Az Egészségügyi Minisztérium közleménye
új, illetve módosított szakmai irányelvek, szakmai protokollok kiadásáról
Hatályosság: 2010.01.06 -

TARTALOMJEGYZÉK 2009. II. félév

DIETETIKAI SZAKMAI KOLLÉGIUM		
Dietetikai teendőkről a kardiovaszkuláris szekunder prevencióban	P	0
INFEKTOLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM		
Az antiretrovirális kezelésről és az opportunista betegségek primer és szekunder profilaxisáról	P	0
KLINIKAI GENETIKAI SZAKMAI KOLLÉGIUM		
A családon belüli betegséghalmozódásról	P	1. módosítás
A Down-kór prenatális szűréséről és diagnosztikájáról	P	1. módosítás
KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM		
A krónikus granulomatózisról	P	0
A közönséges variábilis immundeficienciáról (CVID)	P	0
A hyper IgM szindrómáról	P	0
Az IgA hiányról	P	0
A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikájáról	P	1. módosítás
TRANSZFÚZIOLÓGIAI ÉS HAEMATOLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM		
A thromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről	IE	1. módosítás
UROLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM ÉS AZ INFEKTOLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM		
A nem komplikált húgyúti fertőzések diagnosztikájáról és kezeléséről	IE	0
Az urológiai beavatkozások során alkalmazott perioperatív antibakteriális profilaxisról	IE	0
A prostatitis és krónikus kismedencei fájdalom szindróma diagnosztikájáról és kezeléséről	IE	0
A szexuális úton terjesztett betegségekről	IE	0
Az uroszepszisről	IE	0

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Dietetikai teendőkről a kardiovaszkuláris szekunder prevencióban
Készítette: a Dietetikai–Humán Táplálkozási Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

A szív-ér rendszeri betegségek kialakulásában szerepet játszó rizikótényezők számottevő része táplálkozással befolyásolható. Ezek a rizikótényezők a következők: elhízás, magas LDL-koleszterin-szint, hiperkoleszterinémia, hipertrigliceridémia, alacsony HDL-koleszterin-szint, magas vérnyomás, kóros glükóztolerancia, diabétesz mellitusz stb.
A kardioprotektív étrend elsősorban ezeknek a táplálkozással befolyásolható rizikófaktoroknak a korrigálására, megszüntetésére irányul.
A dietetikai tanácsadás célja:
– diétás kezelés,
– az étrenddel befolyásolható rizikófaktorok módosítása,
– táplálkozási szokások, szemlélet befolyásolása,
– a beteg számára egyénre szabott étrend kidolgozása,
– a beteg érthető nyelvezetű tanácsokkal való ellátása.
A dietetikus szerepe:
– táplálkozási rizikó megállapítása,
– adekvát, individuális táplálkozási tanácsadás,

– gondozás.
A dietetikai szakellátáshoz szükséges tárgyi feltételek az ambuláns kardiológiai gondozásban:
– megfelelő méretű állandó helyiség, megfelelő bútorzattal,
– irodaszerek (fénymásoló, írószer stb.),
– tápanyagszámítás eszközei: személyi számítógép nyomtatóval, tápanyagszámító-étrendelemző program,
– szemléltetőeszközök: flipchart, vetítő, plakát, egyéb,
– antropometriai mérőeszközök: hitelesített mérleg és testmagasságmérő, testösszetétel mérésére alkalmas eszköz (bőrredőmérő vagy multifrekvenciás impedanciát mérő készülék), mérőszalag,
– dietetikus által összeállított oktatási segédanyagok, brosúrák, minta étlapok, táblázatok,
– megfelelően felszerelt tankonyha (opcionális).

Az étrend alapelvei
1. Étrend-összeállítás irányelvei
– Élelmiszer-választás: a kívánatos tápanyagtartalomnak megfelelően és a beteg preferenciáinak figyelembevételével.
– Konyhatechnológia: elsődlegesen a zsiradékszegény elkészítési eljárásokat és konyhasó-felhasználás csökkentését kell előnyben részesíteni.
– Étkezési ritmus: minimum napi három főétkezésre van szükség, de ha a beteg életmódjába beilleszthető, akkor két kisétkezés is javasolt.
2. Tápanyagcélok
– Energiatartalom: a beteg számára egészséges testtömeg eléréséhez és megtartásához szükséges mennyiség
= testtömegmegtartás esetén 25–30 kcal/ttkg,
= BMI>25 esetén testtömegcsökkentés érdekében: 20–25 kcal/ttkg.
– Fehérje: 0,8–1,0 g/ttkg. Az ettől eltérő fehérjetartalmú étrendre akkor lehet szükség, ha valamilyen társbetegség vagy kóros állapot indokolja (pl. urémia, malnutríció).
– Zsír: az energiafelvétel 25–30%-a. Maximum egyharmada telített zsírsavakból, míg kétharmada telítetlen zsírsavakból származzon. A többszörösen telítetlen zsírsavak az energiafelvétel 10%-át adhatják. Az n-3-zsírsavak 1–2%-át tehetik ki a teljes energiafelvételnek. Az n-3- és n-6-zsírsavak aránya 1:5 legyen. A koleszterinfelvétel 200–300 mg/nap. Ezzel a zsírsavelosztással a nagy koleszterinforrások háttérbe szorulnak, így a koleszterinfelvétel semmiképp sem haladja meg a kívánatos határt.

– Szénhidrát: az energiafelvétel 55–60%-a. A hozzáadott cukor energiaaránya az összes energiafelvételben ne haladja meg a 10%-ot. Társuló csökkent glükóztolerancia esetén, valamint manifeszt cukorbetegség fennállásakor az étrend hozzáadott cukortól mentes legyen. A diéta összeállításának irányelvei (szénhidrátelosztás, étkezések időpontja stb.) igazodnak a diabétesz típusához és az alkalmazott gyógyszeres terápiához. A nagy glikémiás indexű élelmiszerek (>70) kerülése javasolt.
– Rost: naponta 30–40 g. A vízben oldódó élelmi rostok előnyösen befolyásolják a szénhidrát-anyagcserét, s fokozott fogyasztásuk javítja a vér lipidparamétereit is. A vízben nem oldódó élelmirost-anyagok hatására a szénhidrátoknak kisebb hányada szívódik fel. A kívánatos élelmirost-felvétel akkor módosul (rostszegény étrend), ha azt egyéb betegség indokolja.
– Folát: 400 µg.
– Nátrium: javasolt korlátozása 1500–2000 mg/nap, ez függ az esetleges magasvérnyomás betegségtől is.
– Kálium: 3500 mg/nap, meghatározásakor figyelembe kell venni az alkalmazott diuretikumokat, a gyógyszeres káliumpótlást, továbbá a vese állapotát.
– Magnézium: 350 mg/nap.
– Antioxidánsok: mivel a különböző komponensek jótékony hatása nem igazolódott be, ezért nem javasolt az egészségesek számára ajánlottnál nagyobb felvételük, illetve a szupplementációjuk.
– A fel nem sorolt tápanyagok esetén az egészségeseknek javasolt ajánlások az irányadók.

II. Diagnózis

III. Terápia

A dietoterápia elemei

1. Táplálkozási anamnézis felvétele
Ahhoz, hogy a dietetikus kialakítsa a beteg adekvát diétáját, a vele való első találkozás alkalmával táplálkozási anamnézist kell felvennie. A táplálkozási anamnézisnek tartalmaznia kell a beteg személyi adatait, a jelenlegi és a régebben lezajlott betegségekre vonatkozó információkat, az alkalmazott gyógyszeres és egyéb terápiát, a beteg aktuális antropometriai adatait, a diéta összeállításához nélkülözhetetlen laboratóriumi paramétereket, valamint a beteg táplálkozási szokásaira és együttműködési készségére vonatkozó információkat.

a) Antropometriai mérések
A testtömeg és a testmagasság ismeretében egyszerűen meghatározható a testtömegindex (Body Mass Index, BMI), amelynek kiszámításához a testtömeget [kg] el kell osztani a testmagasság [m] négyzetével [kg/m2].

A BMI alapján

	Férfiak	Nők
Normál testtömeg	18,5–25	18,5–25
"Túlsúly"	25,1–30	30,1–40
Elhízás	30,1–40	30,1–40
Extrém elhízás	40 felett	40 felett

Ezen értékekből kiszámítható a módosított Broca-index is, amellyel az optimális testtömeg hozzávetőleges értékét kaphatjuk meg.

b) Bőrredőmérés és a bioimpedancia vizsgálata
A test zsírtartalmának (testzsír%) és -megoszlásának meghatározásával pontosabb információ szerezhető az elhízás típusáról és mértékéről. Nők esetében 25% feletti, míg férfiak esetében 30% feletti érték elhízást jelez.
A testzsír mérésének módszerei:
– bőrredőmérés során a test négy pontján (subscapularis, suprailiacalis, biceps, triceps) mért adatokból kiszámítható a testzsír százalékos aránya.
– testzsír-meghatározás a bioelektromos impedancia analízisével.

c) Derékkörfogat mérése
Mérési helye a csípőlapát felső széle és a bordaív legalsó pontja közötti távolság felénél.

2. Az első pont, valamint az orvosi vélemény alapján az étrendi célok meghatározása. Az anamnézis felvételét követően az orvossal együttműködve kell meghatározni a diéta irányelveit a társbetegségek figyelembevételével.

3. Táplálási terv kialakítása, figyelembe véve a célokat, a beteg életmódját, igényeit és gyógyszerelését. (Pl. elhízott beteg esetében a fogyókúrás étrendet úgy kell elfogadtatni, hogy közben figyelembe vesszük ízlését és az általa kedvelt ételféleségeket. Az ételeket olyan konyhatechnológiával kell elkészíteni, hogy az energiaszegény étrendbe illeszkedjenek).

4. Dietetikai tanácsadás
A beteggel meg kell ismertetni a követendő étrendjét. Részletesen meg kell vele beszélni a megvalósítását és az eddigi étrendjében szükséges módosításokat. Ki kell térni a nyersanyag-válogatás és a konyhatechnológia fontosságára. Személyre szabott étrendi útmutatóval, tápanyagtáblázat-kivonatokkal és szükség szerint személyre szabott bevásárlási listával kell ellátni.

5. Nyomon követés, kontroll
A későbbiekben szükség esetén kontrollra kell sort keríteni, amelynek során étrendi napló elemzésével, táplálkozási anamnézis újbóli felvételével és újabb antropometriai kontrollal lehet a terápiás étrend követéséről meggyőződni. Ilyenkor beszélhetők meg a diéta megvalósítása során felmerülő gyakorlati kérdések is.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2006. Diab. Care, 29, Suppl. 1., S4–S42, 2006.
2. Castro, I. A., Barroso, L. P., Sinnecker, P.: Functional foods for coronary heart disease reduction: a meta-analysis using a multivariate approach. Am. J. Clin. Nutr., 82, 32–40, 2005.
3. Czuriga, I., Kancz, S., Karlóczai, K. et al: A cardiovascularis betegségek megelőzése a napi orvosi gyakorlatban. Kardiológiai Útmutató, 2, 17–28, 2006.
4. Domonkos A.: Dietoterápia a cardiovascularis szekunder prevencióban 1. Családorvosi Fórum, 9, 53–56, 2005.
5. Domonkos A.: Dietoterápia a cardiovascularis szekunder prevencióban 2. Családorvosi Fórum, 10, 45–50, 2005.
6. Hendriks, H. F. J., Brink, E. J., Meijer, G. W. et al: Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. Eur. J. Clin. Nutr., 57, 681–692, 2003.
7. Lichtenstein, A. H., Appel, L. J., Brands, M. et al: Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation, 114, 82–96, 2006.
8. Olendzki, B., Speed, C., Domino, F. J.: Nutritional Assessment and Counseling for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. Am. Fam. Physician, 73, 257–271, 2006.
9. Wahrburg, U.: What are the health effects of fat? Eur. J. Nutr., Suppl. 1, 43, I/6–I/11, 2004.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

Táplálkozási anamnézis

Név: ..... Születési idő: .....

Dátum: ..... Anyja neve: .....

TAJ: .....

Fő diagnózis(ok): .....

Szomatometria:

Testmagasság [cm]: ..... Testtömeg [kg] aktuális:.....
Testtömegváltozás [kg/idő]:..... Eddigi legnagyobb tt [kg]: .....
Aktuális BMI [kg/m2]:.....

Derékkörfogat: ..... cm Felkarkörfogat: ..... cm
Triceps bőrredő: .... mm Biceps bőrredő: ..... mm
Subscapularis bőrredő: ..... mm Suprailiacalis bőrredő: ..... mm
Testsűrűség: ..... Zsírarány. ..... %

Étvágy: 1-2-3-4-5
Étvágy változása:.....
(1: étvágytalan, 2: rossz, 3: változó, 4: jó, 5: nagyon jó)

Hányinger: +/– Hányás: +/–

Széklet változásai: hasmenés: +/– hányszor:.....
székrekedés: +/–

Étkezéssel kapcsolatos panaszok:

Étkezések száma naponta: 1-2-3-4-5-6

Folyadékfogyasztás: ..... l – víz: .....
– tea: cukor – édesítőszer – natúr
– tej
– kávé: cukor – édesítőszer – natúr
– alkohol
– egyebek:.....

Étrend-kiegészítők: rendszeresen ☐ alkalmanként ☐, pl. .....

termék megnevezése: .....

Rosszullétet okozó ételek, élelmiszerek, táplálékallergia:

Éttermi étkezés: igen – nem Gyakoriság: ..... alkalom hetente

A napjából mennyit tölt [óra/nap]:
– ülőmunkával:
– könnyű fizikai munkával (pl. háztartási munkával):
– nehéz fizikai munkával:

Szokott-e sportolni?
Ha igen, mit: ....., mikor: ....., mennyit: .....

Társbetegségek:

Jelenlegi panaszok:

Előző diéta (illetve táplálkozási szokások):

Élelmiszer-fogyasztás

Milyen gyakran és milyen típusút fogyaszt a következő ételféleségek közül? Hogyan készíti el őket?
Tegyen ×-et a körbe!

megnevezés	naponta többször	naponta	hetente 4-6x	hetente 1-3x	havonta 1-3x	egy hónapnál ritkábban, vagy soha
kenyérkenéshez margarin						
kenyérkenéshez vaj						
kenyérkenéshez vajkrém						
kenyérkenéshez zsír						
uzsonnakrém						
teljes őrlésű lisztből készült kenyér, péksütemény (barna)						
fehérkenyér, péksütemény						
müzli, natúr gabonapehely						
tej, tejes ital, kefir, joghurt						
tejtermék (sajt, túró)						
húskészítmény, felvágott						
sertéshús, marhahús						
baromfihús						
hal						
zöldségételek (levelesek, rakott-töltött) főzelékfélék (párolt, sűrített)						
friss zöldségféle, saláta						
ételkészítéshez olaj:						
ételkészítéshez zsír:						
ételkészítéshez zsír+olaj vegyesen						
bő zsiradékban sült ételek						
száraz hüvelyes						
tésztaétel (köret vagy főtt)						
sütemény, desszert						
friss gyümölcs						
olajos magvak						
üdítőitalok						

Laborparaméterek

Dátum
Na
K
Se-fehérje
Se-albumin
Össz-Bi
GOT
GPT
ALP
y-GT
Amiláz
Triglicerid
Koleszterin
Húgysav
CN
Kreatinin
S-glükóz
Se-HgBalc

Kontroll

Dátum	TT	BMI	Diet.napló	Probléma	Dátum	TT	BMI	Diet.napló	Probléma

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
az antiretrovirális kezelésről és az opportunista betegségek primer és szekunder profilaxisáról
Készítette: az Infektológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Bevezetés

1981-ben a Centers for Diseases Control (CDC) Atlantába (USA) összehívott értekezletén, néhány ritka betegség megjelenését észlelték járványügyi szakemberek és a klinikusok közül még senki sem sejtette, hogy egy világjárvány első jeleit regisztrálták. A Pneumocystis carinii pneumonia és Kaposi sarcoma megjelenése korábban egészséges homoszexuális fiatalemberekben, majd haemophiliásokban segített megfogalmazni a szerzett immunhiányos tünet együttes klinikai fogalmát, a ma már csak betűszóként használt halálos betegséget jelképező AIDS-et. 1982-ben F. Barre-Sinoussi, L. Montaner és kollégái a párizsi Pasteur Intézetből, izolálták a betegség kórokozóját, mely teljesítményért 2008-ban megosztott orvosi Nobel díjat kaptak. A Nemzeti Egészségügyi Intézetben (NIH, USA) fejlesztették ki a diagnosztikus szerológiai vizsgálatokat. A betegség kórokozóját 1985-től nevezzük egységesen humán immundefi ciencia vírusnak (HIV). Érdekes módon az AIDS fogalom továbbra is megmaradt az orvosi köztudatban, bár ma már tudjuk, hogy a betegség a HIV fertőzést követően kialakuló HIV betegségnek évek, évtized alatt kialakuló azon stádiuma, amikor az immundeficiencia olyan súlyossá válik, hogy ún. indikátor betegségek, opportunista infekciók, daganatok lépnek fel. Az elmúlt közel három évtizedben az orvostudomány történetében talán éppen az antiretrovirális kezelés fejlődése volt a legdrámaibb, mely gyorsan és viszonylag rövidéletű változásokkal fejlődött, hiszen jelentősen növekedett az antiretrovirális gyógyszerek száma, a kezelés koncepciója. A korábban halálos kimenetelű vírusbetegség hosszú évtizedeken keresztül kezelhető betegséggé szelídült, mely különösen kiemeli a kezeléssel

kapcsolatos döntések jelentőségét. Az antiretrovirális kezelés tartós virológiai, immunológiai és klinikai előnyökkel jár, egyben csökkenthető a toxicitás és gyógyszer rezisztencia kialakulása. A szakmai útmutató kidolgozásában a szerzők a nagy nemzetközi klinikai vizsgálatok bizonyítékon alapuló eredményeire támaszkodtak és figyelembe vették az USA, Egyesült Királyság és a Nemzetközi AIDS Társaság-USA és Németország kezelési útmutatóit, ajánlásait.

A Human Immundeficiencia Vírus (HIV)

A HIV virion összetett felépítésű, két RNS láncot tartalmazó vírus, mely a retrovírusok közé tartozik. Két humánpatogén csoportja ismert, a HIV-1, mely lényegében a világon pandémiát okozó vírus és a HIV-2, mely elsősorban Nyugat Afrikában található, de kisszámú fertőzött világszerte előfordul, elsősorban kettős HIV-1/2 fertőzés formájában.
Legutóbbi ismereteink szerint a HIV a csimpánzokról váltott fajt mintegy 80 évvel ezelőtt. A HIV-1 három alcsoportra sorolható, úgymint M, N, és O, amelyek közül az M, vagy major a leggyakoribb, melyen belül újabb variánsokat írtak le, A-tól H-ig, területi megoszlásuk jellegzetes, például Észak Amerikában, Európában a B variáns a leggyakoribb.

A vírus replikációs ciklusa

A HIV a sejtfelszíni CD4+ receptorokhoz kötődik a gp120 fehérjével, melyhez egy további ún. koreceptor kötődésére is szüksége van, melyek a béta-kemokin receptorok közül kerülnek ki, a monocyta/makrofág sejteken a CCR5 receptor a legjelentősebb, míg a T-helper limfocitáknál a CCXC4-es. A HIV megtapadását követően a sejtbe bejutva a vírus “levetkőzik” és a reverz transzkriptáz enzim (RT) segítségével a RNS lánc mellé egy kiegészítő DNS láncot szintetizál, majd a heteroláncot elhasítja. Ebben a folyamatban átírásonként átlag 1-5 bázispár tévesztés történik, mely a molekuláris alapja HIV rendkívüli variabilitásának. Ezt követően a sejt saját DNS polimeráz segítségével egy kettős, víruseredetű DNS láncot szintetizál, melyet az integráz enzim a sejtmagba “bevisz” és ott integrálja a sejt DNS állományába. Ezt az állapotot látens fertőzésnek nevezzük. A vírus eredetű DNS láncról azonnal, vagy egy későbbi időpontban RNS kópiák készülnek, melyek a sejt riboszomáin mRNS-ként a vírus eredetű fehérjék transzlációjában vesznek részt, illetve a termelődő vírusok részei lesznek. Kiemelésre érdemes, hogy a vírus fehérjék egy része ún. poliprotein formájában készül el és csak a későbbiekben, a vírus alkotórészeinek “összeverbuválódása” (assembly) és a virion sejtből történő távozása után történik meg a poliproteinnek a feldarabolása, melyet a proteáz enzim végez, és alakul ki a fertőző, végleges HIV virion.

A HIV fertőzés terjedése
A HIV fertőzött személyek vére, ondó illetve hüvely váladéka tartalmaz fertőző mennyiségű virionT illetve fertőzött perifériás mononukleáris fehérvérsejtet. Azokban a periódusokban, amikor a fertőzött vírusmennyisége kiemelkedően magas, a fertőzés nagyon korai szakaszában (viraemiás stádium) és a késői, AIDS stádiumban a fertőzés átvitelének valószínűsége magasabb. A fertőzés az alábbi három úton mehet végbe.
1. Szexuális aktus során, ha az egyik fél fertőzött, a fertőzés valószínűsége 1:200300, a nők fogékonyabbak. A világjárványban a heteroszexuális átvitel a jellemző, a fertőzések több, mint háromnegyede ilyen úton jött létre, a homoszexuális fertőzési mód elsősorban Észak Amerikában, és Nyugat- és Közép-Európában fordul elő.
2. Vér és vérkészítmények útján. A transzfúzió Észak Amerikában, Európában, így hazánkban is biztonságos, a donorok HIV szűrését rendszeresen végzik. Egyes országokban, elsősorban Afrikában ilyen vizsgálatokra nem kerül sor, és a véradók között gyakran fordul elő HIV fertőzött. A vérkészítményeket, pl. véralvadási faktorokat
a gyártás folyamán biztonságos plazmából készítik és a terméket utólag vírus inaktiválják. Az egészségügyi dolgozók HIV fertőzésének valószínűsége tű, éle eszköz sérülés kapcsán minimális, de valós kockázat. Az intravénás kábítószer használók között a vérrel szennyezett tű, fecskendő csere nagyon magas HIV fertőzési kockázatot jelent, és sok esetben ez a fő oka a HIV fertőzés gyors terjedésének egyes országokban, pl. Spanyolország, Olaszország, Ukrajna.
3. Vertikális transzmisszió. HIV fertőzött anyáról csecsemőjére, a fertőzés leggyakrabban a perinatális periódusban, ritkábban intrauterin jön létre, a szoptatás további fertőzés kockázatot jelent. A HIV fertőzés kockázatának átvitele 20-33%-os. A világjárványban minden tizedik fertőzés vertikális transzmisszió útján jön létre.

A HIV fertőzés természetes lefolyása
A bőrben, az urogenitális, gastrointestinális és légzőszervrendszeri nyálkahártya submucosájában elhelyezkedő macrophagok (dendritikus sejtek) a vírust bekebelezik, a régionális nyirokszervekbe továbbítják és mint antigénprezentáló sejtek a nyirokszervekben a CD4 + receptort hordozó T limfocitáknak bemutatják. Azok a vírusok, melyek elkerülték az antigén feldolgozást, képesek megfertőzni a limfocitákat.
A HIV fertőzést követően a HIV replikációja a helyi nyirokszervekben a CD4 + receptort hordozó T limfocitákban (ezek az immunrendszer irányító sejtjei) megy végbe, melyet generalizált nyirokszöveti fertőzés, és viraemia követ. Az aktívan HIV virionT termelő limfociták átlag életkora másfél napra csökken. Az immunrendszer aktivációjának eredményeként HIV ellenes antitestek, citotoxikus limfociták termelődnek,
melyek hatására a termelődő HIV virionokat a follikuláris dendritikus sejtek kiszűrik, és csökken a HIV viraemia mértéke. A naponta termelődő virionok száma bizonyos mértékig arányos a HIV betegség progressziójával, minél magasabb a szám (1-10×109 -en átlagosan) annál gyorsabb a betegség progressziója.

A HIV betegség természetes lefolyása
Primer, vagy akut HIV tünet együttes

A HIV fertőzést követő 3-6 héten belül lép fel, legjellemzőbb tünetei a láz, átmeneti nyirokcsomó megnagyobbodás, fáradékonyság, rossz közérzet, izomfájdalom és gyakran kíséri maculopapulosus bőrkiütés. Általában egy-két hét alatt spontán megszűnnek a tünetek.

Krónikus tünetmentes HIV betegség

A HIV betegségnek semmilyen klinikai tünete sincs, az immunrendszer funkciója kielégítő, azonban a HIV replikáció változatlan mértékben folyik, az immunrendszer állapotát jellemző CD4+ limfociták száma fokozatosan csökken. Ez az állapot 3-8 évig tart.

Tünetes HIV betegség

A HIV replikáció hatására az immunrendszer fokozatosan gyengül, generalizált tartós limfadenopátia alakul ki, plusz néhány tünet, pl. soor, zoster, oral hairy leukoplakia felhívhatja a figyelmet a HIV betegségre. Ez a stádium 2-3 évig tart.

Kifejlett HIV betegség, vagy AIDS stádium

Úgynevezett AIDS indikátor betegség, opportunista fertőzés, vagy tumor kialakulása, mely súlyos immunhiányos állapot következtében jön létre, az átlagos időtartama fél– két év, melyet a halál követ.

II. Diagnózis

A HIV fertőzés diagnózisa

A HIV fertőzés természetes lefolyása alatt a fertőzött személyek hosszú éveken keresztül nem mutatnak az esetleges HIV fertőzésre utaló klinikai, vagy általános laboratóriumi eltéréseket. Ezért a klinikusnak nem állnak rendelkezésére megalapozott klinikai gyanújelek. Természetesen a HIV fertőzött személlyel találkozva annak anamnézisében felmerülhetnek olyan magas HIV fertőzés kockázatára utaló momentumok, melyek felvethetik a fertőzés esetleges meglétét, pl. más szexuális úton terjedő betegség (syphilis, genitális herpes, stb.), intravénás kábítószer használata stb.

HIV szerológiai vizsgálat

A vizsgálathoz legalább 5 ml natív vért tartalmazó zárt csövet kell küldeni az 12/2002 ESzCsM rendelet által meghatározott, ilyen vizsgálatra feljogosított laboratóriumok egyikébe. Pozitív eredmény esetén a vizsgáló laboratórium újabb vérmintát kér a vizsgált személytől. Mindkét minta pozitivitása esetén a laboratórium tovább küldi a savómintákat az ún. verifikáló laboratóriumok egyikébe. Verifikált HIV fertőzés esetén az eredeti laboratórium értesíti a vizsgálatot kérő orvost a vizsgálat eredményéről.

Javasolt a HIV szerológiai vizsgálat elvégzése előtt a beteget tájékoztatni a vizsgálatról, annak esetleges szükségességéről és lehetőség szerint a beteg írásos beleegyezését kérni. Ez utóbbi nélkül is elvégezhető a vizsgálat egészségügyi rendszabályaink szerint, diagnosztikus célból.

A HIV szerológiai vizsgálat után minden esetben meg kell beszélni a vizsgált személlyel a vizsgálat eredményét, számba kell venni az esetleges kockázati tényezőket, és azok lehetőség szerinti csökkentését kell ajánlani.

Pozitív eredmény esetén a tanácsadás rendkívüli fontossággal bír. Ekkor a HIV fertőzött személlyel részletesen meg kell beszélni, hogy mit jelent a HIV fertőzés, milyen óvórendszabályok, betartására van szükség a fertőzés továbbadásának elkerülésére.

Ezen túl életviteli, életmódbeli tanácsokra, lelki segítségnyújtásra van szükség. A többszöri tanácsadást esetleg ajánlott ebben jártas kollegára bízni. Javasolt részletes sejtes immunológiai vizsgálatok és a HIV mennyiségi vizsgálatának végzése, hogy megállapítható legyen a HIV fertőzés stádiuma.

Az egészségügyi adatok és személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló XLVII/1997. évi törvény rendelkezett a fertőző betegségekkel kapcsolatos adatközlésről, és a népjóléti miniszter 63/1997 NM rendelete alapján a HIV fertőzés személyes adatok nélkül bejelentendő betegség.

Vizsgálati algoritmus HIV fertőzött betegek állapot meghatározására

Orvosi vizsgálat

A vizsgálatnak részletes anamnézissel kell kezdődnie, magában foglalva a korábbi betegségeket, az esetleges akut, elsődleges HIV tünetegyüttesre utaló tüneteket.

A fizikális vizsgálat során ki kell térni esetleges bőrelváltozásokra (pl. seborrheas dermatitis, stb), a szájnyálkahártyára, nyirokcsomó megnagyobbodásokra, részletes fizikális statusra, neurológiai vizsgálatra. Esetleges kifejezett pszichés funkciózavarokat is rögzíteni kell. Rektális digitális vizsgálat is része a fizikális státusnak.

Ajánlott vizsgálatok:

Általános laboratóriumi vizsgálatok:

teljes mennyiségi és minőségi vérkép

vérkémia és biokémia

immunglobulinok mennyiségi vizsgálata

Szerológiai vizsgálatok:

CMV, EBV, Toxoplasma szerológia

Syphilis szerológia

Hepatitis B és C szerológia

Egyéb vizsgálatok
Mellkas rtg, PPD test
Nőknél cervix, férfiaknál analis PAP kenet vizsgálat, HPV-vel egybekötve

Tanácsadás, konzultáció
A pácienssel meg kell beszélni a betegségét, a jelen állapotát, a HIV fertőzés természetes lefolyását. Fontos megtárgyalni a HIV fertőzés átadásának megelőzési lehetőségeit, a biztonságos szexuális magatartást, a jelen állapotában szükséges orvosi teendőket, beleértve életviteli, munkaköri, diétás, stb. kérdéseket is. Amennyiben szükséges részletesen meg kell beszélni a rendelkezésre álló antiretrovirális terápiás lehetőségeket, egyéb kezelések, pl. a kemoprofilaxis lehetőségeit is.

Speciális vizsgálatok a HIV betegség progressziójának meghatározására, illetve az antiretrovirális kezelés monitorozására

CD4+ sejtszám meghatározás, sejtfelszíni marker vizsgálatok
A perifériás vérben keringő, a sejtfelszínükön CD4+ receptort hordozó limfociták, más néven T-helper limfociták számának és százalékos megoszlásának kitüntetett szerepe van a HIV betegség stádiumának meghatározására. Két érték bír különösebb jelentőséggel, az 500 sejt/µl érték felett az AIDS-hez társuló súlyos szövődmények kialakulásának a valószínűsége rendkívül csekély, ezzel szemben a 200 sejt/µl alatti értékeknél a súlyos szövődmények kialakulásának valószínűsége jelentősen gyakoribb. A HIV betegség természetes lefolyása során, amennyiben még nem kerül sor antiretrovirális kezelésre negyed/félévente ajánlott a vizsgálat elvégzése. A vizsgálatot megfelelő gyakorlattal rendelkező laboratóriumban kell elvégeztetni, ún. flow cytometriás eljárással, monoklonális antitest jelöléssel. A betegek hosszú távú követését lehetőleg azonos laboratórium végezze.
A perifériás vérben keringő, sejtfelszínükön CD8 receptort hordozó lymphocytás, más néven T-suppressor limfociták számának meghatározása elsősorban a celluláris immunrendszer aktivációjára ad felvilágosítást, és közel hasonló szerepet játszik a betegség progressziójának és a terápiás tennivalóknak a meghatározásában.
Az ún. naiv és memória T-sejtek kompartmanjának meghatározása elsősorban az immunrekonstrukció pontosabb nyomon követésére szolgál, vizsgálatukra a CD4+ és CD8+ CD45/RA, CD45/RO sejtfelszíni marker vizsgálatok alkalmasak.

Plazma HIV-RNS kópia szám mérése
A HIV fertőzött szervezetében naponta termelődő vírusmennyiség arányos a plazma vírusmennyiségével, mely fontos prognosztikus tényező a fertőzés korai stádiumában is, segítségével következtetni lehet a fertőzés, betegség lefolyására. Minél magasabb a plazma vírusmennyisége a HIV betegség krónikus szakaszában, annál gyorsabb a betegség progressziója. A plazma vírusmennyiséget a HIV-RNS kópia mérésével lehet meghatározni. Alacsony a vírusmennyiség, ha a plazma HIV-RNS kópiaszám kisebb 10000 kópia/ml-nél, és magas a vírusmennyiség, ha a HIV-RNS kópiaszám 100000 kópia/ml feletti. Ezek a határok nem abszolútak, csak tájékoztató jellegűek, és jelentős egyéni variációk lehetségesek.
A plazma HIV-RNS kópiaszám különösen fontos az antiretrovirális kezelés hatékonyságának a mérésére. A kombinált antiretrovirális kezelés (highly active anti ret roviral treatment, HAART) hatására a plazma HIV-RNS kópiaszám dinamikusan csökken és a kiindulási értéktől függően 8-24 hét alatt a méréshatár alatti értékre csökken.
A valósidejű polimeráz láncreakció (real-time PCR) vizsgálaton alapuló HIV TaqMan™ (ROCHE) vizsgálat plazma HIV-RNS kópia szám alsó méréshatára 40 kópia/ml. A mérési értékeket lineáris számokkal, illetve 10-es alapú logaritmus számokkal lehet megadni. Az egyes mérések közötti különbséget csak ± háromszoros lineáris, vagy ± 0,5 log eltérés estén kell változásként értékelni.

