunterápia) a tüdőrákos betegek túlélése nőhet, ezáltal egyre nagyobb jelentősége van a rehabilitációnak, amivel a betegek általános állapotát javítani, a daganatos betegség kezelésének mellékhatásait csökkenteni tudjuk.

A tüdőrákos betegek rehabilitációjánál beszélhetünk a műtétre váró betegek preoperatív, a műtét utáni, posztoperatív, és a radio-kemoterápiában részesülő betegek rehabilitációjáról. A tüdőrákos betegek számos más megbetegedésben is szenvednek. A tervezett tüdőműtét előtt mindig felmérjük a beteg pulmonológiai és kardiológiai rizikóját is. Ez légzésfunkciós és vérgáz vizsgálattal, valamint ergospirometria végzésével történik. Ezen kívül sz.e. kardiológiai konzílium, szívultrahang vizsgálat stb. is történik. Ezek a vizsgálatok a műtét kockázat mértékének megítélését is szolgálják, de a későbbi rehabilitációs lehetőségéről is tájékoztatást adnak. A tüdőműtét előtt javasolt legalább néhány (2–4) héttel a dohányzás abbahagyása, mely a posztoperatív szövődmények kockázatát csökkenti. Ismert, hogy a

korai pre- és posztoperatív rehabilitáció a funkcionális állapot javulásához vezet, valamint a preoperatív tréning fordítottan arányos a posztoperatív elhalálozással.

A kemo-radioterápiában részesülő betegek rehabilitációja szintén fontos, hiszen ezeknek a betegeknek is számos tünete van, melyeket enyhíteni kell. Ilyen tünetek: fáradékonyság, fájdalom, nagyfokú fogyás, elesettség, étvágytalanság, nehézlégzés, nyelési panaszok, alvászavarok, kommunikációs nehézségek, pszichés zavarok stb.

A tüdőrákos betegek rehabilitációját a betegség bármely stádiumában, a kezelés bármely szakaszában elkezdhetjük: a kivizsgálás alatt, amikor felmerül a daganat gyanúja, a diagnózis felállítása után, amikor még nem tudjuk pontosan, hogy milyen kezelést fog kapni a beteg, a műtét előtt, közvetlen utána illetve később, a kemo-radioterápia alatt vagy után és az kezeléseket befejezése után is.

A rehabilitáció lehet:

- ▶ *preventív* jellegű, mellyel meg próbáljuk előzni, vagy csökkenteni próbáljuk a későbbi funkciózavarokat, funkciókieséseket
- ▶ *restitutív*, mellyel a kezelés előtti állapot visszaállítására törekszünk
- ▶ *szupportív*, mellyel a kezeléseket mellékhatásait csökkentjük
- ▶ *palliatív*, a betegség végső stádiumában, amikor a betegek már aktív onkológiai kezelést nem kapnak, de ezzel a tüneteket csökkentjük (10).

A tüdőrákos betegek rehabilitációja egy team munka, melyet a rehabilitációs team végez. Ennek vezetője egy onko-pulmonológus szakorvos, aki légzőszervi rehabilitációs szakvizsgálással is rendelkezik. A team tagjai szakorvosok, rezidensek, gyógytornászok, fizioterapeuták, szakasszisztensek, pszichológusok, szociális nővér, masszőr, szabadidős és kézműves foglalkozáshoz értő szakemberek, a különböző egyházak képviselői. Itt fontos megemlíteni, hogy ezeknek a súlyos betegeknek nagy szükségük van a vallás szabad gyakorlására, illetve sz.e. lelki támogatásra, ezért ennek megszervezésére mindig nagy hangsúlyt kell fektetni. A tüdőrákos betegek rehabilitációja, mint minden rehabilitáció, egy egyénre szabott kezelés.

A rehabilitáció részei

1. Oktatás

A betegek oktatása a rehabilitáció szerves része, hiszen így tudják megérteni betegségük lényegét, illetve ismerhetik meg a kezelési lehetőségeket, azok hatásait, mellékhatásait és a betegség prognózisát is. Itt sajátíthatják el azokat az életmódbeli, étkezési stb. lehetőségeket, amelyek hozzájárulhatnak a gyógyulásukhoz, panaszaik enyhítéséhez.

2. Terheléses tréning

A terheléses tréning a tüdőrák minden stádiumában javasolt. Számos vizsgálat igazolta a fizikai aktivitás jelentőségét a tüdőrák bármelyik stádiumában. Nyolc hétig nem kissejtes tüdőrákos betegek aerob intervallumban végzett terheléses tréningje javított a terhelhetőségen, valamint csökkentette a nehézlégzést és a fáradékonyságot (11). A preoperatív rehabilitáció javított a posztoperatív terheléses tolerancián, a 6 perces járástávolságon és az izomerőn (7). 12 hétig tartó otthoni rendszeres, dokumentált séta hatására a tüdőrákos betegek depressziója és anxiétása csökkent (12). Ez azt bizonyítja, hogy a legkisebb, rendszeresen végzett terhelés is hatékony lehet ebben a betegcsoportban.

A kemoterápia és a sugárkezelés mellékhatásai gyakran jelentkeznek a tüdőrákos betegeknél. A kezelésekre hatására ezek a betegek fáradékonyságról, étvágytalanságról, testsúlycsökkenésről panaszkodnak. A légzőtorna, kontrollált légzési technikák, relaxációs tréning, alsó és felső végtagi torna, mobilizáció és a transzcután stimuláció hatására szignifikánsan csökken a dyspnoe és a fáradékonyság, javul az életminőség és a terhelhetőség (13). Már egyhetes rehabilitáció hatására a tüdőrákos betegek légzésfunkciós értékei (FVC, FEV₁) szignifikánsan javultak (14).

3. Diéta, megfelelő táplálkozás

A daganatos betegek többsége kachektizált, hypo-proteinaemiás. Az alultápláltság a beteg prognózisát rontja. Ehhez társul a csökkent szurfaktánstermelés, mely a beteg légzésének a romlásához vezet. Mozgáshiányban a betegek vázizmai, légzőizmai sorvadni kezdenek (15). Ezért a megfelelő diéta, a kalória- és proteindús táplálás, sze. tápszerek adása megfelelő terheléses tréning mellett javasolt és eredményes lehet (16). A napi 2,2 g halolaj fogyasztása a kemoterápia alatt a testsúly megtartásához járulhat hozzá (17).

4. Pszichoszociális támogatás

A daganatos betegek között nagyon gyakori lehet a halálfélelem, a kilátástalanság, a pánik és a depresszió. Sokszor nehezen találják meg a helyüket a társadalomban, a családban, sokan elvesztik munkahelyüket. Fontos számukra a pszichológiai támogatás, mely egyéni és csoportos tréningekből, relaxációból, stresszmenedzsmentből, Bálint-csoportokból stb. állhat. (6) Ezeket a gyakorlatokat pszichológusok végzik. Segítségükkel a betegek könnyebben fel tudják dolgozni a daganat és a kezelés okozta fizikai és pszichikai változásokat, aktívabban részt tudnak venni a kezelésekből, jobban fel tudják dolgozni a betegségükkel járó nehézségeket, jobb lesz a kommunikációjuk a családdal. A légzési technikák és a relaxációs gyakorlatok hozzájárulnak ahhoz, hogy a betegek jobban feldolgozzák a kritikus időszakokat (7).

5. Egyéb lehetőségek

Ismert, hogy a fenti kezeléseket általában gyógyszeres kezelések (pl. fájdalomcsillapítók, véralvadástáplálók, szupportív kezelések) mellett végezzük. Ezen kívül számos onkológiai rehabilitációs intézetben a betegek egyéb terápiákban [akupunktúra, aroma- és fényterápia, jóga, transzkután elektromos ideg stimuláció (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* – TENS), táncterápia, hidroterápia, tai chi, Qigong, reiki stb.] is részesülnek, melyek növelik a rehabilitáció hatékonyságát, csökkentve a fájdalmat, javítva az életminőséget (18-20). Egyes irodalmi adatok szerint a masszázis segít a fájdalom, a daganat okozta fáradtság, anxiétás csökkentésében, ezáltal javítja az életminőséget és a depressziót (21, 22).

*

A tüdőrákos betegek daganat okozta tünetei, valamint a kezelések mellékhatásai súlyosbítják a betegek állapotát. A jelenleg alkalmazott rehabilitáció segíthet a betegeknek abban, hogy a betegségükkel együtt éljenek, életminőségük javuljon. Szerencsés lenne ha a Magyarországon gyerekcipőben járó tüdődaganatos betegek rehabilitációja, minél nagyobb mértékben elérhető lenne, a daganatos betegek kezelésében fontos helyet foglalna el.

Irodalom

- www.hochgebirgsklinik.ch
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–e64.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131:4S–42S
- van Ranst D, Stoop WA, Meijer JW, et al. Reduction of exacerbation frequency in patients with COPD after participation in a comprehensive pulmonary rehabilitation program. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9:1059–67.
- Arena R, Cahalin LP, Borghi-Silva A, et al. The effect of exercise training on the pulmonary arterial system in patients with pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:480-8.
- Ho SC, Lin HC, Kuo HP, et al. Exercise training with negative pressure ventilation improves exercise capacity in patients with severe restrictive lung disease: A prospective controlled study. *Respir Res* 2013; 14:22.
- Wang H, Liu X, Rice SJ, Belani CP. Pulmonary Rehabilitation in Lung Cancer. *Narrative Review*. *PM R*. 2016 Oct; 8(10): 990-6.
- Coats et al. *J Pulm Respir Med* 2014; 4:3
- Korányi Bulletin 2019 (1):33
http://www.medicalonline.hu/tudogyogyaszat/cikk/celzott_biologiai_kezeles_uj_lehetosegek_az_elorehaladott_nem_kissejtes_tudorak_terapiajaban
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger C et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41. doi 10.1183/09031936.00184308
- Hwang CL, Yu CJ, Shih JY, et al. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer* 2012; 20:3169-77.
- Chen HM, Tsai CM, Wu YC, et al. Randomised controlled trial on the effectiveness of home-based walking exercise on anxiety, depression and cancer-related symptoms in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 2015; 112:438–45.
- Ozalevli S, Ilgin D, Kul Karaali H, et al. The effect of in-patient chest physiotherapy in lung cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18:351–8.
- Tarumi S, Yokomise H, Gotoh M, et al. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:569–73.
- Fernandes AC, Bezerra OM. Nutrition therapy for chronic obstructive pulmonary disease and related nutritional complications. *J Bras Pneumol* 2006; 32:461–71.
- Glare P, Jongs W, Zafiroopoulos B. Establishing a cancer nutrition rehabilitation program (CNRP) for ambulatory patients attending an Australian cancer center. *Support Care Cancer* 2011; 19:445-54.
- Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011; 117:1775-82.
- Deng GE, Rausch SM, Jones LW, et al. Complementary Therapies and Integrative Medicine in Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143:420S–436S.
- <http://www.webmd.com/pain-management/tc/transcutaneous-electrical-nerve-stimulation-tens-topic-overview>
- <https://blog.dana-farber.org/insight/2015/01/how-integrative-therapies-can-help-lung-cancer-patients/>
- <https://www.verywellhealth.com/massage-for-cancer-2249314>
- Wilkinson S, Barnes K, Storey L. Massage for symptom relief in patients with cancer: systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2008; 63(5):430–9.

A tüdőáttétek ellátása

Treatment of pulmonary metastases

Lieber Attila, Bittner Nóra

Debreceni Egyetem, KK, Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

E-levél: lieber.attila@med.unideb.hu, bittner.nora@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A különböző extrapulmonalis primer tumorral gondozott onkológiai betegek metasztázisainak leggyakoribb célszerve a tüdő. A primer tumorok többségénél a szoliter tüdőáttétek eltávolítása hosszabb teljes túlélést eredményezhet. A kuratív resectio célja a tüdőáttét beazonosítása mellett annak lehetőség szerint komplett eltávolítása a környező normál tüdőszövet maximális megkímélésével. Az utóbbi időben egyre inkább a minimál invazív sebészi megoldások javasoltak a pulmonalis áttétek rezekciójánál. Azon betegeknél, akiknél funkcionális okok miatt műtét nem lehetséges vagy a műtétet nem fogadják el, alternatív lehetőséget jelent a sztereotaxiás sugárkezelés. Szövettantól függetlenül egy igen fontos negatív prognosztikai tényező a nyirokcsomó-érintettség.

KULCSSZAVAK tüdőáttét, metastasectomia, komplett resectio

SUMMARY The most common target organ for metastases in oncology patients treated with various extrapulmonary primary tumors is the lung. For most primary tumors, removal of solitary lung metastasis may result in longer overall survival. The aim of curative resection, in addition to identifying the lung metastasis, is to remove it as completely as possible with maximum sparing of the surrounding normal lung tissue. Recently, minimally invasive surgical solutions have been proposed for the resection of pulmonary metastases. In patients for whom surgery is not possible for functional reasons or do not accept it, stereotaxic radiotherapy is an alternative. Regardless of tissue, a very important negative prognostic factor is lymph node involvement.

KEY WORDS lung metastasis, metastasectomy, complete resection

Bevezetés

A tüdő metasztázisai gyakoriak a különféle daganatok progressziójakor, potenciálisan bármely rosszindulatú daganat során kialakulhatnak. Egy ismert malignus folyamat mellett egy új pulmonalis lézió megjelenése az áttét mellett felveti egy második primer tüdő tumor vagy akár benignus elváltozás lehetőségét is. Egy ismert tumoros betegnél egy új szoliter tüdő lézió az esetek többségében rosszindulatú. Az extrapulmonalis primer daganatok tüdőáttétei gyakran ki-

terjedt disszemináció formájában manifesztálódnak. Egyes betegeknél esetenként nincs is más betegségre utaló eltérése (1, 2). A metasztatikus terjedés egy komplex folyamat, melynek során a nyirokrendszer vagy vérkeringés útján eléri az áttét helyét (3). Az áttétek különböző radiológiai megjelenésűek lehetnek, de alapvetően jól körülhatároltak, inkább a periférián és alsó lebenyekben helyezkednek el a tüdő jobb vaszkularizációjának köszönhetően (4). Tapasztalatok alapján a különböző tumorok esetében javasolt a tüdő metastasectomiája, tekintve, hogy meghosszabbíthatja a teljes túlélést (5). Számos prognosztikai tényező befolyásolhatja orvosi döntésünket (egy áttét, egy- vagy kétoldali léziók, a primer tumor típusa stb.). Nagy felbontású CT kombinálása a VATS technikával hasonló eredményeket nyújt a hagyományos thoracotomiával kombinált bimanuális palpációhoz képest. A sztereotaktikus sugárterápia jelenleg ígéretes eredményeket tartogat.

Rövidítések

CT komputertomográf
PET pozitronemissziós tomográf
EBUS Endobronchial Ultrasound – endobronchialis ultrahang
VATS: Video Assisted Thoracic Surgery – Videó asszisztált thorascopia
SBRT Stereotactic body radiotherapy – sztereotaxiás sugárterápia
HER2 Human Epidermal Growth Factor 2 – humán epidermalis növekedési faktor-2

Tünetek

A tüdőáttétek többsége tünetmentes. A legtöbb áttét véletlenszerűen észlelik az elsődleges röntgenfelvétellel vagy mellkas-CT alkalmával vagy a rutin kezelést követően végzett kontroll radiológiai vizsgálatokon. A köhögés, a fájdalom vagy haemoptysis jelentkezhet elsőként, de egy spontán pneumothorax okaként is szolgálhatnak (6).

Diagnózis

Az, hogy egy új lézió a tüdőben metasztatikus, nagyban függ a primer tumortól. Egy lágyszövet-sarcoma vagy melanoma esetében kb. 80% az esélye, hogy egy novum nodulus az a tüdőmetasztázis. Urothelialis vagy colorectalis daganat esetében ez 50%, míg fej-nyak daganat esetében kétszer nagyobb az esélye a primer tüdőfolyamatnak. Éppen ezért fontos a tüdőnodulusok lehetőség szerinti preoperatív vagy intraoperatív szövettani analízise (7). Diagnózishoz a vékony szeletes nagy felbontású helikális mellkas-CT javasolt, mely képes 2–3 mm-es nodulusok kimutatására is. A mellkas-CT mellett általában javasolt PET CT elvégzése a tervezett pulmonalis metastasectomia előtt a reszekálni kívánt léziók pontosításához. A PET-vizsgálat eredményei sem mindig megbízhatóak tekintetben, hogy az elváltozások benignusak vagy malignusak (8). A PET-vizsgálat igazi értéke az extrathoracalis érintettség magas szenzitivitású kimutatásában rejlik. Extrathoracalis FDG-felvétel esetén javasolt az érintett terület kivizsgálása (9). Érintett mediastinalis vagy hilaris nyirokcsomók esetén pedig javasolt endobronchialis mintavétel (EBUS segítségével) vagy mediasztinoszkópia. Azon betegeknél, ahol a primer tumor alapján (emlőtumor, melanoma) esetleg várható agyi áttét megjelenése, javasolt a koponya vizsgálata, ugyanis agyi áttét jelenléte kizárja a tervezett pulmonalis resectiót. Bronchoszkópia elvégzésére szükség lehet, amennyiben várható endobronchialis eltérés, mely a műtétet kontraindikálná. Leggyakrabban az endobronchialis érintettség emlő-, vastagbél- és veseráknál fordul elő (10). Preoperatív időnként szükség lehet egy kevésbé invazív mintavételre a transthoracalis tüdőbiopsiára, mely szövettani eredményével tisztázhatja, hogy az adott áttét gyanús lézió(k) esetleg egy olyan primer tumor áttéte(i) (pl. csírásajtes heretumor, lymphoma), ahol kevésbé jön szóba műtéti megoldás.

Terápia

A pulmonalis metastasectomia multidiszciplináris megközelítést kíván, így lehetőség szerint minden esetben egy onkoteam jóváhagyása szükséges. A tüdőáttéttel rendelkező betegek ellátása alapvetően palliatív, mivel általában más szervek is érintettek. Ennek megfelelően az ellátás lehet sebészi megoldása, sugárterápia és emellett tartalmazza a kemoterápiákat és a szupportáció különböző szintjeit, mellyel jelenleg itt nem foglalkozunk.

Sebészi terápia

A pulmonalis metastasectomia az extrapulmonalis helyről kiinduló primer folyamat áttétjének a sebészi eltávolítását jelenti. Célja lehetőség szerinti komplett resectio a környező parenchyma megkímélésével. A resectio történhet palliatív céllal (fájdalom csökkentése, masszív haemoptysis, vagy retenciók tüdőgyulladás miatt egy centrálisan elhelyezkedő áttét következtében) és kuratív céllal (11). Primer folyamatok szinkron áttéteinél a felfedezést követően esetleg javasolt 6–8 héttel a CT megismétlése, hogy esetleg további léziók megjelenjenek-e. A tüdőáttét első felismerését követően végzett kontroll CT – a beavatkozás késleltetése mellett lehetővé teszi, hogy esetleges okkult áttétek klinikailag megjelenjenek (12). Különböző retrospektív tanulmányok alapján a pulmonalis metastasectomia hatással van a teljes túlélésre, ezáltal akkor javasolt elvégezni, ha primer tumor kontrollált és nincs extrathoracalis áttét és elvégezhető a komplett resectio, mely jobb túlélést és prognózist jelent. Az atípusos ékresectio az előnyben részesített módszer, tekintve, hogy a tüdőresectiónak a lehető legkímélőbbnek kell lennie a tüdőterefogatot illetően. A tüdő metastasectomiájának kritériumai: a kontrollált primer daganat, nincs további ismert extrapulmonalis áttét, technikailag kivitelezhető a tervezett metastasectomia, elvégezhető a komplett resectio, a beteg funkcionálisan (tüdő- és cardiovascularis funkció) alkalmas a resectióra. Teljes tüdőfunkció és cardiovascularis felmérés javasolt bármilyen tüdőáttét ellátása előtt. A posztoperatív pulmonalis rezerv meghatározása mellett figyelembe kell venni a tüdő áttétek számát és elhelyezkedését is (13). A kedvezőtlen prognosztikai tényezők: az áttéteket nem lehet teljesen reszekálni, a primer folyamat várható rövid daganatmentes ideje, sok áttét (3 vagy több áttét) és a nyirokcsomó-érintettség. Több áttét esetén nincs mindig egyetértés a sebészek között, de nem az a fontos,

hogy az abszolút szám mennyi, hanem az összes érintett terület reszekálható legyen (14). Perifériásan elhelyezkedő léziók esetében atípusos ékresectio a preferált, míg a többszöri áttét vagy centrálisabban elhelyezkedő áttétek esetében segmentectomia, lobectomia vagy pulmonectomia is szóba jöhet (15).

Az izolált tüdőléziók sebészi eltávolításában a VATS mutathat néhány fontos előnyt: kisebb metszések, a mellüreg áttekintése jobb, kevesebb posztoperatív fájdalom, rövidebb hospitalizáció, rövidebb idő a műtétet követő adjuváns kezelésig (16). Ráadásul az áttétek többsége a periférián helyezkedik el, mely a VATS által jobban hozzáférhető. Ugyanakkor nincs lehetőség a bimanuális áttapintásra, azokat a teriméket illetően, melyek esetleg a műtétet megelőző képalkotó vizsgálaton nem voltak láthatóak.

A tüdőáttétek nemzetközi nyilvántartásának áttekintésével 5206 különböző primer tumoros (tumороk, sarcomak, csírasejtes daganatok és melanomak) beteget azonosítottak, akiknél pulmonalis metastasectomiát végeztek el. 4572 betegnél (88%) történt komplett resectio. Az 5, 10, 15 éves túlélési arány 36, 26 és 22% volt (5).

A tüdőáttétek kiújulásának gyakorisága a betegek 50%-ánál is előfordulhat. Ezen izolált kiújulások ismételt eltávolítása szóba jöhet (17).

A nyirokcsomók érintettsége

A primer tüdődaganatok műtétével szemben a metastasectomia során a mediastinalis nyirokcsomó-dissectio nem rutinszerű. Nyirokcsomó-érintettség esetén a túlélés esélye jóval alacsonyabb. Több szerző is rámutatott a tüdő-metastasectomia kapcsán a nyirokcsomó-dissectio fontosságára, mivel ez a legjobb diagnosztikus eljárás az áttétek igazolására. Az észlelt tüdőáttétek mellett a nyirokcsomók áttéteinek incidenciája 12–32% között van (18). Különböző primer daganatoknál eltérő incidenciák láthatóak a pozitív nyirokcsomók tekintetében. A centrális áttétek esetében gyakrabban találkozhatunk nyirokcsomó-érintettséggel. A tervezett pulmonalis metastasectomia előtt a preoperatív képalkotó alapján az N1, N2 régiók gyanús nyirokcsomóiból mintavétel javasolt az áttét kizárására (19). Bármely szövettan esetén az N3 érintettség kontraindikációt jelent a potenciálisan kuratív metastasectomia tekintetében.

Sugárterápia

A hipofrakcionált sztereotaxiás sugárkezelés (SBRT) egy feltörekvő noninvazív technikai megoldás a tüdőáttétek kezelésében is (20). Ígéretes eredményeket mutat a lokális kontroll, mely 2 éves távlatban mintegy 89%-ot is elérhet (21). Az SBRT a kevesebb toxicitásnak köszönhetően biztonságosnak mutatkozik a hatásossága mellett.

Tüdőáttétek tumor típus szerint

Colorectalis daganat

A colorectalis daganatok mintegy 50%-nál várható áttét kialakulása, melyből körülbelül 5–15% a tüdőben lokalizálódik. A betegek 25%-ánál észlelhető szinkron áttét és 25%-uknál metakrón áttét. A colorectalis daganatos betegeknél történt pulmonalis metastasectomiát több retrospektív vizsgálatban nézték, melyek szerint az 5 éves túlélésük 24–68% között mozgott, az átlagos túlélési idejük 18–67 hónap volt. A máj- és tüdőáttéttel rendelkező betegek 5 éves túlélése 11–61% között mozgott (22). Az izolált máj- vagy tüdőáttétes vastagbél-daganatos betegnél mintegy 6 hónapos perioperatív kemoterápia adása javasolt (23).

Lágyrész-sarcoma

A lágyrész-sarcomás betegek mintegy 20–50%-ánál alakul ki tüdőáttét. Általában a tüdő az egyedüli áttétképző helye, és ez továbbra is az elsődleges oka a beteg halálának. A tüdőáttéttel bíró betegeknél a metastasectomiát követően az 5 éves túlélés 29–52% között alakul. A komplett resectio kulcsfontosságú prognosztikai tényező a jobb túlélés tekintetében. A műtét és kemoterápia optimális idejét egyénre szabottan kell meghatározni. Kiújulás esetén az ismételt műtéti megoldás fontos része lehet kezelésnek egy hosszabb túlélésért (24).

Veserák

A veserákos betegek mintegy 30%-ánál a diagnózis pillanatában észlelhető áttét, és további 25%-uknál metakrón áttét alakul ki. Számos vizsgálat igazolta az áttétes veserák pulmonalis metastasectomiájának előnyét. Komplett resectio esetén az 5 éves túlélés 42–74% között van, míg inkomplett resectio esetén ez 8–22% (25).

Nem-seminoma típusú csírasejtes heredaganatok

A betegek mintegy 30%-ánál fordul elő tüdőáttét. Általában kemoterápia az elsődleges kezelés. A kemoterápiát követően körülbelül a betegek 20%-ánál reziduális tüdőlézió észlelhető, melynek eltávolítása javasolt a tumormarkerek normalizálódása esetén (26).

Melanoma

A primer folyamat ellátását követően a betegek több mint 30%-ánál alakul ki tüdőáttét, mely általában rossz prognosztikai jel. Válogatott betegeknél komplett resectio esetén előnyt jelenthet a metastasectomia (27).

Osteosarcoma

Osteosarcoma esetében a felfedezéskor már 10–20%-ban látható áttét és 30–40%-ban észlelhető a diagnózist követő 18 hónapban. Az áttétes osteosarcoma kezelése általában a kemoterápia és műtét kombinációjából áll. Szinkron tüdőáttét esetén kemoterápiát a primer daganat resectiója, majd ezt a pulmonalis metastasectomia követi. Az 5 éves túlélés 7–65% között mozog (28).

Emlőtumor

A metasztatikus emlőtumorok általában kiterjedtek, így pulmonalis metastasectomia csak kivételes esetekben javasolt. Többségében az áttétes emlőtumorok ellátását a kemoterápia, hormonérzékenység esetén hormon kezelés és HER2-expresszió esetén trastuzumab adása jelenti (29).

Fej-nyak tumorok

Fej-nyak daganatok esetében az áttétek mintegy kétharmada tüdőáttét. A szoliter tüdőáttéteket nehéz megkülönböztetni a primer tüdődaganatoktól mind a képalkotók, mind pedig a szövettani vizsgálat alapján (laphámsejtes daganat esetén). A pulmonalis metastasectomia 5 éves túlélése 26–59% között mozog (30).

Néhány daganat (hasnyálmirigy-daganat, hepatocellularis daganat, méhnyak) esetében ritkán jön szóba pulmonalis metastasectomia.