HIV gyógyszer rezisztencia vizsgálat
A gyógyszer rezisztens HIV törzsek kialakulása a fő oka az antiretrovirális kezelés elégtelenségének. A HIV változékonysága miatt, mely a reverztranszkripció során létrejövő hibás átírás eredménye, naponta mutáns viriononok milliárdjai keletkeznek. Antiretrovirális gyógyszerek mellett ezekből a mutációkból rezisztens törzsek szelektálódhatnak és válhatnak dominánssá. A genotípus alapú rezisztencia vizsgálatok terjedtek el a klinikai gyakorlatban, melyek a HIV pol – génszakaszának szekvenálásával határozzák meg az aminósavak sorrendjét és az egyes mutációkat értékelik az esetleges gyógyszerrezisztencia irányában (Szent László Kórház Immunológiai Laborjában a TruGene™ módszert alkalmazzák.
A rezisztencia vizsgálatok jelentősége nő, azonban számos tény korlátozza a klinikai alkalmazhatóságukat.

Terápiás gyógyszerszint mérés (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)
Vizsgálatok igazolták, hogy az antiretrovirális gyógyszerek közül a nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI) és proteáz inhibitorok (PI) hatékonysága a plazma minimum koncentrációkkal (Cmin) áll összefüggésben, míg a gyógyszerek toxicitása részben a gyógyszerek teljes expozíciójával (AUC) illetve maximum koncentrációjával (Cmax) áll arányban. Az egyes gyógyszerek farmakokinetikája és farmakodinámiája jelentősen különbözhet a gyógyszer felszívódása, metabolizmusa miatt különbségek miatt, ezért a TDM klinikai jelentősége növekszik. Különös hangsúlyt ad a TDM alkalmazásának a ritonavir ún. farmakokinetikus erősítő hatásának egyre kiterjedtebb klinikai felhasználása. Legelterjedtebb módszerek a magasnyomású folyadék chromatographia illetve tömegspektroszkópia segítségével mérik az egyes gyógyszerek plazma koncentrációját.

III. Terápia

Antiretrovirális kezelés

A kezelés céljai és elvei
Mai ismereteink szerint nem rendelkezünk egyetlen olyan gyógyszerrel, mellyel tökéletesen és tartósan gátolni lehetne a HIV replikációját, valamint az is tény, hogy a HIV fertőzés korai időszakában hosszú élettartamú memória sejtek is fertőződnek, így a vírus eradikációja sem lehetséges.
A kezelés klinikai célja az élet meghosszabbítása mellett a jó életminőség elérése és fenntartása. Ez utóbbi nem csupán az AIDS szövődményeinek, opportunista fertőzéseknek, daganatoknak a megelőzését jelenti, hanem az antiretrovirális kezelés okozta rövid és hosszú távú mellékhatások megelőzését és gyógyítását is magába foglalja.
A kezelés virológiai célja, a vírusmennyiség lehető legnagyobb, és tartós csökkentése –, lehetőség szerint a méréshatár alá. Ennek eredményeként megáll a betegség progressziója és segít megelőzni, vagy késleltetni a rezisztencia kialakulását.
Immunológiai célja az immunrendszer quantitativ (normál CD4+ sejtszám) és qualitativ (kórokozó-specifikus immunválasz) rekonstrukciója.
Terápiás célja a gyógyszerek racionális kombinálása, szükség szerinti cseréje annak érdekében, hogy a fenti kezelési célok minél tökéletesebben elérhetők legyenek, továbbá, hogy megmaradjanak további kezelési lehetőségek, csökkenjen a gyógyszerek toxicitása, mellékhatása, és maximalizálható legyen a kezelési együttműködés.
Epidemiológiai cél a HIV fertőzés átvitelének csökkentése.

Indikációk:

A HIV fertőzés természetes lefolyásának progressziója
Az utóbbi évek retrospektív vizsgálatai annak tisztázására irányultak, hogy mikor a legcélszerűbb elkezdeni a kezelést. Ezek a vizsgálatok, valamint a jelen tudásunk szerint hosszú évekig tartó gyógyszer kombinációk szedése okozta anyagcsere mellékhatások miatt a kezelés megkezdésének időpontja megváltozott. Természetesen ma is érvényes az alapelv, hogy a HIV fertőzöttnek készen kell állnia kezelésre, elsősorban pszichésen.
A kezelés időpontjának megválasztásában elsősorban a CD4+ sejtszámnak van jelentősége.
A HIV-RNS kópiaszám inkább a választandó kombinációban játszik szerepet.

1. táblázat: Kezelési ajánlások

Klinikai kategória	CD4+ sejtszám	Ajánlás
Súlyos tünetek, AIDS (25)	bármely	kezelés
Tünetmentes	< 200 /µl	kezelés
Tünetmentes	350 és 200/µl között	kezelés felajánlható, elsősorban magasabb HIV-RNS kópia értékeknél (> 50000)
Tünetmentes	> 350/µl	a kezelés halasztása javasolt, magas HIV-RNS kópia értéknél gyakoribb CD4+ sejtszám meghatározással

Tünetes HIV –fertőzött, AIDS beteg kezelése
Minden előrehaladt immunhiányos állapotú tünetes HIV fertőzött betegnek, akinek a CD4+ sejtszáma kisebb 200/µl, akinek aktív opportunista betegsége, vagy daganata van, haladéktalanul el kell kezdeni a kezelést. Ez feltétlenül szükséges, hiszen az opportunista fertőzés kiújulhat, újabb szövődmény léphet fel, melyek a beteg életminőségét jelentősen rontják, illetve az életét veszélyeztetik. A tuberkulózis, bár AIDS indikátor betegség kivétel ez alól, ha a beteg CD4+ sejtszáma nagyobb 250/µl-nél, akkor az antiretrovirális kezeléssel lehet várni.

Tünetmentes HIV-fertőzöttek kezelése
Tünetmentes HIV fertőzöttek, akik CD4+ sejtszáma <200/µl kezelését feltétlen meg kell fontolni, mivel ebben az állapotban az AIDS és szövődményei kialakulásának a kockázata nagy. Egyes vizsgálatok azt sugallják, hogy az alacsony kiindulási CD4+ szám rosszabb virológiai választ eredményez.
Olyan tünetmentes HIV fertőzöttek, akik CD4+ sejtszáma >350/µl rövidtávú klinikai progressziójának a valószínűsége csekély, még magas vírusmennyiség mellett is, ezért az ilyen személyeknél további monitorozása mellett a kezelés elhalasztása javasolt.
Elméletileg megvan a haszna a tünetmentes (vérben a CD4+ limfocitaszám <350/mm3 de >200/mm3 és a plazma HIV-RNS kópiaszám kevesebb 20.000/ml) HIV fertőzöttek antiretrovirális kezelésének, de a terápia hosszú távú klinikai előnyei és hátrányai egyelőre tisztázatlanok:

Lehetséges előnyök
A vírusreplikáció és a mutációk számának, valamint a vírusmennyiség csökkentése
A progresszív immunkárosodás megakadályozása; a normál immunrendszer lehető leghosszabb ideig való fenntartása
Az AIDS kialakulásának késleltetése és az élet meghosszabbítása
Rezisztens vírusok szelektálódásának a csökkentése
Mérsékeltebb gyógyszer mellékhatások

Lehetséges veszélyek

A maximális vírus-szuppressziót létrehozó gyógyszer-kombinációk életminőséget rontó hatása (gyógyszer mellékhatások és egyéb kellemetlenségek)
Korábban jelentkező gyógyszer-rezisztencia
Rezisztencia kialakulása esetén korlátozottabb gyógyszerválaszték
Az antiretrovirális gyógyszerek hosszú távú toxicitása
A jelenlegi antiretrovirális kombinációk hatékonyságának hossza egyelőre ismeretlen

A döntéshez tünetmentes HIV-fertőzötteknél az alábbi tényezőket kell egyedileg figyelembe venni:
– az egyén készsége a terápia elkezdésére
– az immundeficiencia mértéke a CD4+ sejtek száma alapján
– a betegség progressziójának rizikója a CD4+ sejtek száma és a plazma HIV-RNS mennyisége alapján
– a terápia előnyeinek és hátrányainak mérlegelése
– a tanácsadás és oktatás után az alkalmazott terápia elfogadása.

Akut, primer HIV tünetegyüttes
Egyre több adat gyűlt össze, melyek bizonyítják, hogy az akut, primer tünet együttesben alkalmazott fél-, háromnegyed éves kombinációs antiretrovirális kezelés jelentősen lassítja a HIV betegség természetes, az átlagnál gyorsabb progresszióját.
A korai kezelés előnyei teoretikusan az alábbiakban foglalhatók össze:
– a kezdeti fokozott vírusreplikáció szuppressziója és a vírus szervezetben való disszeminációjának mérséklése
– az akut tünet együttes súlyosságának csökkentése
– a kezdeti vírus “set point” csökkentése, mely hatással lehet a betegség további progressziójára
– a vírus replikáció gátlásával a mutációk számának lehetséges csökkentése.

Akut HIV tünetegyüttes, valamint a dokumentált szerokonverziót követő hat hónapban feltétlenül mérlegelni kell e rövid, általában egy éves kezelés alkalmazását. A HIV-RNS szuppressziójához két nukleozid típusú reverz transzkriptáz inhibitor és egy proteáz inhibitor (ritonavir, indinavir, lopinavir, saquinavir) kombinációja szükséges. A beteget alaposan tájékoztatni kell az ilyen típusú kezelés lehetséges előnyeiről, illetve hátrányairól (gyógyszer toxicitás, nagyszámú tabletta és kapszula szedése, gyógyszer rezisztencia lehetséges kialakulása). Klinikai vizsgálatok sora van folyamatban, hogy feltárja az antiretrovirális terápia hatékonyságát a primer infekció időszakában, illetve a betegség további lezajlásának befolyásolását illetően.

Az antiretrovirális gyógyszerek áttekintése
A HIV betegség kezelésére használt majdnem húsz gyógyszer három fő hatástani csoportba osztható: nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI), proteáz inhibitorok (PI) és nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI). Az utóbbi években három újabb hatástani csoportban törzskönyveztek egy-egy gyógyszert, nevezetesen a vírus fúzió inhibitor csoportba tartozó enfuvirtide, a CCR5 antagonista maravirok és az integráz inhibitor raltegravir. Hazánkban a felnőtt HIV betegek antiretrovirális kezelését a Fővárosi Önkormányzat Szent István és Szent László Kórház Rendelőintézet V. Fertőző Belgyógyászati Osztálya végzi. A betegek az antiretrovirális gyógyszereiket egészségügyi rendelkezés alapján 100%-os térítéssel kapják.

Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)
A HIV a sejtbejutást követően az információt tartalmazó RNS láncról a reverz transzkriptáz enzim segítségével egy kiegészítő DNS láncot polimerizál. Ezt a jelenséget reverz traszkripciónak nevezik. A heterolánc elkészülte után a RT másik funkciójaként (RNS H–áz) a láncot elhasítja, majd a sejt az így elkészült egyszálú DNS láncot
egy komplementer DNS lánccal egészíti ki, mely “vírus-specifikus” kettős DNS láncot az integráz enzim a fertőzött sejt DNS állományába véletlenszerűen integrálja. Ezt az állapotot látensen fertőzött sejtnek nevezik. A nukleozid analógok a HIV fertőzött sejtekben trifoszforilálódnak és a vírus aktív reverz transzkripázához kapcsolódva annak működését gátolják, valamint az enzim által szintetizált hetero (RNS-DNS) láncból a készülő DNS láncot terminálják, mivel e vegyületek nem rendelkeznek olyan kötőhellyel, mely a DNS lánc további polimerizációját lehetővé tennék. Ebbe a csoportba tartoznak a leggyakrabban, és régebben használt antiretrovirális gyógyszerek (ld. 2. táblázat). A csoportra jellemző, hogy önmagukban csupán mérsékelten tudják csökkenteni a vírus replikációt (tizedére – századára).
Orálisan közepesen–jól felszívódnak, viszonylag toxikus vegyületek, relatív szűk terápiás indexszel. Legjellemzőbb mellékhatásaik, részben a myelotoxicitás, részben a perifériás polyneuropátia. A csoport tagjai kombinációs kezelésre (2NRTI) alkalmasak, ha különböző toxicitás profilú vegyületeket alkalmazunk.

Proteáz inhibitorok (PI-k)
Ez az a vegyületcsoport, mely jelentősen megváltoztatta a HIV betegség kezelési lehetőségeit.
A HIV proteáz az az enzim, mely a keletkező HIV virion gag-pol polyproteinjét virális enzimekre és struktúr fehérjékre hasítja, mely után a virion fertőzőképessé válik.
A peptid illetve peptid-like vegyületek a proteáz enzim aktív helyéhez kötődve annak működését gátolják. Így a keletkezett HIV virionok nem tudnak újabb sejteket megfertőzni. A csoportba tartozó vegyületek (ld. 2. táblázat) nagy molekulasúlyúak, viszonylag rosszul szívódnak fel, a bél nyálkahártya és a célsejtek P-glikoprotein aktivitása elsősorban a saquinavir, lopinavir kevésbé az indinavir felszívódását és hatékony intracelluláris koncentrációját csökkenti. A máj P450 citochrom CYP 3A4 izoenzimeken keresztül metabolizálódnak. A csoport tagja a ritonavir kis mennyiségben (100-400 mg) jelentősen javítja a PI-k farmakokinetikáját, ezért egy kivétellel (atanazavir) minden esetben kombinációban kerül alkalmazásra (“boosted” PI, illetve PI/r rövidítéssel jelöljük a kombinációt).Viszonylag atoxikus vegyületek, azonban éppen metabolizációjuk miatt jelentős

gyógyszer-interakciós hatásokkal rendelkeznek, elsősorban a ritonavir kifejezetten bénítja mind a P-glicoproteinek, mind a CYP 3A4 izoenzim aktivitását. Krónikus mellékhatásaik közül a lipodisztrofia a leggyakoribb, emelkedett szérum koleszterin és triglicerid szintekkel, a zsírszövet átrendeződésével (az arcról, végtagokról a zsír a hasi régióba kerül) esetenként bölénypúp kialakulásával kísérve, valamint hiperbilirubinaemia, inzulin dependens diabetes mellitus, hemolitikus anémia, májkárosodás a legjellemzőbb elváltozások. Újabban adatok gyűlnek arról, hogy emelhetik a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát.

Non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)
Egy új csoportja az antiretrovirális vegyületeknek (ld. táblázat), melyek különböző kémiai szerkezetűek, közös jellemzőjük, hogy nagy affinitással kötődnek a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimhez, annak katalitikus régiójában konformáció változást hoznak létre, és blokkolják működését. A nukleozid analógokkal additíven illetve szinergista módon hatnak. Orálisan általában jól felszívódnak, a máj P450 citochrom CYP A3 izoenzim rendszerén keresztül metabolizálódnak. Az ún. "második generációs" etravirin hatékony a szokásos NNRTI rezisztens HIV-1-gyel szemben is. Legfontosabb mellékhatásuk az adagolás 2-5. hetében jelentkező bőrkiütés, mely az esetek egy részében intoleranciához vezet.

Fúzió inhibitorok
Új hatásmechanizmusú vegyületcsoport, melynek jelenleg egy tagja vált gyógyszerré, az enfuvirtide, mely egy polypeptid. A HIV a megfelelő CD4+ receptorú és CCRC5 vagy CCXC4 koreceptorú sejthez kötődve a felületi fehérjéin jelentős konformációs változások jönnek létre, és ezek eredményeként fúziónál a sejttel és fertőzi meg azt. A T-20 polyprotein a gp41 HR1 régiójához kötődve képes a konformáció változásokat gátolni és ezzel megakadályozni a vírus bejutását a sejtbe. A fúzió inhibitorok előnye, hogy a vírusokban korábban kialakult NRTI, NNRTI vagy PI rezisztencia nem befolyásolják hatékonyságukat. Tizedére-századára csökkentik a vírus replikációt. Rezisztencia kialakulását észlelték. Parenteralisan kell adagolni. A lokális, injekciós reakciókon kívül általános mellékhatások ritkák.

CCR5 inhibitorok
A maravirok az első CCR5 ko-receptor antagonista, mely gátolja a HIV kötődését a CCR5 koreceptorú CD4+ lymphocytához, ezzel megakadályozza a vírus sejtbejutását. A fertőzés korai szakaszát elsősorban a CCR5 – tróp vírusok, jellemzik, majd a későbbiekben fokozatosan megjelennek a CXCR4 – tróp vírus variánsok is, melyekkel szemben a maravirok hatástalan. A maravirok a virológiai hatékonyságán túl, attól független, kedvező immunológiai hatással is rendelkezik.

Integraz inhibitorok
A raltegravir az új hatástani csoport első tagja, mely az integráz enzimhez kötődve gátolja annak funkcióját, nevezetesen, hogy a HIV RNS templátról polimerizált kettőssláncú DNS szakasz bejusson a fertőzött sejt sejtmagjába és beillesztésre kerüljön a sejt DNS állományába.
A raltegravir hatására gyorsan (hetek alatt) két nagyságrenddel csökken a HIV replikáció.

2. táblázat. Antiretrovirális gyógyszerek:
(Megjegyzés: az egyes gyógyszercsoportokon belüli sorrend megfelel a hazai alkalmazás sorrendjének)

Név	Védett név	Ajánlott dózis
Nukleozid analóg reverztranszkriptáz inhibitorok (NRTI)		
Zidovudin, ZDV	Retrovir	2×250 mg, 3×100-200 mg
Didanozin, DDI	Videx	1×250 vagy 400 mg
Lamivudin, 3TC	Epivir	2×150 vagy 1×300 mg
Stavudin, D4T	Zerit	2×30 vagy 40 mg
Abacavir, ABC5	Ziagen	2×300 mg
Tenofovir, TDF	Viread	1×300 mg
Emtricitabin, FTC	Emtriva	1×200 mg
FIX kombinációk		
ZDV + 3TC	Combivir	2×l tbl (300 + 150 mg)
ABC + 3TC	Kivexa	1×1 (600 + 300 mg)
ZDV + 3TC + ABC	Trizivir	2×300 + 150 + 300 mg
TDF + FTC	Truvada[3]	1×300 + 200 mg
EFV + TDF + FTC	Atripla[3]	1×600 +300 + 200 mg
Proteáz inhibitorok (PI)		
Saquinavir, SQV	Invirase	2×600-1000 mg /2×100 mg RTV[2]
Ritonavir, RTV	Norvir	2×600 mg
Indinavir, IDV	Crixivan	2×600-800 mg/2×100 mg RTV[2]
idctlparNelfi navir, NFV[1]	Viracept	3×750 vagy 2×12500 mg
Lopinavir/ritonavir, LPV/r	Kaletra	2×300/100-400/133 mg
Fosamprenavir, FPV	Telzir	2×700 mg/2×100 mg RTV[2]

Atazanavir, ATV	Reyataz	1×400 mg, 1×300 mg/2×100 mg RTV[2]
Darunavir, TMC114	Prezista	2×600 mg/2×100 mg RTV[2]
Tipranavir, TPV	Aptivus	2×500 mg/2×200 mg RTV[2]
Nem-nukleozid reverztranszkriptáz inhibitorok (NNRTI)		
Efavirenz, EFV	Stocrin	1×600 mg
Nevirapin, NVP	Viramune	2×200 vagy 1×400 mg
Etravirin, TMC125	Intelence	2×200 mg
Delavirdin, DLV	Rescriptor[4]	3×400 mg
Fúzió inhibitor (FI)		
Enfuvirtide	Fuzeon	2 ×90 mg subcutan injekció
Entry inhibitor (EI), CCR5 koreceptor inhibitor		
Maravirok	Celsentri[3]	2×300 mg (2×150, ill. 2×600 mg)
Integráz inhibitor (II)		
Raltegravir	Isentress	2×400 mg

Megjegyzés:
1. Ideiglenesen kivonták a forgalomból
2. 100-200 mg ritonavir kedvező farmakodinámiai hatással van a vele együttadott PI-re
3. OEP által nincs befogadva
4. Európában nem regisztrált
5. Csak negatív HLA-B*5701 teszt esetén

Mivel kezdeni a kezelést, első választék
A klinikai megfigyelések elsöprő tényekkel igazolták, hogy a kombinált antiretrovirális terápiának (kART) hatására drámaian csökkent az AIDS-hez kapcsolódó halálozások és szövődmények száma. A kezdő kART-nak személyre szólónak kell lennie, hogy a leghatékonyabb legyen, figyelembe véve a beteg tolaranciáját, kezelési együttműködését, az esetleges koinfekciókat (HBV, HCV stb) minimalizálva a hosszú távú mellékhatásokat, és elkerülni a káros gyógyszer kölcsönhatásokat.
A kezelés hatékonysága a vírusmennyiség csökkenésével mérhető, lehetőleg 3, de legkésőbb hat hónap alatt a vírusmennyiségnek 40 kópia/ml alá kell csökkenni, és egy éven át ilyen alacsony szinten kell maradni.

Melyik kART kombináció a legjobb
Nincs klinikai vizsgálati tény, mely igazolná, hogy a PI tartalmazó kART hatékonyabb lenne az NNRTI-t tartalmazó kombinációnál. Fontos szempont a kezdő kombináció kiválasztásánál, hogy a beteg informált legyen a kombinációk előnyeiről, esetleges hosszú távú mellékhatásairól. A választásnál egyéb tényezőket is figyelembe kell venni, mint esetleges koinfekciók (HBV, HCV), kardiovaszkuláris kockázat, cukorbetegség, vagy hajlam, pszichiátriai betegség. Mindezek ismeretében kell a beteggel együtt döntést hozni, hogy melyik lesz a választandó kombináció.

A két NRTI váz
A kettős nukleozid analóg a leggyakoribb összetevője a kezdő kART-nak, melyet nukleozid/tid váznak is neveznek, melyhez egy harmadik, hatékony antiretrovirális gyógyszer kerül, és ez a kombináció biztosítja a tartós, maximális vírus replikáció gátlást.
Az ajánlott kombináció a lamivudin (3TC) a váz egyik tagja, a másik tenofovir (TDF) vagy abacavir (ABC) esetleg zidovudin (ZDV) lehet. Az utóbbi két kombináció hazánkban fix kombinációban is elérhető. ABC adása csak a súlyos életet veszélyeztető hyperszenzitív reakció valószínűségét jelentősen csökkentő negatív HLA B*5701 eredmény, vagy negatív in vitro ABC-HSR esetén ajánlott.

Két NRTI + NNRTI
Efavirenz (EFV) és nevirapin (NVP) egyaránt ajánlott kezdő kombinációban. Mindkét gyógyszer összehasonlító klinikai vizsgálatban, hasonló hatékonyságot mutatott (2NN vizsgálat), az NVP minimális előnyével, azonban ebben a csoportban két NVP-vel öszszefüggésbe hozható halál fordult elő.
Az EFV előnye, hogy ritkábbak az allergiás reakciók, és a súlyos mellékhatások a NVP-hez képest, hátránya a kezdeti dysphoria, rémálmok, hangulatváltozás, álmatlanság – melyek általában átmenetiek, és az esetek többségében nem kell a kezelést felfüggeszteni –, valamint a hyperlipidaemiát okozó hatása.
Az EFV állatkísérletekben teratogénnek bizonyult, ezért terhességben, illetve szülőképes nőknek nem adható.

Két NRTI + PI
A PI-k bevezetése az antiretrovirális kezelésbe drámaian csökkentette mind a betegség progresszióját, mind a halálozást. A kezelés tartósan javította a klinikai és laboratóriumi jellemzőket. A korábbi PI tartalmú kombinációkat részben a háromszori adagolás, részben a viszonylag nagyszámú kapszula (6-18) jellemezte. A kis dozisú RTV (általában 2×100 mg) fokozta a másik PI-k hatékonyságát, részben azok felszívódásának elősegítésével (SQV, LPV) részben a CYP 3A4 enzim gátlásán keresztül azok lebomlásának gátlásával (IDV, AMP, SQV, LPV, DRV, TPV). Ezzel lehetővé vált a PI-k hagyományos adagjának csökkentése és kétszeri, esetleg egyszeri adagolásuk. Az ilyen kis dózisú RTV-t tartalmazó kombináció jelzésére a

PI/r használatos. A “boosted” PI/r-t tartalmazó kombinációk közül a lopinavir/r, saquinovir/r, fosamprenavir/r, atanazavir/r és darunavir/r az első választások. A PI-t tartalmazó kombinációk hosszútávú mellékhatásai a hyperlipidaemia és a lipodystrophia. Az atanazavirral önállóan is hatékony plazma koncentráció érhető el, melynek előnye, hogy nem alakul ki hyperlipidaemia, hátránya a gyakran kezelési korlátot jelentő, de klinikailag ártatlan hyperbilirubinaemia okozta sárgaság.

Három NRTI
A három NRTI-t tartalmazó kombináció előnye a kisszámú tabletta, több hatóanyagú tabletta esetén akár napi 2×1, továbbá az a tény, hogy virológiai hiba esetén több kezelési lehetőség marad, nevezetesen az NNRTI és PI hatástani csoport egyaránt. Ebben a kombinációban nem kell gyógyszer kölcsönhatással számolni. Hátránya, hogy magas vírusmennyiség (>100000 kópia/ml) esetén a hatékonysága csökkent, ezért adásuk nem ajánlott.

Napi egyszeri kezelés
A napi egyszeri kezelés előnye, hogy krónikus betegségekben így a HIV betegségben is igazolódott, hogy a betegek kezelési együttműködése, valamint a kényelme jobb a napi egyszeri gyógyszer bevétel esetén. Hátránya, hogy egy adag kimaradása esetén a betegnél hosszú ideig elégtelen gyógyszer szintek jönnek létre, melyek a rezisztencia kialakulását elősegíthetik. Ma már számos olyan gyógyszer kombinációval rendelkezünk, melyek lehetővé teszi az egyszeri adagolást, ilyen első választék kombinációk a TDF/3TC/EFV vagy ABC/3TC/NVP, illetve az ABC/3TC vagy TDF/3TC NRTI váz mellett az LPV/r, ATZ/r, FPV/r, SQV/r PI/r-t tartalmazó kombinációk.

Gyógyszer kölcsönhatások
Az antiretrovirális kombináció összeállításakor figyelembe kell venni a gyógyszer kölcsönhatásokat, melyek részben az egyes antiretrovirális összetevők között alakulhatnak ki, elsősorban a CYP 3A4-re gyakorolt hatásuk miatt, ld. RTV hatás. Legalább ennyire fontos a beteg egyéb betegségeire adott gyógyszerek mérlegelése. Leggyakoribb a rifampicin kölcsönhatás, mely a CYP 3A4-nek rendkívül erős induktora. Rifampicin tartalmú tuberkulosztatikus kezelés esetén vagy a kART halasztása, vagy alacsony vírusmennyiség esetén három NRTI kombináció adása ajánlott.

Tanácsadás
Az antiretrovirális kezelés indikációja esetén a kezelés megkezdése előtt a beteget részletesen tájékoztatni kell a kezelés mibenlétéről, annak várható előnyeiről, a mellékhatásokról, esetleges adverz reakciókról, a gyógyszerek szedésének rendjéről (étkezéssel, éhgyomorra, hányszor, együttszedhetőség, stb.), a gyógyszerek kihagyásának, abbahagyásának esetleges hatásairól. Hangsúlyozni kell, hogy a beteg gyógyszeres kezelés ellenére fertőzőképes marad, ezért a biztonságos szexuális magatartást be kell tartania, háziorvosát, illetve más orvost, vagy egészségügyi dolgozót erről a tényről tájékoztatnia kell. A betegnek minden esetben bele kell egyeznie a kezelésbe.

A beteg kezelési együttműködése (compliance)
Krónikus betegségekben, különösen, ha a betegnek nincsenek tünetei, panaszai, és mintegy “megelőzésként” szed gyógyszereket, a kezelési együttműködés, a gyógyszerek pontos előírás szerinti adagolása, általában alacsony, 40-60%. A HIV betegség kezelése hasonló problémákat vet fel, befolyásolják a beteg ismeretei, a mellékhatások,
a kezelési séma bonyolultsága, túlzott elvárások a kezeléstől, szociális és környezeti tényezők, stb. Kétségtelen, hogy a már szövődményes HIV betegeknél az opportunista fertőzés gyógyulása után jobb a kezelési együttműködés, mint tünetmentes esetekben. A napi kétszeri gyógyszeradagolás, az azonos körülmények közötti szedés (egyszerre bevehetők) jelentősen javítják a beteg kezelési együttműködését. Másrészt a csökkenő kezelési együttműködés óhatatlanul a legfontosabb oka a kombinált kezeléssel szemben kialakuló HIV rezisztenciának és a betegség progressziójának. Ezért játszik egyre nagyobb szerepet a betegek oktatása, tudatossá tétele és a kezelési együttműködés folyamatos megerősítése konzultációkkal, napirendek készítésével, stb.

Az antiretrovirális kezelés monitorozása
A kezelt betegek állapotától függően 1-3 havonta fizikális vizsgálat, laboratóriumi vizsgálatok – beleértve a CD4+ sejtek számának és a plazma HIV-RNS meghatározását is – szükségesek. A vizsgálatok célja a HIV betegség stádiumának meghatározása (remisszió, stabil állapot, progresszió), az esetleges gyógyszer mellékhatások felismerése, monitorozása, valamint a kezelés hatékonyságának vizsgálata.

Ajánlott vizsgálatok
Fizikális vizsgálat
Hasonló a kezdő vizsgálathoz, ajánlott 1-2 havonta.

Laboratóriumi vizsgálatok
Egy-három havonta
teljes vérkép
vérkémia és biokémia

A HIV fertőzés progressziójára utaló marker vizsgálatok
Egy-három, illetve három-hat havonta
sejtfelszíni marker vizsgálatok (elsősorban CD4+ sejtszám)
plazma HIV-RNS kópia szám (általában elegendő 4-6 havonta, terápiaelkezdésekor gyakrabban)

Vizsgálatok értékelése

Mellékhatások, adverz reakciók
A HIV/AIDS betegek antiretrovirális kezelése folyamán folyamatosan értékelni kell esetleges mellékhatásokra, adverz reakciókra utaló tüneteket, elváltozásokat. Ezek gyanúja esetén mérlegelni kell az addig alkalmazott kezelés azonnali felfüggesztését, esetleg az alkalmazott gyógyszerek adagjának csökkentését. A tüneteket rögziteni kell, rendszeres időközben megbeszélni, súlyos tünetek esetén azonnal jelentendők az Országos Gyógyszerészeti Intézetnek, egyes esetekben a gyártó cégnek (regisztrált alapon adott gyógyszerek esetén). Részletes ld. “Mellékhatások és kezelésük” fejezet.

Az antiretrovirális kezelés módosítása

Általában három ok miatt kell a kezelést módosítani, mint
Akut mellékhatások
A kezelés virológiai hibája
Hosszú távú mellékhatások
A kezdő kART módosítása meglehetősen gyakori, az első évben az esetek mintegy felében kerül erre sor, elsősorban az akut mellékhatások miatt.

Akut mellékhatások
A leggyakoribb oka a kezdő kART módosításának, a mellékhatások jelentős hányada átmeneti, és türelemmel, bíztatással, tüneti kezeléssel átsegíthető a beteg ezen a perióduson, így elkerülhető a módosítás.
Közepes, vagy súlyos mellékhatás illetve adverz reakció esetén az addig alkalmazott antiretrovirális kezelés azonnali felfüggesztése indokolt. Súlyos mellékhatás esetén a mellékhatásért felelőssé tehető komponenst egy másikra kell cserélni.

A kezelés virológiai hibája
A virológiailag hibás kART kombinációt lehetőség szerint rövid időn belül módosítani kell. Virológiailag hibás a kART, ha a vírusmennyiség > 40 kópia/ml, három-hat hónapos kezelés után, függően a kiindulási vírusmennyiségtől, ha a kezelés alatt a korábban határérték alatti vírusmennyiség ismét mérhetővé válik. Természetesen az 500-1000 kópia/ml vírusmennyiség még nem okoz klinikai progressziót, a betegek gyakran tiltakoznak is a változtatás ellen, azonban még ilyen alacsony vírusmennyiség mellett is fennáll annak a lehetősége, hogy egyre több rezisztencia mutáció szelektálódjon, és ezzel romlanak a későbbi kombinációk hatékonyságának az esélyei. Minden esetben gondosan meg kell vizsgálni a beteg kezelési együttműködését, terápiás gyógyszer monitorozással ki kell zárni az elégtelen gyógyszerszinteket és meg kell ismételni a vírusmennyiség mérést.
Különösen fontos a módosítás az NNRTI tartalmú kombinációkban, mert az NNRTI-k genetikai gátja alacsony, egyetlen mutáció csoportspecifikus rezisztenciához vezethet.
Minden esetben, ha az addig alkalmazott antiretrovirális kezelés változtatására van szükség, jelentős vírushiba miatt. A lehető leggyorsabban még a “hibás” kART mellett gyógyszer rezisztencia vizsgálatot kell végezni és ennek ismeretében, a megelőző kezelési rezsimek figyelembevételével kell az új kART kiválasztani.