Összefoglalás

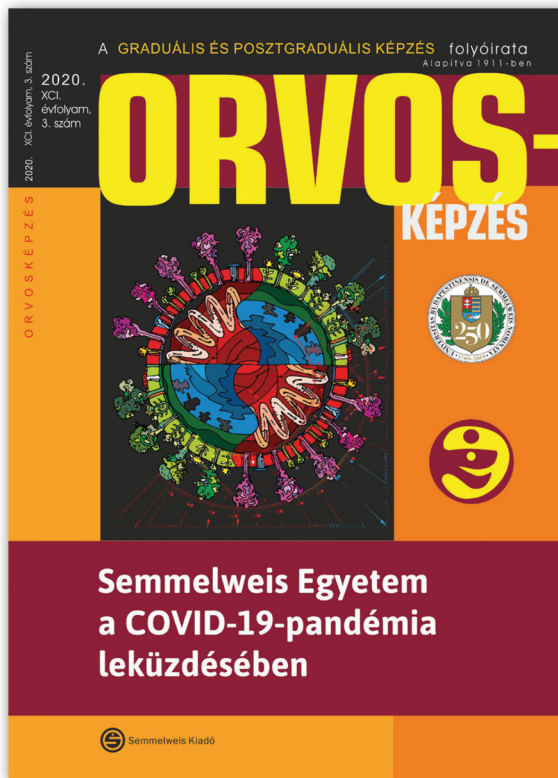
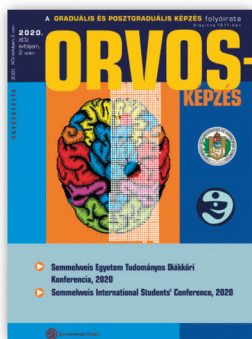
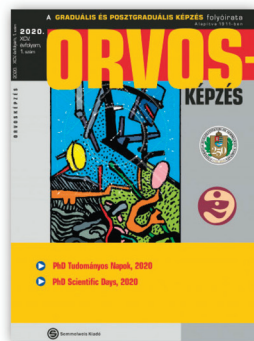
A radiológiai képalkotás, a CT- és a sebészi technikák fejlődésével, a PET/CT szélesebb körű alkalmazásával, illetve új kemoterápiás szerek alkalmazása hozzájárult a tüdő- metastasectomiák számának növekedéséhez, ezáltal meghosszabbítva az áttétes betegek túlélését (13). A sebészi minimál invazív megközelítéssel a cél a komplett resectio elérése mellett a gyors felépülés és ezáltal az adjuváns terápia korai indítása (31).

Irodalom

- Farrell J. Pulmonary metastases: pathological, clinical roentgenological study based on 78 cases at necropsy. *Radiology* 1935; 24:444.
- Downey RJ. Surgical treatment of pulmonary metastases. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1999; 8 (2):341.
- Fidler IJ. 2003. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3(6):453-58.
- Detterbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, Robert JH. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (6 Suppl. 2), S134–S139.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37.
- Srinivas S, Varadhachary G. Spontaneous pneumothorax in malignancy: a case report and review of the literature. *Ann Oncol* 2000; 11:887.
- Downey RJ, McCormack P, LoCicero 3rd, J. Dissemination of malignant tumors after video-assisted thoracic surgery: a report of twenty-one cases. The Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111 (5):954–60.
- Iagaru A, Chawla S, Menendez L, Conti PS. 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nucl Med Commun* 2006; 27:795.
- Pastorino U, Veronesi G, Landoni C, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1906.
- Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995; 107:322S.
- Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a common practice based on weak evidence. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2007; 89(8):744-8
- Tanaka Y, Maniwa Y, Nishio W, et al. The optimal timing to resect pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:1135.
- Erhunmwunsee L, D'Amico TA. Surgical management of pulmonary metastases. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88(6): 2052–60.
- Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, et al. Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2019; 107:631.
- Migliore M, Jakovic R, Hensens A, Klepetko W. Extending surgery for pulmonary metastasectomy: what are the limits? *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(6 Suppl. 2):S155–S160.
- Sonett JR. Pulmonary metastases: biologic and historical justification for VATS. Video assisted thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 16 (Suppl. 1), S13–S15 discussion S15–S16.

17. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121:657.
18. Seebacher G, Decker S, Fischer JR, Held M, Schafers HJ, Graeter TP. Unexpected lymph node disease in resections for pulmonary metastases. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 99 (1):231–6.
19. Veronesi G, Petrella F, Leo F, et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:967.
20. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(7):1091–9.
21. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Koike N, Takeda T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother. Oncol.* 2011; 101(2):255–9.
22. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. 2013. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 20(2):572–9.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on January 17, 2020).
24. Kim S, Ott HC, Wright CD, et al. 2011. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 92 (5):1780–6, discussion 1786–7.
25. Renaud, S. Falcoz, P.E. Alifano, M. et al. 2014. Systematic lymph node dissection in lung metastasectomy of renal cell carcinoma: an 18 years of experience. *J. Surg. Oncol.* 2014; 109(8):823–9.
26. Pfannschmidt, J. Hoffmann, H. Dienemann, H. Thoracic metastasectomy for nonseminomatous germ cell tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2010b; 5(6 Suppl. 2):S182–S186.
27. Oliaro A, Filosso PL, Bruna MC, Mossetti C, Ruffini E. Pulmonary metastasectomy for melanoma. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(6 Suppl. 2):S187–S191.
28. Salah S, Toubasi S. Factors predicting survival following complete surgical remission of pulmonary metastasis in osteosarcoma. *Mol. Clin. Oncol.* 2015; 3(1): 157–62.
29. Fan J, Chen D, Du H, et al. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015; 7:1441.
30. Florescu C, Thariat J. Local ablative treatments of oligometastases from head and neck carcinomas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014; 91(1):47–63.
31. Perentes JY, Krueger T, Lovis A, Ris HB, Gonzalez M. Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: current practice and results. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2015; 95 (1), 105–113.

INGYENESEN LETÖLTHETŐ ORVOSKÉPZÉS FOLYÓIRATOK



„Az itt megjelent közleményeket
figyelmébe ajánlom minden orvosnak,
egészségügyi dolgozónak és mindazoknak,
akik felelősséggel gondolkodnak ezen
járvány mihamarabbi leküzdésében.”

Prof. Dr. Merkely Béla,
a Semmelweis Egyetem rektora

w w w . s e m m e l w e i s k i a d o . h u

Neminvazív légzéstartámogatás palliatív megközelítése tüdőbetegségben szenvedőknél

Palliative approach to noninvasive respiratory support of pulmonary disease patients

Rozgonyi Zsolt¹, Lukácsovits József²

¹ Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika – AITK; ² Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

E-levél: rozsoimd@hotmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A lélegeztetés története a régi időkbe nyúlik vissza, azonban igazán csak két évszázaddal ezelőtt jelentek meg mind a negatív mind a pozitív nyomású lélegeztető eszközök. Igazán nagy lökést az 1950-es években világjárványt okozó poliomyelitis pandémia hozott, melyet követően elindult a lélegeztetőgépek, valamint a lélegeztetési technikák rohamos fejlődése. Kialakult az invazív és neminvazív lélegeztetési forma. A technokrata invazív lélegeztetés évtizedei után paradigmaváltás történt, és az egyszerűbben, akár otthon vagy ápolási otthonokban is végezhető portábilis ún. „home care” nem invazív lélegeztetőgépek jelentek meg, melyek gyors fejlődése volt tapasztalható az elmúlt két évtizedben. A neminvazív lélegeztetés alkalmas lehet sok légzési elégtelenséggel járó krónikus állapot és betegség kezelésére, mint az agyi stroke-ok utáni állapotok, a mellkas-deformitással járó baleseti vagy műtéti, esetleg fejlődési eltérések, ezentúl a mellkasi pumpafunkció elégtelenséget okozó izomdystrophiák vagy krónikus tüdőparenchyma és légút betegségek előrehaladott állapota. Több fajta lélegeztetési mód elérhető mind negatív vagy pozitív nyomású modalitásban. Krónikus betegek előrehaladott állapotában palliatív jelleggel jól alkalmazható a NIV, de a határait mindig szem előtt kell tartani.

KULCSSZAVAK Légzési elégtelenség, gépi lélegeztetés, palliatív neminvazív lélegeztetés, krónikus ellátás

SUMMARY The history of artificial ventilation started in the antiquity. However, the modern forms of respiratory techniques have appeared only in the last two centuries, accompanied by many of the ‘modern’ ventilatory machines/devices, including those that are based on generating negative or positive pressure ventilatory patterns. In the ‘50s, the global polio pandemic gave a huge boost to the development of respiratory devices, which encompassed new design features and were more convenient for patients. Invasive and non-invasive ventilation techniques represent different types of artificial ventilation, having, to some extent, different indications. We have seen an era of fast improvement of NIV ventilation techniques in the past two decades. NIV ventilation can treat many of the chronic respiratory apparatus disorders, such as neuromuscular junction diseases, rib-cage deformities or restrictive states caused by injury, parenchymal illnesses of the lungs, as well as injuries of the central nervous system, such as severe spinal cord injuries and conditions caused by cerebrovascular accidents. Furthermore, the list can also be extended by such viral inflammatory diseases as encephalitis and meningitis. When it comes to responding to patients’ needs, there are a number of modalities to use respiratory NIV therapy to ensure the best synchronisation of support, including the regulation of negative or positive pressure supply. Palliative NIV therapy is often used to treat chronic respiratory insufficiency and even more end-stage conditions of all aetiologies, keeping in view of the limitations of these techniques.

KEY WORDS Respiratory failure, mechanical ventilation, palliative noninvasive ventilation, chronic care

Bevezetés, történeti visszatekintés

Az elmúlt 40–50 évben az ipari szennyeződés és megnövekvő károsanyag-kibocsátás hatására jelentősen nőtt a légzőszervi betegségekben szenvedők száma, mellyel párhuzamban szélesedett a betegek ellátásában alkalmazott terápiás beavatkozások tárháza is. A légzőszervi betegségek különböző etiológiájúak lehetnek. Más szervrendszer megbetegedése is manifesztálódhat légzési tünetekben, mint például az izomrendszer, a neuromuscularis átkapcsolódás betegsége, mellkaskali restriktív állapotok okozta légzési nehezítettség, obesitashoz kapcsolódó kóros állapotok vagy éppen a központi idegrendszer sérüléseinek maradványtünetei.

Rövidítések

NIV	Non-Invasive Ventilation
AVAPS	Average Ventilation Assured Pressure Support)
ASV	Assisted Servo Ventilation
BiPAP	Bifasic Positive Airway Pressure
BiVent	Bifasic Ventilation
PAV	Proportional Assisted Ventilation)
PSV	Pressure Support Ventilation
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
LAMA	Long-Acting Muscarinic Agonist
LABA	Long-Acting Beta-Adrenoceptor Agonist
GB	Guillain-Barré
MG	myasthenia gravis
ECMO	ExtraCorporal Membran Oxigenation
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure

A célzott gyógyszeres és inhalatív kezelések, illetve ezek kombinációja [pulmonológia területén az anti-kolinerg és béta-receptor-mimetikus (hosszú vagy rövid hatású) terápiák kombinációja – (LA)BA-(LA)MA –, az inhalatív szteroidok, valamint nyákoldók], majd a napjainkban megjelenő célzott biológiai (ún. targeted therapies) terápiák jelentősen javítják a betegek túlélését és életminőségét.

Az oxigénterápia széleskörű megismerése és különböző alkalmazási formáinak (sűrített, nagy nyomású oxigén gáz, oxigén koncentrátor, mélyhűtött cseppfolyós oxigén) a mindennapi életbe iktatása jobb életminőséget eredményezett és javította a hypoxaemiás légzési elégtelen betegek túlélését. A légzésmechanika súlyosabb kórállapotaiban viszont már a mechanikai légzéstámogatást is kell alkalmazni a megfelelő gázcserre biztosítása céljából.

A különböző megbetegedés során megjelenő légzési légtelenség áthidalására a gépi lélegeztetés számos formája alakult ki, beleértve az invazív és neminvazív pozitív nyomású lélegeztetést, vagy akár a napjainkban ritkábban alkalmazott ún. „negatív nyomású” lélegeztetést is.

Akut életveszélyt okozó súlyos állapotok során, mikor a tüdőkárosodás mértéke miatt a gépi lélegeztetés már nem elegendő a megfelelő oxigenizáció fenntartásához, a testen kívül végrehajtott gázcserre (extrakorporális gázcserre – ECMO) kivitelezése is elérhetővé vált napjainkra.

A lélegeztetés története

A mesterséges lélegeztetésre való törekvés már az ókorban megjelent. Hosszú eseménytelen időszak után bő kétszáz évvel ezelőtt próbálkozások történtek mind negatív, mind pozitív nyomású lélegeztetéssel, majd a

XX. század elején jelent meg az első engedélyt kapott pozitív nyomású Dräger lélegeztetőgép, a Pulmotor (1. ábra), amely a gépi lélegeztetés mindennapi kivitelezését tudta biztosítani.

A negatív nyomású lélegeztetés terén *Drinker* és *Shaw* 1928-ban a Haward egyetemen megalkotta a vastüdőt („iron lung”) Bostonban, melyet *John H. Emerson* tökéletesített 1931-ben. Később ezt a készüléket Emerson-féle vastüdőnek hívták, és sokáig szolgálatban volt az egész világban. A gépi lélegeztetéshez, mint terápiás és palliatív modalitás fejlődéséhez a legnagyobb lökést az 1940-es évek végén, illetve 1950-es években világvárányt okozó és pusztító járványos gyermekbénulás (anterior poliomyelitis vagy Heyne-Medin-kór) adta. A főképpen gyermekeket érintő légzésbénulásos halálos kimenetel áthidalható volt folyamatos ballonos kézi lélegeztetéssel. Ennek ismert bizonyítékát mutatta a Koppenhágai epidémia során alkalmazott hosszú távú ballonos, kézi és kisebb részben gépi lélegeztetés, amely 90%-ról 20%-ra csökkentette a betegség mortalitását. Ez adta az igazi lökést, amely az 50-es évek második felében a lélegeztető eszközök robbanásszerűen technikai fejlődését és elérhetőségét eredményezte, majd az 1990-es évekre a fejlett világban minden intenzív osztályos ágy kötelező részévé tették a respirátort. A technokrata látásmód előbb az intubációt és kontrollált gépi lélegeztetést tekintette a fejlesztés fő csapásirányának. A '80-as évektől azonban paradigma-váltás indult és a spontán légzés támogatását helyezték előtérbe. A fejlesztendő lélegeztető gépek, már nemcsak kórházi ellátásra készültek, valamint újabb szupportálható betegségek kerültek a gépi légzéstámogatás indikációs körébe. Megjelentek a kisebb hordozható, otthoni (privát lakásokban), vagy ápolási otthonokban is szolgálatot teljesítő, ún. otthoni lélegeztető gépek (home-care respirators) az otthon kezelt krónikus betegek vagy éppen a végállapotú betegek palliatív mindennapi ellátásában.

A palliatív lélegeztetés

A lélegeztetés minden formája palliatív jellegű beavatkozás, mert önmagában nem gyógyít, sőt a pozitív légúti nyomásnak kimutatható káros hatásai is ismertek (VILI), viszont alkalmazása során a költség/haszon arány jelentősen a hasznon oldalára billen (életmentő vagy életben tartó kezelés). A palliatív neminvazív lélegeztetés terminus arra utal, hogy a krónikus, és jelen tudásunk szerint előrehaladó, kórállapottal élő betegek, „emberi” életet tudnak élni, gépi légzéstámogatással biztosított gázcserével (5).



1. ábra: Dräger lélegeztetőgép, a Pulmotor (1907)

A progrediáló légzési elégtelenséget okozó betegségek különböző szervrendszereket érinthetnek és sokféle etiológiájúak lehetnek:

- ▶ *légzőizomzat elégtelenséget okozó állapotok:* izomdystrophiák, gerincvelőkárosodás, neuromuscularis junctio betegségei,
- ▶ *a központi idegrendszeri történések következtében kialakuló centrális légzésszabályozási kór-állapotok:* cerebrovascularis történes, Ondin-szindróma, centrális hipoventilációs szindróma,
- ▶ a mellkaskosarat, gerincoszlopot érintő csontízületi deformitások: korábbi tbc-s mellkasplasztika, mellkasi fenestáció, súlyos kyphoscoliosis,
- ▶ a tüdőparenchyma és légutak betegségei: különböző tüdőfibrosisok, térfoglaló folyamatok, COPD, cystás fibrosis.
- ▶ Megemlítendő továbbá a krónikus szívelégtelenség (bal kamra) vagy a kisvérköri hipertensio okozta fulladás, a kövéréshhez társuló OHS szindróma, valamint különböző alvászavarok (OSAS), melyek okai lehetnek a csökkent gázcsere okozó alveolaris hipoventilációnak.

A felsorolt kórállapotok következtében kialakuló károsodott gázcsere folytán a beteg nem tudna életben maradni, azonban a mesterséges lélegeztetéssel elfogadható minőségű és stabilitású, hosszabb életkilátás biztosítható. Tehát olyan betegek kapnak lehetőséget továbbélésre, akik egyébként a gázcserejükhez szükséges légzési perctérfogatot különböző okokból nem tudják önerőből biztosítani és a gépi légzéstámogatás hiányában rövidesen meghalnának. A palliatív lélegeztetés hosszú távú légzéstámogatást jelent, ami jellemzően az élet végéig fennáll, tehát krónikus lélegeztetés.

Az életvégi döntések (End-of-life Decision)

Az életvég manapság nagyon középpontba került fogalom az egészségügyben és az egész társadalmi közéletben. Az orvosi eskü az élet végéig tartó orvosi segítséget tesz kötelezővé minden gyakorló orvos számára. A technikai fejlődés sok lehetőséget ad az élet fenntartására, ezek között vannak invazív és kevésbé invazív terápiás lehetőségek. A neminvazív légzéstámogatás is ilyen életfenntartó kezelés, mely azonban nem igényel invazív beavatkozást az orvos részéről és a betegnek is komfortosabb. Az utóbbi években az előrehaladott állapotú krónikus vagy senyvesztő betegségben szenvedő betegeknek lehetőségük van nyilatkozni, milyen terá-

piás beavatkozásokat akarnak, és milyen beavatkozások mellőzését kérik. A jelentős dyspnoéval járó végállapotok esetében a betegek rendelkezhetnek arról, hogy a neminvazív légzéstámogatást kérik, és az invazív légzéstámogatást (ami az intubáció vagy tracheostoma révén az életminőségüket jelentősen befolyásolja) visszautasítják. Itt van az a rés, amit a palliatív nem invazív légzéstámogatás betölthet és napjainkban be is tölt. A neminvazív légzéstámogatást akár az élet végéig alkalmazhatjuk úgy, hogy nem szenved csorbát az orvosi etika és a beteg is a lehető legjobb életminőséget éli meg az élete végén. Természetesen a neminvazív légzéstámogatás nem mindenkinél alkalmazható, kontraindikációi vannak, de az életvég esetében a kontraindikációk is feltételeessé válhatnak. Természetesen azon betegek esetében, akik az életet minden áron folytatni akarják a légzési elégtelenség elhatalmasodása ellenére, lehetőség van tracheostomia készítésével további invazív légzéstámogatás igénybevitelére, de ennek az ára a tovább romló, ágyhoz kötöttséggel járó életminőség.

A légzőrendszer kórélettani változásai során fellépő légzéstámogatási igény

Az emberi légzőrendszer funkcionális elégtelenségében a tüdőszövet (parenchyma) károsodása vagy pusztulása mellett a krónikus vagy esetleg akut betegségek okozta anatómiai és élettani elváltozások (a krónikus gyulladások hörgőfal szerkezetváltozása, oedemája, brochospasmus, fokozott mucusképződés) játszanak szerepet. A felső légutak megnövekedett rezisztenciája (orrgarat és az orrüreg és orrjáratok nyálkahártyájának megvastagodása, az orrpolipok kialakulása) része lehet allergiás betegségeknek, asthmának, rendszerbetegségeknek (Wegener, Goodpasture stb.), tumoroknak, vagy egyszerűen konstitucionálisan alakulnak ki. A légutak anatómia elváltozásai nehezebbé teszik a természetes alaplégzést, de igazán a terhelés során szükséges, anyagcserehez igazított, megnövekedett légzési perctérfogat elérésében képeznek jelentős akadályt, így jelentősen megnövelve a légzési munkát (WOB). A vastagnyakú, nagy nyelvű főképpen obes egyéneknél nagyon gyakori az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) a felső légúti obstrukció folytán megnövekedett légzési munkából kifolyólag. Az így megjelenő légzési elégtelenség több más betegség kiindulópontját is képezi (pl. hipertónia). A tüdőparenchyma nem egységesen történő (lásd West-zónák – pulmo cardiale), vagy gócos gyulladásos (senyvesztő folyamatok) pusztulása a tüdőszövet mechanikai és

gázcsere képességét különböző mértékben változtatják meg, így több kompartmentes tüdőkép alakul ki, így az élettani eltéréseken túl a betegségek következtében a gázcsere is különböző mértékben megy végbe az egyes területeken. A krónikusan betegebb területeken a parenchyma szerkezetváltozása folytán gyakoribb a kislégutakban fellépő légáramlási akadályozottság, vagy a légcspadák kialakulása miatt fellépő gázcsere hiánya (Pendelluft vagy airtrapping jelensége). A roncsolt tüdőrészek kapilláriság csökkenése és a kialakuló fibrosis az alapbetegség következményes szövődményeként alakul ki.

A mellkasi pumpafunkció elégtelenségéből kialakuló gázcserezavarok

A légzés során (akár nyugalmi, akár erőltetett) a mellkasi és rekeszizomzat ritmikus összehúzódása és elernyedése hozza létre a mellkaskosár és ezzel párhuzamosan a tüdő térfogatváltozását. Ezen térfogatváltozás elérését célzó izommunka, nyitott légutak mellett, lehetővé teszi a be- és kilégzés alatti légáramlást, melynek eredményeként megvalósulhat a gázcsere. A nyugalmi légzés az alapanyagcsere alig néhány százalékát teszi ki (2–3%), ekkor szinte csak a rekeszizom kitérése biztosítja a légzéshez szükséges mellkasi térfogatváltozást (kb. 90%-ban). A terhelésre, stresszre, lázas állapotokra megnövekvő gázcsereigény következtében szükséges nagyobb légzési perctérfogat elérésében azonban már a mellkasfali légzőizomzat és a légzési segédizmok is részt vesznek. Minél nagyobb a légzési perctérfogat, annál nagyobb a mellkasi izomzat és a légzési segédizmok részvétele a légzésben. Ennek taglalása azért fontos didaktikusan, mert a fellépő akut vagy krónikus légzéselégtelenség alapja az energetikailag hosszasan nem fenntartható megnehezített gázcsere lesz. A megnövekedett légzési munkát (WOB) a szervezet nem képes tartósan elviselni és a légzőizmok kifáradása („muscular fatigue”) előbb-utóbb a gázcsere romlásához vezet. Másrészt a hosszasan kialakuló szervezeti adaptáció során a szervezet „hozzászokik” a romló és elégtelen gázcserehez (a légzési izomzat nem bírja tartósan a szükséges terhelést és alul teljesít). Ezen állapotban megemelkedik a szövetek CO₂-tartalma, ami a belső környezet lassú savas irányú elváltozásához vezet (2). Ennek kompenzálására különböző proteinek és egyéb pufferek (pl. foszfát puffer) gyorsan jelentkező sav-bázis pufferelő hatása, valamint a vese bikarbonát visszatartása (hidrogéniont őrít főképpen NH₄⁺ formájában) révén biztosítottá válik a homeosztázishoz szükséges megfelelő pH (7,35–7,45).

A légzésszabályozás rendellenességei által kialakuló gázcsere zavarok

A légzésszabályozás a központi idegrendszer által irányított folyamat. A centrálisan a nyúltvelőben elhelyezkedő receptorok érzékelik a liquor H⁺-szintjét, és annak függvényében iniciálják a belégzést. Természetesen a perifériás kemoreceptorok (glomus caroticum és a glomus aorticum) is beleszólnak a légzésszabályozásba, főként, amikor a hypoxaemia áll fenn és aktivitásuk jelentősen megemelkedik a szervezetet érintő súlyos stressz következményeként. A centrális idegrendszerben több neuronduc is részt vesz a szabályozásban. Vannak azonban olyan kórképek, amikor a szabályozás nem jól működik és ún. centrális hipoventiláció klinikai képe alakul ki. Ilyenek a centrális hipoventilációs szindróma, az alvási apnoe, az Ondine-szindróma. A hypothyreoidismus mint endokrin betegség, az obesitas (OHS: obesity hypoventilatio syndrome) vagy a vastag nyak és nagy nyelv fennállása esetén obstruktív alvási apnoe [OSA(S)] alakulhat ki. A centrális eredetű légzési elégtelenség lehet traumás eredetű és egyéb cerebrovascularis katasztrófa következménye, esetleg gyulladáshoz vezető kórképek következményes maradványa, mint pl. kullancs- vagy herpesz-, esetleg más vírusos vagy bakteriális encephalitis. (Erre ismert példa Monspart Sarolta híres tájékozódási futónő esete, aki végül hosszú felgyógyult az encephalitisből és most a nemzet sportolójává választották.) Mint látható, a légzési elégtelenség egy klinikai szindróma, melynek számos, különböző szerveket érintő, etiológiája lehet. Az 1. táblázat foglalja össze a teljesség igénye nélkül a légzésszabályozás, a mellkasi pumpafunkció, a légzőrendszer parenchymájának és a légutaknak légzési elégtelenséget okozó, gyakrabban fellépő kórállapotait.

A légzéstámogatás szükségessége

A légzési elégtelenségbe csúszó betegek esetében a hierarchikusan felépített vagy esetleg egymás mellett alkalmazott kiegészítő terápiák (légzési fizioterápia, az inhalációs terápiák, a fizikális tréning, a poszturális légzőtornák, az expektorációs és vibrációs tréningek) elégtelensége után a gépi légzéstámogatás (szupport) bevezetése a lehetséges segítség. A légzési elégtelenség általános kritériumai alapján azoknál a betegeknél szükséges a palliatív NIV lélegeztetés megkezdésére, akiknél hypoxaemia (pO₂ < 60 Hgmm) észlelhető (I. típusú légzési elégtelenség), illetve azoknál a betegeknél, ahol a szén-dioxid-retenció is megjelenik (PCO₂ > 45

1. táblázat: Légzési elégtelenséget okozó, gyakrabban fellépő kórállapotok

CENTRÁLIS IDEGRENSZER EREDET	IZOM EREDETŰ	NEUROMUSCULARIS EREDETŰ	CSONT-ÍZÜLETI EREDETŰ	ANATÓMIAI ELTÉRÉS EREDETŰ	PULMONALIS EREDETŰ
hypoventilációs szindróma	genetikus izomdistrophiák	polyneuropathiák	gravis kyphoscoliosis	morbid oesitas	COPD
Ondine-szindróma	glikogéntárolási betegségek	polymyosytisek	thoraco-plasztika	obstruktív alvási apnoe	bronchiectasia, CF
cerebrovascularis történések	SMA	Guillan-Barré-szindróma	mellkasi fenesztráció		különböző fibrosissal járó állapotok
meningitis-encephalitis	ALS	myasthenia gravis	sorozat vagy kétoldali ablakos bordatörés		rendszerbetegségek: Wegener-szindróma, Goodpasture-szindróma

Hgmm) a hypoxaemia mellett (II. típusú légzési elégtelenség mellett). A COPD-s betegek és bizonyos restriktív légzésmintázatú krónikus légzési elégtelen betegek esetében a PaO₂ és PaCO₂ nem annyira jellemzőek, mivel a krónikus légzési elégtelenség miatt ezen paraméterek már alterált értékeket mutatnak. Ezeknél a betegeknél megjelenő hypoventiláció a tovább mélyülő hypoxia és hypercarbia gyorsan megjelenő pH-változással jár. Az ilyen overlap állapot, amikor a krónikus légzési elégtelenségre akut légzési elégtelenség rakódik rá, nagyon hamar kritikus helyzetbe sodorják a légzési tartalékkal már nem rendelkező, hosszasan fennálló hypoxaemia miatt már csökkent szervi funkcióval rendelkező betegeket. (Gondoljunk csak a krónikus légzési betegek hypoxaemiás cardiomyopathiájára.)

A NIV lélegeztetés helye

A NIV lélegeztetésnek helye van a sürgősségi ellátásban, az intenzív osztályos kezelések során, de alkalmazható hosszú távú palliatív jelleggel, illetve rehabilitáció során. Gyorsan romló állapotokban csak jártas szakorvos kezében biztonságos az alkalmazása. A légzési elégtelen betegek bevezető légzéstartogató terápiájára ugyanúgy alkalmazható, mint az invazív lélegeztetésről leszoktatás során szekvenciális terápiás lépésként.