3. táblázat. Ajánlott második választások*

Előző terápia	Ajánlott kezelési lehetőségek
2 NRTI	2 új NRTI + proteáz inhibitor
	2 új NRTI + RTV + SQV
	1 új NRTI + 1 NNRTI + PI/r
2 NRTI + 1 NNRTI	2 új NRTI + proteáz inhibitor/r
2 NRTI + Ritonavir Saquinavir Indinavir	2 új NRTI + új PI/r (LPV/r vagy DRV/r)
	2 új NRTI + NNRTI (EFV vagy NVP)

* Rövidítések: NRTI = nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, NNRTI = non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, PI = proteáz inhibitor RTV = ritonavir, IDV = indinavir, SQV = saquinavir, EFV = efavirenz, NVP = nevirapine

Az új kombináció bevezetése előtt a tervezett gyógyszerek farmakodinámiájának esetleges megváltozása miatt figyelembe kell venni a beteg egyéb gyógyszereit is.

Az új kombináció monitorozása
A vizsgálatok hasonlók az előzőekben leírtakhoz, azonban a bevezetést követő néhány hónapban szükség van szorosabb obszervációra. Az új kezelés bevezetését követően egy hónap múlva lehetőleg HIV-RNS kópiaszám mérést kell végezni, a terápia hatékonyságának igazolására.

Mellékhatások és kezelésük

A kombinált antiretrovirális kezelés (kART) mellékhatásai egyik fő problémája a HIV medicinának. A HIV kezelése egy különösen komplikált egyensúlyt teremtő tevékenység a tartós HIV szuppressziót eredményező kezelés előnyei és a mellékhatások hátrányai között. A betegek majdnem felénél a kezelés megváltoztatására kerül sor éppen a mellékhatások miatt, ugyan akkor a betegek mintegy 20%-a éppen a mellékhatásoktól való félelmében utasítja el a felajánlott kezelést. A kezelés megkezdése előtti részletes tanácsadás, mely magába foglalja a gyógyszerek hatékonyságát, a kezelés célját, valamint a valószínűsíthető és esetleges mellékhatásokat, egyik legfontosabb eleme a kezelésnek. A jól informált, megfelelő ismeretekkel rendelkező betegtől sokkal jobb
kezelési együttműködés, az esetleges mellékhatások jobb tűrése várható el. Ha a beteg felkészül egy váratlan mellékhatásra (mint például a hasmenés) gyorsabban, kevesebb problémával oldhatók meg a tünetek, míg egy esetleg súlyos következményekkel járó hyperszenzitiv reakciónál a beteg gyors jelzése esetleg életveszélyes szövődményeket előzhet meg. Mindezek ellenére ki kell hangsúlyozni, hogy a betegek túlnyomó többsége éveken keresztül képes tolerálni a kezelést, és a rendszeres klinikai ellenőrzés segít abban, hogy a mellékhatásokat minimalizáljuk.

A mellékhatásokat, adverz reakciókat megjelenésük alapján feloszthatjuk koraiakra, melyek gyakran a gyógyszer bevétele után azonnal, vagy az első néhány napban, jelentkezhetnek. Ilyen lehet a hányinger, hasmenés, gyengeségérzés, stb. melyek az esetek többségében fokozatosan enyhülnek. Ilyen a kezelés első heteiben jelentkező allergiás reakciók az NNRTI-k, vagy ABC adásakor. Vannak késői, vagy krónikus mellékhatások, melyek hónapok alatt alakulnak ki, mint a perifériás neuropathia, a lipodystrophia, osteopenia/osteoporosis, melyeknél a tünetek jellegzetesen enyhe formában jelentkeznek, de fokozatosan progrediálnak. Az adverz reakciók viszonylag kis számban tartós kezelés során hirtelen lépnek fel és az esetek egy részében súlyos, életet veszélyeztető módon zajlanak, mint például a laktát acidózis.

A következőkben szervrendszerek, illetve tünetek alapján csoportosítva vannak összefoglalva a legfontosabb mellékhatások.

Laktát acidózis/zsírmáj

Kompenzált krónikus hyperlaktaemia a NRTI kezelt HIV fertőzöttek mintegy 15%-nál fordul elő, ezzel szemben a súlyos, dekompenzált, májmegnagyobbodással, steatosissal szövődő laktát acidózis ritka (1,3/1000 NRTI-vel kezelt betegév), azonban magas a halálozása. Súlyos laktát acidózis, hasnyálmirigy gyulladással, jelentkezhet DDI-t és D4T-t tartalmazó kART kezelés során a terhesség késői szakaszában és szülés után, de hasonlóan fokozott kockázatot jelent az elhízás, a női nem és a hosszas NRTI szedés, bár egyes esetekben nem sikerült ilyen tényezőket azonosítani.

Az NRTI indukálta laktát acidózis és steatosis egyik lehetséges magyarázata a mitochondrium károsodás, mivel a NRTI-k képesek gátolni a mitochondriumokban jelenlévő DNS polymeráz gammát, mely enzim felelős a mitochondrium DNS szintéziséért. A keletkező mitochondrium károsodás következtében többszörös adverz reakció jöhet létre, mint pancreatitis, perifériás neuropathia, myopathia és cardiomyopathia. Bizonyos megfigyelések arra utalnak, hogy lipodystrophia kialakulása a szöveti mitochondriumok károsodásával hozhatók összefüggésbe.

A laktát acidózis kezdeti tünetei, mint nem specifikus gyomor-bél panaszok, puffadás, étvágytalanság, enyhék lehetnek. Súlyos esetben hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fogyás, ascendáló izomgyengeség, légszomj jellemzik a kórképet. A laboratóriumi eredmények közül az emelkedett laktát szint, a szélesedő ún. anionhiány, az emelkedett szérum transzamináz, LDH, CPK, lipáz és amiláz értékek emelhetők ki. Hasi UH vizsgálat a máj steatosisát erősítheti meg. 5 mmol/l-nél magasabb plazma laktát szint súlyos, 10- mmol/l-nél magasabb laktát szint életveszéles állapotot jelent. A NRTI adását fel kell függeszteni, tüneti kezelés mellett a laktát szint csak lassan rendeződik. Egyes esetekben fokozott monitorozás mellett adható NRTI, lehetőleg olyan, melynek kisebb a mitochondrium toxicitása, máskor NRTI-t nem tartalmazó kART kombinációt kell választani, bár erre vonatkozóan még nincsenek elégséges klinikai adatok.

Májtoxicitás

Emelkedett májfunkciós értékeket eredményezhetnek az antiretrovirális gyógyszerek mellett a virusos hepatitis koinfekciók és alkohol abusus. Májkárosodás a kART kezelt betegek 8-12%-ánál fordul elő és független a gyógyszer csoporttól. Súlyos hepatotoxicitást, májelégtelenséget írtak le NVP adásakor. Hepetotoxikus reakciók a kezelés különböző időpontjaiban jelentkezhetnek, az NRTI-k okozta mitochondrialis toxicitáshoz társuló steatosis fél év kezelés után jön létre, az NVP-hez és ritkábban EFV-hez társuló hyperszenzitív májkárosodás a kezelés első heteiben jelentkezik. HBV és HCV koinfekció esetén a PI alapú HAART kezelés jelentős hepatotoxicitást indukálhat, mely elsősorban a kezelés hatására kialakuló immunrekonstrukció eredményeként inkább a HCVnek tulajdonítható, mint közvetlen PI okozta májsejt károsításnak.

Hyperglycaemia

Hyperglycaemia, cukorbetegség kialakulása, diabeteszes ketoacidozis, korábban meglévő cukorbetegség romlása összefüggésbe hozható a kART-tal. Az öt év elteltével kialakuló új cukorbetegségek száma 5%-ra tehető, és korrelációban áll a PI használattal, de attól függetlenül is kialakulhat. A fenti anyagcsere elváltozások kialakulásának pontos patomechanizmusa még nem ismert, de a hyperglycaemia kialakulása a perifériás és májsejtek inzulin rezisztenciájával, a relatív inzulin hiánnyal hozható összefüggésbe, melyek a tartós PI-t tartalmazó kART kezelés eredményeként alakulnak ki. Tartós kART kezelés során a vércukor félévente történő ellenőrzése ajánlott, nincs elegendő klinikai adat, hogy a kialakult cukorbetegség a kART változtatásával (PI-t nem tartalmazó kombináció) javulna.

Zsíreloszlási zavar

A HIV fertőzés és az antiretrovirális kezelés különleges zsíreloszlási zavarokat eredményezhet. A zsírszövet elveszítése gyakori szövődménye a HIV-hez társuló kachexiának, és NRTI monoterápiához kapcsolódó zsírfelhalmozást is megfi gyeltek. Ennek ellenére a zsíreloszlási zavar másnéven lipodystrophia a kART elterjedésével vált gyakori jelenséggé, melyet részben a perifériás zsíratrophia (az arcon, végtagokon jelentősen csökkent a bőralatti zsírszövet) részben a zsírfelhalmozódás (hasban,

nőknél az emlőkben és a nyaki-háti régióban, min bölénypúp) jellemeznek. Ezekhez gyakran társulnak anyagcserezavarok, mint inzulinrezisztencia, hyperlipidaemia. A lipodystrophia előfordulási gyakorisága széles határok között változik (25-75%). A kialakulásának mechanizmusa nem ismert pontosan, valószínűleg multifaktoriális oka van, gyakorisága az NRTI kezelés tartamával hozható összefüggésbe. Hatékony kezelés sem a lipoatrophiára, sem a zsírfelhalmozódásra nem ismert, a PI-t tartalmazó kART felcserélése atrazanavirra illetve PI-t nem tartalmazó kombinációra egyes betegeknél csökkentette a lipodystrophiát.

Hyperlipidaemia
A HIV fertőzés és a kART hatására komplex anyagcsere változások jöhetnek létre, ld. hyperglycaemia, lipodystrophia, valamint dyslipidaemia. A hatékony antiretrovirális kezelés előtt a kachexia, a csökkent összkoleszterin és emelkedett triglicerid jellemezték az anyagcsere elváltozásokat. A hatékony antiretrovirális kezeléshez, a kART-hoz emelkedett összkoleszterin, alacsonysűrűségű lipoprotein, LDL-koleszterin, valamint éhgyomri triglicerid társulnak. A dyslipidaemia elsősorban PI/r-t tartalmazó kARThoz társul, de atanazavir adásakor általában nem alakul ki. Egyes statinok toxikus mellékhatásait a RTV tartalmú kART fokozhatja, ezért csak fokozott óvatossággal adhatóak. A PI/r-t NVP-vel helyettesítő kombináció csökkentheti a hyperlipidaemiát.

Haemophiliás betegek fokozott vérzékenysége
A PI hatására mind az A, mind a B haemophiliás betegek spontán vérzéses eseményeinek a száma emelkedhet, ez többnyire a PI kezelés első egy hónapjában fordul elő. Egyes betegek véralvadási faktor igénye megnőhet.

Osteonecrosis, osteopenia és osteoporosis
A humerus vagy a femurfej avascularis necrosisa a HIV betegek mintegy 0,4%-ában fordul elő, mely arány jelentősen magasabb az össznépességéhez képest. A proteáz inhibitorok adásával hozható összefüggésbe, bár eddig közvetlen összefüggést nem sikerült megállapítani. Az avascularis necrosis kockázati tényezői az alkohol, nikotin abuzus, hyperlipidaemia, kortizon kezelés, hyperkoagulabilitás, haemoglobinopathia és krónikus pancreatitis. Leggyakrabban a combcsontfejben, ritkábban a felkarcsontfejben alakul ki a necrosis. Az érintett csontok terhelésekor jelentkező fájdalom, mely napok hetek alatt szinte elviselhetetlenné erősödik, hívja fel a figyelmet az elváltozásra. Különösen a proteáz inhibitort tartalmazó kombinált ART betegeknél az első, enyhe tüneteknél is képalkotó vizsgálatok szükségesek, melyek közül az MR vizsgálat a leginformatívabb. Az avascularis necrosis kezelése orthopaed sebészeti feladat. HIV fertőzött betegeknél, elsősorban az inaktivitás, malnutrició, csökkent zsírszövet következtében gyakrabban alakul ki osteopenia/osteoporosis, ezért ajánlott évente csontsűrűségi vizsgálatot végeztetni. Ospeopenia esetén napi 100 NE D vitamin és kalcium-dús étrend, osteoporosisban aminobiphosphonát adása ajánlott.

Allegiás reakciók
Gyógyszer indukált allergiás reakciók mintegy százszor gyakrabban fordulnak elő HIV fertőzötteknél, mint az átlag populációban. Az antiretrovirális gyógyszerekhez társuló allergiás reakciók közül az NNRTI-khez társulnak leggyakrabban, de az esetek 2-4%-ban ABC adása súlyos hyperszenzitív reakcióval szövődhet, ritkán FPV is allergiás reakciót vált ki. Az NNRT-khez társuló allergiás reakciók a kezelés első két hónapjában jelentkeznek és reverzilisisek, az NVP adásakor 15-20%-ban fordul elő allergiás reakció, bőrkiütéssel, viszketéssel, mely az esetek felében spontán elmúlik. A ritka, magas lázzal, májkárosodással, nyálkahártya elváltozásokkal kísért allergiás reakció esetén a kezelést azonnal fel kell függeszteni.
Az ABC adásához 2-4%-ban társul hyperszenzitív reakció (HSR), mely az esetek 93%-ban a kezelés első hat hetében jelentkezik, de jellemzően az első két hétben. A kezdeti tünetek viszonylag enyhék és reverzibilisek, de az ABC továbbadása esetén gyorsan súlyosbodnak, és halálos kimenetelűek lehetnek. Láz, hányinger, hányás, hasi fájdalom, légszomj, köhögés, bőrkiütés, valamint transzamináz, alkalikus foszfatáz, LDH, kreatinin emelkedés a leggyakoribb tünetek és elváltozások. Az ABC HSR kialakulásában genetikai tényezők szerepet játszhatnak és viszonylag gyakran fordul elő HLA-B 57 szöveti antigén típusban. Amennyiben az ABC HSR diagnosztikusan megállapítást nyert, soha többé nem szabad a betegnek ABC-t adni.

Gyomor-bélrendszer
A gyomor-bélrendszeri mellékhatások a leggyakoribbak, szinte mindegyik anti retrovirális gyógyszerhez társulhatnak, általában a kezelés korai szakaszában jelentkeznek, gyakran átmenetiek. Típusos tünetei a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi dyscomfort, hasi fájdalom, meteorizmus, hasmenés. Émelygés viszonylag gyakran társul ZDV-t tartalmazó kombinációhoz, hasmenés gyakori tünete a PI-oknak, különösen a NFV, valamint SQV és LPV/r tartalmú kombinációkban. A tüneteket, panaszokat tüneti szerekkel, türelemmel az esetek többségében uralni lehet, a kellemetlenségek a későbbiekben enyhülnek, és viszonylag ritkán kerül sor gyógyszerváltásra.

Központi idegrendszer
Az EFV kezelt betegek harmadánál jelentkezik központi idegrendszeri tünet, mint tompaság, álmatlanság, rémálmok, hangulatváltozások, depresszió. Pszichés zavarok esetén csupán kellő mérlegelés és fokozott ellenőrzés mellett adható. A tünetek átmenetiek, a kezelés első napjaiban jelentkeznek, és néhány hét alatt fokozatosan megszűnnek. Hasonló mellékhatást más NNRTI nem okoz.

Perifériás polyneuropathia (PNP)
A HIV fertőzés önmagában is okozhat PNP-t, illetve egyéb betegségek, mint alkoholizmus, diabetes mellitus is növelik a PNP kockázatát. Jellegzetesen mitochondrialis toxicitás talaján jön létre az NRTI-khez társuló, elsősorban DDI, D4T kezeléssel

összefüggő súlyos, progresszív PNP. Kezelésekor az első teendő a szóba jövő gyógyszer cseréje, így is a tünetek csak lassan, akár hónapok alatt enyhülhetnek.

Vese

Vese problémák elsősorban az IDV adásakor merülnek fel, az esetek mintegy 20%ban az IDV kezelt beteg kristályos formában üríti az IDV-t, és kb. 10%-ban okoz nephrolithiasist, vesegörcsöt, átmeneti vesepangást, de a folyamat veseelégtelenséghez ritkán vezet (94). A tünetek inkább a nyári időszakban jelentkeznek, különösen akkor, ha a beteg nem fogyaszt kellő mennyiségű folyadékot. Általában napi 1,5-2 liter extra folyadék bevitellel megelőzhetők a panaszok. Ritkán tubulointerstitialis nephritis előfordulását is megfigyelték. A TDF a proximalis tubulusok reverzibilis károsításával szérum kreatinin emelkedést okozhat, idősebb korban tartós adásával beszűkült vesefunkció, veseelégtelenség alakulhat ki.

Myelotoxicitás

A ZDV kezelt betegek 5-10%-ánál alakul ki anaemia, elsősorban olyan betegeknél akik HIV betegsége előrehaladt állapotban van. Leukopenia, neutropenia ritkán alakul ki elsősorban olyan esetekben, ahol a betegek egyéb myelotoxikus gyógyszereket is kapnak, vagy a HIV betegségüket myelodepresszió jellemzi. Átmeneti cytopeniákat stimuláló szerekkel lehet javítani (erythropoietin, G-CSF), de lehetőség szerint más kevésbé myelotoxikus kombinációt kell alkalmazni.

Speciális esetek

A nők HIV betegségének sajátosságai:

A HIV betegség lefolyása, a szövődmények kialakulása, a Kaposi szarkoma kivételével hasonló a férfiakéhoz. Nőknél általában a betegség későbbi stádiumában kerül sor a fertőzés diagnosztizálására, illetve esetenként a HIV fertőzött csecsemő hívja fel a figyelmet az anya fertőzésére. HIV fertőzött nők szövődményei: Candida okozta vulvovaginitis, kismedencei gyulladás (PID), human papilloma vírus (HPV) indukálta méhnyakrák.

A vertikális transzmisszió 20%-os, ha a fertőzött mama szoptat, akkor ez további 10%-kal növeli a fertőzés átvitelének valószínűségét. Ezért nem javasolt, hogy a HIV fertőzött édesanya szoptassa kisdedét. A monoterápiás zidovudin kezelés 8%-ra, a kombinált antiretrovirális kezelés (kART) kevesebb, mint 2%-ra csökkentette a HIV fertőzés átvitelének kockázatát. Ez utóbbi adatok, valamint az a tény, hogy a kART jelentősen javította a HIV/AIDS betegek életminőségét és életkilátásait, egyre gyakoribb a HIV fertőzött nők gyermekvállalása. A HIV fertőzés szexuális és vertikális transzmissziójában döntő szerepe van a fertőzött plazma, illetve szexuális váladék vírusmennyiségének. A vírusmennyiség hatásosan csökkenthető kART-tal. Ideális esetben a gyermekvállalás kapcsán a nőknek meg kell ismerniük azokat a kockázatokat, melyet a terhesség során vállalnak, és ismerniük kell mindazokat a beavatkozásokat, melyekkel a HIV fertőzés átvitele csökkenthető. A tanácsadásnak mindig a HIV fertőzött személynél kell kezdődnie, akkor is, ha a fertőzött a párkapcsolatban a férfi.

A fertőzési kockázat csökkentése:

1. A HIV fertőzött férfi, felesége, barátnője nem fertőzött. Ha a gyermekvállalást csak a férfi akarja, javasolni kell partnerének a bevonását (gyakran a partner nem is tudja, hogy barátja, férje HIV fertőzött!). kART-tal a plazma vírusmennyiséget határérték alá (< 40 kópia/ml) kell csökkenteni. Ebben az esetben a partnere fertőzési kockázata 1/3500-20000. Ha ez a kockázat mindkét fél számára elfogadható, akkor a fogékonyképes napokon védekezés nélküli szexuális kapcsolat ajánlható, a teherbeesésig. Tovább csökkenthető a kockázat az ondó speciális “mosásával”, ilyen esetben “lombikbébi” programot ajánlunk.
2. A HIV fertőzött nő, férje, partnere nem fertőzött. Ebben az esetben három szempontot kell figyelembe venni. Ne fertőzze meg férjét, partnerét. Csökkentse a magzat fertőzésének kockázatát. Vigyázzon saját egészségére, csökkentse a HIV betegség progresszióját. Javasolt a HAART kezelés, ha a fertőzött immunrendszere már sérült, ezzel biztosítható a magzati fertőzés kockázatának csökkentése is (1/5-ről kevesebb, mint 1/50-re, ld. fent). Az ondóbevitel in vitro történjen plasztik fecskendővel, intravaginálisan.
3. Mindketten HIV fertőzöttek. Újabb elsősorban vírus rezisztencia adatok alapján nem ajánlott ilyen esetekben sem az óvszer nélküli szexuális kapcsolat, a 2.-es pontban leírtak ajánlottak a női partner HAART kezelése mellett. Abban az esetben, ha a HIV fertőzött terhes plazma vírusmennyisége a terhesség alatt, és a szülés idejében határérték alatti, akkor az elektív császármetszés további kockázatcsökkentést nem jelent, ezért nem ajánlott.

A terhesség előtti, alatti kART kezelést csak a HIV betegség kezelésében járatos szakember végezheti. A megfelelően megválasztott antiretrovirális gyógyszer kombináció nem növeli a magzati károsodás és veleszületett rendellenességek kockázatát, gyakoriságát a nem-fertőzött populációhoz képest. Ezzel szemben a legújabb retrospektív, és a nemzetközi terhességi adatbázis adatai alapján magasabb a koraszülések aránya (37. hétnél rövidebb: 13%, ezen belül a 32. hétnél rövidebb: 23%).

A tanácsadás jelentősége, legfontosabb tényei:

A HIV az a vírus, mely az AIDS kórokozója, szexuális úton és injekciós kábítószer használattal terjed. Nők is megfertőződhetnek, gyakran úgy, hogy nem is tudják

Hatékony kezeléssel rendelkezünk a magzati fertőzés megelőzésére, és felnőtteknél a betegség morbiditásának és mortalitásának csökkentésére. HIV teszt ajánlott, ha fennáll a HIV fertőzés kockázata.

A terhességgel, gyógyszerszedéssel, egyéb beavatkozásokkal kapcsolatos döntéseket, megfelelő információk birtokában, a terhes nőnek kell meghozni, és ezeket, a döntéseket az orvosoknak, szakdolgozóknak tiszteletben kell tartaniuk! Az antiretrovirális gyógyszerek teratogén hatása még nem kellően meghatározott, ezért alkalmazásuk az organogenezis időszakában, a 10.-14. hétig rendkívül meggondolandó, ha a terhes addig HIV ellenes gyógyszert nem szedett. Mindazonáltal a

döntést a terápia megkezdéséről a kezelőorvosnak és a terhesnek együtt kell meghoznia, és, amennyiben a klinikai, immunológiai és virológiai paraméterek alapján a kezelés megkezdése indokolt lenne, az azonnali antivirális terápiát mérlegelni kell, függetlenül a gesztációs időponttól.
Bizonyos esetekben a terhesség felismerésekor a HIV-fertőzött már szed antivirális gyógyszereket, ilyenkor a gyógyszerszedés folytatása ajánlott, hiszen a terápia megszakítása elméletileg fokozza a vírus transzmisszióját a magzatra és a terhesnél a betegség progresszióját, válthatja ki. Lehetőleg kerülni kell a terheseknél efavirenz (teratogén) valamint stavudine és didanosine (laktát acidózis veszélye) kombináció adását. Az ilyen gyógyszereket tartalmazó kombinációkat más gyógyszerekkel kell helyettesíteni, és a kombináció lehetőleg tartalmazzon zidovudinet, mivel ennek hatásosságával kapcsolatban rendelkezünk klinikai vizsgálati eredményekkel. A PI/r kombinációk közül a LPV/r vagy SQV/r részesüljenek előnyben. Az újszülöttnek a végleges HIV diagnózisig ajánlott 4×2 mg/kg orális zidovudin szirupot adni 4-6 héten át.

Posztexpozíciós profilaxis
HIV fertőzött vérrel szennyezett sérülések, vágás, tűsérülés, stb. esetén a primer sebellátást követően minél előbb kell alkalmazni. A korábban adott zidovudin monoprofilaxis helyett éppen a feltételezhetően ZDV – rezisztens HIV fertőzés lehetősége miatt ZDV + nem – nukleozid analóg (pl. efavirenz) vagy ZDV + 3TC + proteáz inhibitor adása javasolt teljes adagban négy-hat héten át, rendszeres klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett. Részletesen ld. Az Országos Epidemiológiai Központ Tájékoztatója a Betegellátás során a vérrel és testváladékokkal terjedő vírusfertőzések megelőzéséről.

Útmutatók:
Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe.
Panel members: N. Clumeck, A. Pozniak, F. Raffi, European AIDS Clinical Society, Version 3. 2008
Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2008 Recommendations of International AIDS Society – USA Panel JAMA 300:555-67
Consensus Statement: 2008 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. Gazzard B, on behalf of the BHIVA Guidelines Writing Committee HIV Medicine (2008), 9:563-608
Batlett JG.: 2007 Medical Management of HIV Infection. John Hopkins University HIV Medizine 2008. Ed.: Hoffmann C, BS Kamps, JA Rockstroh Flying Publisher

Opportunista infekciók primer és szekunder kemoprofilaxisa
humán immundefi ciencia vírussal fertőzött személyeknél

A családorvosi gyakorlatban a tünetes HIV-fertőzésre jellemző legfontosabb panaszok és tünetek, különösen a rizikócsoportba tartozó személyeknél különös figyelmet érdemelnek.
A tünetes HIV-fertőzésre jellemző legfontosabb nem specifikus tünetek és panaszok az 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat. Nem specifikus tünetek és panaszok HIV-fertőzés kapcsán

Általános tünetek	Oralis
Láz	Ulceratio
Súlycsökkenés	Cheilitis angularis
Generalizált lymphadenopathia	Candidiasis
Dermatológiai	Parotis megnagyobbodás
Seborrhoeás dermatitis	Szájszárazság
Xerosis/ichtyosis	Hairy leukoplakia
Dermatophyta infekció	Gastrointestinalis
Candidiasis	Hasmenés
Molluscum contagiosum	Splenomegalia
Herpes zoster	Mozgásszervi
Herpes simplex	Arthritis
Szemészeti	Reiter szindróma
Retinalis haemorrhagia, gyulladás	Neurológiai
Szemszárazság	Perifériás neuropathia

Az AIDS stádiumra jellemző opportunista fertőzések és daganatok, valamint a direkt HIV okozta károsodások leggyakoribb tünetei és azok legfőbb okai a 2. táblázatban találhatók.

2. táblázat: AIDS-re jellemző legfontosabb tünetek és panaszok

Általános tünetek
1. Láz (atípusos mycobacteriosis, klasszikus tuberculosis, salmonellosis, sepsis,

cryptococcosis, toxoplasmosis, Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP), Non-Hodgkin lymphoma)
2. Súlycsökkenés
Csökkent energiabevitel: orális lézio, oesophagitis, anorexia, dementia, depressio.
Malabsorptio: entero-colitis, HIV-enteropathia, intestinalis lymphoma
Szisztémás megbetegedés: daganat, HIV wasting (sorvadásos) szindróma
3. Generalizált vagy lokális lymphadenopathia
Non-Hodgkin lymphoma
Mycobacteriosis

Bőrgyógyászati tünetek
1. Ulceratio (herpes simplex)
2. Pustula (herpes simplex, disszeminált mycobacteriosis vagy gombás fertőzések)
3. Nodusok (Kaposi sarcoma, lymphoma, disszeminált mycobacteriosis vagy gombás fertőzések)

Szemészeti panaszok
1. Csökkent látásélesség, látótérkiesés (Citomegalovírus-, Toxoplasma okozta retinitis)
2. Látótérkiesés (cerebralis toxoplasmosis, központi idegrendszeri lymphoma)
3. Szemkörüli bőrelváltozás (Kaposi sarcoma)

Légzőszervi panaszok
1. Elhúzódó non-produktív köhögés (200/mm3 CD4+ limfocita-szám alatt Pneumocystis jiroveci pneumonia vagy visceralis Kaposi sarcoma, 200/mm3felett tuberculosis vagy bakteriális pneumonia)
2. Haemoptoe (pulmonalis tuberculosis, Kaposi sarcoma)
3. Dyspnoe (legtöbbször PCP, Pneumococcus okozta pneumonia)

Gastrointestinalis panaszok
1. Dysphagia (Candida-, CMV-oesophagitis)
2. Hasmenés (CMV-colitis, Salmonellosis gastroenteritica, cryptosporidiosis, mycobacteriosis)
3. Hepatomegalia (mycobacteriosis, lymphoma, Kaposi sarcoma)
4. Sárgaság (CMV infekció, cryptosporidiosis)

Neurológiai panaszok és tünetek
1. Kognitív dysfunkció (AIDS dementia complex)
2. Neurológiai góctünetek (Cerebralis toxoplasmosis, lymphoma, agyvérzés, progresszív multifocalis leukoencephalopathia)
3. Fejfájás (cryptococcus meningitis, toxoplasmosis, lymphoma, meningitis basilaris tuberculosa)

A családorvosi gyakorlatban, ismerten HIV-fertőzötteknél az alábbi esetekben van szükség sürgős beavatkozásra vagy kórházi beutalásra:

Ismeretlen eredetű láz	Fokális neurológiai tünetek
Fulladás	Csökkent látásélesség, látótérkiesés
Perzisztáló köhögés	Súlyos hasmenés
Perzisztáló fejfájás	Perzisztáló hányás és hasmenés
Görcsök	Sárgaság
Zavartság	

A HIV/AIDS betegség alapvető jellegzetessége a betegség különböző stádiumaira jellemző opportunista infekciók és tumorok megjelenése. Az opportunista fertőzések megelőzését (primer kemoprofilaxis) vagy ismétlődésének megakadályozását (szekunder kemoprofi laxis) célzó terápia napjainkra már a standard betegellátás részévé vált. A hatékony antiretroviralis kezelés bevezetésének eredményeként az utóbbi években drámaian csökkent az opportunista infekciók száma, jelentősen mérséklődött a halálozás. A vírusellenes kezelés következtében a korábban élethosszig alkalmazott kemoprofilaxis, bizonyos jól meghatározott esetekben felfüggeszthető.

Opportunista fertőzések megelőzése
1. Az opportunista fertőzések megelőzése során néhány alapelvet mindenképpen figyelembe kell venni:
2. Egyes non-ubiquiter pathogének által okozott opportunista infekciók a kórokozó elkerülésével megelőzhetők.
3. HIV-fertőzötteknél a CD4+ limfocitaszám az opportunista fertőzések megjelenésének legjobb indikátora
Egyetlen profilaktikus rezsim sem nyújt 100%-os védelmet és bármely beavatkozás (viselkedési szokások megváltoztatása, immunizáció, kemoprofi laxis) járhat kellemetlenségekkel, mellékhatásokkal, környezeti hatásokkal, vagy komoly anyagi kihatásokkal, melyeket gyakran egyénre szabottan kell kezelni
A HIV-fertőzés megállapítása után hasznos lehet egyes pathogénekkel való korábbi találkozás kiszűrése. Valamennyi újonnan diagnosztizált HIV-fertőzöttnél célszerű a tuberculin-teszt elvégzése, kivéve, ha az illető már korábban tuberculin pozitív volt.

A szűrés évente megismételhető. A toxoplasma, a CMV, EBV elleni antitestek meghatározása, valamint a hepatitis A, B és C vírusszerológia szintén sok segítséget nyújthat a védekezés, illetve az esetleges terápia meghatározásában. Az utóbbi években észlelt syphilis esetszám emelkedés szükségessé teszi az évenként egyszeri szerológiai vizsgálatot (VDRL, RPR). Figyelmet kell fordítani a tuberculosis szempontjából veszélyeztetett csoportokra (hajléktalanok, menekültek, intravénás kábítószerélvezők) és bizonyos endémiás területekre (histoplasmosis, coccidiomycosis, enteralis pathogének, leishmaniasis, trypanosomiasis, sárgaláz, malária) való utazásokra.

Az expozíció elkerülése
Az AIDS-hez társuló opportunista kórokozók többsége ubiquiter a környezetben és a folyamatos expozíció miatt betegséget bármikor okozhatnak. Bizonyos fertőzések korábbi múltbéli infekciók reaktivációjaként jelentkeznek. Mindazonáltal kerülni lehet az intenzív expozíciót (például aktív Pneumocystis jiroveci fertőzött beteggel egy légtérben tartózkodni) és lehet törekedni az új törzsekkel való reinfekció elkerülésére. Mindazonáltal még nem áll rendelkezésünkre megfelelő számú adat a fertőzés ily módon történő átvitelének bizonyításához.
Bizonyos kórokozókkal való találkozás könnyen kivédhető. HIV-fertőzött betegeknek lehetőleg kerülni kell a fertőző betegségek szempontjából magas rizikójú helyeket, börtönöket, szociális szállásokat, fertőző betegekkel foglalkozó egészségügyi intézményeket. Az állatokkal való szoros kontaktus, illetve a fertőző ágenseket tartalmazó felszíni vizek kerülése szintén ajánlott.

Az expozíció elkerülésének módozatai bizonyos kórokozók esetében

Pathogén	Expozíció elkerülése
Pneumocystis jiroveci	P. jiroveci pneumoniában szenvedő beteggel való szoros kontaktus kerülése (pl. közös kórterem)
Toxoplasma gondii	Kerülni a nyers vagy a rosszul átsütött hús fogyasztását. Nyers hús elkészítése és kerti munka után mindig kezet kell mosni. Házimacskát lehetőleg táppal, vagy jól átsütött étellel etessünk, az almot pedig naponta cseréljük.
Cryptosporidium	Kerülni kell a felszíni, nem tisztított vizek fogyasztását, a járványos területeket, a 6 hónaposnál fiatalabb állatokkal való kontaktust, különösen, ha azoknak hasmenése van. Nyers tengeri ételek is közvetíthetik a fertőzést.
Mycobacterium tuberculosis	Kerülje a magas rizikójú munkahelyeket, mint a korrekciós intézet, hajléktalan szállás, bizonyos fertőző betegekkel foglalkozó egészségügyi intézmények
Citomegalovírus	Szeronegativitás esetén lehetőleg kerüljük a transzfúziót és a vérkészítmények adását, a nem biztonságos szexet. Gyereknevelés esetén fontos a jó hygienie
Human papillomavírus, HSV	A nem biztonságos szex kerülése
Hepatitis B	
Histoplasma capsulatum	Endémiás területeken ne csirkékkel foglalkozó munkahelyeken dolgozzon, vadmadarak székletével való szennyeződés elhárítása

Immunizáció
A gyakori pneumococcus infekciók (az invazív Pneumococcus fertőzések 50-100× gyakoribbak) miatt valamennyi HIV-fertőzöttet javasolt beoltani konjugált Pneumococcus vakcinával. Az oltóanyag minimális mellékhatással rendelkezik, alkalmazása egyszerű és biztonságos. HIV-fertőzötteknél három-öt évente ismételt immunizáció szükséges, mivel idővel csökken az antitestek mennyisége. 200/mm3 CD4 limfocitaszám alatt a védettség lényegesen nehezebben alakul ki, ezért ilyen esetekben célszerű az immunizációt akkor elvégezni, ha a CD4+ szám emelkedik és tartósan 200/mm^3 fölé kerül.
Akik nem estek át hepatitis B fertőzésen és komolyabb rizikónak vannak kitéve, feltétlenül kapjanak hepatitis B vakcinát, különösen, ha egyidejű HCV fertőzés is fennáll. A hepatitis B vagy C vírus fertőzöttek fokozott veszélynek vannak kitéve az infektív májkárosodás szempontjából, ezért HAV-negatív szerostatus esetén hepatitis A elleni vakcinálás is javasolt. Bár nincs bizonyítva, hogy a HIV-fertőzés esetén gyakoribb, vagy súlyosabb az influenza lefolyása, az évenkénti influenza elleni vakcináció felajánlható.
Mindezideig nem bizonyított, hogy az aktív vakcináció növeli a plazma HIV RNS mennyiségét, ezért elölt vagy rekombináns oltóanyag biztonsággal adható. Élő vírus vakcinák (oralis polio, kanyaró, varicella, mumpsz és sárgaláz) valamennyi HIVfertőzöttnél ellenjavalltak.
Varicellára fogékony személyek (negatív szerostatus vagy anamnézis) expozíció esetén a lehető leghamarabb (legkésőbb 96 órán belül) varicella-zoster immunglobulint (VZIG) kell kapjanak. A gyógyszeres kemoprofilaxis (aciclovir, famciclovir vagy valaciclovir) hatékonysága ezekben az esetekben nem kellően bizonyított.

Pneumocystis jiroveci (korábban carinii) pneumonia (PCP)
100/mm3 alatti CD4+ limfocitaszám esetén a PCP kialakulásának valószínűsége évente 40-50%, sőt ismétlődő pneumonia esetén több, mint 60% is lehet. A betegség mortalitása még időben megkezdett gyógyszeres kezelés mellett is15-20%.

Primer kemoprofilaxis

A Pneumocystis jiroveci protozoon okozta pneumonia elleni kemoprofi laxisban kell részesülnie valamennyi HIV-fertőzött személynek, akinek abszolút CD4+ limfocitaszáma 200/mm^3, vagy 17% alatt van, több, mint két hétig tartó ismeretlen eredetű láza (FUO) volt, anamnézisében oropharyngeális candidiasis szerepel, vagy más indikátorbetegség (opportunista infekció vagy daganat, a HIV közvetlen hatására létrejövő kórképek, stb.) kialakulása miatt AIDS stádium alakult ki. Érdemes megkezdeni a profilaxist már 250/ mm^3 alatt a veszélyeztetett csoportban, különösen, ha ritkán történik laboratóriumi ellenőrzés, magas a szérumvírus mennyiség (több, mint 10-20 000/mm^3) vagy a CD4+ limfocitaszám folyamatosan csökken. A profilaxis hatástalanságát elsősorban 50/mm^3 alatti CD4+ limfocitaszám alatt, illetve non-compliance betegeknél észleljük.
PCP profilaxisra elsőként választandó szerek a szulfonamid származékok, a trimethoprim-sulfamethoxazole /TMP-SMX/ (naponta vagy másnaponta) vagy a pyrimethamine-sulfadoxine (heti 2 tabletta). A heti háromszori szulfonamid adás is elterjedt és bár kevésbé hatékony, de sokkal jobban tolerálható, mint a mindennapos gyógyszerelés. A TMP-SMX egyidejűleg védettséget ad a toxoplasmosis és több légúti valamint enterális bakteriális infekció kialakulása ellen is (Nocardia, Legionella, salmonellák, methicillin-érzékeny Staphylococcus aureus, H. influenzae, valamint néhány gram-negatív bacillus és S. pneumoniae törzs). Enyhe gyógyszermellékhatások jelentkezése esetén tovább kell próbálkozni a szulfonamid tartalmú szerek szedésével
vagy a deszenzibilizációval (a dózis fokozatos emelése), súlyosabb, esetleg életet veszélyeztető reakciók kialakulásakor azonban alternatív profilaktikus módszert kell alkalmazni.
Szulfonamid-érzékenység, vagy az előbbi szerekre kialakuló súlyos gyógyszer mellékhatások (hányás, hányinger, hasmenés) miatt használható a dapsone (napi 50-100 mg vagy heti 200 mg dapsone) önmagában, vagy pyrimethaminnal (heti 1×25-50 mg vagy 3x25 mg pyrimethamin tabletta) kombinálva és leucovorinnal (heti 25 mg calcium-folinat) kiegészítve. Dapsone alkalmazása előtt célszerű glukoz-6-foszfát deficiencia meghatározása a súlyos haemolytikus szindróma megelőzése céljából.
A nagymértékben toxikus pentamidine aeroszolos vagy intravénás formában adható (3-4 hetente 300 mg pentamidine isothionat intravénásan, lassú infúzióban vagy inhalátorral).
A dapsone-pyrimethamin kombináció a toxoplasmosis ellen is védettséget nyújt, de nem akadályozza meg a bakteriális infekciók kialakulását.
Akiknél az előbbi szerek nem alkalmazhatók, alternatív megoldásként clindamycin (napi 3×150 mg clindamycin per os) plusz primaquine (napi 25 mg primaquine tabletta) vagy orális atovaquone (napi 1500 mg atovaquone tabletta), esetleg aeroszolos pentamidine vagy a dapsone, de ezek sokkal költségesebbek.

Szekunder kemoprofilaxis
A szekunder kemoprofliaxis a pneumocystis jiroveci pneumonia gyógyulása után a további relapszusok megakadályozása céljából, a primer kemoprofilaxisnál leírt módon folytatandó, antiretroviralis gyógyszeres kezelés nélkül élethosszig tartó, illetve HAART okozta immunrekonstrukció esetén átmeneti fenntartó kezelés szükséges.

Immunrekonstrukció
Három hónapon keresztül 200/mm^3 –nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén a primer és szekunder PCP kemoprofilaxis biztonságosan abbahagyható, ha az emelkedést legalább három hónapig adott HAART okozta. A profilaxis fenntartása ebben az esetben már alig jelent némi védelmet az egyébként is nagyon ritkán kialakuló PCP ellen, felfüggesztése továbbá csökkenti a bevett tabletták számát, a lehetséges gyógyszer toxicitást, a gyógyszer interakciókat, a gyógyszer-rezisztens törzsek kiszelektálódásának valószínűségét illetve a kezelés költségét. A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4 szám 200/mm^3 alá kerülésekor.

Speciális esetek
HIV-fertőzött anyák újszülöttjeit 4-6 hetes koruktól kezdve PCP elleni profilaxisban kell részesíteni. A profilaxis felfüggeszthető, amennyiben az újszülött HIV-fertőzését biztonsággal ki lehet zárni. Amennyiben a fertőződés nem tisztázható, a profilaxist legalább egy éves korig kell alkalmazni, majd az aktuális CD4+ limfocitaszám állása szerint kell alkalmazni.
Terhes anyáknál a profilaxist az általános irányelvek szerint kell alkalmazni, a választandó szer a TMP/SMX, a dapsone pedig alternatíva lehet. Az első trimeszterben a lehetséges teratogén hatások miatt a legtöbb klinikus felfüggeszti a TMP/SMX kezelést és aeroszolos pentamidinet használ, amelynek szisztémás felszívódása minimális.

Toxoplasma encephalitis
A toxoplasmosis kialakulásának valószínűsége megnő 100/mm^3 alatti CD4+ limfocitaszám alatt, valamint pozitív IgG szerológia fennállása esetén.

Primer kemoprofilaxis
Toxoplasma gondii okozta encephalitis elleni kemoprofilaxis toxoplasma szeropozitivitás és 100/ mm3 alatti CD4+ limfocitaszám alatt javasolt. A Pneumocystis jiroveci pneumonia ellen adott TMP/SMX egyidejűleg véd a toxoplasmosis ellen is. Szulfonamid érzékenység vagy intolerancia esetén napi 50 mg dapsone plusz heti 50 mg pyrimethamin kombináció választható leucovorinnal kiegészítve, de javasolható atovaquone is önmagában vagy pyrimethaminnal kiegészítve. Egyenlőre a dapsone, pyrimethamin, azithromycin, vagy a clarithromycin monoterápia hatékonyságát illetően még nem állnak rendelkezésünkre megfelelő számú adatok. Az aeroszolos pentamidine nem nyújt védettséget a szisztémás vagy cerebrális toxoplasmosis ellen.
Toxoplasma szeronegatív, 100/mm3-nél kevesebb CD4+ limfocitaszámmal rendelkező HIV-fertőzötteknél rendszeres Toxoplasma gondii elleni IgG antitest meghatározás javasolt és szerokonverzió esetén a fenti profilaktikus eljárások alkalmazása célszerű.

Szekunder kemoprofilaxis
Toxoplasma encephalitis gyógyulása után a betegeket tartós kemoprofilaxisban kell részesíteni. A relapszus megakadályozására első választandó kombináció a pyrimethamin (napi 25-75 mg pyrimethamin per os) és sulfadiazine (napi 4×500-1000 mg sulfadiazine tabletta) leucovorinnal (napi 10 mg Ca-folinat kapszula) kiegészítve.
Szulfonamid érzékeny pácienseknél clindamycin (napi 4×300 mg vagy 3×450 mg clindamycin per os) és pyrimethamin szedése javasolt, de ez nem nyújt elegendő védelmet a PCP kialakulása ellen.
A szekunder kemoprofilaxis antivirális gyógyszeres kezelés nélkül élethosszig fenntartandó, de a HAART okozta immunrekonstrukció tartós fennmaradása esetén bizonyos körülmények között felfüggeszthető.

Immunrekonstrukció
Három hónapon keresztül 200/mm^3 –nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén a primer toxoplasma elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható, amennyiben a páciens jól reagál a HAART-ra. A szekunder kemoprofilaxis a HAART következtében legalább 6 hónapig tartó 200/mm^3 feletti CD4+ szám emelkedés esetén felfüggeszthető abban az esetben, ha a toxoplasmosis elleni terápia befejeződött és semmilyen toxoplasma fertőzésre utaló panaszt vagy tünetet nem észlelünk (egyes klinikusok kontroll koponya MRI vizsgálatot is végeztetnek). A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4 szám 200/mm^3 alá kerülésekor.

Mycobacterium tuberculosis infekció
HIV-fertőzötteknél a tuberculosis kialakulásának valószínűsége 7-80×-ával megnövekszik. A klinikai megfigyelések alátámasztják, hogy az aktív tuberculosis felgyorsítja a HIV-betegség progresszióját. Aktív tbc-s beteggel történt szoros kontaktus esetén a HIV-fertőzötteknél ki kell zárni az aktív megbetegedést, majd profilaxist kell alkalmazni.

Primer kemoprofilaxis
A 35 év feletti HIV-fertőzött személyeket pozitív tuberculin bőrteszt esetén 9-12 hónapos isoniazid (napi 300 mg vagy heti 2x900 mg isoniazid tabletta) kezelésben kell részesíteni, amennyiben nincs aktív tuberculosisra utaló klinikai tünetük, illetve korábban nem részesültek tbc elleni kezelésben vagy tartós profi laxisban.
Az antituberculotikus kezelés a gyógyszer interakciók és toxicitás szoros monitorozását követeli meg. Az isoniazid hepatotoxikus, ezért egyidejű HBV vagy HCV fertőzés, vagy egyéb potenciálisan májkárosító gyógyszerek, mint a proteáz-inhibitorok (különösen a ritonavir) adása esetén óvatosság ajánlott. A rifamycin-származékok (rifampin, rifabutin vagy rifapentin) és a proteáz-inhibitorok, vagy non-nukleozid
reverz transzkriptáz-inhibitorok interakciója az antiretroviralis szerek csökkent hatékonyságához vagy fokozotttoxicitásához vezethetnek. Bizonyos antiretroviralis kombinációkhoz nem adható rifampin és a rifabutin is csak fokozott óvatossággal alkalmazható.
Egyesek két hónapos rifampin v. rifabutin+pyrazinamid kezelést javasolnak, ha a beteg nem szed proteáz-inhibitort vagy NNRTI-t. A rifampin vagy rifabutin 4 hónapos monoterápia a rezisztencia kialakulásának veszélye miatt meggondolandó.
A perifériás neuropathia kialakulásának veszélye HIV-pozitívoknál fokozottabb, ezért javasolt a pyridoxin (pl. napi 3×2 tabletta Vitamin B6) kiegészítő terápia.
Egy vagy több első vonalbeli antituberculotikumra rezisztens Mycobacterium tuberculosis törzzsel való expozíció esetén második vonalbeli antituberculotikumok adhatók.
Azokat a HIV-pozitív személyeket, akik szoros kontaktusba kerültek igazoltan M. tuberculosissal fertőzött betegekkel (függetlenül a tuberculin teszt eredményétől, illetve a korábban alkalmazott kemoprofi laxistól), az aktív tbc kizárása után mindenképpen prevencióban kell részesíteni. Bizonyítottan isoniazid vagy rifampicin-rezisztens törzzsel fertőzött személlyel való kontaktust követően a még érzékeny szerekkel való kettős kombinációs gyógyszerprofi laxis javasolt.
Az igen magas tbc prevalenciájú (10% felett) országokból származó személyek fokozott veszélynek vannak kitéve, ezért náluk negatív tuberculin bőrteszt esetén is javasolt a kemoprofilaxis.
BCG vakcina adása HIV-fertőzötteknél újszülötteknél és minden más korosztályban kontraindikált a disszeminált oltási betegség kialakulásának veszélye miatt.

Szekunder kemoprofilaxis
A nem gyógyszerrezisztens Mycobacterium tuberculosis infekció megfelelő ideig tartó és a szükséges dózisú kezelését követően nem szükséges szuppresszív terápia.
Amennyiben újabb fertőzés történik az sokkal inkább reinfekció, mint relapszus következménye.

Speciális esetek
A rifampicin csaknem valamennyi proteáz-inhibitor és non-nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitor metabolizmusát indukálja. Ez gyorsított gyógyszerkiürülést és a terápiásnál alacsonyabb antiretrovirális gyógyszer koncentrációkat jelent. A rifampicin a következő szerekkel nem adható együtt: amprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir és delavirdine. Biztonsággal adható ritonavir/saquinavirral,efavirenzzel és nevirapinnal. A rifampicin alternatívája a rifabutin lehet, mely csak saquinavirral és delavirdinnel nem adható együtt.
HIV-fertőzött terheseknél isoniazid profilaxis adható, de az első trimeszterben a gyógyszerezés kerülendő a lehetséges teratogén hatások kialakulásának nagyobb valószínűsége miatt.

Disszeminált Mycobacterium avium-complex okozta betegség

A nehezen diagnosztizálható és többnyire sikertelenül kezelhető betegség általában 50/mm3 CD4+ limfocitaszám alatt jelentkezik.

Primer kemoprofilaxis
Disszeminált Mycobacterium avium-complex (MAC) fertőzés elleni primer prevenció 75/mm3 CD4+ limfocitaszám alatt (egyes ajánlások szerint 50/mm^3 alatt) javasolt. A legtöbb szerző profilaxis céljából a rifampicinnek egy módosított változatát, a rifabutint (napi 300 mg rifabutin kapszula) ajánlja. A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a disszeminált MAC betegséget (haemokultúra, májbiopszia, csontvelő vizsgálat), valamint ki kell vizsgálni a beteget aktív M. tuberculosis infekció szempontjából is, mivel a rifabutin monoterápia alkalmazásával fennáll a veszélye a gyógyszer rezisztencia és a rifampicin keresztrezisztencia kialakulásának. A prevenció során különös gondot kell fordítani a gyógyszer interakciókra (fluconazole, proteáz inhibitorok).
Klinikai vizsgálatok igazolták a clarithromycin vagy azithromycin monoterápia, illetve a rifabutin clarithromycinnel vagy azithromycinnel való kombinációjának hatékonyságát.
Az azithromycinnek gasztrointesztinalis mellékhatásai lehetnek, de a heti egyszeri alkalmazás (heti 1200 mg) rendkívül kényelmes a betegnek és sokkal kevesebb a gyógyszer interakció a napi kétszer alkalmazható clarithromycinnal (napi 2×500 mg) összehasonlítva. Az azithromycin rifabutinnal kombinálva szignifikánsan hatékonyabb, de a nagyobb toxicitás, a magasabb ár és a gyógyszer interakciók fokozottabb veszélye ellensúlyozza a kombináció előnyét. A rifabutin clarithromycinnel kombinációja csökkenti utóbbi szérumszintjét. Hasonlóan a TMP-SMX-hez a makrolidok is csökkentik a bakteriális légúti infekciók gyakoriságát, sőt az azithromycin antipneumocystis aktivitással is rendelkezik.

Szekunder kemoprofilaxis
Az AIDS betegség végstádiumában több, mint a betegek felében kialakuló disszeminált MAC betegség kezelését folyamatosan, a beteg élete végéig kell alkalmazni (napi 300 mg rifabutin + 2×250-500 mg clrithromycin vagy 1×500 mg azithromycin+ 15 mg/kg ethambutol + 500-1000 mg ciprofloxacin + 1-2 tabletta lamprene).

Immunrekonstrukció
Három hónapon keresztül 100/mm^3 –nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén a primer MAC elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható, ha az emelkedést legalább három hónapig adott HAART okozta. A szekunder kemoprofilaxis a HAART következtében legalább 6 hónapig tartó 100/mm^3 feletti CD szám emelkedés esetén felfüggeszthető abban az esetben, ha a 12 hónapos terápia befejeződött és semmilyen MAC fertőzésre utaló panaszt vagy tünetet nem észlelünk. A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4 szám 100/mm^3 alá kerülésekor.

Bakteriális légúti infekciók

Primer kemoprofilaxis
HIV fertőzés diagnosztizálása után, 200/mm^3 CD4+ limfocitaszám felett a lehető legrövidebb időn belül polivalens pneumococcus vakcina egyszeri adása javasolt. Az oltás fontosságára utal, hogy egyre több közlemény számol be a Streptococcus pneumoniae gyógyszer rezisztens (TMP/SMX, macrolide és béta-laktám rezisztencia) törzsei által okozott súlyos, invazív fertőzésekről. A “b” típusú Haemophilus influenzae elleni vakcina hasznáról egyenlőre kevés adat áll rendelkezésünkre.
A Pneumocystis jiroveci okozta pneumonia ellen alkalmazott TMP-SMX profilaxis számos légúti pathogén ellen védettséget ad, bár nem hat a polirezisztens pneumococcusokra.

Szekunder kemoprofilaxis
Sorozatos alsó légúti infekciók után folyamatos antibiotikum kemoprofilaxis ajánlott; az esetek túlnyomó többségében a TMP-SMX elegendő a további pneumoniák megakadályozása szempontjából.
Az invazív pneumococcus baktériumok esetében a profilaxist az antibiotikum-érzékenységnek megfelelően kell beállítani. A H. influenzae fertőzések előfordulási valószínűsége alacsony, ezért a rutin HIB vakcináció felnőtteknél nem javasolt. Visszatérő H. influenzae infekciók esetén béta-laktamáz termelő törzsek ellen is hatékony antibiotikumot kell alkalmazni (pl. amoxicillin/klavulánsav), de hosszan tartó antibiotikum monoterápia a bakteriális légúti patogének ellen nem javasolt.

Bakteriális enterális infekciók

Primer kemoprofilaxis
Fejlődő országokba utazó HIV-pozitívoknak profilaktikus antibiotikus szer szedése általában nem javasolt. Meggondolandó lehet a profilaxis, ha az immunszuppresszió mértékét, az utazás helyét és tartamát is figyelembe vesszük.
HIV-pozitívoknál kialakuló, lázzal járó, úgynevezett “utazási hasmenés” esetén 3-5 napig tartó ciprofloxacin(napi 2×250 mg ciprofloxacin) kezelés javasolt. Az utóbbi években forgalomba került, az emésztőtraktusból fel nem szívódó rifaximin jó alternatíva az utazási hasmenések kezelésében. Mindenképpen orvossal kell konzultálni terápiára nem reagáló súlyos hasmenés, véres diarrhoea, láz, illetve dehydratio kialakulásakor. Enyhe hasmenés esetén, láztalan betegnél loperamid (maximum napi 3x2 kapszula) adható.
Az extraintestinális terjedés megakadályozására a különböző salmonella törzsek okozta akut gastroenteritis miatt minden esetben antimikróbás terápia javasolt. A fluorokinolonok közül a ciprofloxacin az első választandó szer.

Szekunder kemoprofilaxis

Salmonella septicaemia kialakulását követően folyamatos fenntartó antibiotikum kezelés szükséges a további relapszusok megakadályozására. Fluorokinolon-érzékeny baktériumtörzs esetén a ciprofloxacin (pl. napi 2x250 mg per os) adása a legcélszerűbb. Salmonella vagy Shigella hordozóval történt szoros kontaktus esetén szintén javasolt antimikróbás terápia az invazív megbetegedések kialakulásának lehetősége miatt.

Candidiasis

Primer kemoprofilaxis
A primer fluconazole (napi 50 mg) profilaxis hatékonyságát Candida fertőzések (oropharyngealis, oesophagealis vagy vaginalis) és a cryptococcosis megakadályozására több prospektív, kontrollált vizsgálat is kimutatta, de a rutinszerűen alkalmazott kemoprofilaxis továbbra sem javasolt az akut mucosalis candidiasis jó kezelhetősége, a lokalis candidiasis alacsony mortalitása, a rezisztens törzsek kiszelektálódásának veszélye, a gyógyszer interakciók lehetősége és a fluconazole profilaxis magas ára miatt.
Az itraconazole a profilaxis a histoplasmosis és a cryptococcosis kialakulását megakadályozhatja, de hatástalan a candidiasisra.

Szekunder kemoprofilaxis
A primer profilaxisnál felsorolt okok miatt az esetek nagy részében nem ajánlott a prevenció visszatérő oropharyngealis és vulvovaginalis candidiasis jelentkezésekor. Gyakori vagy igen súlyos relapszusok esetén lokális nystatin (napi 3-4x2 tabletta nystatin), cotrimazol oldat vagy szisztémás azolok, ketoconazole (napi 2x200 mg), fluconazole (egyszeri napi 200 mg) vagy itraconazole (napi 200 mg) alkalmazhatók.
Hosszan tartó szisztémás azol kezelés, különösen 100/mm3 CD+ limfocitaszám alatt jelentősen növeli a rezisztencia kialakulásának valószínűségét.

Cryptococcosis

Primer kemoprofilaxis
Tünetmentes HIV-fertőzötteknél nem javasolt a rutinszerű, ismételt cryptococcus antigén (CRAG) meghatározás.
Több vizsgálat is igazolta, hogy AIDS betegekben az oralis fluconazole hatékonyan csökkenti a cryptococcus meningitis kialakulásának valószínűségét. Egyesek 50/mm^3 CD4+ limfocitaszám alatt javasolják a fenntartó kezelést. Általánosan azonban mégsem ajánlott a prevenció, hiszen a cryptococcus meningitis relatíve ritka, gyakoriak a gyógyszer interakciók és maga a fluconazole is meglehetősen drága.

Szekunder kemoprofilaxis
A Cryptococcus neoformans okozta meningitis induktív kezelése után folyamatos, élethosszig tartó, fenntartó terápia szükséges oralis fluconazollal (napi 2-400 mg per os) vagy itraconazollal (napi 200 mg), vagy ezek hatástalansága esetén intravénás amphotericin B-vel (heti 1-3× 0,6-1,0 mg/kg lassú infúzióban).

Immunrekonstrukció
Hat hónapon keresztül 100/mm^3 –nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén, HAART kezelés mellett a primer toxoplasma elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható. A szekunder kemoprofilaxis a HAART következtében legalább 6 hónapig tartó, legalább 100-200/mm^3 közötti CD4+ szám esetén felfüggeszthető abban az esetben, ha a cryptococcus elleni terápia befejeződött és semmilyen cryptococcus fertőzésre utaló panaszt vagy tünetet nem észlelünk. A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4+ szám 100/ mm^3 alá kerülésekor.

Cytomegalovírus okozta kórképek

Primer kemoprofilaxis
Az oralis ganciclovir a választandó szer CMV-szeropozitivitás és 50/mm^3 alatti CD4+ limfocitaszám esetén. Alkalmazásakor figyelembe kell venni a ganciclovir-kiváltotta neutropeniát, az anaemiát, a hatékonyságára vonatkozó ellentmondásos eredményeket, a további túlélésre vonatkozó hatását, a rezisztens törzsek kiszelektálódásának lehetőségét és nem utolsó sorban igen magas árát.
A herpesvírus csoport más tagjai ellen hatékony acyclovir nem hat a citomegalovírusra. Egyenlőre hatásos kemoprofilaktikum hiányában törekedni kell a korai felismerésre és kezelésre. A betegeket meg kell tanítani, hogy látászavar esetén azonnal forduljanak orvoshoz (különösen 50/mm^3 alatti CD4+ limfocitaszám esetén), valamint rendszeres szemfenék vizsgálatokat kell végeztetni.
Szekunder kemoprofilaxis
A cytomegalovírus okozta kórképek (retinitis, oesophagitis, pneumonitis, colitis, encephalitis stb.) nem gyógyíthatók meg véglegesen, ezért a két-, háromhetes indukciós kezelést (ganciclovir, foscarnet, cidofovir vagy az intravitrealis fomivirsen) követően folyamatos fenntartó terápia szükséges intravénás ganciclovirral (heti öt-hét alkalommal napi 5-6 mg/kg ganciclovir infúzióban) vagy foscarnettel (naponta 90120 mg/kg lassú infúzióban). A fenntartó kezelés ellenére kialakuló relapszus esetén ismételt indukciós kezelés szükséges egyik vagy másik szerrel.
Amennyiben a beteg vidéken lakik, vagy a mindennapos infúziós kezelés egyéb okok folytán nem kivitelezhető, oralis ganciclovir kapszula (napi 3×1000 mg) is adható, de a felszívódási problémák miatt ennek alkalmazása során a beteg szorosabb követést igényel. Az újabban kifejlesztett valganciclovir (dózisa napi 900 mg) sokkal jobban felszívódik (60%, míg a ganciclovir kapszula csak 6-9%-a abszorbeálódik), így kemoprofilaxisra inkább ezt ajánlják. A ganciclovir kezelés

mellékhatásaként gyakran alakul ki neutropenia vagy anaemia, mely miatt citokinek (GM-CSF /granulocytamonocyta colonia-stimuláló factor/ vagy G-CSF /granulocyta colonia-stimuláló factor/ injectio) és transzfúzió adása válhat szükségessé. Alkalmazható antivirális készítmény még a cidofovir, melyet fenntartó terápiára kéthetente adott 5 mg/kg infúzió formájában lehet alkalmazni, nephrotoxicitása miatt probeneciddel és jelentős folyadékbevitellel kiegészítve az infúzió előtt és után. Alkalmazása az utóbbi években jelentősen visszaszorult.
A 2-4 hetente az üvegtestbe injektált fomivirsen a retinitisek fenntartó terápiájában lehet hasznos.

Immunrekonstrukció
Három-hat hónapon keresztül 100-150/mm^3-nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése, aktív elváltozások hiánya és rendszeres szemészeti kontrol biztosítása esetén a szekunder CMV elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható. A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4+ szám 100/mm^3 alá kerülésekor. Ritkán 400/mm^3-nél nagyobb CD4+ szám felett is észleltek relapszust, de a nagyobb beteganyagon végzett vizsgálat igazolta a profilaxis felfüggesztésének biztonságosságát (162 beteg közül 2-nél alakult ki újra retinitis).

Egyéb kórképek
HIV-fertőzötteknek szexuális együttlét esetén mindenképpen latex condom használata javasolt a herpes simplex vírusfertőzések és más nemi úton terjedő megbetegedések megelőzése érdekében. Kerüljék a szexuális együttlétet, ha látható herpeses léziók vannak a nemi szerveken vagy az ajkakon. Primer profilaxis herpes simplex ellen nem javasolt.
Gyakran visszatérő, súlyos elváltozások esetén oralis acyclovir, famciclovir vagy valacyclovir adása meggondolandó.
Varicella-zoster vírusfertőzésre érzékeny (negatív VZV szerológia, bárányhimlő vagy övsömör hiánya az anamnézisben) HIV-fertőzöttek lehetőleg kerüljék a VZV-fertőzöttekkel való kontaktust. Szeronegatív családtagokat, kontaktokat védőoltásban kell részesíteni. A védőoltás HIV-fertőzöttekben kifejtett hatékonyságára vonatkozóan még nem állnak rendelkezésre kellő számú adataink, de VZV-fertőzöttel való szoros kontaktust követő 96 órán belül a varicella-zoster immunglobulin (VZIG) hatékony lehet.
A Human herpesvírus-8 (HHV-8)-al egyidejűleg fertőzött HIV-pozitívoknál megnő a Kaposi sarcoma (KS) kialakulásának valószínűsége. A HHV-8 átvitel fő útjai az orális, a szexuális (bár a spermában sokkal kevésbé van jelen, mint a nyálban) és a közös tűhasználat. A fertőzöttek figyelmét fel kell hívni a védekezés nélküli szexuális aktus és közös tűhasználat HHV-8 átvitelét lehetővé tevő veszélyeire. A HHV-8 szaporodása in vitro gátolható ganciclovirral, foscarnettel és cidofovirral, de ennek klinikai jelentősége még nem ismert. Mindazonáltal a KS előfordulása drámaian csökkent a HAART bevezetését követően.
A human papilloma vírusok okozta condyloma és méhnyakrák előfordulási valószínűsége nagymértékben megnő HIV-fertőzött nőknél, míg a homoszexuális férfiaknál az analis condylomák és carcinomák prevalenciája emelkedik, ezért évenkénti rutinszerű citológiai szűrés javasolt mindkét csoportban.
Valamennyi HIV-fertőzött személyt, legalább egy alkalommal érdemes szűrni hepatitis B és C vírus fertőzés szempontjából. Mindenképpen szűrni kell az intravénás droghasználókat és a haemofíliásokat, hiszen a HIV-betegség kezelését is alapvetően megváltoztathatja a HCV státus. A kettős infekció is gyakran teljesen tünetmentes, sokszor csak a krónikus fáradtság és a portális hypertenzió tünetei (spider naevus, splenomegalia, ascites, icterus, pruritus, encephalopathia) hívják fel a figyelmet a májbetegségre.
A krónikus HIV/HCV fertőzöttek figyelmét fel kell hívni az alkoholfogyasztás májra gyakorolt fokozottan káros hatására. A krónikus HCV fertőzötteket vakcinálni kell hepatitis A vírus ellen, mert ráfertőződés esetén fokozott a fulmináns hepatitis kialakulásának veszélye és az oltóanyag rendkívül biztonságos és hatékony HIV-fertőzötteknél is. HIV/HCV fertőzötteknél rövidebb idő alatt alakulnak ki a szövődményes májbetegségek, különösen idős korúaknál, alacsony CD4 szám esetén, illetve alkoholistáknál, ezért a betegeket szorosabban kell ellenőrizni hepatopathia szempontjából és valószínűleg a májbetegség kezelését is hamarabb kell elkezdeni (a
HCV okozta elváltozások sokszor hullámzó vagy normális májfunkciós enzimek mérésekor is kialakulhatnak). Az eddigi klinikai megfigyelések szerint a krónikus hepatitis C infekció jól kezelhető HIV-fertőzötteknél is, de az egyidejű antiretroviralis kezelés kiválasztása a gyógyszerek hepatotoxikus mellékhatásai miatt nagy odafigyelést igényel.
Hasonlóan a HCV-hez, a HBV infekció is progresszívebben zajlik HIV-fertőzötteknél, ezért valamennyi beteget szűrni kell HbsAg szempontjából. A krónikus progresszív hepatitis kezelése során érdemes figyelembe venni, hogy számos HIV ellenes antivirális szer (lamivudine, tenofovir, emtricitabine) HBV ellenes aktivitással is rendelkezik.