A neminvazív lélegeztetés negatív és pozitív nyomású formái

Negatív nyomású nem invazív lélegeztetés

Korábban teljes testet körülvevő tankventillátorokat terveztek, a beteget ezekbe helyezték, és a beteg

nyaka körül képeztek egy hermetikus zárást (ún. tank ventilátorok vagy „vastüdők”, mint az Emerson iron lung vagy a Puritan-Bennett cég Portalung készüléke). (Csak érdekességként említendő, hogy az első vastüdőket átalakított torpedókból készítették az első világháborút követően.) A beteget a tankban létrehozott negatív nyomás (az ambiens atmoszfériális nyomásnál 20–60 Hgmm-rel alacsonyabb nyomás) segítségével készítették (a törzsre ható szívóhatással) a belézésre és ennek ciklusos feloldásával a passzív kilégzésre. Ehhez a beteg hangrésének és felső légútjainak nyitott állapota volt szükséges, tehát mechanikus felső légúti obstrukcióval bíró betegeknél általában ez a technika nem volt használható. Ezek a vastüdők a nagy poliomyelitis járványt túlélő sérültjeinek lélegeztetését, később pedig súlyos izomgyengeségben szenvedő betegek légzéstartogatóját biztosította. Magyarországon a Baba utcai ellátó egység volt a felelős értük, melynek szakmai felügyeletért több mint 30 éven keresztül Dr. Pénzes István professor emeritus a SOTE AITT egyetemi tanára volt felelős, és még ma is ő végzi a megmaradt betegek gondozását.

Manapság a negatív lélegeztetési formát nem nagyon alkalmazzuk (3), bár otthoni légzéstartogatóra, főként lassan progrediáló izomgyengeség vagy centrális légzésszabályozás bizonyos különböző formáiban szenvedő betegek illetve gyermekek részére alkalmaznak a törzsön felhelyezett modernebb és kényelmesebb negatív nyomású lélegeztető szerkezetet (poncho wrap ventilátor). A GOLD IV 2010-es ajánlása szerint, előrehaladott COPD-s betegek negatív nyomású neminvazív lélegeztetése nem javítja a légzési és gázcsere-paramétereket, valamint a terheléstűrést sem. Újabb hosszú távú vizsgálatok viszont javulást mutattak finansiális, kórházi ágyigény és terheléstolerancia tekintetében (4).

Ugyanezen szerzők folyamatban lévő munkája (2022-ben befejeződő 500 betegen tervezett klinikai vizsgálat) szintén az 5 éves túlélésre gyakorolt hatást hivatott értékelni (clinical trial: NCT03540862) (5). A szakirodalom viszont azt mutatja, hogy manapság kevésbé preferált a negatív nyomású extrathoracalis lélegeztetés (NPEV vagy CNEP), melynek oka a nehezen használható testre felhelyezhető eszköz.

Pozitív nyomású neminvaszív lélegeztetés

A pozitív nyomású intermittáló vagy folyamatos nem invazív lélegeztetés az elmúlt két évtizedben jelentős technikai- és terápiás nézőpontbeli fejlődésen ment keresztül.

A neminvaszív lélegeztetés (ebben a lélegeztetési modalitásban) azt jelenti, hogy a hangrés alá nem vezetünk semmilyen eszközt. A beteg-lélegeztetőgép kapcsolatot különféle arcra esetleg szájba helyezett eszközökkel (interface-szel) hozzuk létre. A leggyakrabban alkalmazott neminvaszív interfészek láthatók a 2. ábrán. A fejlődésben nagy szerepe volt annak a ténynek, hogy az invazív lélegeztetés intubációt vagy tracheostoma-képzést igényel, mely a lélegeztetéssel kapcsolatos szövődmények nagy részéért felelős. A beteg szedációja, altatása a tudati állapot alterációját hozza magával, míg a száj és garat higiénia felfüggesztése vagy romlása, valamint a tubus jelenléte miatt a hangrés melletti mikrospirációk a felülfertőzéseknek adnak nagyobb lehetőséget. Ezzel szemben a neminvaszív lélegeztetés az arcra-orrra helyezett maszkokat használ. Ezek az eszközök lehetnek orrmaszk, orr-száj maszk, arc maszk vagy teljes arc maszk, illetve fej köré helyezett ún. Helmet. Az ún. palliatív nem invazív lélegeztetés során általánosságban orrmaszkot vagy orr-száj

maszkot, kevesebb esetben teljes arcmaszkot használunk. A helmet használata hosszú távon nagyon kényelmetlen.

A neminvaszív lélegeztetés kivitelezése

A pozitív nyomású nem invazív lélegeztetést általában egyszerű (nyílt körös) légzőkörrel végezzük folyamatos pozitív nyomást biztosítva. A légzőkör és a felhelyezett maszk nem képez zárt rendszert. A lélegeztetőgépek a nyomás egyenletesen tartásához bizonyos modellezett és meghatározott légelesztést (réslevegő, leakage) megengednek. Ezt a fejlesztés során laboratóriumban mérik és modellezik, majd a lélegeztetőgép memóriájába betáplálják. A réslevegő két részből adódik össze: 1. az ún. akaratlagos rés (intentional leak), mely a maszkon vagy légzőszáron létrehozott furaton vagy rostélyon keresztül biztosít egy folyamatos légáramlást; 2. a nem akaratlagos szivárgás, mely az arc és a maszk nem tökéletes illeszkedéséből adódik. A lélegeztetőgépek áramlás generátorai általában nagyteljesítményű turbinák, amik a kiváncsolomhoz gyorsan igazodóan tudnak megfelelő légáramlást biztosítani.

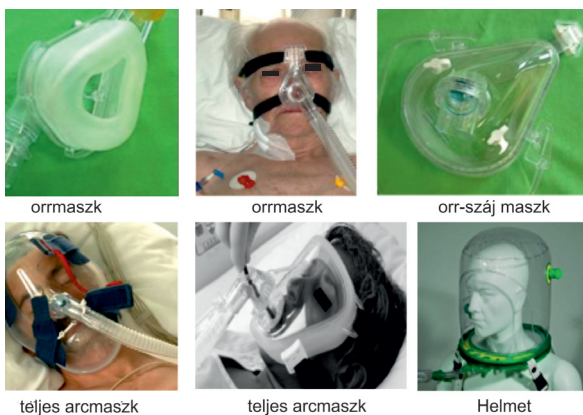
A neminvaszív lélegeztetés lehet egyszintű vagy kétszintű nyomással kivitelezett.

Ettől függően a légzőkörben fenntartott folyamatos pozitív nyomás lehet egyszintű (CPAP) vagy kétszintű pozitív nyomású, a belégzés és kilégzés fázisaihoz igazodóan (BiPAP, BiVent stb.).

A NIV lélegeztetés formái

A neminvaszív lélegeztetés is lehet asszisztált és asszisztált/kontrollált üzemmódú. Azon berendezéseket, amelyek csak asszisztáló üzemmódban használhatóak, és nem lehet velük életfenntartó teljes értékű lélegeztetést végezni, légzéstámogató respirátoroknak nevezzük.

Azokat a neminvaszív berendezéseket, amelyek kontrollált, ún. nevezett time-cycled volumen garantált üzemmóddal rendelkeznek, életfenntartásra is használhatóak, és életfenntartó berendezéseknek nevezzük. Ennek a megkülönböztetésnek azért van jelentősége, mert olyan betegeket, akiknek a légzésszabályozással esetleg légzésindítással van problémájuk, azokat általánosságban életfenntartó berendezéssel kell ellátni. A másik szempont a finanszírozás kérdése. A társadalombiztosító más szempontok szerint támogatja az életfenntartó (lélegeztető) és a légzéstámogató berendezéseket.



2. ábra: Nem invazív interfészek (a teljesség igénye nélkül)

A neminvazív lélegeztetés modalitásai

A neminvazív lélegeztetésre alkalmas respirátorok nagytöbbségükben nyomás vezérelt/asszisztált lélegeztetésre alkalmasak. A be- és kilélegzett volumenek modellezett, kalkulált adatok, mivel a respirátor nyomásokat és áramlásokat tud mérni.

Használunk kétszárú (zárt körös) rendszerű gépet is, illetve az invazív lélegeztetésre fejlesztett respirátorok is alkalmasak NIV lélegeztetésre. Ezeknél a respirátoroknál egy bizonyos gyártó által megszabott mértékig beállítható az általunk még elfogadható lélegengedés (leakage) mértéke. Az alkalmazott asszisztált vagy asszisztált/kontrollált lélegeztetési módok több félek lehetnek. A nyomástámogatott kétszintű lélegeztetés (BiPAP, BiVent) a leggyakoribb alkalmazási mód. A kétszintű (IPAP és EPAP) lélegeztetés lehet spontán légzésfrekvencia (S) mellett kivitelezett vagy ciklusgarantált (S/T) üzemmód, amikor a spontán indítás alacsonyabb mértéke mellett respirátor a beállított minimális légzésszámot kötelezően biztosítja a beteg részére.

A nyomásértékek tekintetében CPAP egyszintű lélegeztetést alkalmazhatunk, vagy kétszintű BiPAP pozitív nyomású lélegeztetést. A CPAP nyomásértékei általában 5–15 H₂Ocm értékek között változnak, míg a kétszintű BiPAP esetében A belégzési nyomások (IPAP) 8–30 H₂Ocm (gyakorlatban 10–20 H₂Ocm) között mozognak, míg a kilégzésben alkalmazott alacsonyabb nyomásszintű nyomás (EPAP) értéke 3–12 H₂Ocm, extrém esetben 15 H₂Ocm értékű lehet. Morbid obes, OHS szindrómás betegeknél alkalmazunk magasabb, 20 H₂O cm feletti IPAP nyomásokat, akár 35–40 H₂Ocm nyomásértékig, a kívánt és számolt légzéstérfogat elérése céljából.

Modernebb lélegeztetési mód az AVAPS (average volume assured pressure support), ahol a lélegeztetőgép az aktuális rezisztencia és compliance viszonyoknak megfelelően a beállított alsó és felső nyomáshatárok között váltózó nyomástámogatás mellett garantálja a beállított átlagos megkívánt légzési volumeneket (T_v). A légzés inicializálásban és a támogatás mértékében segítenek a PAV (proportionally assisted ventiláció), a NAVA (neurally adjusted ventilator assist) és az ASV (adaptive servo ventilation) módok. A PAV a spontán belégzés megkezdésekor érzékelt belégzési erőfeszítés nagysága alapján állítja be a gépi légzéstámogatást, így a belégzési izommunkával arányos támo-

gatást biztosít. A NAVA a lehető legjobb szinkronitást éri el a spontán légzéskezdeményezés során. A nyelvcsőbe helyezett vagy a rekeszizomra kívülről csatlakoztatott érzékelő a rekeszizom-aktivitást méri és ahhoz igazítja a gépi támogatás indítását. Az ASV üzemmód az oxigénszaturáció és a PaCO₂ kívánt értékének biztosítását célozva állítja be a ventilátor nyomástámogatási értékeit, és így kivitelezzi a szükséges alveoláris ventiláció elérését (Intellivent üzemmód) (6).

A nem invazív lélegeztetés határai

A nem invazív lélegeztetés nagyon sok gyakorlati előnnyel rendelkezik az invazív lélegeztetéshez képest. Az intubáció elkerülése kevesebb orvosi tevékenységet hoz maga után. A beteget nem kell altatni/szedálni, ami könnyebb ellátást igényel, ugyanakkor ez a hátránya is ennek a lélegeztetési modalitásnak. Nem alkalmazható kiesett gégereflexek esetén, GCS <9 betegek esetében (kómás beteg), a GI traktus betegségei (reflux, GI vérzés) alkalmával. Nem használható gyorsan progrediáló betegségek esetében, mint a GB szindróma kifejlődési szakaszában, allergiás sokkolódó folyamatokban, konvulzióval járó epilepsziás állapotokban, mert a légúti aspiráció ellen nem nyújt védelmet. Ezeket a határokat krónikus palliatív használatakor is szem előtt kell tartani.

Irodalom

1. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, Scala R, Groff P, Cosentini R, Guido D, Lin CH, Cuomo AM, Grassi M. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar; 14(3):219-27.
2. Byrd RP, Jr; Chief Editor: Mosenifar Z. Respiratory Acidosis Clinical Presentation. MEDSCAPE, Updated: Feb 27, 2019.
3. Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *N Engl J Med.* 1997 Dec 11; 337(24):1746-52.
4. Huang HY1, Chou PC, Joa WC, Chen LF, Sheng TF, Lin HC, Yang LY, Pan YB, Chung FT, Wang CH, Kuo HP. Pulmonary rehabilitation coupled with negative pressure ventilation decreases decline in lung function, hospitalizations, and medical cost in COPD: A 5-year study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct; 95(41):e5119.
5. Negative Pressure Ventilator in Long-term Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03540862*
6. Shahram Seyfi, Parviz Amri, Simin Mouodi. New modalities for non-invasive positive pressure ventilation: A review article. *Caspian J Intern Med.* 2019 Winter; 10 (1):1-6.

Alvásdiagnosztika

Sleep diagnostics

Mészáros Martina, Kis Adrián, Kunos László, Horváth Gábor

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

E-levél: ghorvath.mail@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az alvás alatti légzésszavarok fő jellemzői az alvás alatt ismétlődően jelentkező légzési abnormalitások és hypoventiláció. A heterogén betegségcsoport fő típusai az obstruktív alvási apnoe (OSA), a centrális alvási apnoe, az alvásfüggő hypoventiláció és az alvásfüggő hypoxaemia. Leggyakoribb forma az OSA, amelyet a felső légutak alvás során ismétlődően fellépő, részleges vagy teljes elzáródása jellemez. A légúti obstrukció hypoxiához, oxidatív stresszhez és alvásfragmentációhoz vezet, amelyek légúti és szisztémás gyulladást indukálnak. A jelentősen romló életminőség mellett a kezeletlen OSA számos szív- és érrendszeri, valamint metabolikus betegség előidézője lehet. Alvás alatti légzésszavar esetén az elsőként választandó diagnosztikus módszer a laboratóriumi polyszomnográfia, mely segítségével az alvás alatti légzésszavar típusa és súlyossága pontosan meghatározható. Az OSA gold-standard terápia a „*continuous positive airway pressure*” (CPAP) légszinterápia, amely jelentősen csökkenti a szubjektív tüneteket és javítja az életminőséget. Elengedhetetlen a túlsúlyos betegek testsúlyának csökkentése, mivel az obesitas fontos szerepet tölt be a betegség patomechanizmusában.

KULCSSZAVAK alvásdiagnosztika, obstruktív alvási apnoe, OSA, polyszomnográfia, CPAP

SUMMARY Sleep-related breathing disorders are characterized by repetitive abnormal respiration and hypoventilation during sleep. This heterogeneous group of disorders includes obstructive sleep apnoea (OSA), central sleep apnoea, sleep-related hypoventilation, and sleep-related hypoxemia. OSA is the most common disorder which is associated with repetitive collapses of the upper airways during sleep leading to intermittent hypoxia, oxidative stress and sleep fragmentation. These pathological mechanisms result in airway and systemic inflammation, which have an important role in OSA-associated impaired quality of life, cardiovascular and metabolic comorbidities. The recommended diagnostic test for sleep-related breathing disorders is laboratory polysomnography. The gold-standard therapy for OSA is continuous positive airway pressure (CPAP) therapy, which can effectively improve subjective symptoms and quality of life. Moreover, effective therapy should include weight loss in obese patients, because obesity has an important role in the pathogenesis of OSA.

KEY WORDS sleep diagnostics, obstructive sleep apnoea, OSA, polysomnography, CPAP

Bevezetés

Az alvás alatti légzésszavarok („*sleep-related breathing disorders*” – SBD) csoportjába számos különböző etiológiájú betegség tartozik, amelyek patomechanizmusában az alvás alatt jelentkező részleges, sok esetben teljes légzéskimaradás központi szerepet játszik. Ezen kórképek kiemelt figyelmet érdemelnek, mivel prevalenciájuk magas az átlagnépességben, illetve jelentősen rontják a betegek életminőségét. A visszatérő alvás alatti légzéskimaradások által okozott hypoxia és oxidatív stressz jelentősen növelik a szív- és érrendszeri betegségek, metabolikus komorbiditások, valamint egyéb szövődmények megjelenését. A közlemény az alvás alatti légzésszavarok legfontosabb jellemvonásai mellett a diagnosztikai és terápiás lehetőségeket foglalja össze.

Rövidítések

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	apnoe-hypopnoe index
BIPAP	bilevel positive airway pressure
CPAP	continuous positive airway pressure
CSA	Centrális alvási apnoe
EEG	elektroencefalográfia
EKG	elektrokardiográfia
EOG	elektrookulográfia
EPAP	expiratory positive airway pressure
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders 3. kiadás
IPAP	inspiratory positive airway pressure
MAD	mandibular advancement device
NREM	lassú hullámú alvásfázis (non-rapid eye movement)
OSA	obstruktív alvási apnoe
REM	rapid eye movement
SBD	sleep-related breathing disorders

Légzési jellegzetességek alvás alatt

Az alvási ciklusok két fő egysége a lassú hullámú alvásfázis („*non-rapid eye movement*” – NREM), valamint gyors szemmozgások megjelenésével járó alvásfázis („*rapid eye movement*” – REM). Az NREM fázis további négy fázisra osztható: az 1. és 2. az úgynevezett instabil, míg a 3. és 4. a mély vagy stabil fázisok (1). Fiziológiás alvás során az egyes alvásfázisokra jellemző légzési változások detektálhatók. Ismert, hogy alvás során a szervezet csökkenő O₂-felhasználása mellett a gázcsere csökken, a vér CO₂-koncentrációja növekszik, valamint mérséklődik a hypoxiára és hypercapniára adott légzési válasz is. NREM fázis kezdeti szakaszát szabálytalan légzés, enyhe percventiláció csökkenés és mérsékelt CO₂-szint-emelkedés jellemzi. Emellett a NREM fázisban a pharyngealis izmok aktivitása csökken, amely a garat kollapszus hajlamát fokozza. A REM fázisra a légzési frekvencia és amplitúdó erőteljes szabálytalansága jellemző. Ennek megfelelően a percventiláció is ingadozik és a CO₂-szint tovább emelkedhet. Ezt főként a motoneuron-gátlás következményeként csökkenő bordaközi izom és rekeszizom-aktivitás magyarázza. A magasabb rekeszállás tovább fokozza az alveolaris hypoventilációt. A felső légúti obstrukció kialakulásának valószínűsége REM fázisban a legmagasabb. Ennek oka, hogy a garatfeszítő izmok gátlása révén a felső légúti ellenállás növekszik (2, 3).

Az alvásfüggő légzészavarok fő formái

Az „*International Classification of Sleep Disorders*” 3. kiadásának (ICSD-3) ajánlása az alvás alatti légzészavarok leghatékonyabb osztályozási módszere (4). Az ICSD-3 által megkülönböztetett légzészavarokat az 1. táblázat foglalja össze. A négy kiemelt jelentőségű alvás alatti légzészavar az obstruktív alvási apnoe, a centrális alvási apnoe, az alvásfüggő hypoventiláció és az alvásfüggő hypoxaemia.

Obstruktív alvási apnoe (OSA)

Az OSA a leggyakoribb alvás alatti légzészavar, mely a felnőtt lakosság akár 25%-át is érintheti (5). A betegséget a felső légutak részleges vagy teljes collapsusa jellemzi az alvás során. Kialakulásában mind anatómiai (maxillofacialis abnormalitások, tonsillahypertrophia, macroglossia stb.), mind funkcionális tényezők (obesitas, különösen a nyak körül lera-kódott zsírréteg stb.) szerepet játszhatnak (6). Ezen té-

1. táblázat: Az alvás alatti légzészavarok fő formái az ICSD-3 klasszifikációja szerint (4)

I. Obstruktív alvási apnoe
II. Centrális alvási apnoe
▶ Centrális alvási apnoe Cheyne–Stokes-légzéssel
▶ Centrális alvási apnoe egyéb betegség kapcsán, Cheyne–Stokes-légzés nélkül
▶ Centrális alvási apnoe magaslati periodikus légzéssel
▶ Centrális alvási apnoe gyógyszer vagy egyéb szer által kiváltva
▶ Primer centrális alvási apnoe
▶ Terápiaindukált centrális alvási apnoe
III. Alvásfüggő hypoventiláció
▶ Obesitashoz kapcsolódó hypoventiláció szindróma
▶ Congenitalis centrális hypoventiláció szindróma
▶ Késői kezdetű centrális hypoventiláció hypothalamus-diszfunkcióval
▶ Idiopathiás centrális alveolaris hypoventiláció
▶ Alvásfüggő hypoventiláció egyéb betegség kapcsán
▶ Alvásfüggő hypoventiláció gyógyszer vagy egyéb szer által kiváltva
IV. Alvásfüggő hypoxaemia

nyezők mellett a nem megfelelően működő pharyngealis reflexek tovább rontják a felső légúti obstrukciót (7). Az OSA kialakulására hajlamosít az idősebb kor és férfi nem (8).

A betegséget jellemző felső légúti collapsus szisztémás oxigénhiányos állapothoz vezet az alvás során (9). Ez a jelenség a krónikus intermittáló hypoxia, amely kiemelkedő szerepet játszik a betegség patomechanizmusában. Jelentősége többek között abban rejlik, hogy reaktív oxigéngyökök képződéséhez vezet, és ezáltal oxidatív stressz kialakulását eredményezi (10). Az intermittáló hypoxia és az oxidatív stressz légúti és szisztémás gyulladást indukál, amely közreműködik a klinikai komorbiditások és szövődmények kialakításában (11). Mindezek mellett a légzési események terminációjakor kialakuló mikroébredések (arousal) az alvás fragmentációjához vezetnek, amely többek között a következményes kognitív funkciózavarokért lesz felelős (12).

A betegség fő tünete a leggyakrabban a hálótárs által észlelt horkolás és légzéskimaradás, amely gyakran társul hirtelen ébredéssel, zihálással, izzadással, fulladás- és szívdobogásérzéssel. Az éjszakai panaszokhoz legtöbb esetben kifejezett nappali álomosság, koncentrá-

ció- és memóriazavarok, depresszív hangulat és reggeli fejfájás is csatlakozhat (13). A figyelemfelkeltő panaszok mellett kiemelt jelentőséggel bírnak a kezeletlen betegség hosszú távú szövődményei. Az intermittáló hypoxia, oxidatív stressz és szisztémás gyulladás – endothelialis diszfunkció és vascularis gyulladás előidézésén keresztül – hipertonia és az atherosclerosis kialakulásához vezet (14, 15). A magasvérnyomás-betegség prevalenciája különösen magas az OSA-ban szenvedő betegek körében, és akár a betegek 50%-át is érintheti (16). Emellett a rezisztens hipertóniában szenvedők több mint kétharmadánál igazolódott OSA (17). A patomechanizmusban fontos szerepet töltenek be a mikroébredések és a hypoxia által indukált emelkedett szimpatikus tónus is, amelyek szintén hozzájárulnak a cardiovascularis morbiditás és mortalitás növekedéséhez (18, 19). A szív- és érrendszeri problémák mellett az említett patológiás folyamatok a vércukor- és lipidháztartást is kedvezőtlenül érintik: a perifériás glükózfelvétel csökkenése mellett a pancreas béta-sejtjeinek diszfunkciója inzulinrezisztenciához, majd 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezet (20, 21). A máj lipid-bioszintézisének károsodása és a perifériás lipoprotein-lipáz gátlása dyslipidaemia kialakulását idézi elő (22, 23). Prevalenciájukat tekintve a 2-es típusú cukorbetegség a OSA-val diagnosztizált beteg 30%-ban, míg a dyslipidaemia a betegek közel 60%-ában előfordulhat (24, 25). A belgyógyászati szövődmények mellett nem elhanyagolhatók a neuropszichiátriai következmények sem, amelyek a betegek életminőségét jelentősen ronthatják (26). A nappali aluszékonyság, a koncentrálóképeség romlása, a meglassult reflexek, a kognitív diszfunkció a gépjárművezetők esetében különösen veszélyesek, amely miatt az OSA mielőbbi felismerése és kezelése kiemelt szerepet tölt be a hivatásos sofőrök körében.

Centrális alvási apnoe (CSA)

A centrális alvási apnoe heterogén betegségecsoportjába tartozó kórképek közös jellemzője, hogy periodikus légzésmintával vagy anélkül, deszaturációval és ébredéssel járó apnoék és/vagy hypopnoék jelennek meg az alvás során. A légzéskimaradás során azonban ezen esetben nem figyelhető meg sem a garat beszűkülése vagy elzáródása, valamint nem észlelhetők mellkasi légzőmozgások. Centrális apnoe számos kórképben kapcsán előfordulhat: társulhat balszívfél-elégtelenséghez, központi idegrendszeri eltérésekhez, emellett megjelenhet magaslati levegőn fennálló hypoxia következményeként (27, 28). A periodikus légzésmintával

járó típust centrális apnoékból és hiperventilációs szakaszból álló, crescendo-decrescendo jellegű légzés jellemzi (Cheyne–Stokes-légzés), amely főként NREM fázisban jelentkezik. Ennek kiváltó oka a hiperventiláció okozta emelkedett CO₂-koncentráció szívelégtelenséghez kapcsolódó pulmonalis oedema vagy magaslati hypoxia következtében. Periodikus légzésmintával nem járó típus kialakulásáért leggyakrabban a központi idegrendszer rendellenessége vagy sérülése felel. Fontos megemlíteni, hogy az OSA kezelésére használt légszinterápia esetenként szintén vezethet centrális apnoék megjelenéséhez, amely jelenséget komplex alvási apnoének hívjuk (29).

Alvásfüggő hypoxaemia és hipoventiláció

Az alvásfüggő hipoventilációs szindrómák olyan elégtelen légzéssel járó kórképeket foglalnak magukban, amelyek elhúzódó deszaturációs periódusokkal és a CO₂ parciális nyomásának kóros mértékű emelkedésével járnak együtt, főként az alvás REM fázisában. Amennyiben alvás során az oxigénszaturáció értéke tartósan 88% alá süllyed, alvásfüggő hypoxaemiáról beszélünk. Alvásfüggő hipoventiláció esetében a légzési térfogatok csökkenése kezdetben csak alvás alatt eredményez CO₂-retenciót, amely később – a krónikus bikarbonátretenciós és csökkent kemoszenzitivitás miatt – gyakran már nappal is perzisztál. Ezt súlyosbítja, hogy hypoxiára adott légzési válasz is károsodik (30). Az alvásfüggő hipoventiláció diagnózisa kimondható, ha alvás során az artériás CO₂ parciális nyomása 55 Hgmm-nél magasabb legalább 10 percen keresztül, vagy 10 percen át a nappali értéket 10 Hgmm-rel meghaladja és 50 Hgmm-nél magasabb szintet ér el (31). A kórkép kialakulásában leggyakrabban a kóros mértékű obesitas játszik kiemelkedő szerepet, amely jelentősen fokozza a légzési munkát a mellkas csökkent tágulékonyasága révén. Obesitással összefüggő hipoventilációs szindrómáról beszélünk, ha a BMI nagyobb mint 30 kg/m² és emellett alvás alatti légzészavar és az ébredés során hypercapnia áll fenn a hipoventiláció egyéb okainak kizárása után (32). Alvásfüggő hipoventilációhoz vezethet még számos neuromuscularis betegség, a mellkas deformitásai és egyes tüdőbetegségek (pl. COPD).

Alvás alatti légzészavarok diagnosztikája

Az alvás alatti légzészavarok legfontosabb eszközös vizsgálómódszere a polyszomnográfia, amelynek segít-

ségével meghatározható az alvás alatti légzésszavar típusa és súlyosságának mértéke (33). A poliszomnográfia során elektroencefalográfia (EEG) és elektrookulográfia (EOG) történik, melyek segítségével az alvásminőség és az alvásstruktúra vizsgálható. Emellett a szív működés regisztrálásához elektrokardiográfia (EKG) készül, valamint pulzoximéterrel az O_2 -szaturáció és szívritmus, oronazális áramlásmérővel a légáramlás, detektorral ellátott hasi és mellkasi övekkel pedig a légzési effort kerül monitorozásra. A pontosabb diagnózis felállítására érdekében a vizsgálat kiegészítő lábra felhelyezett elektromiográfiával, valamint esetenként transzkután kapnográfia is. A vizsgálat megfelelően képzett alvástechnikus felügyelete mellett, egész éjszakás kamerás monitorozással történik (33).

A vizsgálat során értékelhetők a legfontosabb alvási paraméterek: a) az apnoe a légáramlás legalább 10 másodpercig tartó, minimum 90%-os csökkenése az alvás során, b) a hypopnoe a légáramlás legalább 30%-os csökkenése 10 vagy több másodpercig, amit legalább 3%-os oxigéndeszaturáció vagy mikroébredés kísér, c) az apnoe-hypopnoe index (AHI) az apnoe és hypopnoe alvásóránkénti számát írja le az alvás során. Obstruktív apnoéről akkor beszélünk, ha a felső légutak ismételt, részleges vagy teljes elzáródása közben a mellkasi és hasi légzőmozgások inefektívek. Ezzel szemben a centrális apnoe olyan légzéskimaradás, a melyet nem kísér mellkasi vagy hasi légzőmozgás (33).

Megemlíthető szűrő módszer az otthon végzett alvászvizsgálat, mely hordozható cardiorespiratoricus poligraf segítségével történik. Ez a vizsgálat az obstruktív alvási apnoe szűréseként alkalmazható és pozitív eredmény esetén ajánlott a részletes poliszomnográfia elvégzése (34). Az alvás alatti légzésszavar egyéb formáinak diagnosztizálásához minden esetben egész éjszakás poliszomnográfias vizsgálatra van szükség (33).

Az OSA diagnózisa felállítható, ha a szokásos tünetek (horkolás, légzéskimaradás, kifejezett nappali aluszékonyság és fáradékonyság) és komorbiditások (magasvérnyomás- és egyéb szív- és érrendszeri betegségek, 2-es típusú cukorbetegség, kognitív diszfunkció) közül legalább egy fennáll, emellett pedig az elvégzett poliszomnográfias vizsgálaton öt vagy több obstruktív esemény detektálható (apnoe, hypopnoe vagy ébredéshez vezető légzésszavar epizód), azaz az AHI értéke 5 vagy 5-nél magasabb. A diagnózis a tipikus tünetek és komorbiditások hiányában is felállítható, ha az AHI > 15. A betegség súlyossága legjobban az AHI alapján értékelhető: 5–15 közötti AHI esetén enyhe betegségről,

15-30 között közepes súlyos betegségről, míg AHI >30 esetén akkor súlyos betegségről beszélhetünk (34).

OSA terápia

Az OSA kezelésének elsődleges célja az légutak alvás során bekövetkező elzáródásának megakadályozása. Az elsőként választandó módszer a légszínterápia. Emellett szóba jöhet még az életmód-terápia, valamint műtéti megoldások és gyógyszeres kezelések. Kiemelten fontos a betegoktatás, hiszen a kezelés elfogadásának előfeltétele a betegség természetének megismerése.

Légszínterápia

Az OSA gold-standard terápia a légszínterápia, amely során pozitív nyomású levegőáramlást hozunk létre, és ezáltal az érintett légútszakasz collapsusa megakadályozható. Két fő készüléktípust különböztetünk meg a terápia kivitelezésére: a szélesebb körben elterjedt „*continuous positive airway pressure*” (CPAP) kezelés folyamatos, egyenletes nyomást biztosít, míg a *bilevel positive airway pressure* (BiPAP) magasabb nyomásértéket alkalmaz belégzés („*inspiratory positive airway pressure*” – IPAP) és alacsonyabbat kilégzés („*expiratory positive airway pressure*” – EPAP) során. A CPAP/BiPAP készülékek hordozható eszközök, amelyek gégecsövön és orr- vagy orr-száj maszkon keresztül hoznak létre pozitív nyomású levegőáramlást. A kezelést minden éjszaka alkalmazni kell, ami megfelelő beállítások mellett az OSA megszűnését eredményezi, a terápia kihagyása azonban a légzésszavar visszatérését okozhatja (3, 35).

Az *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) jelenlegi ajánlása szerint CPAP/BiPAP kezelés az elsőként választandó kezelés, ha a betegnél közepes súlyos vagy súlyos OSA igazolódik. Emellett a légszínterápia elsőként választandó, ha az OSA súlyosságától függetlenül magasvérnyomás-betegség áll fenn, vagy a betegnek életminőséget rontó nappali tünetei vannak (pl. kifejezett nappali álmoság, koncentrációzavar) (36).

Számos korábbi tanulmány vizsgálta a CPAP terápia hatásait a betegség tüneteire és komorbiditások jelentkezésére kifejtett hatását. Korábbi eredmények azt mutatták, hogy a CPAP kezelés csökkentette a hipertónia és a szív- és érrendszeri szövődmények kockázatát, emellett jótékony hatást fejtett ki a glükóz- és lipid-metabolizmusra is (37-39). Ezzel szemben az utóbbi évek metaanalízisei nem tudták bizonyítani a CPAP te-

rápia cardiovascularis és metabolikus morbiditást és mortalitást csökkentő hatását (40-42). Ezen utóbbi megállapítások magyarázatának háttérében egyrészt a nem megfelelő CPAP adherencia (kevesebb mint 4 óra használat éjszakánként), a rövid betegkövetési idő, illetve a kifejezett szisztémás gyulladás állhat. A CPAP terápia hosszú távú hatásainak pontos feltárása jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képezi. Ezzel szemben a nappali tüneteket tekintve akár már rövid távú kezelés is jelentős mértékben csökkenti a nappali álmoságot, koncentrációzavart és jelentős életminőségbeli javulást eredményezhet (43).

Mellékhatások a kezelt betegek 30%-ában jelentkeznek. Ezek közül a leggyakoribb az orrnálkahártya kiszáradása, aspecifikus nazális hiperreaktivitás, krónikus rhinitis, kötőhártya-gyulladás, arcbőr-orrnyereg fekélyek. A maszkillesztési nehézségek, a zavaró készlékzaj, a szorongás, a kezelési mód elfogadásának képtelensége az eredményes kezelés akadályai lehetnek (3).

Az alvás alatti légzésszavarral rendelkező betegek oktatása, folyamatos támogatása és szoros nyomon követése elengedhetetlen a hosszú távú compliance és a jó terápiás eredmények eléréséhez. Kontroll poliszomnográfias vizsgálat évente, illetve panaszosság megjelenése esetén javasolt. A kontroll vizsgálat során ellenőrizni kell a compliance-t (készülékhasználat: hány napot használta a vizsgált időintervallumban, átlagosan hány órát használta éjszakánként), az alvási időt és annak minőségét, emellett a nappali tünetek és az életminőség változásait, a komorbiditások súlyosbodását és a súlygyarapodást vagy súlyvesztésedet is detektálni kell (3, 35).

Alternatív terápiás lehetőségek

Az OSA-ban szenvedő betegek nagy része túlsúlyos vagy elhízott, és az obesitasnak kiemelkedő szerepe van a betegség patomechanizmusában (23). A legfontosabb életmódbeli terápia a testsúly csökkentése, hiszen a fogyás önmagában is javíthatja, sőt akár meg is szüntetheti a légzésszavart. Ezzel szemben a testsúly növekedése egyértelműen rontja az OSA súlyosságát (3, 35). A testsúly szerepének fontosságát igazolta egy korábbi tanulmány is, melyben 10%-os testsúlycsökkenés az AHI 26%-os javulását, míg a testsúly 10%-os növekedése az AHI 32%-os romlását eredményezte (44). Az elhízás mellett az alkoholfogyasztás is súlyosbíthatja a betegséget, mivel jelentős izomrelaxáns hatást fejt ki a gége- és garatizmokon, ezáltal növelve az obstruktív események számát és időtartamát (3).

Gyógyszeres terápiát tekintve az OSA kezelésére nincs hatékony farmakológiai kezelés. Fontos tudni azonban, hogy a szedatohipnotikus hatásuk miatt kedvelt benzodiazepin altatószerek izomrelaxáns hatásuk miatt fokozhatják a felső légutak collapsushajlamát, és ezért OSA fennállása esetén alkalmazásuk nem ajánlott (3).

Ha a légzésszavar háton fekvő helyzetben jelentősen rosszabbodik az oldalt fekvő helyzethez képest (háton fekvő az AHI értéke legalább kétszerese az egyéb pozícióhoz képest), pozíciófüggő OSA-ról beszélünk, amely az OSA-ban szenvedő betegek 50–60%-át érintheti. Ebben az esetben (és CPAP intolerancia esetén) megfontolható intraorális eszközök használata. Az intraorális terápia célja a garat tágasságának fokozása a mandibulát elülső pozícióban való rögzítésén, a nyelvgyök fixálásán, illetve lágy szájpad megemelésén keresztül. Legszélesebb körben az állkapocs-előrehelyező eszközök („*mandibular advancement device*” – MAD) terjedtek el (3, 35).

Egyes sebészi eljárások alkalmazhatóak az OSA kezelésében, melyek főként jelentős garateltéréseknél jönnek szóba. A leggyakoribb alkalmazott gégeszeti műtétek az orrsövény rekonstrukció, az adenotonsillektomia, az uvulo-palato-pharyngoplastica, a lézeraszisztált lágyszájpad-műtét és az uvulaexcisiós beavatkozások (45).

Alternatív módszer lehet a bariátriai műtétek alkalmazása, amelyek olyan súlyosan elhízott betegek esetében választhatók, akik egyéb, konzervatív módszerekkel (pl. diéta és testedzés együttes alkalmazása) sem tudnak lefogyni és emellett nem tolerálják a CPAP kezelést. Jelenleg a legelterjedtebb és legkedvezőbb kimenetelű bariátriai műtét típus a Roux-en-Y gyomor-bypass műtét (46).

Összefoglalás

Az alvás alatti légzésszavarok, különösen az OSA rendkívül gyakori kórképek a népesség körében. Patomechanizmusukban fontos szerepet töltenek be az intermittáló hypoxia, az alvásfragmentáció és a gyulladós folyamatok, amelyek meghatározó szerepet játszanak a betegséghez kapcsolódó komorbiditások kialakulásában, valamint jelentősen mértékben rontják a betegek életminőségét. A nappali álmoság, koncentrációzavar és a cardiovascularis szövődmények megelőzése céljából az OSA mielőbbi felismerése és kezelése kiemelt jelentőségű.

Irodalom

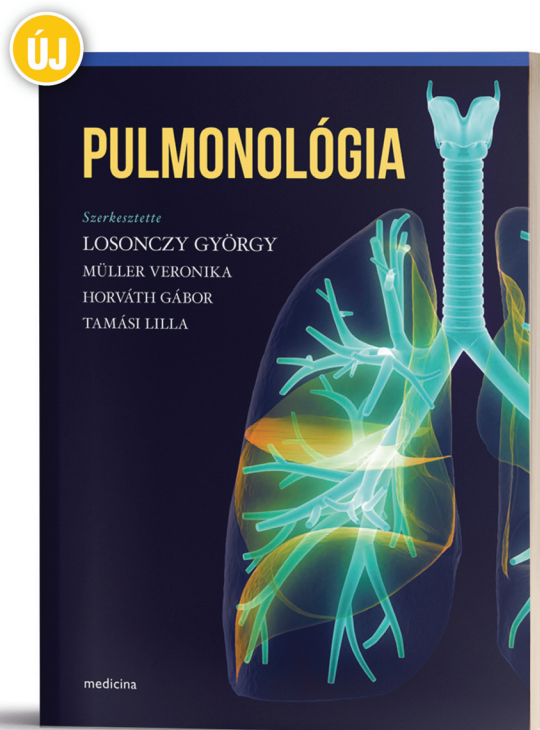
- Choudhary SS, Choudhary SR. Sleep effects on breathing and respiratory diseases. *Lung India*. 2009; 26(4):117-22.
- Krinsky WR, Leiter JC. Physiology of breathing and respiratory control during sleep. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005; 26(1):5-12.
- Losonczy G. A pulmonológia kézikönyve. *Medicina Kiadó*; 2012.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014; 146(5):1387-94.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993; 328(17):1230-5.
- White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(11):1363-70.
- Hornor RL. Contributions of passive mechanical loads and active neuromuscular compensation to upper airway collapsibility during sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2007; 102(2):510-2.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(9):1217-39.
- Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002; 360(9328):237-45.
- Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *The European Respiratory Journal*. 2008; 32(4):1082-95.
- McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *The European respiratory journal*. 2007; 29(1):156-78.
- Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15015.
- Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019; 380(15):1442-9.
- Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012; 4:1391-403.
- Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2009; 51(5):400-10.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19(12):2271-7.
- Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007; 132(6):1858-62.
- Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *The European respiratory journal*. 2011; 37(1):119-28.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96(4):1897-904.
- Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(8):851-7.
- Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009; 46(6):783-90.
- Drager LF, Polotsky VY. Lipid metabolism: a new frontier in sleep apnea research. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011; 184(3):288-90.
- Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *The European respiratory journal*. 2009; 34(1):243-60.
- Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, Onal E, Christman JW, Carley DW, et al. Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multi-ethnic sample. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009; 5(3):215-21.
- Chou YT, Chuang LP, Li HY, Fu JY, Lin SW, Yang CT, et al. Hyperlipidaemia in patients with sleep-related breathing disorders: prevalence & risk factors. *Indian J Med Res*. 2010; 131:121-5.
- Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep medicine reviews*. 2014; 18(1):35-48.
- West JB, Peters RM, Jr., Aksnes G, Maret KH, Milledge JS, Schoene RB. Nocturnal periodic breathing at altitudes of 6,300 and 8,050 m. *J Appl Physiol*. 1986; 61(1):280-7.
- MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2008; 4(1):38-42.
- Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009; 5(3):205-11.
- Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis*. 2015; 7(8):1273-85.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine - JCSM - official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012; 8(5):597-619.
- Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(2):218-25.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005; 28(4):499-521.
- Kapur Vishesh K, Auckley Dennis H, Chowdhuri S, Kuhlmann David C, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017; 13(03):479-504.
- Pevernagie D, Sastry M, Vanderveken O. Treatment of respiratory sleep disorders. *Sleep medicine textbook: European Sleep Research Society (ESRS)*; 2014. p. 259-74.
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019; 15(2):335-43.
- Yang D, Liu Z, Yang H, Luo Q. Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2013; 17(1):33-8.
- Aslan G, Afsar B, Siriopoul D, Kanbay A, Sal O, Benli C, et al. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2018; 69(3):195-204.
- Fu Y, Xia Y, Yi H, Xu H, Guan J, Yin S. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep

- apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath.* 2017; 21(1):181-9.
40. Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol.* 2017; 120(4):693-9.
41. Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015; 25:15005.
42. Xu H, Yi H, Guan J, Yin S. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2014; 234(2):446-53.
43. Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61(5):430-4.
44. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA.* 2000; 284(23): 3015-21.
45. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep.* 2010; 33(10):1408-13.
46. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg.* 2015; 25(7): 1239-50.

Losonczy György, Müller Veronika, Horváth Csaba, Tamás Lilla (szerk.)

PULMONOLÓGIA

Az elektronikus adatbázisok komoly kihívás elé állították a tankönyvírást is. A tankönyv teljes, átfogó, részletes, pontos, fejezeteinek arányában és részletes tartalmában egyaránt mérvadó. Nem újul meg olyan gyorsan, mint az elektronikus források, de olvasója kézben tarthatja az egész szakmai tudásbázist – a kiadás évének megfelelően. Ezért a mi szakmánkban az elméleti felkészülés, a szakvizsgára tanulás legfontosabb eszköze ma is a jó szakkönyv. A szakkönyv a magas tudományos színvonal mellett legyen minél tömörebb, érthetőbb és szemléletesebb. A jelen kiadás a sorban a 4., mely az elmúlt 20 évben a Pulmonológiai Klinika oktatói által készült pulmonológiai szakkönyveket illeti. A könyv 50 oldallal rövidebb, mint 8 évvel korábbi elődje (Magyar P., Losonczy Gy.: *A pulmonológia kézikönyve*, Medicina Könyvkiadó Zrt., 2012), viszont közel kétszer annyi ábrát (395) és táblázatot (288) tartalmaz. Ahol szükséges, egy-egy betegség leírása a molekuláris patológiai alapoktól indul. Tisztelettel ajánljuk minden érdeklődő számára a most elérhető legújabb és legteljesebb pulmonológiai szakkönyvet, mely jól kiegészíti a különféle belgyógyászati könyvekben ugyancsak általunk, korábban megírt rövidebb, vagy hosszabb tüdőgyógyászati fejezeteket.



Kiadta: Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2020 ■ 800 oldal ■ Ára: 19 800 Ft

Szolid szerv transzplantáltak pulmonológiai komplikációi

Pulmonary complications in solid organ transplanted patients

Bohács Anikó

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

E-levél: bohacs.aniko@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az élethosszig immunszuppresszív kezelésben részesülő szolid szerv transzplantált betegek fogékonyabbak a tüdő fertőző betegségeire. Ezen betegek tüdő infekcióinak diagnosztikája és kezelése multidiszciplináris megközelítést, a tüdőgyógyász és transzplantológus szakember együttműködését igényli. A szolid szerv transzplantáltak tüdőgyulladásának klinikai tüneteit, radiológiai képét és differenciáldiagnosztikáját foglalja össze a közlemény.

KULCSSZAVAK immunszuppresszió, multidiszciplináris, opportunista, pneumonia, szolid szerv transzplantált

SUMMARY The lifelong immunosuppressive treatment of solid organ transplant recipients has increased their susceptibility to lung infections. Diagnostics and management of lung infections in this patients require multidisciplinary approach and the collaboration between the pulmonologist and the transplantation expert. Clinical symptoms, radiologic signs and differential diagnosis for pneumonia in the solid organ transplant recipient are reviewed.

KEY WORDS immunosuppression, multidisciplinary, opportunistic, solid organ transplant, pneumonia

Bevezetés

A szolid szerv transzplantált recipiensek (solid organ transplant recipients – SOTRs) immunszupprimált állapota jelentős rizikótényező a légúti infekci-

ók tekintetében. A szervtranszplantáltakban észlelt tüdőinfiltrátumok háttérében az esetek kétharmad részében infekció áll (1). A tüdőgyulladás és véráramfertőzés morbiditása és mortalitása is jelentős a szervtranszplantáltak esetében. Tüdőtranszplantációt követően az első évben a halálozások 33%-áért, majd azt követően is 16–20%-áért az infekció tehető felelőssé (2). A szív- és tüdőtranszplantáltak között a leggyakoribb a tüdőgyulladás, mely háttérében az indukciós kezelés és a kombinált, mélyebb immunszuppresszió, a nyirokvezetés integritásának a megszűnése miatt. Tüdőtranszplantáltakban a csökkent mucociliaris clearance és köhögési reflex, az anastomosisok okozta hörgőátmérő-csökkenés, cystás fibrosisos betegekben a krónikusan gyulladt arcüregekből a nasopharyngealis lecsorgás a légutakba fokozza az alsó légúti gyulladás kialakulását. Az infekciót kiváltó kórokozó előrejelezhető a transzplantáció óta eltelt idő alapján (3, 4). A perioperatív és korai posztoperatív időszakban elsősorban a donor és recipiens és az intenzív osztály flórája határozza meg a kórokozók spektrumát, majd az első 6 hónapban, amikor legmélyebb az immunszup-

Rövidítések

BAL	bronchoalveolaris lavage (BAL)
CLAD	chronic lung allograft dysfunction (krónikus graftelégtelenség)
CMV	cytomegalovírus
CT	komputer tomográf
COVID-19	coronavírus által okozott megbetegedés
hMPV	humán metapneumovírus
ISU	immunszuppresszív
MERS	Middle East respiratory syndrome
PCP	Pneumocystis jirovecii pneumonia
PCR	polimeráz chain reaction
RSV	Respiratory syncytial virus (RSV)
SARS	severe acute respiratory syndrome (súlyos akut légzőszervi szindróma)
SARS-Cov-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus-2)
SOTR	solid organ transplant recipient (szolid szerv transzplantált recipiens)
TBTB	transbronchialis tüdőbiopsia
TMP-SMX	trimethoprim/sulfamethoxazole



1. ábra: *Mycobacterium tuberculosis* fertőzés 6 hónappal a cystás fibrosis miatt tüdő és vese transzplantált betegben. Mellkasi CT képen a jobb felső lebenyben apró göcös, rügöző fa (tree in bud) jelenség látható. Kombinált 4-es antituberkulotikus kezelés, az immunosuppresszív szerek szintjének szoros kontrollja mellett a beteg meggyógyult.

presszió, az oportunisták kórokozók kiváltotta infekciók kerülnek előtérbe. A posztoperatív 6 hónaptól a közösségben szerzett tüdőgyulladások kockázata kiemelkedő. *Mycobacterium tuberculosis* (1. ábra) fertőzés kialakulásával azoknál a transzplantáltaknál kell számolni, akik olyan területen élnek, ahol a tbc endémiás. Atípusos *Mycobacterium*-infekció várhatóan legalább 1 évvel a transzplantációt követően alakul ki. Tüdőtranszplantált betegekben az első 1 évben Gram-negatív kórokozók, *Aspergillus* (2. ábra) és *Staphylococcus aureus* igazolható leggyakrabban. A *Pseudomonas aeruginosa* és gomba okozta kolonizáció korán kimutatható volt betegeinkben (5). A bakteriális, gomba és vírus okozta alsó légúti fertőzések (3. ábra), különösen a pneumóniák jelentősen növelik mind az akut



2. ábra: *Aspergillus fumigatus* okozta abszcedáló, kavitáló tüdőgyulladás mellkasi CT-képe májtranszplantált betegben (a). A célzott parenterális antimikotikus kezelés ellenére radiológiai progresszió miatt bilobectomia történt, az eltávolított műtéti anyagban jól látható a tüdőszövet necrosisához vezető mycosis, a szövettani vizsgálat igazolta az *Aspergillus* gomba szöveti jelenlétét (b).



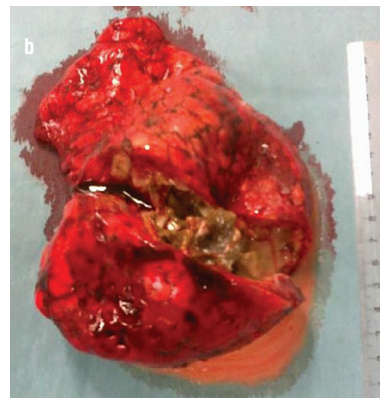
3. ábra: Kétoldali influenza-A víruspneumonia mellkasi röntgenképe 5 évvel a tüdőtranszplantációt követően a krónikusan dializált betegben. Az infekció február hónapban zajlott, posztvirális szekunder *Streptococcus pneumoniae* bronchitis és *Aspergillus fumigatus* légúti kolonizáció alakult ki. A pneumóniát követően a beteg grafftünetje romlott.

kilöködési reakció, mind a krónikus grafftégtelenség (chronic lung allograft dysfunction – CLAD) kialakulásának kockázatát (6).

Diagnózis

A légúti infekciók diagnosztikájának korlátai SOTRs-ben:

- ▶ gyakran tünetszegényebben jelentkezik a tüdőgyulladás,



1. táblázat: A különböző kórokozók által kiváltott pneumonia jellegzetes radiomorfológiai eltérései.
Rövidítések: GGO: ground glass opacity-tejüveghomály, CMV: cytomegalovírus

RADIOLÓGIAI ELTÉRÉS	FELTÉTELEZETT KÓROKOZÓ
konzolidáció, levegőbronchogrammal	bakteriális pneumonia
gócárnyék dicsfényvel (halo) körülvéve	gombás fertőzések (<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i>)
fokális, GGO, hörgőfal-megvastagodás	atípusos kórokozók (<i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.)
kiterjedt GGO, macskakő rajzolattal	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP)
GGO basalis, kis nodulusokkal és konzolidátumok	vírusfertőzése, CMV, SARS-Cov2
micronodulusok	miliáris tbc, candidiasis, víruspneumonia
üregárnyékok	tbc, aspergillosis, <i>Cryptococcus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Rhodococcus</i>

- ▶ a diagnosztikai tesztek szenzitivitása eltérhet az átlagos populációtól,
- ▶ mellkasi röntgenvizsgálat nem elég szenzitív,
- ▶ gyakoribbak a multidrog rezisztens kórokozók.

Képkeltő diagnosztika szervtranszplantáltak tüdőinfekciója során

Immunszupprimáltak tüdőgyulladás esetén a mellkasi röntgenvizsgálat 10%-ban negatív eredményű lehet, így mellkasi komputertomográfiás (CT) vizsgálat indokolt a diagnózis igazolására. Bizonyos jellegzetes radiomorfológiai eltérések (üregesedés, tejüveghomály, halo-sign) utalhatnak a kórokozó típusára (1. táblázat) (7-9).

Mikrobiológiai diagnosztika SOTR pneumoniában

Szervtranszplantáltaknál a korai diagnosztikának és lehetőség szerint ennek birtokában a szélesebb spektrumú antibiotikus kezeléssel a célzott kezelésre váltásnak kiemelt jelentősége van. Légúti infekció tüneteivel jelentkező SOTR-nél láz esetén indokolt hemokultúra végzése aerob, anaerob és gomba tenyésztésre. Amennyiben az improduktív köhögés alapján felmerül atípusos infekció lehetősége, úgy szerológiai vizsgálat a jellegzetes CT-morfológiai képpel (lásd 1. táblázat) alátámaszthatja a feltételezett diagnózist, makrolid terápiára adott kedvező terápiás válasz ugyancsak ezt erősíti meg. Gyorsdiagnosztikában a vizelet streptococcus és legionella antigén kimutatása segíti a differenciáldiagnosztikát. Produktív köhögés esetén a köpet bakteriológiai és gomba tenyésztése igazolhatja a kórokozót. Szezonális kórokozók esetén, pl. influenza-szezonban orr-torok leoltás is javasolt a vírus kimutatására. Aktuálisan SARS-CoV2-pandémia esetén

orr-garat leoltás vagy köpet PCR-vizsgálat mindenképpen szükséges (9). Amennyiben nem sikerül a pneumonia etiológiai hátterét igazolni a fenti vizsgálatokkal és a klinikai kép súlyosbodik az empirikus terápia mellett, úgy bronchoszkópos vizsgálat, bronchoalveolaris lavage (BAL) és transbronchialis tüdőbiopsziás (TBTB) mintavétel indokolt. A CT-kép alapján a BAL és a TBTB helye tervezhető. A BAL-ból javasolt vizsgálatok a 2. táblázatban kerültek feltüntetésre. *Pneumocystis jiroveci* PCR-rel történő kimutatása a BAL-ból magas szenzitivitással bír (90–95%) (10). A transbronchialis bioptatum mikrobiológiai tenyésztése igazolhatja a kórokozót, illetve az általa kiváltott hisztopatológiai eltérések is utalhatnak a kórokozóra, invazív gombafertőzés során a tüdőszövetben igazolható a gombafonalak jelenléte (11).

2. táblázat: Bronchoalveolaris lavage (BAL)-ból végzendő vizsgálatok szervátültetettek pneumóniája esetén.
Rövidítés: PCR: polimeráz chain reaction

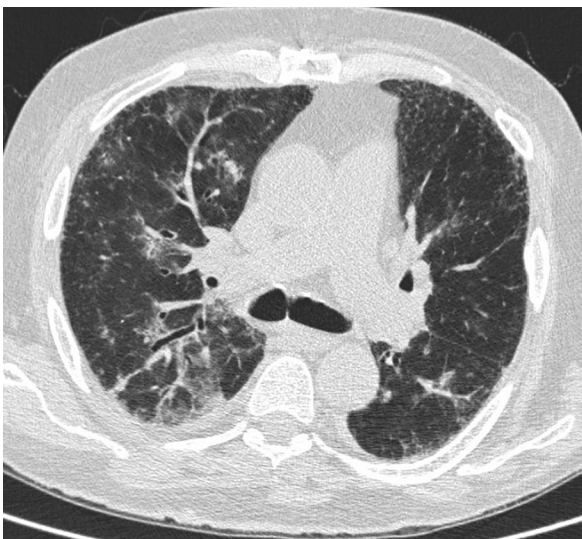
Kórokozó-kimutatás BAL-ból:

- ▶ aerob- és anaerob baktérium tenyésztése
- ▶ gombatenyésztés
- ▶ *Aspergillus platelia* meghatározás ELISA-val
- ▶ *Mycobacterium tuberculosis* direkt festése, folyékony és szilárd táptalajos tenyésztése, PCR
- ▶ *Pneumocystis jiroveci* (PCP) PCR
- ▶ Légúti vírus panell PCR-meghatározással
- ▶ Cytomegalovírus (CMV) PCR
- ▶ Atípusos kórokozók (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) PCR-rel történő kimutatása
- ▶ SARS-Cov2-kimutatás PCR-rel pandémia klinikai gyanú esetén

Opportunista kórokozók okozta pneumoniák rövid jellemzése

Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP)

Leggyakrabban a transzplantációt követő első 6 hónapban fordul elő. A PCP-profilaxis sulfamethoxazole/trimethoprim (TMP-SMX) jelentősen csökkenti kialakulásának kockázatát. Tüdő- és szívtranszplantáltak élethosszig részesülnek PCP-profilaxisban. Hajlamosító tényező a T-sejt-depléciót okozó indukciós és immunszuppresszív (ISU) kezelés (mycofenolat mofetil, calcineurin inhibitorok, kortikoszteroid, sirolimus), a rejectio kezelésekor alkalmazott mélyebb ISU kezelés. A PCP általános alsó légúti infekcióra utaló tünetekkel jelentkezik: száraz köhögés, láz, nehézlégzés, azonban gyakran gyors progressziót mutathat és légzési elégtelenséghez vezethet. A laborparaméterek nem specifikusak, de általában emelkedett laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint és 1-3-β-D glükán-pozitivitás, vérégekben alacsony parciális oxigéntenzió észlelhető. A CT-képet a finom, perihilaris, diffúz infiltrátumok, tejüveghomály jellemzi, ami progrediálhat és interstitialis alveolaris pillangószárny mintázatot mutathat, továbbá a felső és basalis szegmentumokra is ráterjedhet (4. ábra). BAL-ból PCR vizsgálattal igazolható, továbbá transzbronchialis tüdőbiopsziából vagy sebészi biopstatumból is kimutatható. Első vonalban terápiás dózisu sulfamethoxazole/trimethoprim terápia, másodvonalban intravénás pentamidin javasolható korán kezdett szisztémás kortikoszteroid hozzáadásával és az



4. ábra: Igazolt *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) mellkasi CT-képe egy 17 éve vesetranszplantált betegnél. Kétoldali finom infiltrátumok és tejüveghomály figyelhető meg.