1. táblázat. Opportunista infekciók primer prevenciója HIV fertőzötteknél

Pathogén	Első választandó szer	Alternatív kezelés
Pneumocystisjirovecii	1600 mg SMX + 320 mg TMP/ nap; 1000 mg sulfadoxin + 50 mg pyrimethamin/hét	100 mg dapsone/nap; 300 mg pentamidine inhalálva v. infúzióban, havonta
Mycobacterium tuberculosis	300 mg isoniazid/nap + 60 mg pyridoxin/nap 12 hónapig	600 mg rifampicin/nap 4 hónapig v. 300 mg rifabutin/ nap 2 hónapig
Toxoplasma gondii	TMPSMX; dapsone	100 mg dapsone + 50 mg pyrimethamin/nap v. 1500 mg atovaquone/nap
Streptococcus pneumoniae	0,5 ml pneumococcus vakcina im.	nincs
Mycobacterium aviumcomplex	300 mg rifabutin/nap	1000 mg clarithromycin/nap;

		1200 mg azithromycin/hét
Candida sp.	200 mg ketoconazole/nap	100-200 mg fl uconazole/nap
Cryptococcus neoformans	100-200 mg fluconazole/nap	200 mg itraconazole/nap
Cytomegalovírus	900 mg oralis valganciclovir/nap	5 mg/kg cidofovir kéthetente
Varicella-zoster vírus	Varicella-zoster immunglobulin (VZIG) 6,25 ml im.	nincs
Hepatitis B vírus	Hepatitis B elleni vakcina 3 dózisa	nincs
Hepatitis A vírus	Hepatitis A elleni vakcina 2 dózisa	
Influenza vírus	Inaktivált trivalens influenza vakcina 0,5 ml im.	75 mg oseltamivir/nap v. zanamivir inhalálva

2. táblázat. Opportunista infekciók szekunder kemoprofilaxisa HIV fertőzötteknél

Pathogén	**Első választandó szer**	**Alternativ kezelés**
Pneumocystisjirovecii	TMP/SMX; dapsone	300 mg pentamidine inhalálva v. infúzióban havonta
Toxoplasma gondii	4 g sulfadiazine+	900 mg clindamycin +
	50-75 mg pyrimethamine/nap	50-75 mg pyrimethamin/nap
Mycobacterium avium complex	1000 mg clarithromycin + 15 mg/kg ethambutol + 100 mg clofazimine + 300 mg rifabutin + 500 mg ciprofl oxacin/nap	500 mg azithromycin + 15 mg/kg ethambutol + 100 mg clofazimine + 300 mg rifabutin + 500 mg ciprofl oxacin/nap
Cytomegalovírus	5 mg/kg ganciclovir iv. a hét öt napján;	6 g foscarnet/nap v. 330 ug fomivirsen intravitr. v. 5 mg/kg cidofovir kéthetente
	900 mg valganciclovir/nap per os	
Cryptococcus neoformans	2-400 mg fluconazole/nap	200 mg itraconazole/nap; 1 mg/kg amphotericin B iv. 1-3× hetente
Salmonella sp.	500-1000 mg ciprofl oxacin/nap	más érzékenység alapján kiválasztott antibiotikum
Herpes simplex vírus	600-800 mg acyclovir/nap	1000 mg valacyclovir/nap; 500 mg famciclovir/nap
Candidiasis	100-200 mg fluconazole/nap	200 mg itraconazole/nap

A profilaxis abbahagyása

Korábban az ajánlások a primer vagy szekunder kemoprofilaxis élethosszig tartó alkalmazását tartalmazták, de újabban a korszerű, hatékony antiretroviralis kezelés birtokában világossá vált, hogy a profilaxis bizonyos esetekben biztonságosan megszakítható. Napjainkban a legtöbb tapasztalat a P. jiroveci pneumonia és M. avium complex elleni primer és CMV-retinitis elleni szekunder kemoprofilaxist illetően gyűlt össze.

Amennyiben három-hat hónapon keresztül a korszerű, kombinált antiretroviralis kezelésben részesülő személy CD4+ limfocitaszáma 200/mm^3 felett van, a primer pneumocystis elleni profilaxis biztonsággal megszakítható. Általában ugyanez vonatkozik a toxoplasmosis elleni primer profilaxisra is.

A Mycobacterium avium elleni primer kemoprofilaxis szintén abbahagyható, amennyiben a CD4+ limfocitaszám tartósan 100//mm^3 fölé emelkedik.

A szekunder kemoprofilaxis tekintetében nem egyöntetűek a vélemények, a cerebralis toxoplasmosis, a CMV retinitis, a cryptococcus meningitis és a disszeminált histoplasmosis esetében nincsenek egyértelmű adatok a profilaxis biztonságos felfüggesztését illetően. A P. jiroveci elleni profilaxis biztonsággal abbahagyható 200//mm^3 CD4+ sejtszám felett: egy európai vizsgálat adatai szerint 236 betegéves követés alatt egyetlen esetet sem észleltek.

A HAART-os betegek abbahagyhatják a profilaxist, ha a CD4+ szám 100-150//mm^3 felett van három-hat hónapig, a léziók nem veszélyeztetik a látást és a beteg szorosan kontrollálható szemész szakorvossal. Hasonló szabályok vonatkoznak az extraocularis megbetegedésekre is, csak itt az esetek száma igen alacsony. Amennyiben megszakítjuk a primer vagy szekunder profilaxist, az újrakezdést érdemes meggondolni 10-20 000//mm^3 víruskópia felett.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Benson AC, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK: Treating opportunistic injfections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America, 2004, 1-135.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006.55(no RR-11),1-100.
3. 2002 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002 Jun 14.51(RR-08),1-46
4. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, MMWR 2009 (58), RR04: 1-198.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
a családon belüli betegséghalmozódásról (a familiáris megbetegedések genetikai hátterének felderítésére)
(1. módosított változat)

Készítette: a Klinikai Genetikai Szakmai Kollégium

Bevezetés

A jelen ajánlás a 2005-ben készített változat alapján és a XXI/2008. számú "A humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól" c. törvény (továbbiakban: genetikai törvény) előírásai és a mellékletben felsorolt nemzetközi ajánlások alapján készült.
A protokoll célja: a genetikai vizsgálatok (tesztek) és a genetikai tanácsadás minőségének biztosítása, és folyamatos javítása familiáris megbetegedésekben és a genetikai kockázattal foglalkozó egészségügyi szolgáltatásokban.

I. Alapvető megfontolások

1. Alkalmazási terület
Ez a szakmai irányelv minden olyan betegségre irányul, amely családon belül halmozódik. Noha a családi halmozódás típusosan az egygénes, mendelien öröklődő betegségcsoportra jellemző, jelen ajánlás a felnőttkori ún. poligénes vagy multifaktoriális kóreredetű betegségekre (cardiovascularis rendszer betegségei, daganatos betegségek, diabetes, obesitas, pszichózisok, reumatológiai betegségek, asthma, stb.), ill. bármilyen, egyébként még ismeretlen eredetű kórképre vonatkozik, ha az elsőfokú rokonokban legalább két, másod-harmadfokú rokonokban legalább három tag érintett. Sporadikusan előforduló esetek (pl. családban izoláltan észlelt multifaktoriális kóreredetű betegség) nem sorolhatók ide, mivel a genetikai faktorok e betegségekben játszott szerepének tisztázása még kutatási fázisban van, s a genetikai/genomikai vizsgálatoknak diagnosztikus jelentőségük egyelőre még nincs.

2. Az alkalmazás feltételei
Az ajánlás megismertetése mindazokkal, akik számára az ajánlás készült. Így
– bármilyen diszciplínához tartozó orvosokkal, akik orvosi tevékenységük során családi halmozódással kerülhetnek szembe,
– genetikusokkal, akik a klinikai diagnózis ismeretében családon belüli betegséghalmozódás esetén genetikai tanácsadásban részesítik a tanácsot kérő beteget vagy családtagját, ill. számukra genetikai diagnosztikai vizsgálatokat kezdeményeznek,
– szakorvosokkal, akiknek feladata a halmozott előfordulást mutató családok tagjainak egységes szempontok szerinti kivizsgálása,
– minden olyan klinikussal, genetikussal vagy laboratóriumi szakemberrel, akik a gyakori komplex betegségek genetikai hátterének vizsgálatára genomikai kutatást folytatnak.
Az ajánlást mindazon döntéshozóknak is ismerni kell, akik hatáskörükbe tartozóan biztosítani tudják az ajánlás bevezetésének további alapfeltételeit. Ezen további feltételek:
– a laboratóriumi háttér, az infrastruktúra biztosítása,
– a személyi feltételek biztosítása:

= új típusú interdiszciplináris szakemberképzés a genetikai/genomikai medicina új lehetőségeinek kihasználására, utánpótlás biztosítása (klinikai genetikus orvos, humángenetikus biológus, genetikai tanácsadó)
– a személyi és a működési költségek biztosítása,

3. Genetikai háttér, fogalmi meghatározások, definíció
A betegségek családi halmozódását genetikai, környezeti, valamint együttes genetikai + környezeti tényezők okozhatják. A familiáris megbetegedések két csoportba oszthatók:
1. Egygénes (monolókuszos) betegségek. Többnyire ritkán előforduló megbetegedések, kialakulásuk háttérben meghatározó az öröklött genetikai változás (nagy áthatolóképességű mutációk). Megjelenésük a családban a mendeli törvényeket követi.
2. Ún. multifaktoriálisan öröklődő, poligénesen meghatározott gyakori komplex betegségek. A leggyakoribb előfordulású betegségek tartoznak ide (daganatos betegségek, szív- érrendszeri betegségek, cukorbetegség, asztma stb.) Ezekben a genetikai anyag öröklött megváltozása rendszerint nem veleszületett betegséghez, hanem a betegségre hajlamosító állapot kialakulásához vezet. A betegség megjelenéséhez további genetikai és környezeti provokáló és kiváltó tényezők is szükségesek. A betegségek hátterében a felelős gének (kis, vagy mérsékelt áthatolóképességű) hajlamosító genetikai variánsai (polimorfizmusai) állnak. A családon belüli halmozódás többnyire nem követi a mendeli törvényeket.
A két csoport nem választható el élesen a ritka előfordulású daganatszindrómák (a daganatos megbetegedések 1-5%-a) esetében. Ezekben a betegség családi ismétlődése követi a mendeli szabályokat, ami arra utal, hogy itt is egyetlen nagy áthatolóképességű öröklött genetikai variáns (mutáció) áll a megbetegedések hátterében. A genetikai anyag öröklött megváltozása azonban nem vele született betegséghez, hanem daganatos megbetegedésre hajlamosító állapot kialakulásához vezet, és további genetikai és/vagy környezeti tényezők befolyásolhatják a betegség megjelenését.
A jelen ajánlás elsősorban olyan familiáris betegségek genetikai hátterének feltárására vonatkozik, amelyek esetében a genetikai eltérések súlyos állapotra hajlamosítanak és a genetikai szolgáltatás klinikai hasznossága (diagnózis/terápia/prevenció/prognózis vonatkozásában) egyértelműen igazolt.

4. Általános jellemzők
Mivel a gyakori komplex familiáris betegségek fogalomkörébe sorolt kórállapotok szinte minden diszciplína területén jelentkezhetnek, a tünettani jellemzés ebben az ajánlásban értelmezhetetlen. Az ebbe a csoportba tartozás és így ezen ajánlás alkalmazásának igénye akkor merül fel, ha egy bizonyos kórállapot az elsőfokú rokonok közül legalább két személyt, a másod-harmadfokú rokonok közt legalább 3 tagot érint. Ilyen halmozódás lehet egygénes, nagy áthatolóképességű mutáció, többgénes mérsékelt vagy kis áthatolóképességű mutáció következménye és természetesen a környezeti hatások is hozzájárulhatnak a betegség családi halmozódásához. Ezért fontos, hogy a genetikai kivizsgálásnak ebben a fázisában igen alapos, kiterjedt klinikai elemzésre kerüljön sor (fenotípus vizsgálat, ill. minden, a hagyományos medicina eszköztárába tartozó eszközzel végzett vizsgálat), majd ezt követően, a pontos klinikai, patológiai diagnózis ismeretében részletes szakirodalmi és szindróma elemzés történjen (szakkönyvi, ill. internetes kutatás) a monogénes betegségek megerősítésére, vagy kizárására. Ha ugyanis az előbbi igazolódna, akkor az adott mutáció identifikálására (vagy legalább a genetikai kockázat felbecsülésére) kell törekedni, ha viszont a monogénes, mendelien öröklődő betegségvariáns kizárható, akkor a poligénes meghatározottság vizsgálata (polimorfizmusok identifikálása), pontosabban az ilyen irányú kutatómunkához tartozó vizsgálatok elindítása a feladat.
Az öröklődés módjáról és a probanda/probandus kockázatáról a családfa segítségével tájékozódhatunk.
A családon belüli betegséghalmozódás genetikai hátterének kivizsgálásához az anamnézis kiemelt szempontjai tehát
– a családfa készítése (gyakori komplex betegségben a familiaritás többnyire nem követi a mendeli szabályokat, azonban a vérrokonok körében ugyanannak a betegségnek az előfordulása nagyobb, mint az átlagpopulációban),
– minden orvosi dokumentáció beszerzése, ami a családtagok betegségére, társult tüneteire vonatkozik,
– rögzítendő a beteg családtagok életkora a megbetegedés kezdetekor,
– szindróma-elemzés

II. Genetikai szolgáltatások familiáris megbetegedésekben

1. Az interdiszciplináris együttműködések területei
Familiáris megbetegedésekben genetikai szolgáltatások az egészségügyi szakemberek széleskörű interdiszciplináris együttműködése és konzultációja mellett nyújtható az alábbi területeken:
– a genetikai vizsgálatok kezdeményezése,
– diagnózis,
– lehetőségek ismertetése a tesztek/követéses gondozás/megelőzés ill. korai diagnózis vonatkozásában,
– tanácsadás a határozathozatal megkönnyítésére,
– támogatás a határozathozatal után,
– genetikai tesztek kivitelezése,
– a teszt utáni tanácsadás.
Az ajánlás kiemelten tárgyalja a genetikai tanácsadásokat és a genetikai vizsgálatokat (teszteket).

1.1. Genetikai tanácsadás családon belüli betegséghalmozódás esetén
A genetikai tanácsadás lényegében kommunikációs folyamat, amely a családban (esetleg) előforduló genetikai rendellenesség jelenlétével és azzal kapcsolatban fennálló kockázattal foglalkozik (lásd: genetikai törvény).
A genetikai központok által biztosított tanácsadás során megfelelően képzett/megfelelő tapasztalattal rendelkező egészségügyi szakember(ek) tájékoztatást ad(nak) az érintett személynek, vagy családnak a betegség esetleges kockázatairól, a kockázat-

meghatározás lehetőségeiről, a genetikai vizsgálatok (tesztek) előnyeiről, korlátairól, a genetikai vizsgálatok eredményeinek lehetséges következményeiről, segíti(k) a betegség természetének megértését, a genetikai vizsgálatokkal kapcsolatos döntések meghozatalát.
Konkrétan az alábbi témák említhetők:
– a genetikai rendellenesség és orvosi következményeinek megértése,
– annak érzékeltetése, hogy az öröklődés milyen szerepet játszik a rendellenesség családi előfordulásában és az egyes családtagok kockázatában,
– a kockázat-meghatározás lehetőségeinek ismertetése (empirikus számítások, laboratóriumi tesztek),
– a genetikai információ és a szóba kerülő genetikai szolgáltatás hasznossága érthető legyen a tanácsot kérő személy részére (egészség elősegítése, pszichológiai teher csökkentése, egyéni felügyelet javítása),
– segítse az érintetteket a lehetséges kockázatuknak megfelelő elhatározások meghozatalában a további teendőket illetően,
– a tanácsadó segítse az érintett családokat, személyeket, hogy hozzáférjenek a megfelelő genetikai és nem genetikai egészségügyi szolgáltatásokhoz, illetve a követéses gondozáshoz.

1.2. Genetikai vizsgáló módszerek
Genetikai tanácsadások keretében, interdiszciplináris szakmai munkacsoport által végzett tevékenységről van szó, amelynek csupán egyik eleme a laboratóriumi (molekuláris genetikai, citogenetikai, vagy biokémiai genetikai) vizsgálat.
A jelen ajánlás elsősorban a molekuláris genetikai vizsgálatokkal foglalkozik.

2. Molekuláris genetikai tesztek
A (molekuláris) genetikai teszt a genetikai állomány elemzését jelenti, és az adott betegségért, betegséghajlamért felelős örökölhető megváltozás kimutatására irányul. A genetikai törvény értelmezésében genetikai tesztek " diagnosztikus, preszimptómás, prediktív vizsgálatok, heterozigóta, prenatális, preimplantációs, farmakogenetikai laboratóriumi vizsgálatok, amelyek olyan csírasejt eredetű DNS-, ill. kromoszómavariánsok, RNS, valamint ezek specifikus fehérjetermékeinek kimutatására irányulnak, amelyek az ember egészségét károsan befolyásoló hatásokkal társulnak vagy azokat előre jelzik". A molekuláris genetikai teszt eredményeként 1. az örökletes betegség specifikus diagnózisa állapítható meg a betegség tüneteit mutató egyénben (mutáció azonosítása), vagy 2. a jövőbeni megbetegedés kockázata mutatható ki a megbetegedés tüneteit még nem mutató egyénben (a családban ismert mutáció jelenlétéből a kockázat 100% vagy igen magas: preszimptómás teszt, a kockázat az átlagoshoz képest emelkedett, fokozott genetikai hajlam-ra utal : prediktív teszt).
1. A diagnosztikai teszt révén a betegség tüneteit már hordozó személyben egy adott genetikai állapot megerősítése, vagy kizárása történik. A diagnosztikai tesztelés többnyire csak abban tér el más diagnosztikai célú vizsgálatoktól, hogy együtt járhat a vérszerinti családtagok bevonásával, vagy specifikus alkalmazásokkal (pl. molekuláris onkogenetikai tesztek) esetében. Fontos kiemelni, hogy minden humángenetikai vizsgálat esetében a mintavétel előtt szükség van genetikai tanácsadás keretében a beteg szabad elhatározásából tett, tájékoztatáson alapuló, írásban rögzített beleegyezésére. A teszt előtt tájékoztatni kell a beteget arról, hogy mire szolgál a teszt, mit jelent a vizsgálandó személyre és a családjára nézve. A teszt eredményét genetikai tanácsadás keretében kell a beteg tudomására hozni, rámutatva a családtagokra vonatkozó kockázatra is.
2. A preszimptómás teszt egészséges, de egy a későbbi életkorban kialakuló betegségre nézve nagy kockázatban lévő egyenes ági családtag genetikai vizsgálatát jelenti (példaként a Huntington chorea, a Familiaris Adenomatosus Polyposis (FAP) talaján kialakuló örökletes colorectalis carcinoma, az Alzheimer-kór bizonyos formái, vagy a familiáris örökletes parjzsmirigyrákok említhetők).. A családban öröklődő mutáció a betegség kialakulásához vezet, vagy jelentősen megnöveli annak kockázatát (pl. nagykockázatú familiáris megbetegedések, közel teljes áthatoló képességű/penetranciájú mutációk). A "preszimptómás tesztelés" kapcsán egyértelmű elvárás a tesztelés előtti és utáni genetikai tanácsadás felajánlása, még abban az esetben is, ha a család már korábban részesült tanácsadásban. Pszichoszociális értékelésre és támogatásra is szükség lehet.
3. Prediktív teszt, a genetikai hajlam vizsgálata ("susceptibility testing", vagy "risk profiling") egyetlen vagy akár több genetikai marker egyidejű vizsgálata abból a célból, hogy egy egészséges személy fokozott (vagy csökkent) kockázatát/fogékonyságát egy multifaktoriális állapot iránt felmérje. A komplex etiológiájú betegségek vonatkozásában végzett kockázati profil-vizsgálat klinikai validitását és hasznosságát a klinikai felhasználás előtt bizonyítani kell! Miután igazolást nyert, hogy a teszt képes egy adott súlyos állapotra hajlamosító relatíve nagy kockázat kimutatására, ezáltal jelentős lehetőséget kínálva a kockázat felmérésére, a kezelésre vagy a betegség prevenciójára az érintett személyben vagy a közeli egyenes ági hozzátartozóiban, a teszt elvégzése előtt és után is genetikai tanácsadás szükséges.
4. A farmakogenetikai és farnakogenomikai tesztek a káros mellékhatások kialakulásáért, a gyógyszerkezelések eltérő hatékonyságáért felelős genotípusok meghatározását célozzák meg, ennek megfelelően a teszt eredményét a vizsgált személy gyógyszeres kezelésének megválasztásában lehet felhasználni. A farmakogenetika a klinikai gyakorlatban egyre szélesebb körben kerül alkalmazásra, s a gyorsan fejlődő terület fokozott figyelmet igényel.. A további farmakogenetikai kutatásoktól az várható, hogy az orvos "személyre szabottan" választhatja meg pácienseinek a megfelelő és hatékony gyógyszert. A teszt előtti és utáni genetikai tanácsadás során tekintettel kell lenni arra, hogy a teszt eredményének terápiás vonzata van, ennek megfelelően a "nem tudás joga" például árnyaltan értelmezendő.
5. Hordozói státusz vizsgálata ("carrier" teszt) valamennyi molekuláris genetikai teszt arra irányul, hogy kimutassa adott genetikai rendellenesség (mutáció) jelenlétét vagy hiányát egy adott személyben és családjában. Itt "carrier" tesztelés alatt olyan génmutáció kimutatását értjük, amely csak alig, vagy egyáltalán nincs hatással a hordozó személy egészségi állapotára. Ellenben nagy kockázatot jelenthet abban az esetben, ha az egyik szülőtől öröklődik az utódokba (pl. X-hez kötött öröklődés autoszomális premutáció, és kromoszóma transzlokáció esetében), vagy abban az esetben, ha ugyanaz a mutáció, ill. ugyanazon gén eltérő mutációja kombinálódik a másik szülőtől (autoszomális recesszív öröklődés). A teszt előtt és után is biztosítani kell a genetikai tanácsadást!

6. Prenatalis teszt, olyan, a terhesség alatt végzett genetikai vizsgálat, amely a magzatban bizonyos állapotokra nézve fokozott kockázatot jelentő mutáció, kapcsolt haplotípus, vagy kromoszóma változás kimutatására irányul. A teszt előtt és után is biztosítani kell a genetikai tanácsadást a leendő szülők részére.
7. Preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) során a szervezeten kívül elvégzett mesterséges megtermékenyítéssel létrehozott ("előébrények" preembriók) egy-két sejtjében elemzik a családban már ismert kockázati tényezőket (mutációkat, kapcsolt haplotípusokat, kromoszóma rendellenességeket), amelyek öröklése a születendő gyermek számára fokozott kockázati tényezőt jelentene. A PGD lehetővé teszi a genetikai rendellenességet nem tartalmazó preembriók azonosítását és visszaültetését az anyaméhbe. A leendő szülőknek a teszt előtt és után is biztosítani kell a genetikai tanácsadást! Különbséget kell tennünk a PGD és a PGS (preimplantációs genetikai szűrés) kapcsán adandó genetikai tanácsadások között. A PGS az infertilitási kezelések eredményességét kívánja javítani olyan pároknál, akik családjában nem ismert genetikai kockázat. (A PGS egyelőre rutin eljárásként a hazai szabályok szerint nem ajánlott.)

3. Géntesztek az onkológiai gyakorlatban
A molekuláris onkogenetika/onkogenomika kialakulásának majd robbanásszerű fejlődésének köszönhetően az onkológiai gyakorlat gyökeres átalakulásának vagyunk tanúi. Ezért röviden bár, de külön is tárgyaljuk a familiáris halmozódást mutató örökletes daganatok genetikai hátterének feltárását.
3.1 Molekuláris géntesztek gyakorlati alkalmazása daganathalmozódást mutató családokban
A molekuláris genetikai vizsgálatok (géntesztek) gyakorlati alkalmazásának szakmai feltétele, hogy az egy gén által meghatározott, mendeli szabályok szerint öröklődő, mutáció azonosításával a diagnosztizálható betegség kialakulása megelőzhető/késleltethető, vagy legalább – a korai diagnosztizálás lehetőségével – a halálozás kockázata csökkenthető legyen. Ennek a feltételnek ma még csak néhány ritkább betegségben tudunk maradéktalanul megfelelni. (Ilyen pl. a daganatok kialakulásához vezető állapotok, illetve gének közül a familiáris adenomatosus polyposis (FAP) APC mutációja, a multiplex endocrin neoplasia 2-es típusának (MEN2A) RET-mutációja, a retinoblastoma RB1 mutációja, vagy a herediter papillaris vese-carcinoma MET-mutációja.)
A klinikai hasznosság elve ma már néhány tucat daganatszindróma, ill. hajlamosító génjeinek elemzése kapcsán érvényesül, és a rákhajlam vizsgálata familiáris daganatos megbetegedésekben a klinikai gyakorlat része. Az ismertebb daganatszindrómákat az 1. sz. táblázat ismerteti. (Gyakorlati alkalmazásként a gyakori daganatok közül példaként az emlőrák mellett, a vastagbélrák és a melanoma nagy kockázatú családjai és fiatalkorú esetei sorolhatók ide.)
3.2 Rákhajlam klinikai genetikai vizsgálata többlépcsős folyamat. A vizsgálat a családi és a kórelőzményen alapuló gondos betegkiválasztással kezdődik. Nemzetközi szakmai ajánlások szerint molekuláris rákgenetikai teszt csak a daganatos betegségek családi halmozódása és a családban igen fiatal korban jelentkező daganatos betegség esetén ajánlható fel. A jelöltek a vizsgálat megkezdése (mintavétel) előtt és a teszt után is felvilágosítást és tanácsadást igényelnek annak érdekében, hogy döntésüket kellő információk birtokában hozhassák meg. Az öröklött rákhajlam molekuláris diagnózisa ma még csak a nagy penetranciájú (nagy áthatolóképességű), magas rákkockázatot közvetítő öröklött mutációk kimutatását jelenti. A genetikai tanácsadás több szakma képviselőiből álló munkacsoport feladata, a laboratóriumi vizsgálat ennek csak egyik eleme. A vizsgálat eredménye akár pozitív, akár negatív, akár bizonytalan, a genetikai vizsgálatot követő gondozást mindig az adott egyénre kell tervezni.

4. A géntesztek gyakorlati alkalmazásának korlátai gyakori komplex betegségekben
4.1. A kockázat pontos meghatározását a sokténezős etiológia nagymértékben megnehezíti (és a génenként több száz bizonytalan hatású szekvenciaváltozás kóroki szerepének meghatározása ma még intenzív kutatások tárgya).
4.2. További problémát jelent, hogy a jelenleg rendelkezésre álló betegségmegelőzési beavatkozások hatékonyságáról kevés tapasztalattal rendelkezünk.
4.3. Nem hagyhatók figyelmen kívül a pszichikai hatások, amelyek a genetikai tesztekkel kapcsolatban óhatatlanul felmerülnek.

5. A génteszt gyakorlati kivitelezése
A szakma és a döntéshozók közös felelőssége, hogy minden molekuláris genetikai teszt szakmailag szigorúan ellenőrzött feltételek mellett, akkreditált vizsgáló laboratóriumokban kerüljön alkalmazásra a nemzetközi ajánlásoknak és a hazai genetikai törvénynek megfelelő etikai normák betartásával (genetikai tanácsadás a teszt előtt és után, az érintett egyén tájékoztatásán alapuló beleegyező nyilatkozata, az adatok, minták titkos kezelésének garantálása).

6. Genetikai vizsgálatok, géntesztek kezdeményezése
Az elvégzendő mutációanalízis indikálása, a genetikai teszt kiválasztása klinikai genetikában jártas szakember feladata. Minden ilyen irányú vizsgálatkérés, biológiai anyagminta vétele előtt elengedhetetlen a genetikai szakemberrel történő konzílium a mintavétel előtti genetikai tanácsadásnak, a helyes mintavétel módjának, a vizsgálatba bevonandó családtagok körének, a minta tárolási módjának megbeszélésére!
A gyakorló orvosok számára létfontosságú a genetikai központok munkatársaival kialakított munkakapcsolat, elsősorban a genetikai tanácsadáson elhangzottak, a gyorsan fejlődő molekuláris genetikai ismeretek, a genetikai hajlam, genetikai kockázat értelmezésében nyújtott segítség érdekében.