ISU dózis csökkentésével (10). A hypoxia korrigálása történhet oxigén-supplementációval, nem invazív légzéstámogatással. Progresszív légzési elégtelenség esetén invazív gépi légzéstámogatásra is szükség lehet.

Gomba okozta pneumoniák

SOT betegekben a transzplantált szervtől függően eltérő gyakorisággal fordulnak elő, *Candida* spp. okozta invazív candidiasis a leggyakoribb (53%), ezt az *Aspergillus* spp. követi (0,1–3,5%), majd a mucor fajok (3%) és a *Cryptococcus* fajok okozta invazív mycosisok. A tüdőtranszplantáltakban a leggyakoribb az invazív aspergillosis előfordulása. Az invazív mycosisok rendkívül magas mortalitásúak SOTR-ben. Tüdőtranszplantáltak a beültetés után 3 hónapig amphotericin inhalációs kezelésben részesülnek a tracheomembranosus aspergillosis megelőzése céljából. Jellegzetes lehet a multiplex, dicsfénnyel körülvett nodulus a mellkasi CT-n, mely gyakran üregesedést is mutat, félhold alakú levegőzárvány jelenhet meg (1. táblázat, 2a ábra). Aspergillosisban a BAL-ból végzett galaktomannán-teszt, illetve PCR-vizsgálat támaszthatja alá a diagnózist, továbbá a szövettani mintában is kimutathatóak a gombafonalak. A szöveti és érinvázió jelenléte igazolja a mycosis invazív jellegét. A mycosisok kezelésére alkalmazhatók az azolok (voriconazole, posaconazole), illetve anidulafungin, micafungin, mucor-mycosisban pedig a liposomal amphotericin-B (12, 13). Antimikotikus készítményeket az ISU gyógyszerekkel való gyógyszer-interakció miatt csak transzplantációban járatos szakember indíthat, rendszeres ISU gyógyszer-szint ellenőrzés és dózismódosítás mellett!

Nocardia-infekció

Leggyakrabban tüdőtranszplantált betegekben fordul elő, majd a gyakoriságot tekintve a szív, vese és májtranszplantáltak következnek. Ugyancsak az az alacsony T-lymphocytaszám hajlamosít a *Nocardia*-fertőzésre. Transzplantációt követően 1–2 évvel inkább késői infektiiv szövődménynek számít. Gyakran követi az allograft kilökődés miatti rejectio terápiaát, a fokozott ISU-alkalmazást. TMP-SMX profilaxis csökkenti a kialakulásának kockázatát. Általában szubakut formában jelentkezik, gyakran a klinikai tünetek a diagnózist megelőzően akár egy hónappal korábban is megjelennek: száraz vagy produktív köhögés, véres köpet, nehezebb légzés, hőemelkedés, fogyás, gyengeség. Leggyakoribb extrapulmonalis manifesztációja a központi idegrendszer érintettsége, szoliter vagy multiplex agy-



5. ábra: Bal felső lebenyi szabálytalan kontúrú góccárnyék mellkasi röntgenképe (a) és mellkasi CT-képe (b). A góccárnyék háttérében *Nocardia*-fertőzés igazolódott a szívtranszplantált betegben.

tályog képében. A mellkasi CT során szabálytalan góccárnyék formájában jelenik meg, melyet körülvehet halo-sign, és üregesedést is mutathat, de diffúz konszolidátum, interstitialis pneumonitis képében is jelentkezhet és pleurális folyadékgyülemmel társulhat (5. ábra). Köpetből és BAL-ból lassan kitenyészhető, tüdőszövetből kimutatható. A Gram-pozitív baktérium célzottan az antibiotikum-érzékenységnek megfelelően kezelendő. Életet veszélyeztető infekció fennállása esetén három antibiotikum kombinációja (TMP-SMX + imipenem és amikacin, linezolid vagy ceftriaxon) javasolt (14).

Víruspneumóniák

A SOT populációban a légúti vírusfertőzések incidenciája 0,9 epizód/év/beteg. A légúti vírusfertőzések progressziója alsó légúti tüneteket okozva leginkább a

tüdőtranszplantált betegeket veszélyezteti, ugyanis a vírusfertőzést követő 3 hónapon belül ötszörösére növekszik a graftelégtelenség kialakulásának kockázata (3. ábra). Általában felső légúti tünetekkel (orrfolyás, torokfájás), illetve általános tünetekkel (izomfájdalom, levertség, láz) kezdődik. Köhögés és nehézlégzés társulása esetén vírus-pneumonia kialakulásával kell számolnunk a szervtranszplantáltakban. Mellkasi CT során döntően interstitialis betegség radiológiai képe látható, a klinikai képpel jól korrelál a tüdőérintettség mértéke. *Influenzaszezonban* a SOTR között a tüdőtranszplantáltaknál észlelték a legmagasabb évi incidenciát 41,8 eset/1000, míg vesetranszplantáltakban csak 4,3 volt. A 2009-es H1N1-influenza-járvány alatt a SOT-betegek 16%-a igényelt intenzív osztályos (ITO) ellátást, a későn kezdett (>48 óra) antivirális kezelés és a cukorbetegség növelte az ITO-igény kockázatát. Javasolt terápia SOT-betegek influenzájának kezelésére a neuraminidáz-inhibitor oseltamivir 2×75 mg dózisban. Posztvirálisán, ahogyan azt korábban fentebb említettünk, bakteriális szuperinfekció kialakulása várható. *Respiratory syncytial virus* (RSV) pneumonia kezelésében intravénás és inhalált ribavirin, szisztémás szteroid és immunglobulin jön szóba. Tüdőtranszplantáltakban a nem kezelt RSV-infektált betegek 2,6%-ában alakult ki bronchiolitis obliterans. *Adenovírus* 5–10%-ban fordul elő SOT-páciensekben, disszeminált esetekben az immunosuppresszió mértékének a csökkentése, cidofovir és immunglobulin alkalmazásával vannak tapasztalatok. A *humán metapneumovírus* (hMPV) egy újabb paramyxovírus, ami gyakran RSV-fertőzéshez kapcsolódik. Kevés a terápiás tapasztalat és tüdőtranszplantáltakban légzésfunkciós romláshoz vezet (15). *Coronavírusok*: severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS) és a SARS-Cov2 a COVID-19-vírusok klinikai tünetei a láz, köhögés, myalgia, nehézlégzés (15). A COVID-19-vírus-pneumóniában jellegzetes a lymphopenia, thrombocytopenia, emelkedett LDH-szint, továbbá kedvezőtlen prognosztikai markereknek bizonyultak még az emelkedő ferritin-, BNP-, d-dimer-, LDH-, CK-, troponinparaméterek. Mellkasi CT-n jellegzetes víruspneumóniára jellemző radiomorfológiai eltérések észlelhetők (1. táblázat): kétoldali, perifériás GGO vagy többgócú kerek GGO +/- konszolidáció, +/- septalis megvastagodás, továbbá macskakő rajzolat és reverz halo-sign (Atoll-jel) (16). Aktuálisan a COVID-19-pandémia alatt 1-1 SOT beteg eseteirása alapján tájékozódhatunk. Terápiában lopinavir/ritonavir, hydrochloroquin, remdesivir, interferon-béta terápiát és invazív gépi lélegeztetést alkalmaztak, ve-

setranszplantált betegben a kalcineurin inhibitor terápia teljes leállítása mellett (17). Tüdőtranszplantált betegben aszimptomatikusan igazoltak COVID-19-infekciót, mely légzésfunkciós csökkenéssel társult, a szerző javasolja a tüdőtranszplantált betegek esetében a klinikai gyanú esetén a betegek korai COVID-szűrését (18).

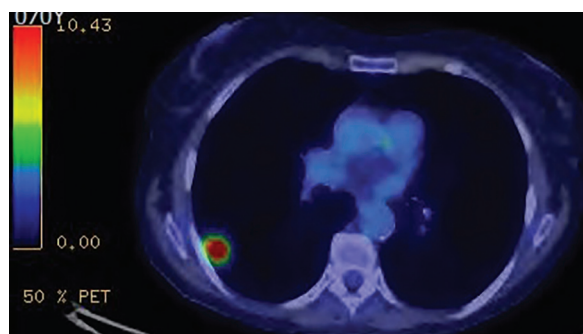
Cytomegalovírus (CMV) okozta pneumoniák: A SOTR-ben a CMV-reaktiváció az egyik leggyakoribb vírusinfekció, mely különösen a magas kockázatú szerológiai konstelláció (donor+/recipients-) esetén fordul elő. Általában a transzplantációt követő első 3 hónapban alakul ki, azonban a profilaxis a kialakulás idejét prológnálhatja. A különböző szervtranszplantációk esetén eltérő a CMV profilaxis protokoll. A tüdőtranszplantáció esetén, ahol nincs lehetőség HLA egyeztetésre a szerv rövid hideg ischaemiás ideje miatt az indukciós és mély, kombinált immunszuppresszív kezelés miatt az antivirális profilaxis mellett CMV donor és recipiens szerostátusától függően 3–6–12 hónapig valgan-cyclovir 2×450 mg mellett az első hónapban hetente intravénás cytomegalovírus elleni antitest infúzióban (Cytotect®) is részesülnek. A rendszeres kontrollvizsgálatok során vérből CMV-antigenaemia, illetve leukopenia esetén CMV PCR vizsgálat történik. A CMV-infekció számos indirekt hatása kapcsán immunmoduláns szereppel bír, így CMV-fertőzés követően magas a bakteriális, mikotikus fertőzések, Epstein-Bar-vírus asszociált poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség és akut, valamint krónikus allograft-diszfunkció kialakulásának kockázata (19).

Pulmonalis infiltrátumok differenciáldiagnosztikája SOTR-ben

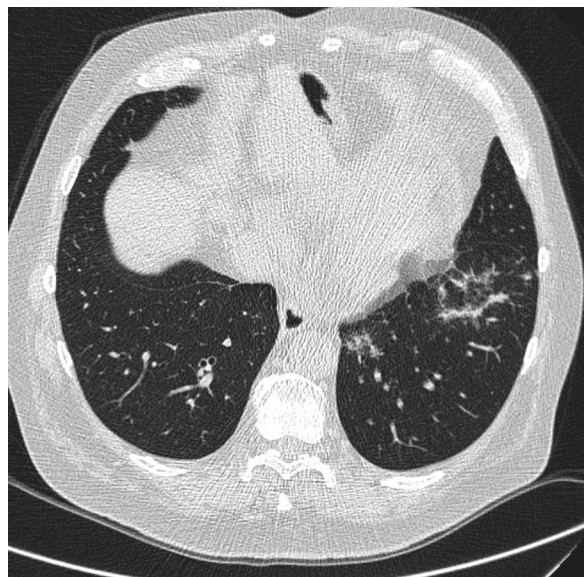
Bizonyos radiomorfológiai eltérések (gócárnyékok, GGO és fibrosis) szervtranszplantáltakban differenciáldiagnosztikai kérdéseket is felvetnek. Szoliter pulmonalis kerekárnyék esetén immunszupprimáltknál malignus folyamat kizárása is indokolt, tekintettel arra, hogy évekkel a transzplantációt követően a tartós immunszuppresszió fokozza, 3–5-szörösére emeli a malignus megbetegedése kockázatát, így a tüdőrák rizikója is fokozottabb, különösen dohányzó vagy exdohányos betegekben (20). A tüdődaganat a transzplantált populáción belül a harmadik leggyakoribb szolid szerv neoplasia (21) (6. ábra). CT-vezérelt tüdő core biopsia a mycosis vagy malignitás okozta szoliter kerekárnyékok differenciáldiagnosztikájában kiemelkedő diagnosztikai értékkel bír (22). Bizonyos immunszuppresszív készítmények, így az mTOR-inhibitorok

okozhatnak organizáló tüdőgyulladást, interstitialis pneumonitist, granulomatosus pneumonitist, mely radiológiai kép utánozhatja az atípusos infekció és víruspneumonia radiológiai képét (23) (7. ábra). Klinikailag vagy tünetmentesen mellkasi CT során derül fény a gyógyszer indukálta pneumonitisre vagy terheléses nehézlégzést okoz. Transbronchialis tüdőbiopsia igazolhatja a diagnózist. Szisztémás szteroid kezelés és a gyógyszer elhagyása, más ISU készítményre való váltás javasolt, mely az esetek 85%-ában radiológiai regresszióhoz vezet (24).

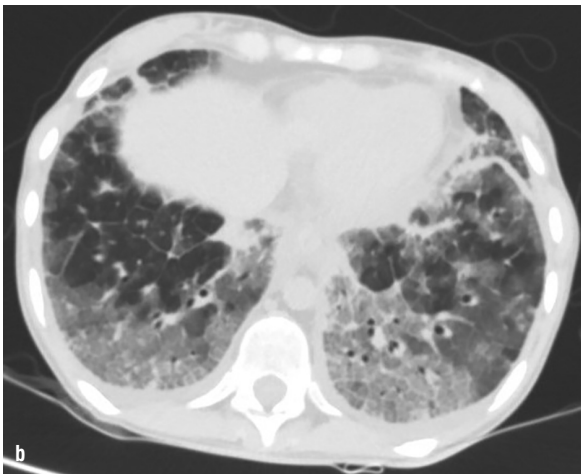
A tüdőtranszplantátum *akut kilökődési reakciója* időként nehezen elkülöníthető az akut infekciótól a radiomorfológiai kép alapján, az elkülönítést a klinikai



6. ábra: Szoliter, kerekárnyéka jobb felső lebenyben, mely PET-CT vizsgálat során FDG avidnak bizonyult. Lobectomiát követően az elváltozás szövettana tüdő-adenocarcinómát igazolt a vesetranszplantált betegben.



7. ábra: Organizáló pneumonitis a bal alsó lebenyben a szív-transzplantált betegnél, akinél krónikus graftelégtelenség miatt mTOR-gátló került bevezetésre. Bronchoszkópos vizsgálattal infekció az elváltozás hátterében kizárható volt, transbronchialis biopsia szövettana igazolta a pneumonitist. mTOR elhagyása és szteroid kezelést követően teljes radiológiai regresszió következett be.



8. ábra: Akut tüdőtranszplantátum kilökődési reakció mellkasi röntgen- (a) és mellkasi CT- (b) képe. A beteg nehézlégzés, köhögés, subfebrilitas klinikai képével jelentkezett, az emelkedett gyulladási paraméterek ellenére a bronchoalveolaris lavage-ból kórokozó nem volt kimutatható. Mellkasi CT a klinikailag feltételezett, alacsony immunszuppresszív gyógyszer-szinthez társuló akut rejectiót támasztotta alá, bár infekció lehetőségét sem tudta kizárni a látott kép alapján. A mellkasi CT-képen kétoldali szabad pleurális effúzió mellett diffúz döntően interstitialis, alveolaris jellegű infiltrátumok voltak észlelhetők peribronchovascularis túlsúllyal. x inhomogén kislégúti obstrukcióval.

kép, a tüdőbiopsztatum szövettani vizsgálata, a donor specifikus antigének jelenléte segíti (8a és b ábra). További nehézséget jelent, hogy az alsó légúti infekciók beindíthatják a transzplantátum kilökődési reakcióját is. HRCT során tejüveghomály, retikuláció gyakran kíséri a tüdőtranszplantátum akut rejectióját. A HRCT követés hasznos a tüdőtranszplantáltak ellenőrzésé-

ben, azonban kellő specificitás hiányában nem helyettesíti a surveillance bronchoszkópiákat, a szövettani vizsgálatot (25, 26).

Köszönetnyilvánítás: Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikája vezetőjének Prof. Müller Veronikának, valamint korábbi intézetvezetőnek Prof. Losonczy Györgynek, hogy támogatta a tüdőtranszplantált betegek gondozását és felvállalták más szerv transzplantáltak pulmonológiai komplikációinak ellátását is.

A mellkasi CT-vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának és a Városmajori Szív és Érsebészeti Klinika CT laborja végezte, így a labor kollégáinak és vezetőinek, dr. Doros Attila, dr. Balázs György köszönettel tartozom.

A sikeres mellkassebészeti műtétet végző és műteti specimen képi anyagát rendelkezésemre bocsájtó mellkassebész kollégáknak, dr. Rényi-Vámos Ferencnek és dr. Agócs Lászlónak is hálával tartozom.

Köszönet illeti a poszttranszplantációs gondozás végző szakembereket (dr. Balogh Orsolya, dr. Eszes Noémi, dr. Gerlei Zsuzsanna, dr. Sax Balázs, dr. Wagner László), akik a tüdőinfekciókkal a betegetek Klinikánkra irányították és szoros együttműködésben végeztük a betegek kezelését.

Köszönet a Semmelweis Egyetem Mikrobiológiai Laboratóriuma dolgozóinak, dr. Kristóf Katalin laborvezetőnek, hiszen magas szintű együttműködésük hozzájárult az alsó légúti infekciók diagnosztizálásához.

Az intenzív osztályos ellátást igénylő transzplantált betegek ellátását a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztálya, valamint a Transzplantációs és Sebészeti Klinika Intenzív Osztálya végezte, így minden kolléga áldozatos munkája hozzájárult a betegek gyógyulásához.

Irodalom

1. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:22–48.
2. <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>
3. Küpeli E, Eyüboğlu FÖ, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 May; 18(3):202–12.
4. Müller V, Kováts Zs, Horváth G. Szervtranszplantációt kísérő pulmonalis infekciók. (Pulmonary infections following solid organ transplantation) *Orv Hetil.* 2012 Jun 10; 153(23): 899–903.
5. Kováts Z, Süttő Z, Muraközy G, Bohács A, Czebe K, Lang Gy, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Müller V. Airway pathogens during the first year after lung transplantation: a single center experience. *Transplant Proc.* 2011 May; 43(4):1290–1.
6. Valentin VG, Gupta MR, Walker JE, et al. Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 28:163–9.
7. Tanaka N, Kunihiro Y, Yanagawa N. Infection in Immuno-compromised Hosts: Imaging. *J Thorac Imaging.* 2018 Sep; 33(5):306–21.
8. Olsen SR, Bhutani M. Multiple cavitating nodules in a renal transplant recipient. *Can Respir J.* 2009 Nov-Dec; 16 (6):195–7.
9. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant.* 2020 Mar 20. doi: 10.1111/ajt.15874.
10. Jay A. Fishman, Hayley Gans on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jirovecii in solid organ transplantation: Guidelines from the American

- Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:e13587.
11. Dulek DE, Mueller NJ; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep; 33(9):e13545.
 12. Welte T, Len O, Muñoz P, et al. Invasive mould infections in solid organ transplant patients: modifiers and indicators of disease and treatment response. *Infection*. 2019 Dec; 47(6):919-7.
 13. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep; 33(9):e13544.
 14. Restrepo A, Clark NM. Nocardia infections in solid organ transplantation: Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clinical Transplantation*. 2019;33:e13509
 15. Law N, Kumar D. Post-transplant Viral Respiratory Infections in the Older Patient: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Drugs Aging*. 2017; 34:743-54.
 16. https://radiologia.hu/hirek/kategoria/allasfoglalasok/covid-mellkasi-ct-es-strukturalt-lelete-v202_1585813592
 17. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*. 2020 Apr 9; 10.1111.
 18. Aigner C, Dittmer U, Kamler M, et al. COVID-19 in a lung transplant Recipient. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.04.004>
 19. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33:e13512.
 20. Sherston SN, et al. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation*. 2014; 97:605–11.
 21. Bellil Y, Edelman MJ. Bronchogenic carcinoma in solid organ transplant recipients. *Current Treatment Options in Oncology*. 2006; 7:77–81.
 22. Hsu JL, Kuschner WG, Paik J, et al. The diagnostic yield of CT-guided percutaneous lung biopsy in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012; 26(4): 615–21.
 23. www.pneumotox.com
 24. Lopez P, Kohler S, Dimri S. Interstitial Lung Disease Associated with mTOR Inhibitors in Solid Organ Transplant Recipients: Results from a Large Phase III Clinical Trial Program of Everolimus and Review of the Literature. *J Transplant*. 2014; 2014:305931.
 25. Di Piazza A, Mamone G, Caruso S, et al. Acute rejection after lung transplantation: association between histopathological and CT findings. *Radiol Med*. 2019 Oct; 124(10):1000-5.
 26. Habre C, Soccia PM, Triponez F, et al. Radiological findings of complications after lung transplantation. *Insights Imaging*. 2018 Oct; 9(5):709-19. doi: 10.1007/s13244-018-0647-9.

KÖNYV A PÁNIK BETEGSÉGRŐL

Zsemberi-Szógyártó Miklós ZSIBBADÁS

Könyv művészi kifejezése a pánikbeteg érzéseiről, küzdelmeiről, az átélés megtanulásáról pánikbetegeknek és a nem pánikbetegeknek (családtagnak, barátoknak, járókelőknek, orvosoknak...) – a megértésért, az elfogadásért, a segítségnyújtásért vagy csak úgy a nagyvilág felé. Zsigerig hatóan erős képi világ, plasztikusan leírt érzések, kiválóan szerkesztett önterápiás alkotás a *Zsibbadás*. Zsemberi-Szógyártó Miklós tervezőgrafikus diplomamunkája végre megjelent a nagyközönség előtt is.

A kötet ára: 9800 Ft



*A könyv megvásárolható a Legendus könyvesboltban,
illetve megrendelhető honlapunkon.*

www.semelveiskiado.hu

Bronchoszkópia nagy kockázatú betegeknél

Bronchoscopy in high-risk patients

Horváth Péter, Erdélyi Tamás, Süttő Zoltán

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

E-levél: horvath.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A bronchoszkópia biztonságos beavatkozás, de mint invazív módszer, nem kockázatmentes. Nagy kockázatú betegek esetében mindig a haszon/kockázat arány mérlegelése szükséges az indikáció felállításához, vagyis azt is mérlegelni kell, hogy a beavatkozás elmaradásának mekkora a veszélye. Ehhez a mérlegeléshez próbál néhány támpontot adni a közlemény, különös figyelmet fordítva az intenzív osztályon végzett bronchoszkópia speciális szempontjaira.

KULCSSZAVAK bronchoszkópia, nagy kockázatú betegek

SUMMARY Bronchoscopy is a safe procedure, however, being an invasive method, is not risk-free. In case of high-risk patients, indications should be weighed based on the presumed risk/benefit ratio. This paper tries to provide some pivots for this decision and also deals with special considerations for bronchoscopy performed at the ICU.

KEY WORDS bronchoscopy, high-risk patients

Bevezetés

A bronchoszkópia a hörgőrendszer endoszkópos vizsgálata, melynek során egyrészt a légcső és a hörgők belsejéről nyerünk vizuális információt, másrészt pedig a bronchoszkóp munkacsatornáján keresztül különböző diagnosztikus és terápiás célú beavatkozásokat (mintavétel, öblítés, váladék leszívás, különféle eszközös manipulációk) végezhetünk. A bronchoszkópia történhet hajlékony (flexibilis) vagy merevcsőves (rigid) bronchoszkóppal. Utóbbit általában terápiás célból alkalmazzuk.

A rutin diagnosztikában leggyakrabban 5–6 mm külső átmérőjű flexibilis bronchoszkópot használunk, ezek általában 2–3 mm-es munkacsatornával rendelkeznek, de elérhetők vékonyabb eszközök is, elsősorban gyermekgyógyászati alkalmazásra. Ma már a videobronchoszkópok jobb minőségű, digitális képalkotásuk révén jórészt kiszorították az üvegszálás technikát alkalmazó bronchofiberoszkópokat, bár az intenzív osztályokon végzett ágy melletti vizsgálatoknál még gyakran ilyen eszközt használunk, mivel a kisebb kiszolgáló apparátus miatt ez könnyebben transzportálható. A rutinszerűen végzett flexibilis bronchoszkópia helyi érzéstelenítésben történik, legtöbbször intravénás éber szedáció („bódítás”) mellett, de esetenként általános érzéstelenítés (altatás) is szükséges lehet.

A merev bronchoszkóp, flexibilis testvérétől eltérően, jóval tágasabb munkacsatornával rendelkezik. Ez tulajdonképpen egy merev fémcső, 8–13 mm-es belső és 9–14 mm-es külső átmérővel, melyet szájon keresztül, általános anesztéziában vezethetünk a hangréseen át a légcsőbe. Ez az eszköz egyben légútbiztosításként is szolgál, melyen keresztül a beteg lélegeztethető. Használatához szükséges egy fényforrás és optika. Utóbbi a tulajdonképpeni „szkóp”, egy 4–5,5 mm átmé-

Rövidítések

BAL	bronchoalveolaris lavage
ETCO ₂	
FIO ₂	
NIV	neminvazív légzéstámogatás
PEEP	kilégzésvégi nyomás
PTX	pneumothorax
SpO ₂	
TBNA	transbronchialis túáspiráció
VAP	ventilator-associated pneumonia



1. ábra: Altatásban végzett kombinált (merev + flexibilis) bronchoszkópos beavatkozás.



2. ábra: A trachea kompresszióját okozó tumor.

rőjű és 50 cm hosszú merev eszköz, amely kiképzésétől függően 0°, 30°- vagy 90°-os szögben enged betekintést a légutakba, így a különböző merev optikákkal is lehetséges a nagyobb hörgők szájadékainak áttekintése. A merev bronchoszkóp elsősorban terápiás célokat szolgál, ezért szükséges tartozékai az elektrokautes eszközök, sztent-applikátorok, tágitók, az optikához illeszthető fogók, csipeszek stb. A merev bronchoszkópon keresztül a flexibilis bronchoszkóp is bevezethető a hörgőrendszer jobb áttekintése érdekében (1. ábra).

A bronchoszkópia indikációs köre, diagnosztikus és terápiás lehetőségei

Diagnosztikus célból legtöbbször flexibilis bronchoszkópiát végzünk. A gyakoribb indikációkat az 1. táblázatban tüntettük fel. A terápiás célú bronchoszkópia leggyakoribb indikációja a nagylégúti szűkület, amit általában tumor (2. ábra), ritkábban benignus elváltozás, idegentest, váladék, koagulum okoz. Szükség

1. táblázat: A diagnosztikus bronchoszkópia gyakoribb indikációi

- ▶ tüdőtumor gyanúja képalkotó vizsgálat alapján
- ▶ vérköpés
- ▶ krónikus köhögés
- ▶ nagylégúti szűkület gyanúja
- ▶ recidiváló vagy nem gyógyuló pneumonia
- ▶ nyelőcsőtumor stádiummeghatározása
- ▶ légúti fistula gyanúja
- ▶ mediastinalis vagy szubkután emphysema
- ▶ légúti idegentest (gyanúja)
- ▶ disszeminált tüdőbetegség
- ▶ mikrobiológiai mintavétel
- ▶ tüdőtranszplantált beteg követése, rejekció gyanúja

lehet a merev bronchoszkópra pl. hörgőfistula zárásához, vérzéscsillapításhoz is.

A bronchoszkópia kockázata

A flexibilis bronchoszkópia relatíve biztonságos vizsgálat. Halálos szövődmény előfordulása a legtöbb közlemény szerint ezrelékes-tízezrelékes nagyságrendben, súlyos szövődmény 1–8%-ban fordul elő. Míg az egyszerű bronchoszkópos inspekción nagyon ritkán okoz súlyos komplikációt, minél invazívabb mintavételi vagy terápiás technikát alkalmazunk, annál gyak-

2. táblázat: A diagnosztikus bronchoszkópia fontosabb betegfüggő kockázati tényezői és a főbb szövődmények

KOCKÁZATI TÉNYEZŐK	SZÖVŐDMÉNYEK
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 4–6 héten belüli szívinfartus ▶ ischaemiás szívbetegség ▶ keringési elégtelenség ▶ súlyos ritmuszavar ▶ instabil asthma bronchiale ▶ légzési elégtelenség ▶ súlyos bullosus emphysema ▶ legyengült általános állapot ▶ súlyos szisztémás betegség ▶ súlyos anaemia ▶ gépi lélegeztetés ▶ időskor ▶ vérzékenység ▶ pulmonalis hypertonia ▶ immunszuppresszió ▶ vena cava superior szindróma ▶ agynyomás-fokozódás 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ vérzés ▶ pneumothorax ▶ hypoxia, hypercapnia, hypopnoe, apnoe ▶ hypertensio, hypotensio, shock ▶ ritmuszavar, syncope ▶ szívinfartus, stroke ▶ tüdőoedema ▶ laryngospasmus, bronchospasmus ▶ görcsroham ▶ légembolia ▶ agynyomás-fokozódás ▶ hányás ▶ bacteriaemia ▶ pneumonia ▶ láz ▶ rekedtség

3. táblázat: A hétköznapi gyakorlatban használatos bronchoszkópos szövettani és citológiai mintavételi módszerek

CÉLTERÜLET	MINTAVÉTEL MÓDJA	NYERT MINTA	RUTIN MÓDSZER	ALTERNATÍV MÓDSZER
légcső/nagy hörgő	endobronchialis biopsia	szövet	csipesz	fagyasztó kacs; meleg csipesz
	endobronchialis citológiai mintavétel	sejtek	kefe	mosás, tű
perifériás hörgő	transbronchialis hörgőbiopsia	szövet	csipesz	
	transbronchialis citológiai mintavétel	sejtek	kefe	mosás; katéteraspiráció, tű
tüdőszövet	transzbronchialis tüdőbiopsia	szövet	csipesz	fagyasztó kacs
légcső/hörgő melletti terime	transzbronchialis túaspiráció	sejtek	tű	
alveolaris tér sejtjei	bronchoalveolaris lavage	sejtek	mosás	

rabban kell ilyenre számítani. Ezért az indikáció felállításakor a beavatkozás várható hasznát és a lehetséges szövődmények kockázatát gondosan mérlegelni kell.

A bronchoszkópia kockázatát tehát egyfelől a beteg általános állapota és társbetegségei, másfelől a beavatkozás invazivitása határozza meg. A kockázat főbb beteg-függő tényezőit és a fontosabb szövődményeket a 2. táblázat foglalja össze. A 3. táblázatban a leggyakrabban alkalmazott mintavételi technikákat foglaltuk össze. A flexibilis bronchoszkóppal látótérbe hozható elváltozásból (általában szegmens/szubszegmens hörgőnél nem distalisabb területről) történő ún. endobronchialis mintavétel kockázata kisebb, mint pl. a perifériáról vett transbronchialis tüdőbiopsiáé, ahol jóval gyakoribb a légmell, és jelentősebb vérzéssel is számolni kell. Ezzel szemben a trachea vagy centrális hörgők falán tűvel átszúrva peribronchialis nyirokcsomóból vagy tumorból végzett transbronchialis túaspiráció (TBNA) igen biztonságos, komolyabb szövődmény csak elvétve fordul elő.

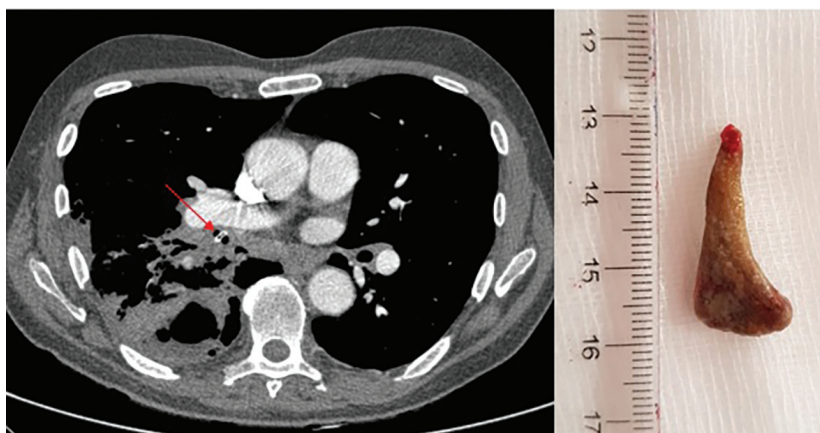
lás éppen a beavatkozástól várható. Az alábbiakban néhány ilyen indikációt tekintünk át. Ezekben az esetekben még körültekintőbben kell eljárni, nem csak az indikáció felállításakor, de a beteg tájékoztatásakor (ha állapota ezt lehetővé teszi) és a beavatkozás előkészülete során is.

Aspiráció és idegentest

Kisebb mennyiségű folyadék vagy pépes táplálék félrenyelése gyakran előfordul egészségesek esetében is, bronchoszkópiát nem tesz szükségessé. Szilárd idegentest aspirációjakor (vagy annak gyanúja esetén) azonban mindig el kell végezni a hörgőtükrözést. Nem mindig indokolt az azonnali beavatkozás; panaszmentesség esetén ügyeleti idő helyett célszerű tervezetten, a nappali műszakra halasztani azt, de akut légzési elégtelenség esetén nem szabad késlekedni.

Bronchoszkópia nagy kockázatú betegnél

Rossz általános állapotú betegnél is szükség lehet bronchoskópiára, ha a haszon meghaladja a beavatkozás kockázatát. Ilyen helyzet nem ritka az intenzív ellátásra szoruló betegeknél. Súlyos, de nem kritikus állapotú, intenzív osztályon kívüli betegnél is vállalni kell a kockázatot, ha a beavatkozás elmaradása még nagyobb veszélyt jelent a betegre nézve – vagyis ha az állapotjavu-



3. ábra: Súlyos, septicus állapotot okozó abszcedáló pneumonia hátterében az intermedius hörgőbe ékelődött csontnak imponáló képlet (piros nyíl) volt látható a mellkas-CT-n (balra). A sürgősen elvégzett flexibilis bronchoszkópia során a csontot eltávolítottuk (jobbra). A beteg (aki félrenyelésre nem emlékezett), antibiotikus kezelés mellett gyógyult.

Súlyos és/vagy nem gyógyuló, vagy azonos helyen recidiváló pneumonia esetén mindig felmerül endobronchialis obstrukciót okozó tumor vagy idegentest lehetősége. Utóbbi esetben gyógyulás csak akkor várható, ha az okot megszüntetjük, az idegentestet eltávolítjuk (3. ábra).

Flexibilis bronchoszkóppal a legtöbb idegentest eltávolítható. Erre a célra idegentestfogók, Dormia-kosár áll rendelkezésünkre, de puha, nedves idegentest eltávolításához kiválóan használható a fagyasztókacs (cryoprobe), hozzáfagyasztva pl. az ételdarabhoz vagy koagulumhoz (4. ábra).

Abban az esetben, ha az idegentest mérete vagy alakja miatt nehezen megfogható, szükség lehet a tágas munkacsatornájú merev bronchoszkópra, amin keresztül lényegesen nagyobb fogók vezethetők be. A merev bronchoszkóp egyben védelmet nyújt a légcső sérüléseivel szemben éles idegentest eltávolítása során.

Atelectasia

Lélegeztetett beteg nem képes felköhögni a váladékát, így gyakrabban fordul elő atelectasiát okozó nyákdugó. A bronchoszkópos leszívás néha meglepő eredményt hoz (5. ábra). Amennyiben a vizsgálat során idegenszövet igazolódik az atelectasia hátterében, úgy szövettani mintavételre van lehetőség.

Mikrobiológiai mintavétel

Intenzív osztályon, intubált és lélegeztetett betegből légúti mikrobiológiai mintavétel történhet bronchoszkóppal vagy „vakon” (tracheaszívó katéterrel). Gépi lélegeztetés mellett kialakuló pneumonia (ventilator-associated pneumonia, VAP) esetén több randomizált vizsgálat is igazolta, hogy a bronchoszkópos mintavétel nem csökkenti a mortalitást, a lélegeztetőgépen vagy intenzív osztályon töltött napok számát a leszívó katéteres mintavételhez képest, így ilyenkor lehetőleg az utóbbi választandó. Ezzel szemben lázas neutropeniához társuló pneumonia esetén a bronchoalveolaris lavage (BAL) az első választandó módszer.

Légútbiztosítás

Elhúzódó invazív lélegeztetés esetén tracheostomát kell képezni. A műtéti tracheosztómiát kiválthatja a bronchoszkóp segítségével végzett perkután tracheostomia.

Endotrachealis intubáció során lehetnek olyan esetek, amikor a hangrés látótérbe hozása anatómiai vagy egyéb okból akadályozott. A nyaki ízületek extenziója



4. ábra: Az invazívan lélegeztetett és antikoagulált beteg oxigenizálhatósága kritikusan romlott. Egyik főhörgőjét véralvadék zárta el, amit fagyasztókaccsal sikerült eltávolítani.



5. ábra: Lázas neutropenia, septicus shock, pneumonia miatt lélegeztetett leukaemiás beteg. A jobb felső lebenyi distelectasia miatt végzett bronchoszkópia során a jobb felső lebeny 2. szegmense szubszegmenseiből leszívással és idegentestfogóval hörgőfa-alakú fibrines öntvényeket távolítottunk el.

kontraindikált nyaki csigolya sérülésénél. Ilyen esetekben segítségünkre lehet a flexibilis bronchoszkóp. Először a tubust kívülről ráhúzzuk a bronchoszkópra. Cél szerű a tubust ragtapasszal rögzíteni a bronchoszkóp markolatánál, hogy ne kelljen tartani. A flexibilis bronchoszkóppal a hangrésen át a tracheába jutunk, majd a tubust a bronchoszkópon, mint „vezetődróton” előretolva a trachea lumenébe juttatjuk. Ilyenkor a tubus megfelelő pozícióját, a carinától való távolságát rögtön ellenőrizni is tudjuk.

Vérzés

Életveszélyes légúti vérzés esetén azonnali beavatkozásként szükség lehet átmenetileg az egyik oldali főhörgő szelektív intubációjára vagy kétlumenű Carlens-tubus behelyezésére, megóvando a feloldali tüdőt a vérrel való elárasztódástól. A fentebbi technikával a hagyományos tubus a főhörgőbe vezethető. Egy másik lehetőség masszív haemoptysis esetén a vérzéshez vezető hörgő lezárása ún. bronchusblokkerrel (felfújható ballonnal rendelkező szonda). Nagy vérzési kockázatú beavatkozás előtt, amilyen a transbronchialis cryotüdőbiopsia, kötelező a bronchusblokkert a biopsia előtt az adott hörgőbe vezetni és közvetlenül a mintavétel után azonnal felfújni. A következő mintavétel csak akkor végezhető el, ha a ballon óvatos leeresztésekor nem észlelhető vérzés.

Trachea vagy nagylégúti sérülések gyanúja

Mediastinalis vagy szubkután emphysema vagy egyéb ok (pl. iatrogenia) miatt felmerülő nagylégúti sérülés gyanúja esetén a bronchoszkópos vizsgálat nemcsak igazolhatja a gyanút, de a légúti sérülés helyét és kiterjedését is meghatározza, ami egy esetleges sebészi beavatkozás tervezéséhez nyújthat segítséget. Bizonyos esetekben bronchoszkópos terápiás intervencióra is lehetőség van, pl. szilikontent behelyezésével a sérülés vagy a tracheoesophagealis fistula fedhető lehet.

Nagylégúti szűkület

Kritikus légúti stenosisról beszélünk, ha a trachea átmérője a negyedére csökken. A trachea átmérője kb. 15–25 mm, mely egyénekenként változik. Általában olyan esetekről van szó, ahol a trachea átmérője 4 mm vagy kevesebb. A vezető tünet, amely stenosis gyanúját kelti, a stridor, az inspiriumban hallható jellegzetes hangjelenség. Stridor megjelenésekor már valószínű,

hogy invazív beavatkozásra lesz szükség. Stenosis oka lehet pl. extrabronchialis kompressziót okozó vagy endobronchialis terjedő tumor vagy posztintubációs tracheastenosis. Ilyenkor a flexibilis bronchoszkóp szerepe inkább diagnosztikus, a terápiás intervencióhoz merev bronchoszkópia szükséges.

Endotrachealis szűkületet okozó szövetet a merev bronchoszkóp „nyelvével” is enukleálhatunk, majd a leszakadó szövetdarabokat fogóval eltávolítjuk. Endobronchialis idegenszövet eltávolításra elektrokauter és fagyasztókacs (cryoprobe) is alkalmas lehet. Malignus ok esetén belső besugárzás („afterloading”, „brachyterápia”) is végezhető flexibilis bronchoszkóp segítségével.

Extrabronchialis kompresszió, posztintubációs stenosis esetén a szűkület feltágítására egyre vastagabb merev bronchoszkóp használható. A szűkületen átvezetett eszközt 1–2 percig benthagyjuk, majd egy 1 mm-rel vastagabb eszközzel ezt ismételjük mindaddig, amíg a kívánt átmérőt el nem érjük. A tágitás végezhető speciális, kúpos végű merev bronchoszkóppal is. A stenosis feltágítását követően a restenosis megakadályozására légúti stent behelyezése mérlegelendő.

Az intenzív osztályon végzett bronchoszkópia speciális szempontjai

- ▶ Ha még nem intubált légzési elégtelen beteget kell tükrözni, mérlegelni kell a speciális arc- vagy orr-száj maszkon keresztül, neminvaszív légzéztámogatás (NIV) melletti bronchoszkópiát, vagy a beteg elektív intubálását.
- ▶ Intubált beteg esetén, ha a beteg nincs relaxálva vagy csak felületesen van szedálva, harapásgátlót kell használni, nehogy a tubuson keresztül megharapja a bronchoszkópot.
- ▶ Megfelelő síkosító (szilikon spray) szükséges a tubuson keresztüli tükrözéshez az eszköz sérülésének megelőzésére.
- ▶ Legalább 2 mm különbségnek kell lenni a bronchoszkóp külső és a tubus belső átmérője között, a megfelelő lélegeztethetőség biztosítása és az eszközsérülés megelőzése érdekében.
- ▶ A vizsgálat közben és után a beteg felügyelete, monitorizálása nem a beavatkozást végző orvos, hanem másik, lehetőleg aneszteziológus szakorvos feladata. Hypercapniás betegnél az ETCO₂ monitorozása is mérlegelendő a szaturáció, az EKG és a vérnyomás mellett.
- ▶ Lélegeztetett betegnél – különösen magas kilégzésvégi nyomás (PEEP) alkalmazása esetén – elenged-

hetetlen, hogy a bronchoszkóp tubusba való bevezetését szolgáló T-illeszték jól zárjon, és így a PEEP fenntartható legyen.

- ▶ 100%-os oxigénnel való lélegeztetés szükséges a vizsgálat alatt és a periprocedurális időszakban.
- ▶ Deszaturáció esetén a vizsgálatot átmenetileg fel kell függeszteni és a bronchoszkópot ki kell húzni a tubusból.
- ▶ (Relatív) ellenjavallatot, vagyis nagy kockázatot jelentő tényezők:
 - ▶ tubus <8 mm (5,8 mm-es bronchoszkóp esetén),
 - ▶ PTX,
 - ▶ SpO₂ <90% 100% FiO₂ mellett,
 - ▶ pH <7,20,
 - ▶ systolés vérnyomás <90 Hgmm vasoaktív szerekkel,
 - ▶ instabil arrhythmia,
 - ▶ emelkedett intracranialis nyomás,
 - ▶ véralvadási zavar (biopsziára nézve kockázat).

Összefoglalás

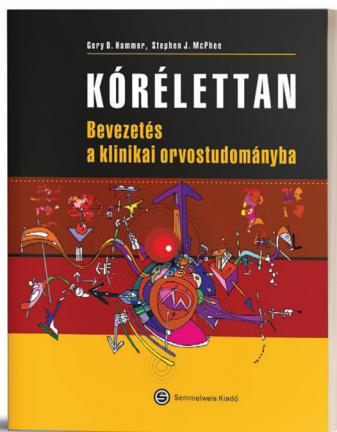
A légutak endoszkópos vizsgálata nagy kockázatú betegek esetén is indokolt lehet akár diagnosztikus, akár terápiás célból, különösen bizonyos pulmonológiai sürgősségi állapotokban. A kritikus állapotú légzőszervi betegek ellátása multidiszciplináris feladat, ami gyakran igényli a pulmonológus, aneszteziológus, mellkassebész és radiológus összehangolt munkáját.

Ajánlott irodalom

Introduction to Bronchoscopy. Edited by Ernst A. Cambridge, University Press, 2009.

Principles and Practice of Interventional Pulmonology. Editors: Ernst A, Herth F. Springer, 2013.

ThoracicEndoscopy: Advances in Interventional Pulmonology, Editors: Simoff M, Sterman D, Ernst A. Blackwell Publishing, 2006.



Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee

KÓRÉLETTAN

BEVEZETÉS A KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYBA

A könyv elsődleges célközönségét az orvos-, fogorvos-, és gyógyszerész-hallgatók képezik, amely képzések preklinikai modulja keretében kötelező vagy ajánlott tankönyvként szerepelhet majd. Szintén hasznos oktatási segédanyag lehet a kiadvány minden egyéb egészségügyi képzésben, amelyben élettani/kórleletani tematikák szerepelnek.

Oldalszám: 800 oldal ■ Ára: 13 000 Ft

Buday László, Nyitray László, Perczel András (szerk.)

EZERARCÚ FEHÉRJÉK

E nagylélegzetű, 26 módszertani és 18 fehérjecsaldót példaként bemutató fejezetből álló szakkönyv közel 100 szerző munkáját foglalja magában. A szerteágazó tématerületeket a három szerkesztő: az orvos, a biológus és a kémikus három különböző irányból megközelítve igyekezett koherens egységbe rendezni.

Oldalszám: 960 oldal ■ Ára: 10 000 Ft



A könyvek megvásárolhatóak a Legendus könyvesboltban, illetve megrendelhetőek honlapunkon.

www.semmelweis kiado.hu

Onkológiai és immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek védőoltásai

Vaccination in patients with oncotherapy or immunosuppressive treatment

Seres Éva, Kováts Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

E-levél: kovats.zsuzsanna@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az immunkompromittált páciensek esetében a fertőző megbetegedések magasabb kockázatával kell számolni. A védekezésben a védőoltások is jelentős szerepet játszanak, fontos azonban a speciális immunstátusz figyelembe vétele. Immunhiányos páciens élő kórokozót tartalmazó vakcinával nem oltható. Egészségesekhez képest a vakcinációt követően kisebb arányban alakul ki megfelelő védettség. Általánosságban javasolt a védőoltásokat az immunszuppresszív vagy onkológiai kezelés előtt, illetve már kezelt betegnél a kezelés szünetében vagy kevésbé intenzív szakaszában beadni. Javasolt az egy háztartásban élők vakcinációja is. Posztexpozíciós védőoltás szükségessége esetén az immunkompromittált pácienseket egyidejűleg aktív és passzív immunizálásban kell részesíteni.

KULCSSZAVAK védőoltás, fertőző betegségek, onkológia, immunszuppresszív kezelés, vakcináció

SUMMARY The risk of infectious diseases is elevated in immunocompromised patients. Vaccination has an important role in the protection against infections, but the special immune status of the patients has to be considered. Live attenuated vaccines are contraindicated in this patient population. Protective effect develops to smaller extent after immunisation compared to healthy controls. In general, vaccination should be offered before the immunosuppressive or oncologic treatment, or during the treatment free or low dose-immunosuppressive periods. The vaccination of close contacts is advised. Passive and active immunisation is needed at the same time if postexposure vaccination is necessary in the immunocompromised patient.

KEY WORDS infectious disease, oncology, immunosuppressive treatment, vaccination

Bevezetés

Az orvostudomány fejlődésének köszönhetően jelentősen javultak az immunológiai betegségek kezelési lehetőségei, valamint a szervtranszplantált és onkológiai páciensek túlélése is, így egyre nagyobb számban találkozunk immunkompromittált páciensek esetében a fertőző megbetegedések magasabb kockázatával kell számolni. A fertőző betegségek magasabb kockázatának ellensúlyozásában a korai agresszív terápia, alkalmanként profilaktikus gyógyszerelés mellett a jól

megválasztott, megfelelően beadott védőoltások is fontos szerepet játszanak. Ennek ellenére sok bizonytalanság övezi ezt a területet, mivel a kialakuló immunválasz során az autoimmun betegség fellángolása, illetve a beültetett szervvel szembeni alloimmun reakció veszélye is felmerül. A csökkent védekezőképesség alacsonyabb szerokonverziós rátához is vezethet. Az alábbi összefoglaló az autoimmun gyulladásos betegségekben szenvedők, az onkológiai betegek és a szervtranszplantáltak védőoltásaival kapcsolatosan segít tájékozódni.

Tekintettel arra, hogy immunszupprimált állapotban az élő attenuált vakcinák fokozott kockázatot jelentenek, egyes esetekben ellenjavalltak is, továbbá az egyéb oltóanyagok által kiváltott immunválasz is mérseklődhet, fontos, hogy a beteg a szükséges védőoltásokat lehetőség szerint az intenzív immunszuppressziót vagy onkoterápiát megelőzően kapja meg. Különösen fontos ez azon páciensek esetében, akiknél transzplantáció vagy B-sejt-depléciót okozó biológiai terápia vezetett. Élő attenuált kórokozót tartalmazó vakcina esetén a viraemia idejét figyelembe kell venni az immun-

Rövidítések

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DMARD	disease-modifying antirheumatic drugs (betegséglefolyást módosító antireumatikus gyógyszer)
DTPa	tetanus toxoid-diphtheria toxoid-pertussis
HBV	hepatitis-B-vírus
HPV	humán papillomavírus
IPV	inaktivált poliovírus
RZV	rekombináns zoster vakcina
SLE	szisztémás lupus erythematosus

szuppresszív kezelés kezdődatumának meghatározásakor (1). Immunológiai gyulladásos betegségek és szervtranszplantáltak esetén a védőoltást követő antitestválasz során a betegség fellángolása, illetve a donorszervvel szembeni antitestek kialakulása is előfordulhat (2).

Az EMMI módszertani levele alapján élővírus-tartalmú vakcina, illetve BCG nem adható veleszületett immundefektus gyanúja vagy fennállása esetén, illetve szerzett immunhiányos állapotokban: alapbetegség okozta vagy kezelés során, másodlagosan kialakult immunkárosodás esetén (pl. onkohematológiai betegségek, autoimmun kórképek). Ezek a páciensek egyéni oltási terv alapján olthatók. A beteg közvetett védelme érdekében a környezetében élő személyek oltása javasolható influenza, pneumococcus, meningococcus, varicella zoster ellen. Közvetlen megbetegedési veszély esetén kötelező védőoltások beadásakor az immunológiailag sérült egyéneket aktív és passzív immunizációban kell részesíteni. A módszertani levélben felsorolt ezen megbetegedések a hastífusz, a hepatitis-A, valamint a nem oltott vagy szükségesség ellenére revakcinációban nem részesült populációban a kanyaró, a rubeola, a mumps, a diphtheria és a tetanus. Megalapozott megbetegedési veszély gyanúja esetén a veszettség elleni vakcinával történő aktív immunizálás indokolt esetben bármely életkorban, bármilyen alapbetegségben szenvedő betegnél vagy várandós nő esetén is elvégezhető (3, 4).

Autoimmun gyulladásos betegségben szenvedő páciensek

Az autoimmun gyulladás okozta reumatológiai betegek védőoltásaival kapcsolatosan a 2019-es EULAR ajánlás (5) lehet irányadó. Eszerint a kezelő reumatológusnak évente fel kell mérnie a páciensek oltási státuszát és további vakcináció szükségességét. Az egyéni szabott vakcinációs programot ismertetni kell a pácienssel és az alapellátó orvossal is, lehetőséget teremtve a megosztott döntéshozatalra.

A védőoltások beadását lehetőleg az intenzív immunszuppresszió megkezdése előttre vagy a gyulladásos autoimmun betegség nyugalmi periódusaira kell időzíteni.

A CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ajánlásában az immunszuppresszív terápia meghatározása a legalább két hetes, 20 mg/nap, vagy 2 mg/nap/ttkg glükokortikoid terápia, a 0,4 mg/kg/hét adagot elérő methotrexate, 3 mg/kg/nap azathioprin vagy 1,5 mg/kg/nap adagot elérő 6-mercaptoprin

kezelés. Ennél kisebb dózisok alkalmazása alacsony szintű immunszuppresszióknak minősül, bár a tartós kis dózisú szisztémás glükokortikoid kezelés minősítése nem egyértelműen meghatározott. Immunszuppresszív kezelésnek minősül a biológiai vagy a célzott szintetikus betegségfolyást módosító antireumatikus gyógyszerekkel (DMARD) történő kezelés is.

Az élő attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinák a fentebb idézett hazai módszertani levéllel összhangban az EULAR ajánlás alapján is lehetőség szerint kerülendők, beadásuk csak alapos kockázatmértelmezést követően, válogatott esetekben jöhet szóba. Az egyéb oltóanyagok biztonságosan alkalmazhatók szteroidkezelés vagy DMARD terápia mellett is. Kerülni kell az élő attenuált kórokozókat tartalmazó oltóanyagok beadását a terhesség második felében biológikummal kezelt anyák újszülöttjeinél is az első 6 hónapban.

Más krónikus betegségecsoportokhoz hasonlóan, az autoimmun gyulladásos betegségben szenvedőknél is javasolt az influenza és a pneumococcus elleni védőoltások beadása (*B szintű ajánlás*). Szükség esetén a toxoid tetanus vakcináció beadható, B-sejt depléciót okozó kezelés mellett azonban a passzív immunizálást mérlegelni kell.

Természetesen ezeknél a betegeknél is számítani kell a kezelés melletti alacsonyabb intenzitású immunválaszra. A tumor nekrozis faktor alfa kezelésben részesülő, gyulladásos bélbetegségben szenvedő pácienseknél tendenciaszerűen megfigyelhető volt az influenza, Pneumococcus és hepatitis-A elleni vakcinákra adott gyengébb humorális immunválasz (6-9). Egy másik vizsgálatban a trivalens influenza oltóanyag megfelelő immunogénitását találták betegségfolyást módosító kezelés mellett, kivéve a rituximabmal kezelt pácienseket. Az egészséges kontrollokhoz képest nem mutatkozott szignifikáns különbség a vakcina mellékhatás-profiljában.

A 2011-es EULAR ajánláshoz képest a 2019 ajánlás elsősorban a pneumococcus-pneumonia fokozott rizikójának kitett, SLE vagy RA miatt kezelt betegek oltását javasolja (10). A 23 és 13 komponensű oltás is biztonságosnak bizonyult a betegek többségében, megfelelő védettség alakult ki. A 23 komponensű oltással szemben a kriopirin asszociált periódikus szindrómában szenvedő páciensek súlyos lokális vagy szisztémás reakciókat mutattak (11). A szokásos oltási séma nem oltott felnőttekben a 13 komponensű vakcina, majd 8 hét elteltével a 23 komponensű booster oltás beadása a CDC ajánlása alapján (12), a magyar módszertani levél minimum két hónap, ideálisan 6–12 hónap időköz betartását javasolja.