III. Egyéb vonatkozások

1. Jogszabály

A 2008. évi XXI/2008. számú "A humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól" c. törvény.
Council of Europe: Article 12 of the European Convention on Human Rights and Biomedicine
Web address:
http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/ListeTraites.asp?MA=9&CM=7&CL=ENG

2. Irányelvek, ajánlások a genetikai tanácsadással, genetikai tesztekkel kapcsolatban
NEMZETKöZI INTéZMéNYEK:
UNESCO: Report on Genetic Screening and Testing by David Shapiro, 1994
Web address:
http://portal.unesco.org/shs/en/file_download.php/bf5fa8468519b693df4bcd609c03b384GenetictestingCIB2_en.pdf
UNESCO: International Declaration on Human Genetic Data. 2004
http://www.unesco.org/shs/ethics
WHO: Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services, WHO Human Genetics Programme, 1998
Web address: http://www.who.int/genomics/publications/en/ethicalguidelines1998.pdf
OECD Programme on Biotechnology: Genetic Testing – guidelines for millennium
Web address: http://213.253.134.29/oecd/pdfs/browseit/9300051E.PDF

Európai intézmények:
Council of Europe: Recommendation No. R(92) 3 of the Committee of Ministers to Member States on Genetic Testing and Screening for Health Care Purposes, 1992
Web address:
http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/Health/Recommendations/Rec(1992)03.asp#TopOfPage
European Commission: 25 recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing by an expert group of European Commission, 2004
Web address:
http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf
European Commission European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE): Opinion No 6 Ethical Aspects of Prenatal Diagnosis, 1999
Web address: http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/gaieb/en/opinion6.pdf

Nemzetközi szakmai szervezetek:
World Medical Association: Statement on genetic counselling and genetic engineering, 1987
Web address: http://www.wma.net/e/policy/c15.htm
World Medical Association: Declaration of the human genome project, 1992
Web address: http://www.wma.net/e/policy/g6.htm
Human Genome Organisation: Statement on the Principled Conduct of Genetics Research. HUGO ethical, legal, and social issues committee report to HUGO Council, 1996
Web address: http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): Recommendations on Ethical Issues in Obstetrics and Gynecology by the FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health, 2003
Web address: http://www.figo.org/content/PDF/ethics-guidelines-text 03.pdf

Európai szakmai szervezetek:
European Society of Human Genetics (ESHG): Provision of genetic services in Europe: current practices and issues policy, 2003
Web address: http://www.eshg.org/PPPC.htm
The European Association for Bioindustries (EuropaBio): Human Medical Genetic Testing. A EuropaBio Position Paper, 2004
Web address: http://www.europabio.org/articles/article_317_EN.doc
EURORDIS – European Organisation for Rare Diseases: Guidelines for organisations providing information on rare diseases, 2004
Web address: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/pard3_guidelines_leaflet.pdf

Szakmai szervezetek más kontinensekről:
American Society of Human Genetics (ASHG): Paper on Professional Disclosure of Familial Genetic Information, 1998
Web address: http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/pubs/policy/pol-29.htm
National Society of Genetic Counselors (USA): Code of Ethics
Web address: http://www.nsgc.org/about/code_of_ethics.asp
National Society of Genetic Counselors: Genetic cancer risk assessment and counseling: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2004
Web address: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=5274&nbr=3601
Society of Surgical Oncology: Statement on Genetic Testing for Cancer Susceptibility, 1999
Web address: http://www.annalssurgicaloncology.org/cgi/reprint/6/5/507
American Society of Clinical Oncology: Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility, 2003

Web address: http://www.jco.org/cgi/content/abstract/JCO.2003.03.189v1?ck=nck
Human Genetic Society of Australasia (HGSA): Guidelines for the practice of genetic counselling, 1999
Web address: http://www.hgsa.com.au/
Human Genetic Society of Australasia (HGSA): DNA Presymptomatic and predictive testing for genetic disorders, 2002
Web address:
Human Genetic Society of Australasia (HGSA): Child testing policy
Web address: http://www.hgsa.com.au/

3. További kapcsolódó internetes oldalak
National Center for Biotechnology Information: www.ncbi.nlm.nih.gov
GDB: the Human Genome Database: www.gdb.org
EuroGenetest Network of Excellence: www.eurogentest.org

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

1. táblázat: Daganatra hajlamosító gének, daganatszindrómák
Forrás: Oláh Edit: "Örökletes rákok" (In: A belgyógyászat alapjai, Ed. Tulassay Zs., Medicina Kiadó Bp, p1659-63, 2007)

Gén	Szindróma	Jellegzetes daganatok
APC	Familiaris adenomatosus polyposis (FAP), és variánsai (Gardner, Turcot, enyhített FAP)	vastagbél, pajzsmirigy, gyomor, vékonybél
ATM	Ataxia-telangiectasia	leukaemia, lymphoma, emlő, bőr
AXIN2	Enyhített polyposis	Vastagbél
BHD	Birt-Hogg-Dube	vese, szőrtüsző
BLM	Bloom	leukaemia, lymphoma, bőr
BMPR1A	Juvenilis polyposis	gastrointestinalis
BRCA1, 2	Örökletes emlőrák	emlőrák, petefészekrák
CDH1 (E-kadherin)	Familiaris gyomorrák	gyomor
CDK4	Örökletes melanoma	melanoma
CDKN2 ($p16^{INK4A}$, $p14^{ARF}$)	Örökletes melanoma	melanoma, hasnyálmirigy
CYLD	Familiaris cylindromatosis	pylotrichoma
EXT1, 2, 3	Multiplex exostosis	csont (porcsarcoma)
FANCA, C,D,E,F,G	Fanconi anaemia	leukaemia (AML)
FH	Örökletes leiomyomatosis	leiomyoma
GPC3	Simpson-Golabi-Behmel	embrionalis
HRPT2	Hyperparathyrodismus, Mandibula-tumor syndroma	parathyroid, állkapocs fibroma
KIT	Familiaris gastrointestinalis stroma tumor (GIST)	GIST
MEN1	Multiplex endocrin neoplasia 1	mellékpajzsmirigy, agyalapi mirigy, hasnyálmirigy (szigetsejt)
MET	Örökletes papillaris veserák	vese
MSH2, 6 MLH1, PMS1, 2	Örökletes nem polyposus colorectalis carcinoma (HNPCC)	vastagbél, méh (endometrium)
MUTYH	legtöbbször MYH-el társuló enyhített polyposis	vastagbél
NBS1	Nijmegen kromoszóma törékenységi syndroma	lymphoma, agy
NF1	Neurofibromatosis-1 (von Recklingshausen)	neurofibroma
NF2	Neurofibromatosis-2	meningeoma, acusticus neurinoma
P57 (KIP2)	Beckwith-Wiedemann	Wilms tumor, hepatoblastoma, mellékvese-kéregrák
PDGFRA	Familiaris GIST	GIST
PRKAR1A	Carney complex	szív és egyéb myxoma, endocrin tumorok,

		melanoticus schwannoma
PTCH	Gorlin	bőr (basalis sejtek), medulloblastoma
PTEN (MMAC1)	Cowden Bannayan-Riley-Ruvalcaba	hamartoma,emlő, pajzsmirigy,glioma, méh gastrointestinalis, emlő, pajzsmirigy, lipoma, hemangioma
RB1	Örökletes retinoblastoma	retinoblastoma (osteosarcoma)
RET	Multiplex endocrin neoplasia 2	pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy
REQL4	Rothmund-Thomson	osteosarcoma, bőr
SDHD	Familiaris paraganglioma	paraganglioma, phaeochromocytoma
SMAD4 (DPC4, MADH4)	Juvenilis polyposis (JPS)	gastrointestinalis daganatok
STK11 (LKB1)	Peutz-Jeghers (PJS)	vékonybél, petefészek, hasnyálmirigy, emlő, méh, here
SUFU	Medulloblastoma hajlam	bőr, medulloblastoma
TP53	Li-Fraumeni	különféle sarcoma, agy, leukaemia, adrenocorticalis, emlő
TSC1, 2	Sclerosis tuberosa	hamartoma, vese
VHL	von Hippel-Lindau	vese, phaeochromocytoma, haemangioblastoma, retina angioma
WRN	Werner	csont, agy (meningeoma), pajzsmirigy
WT1	Familiaris Wilms	Wilms tumor
XPA, B, C, D, E, F, G	Xeroderma pigmentosum	melanoma, basalis sejt carcinoma

Lezárva: 2009. október 20-án

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
a Down-kór prenatális szűréséről és diagnosztikájáról
(1. módosított változat)

Készítette: a Klinikai Genetikai Szakmai Kollégium,
egyeztetve a Szülészeti-Nőgyógyászati Szakmai kollégiummal

I. Alapvető megfontolások

1. Protokoll alkalmazási területe
A Down-kór méhen belüli szűrése és diagnosztikája Magyarországon.

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele
– a protokoll megismertetése a Down szűrést irányító országos szakemberekkel, valamint a szűrést végző szülészekkel, genetikai tanácsadókkal, magzati ultrahang diagnosztikával foglalkozó, valamint kémiai laboratóriumi szakemberekkel;
– a szűrés feltételeinek országos szinten való biztosítása, vagyis a genetikai tanácsadó hálózat, az ultrahangvizsgálatok, biokémiai szűrési markerek, a diagnosztikus eljárásokhoz szükséges magzati mintavétel, ill. a cytogenetikai vizsgálatok maradéktalan vállalására alkalmas háttér megteremtése;
– személyi feltételek biztosítása (szakemberképzés, utánpótlás biztosítás);
– a személyi és a működési költségek biztosítása.

3. Definíció
A Down-kór olyan kórkép, amelyben a 21-es kromoszómából eggyel több, összesen 3 kópia található a sejtekben (21-es triszómia), és súlyos mentális és fizikális károsodással jár. Down-kór alakul ki, amikor 21-es kromoszómából eggyel több, összesen 3 kópiája van az érintett egyénnek. A triszómia vonatkozhat a teljes 21-es kromoszómára vagy annak egy részére. A Down-kór hátterében talált cytogenetikai rendellenességek gyakoriság szerint a következők:
– meiotikus non-diszjunkció következménye, un. “tiszta triszómia” – 94 %
– transzlokációs triszómia (ez örökletes is lehet) – 3,3%
– mitótikus non-diszjunkció következtében létrejött mozaikosság – 2,4 %
– egyéb – 0,3%
A 21-triszómia prenatális kromoszómavizsgálattal diagnosztizálható, így a Down-kóros újszülött világrahozatala megelőzhető. A protokollban leírt eljárásrend arra szolgál, hogy a munka- és költségigényes invazív magzati kromoszómavizsgálat minél hatékonyabban, a fokozott kockázatú terhességekben kerüljön alkalmazásra.

4. Prevalencia, incidencia
A Down-kór a leggyakoribb emberi kromoszóma rendellenesség. Irodalmi adatok szerint a születéskori gyakorisága 1:750 (1,21‰). A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása, a VRONY szerint hazánkban a Down-kór előfordulási gyakorisága 1,64‰, beleértve a prenatalisan felismert eseteket is. A 21-es triszómia az anyai életkor előrehaladásával minden populációban növekszik. 35 év felett a növekedés exponenciális.

5. Általános jellemzők

5.1. A Down-kór postnatalis klinikai tünetei: az egyes tünetek a 21-es triszómiások nem mindegyikénél, csak bizonyos százalékánál mutathatók ki.
1. mentalis retardatio (100%),
2. lapos arc, orrcsont hypoplasia (90%),
3. gyengült Moro reflex (85%),
4. hypotonia (80%),
5. izületi hyperflexibilitás (80%),
6. vastagabb nyaki bőrredő (80%),
7. ferde vágású szemrés (80%),
8. medence dysplasia (70%),
9. kéz V. ujj középső perc hypoplasia (60%),
10. fülkagyló anomália (kisebb, rövidebb fül) (60%),
11. szívfejlődési rendellenesség (40-55%),
12. tenyér harántbarázda (45%),
13. bélatresia (35%).

A Down-kór súlyos következménye a tanulási nehézség, amely az esetek 20%-ában enyhe, 70 %-ban súlyos és 10%-ban pedig igen súlyos fokú. A Down-kórosok emiatt önálló életre nem képesek, egész életükben más emberek segítségére vannak utalva. Az IQ ritkán éri el az 55-60 %-ot. A tanulási nehézség súlyossági fokának megállapítására nincs prenatális teszt.
A Down-kórosoknál az Alzheimer-kór kifejlődésének esélye is fokozott. A kialakulás kockázata az életkorral nő: 50 éves Down-kórosok mintegy 11 %-a, 70 évesek 77%-a lesz Alzheimer-kóros.
A Down-kórosok 1%-ánál leukémia fejlődhet ki.

5.2. A Down-kór prenatális jegyei:
A Down-kórnak nemcsak az újszülött korban, hanem a méhen belüli élet folyamán is lehetnek morfológiai jegyei. E jegyek nagy része az újszülött- és csecsemőkorban felismerhető jelek korai manifesztációja, mint például a laza nyaki bőr (cutis laxa), az orrcsont hypoplasia, a vitium, a rövidebb csöves csontok, rövidebb fülkagyló, duodenum atresia, stb. Mindezek a jellegzetességek az esetek bizonyos százalékában ultrahang vizsgálat során a terhesség első felében is láthatók, segítve ezzel a Down-kóros magzatok bizonyos hányadának (kb. 30-80%) méhen belüli felismerését. Kimutatásuk nem jelent biztos diagnózist, csak a 21-es triszómia gyanúját ébreszthetik.

II. Diagnózis

6. A Down-kór prenatális felismerése
A 21-triszómia kimutatását szolgáló cytogenetikai vagy molekuláris genetikai vizsgálatokhoz chorionbiopszia, amniocentézis vagy chordocentézis útján nyerhető magzati szövet-, ill. sejt-minta, de ezek az eljárások a terhesség kimenetelét veszélyeztethetik, mivel kb. 1%-ban vetéléssel járhatnak. Emiatt nem ajánlhatók csak a kórképre fokozott kockázatú terheseknek. A jelenleg hatályos eü. rendelkezés az invazív eljárások lehetőségének ismertetését írja elő, mégpedig a 35. életévüket a szüléskor betöltő anyák számára (35 éves terhes alapkockázata 0,3 %). A vizsgálat 40 év feletti terhesek számára is csak lehetőségként ajánlható fel, amikor a kockázat már 1-4 %. Viszont a Down-kórosok kb. háromnegyede a 35 év alatti anyák terhességéből születik, az életkor alapján alacsony kockázatú terhességekből.

A Down-kór prenatális felismerésének menetét ezért két fő csoportra osztjuk (táblázat):
– nem-invazív, szűrő módszerek
– invazív, diagnosztikus módszerek

Táblázat

Prenatális genetikai eljárások a Down kór felismerésére

Nem-invazív eljárások (szűrés)	Invazív eljárások (diagnosztika)
	– mintavétel citogenetikai vizsgálat céljából – *mintavétel molekuláris genetikai vizsgálat: fluorescens PCR, kvantitatív valós idejű PCR, in situ hibridizáció* céljából
I. trimeszter: – Ultrahangszűrés: tarkóredő vastagság	I. trimeszter: Chorionbiopszia

– Anyai vér biokémiai markerei
(szabad ß-hCG, PAPP-A)

II. trimeszter
– Ultrahangszűrés:
– Anyai vér biokémiai markerei:
(AFP, szabad ß-hCG, E3, Inhibin-A)

II. trimeszter
Chorionbiopszia
Amniocentesis
Chordocentesis

* fluorescens PCR, a kvantitatív valós idejű PCR, és az in situ hibridizáció szűrővizsgálati értékkel bíró gyorstesztek.

6.1. Nem-invazív, szűrő eljárások
A szűrés lényege, hogy a terhesek közül azokat, akiknek a kockázata arra, hogy magzatuk 21-triszómiás, meghalad egy bizonyos küszöbértéket, hatékony módszerrel (szűrőtesztekkel) kiválogassuk. A szűrőmódszer annál hatékonyabb, minél kisebb a tévedés, vagyis az ál-pozitív és az ál-negatív arány.
Ál-pozitiv arány (vagy specificitás): a magas kockázatúnak vélt (szűréssel pozitív), de cytogenetikai vizsgálattal nem 21-triszómiásnak bizonyuló esetek száma az összes szűrt eseten belül.
Detekciós ráta (vagy szenzitivitás): a valósan pozitív tesztek gyakoriságát mutatja a kromoszómálisan igazolt (valósan pozitív és ál-negatív) 21-triszómiás magzatokhoz viszonyítva.
Bármely szűrő teszt eredménye magas kockázatúnak (“high risk”) számít, ha meghaladja a szűrőprogramban megadott beavatkozási küszöbértéket (“threshold” vagy “cut-off”), és alacsonynak (“low risk”), ha ezen érték alatt van. Hazánkban az 1:250-es cut-off érték az elfogadható beavatkozási szint, amely kockázat felett valamely invazív vizsgálat elvégzése szóba jön.
A szűrést végző laborok teljesítőképességének értékelése szempontjából minimum az ál-pozitív arányt és a detekciós rátát meg kell adni. Ezen adatok megadásához a labornak követni kell az eseteket, és rendszeres időközönként ellenőrizni kell: hány Down-kórt diagnosztizáltak és hányat nem.

6.1.1. A Down-kór szűrése ultrahangvizsgálattal:

6.1.1.1. Ultrahangszűrés az első trimeszterben:
A nuchalis oedema (“nuchal translucency”: NT), magyarul tarkótáji ödéma vagy a tarkóredő vastagságának növekedése kromoszóma rendellenességre, szívfejlődési rendellenességre, bizonyos genetikai szindrómákra hívhatja fel a figyelmet. A tarkóredő (NT) mérése a terhesség 11-13. hete között javasolt. Ekkor a magzat ülőmagassága 45-84 mm között van. 3 mm vagy annál vastagabb NT esetében a terhest a lehető legrövidebb időn belül prenatális genetikai központba kell irányítani. Hetekkel később már nincs lehetőség az ellenőrzésre! Magzati kromoszóma vizsgálat 3 mm-es tarkó oedemfelett ajánlott.

6.1.1.2. Ultrahangszűrés a második trimeszterben:
Magzati kromoszómavizsgálatot indokolnak önmagukban a következő ultrahang gyanújelek:
– nyaki redő megvastagodás (a második trimeszterben 5 mm felett)
– hygroma colli cysticum
– non-immun hydrops,
– szívfejlődési rendellenesség
– omphalokele,
– hernia diaphragmatica,
– duodenum-atresia,
– microcephalia,
– holoprosencephalia
– agyi ventriculomegalia
– fossa posterior cysta
– agy/arckoponya deformitás
– szem-, orr-, szájüregi rendellenességek
További ultrahang jelek közül kettő együttes megléte esetén indokolt a kromoszómavizsgálat:
– proporcionált intrauterin magzati retardatio,
– polyhydramnion/oligohydramnion,
– plexus chorioideus cysta
– hyperechogen csomó a szívkamrában
– pyelectasia,
– arteria umbilicalis singularis,
– hyperechogen belek,
– kéz-, ujjrendellenességek,
– rövid femur/humerus,stb.

6.1.2. A Down-kór szűrése az anyai szérum biokémai markereivel:

Biokémiai szűrés az első trimeszterben:
Az I. trimeszterben a PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A és a szabad béta hCG szintjének meghatározása ajánlott. A biokémiai teszt önmagában alacsony hatásfokú, kb. 55 %-os. A 11-13. heti NT értékkel együtt alkalmazva a szűrés szenzitivitása jelentősen emelkedik, megközelíti a 85%-ot.

Biokémiai szűrés a második trimeszterben:
Tripla teszt: a II. trimeszterben az alpha-fetoprotein (AFP), a human Chorialis Gonadotropin (hCG), a szabad oestriol (E3) együttes meghatározása képezi a teszt alapját. Ezek alapján számitandó ki a Down-kór kockázata.
Kvartett teszt során az AFP, a hCG, az E3 és az inhibin-A együttes meghatározására kerül sor, és ezek alapján számítandó ki a Down-kór kockázata.
A Down-kór biokémiai szűrése csak három szolgáltató: a szűrést kezdeményező intézmény, regisztrált genetikai tanácsadó, valamint prenatális citogenetikai vizsgálatot végezni és megfelelő kapacitással vállalni képes laboratórium közt létrejött előzetes egyeztetés és írásos megegyezés keretében vezethető be.
AFP meghatározás önmagában nem képezheti releváns kockázatbecslés alapját.

6.1.3. Kockázatszámítás:
A fenti markerek értékeinek számítógépes elemzése alapján (speciális, kockázatszámításra alkalmas software program: Európa szabvány CE standard) kapjuk meg a Down-kór aktuális kockázatát. Az anyai életkor képezi az alap vagy háttérkockázatot, amelyet több, az adott terhességre specifikus tényező módosíthat. Ezek a következők: a terhesség kora, a várandós korábbi terhességeiben előfordult ún. előzetes triszómia, az ultrahangvizsgálattal megállapított NT értéke, az anyai vér PAPP-A és a szabad beta-hCG koncentrációja. A fenti paraméterek szolgálnak a triszómia kockázatának megállapítására.
A különböző szűrő eljárások hatékonysága változó. A detekciós ráták, 5 % ál-pozitív arány mellett, a következők:

1. Anyai életkor alapján: kb. ≅15-30%
2. Anyai életkor és az anyai vér tripla tesztje: ≅50-55%
3. Anyai életkor és kvartett teszt: ≅60-65%
4. Ultrahangszűrés a második trimeszterben:40-45%
5. Anyai életkor és tarkóredő: ≅70-75%
6. Anyai életkor, tarkóredő és béta HCG és PAPP-A: ≅80-90%

Megjegyzendő, hogy
– szérum vizsgálati eredmény kockázatelemzés nélkül nem képezheti invazív vizsgálat javallatát; izolált eredmény (pl. alacsony szérum-AFP) esetén haladéktalanul kockázatelemzésre és célzott ultrahangvizsgálatra felkészült intézetbe küldendő a terhes;
– az eredmények elemzését, a páciens tájékoztatását, az invazív vizsgálat felajánlását, az invazív vizsgálat eredményének közlését genetikai tanácsadás keretében csak genetikai szakképesítéssel bíró szakember végezheti;
– a tanácsadás során a szülőknek írásos tájékoztatót is kell biztosítani, akik ennek elolvasása után nyilatkoznak, hogy a tájékoztatást megértették és a szűrésbe, ill. az invazív vizsgálatba beleegyeznek, vagy azt visszautasítják;
– a szűrésben való részvétel nem kötelező, de a beleegyező/elutasító nyilatkozat aláírása szükséges.
[Jelenleg hazánkban a biokémiai szűrés végzése nem tartozik bele a terhesgondozás rutin protokolljába, ennek kizárólag a velőcső záródási rendellenességek szűrését szolgáló AFP vizsgálat része!]

6.2. Invazív, diagnosztikus módszerek
A nem-invazív módszerek (mind az ultrahang, mind az anyai szérum szűrés) tulajdonképpen a várandós Down kockázatának a kiszámítására szolgálnak. A szűrőteszt eredménye nem diagnózis, csak a gyanút veti fel! Ahhoz, hogy definitív diagnózist kapjunk, az invazív vizsgálatok valamelyikét el kell végezni. Mivel a magyar törvénykezés szerint genetikai indok alapján a terhesség a 20. hétig szakítható meg, invazív vizsgálat a 20. hétig kezdeményezhető azért, hogy a diagnosztikus eljárás elhúzódása, ismétlés vagy későn jelentkezés esetén az esetleges terhesség megszakítás – kivételesen – a 24. hétig elvégezhető legyen.
A Down-kór szűrőprogram, a jelen protokoll alkalmazásának elengedhetetlen feltétele, hogy a kiszűrt terhességekben felajánlott invazív vizsgálatok elvégzésére megfelelő mintavételi, ill. cytogenetikai laborkapacitás álljon rendelkezésre.

6.2.1. Chorionboholy-mintavétel vagy chorionbiopszia
A chorionbiopszia mintavétel a chorion frondosum vagy a méhlepény (placenta) bolyhaiból aspirációs tű segítségével ultrahangvezérlés mellett. Tekintettel arra, hogy a magzat és a méhlepény ugyanabból a sejtből fejlődik, a méhlepény sejtjei, megfelelő laboratóriumi feldolgozás után, alkalmasak a magzat kromoszóma állományának megítélésre. A vizsgálat a terhesség 11. hetétől végezhető. A tenyésztési idő 10-15 nap, de direkt cytogenetikai vizsgálat is alkalmazható.
A chorionbiopszia vetélési kockázata 1%. Ez a kockázat összeadandó a 11. héten ismert 2%-os háttérkockázattal.
Az esetek 1%-ában szükség lehet a vizsgálat megismétlésére a mintavétel, a laboratóriumi feldolgozás, illetve a leletértékelés nehézségei miatt. Az eredmény 0,5-1%-ban tévesen pozitív vagy tévesen negatív lehet. Ennek magyarázata többnyire a lepényre vonatkozó mozaikosság.
A tanulmányok alapján a chorionbiopsziának nincs káros következménye a gyermek fejlődésére, testi és szellemi fejlődése emiatt nem marad el hasonló korú társaitól. Egyes vizsgálók arra hívták fel a figyelmet, hogy a 10. terhességi hét előtt végzett chorionboholy-mintavétel végtag fejlődési rendellenességet okozhat, ezért a beavatkozás a 11. hét előtt nem végezhető.

6.2.2. Amniocentézis: magzatvíz vétel
Amniocentézis során a magzatot körülvevő folyadékból vékony (0,8 mm-nél kisebb átmérőjű) aspirációs tűvel ultrahang irányítás mellett veszik a mintát. A magzat kromoszóma állományának megítéléséhez a magzatvízben lévő sejtek tenyésztésére van szükség. A tenyésztés 10-15 napot vehet igénybe. A vizsgálat általában a 16-20. terhességi hét között végezhető.

A mintavétel, illetve a laboratóriumi feldolgozás és leletértékelés nehézségei miatt az esetek 1%-ában szükség lehet a vizsgálat megismétlésére. Az eredmény 0,1-0,4%-ban tévesen pozitív vagy tévesen negatív lehet.
Az amniocentézis vetélési kockázata 0,5-1,5%. A tanulmányok alapján a genetikai amniocentézisnek nincs káros következménye a gyermek fejlődésére, testi és szellemi fejlődése emiatt nem marad el hasonló korú társaitól.

6.2.3. Magzati (köldök)vérvétel: chordocentézis
A chordocentézis során a magzati köldökvénából folyamatos ultrahang irányítás mellett vesznek 0,2-1 ml vért, amely alkalmas genetikai vizsgálatok elvégzésére. A kromoszómavizsgálathoz szükséges tenyésztés 3 napot vesz igénybe.
A mintavétel, illetve a laboratóriumi feldolgozás és leletértékelés nehézségei miatt az esetek 1-2%-ában szükség lehet a vizsgálat megismétlésére. Az eredmény 0,5-1%-ban tévesen pozitív vagy tévesen negatív lehet.
A chordocentézis vetélési kockázata 0,5-1,5%. A tanulmányok alapján a chordocentézisnek nincs káros következménye a gyermek fejlődésére, testi és szellemi fejlődése emiatt nem marad el hasonló korú társaitól.

6.2.4. Megjegyzendő, hogy
– az eredmények elemzését, a páciens tájékoztatását, az invazív vizsgálat felajánlását, az invazív vizsgálat eredményének közlését genetikai tanácsadás keretében csak genetikai szakképesítéssel bíró szakember végezheti;
– a tanácsadás során a szülőknek írásos tájékoztatót is kell biztosítani, akik ennek elolvasása után nyilatkoznak, hogy a tájékoztatást megértették és a szűrésbe, ill. az invazív vizsgálatba beleegyeznek, vagy azt visszautasítják;
– a szűrésben való részvétel nem kötelező, de a beleegyező/elutasító nyilatkozat aláírása szükséges.
Egy adott területen szérum markerek vizsgálata csak akkor engedhető meg, ha ehhez a megfelelő genetikai tanácsadói háttér és cytogenetikai vizsgálati kapacitás biztosított és kijelölésre kerültek a szűrővizsgálatban résztvevők számára a további ellátást végző központok felé a megfelelő irányítási utak. Erre vonatkozóan a szűrővizsgálatot és a kiemelt pozitív esetek ellátását végzők között írásbeli megállapodás szükséges.
A szérum AFP szűrés a magzat velőcsőzáródási rendellenességeinek kimutatására jóval kevésbé hatékony, mint az ultrahang-szűrővizsgálat, a kromoszóma-renellenességek kockázatbecslésére pedig önmagában nem alkalmas módszer. Ez alapján a terhesgondozásra vonatkozó rendelkezések revíziója indokolt a szérum AFP szűrés mielőbbi megszűntetése érdekében.

6.2.5. A magzati minta cytogenetikai feldolgozása
Cytogenetikai vizsgálatként a biológiai minta milyenségétől függően direkt preparálást (chorionboholy), 72 órás tenyésztést (magzati vér) vagy hosszú idejű sejttenyésztést (chorionboholy, magzatvíz) követő eljárás alkalmazandó.

A vizsgálat eredeti indikációját tekintve (lásd: 21-triszómia szűrése) minimum eljárásként, gyorsdiagnosztikaként a kromoszómák számbeli rendellenességeinek megállapítására alkalmas módszerek is alkalmazhatók (hagyományos karyotípus, interfázis-FISH, fluorescens-PCR), de figyelembe kell venni, hogy ilyenkor csak a leggyakoribb kromoszómális rendellenességekről kapunk információt, s a teljes kromoszóma szerelvényről csak karyotypizálás után tájékozódhatunk. . Mélyrehatóbb cytogenetikai vizsgálatok (sávozás, metafázis-FISH) alkalmazására is felkészült laboratóriumok elérhetősége biztosítandó pl. familiáris rendellenesség vagy nem várt bonyolult magzati rendellenesség tisztázására.

7. Genetikai tanácsadás a Down-kór szűrése során:
Reprodukciós genetikai vizsgálatokról lévén szó, nemzetközi és hazai szakmai, etikai, jogi iránymutatók értelmében külön tanácsadást kell nyújtani a vizsgálatok előtt a beavatkozásokba való beleegyezés elősegítésére, és a vizsgálat után az eredmény közlésére.

7.1. A genetikai tanácsadó orvos feladatai:
– a rendellenesség tüneteinek, prognózisának, a kialakulás okának ismertetése;
– a prenatális szűrővizsgálatok fajtáinak ismertetése;
– a szűrési eredmények, a családi adatok és előzmények alapján a háttér-, ill. a valós kockázat meghatározása, értelmezése;
– az invazív mintavétellel járó prenatális cytogenetikai vizsgálat lehetőségének a felajánlása az indikációs listában felsorolt esetekben, a kockázat-haszon mérlegelése, a döntési lehetőség megadása a tanácsot kérőnek;
– a szűrési eredménytől függetlenül invazív vizsgálat elvégzésére irányuló szülői kérés esetén az előny/kockázat korrekt bemutatása;
– pozitív diagnosztikus eredmény esetén a terhesség sorsáról való döntés elősegítése;

7.2. A magzati kromoszómavizsgálathoz (karyotipizálás) az alábbi javallatokat kell figyelembe venni:
– egyik szülő kiegyensúlyozott transzlokáció hordozó;
– egyik szülő gonosomalis aneuploidiában szenved;
– előző terhességből született gyermekben nem öröklődő kromoszóma rendellenesség fordul elő;
– 3 mm vagy annál vastagabb első trimeszteri tarkóredő;
– anyai életkor >37 év;
– anyai szérum biokémiai markerek koncentrációjának mérése útján készült tripla vagy kvartett teszt alapján a kockázat meghaladja az 1:150-t;
– kromoszóma rendellenességre gyanús II. trimeszterbeli ultrahang lelet alapján a kromoszóma-rendellenességek kockázata meghaladja az 1:150-t (egy major vagy legalább 2 minor eltérés, ld. 6.l.l.2);

Az első trimeszteri ultrahangvizsgálat eredménye csak akkor fogadható el kockázatbecslésre, ha a vizsgálat az FMF kritériumoknak megfelelően történt, és a vizsgálatot végző személynek FMF licence-e van. Bár az irodalmi adatok alapján ez a leghatékonyabb módszere a 21-triszómia szűrésének, megfelelő hatékonyság csak akkor érhető el, ha a mérés a megfelelő síkban, 0,1 mm-es pontossággal történik, aminek alapvető feltétele a megfelelő készülék, megfelelő szaktudás, gyakorlat és a korrekt beállításhoz szükséges idő.
Miután a közeljövőben nem lehetséges az államilag finanszírozott ellátás keretei között az első trimeszteri kombinált szűrés országos bevezetéséhez szükséges megfelelő körülményeket biztosítani, a 35 év feletti várandósokat a 11. hét előtt indokolt olyan centrumba küldeni, ahol biztosított az FMF előírásoknak megfelelően végzett tarkó redő mérésen alapuló kockázatbecslés. A 35-37 év között korcsoportban invazív beavatkozás akkor jön szóba, ha ez alapján a kockázat meghaladja az 1:150-et. Amennyiben a 13. hétig az előírásoknak megfelelően végzett tarkó redő mérés nem történt meg, úgy a második trimeszteri biokémiai és ultrahangszűrővizsgálat elvégzése indokolt, de amniocentézis csak abban az esetben, ha a kockázat meghaladja az 1:150-et.
Az 1:150 alatti kockázat esetén invazív beavatkozás csak abban az esetben jön szóba, ha a beavatkozás kockázatáról történt részletes tájékoztatást követően is ragaszkodnak a szülők a vizsgálathoz, és annak teljes költségét vállalják. Amennyiben ilyen esetben a vizsgálat a magzat kromoszóma-rendellenességét igazolná, úgy a költségek visszatérítése indokolt.

Kiegészítő megjegyzés:
1. A Down-kór szűrésére ismertetett módszer más magzati triszómiák, például a 18-as Edwards és a 13-as Patau szindróma szűrésére is alkalmas
2. A magzati genetikai vizsgálatok a magzat betegségének, fejlődési rendellenességeinek kimutatására szolgálnak. Más célból, például a magzat nemének önkényes megválasztása vagy apasági vizsgálatok céljából nem alkalmazhatók.

III. Terápia

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Antenatal care - Routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline 6. National Institute for Clinical Excellence, London, 2003.
2. Downs syndrome screening programme for England A Handbook for Staff. 2004. (Coord.: Ward PA). ISBN 09543684-1-X. UK - National Screening Committee, Programmes Directorate. Oxford, 2004.
3. http://www.nelh.nhs.uk/screening/dssp/home.htm
4. Nicolaides KH: First trimester screening for chromosomal abnormalities. Seminars in Perinatology 2005; 29:190-4.
5. Papp Z: Klinikai genetika. Golden Book Kiadó, Budapest, 1995.
6. Szabó J: A prenatális genetikai diagnosztika lehetőségei. Magy Nőorv L 2000; 63: 3-13.
7. Wald NJ, Kennard A, Densen J, Cuckle HS, Chard T, Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. 305: 391-4.

A szakmai protokoll érvényessége: 2012. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
a krónikus granulomatózisról

Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

BNO kód: D71

Betegségcsoport: Polymorphonuclearis neutrophilek funkcionális zavarai;
Krónikus (gyermekkori) granulómás betegség;
Veleszületett dysphagocytosis;
Progresszív septicus granulomatosis;

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási / érvényességi területe
A protokoll célja a felnőttkorra áthúzódó vagy felnőttkorban manifesztálódó veleszületett krónikus granulomatosis, mint fagocitasejt defektus felismerésének elősegítése, illetve iránymutatás a gyermekkorban felismert betegség további ellátására felnőttkorban. Összefoglalja a betegség ellátási folyamatával kapcsolatos tevékenységeket az egységes ellátási színvonal

biztosítása céljából. A jelen munka a protokollkészítés szabályait alkalmazva (6, 10), elsősorban a felnőttkorú betegekkel találkozó klinikai immunológusok számára összegezi a betegség jellemzőit, de saját protokoll hiányában (5) a gyermekgyógyász kollégák számára is hasznos lehet. Rendelkezésre állnak azonban hazai (1, 2) és nemzetközi területen megjelenő szakkönyvek, összefoglaló közlemények (3, 4, 9, 11), ahol a veleszületett immunhiányokra vonatkozó ismeretek megtalálhatók. A protokoll készítésében a nagy beteganyag feldolgozásán alapuló nemzetközi centrumok irányelveit figyelembe vettük (7, 8). Az irodalom kiválasztásában a legjobb bizonyítékok szintjeit vettük alapul (10).

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele
Ebbe a betegségcsoportba azok a kórképek tartoznak, amelyekben a veleszületett immundefektust a granulociták és mononukleáris fagociták baktériumölő képességének hiánya és az ennek következtében kialakuló krónikus gyulladás és granulómaképződés jellemzi. A protokoll alkalmazásának alapfeltétele a krónikus granulomatózis, mint veleszületett fagocitasejt defektus megállapítása. Ehhez szükséges, hogy a beteg a immunológiai centrumokba, klinikai immunológus szakorvoshoz kerüljön., ahol teljesülnek a legmagasabb szintű betegellátáshoz szükséges szakmai minimumeltételek, beleértve az immunológiai laboratóriumokat is (12). A kórképek felismerése fontos, mert ez az alapja a megfelelő kezelésnek, és csak a diagnózis ismeretében lehet megelőzni a betegség családon belüli ismétlődését.

3. Definíció
A krónikus granulomatózist (chronic granulomatous disease=CGD) a fagocitasejtek oxidáz enzimrendszerének defektusa következtében létrejövő immunhiány, ezen belül a gennykeltő baktériumokkal és gombákkal (candida, aspergillus) szembeni védekezőképesség hiánya jellemzi. A kórokozók visszatérő gennyes fertőzéseket, granulomákat okozhatnak a bőrben, a nyálkahártyában, a nyirokcsomókban és belső szervekben, izületekben és csontokban. Lényege, hogy a fagocitasejt-oxidázok (phox) aktivitása hiányzik vagy jelentősen csökkent és emiatt a granulociták és a mononukleáris fagocitasejtek nem képesek az extracelluláris térből felvett oxigént toxikus metabolitokká redukálni, ezáltal hiányzik a kórokozók elölésének képessége (microbialis killing). A visszatérő, súlyos, krónikus infekciók következtében jellegzetes a granulómaképződés. A betegség jellemzően fiatal gyermekkorban kezdődik, de felnőttkorra is áthúzódhat, ritkán ekkor manifesztálódik. Az immundefektus hátterét illetően a másodlagos immunhiányok (malignitás, HIV/AIDS, immunszuppresszív kezelés, malnutríció) kizárása is fontos.
3.1. Kiváltó tényezők: öröklődés és mutációt kiváltó környezeti tényezők. Pontos kiváltó oka ismeretlen.
3.2. Kockázati tényezők: Hasonló betegség előfordulása az első és másodfokú rokonságban, mutagén expozíció. Társulhat egyéb immundeficiens állapotokkal.

4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők
Panaszok: Már kora csecsemőkortól jelentkező, visszatérő szeptikus lázas állapot, gennyes gyulladások, tályogok, granulómák a bőrben, izületekben, tüdőben, egyéb belszervekben, nyirokcsomókban.
Tünetek: Visszatérő izületi gyulladások, szeptikus arthritis, osteomyelitis, furunculosis, subcutan tályogok, pneumonia, tüdőtályog, májtályog, eltályogosodó nyirokcsomók.
Általános jellemzők: Gyakori lázas állapot, bőr, mozgásszervi és légzőszervi betegségek, lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia.

5. A betegség leírása
5.1. Érintett szervrendszer(ek):
Bőr, csont- és izületrendszer, légzőrendszer, nyirokrendszer, gastrointestinalis rendszer, máj, lép.
5.2. Genetikai háttér:
Az esetek 50-70%-ában a genetikai hiba a CYBB (citokróm B, b alegysége) gén mutációja, így az érintett gén az X kromoszómához kapcsolt gp91 phox. A következményes szindrómát X-CGD-nek hívják. Leggyakoribb az X-kromoszómához kötött, recesszív öröklődésmenetet, de autoszomális recesszív öröklődésű formák is ismertek. Fiúgyermekekben 5x gyakoribb, mint leányokban.
5.3. Incidencia/Prevalencia: Ritka betegség, az összes veleszületett immunhiány 10-15%-a. USA és Svédországi adatok alapján a gyakoriság 1:220 000-250 000. (7, 8, 9)
Morbiditás/Mortalitás: Részletes tanulmány nem áll rendelkezésre. Nemzetközi regiszterekből nyert adatok alapján mind a morbiditás, mind a mortalitás nagyobb az X- kromoszómával kapcsolt formákban. A mai modern kezelési lehetőségek mellett is kiugró a mortalitási ráta a 10-30 éves betegek körében (8, 9, 10).
5.4. Jellemző életkor: A betegség a korai gyermekkortól a késői felnőttkorig bármikor előfordulhat, de jelentkezése a fiatal gyermekkorban (5 éves kor alatt) a leggyakoribb.
5.5. Jellemző nem
A férfi nem előfordulása 5x gyakoribb.
6. Gyakori társbetegségek
Ekzema, dystrophia, növekedés visszamaradás.

II. Diagnózis

A krónikus granulomatózis diagnózisa a fagocita oxidázok aktivitásának mérésén alapul
(1, 2, 3, 4, 7, 8, 9), (III)

1. Diagnosztikai algoritmusok
A diagnosztika lépései:
Anamnesis
Fizikális vizsgálat
Teljes vérkép (+qualitatív vérkép)
Immunológiai szűrővizsgálatok: Fagocitasejt funkció vizsgálat nitroblue-tetrazolium teszt (NBT) vagy respiratórikus burst vizsgálata
Immunológiai megerősítő vizsgálatok: adherencia, kemotaxis és random mozgás, adhezív proteinek kimutatása (C11b/C18), killing élő mikroorganizmusokkal, szuperoxid anion termelés, degranuláció, G-6-PD aktivitás, NADPH oxidáz komponensek kimutatása.
Genetikai mutáció vizsgálata (sejt /DNS/ tárolás, lehetőség szerint mutáció analízis).

2. Anamnézis
Családi anamnézis: célja a genetikailag örökölhető, a család több tagján létrejöhető betegségek kiderítése.
Korábbi betegségek: gyermekkori betegségek, (pl. scarlát, diphteria), és esetleges komplikációik (otitis, nephritis, carditis), védőoltások és szövődményeik, korábbi fertőzések, mint melléküreg, fülgyulladás, hasi panaszok, hasmenés, allergiás tünetek, asthmás panaszok.
Jelen panaszok: gyakori fertőzések, milyen életkorban kezdődtek, milyen előzetes gyógyszereket kapott, volt-e kórházban és milyen betegséggel.
Kiegészítő kérdések: étvágy, hízás, fogyás, székelés-széklet, vizelés-vizelet, látás, hallás, szédülés, fejfájás, idegesség, alvás, munkabírás. Milyen gyógyszereket szed, miért, mennyit. Volt-e valamilyen gyógyszerre túlérzékenységi reakciója.

3. Fizikális vizsgálat
Általános állapot,
Aktuálisan fennálló gyulladás,
Ismételt gyulladás maradványa (pl. krónikus bronchitis)
Nyirokcsomó, lép megnagyobbodás
Beolvadt, fájdalmas, puha tapintatú nyirokcsomó, illetve az összekapaszkodott nyirokcsomók gyulladásos tünetekkel, gennyedésre jellemzők.
Mellkasi szervek vizsgálata (szív, tüdő)
A has és hasi szervek vizsgálata,
Mozgásszervek vizsgálata: izületek, izmok, csontok megtekintése, tapintása és aktív-passzív mozgásának vizsgálata.

4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok (1, 2, 7, 8, 9) (III)

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok
Vérkép, minőségi vérkép, We, CRP
Összfehérjeszint, elektroforézis
Immunglobulin szintek
Complement szintek
Granulocyta funkció: NBT és/vagy fagocita oxidáz aktivitás és/vagy killing
CD11/CD18 antigének
IgE szint
Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket
Szélesspektrumú antibiotikumok
Immunszuppresszív szerek
Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket
A CGD-vel össze nem függő vírus vagy bakteriális fertőzésekHIV fertőzés (szerzett immunhiány betegség /AIDS/)

4.2. Képalkotó vizsgálatok
Radiológia (mellkas, melléküreg, csont, izület)
Ultrahang (izület, has, nőgyógyászat)

4.3. Egyéb vizsgálatok
Másodlagos immunhiányok kizárása (HIV, fertőző betegségek, daganatok, autoimmun betegségek, immunszuppresszív kezelések).

5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok (7, 8, 9) (III)
A vérből és/vagy az érintett területekről baktérium és gomba tenyésztés.
Amennyiben lehetséges, biopszia, hisztológia.
Lehetőség szerint MRI, funkcionális izotóp vizsgálatok.

6. Differenciál diagnosztika (3, 4, 7, 8, 9) (III)
Common variabilis immundeficiencia
Hyper IgM szindróma

Hyper IgE szindróma
Leukocyta adherencia deficiencia
Komplement deficiencia
Szekunder immundefektusok (malignus lymphomák, HIV)

III. Kezelés

III/1. Nem gyógyszeres kezelés (3, 4, 7, 8, 9) (III)
A krónikus granulomatosisban szenvedő beteg nem gyógyszeres kezelését az immunológiai centrumok (egyetemek /egyben regionális centrumok/, országos intézetek) klinikai immunológus szakorvosa irányítja (12). Szoros kapcsolat szükséges a háziorvossal, aki a beteg otthoni kezelését végzi, ellenőrzi, szükség szerint konzultál a szakorvossal. A betegek tákékoztatásáért is a kezelőorvos felelős. Betegszervezet ezen a területen nem működik.
A diagnózis közérthető közlése, a kezelések megbeszélése, tájékoztatás a várható szövőmények és prognózis vonatkozásában (megbeszélés a klinikai immunológus szakorvossal)
Általános intézkedések, speciális teendők:
Utazási tanácsok, ezzel kapcsolatos véőoltások megbeszélése, egyéni mérlegelése
Fokozott odafigyelés a személyi higiene vonatkozásában
Járványos időszakban a közösségek kerülése
A rosszabb sebgyógyulás miatt a felülfertőzések megelőzése
Fizikai aktivitás mértékének meghatározása
Mennyiségi és minőségi vonatkozásban megfelelő táplálkozás
Felvilágosítás a betegség genetikai természetére, örökölhetőségére vonatkozóan
Felvilágosítás a munkavállalásra vonatkozóan.

III/2. Gyógyszeres kezelés (1, 2, 7, 8, 9, 12) (III)
1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintjeA krónikus granulomatosisban szenvedő beteget immunológiai centrumban kell kezelni, ahol a megfelelő immun és mikrobiológiai labordiagnosztikai háttér biztosított, a beteg megfelelő belgyógyászati és immunológiai szakellátást kap és intenzív osztályos háttér is biztosítva van (12).
2. Speciális ápolási teendők
Krónikus granulomatosisban szenvedő beteg akut infekció esetén külön kórterembe kerüljön, ahol védett a szekunder felülfertőzéstől.
3. Ajánlott gyógyszeres kezelés
a) Prevenció: tartós trimetoprim-sulfametoxazol kezelés.
1. Kontraindikáció: Sulfonamid túlérzékenység.
2. Védőoltás élő attenuált vakcinával TILOS!
b) Infekció kezelés:
Bakteriális infekciók: felszíni, vagy mély (belszervi) infekciók esetén agresszív szélesspektrumú antibiotikus kezelés szükséges. A első dózisokat intravénásan ajánlott adni, majd per os folytatni. A kezelés hetekig tarthat, és csak objektív fizikális (a tünetek megszünése) vagy laborleletek alapján (We, CRP csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés). Lehetőség szerint a kezelés célzott, tenyésztés és in vitro érzékenység alapján történjen.
Antifungalis kezelés: Megalapozott gombainfekció gyanú esetén kisebb toxicitású újabb készítmény (pl. voriconasol) ajánlható. Igazolt belszervi gombainfekció kezelését minimum 6 hónapig ajánlott végezni.
Antibiotikus és antimikotikus kezelésre párhuzamosan is szükség lehet, amikor a vese és májunkciók fokozott ellenőrzése szükséges. Steroid adását lehetőleg kerüljük, mert növeli a további infekciók kockázatát.
c) Szövődmények: Az akut fertőzések gyors, specifikus kezelése. Tályogok esetén megfelelő sebészeti beavatkozás.
d) Transzfúzió: A CIBB gén nagy deléciói a közeli Kell vércsoport gén (XK) delécióját és a Kell antigén expresszióját beolyásolhatják. Transzfúzió esetén fontos a Kell antigénstátus körültekintő vizsgálata, elkerülendő a transzúziós hemolítikus szövődményeket.
e) Betegség kezelése: Gamma-interferon (INF-gamma) adása (főleg az autosomalis recessiv betegségformában) hatásos. (III).
f) Antimikróbás kezelés és IN-gamma redukálja a betegek infekcióit CG-ben (I)
g) Betegség gyógyítása: allogén csontvelőátültetés meggyógyíthatja a CGD-t. Elvégzése akkreditált centrumban lehetséges (III).

III/4. Egyéb terápia
Izületi, izomkotraktúrák kialakulása esetén a klinikai immunológus szakorvos dönt az esetleges gyógyfoglalkozásról.

IV. Rehabilitáció

A CGD szervi szövőményei és károsodásai határozzák meg a rehabilitáció lehetőségét az érintett szervrendszerek területén.

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés
Állapotellenőrzés 2-3 havonta, infekciók esetén bármikor
Évente 1x granulocyta funkció ellenőrzés
Évente 1x immunglobulin szintek ellenőrzése,
Rendszeres immunológiai kontroll malignus tumor kizárására (évente 1x).
Rendszeres kontroll autoimmun betegség kizárására (évente 1x)

2. Lehetséges szövődmények
Szeptikus arthritis
Osteomyelitis
Infekciók, tályogok, granulómák az érintett szervrendszerekben

3. Kezelés várható időtartama/Prognózis
Életen át tartó, folyamatos ellenőrzés és kezelés szükséges.
A prognózis az antibiotikumok és gombaellenes szerek adásával évtizedeket javult, ezért nő a felnőttkort megért betegek aránya. Életminőségük is javult. Az életkilátásokat nagymértékben beolyásolja az un "mély" (belszervi) gomba és bakteriális infekciók okozta szövődmények súlyossága.

VI. Irodalomjegyzék

1. Maródi L. Primer immundefektusok. In: Petrányi Gy. (szerk), Klinikai Immunológia. Medicina, Budapest, 2000, pp. 186-202.
2. Maródi L. Elsődleges immunhiány-állapotok. In: Czirják L. (szerk.) Klinikai Immunológia. Medicina, Budapest, 2006, pp. 702-710.
3. Folds JD, Normansell DE. Clinical Immunology, ASM Press, Washington, D.C. 1999, pp 2-28.
4. Jost BC, Abdel-Hamid KM, Friedman E, Jani AL. Allergy, Asthma and Immunology subspecialty consult. Lippincott Williams and Wilkins, St. Louis, Missouri, 2003, pp. 130-140.
5. Egészségügyi Minisztérium . Szakmai protokollok htpp://www.eum.hu
6. Egészségügyi Minisztérium közleménye a szakmai protokollok kiadásáról, 2006. htpp://www.eum.hu
7. Diagnostic and clinial care guidelines for primary immunodeficiency diseases htpp://www.primaryimmune.org
8. National Guideline Clearinghouse: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency; htpp://www.guideline.gov
9. Wolf LC. Chronic granulomatous disease. 2009; htpp://www.emedicine.medscape.com
10. htpp://tudor.szote.u-szeged.hu
11. www.ncbi.nlm.nih.gov
12. Klinikai Immunológia és Allergológia szakmai minimumeltételek. Elfogadva 2009. Készült az előző módosításával (ESZCSM rendelet Egészségügyi Közlöny, LIV. 8. 2004. 04. 28. 2401-2720)

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

Az érintett társszakmákkal való konszenzus:
Gyermekgyógyászat – immunológia szekció

A szakmai ajánlás hasznossága/káros volta
Potenciális hasznosság
A krónikus granulomatózis betegségre vonatkozó szakmai ajánlás remélhetően hozzájárul a betegség szélesebbkörű megismeréséhez, elősegíti az adatok kiértékelésének egységesítését és hatékonyságát és segíti a specifikus diagnózis egységes alkalmazását. A betegség természetének jobb megértése a kezelések fejlesztéséhez vezethet, ezáltal hozzájárulhat a betegség jobb kimeneteléhez, ami a betegek és családjaik számára életbevágóan fontos.
Potenciális káros hatás
A kezelés mellékhatásai: minden egyes beteg esetében külön figyelni szükséges a mellékhatásokat, szükség esetén a terápia változtatása jön szóba.

Kontraindikáció
Élő vakcinával történő védőoltás abszolút kontraindikált a súlyosan immunhiányos betegekben. Élő vakcinát az enyhébb immunhiányban szenvedők sem kaphatnak, mivel nincsenek bizonyító erejű tanulmányok a kár:haszon arány vonatkozásában.

A protokoll készítője
Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium. A Kollégium tagjai a legfontosabb társszakmák (belgyógyászat, bőrgyógyászat, tüdőgyógyászat, Fül-orr-gégészet, laboratóriumi diagnosztika) képviselői.

Anyagi érdekeltség, gyógyszercégek általi sponzorálás
Nem áll fenn

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
a közönséges variábilis immundeficienciáról (CVID)

Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

BNO kód: D83
Közönséges kevert immunhiány
Alcsoportok: D83.0, D83.1, D83.8, D83.9

I. Alapvető megfontolások

1. A szakmai protokoll alkalmazási/érvényességi területe
A protokoll célja segítséget nyújtani a klinikai immunológusok/allergológusok számára a veleszületett közönséges variábilis immundeficienia (CVID) felismerésében és diagnosztizálásában valamint a kezelés általános alapelveinek megismerésében. A protokoll a CVID-ben szenvedő felnőtt betegek ellátását segíti elő.
A szakmai összefoglaló az ebben a betegcsoportban fellelhető legerősebb bizonyítékok figyelembevételével, hazai és nemzetközi irodalom és irányelvek alapján (1-12).

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele
A protokoll alkalmazásának alapfeltétele a CVID diagnózisának a megállapítása. Ehhez szükséges, hogy a beteg immunológiai centrumokba, klinikai immunológus szakorvoshoz kerüljön, ahol teljesülnek a legmagasabb szintű betegellátáshoz szükséges szakmai minimumfeltételek.

3. Definíció
Az immunrendszer veleszületett defektusa, mely döntően az ellenanyagválasz károsodásával jár. Az elnevezés többféle, heterogén patomechanizmussal létrejött betegség gyűjtőcsoportja. Az immunglobulin szintek alacsonyak, értékük a 4 g/l-t a szérumban nem éri el. Alapvető eleme a B lymphocyta defektus vagy funkciózavar, melyhez kóros T-sejt-B-sejt interakció társulhat. A keringésben vannak B sejtek, de a plazmasejt kevés a csontvelőben és a nyirokszövetekben. A diagnózis megállapításához elsőrendű az egyéb primer immundeficiens állapotok kizárása.

4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők
A panaszok az ismétlődő fertőzésekkel jellemezhetők: Visszatérő, vagy különösen elhúzódó láz, hőemelkedés, gyakran jelentkező hurutos megbetegedések, gyengeség, fáradékonyság, csökkent terhelhetőség. Gyakoriak a náthás tünetek, fülfájás, fejfájás, torokfájás, köhögés, gennyes köpetürítés, mellkasi fájdalom; illetve a hasmenés, hasi panaszok, étvágytalanság, fogyás.

5. A betegség leírása

5.1. Érintett szervrendszerek
immunrendszer
sino-bronchialis rendszer
alsó légúti rendszer
gastrointestinalis rendszer
bőr (pyogén fertőzések, Herpes simplex, Herpes zoster, vitiligo, alopecia areata, - totalis),
húgyútak,
ízületek (arthritis, polyarthritis, reactiv arthritis),
vérképző rendszer

5.2. Genetikai háttér
Leggyakoribb a sporadikus eset, egyértelmű öröklődési menet nélkül, de előfordulnak (10-20%-ban) autoszomális recesszív, autoszomális domináns és nemhez kötött (X-linked) öröklődésmenetű esetek is. A közeli családtagok 20%-ában szelektív IgA hiány fordul elő.
Az MHC-III komplexben (a 6. kromoszómán) a C4A gén deléció gyakoribb.

5.3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás
Az egyik leggyakoribb primer immundefektus.
Prevalencia 1:10.000 és 1:50.000 között. (Ennek oka elsősorban az, hogy nem különítik el tovább az egyes specifikus humorális immundeficienciával járó formákat.)
Morbiditás/Mortalitás: 20 éves túlélés férfiakban 64%, nőkben 67%.

5.4. Jellemző életkor
Csecsemő-, kisded-, gyermek-, serdülőkor, 20-40 év közöttiek és idősebbek. Manifesztálódhat akár a 40. év betöltése után is. Leggyakoribb az 1-5 és 16-20 év közötti megjelenés. A betegek kétharmada több mint 21 éves a diagnózis megállapításakor.

5.5. Férfiakban és nőkben egyforma gyakorisággal fordul elő.

6. Gyakori társbetegségek
fertőzések: a beteg fokozottan hajlamos – elsősorban sino-bronchialis – visszatérő vagy elhúzódó fertőzésekre. A következő kórokozók fordulnak gyakrabban elő: tokos baktériumok: Haemophilus influenzae, pneumococcusok, streptococcusok Moraxella catarrhalis, és Staphylococcus aureus; gombák és protozoonok: Giardia lamblia, Cryptosporidium species; enterovírusok, esetleg opportunista kórokozók (Pneumocystis jiroveci [korábbi nevén carinii] és Mycoplasma pneumoniae).
– sinusitisek, otitis media, bronchitisek, bronchiectasia,
– pneumonia,
– autoimmun betegségek, rheumatoid arthritis
– malabszorpciós szindróma, tartós hasmenés
– bőr és parenchymás szervek necrotizáló granulomatosus megbetegedései,
– haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, neutropenia,
– daganatok (bélrendszeri carcinoma, melanoma malignum, /elsősorban B sejtes/ non-Hodgkin lymphoma)

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmusok

1. Immunológiai defektus gyanújának felállítása
ha igen
↓
2. Másodlagos immunhiányos állapot, egyéb okok kizárása
ha kizárható
↓
3. Immunglobulin és izohaemagglutinin szint meghatározás. Az immunglobulinok összkoncentrációjának a 4 g/l-t el kell érnie
ha a koncentráció alacsony
↓
4. Funkcionális antitest vizsgálat [pl. pneumococcus antitest válasz]
ha kóros
↓
5. Kevert /T és B sejtes/ immundefektus kizárása [nem csökkent a lymphocyta szám, a lymphobast szám; nem, vagy csak mérsékelten csökkent proliferatív válasz T-sejt stimulálásra, nem csökkent a késői típusú hyperszenzitivitás]
ha kizárható
↓
6. Differenciál diagnózis
– hyper-IgM szindróma kizárása;
– átmeneti, csecsemőkori fiziológiás hypogammaglobulinaemia kizárása;
– szelektív IgA hiány, egyéb szelektív antitest hiányok kizárása;
– IgG alosztály hiány;
– Specifikus antitest hiány (SAD);
– XLA [nemhez kötött (X-linked) agammaglobulinaemia/] vagy ARA [autoszomális recesszív agammaglobulinaemia] kizárása (a B sejt megfelelő stimulálásával sem lehet a sejtfelszínen ellenanyag molekulát kimutatni);
– aktiváláshoz kötött citidin-dezamináz (AID) vagy uracil-nukleozid glikoziláz (UNG) hiánya (ezek általában magas IgM szinttel járnak);

2. Anamnézis
A betegnek évente legalább nyolcszor fordul elő felső légúti fertőzése, vagy legalább kétszer orrmelléküreg gyulladása, vagy pneumóniája, legalább kétszer mélyen fekvő vagy szokatlan helyen kialakult fertőzése; a mélyebb szöveteket érintő fertőzés, vagy tályog. A kialakult infekciók súlyosak, tartósak, nehezen gyógyulnak.
Családi anamnézis immundeficiencia irányában.

3. Fizikális vizsgálat
– általános állapot,
– aktuálisan fennálló gyulladás,
– ismételt gyulladás maradványa (pl. chronicus bronchitis)
– lép, nyirokcsomó megnagyobbodás (egyéb megbetegedés hiányában is társulhat CVID-hez)

4. Kötelezően (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok (4, 9, 10, 11, 12) (III)

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok
– Általános laboratóriumi vizsgálatok:
vérkép, minőségi vérkép, kreatinin-, vércukor-, összfehérje szint, elektroforezis
– Immunglobulin szint meghatározás
Az IgG és IgA szint minden esetben, az IgM szint többnyire jelentősen csökkent, de nem teljesen hiányzik. (Az értékeket az adott korhoz tartozó referencia értékekkel kell összevetni.)
A meghatározáshoz alkalmazott metodika a radiális immundiffúzió és a turbidimetriás eljárások (pl. lézer nephelometria) - az immunelfo nem alkalmas módszer.
– Izohaemagglutinin szint meghatározás (vércsoport antitest meghatározás)
– Keringő T és B sejtek számának és egyes altípusainak meghatározása monoklonális antitesttel és immunfluoreszcenciával [FACS-szal]
= CD19 és CD 20 sejtszám (B sejtek) csökkent vagy normális
= A T-sejt és T-alcsoportok (CD3, CD4/CD8) aránya normális, vagy kissé csökkent
– Ajánlott vizsgálat: T sejt proliferáció in vitro vizsgálata poliklonális aktivátorokkal: phytohemagglutinin, concanavalin A, Candida antigén alkalmazásával.

4.2. Képalkotó vizsgálatok
– Mellkas röntgen

4.3. Egyéb vizsgálatok
– HIV teszt, fertőző betegségek kizárása

5. Kiegészítő vizsgálatok (4, 9, 10, 11, 12) (III)
– nyirokcsomó biopsia, kóros nyirokcsomó kivétele és szövettani vizsgálata
– endoscopiás vizsgálatok, nyálkahártyák szövettani vizsgálata
– kórokozó keresése (váladékok és szövettani minták mikroszkópos vizsgálata, megfelelő tenyésztéses vizsgálatok és vírus szerológiák)
– leukocyta funkciós vizsgálatok
– szérum complement mérések

6. Differenciál diagnosztika (4, 9, 10, 11, 12) (III)
Elkülönítendők:
– gyakori megbetegedést okozó, de immmundefektussal nem járó állapotok (pl. anatómiai rendellenességek;
– egyéb ok/ok/ra visszavezethető immunhiányos állapotok
– a T sejtek jelentős funkció zavarával (is) járó állapotok
– nemhez kötötten öröklődő agammaglobulinaemia,
– hypogammaglobulinaemia, kifejezetten emelkedett IgM szinttel

7. Speciális relatív indikációs területek
– Specifikus immunglobulin hiányos eseteknek az a része, melyben a profilaktikus antimikrobás kezelés elégtelensége és/vagy az ismétlődő súlyos bakteriális fertőzések fellépése ezt indokolja.
– Újszülöttkori szepszis megelőzésére vagy kezelésére átmenetileg, amennyiben az antitest hiányhoz más védekező rendszeri defektus (fehérvérsejt motilitási zavar és komplement zavar) is társul.

III. Kezelés

III/1 Nem gyógyszeres kezelés (4, 9, 10, 11, 12) (III)
– járványos időszakban a közösségek kerülése
– mennyiségi és minőségi vonatkozásban megfelelő táplálkozás

III/2 Gyógyszeres kezelés (4, 9, 10, 11, 12) (III)

2.1. Kezelés helye:
immunológiai centrum, fekvőbeteg háttérrel rendelkező belgyógyászati-immunológiai szakrendelés

2.2. Immunglobulin pótlás (IIb)
– a szert intravénásan kell alkalmazni
– az adagot egyénileg kell meghatározni, mivel a farmakokinetika és a klinikai válasz különböző
– 3-6 hónap szükséges a kezelés egyenletességének megállapításához
– a “völgykoncentráció”-nak (a következő kezelés előtt vett szérummintából történő immunglobulin szintnek) a 4-6 g/l-t el kell érnie.

– a kezelést 2-4 hetente kell végezni
– ajánlott kezdő dózis 0.4-0.7 g/kg immunglobulin [elhízottak számára az alábbi korrekció javasolt, mivel a többlet zsír immunglobulin felvétele korlátozott:
= figyelembe veendő testsúly = ideális súly + 0.4x (aktuális - ideális)]
– általában 0.2-0.8 g/kg immunglobulin szükséges a megfelelő vérszint fenntartásához
– tartós alkalmazásnál az indikáció és adagolás évenkénti újraértékelése javasolt

2.2.1. Kontraindikációk
Amennyiben az IgA termelés veleszületetten és teljes mértékben hiányzik, a kialakult IgA ellenes ellenanyag termelés miatt az általában alkalmazott immunglobulin készítmények nem adhatók, speciálisan IgA mentesített intravénás immunglobulin készítményt kell alkalmazni

2.2.2.Lehetséges interakciók
A liofilizált készítmény feloldása után annak ismételt lehűtését és felmelegítését kerülni kell, mert az immunglobulin aggregálódhat, és azonnali vagy késői típusú szövetkárosító reakciókat válthat ki (anaphylaxia, immunkomplex betegség).

3. Kiegészítő és alternatív gyógyszeres kezelés
– bakteriális fertőzések kezelése
– antivirális szerek alkalmazása
– protozoon és parazita ellenes szerek alkalmazása
– gombás fertőzés ellenes szerek alkalmazása
– Az Infektológiai Kollégium által ajánlott védőoltások (pl. Pneumo-23) alkalmazása

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109:581-91.
2. Buckley RH. Primary cellular immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2002 May;109(5):747-57.
3. Core SPC for human normal immunglobulin for intravenous administration (IVIg) (EMEA template).
4. Maródi L. Elsődleges immunhiány-állapotok. In: Czirják L. (szerk.) Klinikai Immunológia. Medicina, Budapest, 2006, pp. 702-710.
5. Fleisher TA. Evaluation of the potentially immunodeficient patient. Adv Intern Med. 1996; 41:1-30.
6. Korányi K.: Primary Immunodeficiencies. Am Family Phys. 2003; 68:10
7. Mamlock RJ.: Primary immunodeficiency disorders. Prim Care. 1998 Dec;25(4):739-58.
8. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol. 1999; 118 Suppl 1:1-28.
9. Schwartz RA.: Common Variable Immunodeficiency http://www.emedicine.com/derm/topic870.htm.
10. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency http://imunopediatria.org.br/download/practice_parameter.pdf
11. National Guidline Clearinghouse (2008.) http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7500&nbr=004445&string=cvid
12. Provan D, Nokes TJC: CLINICAL GUIDELINES FOR THE USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN http://www.midtrentccn.nhs.uk/EasySite/lib/serveDocument.asp%3Fdoc%3D21955%26pgid%3D12678+ivig+guide

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

Az érintett társszakmákkal való konszenzus:
Gyermekgyógyászat – immunológia szekció

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
a hyper IgM szindrómáról

Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

BNO: D80.5
Betegségcsoport: Immunhiány megnövekedett immunglobulin M (IgM) mellett

I. Alapvető megfontolások

1. A protokollok alkalmazási / érvényességi területe
Felnőttkorra áthúzódó, vagy felnőttkorban diagnosztizált immunhiányos állapot, melyet megnövekedett IgM szint jellemez. Segítséget adhat a klinikai immunológus/allergológus szakorvosoknak a klinikai kép felismerésében és a diagnózis megállapításában. Felnőttkorú betegekben igazolt hiper-IgM szindróma (HIGM) kezelésére is ad alapvető irányelveket. A szakmai protokoll az ebben a betegcsoportban fellelhető legerősebb bizonyítékok figyelembevételével, hazai és nemzetközi irodalom és irányelvek alapján (1-6).

2. A protokollok bevezetésének alapfeltétele
A hyper IgM szindróma diagnózisa. A betegek ellenőrzése és kezelése immunológiai centrumban szükséges, ahol teljesülnek a legmagasabb szintű betegellátás feltételei. A központok meg kell feleljenek az idevonatkozó szakmai minimumfeltételeknek.