A hepatitis-A, illetve -B elleni vakcináció csak a fertőzés veszélyének kitett páciensekben indikált. HBV expozíció esetén (pl. percutan tűszúrás, bőrsérülés, harapás vagy nyálkahártyán keresztül) a nem oltott, vagy a vakcinációra elégtelen választ adó páciens részére booster vagy passzív immunizáció indikált a CDC ajánlása alapján (13). Biológiai terápiában részesülő pácienseknél előfordulhat, hogy a humorális immunválasz gyengébb, és ezt a nagyobb dózisú immunizálás sem fokozza (14).

Juvenilis arthritis, illetve SLE miatt kezelt gyermekekben a kanyaró elleni védettséget vizsgálva, annak kialakulását megfelelőnek találták (15, 16). Kockázatnak kitett betegeknek herpes zoster elleni vakcina beadása mérlegelhető, övsömör illetve posztherpeszes neuralgia kialakulásának megelőzésére (17). A vakcina 50 év feletti, varicella zoster vírus elleni immunitással nem rendelkező betegekben javallt.

A HPV vakcina beadását SLE-s betegcsoportban vizsgálták, biztonságosnak és megfelelőnek bizonyult, az indikáció egyezik az általános populációval (18).

Az IDSA ajánlása szerint az immunkompromittált személyekkel egy háztartásban élők olthatók élő attenuált kórokozóval, kivéve az orális polio vakcinát. Abban az esetben, ha a hozzátartozónál a varicella vakcina beadása után bőrkiütések jelennek meg, négy hétig tartó elkülönítés szükséges (19).

Onkológiai betegek részére javasolható védőoltások

A daganatos betegeknek a malignus betegség fajtájától, illetve az immunosuppresszív hatású kezelés típusától függően magasabb a különféle infekció rizikója. A rosszindulatú hematológiai betegségek esetén kifejezettebb az immunosuppresszió, mint a szolid tumoroknál, ám a szolid tumorok okozta malnutritio, valamint anatómiai obstrukció (pl. pulmonalis térfoglalás okozta hörgőszűkület) szintén növeli a fertőzések kialakulásának esélyét. Daganatos betegeknek az infekciók nagy jelentőségűek a mortalitás és a morbiditás szempontjából, esetükben az antimikrobás kezelés kevésbé hatékony. A fertőzések megelőzése így különösen nagy fontosságú.

A védőoltások különösen nagy jelentőségűek az immunkompromittált betegek, köztük a daganatos betegek fertőzéseinek megelőzésében. Az oltás időpontjának kiválasztásakor figyelembe kell venni, hogy immunosuppresszív hatású kemoterápia, immunterápia ideje alatt a vakcinák nem képesek kiváltani a kellő

hatást, az élő kórokozót tartalmazó oltások pedig súlyos szisztémás fertőzést okozhatnak.

Minden szükséges védőoltást az onkológiai kezelés (kemoterápia, egyéb immunosuppresszív kezelés, sugárkezelés, splenectomia) megkezdése előtt javasolt beadni (20, 21). Az inaktivált vakcinákat minimum 2 héttel, az élő vírust tartalmazót minimum 4 héttel a kezelés előtt szükséges beadni. Aktív kemoterápiás kezelés alatt semmilyen élő kórokozót tartalmazó oltás adása nem javasolt a fertőzésveszély miatt. Inaktivált oltások szintén kerülendők, mivel kemoterápiás kezelés mellett hatástalanok, a kíván immunválasz nem alakul ki. Kivételt képez az éves inaktivált influenza elleni védőoltás, melyet az ajánlások az onkológiai betegek számára is szükségesnek tartanak. A kemoterápia befejezése után 3 hónappal a daganatos betegek ismét olthatók inaktivált és élő vírust tartalmazó vakcinákkal. Akik B-sejt-ellenes antitest-kezelésben (pl. rituximab, alemtuzumab) részesültek, leghamarabb a kezelés befejezése után 6 hónappal kaphatnak bármilyen védőoltást.

Az onkológiai betegek esetén is érvényesek az általános oltási kontraindikációk, tehát lázas betegség, illetve oltóanyaggal szembeni allergia esetén nem szabad az oltóanyagot beadni. Daganatos betegek egyéni oltási terv alapján olthatók, oltási szaktanácsadó bevonása javasolt lehet.

A betegek közvetlen közelében élők oltása is javasolt (influenza, pneumococcus, meningococcus, varicella).

Vérkészítmény adása esetén figyelembe kell venni, hogy a vérből vagy plazmából készült vérkészítmények specifikus immunglobulinokat tartalmazhatnak, amik az élő vírust tartalmazó vakcinát (kanyaró, rubeola, mumpsz, varicella) hatástalanná tehetik. Műtétek szintén elővigyázatosságot igényelnek. A vitális indikációval végzett beavatkozásokat az immunizáció idejétől függetlenül el kell végezni. Az elektív műtéteket az élő kórokozó beadása után 72 órával, élő kórokozóval végzett oltás után 14 nappal lehet végezni.

Inaktivált vakcinák

Tetanus toxoid–diphtheria toxoid–pertussis (DTPa), inaktivált poliovírus (IPV)

Magyarországon érvényben lévő oltási protokoll alapján minden kisgyermek DTPa és IPV vakcinációban részesül. Vizsgálatok szerint sok felnőtt onkológiai beteg viszont már nem védett tetanusz, diphtheria

és pertussis ellen. Kemoterápia előtt a tetanusz, illetve a diphtheria elleni booster immunizáció megfontolandó a korábban oltott betegeknél. A korábban Tdap oltásban nem részesülteknek a fent részletezett módon javasolt a védőoltás.

Sérülés esetén a seb jellegétől, az oltási státusztól függően lehet szükség tetanuszoltásra (aktív és/vagy passzív immunizálás) (22).

Immundeficiens betegek, illetve a velük egy háztartásban élők számára kizárólag inaktivált polio oltás adható.

Vesztség elleni oltás szükségessége esetén a csökkent védekezőképességű daganatos betegeknek emelt dózisu posztexpozíciós oltást kell kapniuk.

A pneumococcus okozta fertőzések jelentősek az onkológiai betegek mortalitása és morbiditása tekintetében. A kemoterápiás kezelés megkezdése előtt javasolt beadni a védőoltást, ilyenkor közel normális védettség alakul ki. Kemoterápiát követően (elsősorban hematológiai malignitások, fej-nyaki tumorok esetén) akár évekig gyengébb immunválaszra lehet számítani (23).

A felnőtt daganatos betegeknél nem szignifikánsan gyakoribbak a *H. influenzae* okozta fertőzések, ez elleni rutinszerű oltás nem ajánlott. Kivételt képeznek a hemopoetikus őssejttranszplantáción átesett páciensek.

A meningococcus vakcináció a rizikócsoport tagjainak ajánlott, mégpedig a 11–18 év közötti gyerekeknek, kollégista fiataloknak, azoknak az utazóknak, akik *Neisseria meningitidis* endémiás országba látogatnak, terminális komplement komponens deficiens betegeknek, aspleniás személyek részére. A felnőtt daganatos betegek tekintetében nincs specifikus ajánlás, az ő esetükben is a fent részletezett indikációkat kell figyelembe venni. A meningococcus vakcina esetén is a tumoros betegek immunválasza csökkent lehet (24).

Bár aktív kemoterápiás kezelés alatt a védőoltások adása nem javasolt, a felnőtt daganatos betegek részére az inaktivált influenza-elleni védőoltás évente ajánlott, Magyarországon térítésmentesen hozzájuthatnak. Kivételt képeznek a B-sejt elleni antitest-kezelésben részesülők, akiknek az immunogenitása a kezelés miatt gyengült. Az ő esetükben a vakcinációt 6 hónappal el kell halasztani. A daganatos betegek családtagjai és a kezelő kórházi személyzet részére is javasolt az influenza elleni védőoltás. Az intranasálisan alkalmazott élő attenuált influenza vakcina nem javasolt az immunokompromittált betegeknél. Antivirális profilaxisra intenzív kemoterápiában részesülő nem oltott személyeknél szükség lehet (25, 26).

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a 9-14 éves korszaltály oltását javasolja, felnőttek esetén a 27 év feletti oltása nem rutinszerűen javasolt. Daganatos betegek is megkaphatják az oltást, ám ebben az esetben is alacsonyabb antitest-válaszra lehet számítani (27).

A jelenleg érvényes oltási protokoll a 14 éves gyermekek oltását kötelezővé teszi. Az oltatlan onkohematológiai betegek részére javasolt a védőoltás. A dupla antigén-dózis növelheti a válaszkésztséget, de ennek hatékonyságáról még nincs elég adat, így ez rutinszerűen nem javasolt. A dializált és az immunhiányos betegek ellenanyagválaszát érdemes monitorozni (28).

Hepatitis-A rizikója esetén a daganatos betegek oltathatók, akár a hepatitis-B vakcinával egy időben is. Súlyosan immunuszupprimált betegek esetén az aktív immunizáció ellenjavallt, esetükben passzív immunizálást kell végezni.

Rekombináns zoster vakcina (RZV) javasolható az 50 év feletti immunkompetens pácienseknek. Ám a közepes-magas rizikójú immunokompromittált betegek, mint pl. a daganatos betegek részére nem ajánlott. Egy vizsgálat alapján szolid tumor miatt kemoterápiában részesülő betegeknél az RZV biztonságos volt és megfelelő immunitást váltott ki (29).

Kemoterápiában részesülő daganatos betegek nem kaphatnak élő kórokozót tartalmazó vakcinát (pl. mumpsz, kanyaró, rubeola, varicella). Az élő vírust tartalmazó varicella oltást a tumoros beteggel egy háztartásban élő páciensek megkaphatják, mivel ilyen módon a varicella transzmissziója ritka (30).

A fertőzésekkel szemben esendőbb onkológiai betegek esetében az infekciók megelőzése céljából adott védőoltások nagy jelentőségűek. A tervezett onkológiai kezelés előtt 2–4 héttel kell beadni a szükséges védőoltásokat. Kemoterápiás, illetve sugárkezelés alatt nem ajánlott a vakcináció (kivétel az influenza elleni oltás) a csökkent immunválasz miatt, illetve a kezelés alatt nem részesülhetnek élő kórokozót tartalmazó oltásban. Onkopolmonológiai szempontból a pneumococcus és az influenza elleni védőoltást tartjuk a legfontosabbnak. A daganatos betegek oltásával kapcsolatban érdemes lehet oltási szaktanácsadóval egyeztetni.

Transzplantált páciensek immunizációja

A hazai protokoll szerint még a tüdőátültetés előtt javasolt a betegnek és családtagjainak influenza elleni védőoltása. Műtét előtt a fertőző májgyulladás (hepatitis-B) elleni oltási sor, a bárányhimlő és a kanyaró elleni oltás beadását is szükségesnek tartjuk, amennyi-

ben ezekkel szemben a páciens még nem védett (31). Amennyiben a transzplantációig, illetve a várólistára kerülésig az életkornak megfelelő oltási sor nem fejezhető be, élő attenuált vakcina helyett inaktivált vakcinával kell azt befejezni (32).

Pneumococcus ellen a PCV13, majd a PPSV23 oltás beadása is javasolt minimum két hónap időközönsséggel (33).

A humán papillomavírus elleni immunizáció hazánkban 55 éves kor alatt javasolt a szervátültetés előtt.

A rizikónak kitett betegek oltása javasolt kullancsencephalitis, hastífusz illetve veszettség ellen.

Transzplantáció után 12 hónappal inaktivált vakcina adható. Az influenza vakcina beadása utáni szerokonverzió alacsony aránya miatt néhány centrum az oltás ismétlését javasolja 4 hét időközönsséggel.

A hepatitis-B oltás vakcináció tüdőátültetés után biztonságos és minden kimutatható immunitással nem rendelkező személynek fel kell ajánlani. Transzplantációt követően a szerokonverzió 40–70% közé tehető (34). A hazai protokoll alapján a védőoltás beadására a tüdőtranszplantációs várólistára kerülés előtt sor kerül. A várólistára kerülés előtti vakcináció hepatitis-B core antigén pozitív donor esetén elősegítheti a szervhez jutást szolid szervtranszplantáltakban (35).

Az MMR oltóanyag élő, attenuált vakcina, így csak transzplantáció előtt ajánlott még nem immunizált páciensekben, bár gondosan kiválasztott, alacsony dózisú immunosuppresszív kezelésben részesülő szervtranszplantáltakban írtak le vakcinációt. A felnőtt betegek 4 hét után még második adagban is részesülhetnek, amennyiben szerokonverzió nem jött létre (36, 37)..

Szeronegatív transzplantáció várományosok részére a varicella elleni védőoltás beadása több, mint négy héttel a transzplantáció előtt szükséges (38).

Irodalom

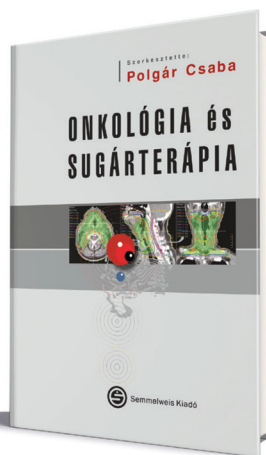
- Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, Bressler B, Gooderham M, Ho V, Jamal S, Pope JE, Steinhart AH, Vinh DC, Wade J. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies J Cutan Med Surg. 2019 Jan/Feb; 23(1):50-74. doi: 10.1177/1203475418811335. Epub 2018 Nov 21.
- Roddy M, Michael Clemente M, Poggio ED, Bukowski R, Thakkar S, Waxenecker G, Loibner, Himmler HG, Hricik DE, Heeger PS. Heterogeneous Alterations in Human Alloimmunity Associated With Immunization. Transplantation. 2005 Aug 15; 80(3):297-302. doi: 10.1097/01.tp.0000168148.56669.61.
- A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2020. évi védőoltásokról https://www.antsz.hu/data/cms94355/VML2020_NNK_2020_02_25.pdf felkeresve 2020.03.31-én
- Az Országos Epidemiológiai Központ módszertani levele a veszettség-fertőzésre gyanús sérülésekkel kapcsolatos eljárásokról. Epiinfo 2011; 18(5). különszám
- AU Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, LandewéRB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulfraat NM, Elkayam O SO.2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2020; 79(1):39. Epub 2019 Aug 14.
- Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, Ippoliti AF, Ibanez P, Papadakis KA, Simpson P, Barolet-Garcia C, Ward J, Targan SR, Vasiliauskas EA. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2010 Jan; 105(1):148-54.s
- Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2012 Dec; 71(12):2006-10.
- Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, Guillemin L, Villiger PM. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. Rheumatology (Oxford). 2012 Apr; 51(4):695-700.
- Kantso B, Halkjaer SI, Thomsen OO, et al. Immunosuppressive drugs impairs antibody response of the polysaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease. Vaccine. 2015; 33:5464-5469.
- Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis 2014;1. doi:10.1093/ofid/ofu024
- Walker UA, Hoffman HM, Williams R, et al. Brief Report: Severe Inflammation Following Vaccination Against Streptococcus pneumoniae in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. Arthritis Rheumatol 2016;68:516-20. doi:10.1002/art.39482
- Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. Vaccine 2014;32:2364-74. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002
- <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hepb.pdf> felkeresve 2020.03.26-án
- Haykir Solay A, Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. Hum Vaccin Immunother 2019;15:1177-82. doi:10.1080/21645515.2019.1574151
- Borte S, Liebert UG, Borte M, et al. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. Rheumatology 2009;48:144-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken436
- Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. JAMA 2013;309:2449-56. doi:10.1001/jama.2013.6768
- Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. JAMA 2012; 308:43-9. doi:10.1001/jama.2012.7304
- Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. Ann Rheum Dis 2013; 72:659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201393

19. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:309–18. doi:10.1093/cid/cit816
20. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2014; 58(3):e44. Epub 2013 Dec 4.
21. Immunization in adults with cancer, Patricia L Hibberd MD PhD, Michael Boeckh MD, Sheila Bond MD. *Uptodate.com / Felkeresve* 2020.04.11-én
22. A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2019. évi védőoltásokról
23. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61(40):816.
24. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, Baker CJ, Messonnier NE. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep.* 2013; 62(RR-2):1.
25. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston KV, Strasfeld L, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36(30):3043. Epub 2018 Sep 4.
26. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2019; 68(3):1. Epub 2019 Aug 23.
27. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep.* 2007; 56(RR-2):1.
28. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, Douglas JM Jr, Janssen RS, Ward JW. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep.* 2006; 55(RR-16):1.
29. Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best Practice Guidelines for Immunization. [http://cdc.gov / Felkeresve](http://cdc.gov/Felkeresve): 2020.04.11.
30. Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elhakim T, Pinfold P, Reid J, Stewart L, Feld R. Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. *Arch Intern Med.* 1988; 148(7):1561.
31. <http://semmelweis.hu/mellkassebeszet/tudotranszplantacio/felkeszules-a-mutetre/> Felkeresve 2020.03.23-án.
32. Kulcsár A. Szervtranszplantált és csontvelőtranszplantált páciensek védőoltásainak gyakorlata *Orvostovábbképző Szemle* 2018; 25(7-8).
33. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, et al. Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2017;64(7):829–38. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw855>.
34. Loinaz C, de Juanes JR, Gonzalez EM, et al. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepato-gastroenterology.* 1997; 44(13):235–8.
35. Donato-Santana Ch, Theodoropoulos NM. Immunization of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Infectious Disease Clinics of North America,* 2018-09-01; 32(3):517-33.
36. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13:311-7.
37. Danerseau AM, Robinson JL. Efficacy and safety of measles, mumps, rubella and varicella live viral vaccines in transplant recipients receiving immunosuppressive drugs. *World J Pediatr* 2008; 4:254-8.
38. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:309-18.

Polgár Csaba (szerk.)

ONKOLÓGIA ÉS SUGÁRTERÁPIA

A Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karának onkológiai graduális oktatásához kapcsolódó jegyzet átfogó áttekintést ad a daganatos betegségek etiológiájáról, epidemiológiájáról, diagnosztikájáról és mutidiszciplináris kezeléséről. ■ Ára: 4000 Ft



Ingyenesen letölthető angol, és német e-könyvként



www.semmelweiskiado.hu

Az új típusú nikotintartalmú és dohánytermékek elterjedése és káros hatásai

Prevalence and adverse effects of novel nicotine and tobacco products

Cselkó Zsuzsa, Kovács Gábor

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

E-levél: cselko.zs@koranyi.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A dohányzás visszaszorításáért végzett határozott fellépésnek és az egészségtudatosság terjedésének köszönhetően az utóbbi mintegy másfél évtizedben világszerte érzékelhető volt az előrelépés a dohányzás visszaszorítása terén. Különösen a fejlett észak-amerikai és nyugat-európai országokban, valamint Ausztráliában és Új-Zélandon tapasztalt csökkenő dohányzási kedv készítette a dohányipart olyan új dohánytermékek kidolgozására – mint az elektronikus cigaretta (e-cigaretta) és a hevített dohánytermékek –, amelyekkel fenntartható a nikotinfüggőség. Komoly gondot jelent, hogy miközben a hagyományos dohánytermékek fogyasztása Magyarországon érdemben nem csökken, az új típusú dohány- és nikotintartalmú élvezeti termékek (hevített dohánytermékek, elektronikus cigaretta, nikotinos tasak) használata világszerte, így hazánkban is terjed. A technológiai újdonság, a sokféle, kedvelt ízesítésű termék, valamint a dohányipar reklámtevékenysége hatására vonzóvá válhat, és ösztönözheti a termék kipróbálását különösen a korábban nemdohányzó, fiatal, magasabb jövedelmű, városi lakosság körében. A dohányzás és az új típusú dohánytermékek használatának megítélésében határozott szemléletváltásra van szükség a társadalom és az egészségügyi dolgozók részéről egyaránt. Az egészségügy keretein belül a leszokást támogató konkrét segítségnyújtás legyen szakmai elvárás valamennyi alap- és szakellátással, valamint gondozással foglalkozó intézményben.

KULCSSZAVAK dohányzás, e-cigaretta, hevített dohánytermékek, egészségkárosító hatások

SUMMARY Considerable progress has been achieved worldwide over the last decade in tobacco control due to strong action to curb smoking and the spread of health awareness. Particularly in North American and Western European countries, as well as in Australia and New Zealand, the declining smoking rate has prompted the tobacco industry to invent new tobacco products, such as electronic cigarettes (e-cigarettes) and heated tobacco products to sustain nicotine dependence. It is a notable issue that while the consumption of traditional tobacco products does not decrease significantly in Hungary, the use of new types of products containing tobacco and nicotine (heated tobacco products, electronic cigarettes, nicotine pouches) is spreading worldwide, including in Hungary. The innovative technology, the wide variety of flavored products, and the tobacco industry's advertising activities can make it attractive and encourage product use, especially among previously non-smoking, younger, higher-income, urban populations. There is a need for a definite change of attitude on the part of both society and health professionals in the assessment of smoking and the use of new types of tobacco products. Within the framework of health care, the provision of specific activities to support cessation should be a professional requirement in all institutions working in primary and specialist care.

KEY WORDS smoking, e-cigarettes, heated tobacco products, adverse health effects

Ma már közismert és elfogadott tény, hogy a dohányzás súlyosan veszélyezteti az egyén egészségét és komoly gondot jelent a társadalom gazdasági terheinek növelése miatt (1). A dohányfogyasztás az egyetlen olyan rizikótényező, amelynek kiemelkedő kóros szerepe van a négy legmagasabb halálozási arányt mutató betegség – a daganatos betegségek, a szívbetegségek, a krónikus légzőszervi betegségek és a diabetes – kialakulásában. A dohányzásnak az egészségre gyakorolt káros hatásairól 1964-ben megjelent első amerikai tisztifőorvosi jelentés óta számottevően bővült a bizonyítottan a dohányzásnak tulajdonítható egészségkáro-

sodások listája. Egyre több tudományos kutatás támasztja alá a másodlagos dohányzás és bizonyos betegségek, kórállapotok közötti összefüggéseket is (1). A dohányzás visszaszorításáért végzett határozott fellépésnek és az egészségtudatosság terjedésének köszönhetően az utóbbi mintegy másfél évtizedben világszerte érzékelhető volt az előrelépés a dohányzás visszaszorítása terén (2). Különösen a fejlett észak-amerikai és nyugat-európai országokban, valamint Ausztráliában és Új-Zélandon tapasztalt csökkenő dohányzási kedv készítette a dohányipart olyan új dohánytermékek kidolgozására – mint az elektronikus cigaretta (e-ciga-

retta) és a hevített dohánytermékek (heated tobacco products, HTP) –, amelyekkel fenntartható a nikotin-függőség (3).

A 2019–20 évi Felnőtt Dohányzás Felmérés szerint, Magyarországon a 18 év feletti lakosság 29%-a dohányzik; a férfiak 34%-a, a nők 25%-a (Felnőtt Dohányzás Felmérés 2019/2020 – közlés alatt). A rendszeres dohányzók aránya férfiaknál 31%, nőknél 23%, az alkalmi dohányzók aránya 3%, illetve 2% volt. A dohányzási prevalencia (rendszeres és alkalmi dohányzók együttes aránya) csökkenő tendenciát mutatott a 2003-ban mért csúcshoz képest (2003-ban: 34%; 2009-ben: 31%; 2014-ben: 28%), de a kedvező tendencia 2014-ben megtorpant (4). Összehasonlításra alkalmas módszer-tannal számolva, 2014-ben a férfiak dohányzásának aránya 34% (rendszeres: 32%, alkalmi: 2%), a nőké 23% (rendszeres: 21%, alkalmi: 2%) volt. A felnőtt lakosság 2,2%-a használ elektronikus cigarettát, 1,5%-uk hagyományos dohánytermékek mellett. A dohányzók között csak a rendszeresen dohányzók használnak elektronikus cigarettát. A dohányzó felnőtt lakosság 1,7%-a használ hevített dohányterméket változó gyakorisággal.

Komoly gondot jelent, hogy miközben a hagyományos dohánytermékek fogyasztása Magyarországon érdemben nem csökken, az új típusú dohány- és nikotintartalmú élvezeti termékek (hevített dohánytermékek, elektronikus cigaretta, nikotinos tasak) használata világszerte, így hazánkban is terjed (3, 5-7). A technológiai újdonság, a sokféle, kedvelt ízesítésű termék, valamint a dohányipar reklámtevékenysége hatására vonzóvá válhat, és ösztönözheti a termék kipróbálását különösen a korábban nemdohányzó, fiatal, magasabb jövedelmű, városi lakosság körében (3, 8).

Az e-cigaretta használatához köthető amerikai megbetegedések és halálos esetek következtében Magyarországon is nagyobb figyelmet kapott az e-cigaretta rendkívüli iramban növekvő népszerűsége fiatalok körében (5, 7). 2012-ben a hagyományos dohányterméket még soha nem fogyasztott 13–15 éves korosztályhoz tartozó fiatalok 2,9% használt e-cigarettát. 2013-ra ez az arány 4%-ra, 2016-ban 11%-ra, 2019-ben pedig 12%-ra emelkedett (7). Az e-cigaretta ilyen ütemű elterjedése fiatalok körében alááshatja azt a küzdelmet, amely az elmúlt évtizedekben a dohányzás társadalmi elutasításáért (9) és a fiatalok dohányzása ellen folyt (5). Pár hét nikotintartalmú folyadék alkalmi használata után már jelentkezhetnek a nikotinfüggőség jelei (10). A rendszeres használat pedig bizonyítottan növeli a hagyományos cigarettára való rászakas valószínűségét (10, 11). A kialakult függőség pedig fogékonnyá tesz

a többféle dohánytermék együttes használatára (10), illetve a további droghasználat iránt (11).

Egyre nagyobb méreteket ölt és aggasztó az a burkolt és nyílt véleményformáló (influencer) reklámtevékenység a hevített dohánytermékekről, amely a gyermekeket, fiatalokat illetve a nemdohányzókat veszi célba a közösségi médiában (12). A lakosság megtévesztésére alkalmas, hogy a hevített dohánytermékeket „ártalomcsökkentő”-ként hirdetik. Ezzel szemben, nincs bizonyíték arra, hogy káros vegyületek kisebb mértékű bevitel csökkenti az egészségkárosodás kockázatát (13). A dohányipar az új típusú dohány- és nikotintartalmú élvezeti termékek kifejlesztésével válaszol és igyekszik ellensúlyozni a dohányzás visszaszorítása érdekében tett erőfeszítéseket és pótolni a csökkenő dohányzási kedv következtében kieső hasznot (3, 14).

Az e-cigaretta összetevőinek toxikológiája

Az e-cigaretta patronokban lévő folyadék legfontosabb összetevői a nikotin, az oldószer (a folyadék alapja), a víz, valamint a különböző adalékanyagok és ízesítő aromák (8, 12). A JUUL és a P3L elnevezésű készülékek ezzel szemben nikotint és egy gyenge savat (benzoesav, tejsav) tartalmnak, amelyek a melegítés során nikotin sót képeznek, és ez aeroszol formájában belélegezhető (12). Az e-cigaretta utántöltő folyadékból, illetve a képződött párából kimutatott további vegyületek a dohányspecifikus nitrozaminok (TSNA), aldehidek, fémek, illékony szerves vegyületek (VOC), fenolok, policiklusos aromás szénhidrogének (PAH), dohányalkaloidok, furánok, terpének, ftalátok és egyéb vegyületek (pl. amino-tadalafil és rimonabant) a cigarettafüstben mérthez képest egy-három nagyságrenddel alacsonyabban fordulnak csak elő, azonban némelyik rákkeltő, mások sejtkárosító, vagy az érlelmeszesedést elősegítő kedvezőtlen hatásuk miatt figyelmet érdemelnek (12). Számos összetevő változatlanul kerül a párába, míg mások a magas hőmérséklet hatására lebomlanak, átalakulnak, és mérgező vegyületek jönnek létre (12). Nikotinpótló készítményekkel való összehasonlítás során figyelmet érdemel, hogy a nitrozaminok meghaladják a nikotinos rágógumi használatok mért értékeit (9). A fentiek figyelembevételével, számos más körülmény is nehezíti a viszonylag új kutatási területen szerzett ellentmondásos tapasztalatok értékelhetőségét: az utántöltő folyadék gyártási folyamatainak szabálytalanságai, az összetevők nem megfelelő feltüntetése, a vizsgálatok módszertani hibái, összeférhetlenségi tényezők (a dohánygyárak szponzorálásával

készült tanulmányok adatai vitatható hitelessége) és a hosszú távú egészségkárosító hatások vizsgálatának hiánya (9). A meglévő ismeretek alapján azonban egyértelmű, hogy az e-cigaretta nem ártalmatlan termék.

Az e-cigaretta használatának célja a dohányzás imitálása, ezért a felhasználók körében a nikotintartalmú folyadék a leginkább elterjedt (8, 9, 12). Az utántöltő folyadékok többségében (99%) lévő nikotinnak, a függőség kialakulásában betöltött szerepe mellett, ma már számos más egészségkárosító hatása ismert (11, 12). Kiemelendő a nikotinnak és származékainak az érlelmeszesedés, az inzulinrezisztencia, illetve a daganatos betegségek kialakulásában és progressziójában betöltött szerepe. Ismert a nikotin káros hatása a termékenységre és a magzati fejlődésre, továbbá az is, hogy a magzatként vagy gyermekkorban elszenvedett nikotinexpozíció hozzájárulhat a fiatalkori viselkedészavarok, hangulatzavarok és függőségek kialakulásához. Fontos hangsúlyozni, hogy az e-cigaretta használata nem védi ki a másodlagos dohányzás okozta nikotinterhelést sem, mivel a generált aeroszol belélegzése nyomán ugyanolyan mértékben emelkedik a plazma nikotinszintje, mint a hagyományos cigaretta füstjének elszenvedése során (12). Kijelenthető, hogy az e-cigaretta a hagyományos cigarettával egyező mértékben képes kialakítani a nikotinfüggőséget (10, 12).

Az utántöltő folyadékból többféle mellékalkaloidot (normikotint, anatabint, anabazint, kotinint, nikotin-oxidot, miozint, nikotirint és normikotirint) mutattak ki, amelyek a nikotin dohánylevélből történő kinyerése során keletkezhetnek. Mennyiségük sokszor meghaladta a nikotintartalmú folyadékokra vonatkozó határértéket, azonban hosszú távú egészségkárosító hatásuk egyelőre nincs kellően feltárva (12).

Az oldószerként alkalmazott propilén-glikol, illetve glicerin vagy ezek bármilyen arányú keverékének – (amelyek a folyadék mintegy 70–80%-át alkotják és a füstképzéshez szükségesek) – belélegzése szem-, torok- és légcső-irritációt okozhat (12). A hosszú távon vagy rendszeresen belélegzett, nagy mennyiségű propilén-glikol káros hatással lehet a központi idegrendszer és a lép működésére, valamint hemolízist, tejsavas acidosist és magatartás-változást idézhet elő (12). Egyes közlemények szerint az egy nap alatt belélegzett propilén-glikol és glicerin mennyisége megközelíti a foglalkozás-egészségügyi határértéket (9). Más vizsgálatok a perifériás légutak szűkületét írták le propilén-glikol okozta irritáció hatására, amely ráirányítja a figyelmet az e-cigaretta használatának veszélyeire asthmás, emphysemás vagy krónikus bronchitisben szenvedő betegek

esetében (9, 12). A készülék páráképzéséhez szükséges magas hőmérséklet, az alacsonyabb folyadékszint, az ízesítőanyagok, valamint a régóta használtban lévő kánc és fűtőszál kedveznek az oldószer lebomlásának, amelynek hatására olyan rákkeltő, nyálkahártya-irritáns és tüdőszövet-károsító karbonilvegyületek (formaldehid, acetaldehid, akrolein, glioxál és aceton) keletkezhetnek, amelyek a cigarettafüstben is megtalálhatók (12), mi több, akár háromszoros mennyiségben vannak jelen a párában (12). A különböző karbonilvegyületek egyidejű jelenlétekor összeadódik a légutak epitheliómára gyakorolt rákkeltő és mérgező hatás (12). A második és harmadik generációs e-cigaretták működését jellemzi, hogy a fűtési feszültség növelésével a formaldehid, az acetaldehid és az aceton mennyisége 4–200-szorosára növekszik, és ez megfelel a cigarettafüstből kimutatott értékeknek (12). Az új e-cigarettakészülékek tehát a hagyományos cigarettával azonos vagy akár azt meghaladó mértékű rákkeltő és mérgező anyagoknak tehetik ki a használóját (12). A keletkező karbonilvegyületek közül a formaldehid kétszázszorosán, az akrolein mintegy húszszorosán haladja meg a vonatkozó foglalkozás-egészségügyi határértéket (12). Egyes vizsgálatok, a propilén-glikol és a glicerin mellett etilén-glikolt is találtak a folyadéokban – anélkül, hogy szerepelt volna az összetevők listáján –, amely légszűrő-irritáns és erősen mérgező vegyület (12).

További sejtkárosító hatás tulajdonítható a folyadékban lévő ízesítő- és adalékanyagoknak, amelyekből hő hatására mérgező vegyületek – diacetil, acetilpropionil, acetoin, cinnamaldehyd, és benzaldehyd – képződhetnek (12, 15). Több mint 7000 féle e-cigaretta folyadék ízesítőanyag van forgalomban (12). Az e-cigaretta használók többsége ízesített folyadékot használ, sőt a nemdohányzók és a dohányzók nagy része az ízesítések miatt kedvelik és használják az e-cigarettát (8, 10, 12). A felhasználók visszajelzései ugyanakkor elmentmondások: egyes adatok szerint, az ízesített folyadékok csökkentik a hagyományos cigaretta utáni sóvárgást, a nem mentolos ízesítésű folyadékok fogyasztása azonban nem csökkenti a dohányzás mértékét (12). A diacetil, az acetilpropionil és az acetoin belélegzése idült köhögést, hörgőgyulladást, asthmát és bronchiolitis obliterans okozhat. A cinnamaldehyd belélegezve citotoxikus és genotoxikus. A benzaldehyd pedig szem- és nyálkahártya-irritációt okozhat, és mennyisége meghaladja a hagyományos cigarettával belélegzett vegyület mértékét (12, 15).

A vizsgálatok különböző fémek (króm, nikkel, ólom, mangán, alumínium, ón, vas és arzén) jelenlétét

igazolták a folyadékban és a párában (12). Egyes fémek a cigarettafüsttől képest nagyobb vagy azzal megegyező mértékben vannak jelen az e-cigaretta párában (9, 12), és sok esetben meghaladják a foglalkozás-egészségügyi határértéket (12). Mivel a legtöbb esetben a fémek forrása a fűtőszál vagy a készülék egyéb része, sejt-károsító és karcinogén hatásuk megfelelő gyártási technológia alkalmazásával a legtöbb esetben kiküszöbölhető lenne (12).

Az e-cigaretta egészségkárosító hatásai

A készülék használatából adódó veszélyek

Az e-cigaretta és az utántöltő folyadékok gyakran szabályokat nélkülöző gyártása folytán a közelmúltban világszerte megnövekedett a nikotin okozta mérgezések száma: az Egyesült Államokban bejelentett esetek több mint a fele öt év alatti gyermekeknél fordult elő (12). A patronokon feltüntetett nikotin koncentrációja sok esetben jelentősen – több mint a hibahatárnak számító 10%-kal – eltér a folyadékban mértől (12). A bőrön keresztül felszívódó, illetve a véletlenül vagy öngyilkossági szándékkal lenyelt nikotin okozta mérgezések néhány esetben halállal jártak (12). A tudomány által jelenleg széleskörűen elfogadott korábbi vizsgálatok becslése alapján felnőtteknek 40–60 mg, gyermekeknek már 6 mg nikotin véletlen lenyelése életveszélyes lehet (16). Más vizsgálatok ennek az értéknek mintegy tízszeresét állapítják meg, habár a mérgezésre utaló tünetek már alacsonyabb értékeknél is jelentkeznek (17). További aggodalomra ad okot, hogy az e-cigaretta már nem csupán a nikotin, hanem egyéb függőséget okozó szerek szervezetbe juttatására is használják; a világhálón szabadon hozzáférhető a heroin, a kokain és a hasis utántöltő folyadékba keveréséhez ajánlott receptek (12). A JUUL egyes típusai kifejezetten marihuána szívására alkalmasak (18). Az e-cigarettahoz köthető további balesetek között említendők a véletlen tűzeselek, valamint a készülék túlmelegedése miatt bekövetkező robbanás okozta egészségkárosodások és egy ismert haláleset (12).

Endothel-diszfunkció

Rövid távú e-cigaretta-használat hatására, a hagyományos cigarettával megegyező mértékben emelkedett az endothelialis progenitor sejtek (EPC) mennyisége a

vérben, amely egyben jelzésértékű az érkárosodásra (12). E-cigaretta-használat hatására emelkedik a vérnyomás, szívfrekvencia és az artériák merevsége (15).

Oxidatív stressz

Az e-cigaretta párája bizonyítottan károsítja az autofágiát, azt az alapvető sejtani folyamatot, amely során a sejt lebontja az elöregedett, sérült, hibás, funkcióját veszített, felesleges, káros vagy kóros makromolekuláit. Az autofágia elmaradásának következményei a fokozott oxidatív stressz, a szövétkárosodás és a sejt megújulási folyamat elmaradása (12, 15).

Légzőrendszerre gyakorolt hatások

Kutatások egyértelműen alátámasztják, hogy a cigarettafüstben vagy légszennyezéskor a levegőben lévő szállópor finom és ultrafinom részecskéi hozzájárulnak a tüdőszövet és az egész szervezet gyulladásos folyamataihoz, valamint növelik a szív- és érrendszeri, légzőszervi betegségek előfordulásának és a halálozás kockázatát (9, 12). Mindezek tükrében valószínű, hogy az e-cigaretta hasonlóképpen részt vesz e folyamatok előidézésében. Klinikai vizsgálatokban a pára beszívását követő obstruktív hatások (légutak ellenállásának növekedése) megfeleltek a hagyományos cigaretta elszívása után tapasztaltaknak. Az oszcillometriás és spirometriás mérések jelentős ellenállást mutattak ki a légutakban. A FEV₁, FVC, illetve a FEV₁/FVC arány értékeire nem gyakorolt szignifikáns hatást a belélegzett gőz, azonban jelentősen csökkent a kilélegzett nitrogén-monoxid mennyisége. Ezek az eredmények megfelelnek a hagyományos cigaretta elszívása után tapasztaltaknak, ezért valószínűsíthető, hogy hosszú távú használat során, az e-cigaretta ugyanilyen elváltozást okoz a tüdőfunkcióban (9, 12). Egyes vizsgálatok az allergiás asthma súlyosbodását írták le a pára hatására (12), más vizsgálatokban citokinek és gyulladásos mediátorok kiáramlását igazolták a tüdőszövetben (12). A gyulladásos folyamatok kialakulását alátámasztják azok a vizsgálatok, amelyek citokinek és gyulladásos mediátorok kiáramlását igazolták a légutak és az alveolusok epithelialis sejtjeiből, ezáltal hozzájárulnak a tüdőszövet átalakulásához (9). Megfigyelések alapján, az e-cigaretta párája károsítja a tüdő tisztítómechanizmusát, amely a kórokozók eltávolítását szolgálja, valamint biofilmképződésen keresztül támogatja a rezisztens kórokozók megtelepedését (9).

A daganatok kialakulásában játszott szerepe

Az e-cigaretta pára egyes összetevőinek in vitro mutagén és DNS-károsító hatása bizonyított, ezért a hosszú távú használat növelheti a daganatok kialakulásának valószínűségét (12).

A szájüreg egészsége

Az e-cigaretta párájának in vitro tapasztalt citotoxicitása a szájüreg egészségét is befolyásolja: egyes vizsgálatok szerint az e-cigaretta a hagyományos cigarettánál nagyobb mértékben okoz fogínygyulladást (12, 15). A mentol ízesítésű folyadéknak tulajdonítható a legnagyobb mértékű sejtkárosodás (12, 15).

Az e-cigaretta pára passzív elszívődése

Az e-cigaretta gyors elterjedését a kezdetekben az is magyarázta, hogy általa megkerülhetők voltak a füstölést tiltó rendelkezések. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az e-cigaretta használata során a kilélegzett párában jelen lévő részecskék minden, zárt térben tartózkodó személy egészségére ártalmasak (19). Az aeroszol szállópor-koncentrációja meghaladja az amerikai tisztifőorvos füstmentes levegőre vonatkozó, valamint az Egészségügyi Világszervezet (WHO) hosszú távon elfogadható iránymutató határértékét (10, 12), a szívre és tüdőre gyakorolt káros hatásain keresztül pedig növeli a halálozás és az allergiás reakciók kockázatát, valamint hozzájárul a nikotinfüggőség kialakulásához (12). Éppen ezért, a WHO az e-cigaretta nyilvános helyeken való használatát, a hagyományos cigarettához hasonlóan korlátozni javasolja (10). Az e-cigaretta-használó által kilélegzett párában lévő részecskék kiülepednek a zárt térben lévő felületekre, és így hosszú távon veszélyforrást jelenthetnek a nemdohányzók, különösen a kisgyermek számára, akik kúszás által közelebb kerülnek a szennyezett felületekhez (12). Egyelőre nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy gyakoribb szellőztetéssel, ventilációval, légkondicionálással csökkenteni lehetne a kiülepedett részecskék előfordulását. A kárpitozott felületekről, szőnyegekről való eltávolításuk pl. különösen nehézkes lehet. A nikotin a berendezési tárgyak felszínén reakcióba léphet salétromos savval, és karcinogén nitrózaminokat képezhet. A szennyező részecskék a bőrön, a légutakon vagy az emésztőrendszeren keresztül kerülhetnek a szervezetbe. A beltéri salétromosav-szennyezés leggyakoribb forrásai a nem jól szellőző gázkészülékek, de a legtöbb gépjármű belső égésű motorja is nitro-

gén-oxidokat bocsájt ki, ami a levegőben található vízgőzzel reagálva salétromossavvá és salétromsavvá alakul (20).

A hevített dohánytermékek által előállított aeroszorról és annak egészségre gyakorolt hatásairól meglévő ismeretek

A hevített dohánytermékek népszerűsítésének legfontosabb eszköze az ártalomcsökkentés hangsúlyozása (3). Egyelőre nincs bizonyíték azokra az állításokra, hogy a hevített dohánytermékek 90–95%-kal kevesebb káros anyagot bocsátanak ki a hagyományos cigarettához képest (3). A képződött vegyületek mértéke többnyire a PMI saját – az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatósághoz (FDA) benyújtott – vizsgálatából ismertek (21). Egyes, úgynevezett káros és esetlegesen káros vegyületek (harmful and potentially harmful constituents, HPHC's) ugyan kisebb mennyiségben vannak jelen, mint a hagyományos cigaretta égésekor keletkező füstben, ugyanakkor mások – amelyek között számos mérgező és rákkeltő is van – (akár 200–1000%-kal) nagyobb mennyiségben találhatók. Több olyan vegyület is előfordul továbbá a képződő aeroszolban, amely a hagyományos cigaretta füstjében nem. Ezek az e-cigarettaéhoz hasonlóan, az ízesítő adalékanyagokból és az oldószerből származnak és hevítés hatására mérgező vegyületekké alakulhatnak (pl. formaldehid, acetaldehid, akrolein) (21).

A dohány hevítési módja (kívülről vagy belülről történik a dohányrúd hevítése), a fűtőelem működése (a hőmérséklet emelkedésének sebessége, a fűtőelem hőmérsékleti tartománya és a hevítés időtartama), valamint a dohány előkészítése is befolyásolja az aeroszol minőségét (22). Egyes laboratóriumi vizsgálatok szerint, hevítés hatására, nagyjából 150 °C körül kezd fel szabadulni a nikotin a dohánylevélből és 160–180 °C-on meredeken emelkedik a kibocsátott nikotin mennyisége. A szén-monoxid-képződés 200 °C felett, a hőmérséklet emelkedésével arányos növekedés mutat. A dohány termikus bomlása már 120–250 °C-on, és ennek hatására a különböző vegyületek képződése vegyületenként eltérő hőmérsékleteken megkezdődik és az emelkedő hőmérséklettel előfordulásuk nő az aeroszolban: acetaldehid (120–200 °C), krotionaldehid (180–200 °C), formaldehid (180–200 °C), aceton (160–200 °C), butiraldehid (140–200 °C), metil-etil-ke-ton (180–200 °C) és propionaldehid (160–200 °C). Egyes dohány-specifikus nitrózaminok (TSNA) előfordulása már 100 °C-on mérhető az aeroszolban [NNN (N'-nitrózo-

nornikotin), NNK (4-(metilnitrózamino)-1-(3-piridil)-1-butanon) és NAT (N-nitrózoanatabin)], míg a NAB (N-nitrózoanabazin) 140 °C felett volt kimutatható (23). A dohányspecifikus nitrózaminok az e-cigarettánál magasabb, ugyanakkor az NNK kivételével, a hagyományos cigarettánál alacsonyabb mértékben keletkeznek (24). Vizsgálatok szerint, egy dohányrúd hevítése során megközelítőleg $1,4 \pm 0,2$ mg nikotin, míg egy hagyományos cigaretta égésével $2,1 \pm 0,1$ mg nikotin szabadul fel (24).

Kimutatták, hogy a hevített dohánytermék működése alatt a környezet is exponálódik az aeroszol által, amely nagyszámú illékony szerves vegyületet (VOC), policiklusos aromás szénhidrogént (PAH) és ultrafinom részecskéket tartalmaz. A népegészségügyi követelmények alapján a másodlagos dohányzásnak nincs biztonságos vagy elfogadható szintje (25).

Egyelőre nem állnak rendelkezésre olyan vizsgálatok, amelyekre alapozva megállapítható a hevített dohánytermékeknek az egészségre gyakorolt hosszú távú hatása. Az eddigi laboratóriumi és klinikai vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a hagyományos cigarettához hasonlóan károsítják a tüdőt, az immunrendszert és az érrendszert (25, 26).

Mivel a daganatok kialakulásához hosszabb időre van szükség, mint a cardiovascularis és légzőszervi károsodásokhoz, az eddigi vizsgálatok alapján nem lehet következtetni a hevített dohánytermékek daganatkeltő hatására. Az aeroszolban lévő rákkeltő vegyületek szintje alacsonyabb ugyan, mint a hagyományos cigaretta füstjében mért érték, az alacsonyabb expozíciós szint ugyanakkor nem jelenti azt, hogy ezzel arányosan alacsonyabb lenne a daganatkeltő kockázat, mivel az expozíció intenzitása és a tartóssága is befolyásolja a rák kialakulásának kockázatát (27).

A hevített dohánytermékek által előállított aeroszol összetételét és tulajdonságait illetően nem megalapozottak azok az állítások, miszerint ezek a dohánytermékek kevésbé károsak volnának, mint a hagyományos cigaretta (3, 28). A lakosság megtévesztésére alkalmas a hevített dohánytermékekre alkalmazott ártalomcsökkentő elnevezés, nincs ugyanis egyelőre bizonyíték arra, hogy a káros vegyületekkel szembeni csökkent expozíció az egészségkárosodás kockázatának csökkenésével járna (29).

A dohányzás és az e-cigaretta-használat aktualitásai a koronavírus járvány idején

A dohányzásról és az e-cigaretta használatáról egyaránt kimutatták, hogy károsítja az immunrendszert, a

légutakat és a tüdőszövetet, amely hátrányosan befolyásolja a kimenetet egy légúti fertőző betegségben (12, 15). Ismert továbbá, hogy károsítják a tüdő tisztítómechanizmusát, amely a kórokozók eltávolítását szolgálja (12, 15). A COVID-19-cel fertőzött dohányzókat vizsgáló szisztematikus áttekintő tanulmány arra a következtetésre jutott, hogy a dohányzók 40%-kal gyakrabban mutatnak súlyos tüneteket és 2,4-szer nagyobb valószínűséggel (95% CI: 1,43–4,04) részesülnek intenzív osztályos ellátásban, illetve van lélegeztetésre szükségük, mint a nemdohányzóknak (30). A fentiek miatt fel kell hívni a dohányzók figyelmét a COVID-19 megelőzésével kapcsolatos higiénés rendszabályok betartására, és szorgalmazni kell leszokásukat (31).

Jövőbeni feladatok a dohányzás visszaszorítása érdekében

A dohányzás visszaszorítása érdekében végzett tevékenység jelentős szakmai (jogszabályok bevezetése) és pénzügyi támogatást kap az egészségügyi kormányzattól és 2012 óta szinte valamennyi nemzeti egészségmegőrző, illetve betegség megelőző program részévé vált. A magas dohányzási arány ellenére egyre többen ismerik fel a dohányzás káros hatásait, a leszokási hajlandóság azonban jellemzően csak 50 éves kor körül, más egészségkárosodások megnyilvánulásakor kezd fokozódni (4). A dohányzás – beleértve az új típusú dohánytermékeket – megítélésében határozott szemléletváltásra van szükség a társadalom és az egészségügyi dolgozók részéről egyaránt. Azokban a társadalmakban, ahol határozott korlátozások segítettek a nemdohányzók védelmét, valamint ösztönzést kapott a dohányzás hátrányos társadalmi megítélése (óvodai-iskolai egészségfejlesztés, dohánytermékek egységes csomagolása, reklámozás tiltása, jövedéki adópolitika), számottevő eredményeket értek el a megelőzésben és a leszokásban.

Magyarországon még számos feladat lenne: pl. a dohányzás korlátozásának betartatása az egészségügyi intézmények területén, vagy annak elérése, hogy minden egészségügyi ellátásban részesülő dohányzó beteg kapjon automatikusan segítséget a leszokáshoz képzett és motivált egészségügyi dolgozóktól, akik szükség szerint a függőség kezelését segítő, megfelelő gyógyszerekkel is rendelkezésre állnak. Az egészségügy keretein belül a leszokást támogató konkrét segítség nyújtás legyen szakmai elvárás valamennyi alap- és szakellátással, valamint gondozással foglalkozó intézményben. Az egészségfejlesztő intézmények pedig tegyenek további erőfeszítéseket és teremtsenek további eszközö-

ket a dohányipar káros tevékenységének ellensúlyozására és az új termékek káros hatásának tudatosítására.

Irodalom

- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking—50 years of progress. A report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). 2014. <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html>
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326043/9789241516204-eng.pdf?ua=1>
- Bialous SA, Glantz SA. Heated tobacco products: another tobacco industry global strategy to slow progress in tobacco control. *Tob Control* 2018; 0:1–7. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054340.
- Cselkó Z, Kovács G, Horváth I. A dohányzás helyzete Magyarországon. Európai Lakossági Egészségfelmérés 2014. Műhelytanulmányok 2. Központi Statisztikai Hivatal, 2018.
- Wang TW, Gentzke A, Sharapova S, Cullen KA, Ambrose BK, Jamal A. Tobacco Product Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018, 67:629–33.
- QuickStats: Cigarette Smoking Status Among Current Adult E-cigarette Users, by Age Group – National Health Interview Survey, United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:1177.
- Demjén T, Kiss J, Formanek-Balku E. Az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Ifjúsági Dohányzás Felmérésének 2016. évi hazai megvalósításáról. Záró tanulmány. Dohányzás Fókuszpont, 2016.
- U.S. Department of Health and Human Services: E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016.
- Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes; A scientific review. *Circulation*, 2014; 129:1972–86.
- Ferkol TW, Farber HJ, La Grutta S, et al. Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies. *European Respiratory Journal* 2018; 51:1800278; doi: 10.1183/13993003.00278-2018
- U.S. Department of Health and Human Services: How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: Public health consequences of e-cigarettes. Washington, DC, 2018. The National Academies Press. doi: <https://doi.org/10.17226/24952>.
- Hejlová D, Schneiderová S, Klabíková Rábová T, Kulhánek A. Analysis of Presumed IQOS Influencer Marketing on Instagram in the Czech Republic in 2018–2019. *Adiktologie*, 2019; 19(1):7–15.
- McKelvey K, Popova L, Kim M, et al. IQOS labelling will mislead consumers. *Tob Control* 2018; 27:s48–s54.
- Bozier J, Chivers EK, Chapman DG, Larcombe AN, Bastian N, Masso-Silva J, Byun M, McDonald CF, Alexander Crotty LE, Ween MP, The Evolving Landscape of Electronic Cigarettes: A systematic review of recent evidence. *CHEST* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.042>.
- German Cancer Research Center (Ed.). Electronic Cigarettes – An Overview 2013. Available from: <https://www.dkfz.de/en/presse/download/RS-Vol19-E-Cigarettes-EN.pdf>
- Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol*. 2014; 88(1):5–7.
- Willett JG, Bennett M, Hair EC, et al.: Recognition, use and perceptions of JUUL among youth and young adults. *Tobacco Control*. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054273
- WHO. World Health Organisation Framework Convention on Tobacco Control. Available from: http://apps.who.int/gb/ctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10-en.pdf?ua=1
- Kuschner WG, Reddy S, Mehrotra N, et al. Electronic cigarettes and thirdhand tobacco smoke: two emerging health care challenges for the primary care provider. *Int J Gen Med*, 2011; 4:115–20.
- St.Helen G, Jacob P, Nardone N, Benowitz NL. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control* 2018; 27:s30–s36. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054342
- Eaton D, Jakaj B, Forster M, et al. Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2018; 93:4–13. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.009>.
- Forster et al. An experimental method to study emissions from heated tobacco between 100–200 °C. *Chemistry Central Journal* 2015; 9:20. doi 10.1186/s13065-015-0096.
- Leigh NJ, Palumbo MN, Marino AM, et al. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tob Control* 2018; 0:1–2. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054318
- Moazed F, Chun L, Matthay MA, et al. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS. *Tob Control* 2018; 27:s20–s25.
- Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control* 2018; 27:s13–s19.
- Glantz SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes *Tob Control* 2018; 27:s9–s12.
- Lal P, Adam D, Jones A, et al. The Union's position on heated tobacco products, January 2018. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/official/body/Heated-Tobacco-Product-Union-Position-Statement-Final-25.01.18.pdf>
- McKelvey K, Popova L, Kim M, et al. IQOS labelling will mislead consumers. *Tob Control* 2018;27:s48–s54.
- Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco induced diseases*. 2020; 18.
- ENSP. COVID-19 pandemic and smoking behavior: An elevated risk and a golden opportunity for quitting. *ENSP Fact Sheet Series 1/2020*. http://ensp.network/wp-content/uploads/2020/04/Factsheet-3.pdf?utm_source=BenchmarkEmail&utm_campaign=April_2020_COVID_Factsheet_%26amp%3b_Final&utm_medium=email



250 éve az egészség szolgálatában



1



2



3



1. 250-es jubileumi kitűző választható díszdobozzal, 4900 Ft
2. 250-es jubileumi női selyem sál, 6250 Ft
3. 250-es jubileumi nyakkendő, 6250 Ft

A **Semmelweis Egyetem** története 250 évvel ezelőtt, 1769-ben kezdődött, amikor Mária Terézia orvosi karral egészségítette ki a Nagyszombati Egyetemet. Magyarország legrégebbi, ma is működő orvosképző intézménye. Mára a hat karral működő szakegyetemként egyedülálló helyet foglal el a magyar egészségügyi felsőoktatásban. Három fő tevékenysége az **oktatás**, **kutatás** és **gyógyítás**, és e hármas egység teszi nemzetközileg is elismert tudásközponttá.

A 250. jubileumi évfordulóra kiadott exkluzív ajándéktárgyak megvásárolhatók.

Legendus könyvesbolti átvételkor az ajándéktárgyak feltüntetett árából a Semmelweis Egyetem polgárainak **20% kedvezmény** jár.



Semmelweis Kiadó

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

www.semmelweiskiado.hu

A könyvek megvásárolhatók a Legendus könyvesboltban, illetve megrendelhetők honlapunkról.

■ LEGENDUS KÖNYVESBOLT

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel.: 210-4408, 459-1500/56353
Nyitva tartás: H-Sz: 9.00-16.00 Cs: 9.00-18.00 P: 9-14.00
E-mail: info@semmelweiskiado.hu

E-könyveinket keresse a honlapunkon: <https://www.semmelweiskiado.hu/termekek/e-konyvek>