3. Definíció
A hyper IgM szindróma (HIGM) lényege, hogy antigénstimulációt követően az IgM-et termelő B-limfociták nem képesek IgG, IgA és IgE immunglobulinokat termelő B-sejtekké (plazmasejtekké) differenciálódni. Ennek következtében a szérum IgM szint emelkedett, míg az IgG és IgA alacsony. A B-sejt érés és differenciálódás során a centrum germinativumok sem alakulnak ki.

3.1. Kiváltó tényezők:
A HIGM szindrómának primer (genetikai) és szekunder (szerzett) formáját különítik el. A szekunder HIGM szindróma kialakulásában veleszületett rubeola, tumor és antiepileptikumok szerepelhetnek. A primer-genetikus HIGM szindrómának a pathomechanizmus alapján több altípusa ismeretes: CD40L, CD40 génmutáció, valamint az aktivált B-sejtek differenciálódásához szükséges enzimek genetikus funkciózavara (AID, UNG, NEMO deficiencia).
A leggyakoribb forma a HIGM1 típus: Az aktivált CD4+ T limfociták CD40 ligandja (CD154) segíti elő a T-B sejt interakciót, azaz a CD40L-CD40 kapcsolódást, ami meghatározó szerepű a B sejtek ellenanyag termelésében. CD40L defektusban a B sejtek antitesttermelésében nem következik be IgM-IgG izotípus váltás.

3.2. Kockázati tényezők:
A családban már előforduló veleszületett immunhiány felhívhatja a figyelmet a betegségre.

4. Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők
A panaszokat az ismétlődő fertőzések jelentik. Visszatérő, vagy különösen elhúzódó láz, gyakran jelentkező felsőlégúti gyulladások, tüdőgyulladás, gyengeség, fáradékonyság jellemző.

A klinikai tünetek között náthás tünetek, fülfájás, torokfájás, köhögés, gennyes köpetürítés, illetve hasmenés, étvágytalanság, fogyás jellemző.

5. A betegség leírása

5.1.Érintett szervrendszer(ek):
A betegség klinikailag hasonló a közönséges variábilis immundefektusra (CVID). A kórképben gyakoriak a virális és a visszatérő bakteriális etiológiájú fertőzések (Pneumocystitis jiroveci (carinii) pneumonia). A HIGM betegek több mint felében észlelt krónikus hasmenés Criptosporidium, Giardia lamblia, Salmonella vagy Entamoeba histolytica fertőzés következménye. Az esetek 10 %-ban a rheumatoid arthritishez hasonló megjelenésű polyarthritis alakul ki. A betegség hajlamosít anaemiára, thrombocytopeniára, autoimmun neutropeniára. Sclerotizáló cholangitis, hepatitis B és C vírusertőzések gyakorta vezetnek fulmináns májcirrhosishoz.
Klinikailag jellegzetes a száraz, érdes bőr, a ritka hajzat, a verejtékmirigyek hiánya, valamint a metsző-és rágófogak kónuszos alakja.

5.2. Genetikai háttér:
A hyper IgM szindróma öröklésmenete változó, a legtöbb esetben X kromoszómához köthető, de autoszomális recessziv öröklésmenet is előfordul. A CD40L deficiencia a HIGM szindróma 1-es, az X kromoszómához kötötten öröklődő, míg a CD40 deficiencia a HIGM szindróma 3-as, autosom recessziv formáját mutatja.

5.3. Incidencia / Prevalecia / Morbiditás / Mortalitás
Incidencia: pontos felmérések az amerikai és az európai populációban nincsenek.
Prevalencia:
A betegség előfordulási gyakorisága 0,6-3 / 1 millió, a betegek 55-65 %-a férfi.
Morbiditás:

A morbiditást a visszatérő és krónikus sinusitisek, pulmonalis betegség okozza, a bronchiectasia, krónikus hasmenés, ami cachexiához vezet, neurológiai tünetek, meningitis, valamint a malignomák kialakulása, ami rendszerint lymphoma vagy a gastrointestinalis rendszer adenocarcinomája.
Mortalitás:
Az Európai Immunhiányos Regiszterben a túlélési arány 20 %, ami hasonló az X-hez kötött (Bruton) agammaglobulinaemiához.

5.4. Jellemző életkor:
A HIGM szindrómát az esetek többségében egy éves kor körül diagnosztizálják. HIGM szindrómára gyanús, ha a fél egy éves kor körüli fiúgyermeknek sinopulmonalis fertőzése van, krónikus hasmenéssel. A betegek egy része eléri a felnőtt kort, amikor is a kezelése már belgyógyász immunológushoz tartozik.

5.5. Jellemző nem:
A betegek 55-65 %-a férfi

6. Gyakori társbetegségek
Krónikus cholangitis, cirrhosis gyakori.
Neurológiai eltérések: kognitív funkciózavar, ataxia, hemiplegia, enterovírus vagy cytomegalovirus okozta meningoencephalitis.
Nagy a malignitás veszélye: lymphoma kialakulásával lehet számolni, a máj és az epeutak betegsége cirrhosist okoz. A hasmenést és a cholangitist Cryptosporidium fertőzés okozza.

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmusok
Lymphadenomegalia és splenomegalia idősebb gyerekekben vagy felnőttekben. Nyelv és perirectalis fekélyek gyakoriak. A betegekben magas az IgM szint.

2. Anamnézis
Családi anamnézis: célja a genetikailag örökölhető, a család több tagján létrejöhetett betegségek kiderítése.
Régebbi betegségek: A gyerekkori betegségek felől kell érdeklődni (Pl. scarlát, diphteria, és ha volt, az esetleges komplikációkat is meg kell kérdezni (otitis, nephritis, carditis). Védőoltások ideje, szűrővizsgálatok, részesült-e már sebészeti kezelésben, milyen gyógyszereket szedett általában. Voltak-e korábban gyakori fertőzései, melléküreg, fülgyulladás, hasi panaszok, hasmenés, allergiás tünetek, asthmás panaszok.
Jelen panaszok: volt-e gyakori gyerekkori fertőzése, milyen életkorban kezdődtek, milyen előzetes gyógyszereket kapott, volt-e kórházban és mi miatt.
Kiegészítő kérdések: étvágy, hízás, fogyás, székelés-széklet, vizelés-vizelet, látás, hallás, szédülés, fejfájás, idegesség, alvás, munkabírás, szedett gyógyszerek, túlérzékenységi reakció.

3. Fizikális vizsgálatok
Bőr, nyálkahártyák, szájüreg, garat
Nyirokcsomók
Mellkasi szervek (szív, tüdő)
Has, hasüregi szervek (máj, lép)
Mozgásszervek

4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok (1-6), (III)
Elsődleges: A szérum IgM szint emelkedett, az IgG és az IgA szint azonban jelentősen csökkent vagy nem is mérhető.

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok
Immunglobulin szint mérése: magas IgM szint, alacsony IgG és IgA
Sejtfelszíni analízis:
CD40L hiány: HIGM szindróma 1
CD40 deficiencia: HIGM szindróma 3
Teljes vérkép, kvalitatív vérkép
Májfunkciók
Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket
Nem ismert
Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket
Nem ismert

4.2. Képalkotó vizsgálatok
Mellkas felvétel
Melléküreg felvétel (chronikus sinusitis)

CT –MR

4.3. Egyéb
Légzésfunkciós tesztek károsodása
Bronchoscopia
Endoscopia: gyulladásos bélbetegség kizárására

5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok (1-6, III)
Nyirokcsomó biopszia: Reaktív lymphoid hyperplasia, a germinalis centrumok hiánya

6. Differenciál diagnosztika (1-6) (III).
Agammaglobulinaemia
Bruton agammaglobulinaemia
Common variable immunodeficiency
Súlyos kombinált Immundeficiencia
Csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemia

III. Kezelés

III/1. Nem gyógyszeres kezelés III/2. Gyógyszeres kezelés (1-6) (III)

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje
Az HIGM szindrómás beteget immunológiai centrumban kell kezelni, ahol megfelelő labordiagnosztikai háttér mellett a beteg megfelelő belgyógyászati és immunológiai szakellátást kap

2. Speciális ápolási teendők
HIGM szindrómás beteget védeni kell az opportunista infekciótól.

3. Ajánlott gyógyszeres kezelés
– A fertőzések erélyes, célzott és tartós antimikróbás kezelése
– Intravénás Ig (IVIG) kezelés indikációja HIGM szindrómában relatív, a fertőzések halmozódása esetén azonban, különösen az őszi-téli hónapokban jó hatású a 3-4 hetente adott 400-600 mg/tskg IgG.
– HIGM 1 szindrómában: vérképző-őssejt transzplantáció
– Krónikus neutropenia: G-CSF
– Krónikus ekcéma kezelése. Lokális kortikoszteroid készítmény
3.1. Kontraindikációk
nem ismert
3.2. Lehetséges jelentős interakciók
nem ismert

4. Kiegészítő / Alternatív gyógyszeres kezelés
Antimikróbás kezelés
Köptetők
Lokális kortikoszteroid
Multivitaminok

5. Terápiás algoritmusok
Antibiotikum
IVIG
G-CSF
Antibiotikum profilaxis – Trimetoprim-sulfonamid csökkenti a Pneumocystis jiroveci okozta pneumonia kialakulását.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés
3-6 havonta immunglobulin szintek ellenőrzése,
Hasi UH- máj lépnagyság megítélése
Rendszeres immunológiai kontroll malignus tumor kizárására
Neutropenia ellenőrzése
Pulmonológiai gondozás - bronchodilatator kezelés

Egyéb autoimmun betegségek, mint immunkomplex nephritis, kizárása
Májkárosodás esetén transzplantáció mérlegelése

2. Megelőzés
Hideg, fertőzésre hajlamosító környezet kerülése javasolt

3. Lehetséges szövődmények
Felső és alsó légúti infekciók
Sinusitis
Bronchitis
Pneumónia
Malignitás
3.1. szövődmények kezelése
Antibiotikum profilaxis
Expectorans

4. Kezelés várható időtartama/Prognózis
Életen át tartó folyamatos ellenőrzés
Retrospektív felmérések alapján a túlélés 20 %.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december .31.

VI. Irodalomjegyzék

1. Maródi L. Primer immundefektusok. In: Petrányi Gy. (szerk), Klinikai Immunológia. Medicina, Budapest, 2000, pp. 186-202.
2. Ochs HD, Smith ECI, Puck JM: Primary immunodeficiency diseases. Oxford. University Press, 1999
3. Erdős M, Maródi L: Fertőzések etiopatológiája veleszületett immunglobulin-defektusokban. Családorvosi Fórum, 2005;2:34-40.
4. Rich RR (ed). Clinical Immunology. Mosby Elsevier, Third Edition, 2008.
5. Park LC. X-linked immunodeficiency with hyper IgM; www.emedicine.com/ped/topic2457.htm
6. National Guideline Clearinghouse: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency; htpp://www.guideline.gov

VII. Melléklet

Az érintett társszakmákkal való konszenzus:
Gyermekgyógyászat – immunológia szekció

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
az IgA hiányról

Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

BNO: D80.2
Betegségcsoport: Immunglobulin A (IgA) szelktív hiánya

I. Alapvető megfontolások

1. A protokollok alkalmazási / érvényességi területe
Veleszületett IgA antitest hiányos, felnőttkorú betegek kivizsgálása és kezelése. A szakmai protokoll az ebben a betegcsoportban fellelhető legerősebb bizonyítékok figyelembevételével, hazai és nemzetközi irodalom és irányelvek alapján (1-6).

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele
Az IgA hiány diagnózis megállapítása. Az IgA hiány az antitest hiánnyal jellemezhető kórképek legenyhébb formája, felismeréséhez immunglobulin szint meghatározást végző laboratórium elégséges, de a betegek immunológiai decentrumban, szükség esetén centrumban történő ellátása és követése feltétlenül ajánlott. E központok meg kell feleljenek az idevonatkozó szakmai minimumfeltételeknek.

3. Definíció
A szelektív IgA hiány a specifikus adaptív immunitáson belül a B sejtek primer defektusát képezi. Szelektív IgA hiányról akkor beszélünk, ha a szérum IgA szint alacsonyabb, mint 0,05g/l. A szérum IgA hiányhoz szekretoros IgA hiány is társulhat. Az IgA hiány gyakran együtt jelentkezik az IgG2 alcsoport deficienciával. Szelektív IgA hiányos betegekben gyakori az allergiás és az autoimmun betegségek előfordulása. Részleges IgA hiányról beszélünk akkor, ha IgA kimutatható a szérumban, de a standard deviáció alsó értéke (SD) a normál, korhoz viszonyított átlagérték alatt van.
3.1. Kiváltó tényezők: In vitro a B sejtek nem differenciálódnak IgA pozitív plazmasejtekké. Az IgA hiányát az magyarázhatja, hogy az IgM-IgG váltást nem követi az IgG-IgA átkapcsolás ("switch"). Másik feltevés, hogy a betegek B limfocitái képesek ugyan IgA-t szintetizálni, de funkciózavar miatt az immunglobulinok sejthez kötötten maradnak és nem jutnak a szérumba.
3.2. Kockázati tényezők:
Környezeti tényezők, gyógyszerek, vagy infekciók okozhatnak IgA csökkenést, ez a forma azonban az esetek többségében reverzibilis.
A szelektív IgA hiányos esetek többsége sporadikus, de családi halmozódást is megfigyeltek.
Az IgA hiány gyermekkorban gyakran csak átmeneti, a betegekben néhány év eltelte után megindulhat az IgA immunglobulin izotípus termelése.
Epilepsziás, rheumatoid arthritises és Wilson kóros betegekben a difenilhidantoin-, a sulfasalazin- és a D-Penicillamin kezelés reverzibilis IgA hiányt okozhat. Az IgA hiány társulhat congenitális rubeolával, strukturális kromoszóma anomáliákkal és egyéb immundeficiens állapotokkal.

4. Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők
Panaszok: A legtöbb, szelektív IgA hiányos beteg panaszmentes.
Tünetek: A betegek túlnyomó többsége tünetmentes. Tünetes esetekben a legyakoribbak az infekciók: visszatérő sinopulmonalis fertőzések, légúti fertőzések. Emellett jelentkezhetnek gastrointestinalis tünetek, ételallergia, és más atopiás betegségek, allergiás conjunctivitis, rhinitis, asthma.
Általános jellemzők: krónikus légzőszervi betegségek, gastrointestinalis tünetek, allergia, urticaria, atopiás ekzéma.

5. A betegség leírása

5.1. Érintett szervrendszer(ek):
A szelektív IgA hiányos betegek 80%-a tünetmentes, de recidiváló légúti, húgyúti virális és bakteriális fertőzések, allergiás betegségek, ételallergia, atopiás betegségek, rhinitis, asthma, autoimmun betegségek (rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus) gyakrabban fordulnak elő, mint normális IgA szint mellett. Gastrointestinalis betegségek, hasmenés, vagy felszívódási zavar előfordulhat.
Felnőttekben IgA hiányos állapotban megnő a carcinoma, elsősorban a gyomor és colon adenocarcinoma vagy a lymphoma veszélye.

5.2. Genetikai háttér:
A humán 6-os kromoszómán lokalizálódó MHC komplex összefüggését az IgA hiánnyal több tanulmány támasztja alá. HLA-A1,-B8,-DR3; HLA-B57,-SC61, -DR7; és a HLA-B44,-FC31, –DR7 IgA hiányra hajlamosító genetikai hátteret jelentenek. A nem MHC gének közül a kostimulátor molekulákat és a B-sejt aktiváló faktort (BA) kódoló gének mutációját mutatták ki IgA hiányos betegekben.

5.3. Incidencia / Prevalencia / Morbiditás / Mortalitás Magyarországon
Incidencia: felnőtt populációban 1:400-1:600
Prevalencia: 250/100.000 lakos
Morbiditás. Az IgA hiányos betegek kevésbé hajlamosak infekcióra, mint az agammaglobulinaemiás egyének. Az IgA hiányos betegek között magas az allergiás, atopiás betegség előfordulása. Gyakoriak a másodlagos bakteriális fertőzések, otitis media, bronchitis, visszatérő gastroenteritisek.
Mortalitás: A szekunder infekciók gyakorisága ellenére nem találtak ok-okozati összefüggést a mortalitás és az IgA hiányos állapot között.

5.4. Jellemző életkor:
Bármely életkorban diagnosztizálhatják, de a legtöbb szelektív IgA hiányt kora gyermekkorban észlelik. A 6 hónaposnál idősebb gyerekekben, akiknek visszatérő felső vagy alsó légúti fertőzésük van (H. Influenzae, S. pneumoniae), gondolni kell IgA hiányra.
Az IgA hiány gyermekkorban gyakran csak átmeneti, a betegekben néhány év eltelte után megindulhat az immunglobulin izotípus termelése. Máskor az IgA hiányos betegekben common variable immunodeficiency (CVID) fejlődik ki.

5.5. Jellemző nem
Nemek megoszlásában nincs eltérés az IgA hiányos egyénekben, néhány tanulmányban a magasabbnak találták a férfi nem előfordulását.

6. Gyakori társbetegségek
Rheumatoid arthritis

Szisztémás lupus erythematosus
Coeliakia
Colitis ulcerosa
Enteritis regionalis
Addison kór
Evans szinróma
I-es típusú diabetes mellitus
A 4-es kromoszóma részleges deléciójának társulása (Wolf-Hirschhorn szindróma) súlyos immundefektussal járó CVID-t okoz
IgA hiányos betegekben

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmusok
A szelektív IgA hiány laboratóriumi kritériuma: < 7 mg/dl IgA szint és a szekretoros IgA hiánya a nyálban.
Alacsony lehet az IgG alosztályok (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) szintje
IgA elleni antitest a betegek 40-50%-ában kimutatható.
Hypogammaglobulinaemia vagy agammaglobulinaemia kizárható;
Normális az immunglobulin válasz: diphteria, pertussis, varicella, hepatitis B, H. influenzae vaccinációra.

2. Anamnézis
Családi anamnesis: célja a genetikailag örökölhető, a család több tagját érinthető betegségek kiderítése.
Korábbi betegségek: A gyerekkori betegségek, esetleges komplikációk (otitis nephritis, carditis). Az iskolai kor után milyen védőoltásokban részesült, mikor kapta meg azokat, milyen szűrővizsgálatokon vett részt, részesült-e már sebészeti kezelésben, milyen gyógyszereket szedett általában. Voltak-e korábban gyakori fertőzései, melléküreg, fülgyulladás, hasi panaszok, hasmenés, allergiás tünetek, asthmás panaszok.
Jelen panaszok: Ezeket a beteg az anamnézis felvétel legelején már elmondta, de most újra kell kérdezni: volt-e gyakori gyerekkori fertőzése, milyen életkorban kezdődtek, mire szűnt, milyen előzetes gyógyszereket kapott, volt e kórházban és mivel.
Kiegészítő kérdések: mint étvágy, hízás, fogyás, székelés-széklet, vizelés-vizelet, látás, hallás, szédülés, fejfájás, idegesség, alvás, munkabírás. Mindig kérdezzük meg, milyen gyógyszereket szed, miért mennyit. Volt-e valamilyen gyógyszerre túlérzékenységi reakciója.

3. Fizikális vizsgálatok
Bőr, nyálkahártyák, szájüreg, garat
Nyirokcsomók
Mellkasi szervek (szív, tüdő)
Has, hasüregi szervek (máj, lép)

4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok (1, 2, 3, 4, 5, 6) (III)
Elsődleges:
Alacsony IgA szint (0,05 g/l alatti érték) és a beteg 4 éves kornál idősebb legyen + szekretoros IgA mérése, valamint akikben a hypogammaglobulinaemia egyéb oka kizárható (Pan-American Group for Immunodeiciency PAGID) és European Society or Immunoeiciency (EDIS).

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok
Immunglobulin szint + szekretoros IgA mérése
Ig alosztályok valamelyikének- elsősorban az IgG2 alacsony szintje
Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket
Difenilhidantoin,
Sulfasalazin
D-Penicillamin
Thyroxin
Chloroquin
Carbamazepin
Captopril
Ibuprofen
Szalicilsav
Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket
A betegséggel össze nem függő vírus vagy bakteriális fertőzésekÁtmeneti IgA hiány okozhatnak:
Velszületett rubeola; Cytomegalovírus; Toxoplasma gondii

4.2. Képalkotó vizsgálatok
Mellkas felvétel

Melléküreg felvétel (chronikus sinusitis)
Colonoscopia- Colitis ulcerosa, Crohn kizárására

4.3. Egyéb
Gluten szenzitiv enteropathia kizárása
Tej allergia kimutatása
Pulmonalis funkciós tesztek

5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok (1-6) (III)
Vékonybél biopszia

6. Differenciál diagnosztika (1-6), (III)
Agammaglobulinaemia
B sejt és T sejt kombinált betegség
Bruton agammaglobulinaemia
Common variable immunodeficiency
Rubeola
Csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemia
X-hez kötött immundeficiencia hyper IgM-el

III. Kezelés

III/1. Nem gyógyszeres kezelés III/2. Gyógyszeres kezelés (1-6), (III)

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje-
Az IgA hiányos beteget immunológiai decentrumban, szükség esetén centrumban szükséges kezelni, ahol megfelelő labordiagnosztikai háttér biztosított. A beteg megfelelő belgyógyászati és immunológiai szakellátást kap, és intenzív osztályos háttér biztosítva van.
2. Speciális ápolási teendők
IgA hiányos lázas- bakteriális vagy vírus infekcióban szenvedő beteg külön kórterembe kerüljön, ahol védett a másodlagos felülfertőzéstől.

3. Ajánlott gyógyszeres kezelés
– A fertőzések erélyes és célzott antimikróbás kezelése
– Expectoránsok adása
– Asthma allergia kezelése csökkenti az infekciókat
– Intravénás Ig kezelés akkor jön szóba, ha az IgA hiány IgG alosztály deficienciával társul, és gyakoriak a fertőzések, mint sinusitis, asthma, bronchitis.
– Pneumococcus poliszacharid vaccinával immunizálás

3.1. Kontraindikációk
Intravénás immunglobulin- az IVIG IgA tartalma miatt

3.2. Lehetséges jelentős interakciók
Az IgA antitestek jelenléte miatt plazma, vérkészítmények, IVIG adása anaphylaxiás reakciót okozhatnak

4. Kiegészítő / Alternatív gyógyszeres kezelés
Antimikróbás kezelés
Köptetők

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés
Évente immunglobulin szintek ellenőrzése,
Évente T sejtszám és funkció kontroll
Rendszeres immunológiai kontroll a B sejt betegség, malignus tumor kizárására

2. Megelőzés
Hideg, fertőzésre hajlamosító környezet kerülése

3. Lehetséges szövődmények
Felső és alsó légúti infekciók
Sinusitis
Bronchitis
Pneumónia

3.1. szövődmények kezelése
Antibiotikum profilaxis
expectorans
antiallergicum

4. Kezelés várható időtartama/Prognózis
Életen át tartó folyamatos ellenőrzés
A prognózis a humorális immundeficiencia súlyosságától függ, amit jelentősen befolyásol az atopiás hajlam, és az esetlegesen kialakult autoimmun betegség (RA, SLE).

VI. Irodalomjegyzék

1. Maródi L. Primer immundefektusok. In: Petrányi Gy. (szerk), Klinikai Immunológia. Medicina, Budapest, 2000, pp. 186-202.
2. Ochs HD, Smith ECI, Puck JM: Primary immunodeficiency diseases. Oxford. University Press, 1999
3. Rich RR (ed). Clinical Immunology, Mosby Elsevier, Third Eition, 2008.
4. Lati AHA. The clinical signiicance of immunoglobulin A eiiency. Ann Clin Biochem 2007
5. National Guideline Clearinghouse: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency; htpp://www.guideline.gov
6. emedicine.com/med/topic1159.htm.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

Az érintett társszakmákkal való konszenzus:
Gyermekgyógyászat – immunológia szekció

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
a szisztémás lupus erythematosus diagnosztikájáról
(1. módosított változat)

Készítette: A Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

A szakmai protokoll célja
Klinikai szakmai irányelvek a Szisztémás lupus erythematosus (SLE) diagnosztizálására és gondozására

Betegség/betegségcsoport neve: Szisztémás lupus erythematosus (BNO 321.0, BNO 328.0, BNO 329.0)

A protokoll készítője
A Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium Szisztémás Lupus Erythematosus Munkacsoportja

A szakmai protokoll alkalmazási / érvényességi területe és célja
Az irányelvek célja, hogy az Egészségügyi Minisztérium kezdeményezésére összefoglalja a lupus diagnosztizálásának egységes rendszerét. Meghatározza az arra szolgáló vizsgálóeljárásokat, ismertesse a betegség aktivitásának és a krónikus szervi szövődményeknek a számszerű jellemzésére alkalmazható pontrendszereket, valamint az azokhoz szükséges vizsgálómódokat, jellemezze a betegség különböző súlyosságú formáit/alcsoportjait, meghatározza a gondozás, követés során és a kezelés mellékhatásainak monitorozása céljából végzendő vizsgálatokat és azok gyakoriságát, összefoglalja a diagnosztika alkalmazásának szakmai és szervezeti feltételeit.

Célcsoportok:

1. Klinikai immunológiai/reumatológiai centrumok
2. Klinikai immunológusok
3. Belgyógyászok
4. Reumatológusok
5. Társszakmák képviselői (neurologus, pszichiáter, nephrologus, pulmonologus, gynecologus, cardiológus, bőrgyógyász, haematologus, fül-orr-gégész, fogász, orthopaed, szemész)
6. Háziorvosok
7. OEP és Egészségügyi Biztosítók
8. Egészségügyi Minisztérium

A protokoll bevezetésének alapfeltétele
Az Egészségügyi Minisztérium felkérése a szakmai irányelvek kidolgozására és az, hogy a felkérést a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium elfogadja. További feltétel hazai SLE Munkacsoport felállítása és ebben minősített, magas szakmai tudással rendelkező munkatársak részvétele, akik a korábban érvényben lévő hazai szakmai ajánlás, a nemzetközi irodalmi adatok és irányelvek ismeretén túl megfelelő elméleti tudással és személyes, gyakorlati tapasztalattal rendelkeznek a betegség természetére vonatkozóan.

2. A betegség sajátosságainak leírása

2.1. Definíció: A SLE szisztémás autoimmun megbetegedés.

2.2. Kiváltó tényezők: Az SLE ismeretlen eredetű, multikauzális betegség. Kialakulásának feltétele genetikai fogékonyság, amely poligénes jellegű. Emellett exogén és endogén provokáló tényezők jelenléte szükséges a betegség kialakulásához.

2.3. Kockázati tényezők:
a./ különböző gyógyszerek, toxinok (procainamid, hydralasin, isoniasid, továbbá minocyclin, és a rheumatoid arthritis kezelésében alkalmazott biológiai terápiák közül a tumornecrosis factor alpha hatását gátló szerek, valamint a sulphonamidok és penicillin származékok)
b./ napfény és UV sugárzás,
c./ ösztrogének (különösképpen az exogen, hydroxylált készítmények),
d./ fertőzések

2.4. Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők
Leggyakrabban fiatal felnőtt, fertilis korban lévő nők érintettek.
Általános tünetek: láz, tartós hőemelkedés, gyengeség, fáradékonyság, fogyás, izomgyengeség, diffúz hajhullás, ízületi fájdalmak, betegség specifikus bőrtünetek, nyirokcsomó duzzanat, a máj és lép megnagyobbodás. Első gyanújele a betegségnek, hogy több, esetleg távol eső, vagy eltérő feladatot végző szerv, szervrendszer gyulladása zajlik egyidejűleg, vagy egymást követően.

2.5. A betegség leírása
Érintett szervrendszer(ek)
Általános/konstitúcionális tünetek: fáradékonyság, láz (infekció nélkül), fogyás.
Bőrtünetek: pillangó erythema, fényérzékenység, discoid bőrkiütés, nyálkahártya fekély az orrban vagy szájban, alopecia (diffúz, vagy foltos heges), urticaria, vasculitis, Raynaud jelenség, livedo reticularis/racemosa..
Mozgásszervi tünetek: arthralgia, polyarthritis, myalgia, myositis, izomgyengeség.
Cardiális tünetek: pericarditis, myocarditis, ritmuszavarok, szívelégtelenség, endocarditis, vitium.
Légzőszervi tünetek: pleuritis, pulmonális hypertensio, tüdőembólia, a tüdő parenchyma és/vagy az interstitium gyulladása, tüdővérzés.
Vese érintettség: haematuria, proteinuria, sejtes cylinderek, nephrosis és nephritis szindróma.
Neuro-pszichiátriai: epilepszia, pszichózis, depresszió, organikus agyi szindróma, myelitis transversa, mono-, polyneuropathia multiplex, agyideg tünetek, ischaemiás stroke, agyideg lézió.
Gastrointestinális: hányinger, hányás, hasi fájdalom.
Egyéb szervi tünetek: hepato-splenomegalia, lymphadenomegalia, sicca szindróma, szemtünetek (opticus neuritis, chorioretinitis).
Haematológiai tünetek: normocytaer, normochrom anaemia, vagy autoimmun haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphocytopenia, szerzett thrombophilia, szekunder antifoszfolipid szindróma
Immunológiai tünetek: antinukleáris (ANA, anti-dsDNS, anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B és antifoszfolipid (beta2-glycoprotein I dependens anti-kardiolipin és lupus antikoaguláns) antitestek, alacsony komplement összhemolyticus aktivitás, csökkent C3 és C4 komplement faktor koncentráció, a komplementrendszer klasszikus és alternatív úton történő aktiválódásának termékei.
A legjellemzőbb és/vagy gyakran előforduló klinikai és laboratóriumi tüneteket az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) klasszifikációs kritérium rendszerbe foglalta össze az SLE egységes diagnosztizálásának érdekében. A diagnosztikai kritériumrendszert 1997-ben revideálták utoljára. Az ebben meghatározott tünetek és azok pontos definíciója az 1. sz. mellékletben olvasható. Biztos diagnózis legalább 4 kritérium tünet fennállása esetén mondható ki.

Az Amerikai Reumatológiai Kollégium javaslatot tett az idegrendszeri tünetek osztályozására is. Ezt a 2. sz. mellékletben tüntettük fel.
Ismert a bőrtünetek klasszifikációs rendszere is, ezt a 3. sz. melléklet mutatja be.
A vese érintettség igazolására az ACR kritériumrendszerben meghatározott tüneteken túl vesebiopszia szükséges. A hisztopatológiai jelek alapján jelenleg a 4. sz. mellékletben bemutatott ISN/RPS szerint osztályozzuk a lupus nephritis különböző típusait.
Az SLE-t osztályozhatjuk annak súlyossága szerint. Az enyhe lupus sajátosságait az 5. sz. melléklet, a súlyos SLE jellemzőit a 6. sz. melléklet mutatja be.

2.6. Incidencia / Prevalecia / Morbiditás / Mortalitás Magyarországon
Az SLE előfordulási gyakoriságát földrajzi, etnikai, demográfiai és szociális tényezők együttesen határozzák meg, függ továbbá a betegek nemétől és életkorától is.
A prevalencia irodalmi adatok alapján 100 000 lakosra vonatkoztatva átlagosan 5-50-100. Hazánkban a felnőtt lakosság körében becsült adatok szerint az előfordulás gyakorisága 43-45/100 000, vagyis Magyarországon kb. 4000 lupus beteg prognosztizálható.
Az incidencia irodalmi adatok alapján 2-7/100 000/év, hazánkban kb. 6 új lupusos beteg jelentkezésével lehet számítani évente 100 000 lakos köréből, vagyis évente kb. 500 új esetet regisztrálunk.
A lupus jelentős morbiditásitási és mortalitási tényező. Az elmúlt évtizedekben a túlélés javult, az 5 éves túlélés 90% feletti, a 10 éves túlélés 80% feletti, a 15 éves túlélés 60-70% körüli. Ez a javulás a prevalencia növekedésével járhat.
Leggyakoribb halálokok: a betegség első 5 évében a lupus akut szövődményei (veseelégtelenség, központi idegrendszeri szövődmény, akut súlyos haemolyticus anaemia, vagy thrombocytopenia, stb.), 5-10 éves betegségtartam elérése után cardio- és cerebrovasculáris események (stroke, infarctus, szívelégtelenség) és krónikus veseelégtelenség. Még később malignus tumorok. Bármely időszakban azonos gyakorisággal vezetnek halálhoz a thromboticus események és az infekciók.

2.7. Jellemző életkor
Az első tünetek leggyakrabban 20 - 30-éves korban kezdődnek. Kb. 10% az ú.n. időskori lupus aránya, amikor az első tünetek 60 éves korban, vagy afelett kezdődnek, ill. kb. ennyi a gyermekkori (16 éves kor előtt induló) esetek aránya is.

2.8. Jellemző nem
A felnőtt populációban a nő: férfi arány 9-10:1. Ennél alacsonyabb a női dominancia mértéke a gyermekkorban és az időskori lupus esetén.

2.9. Gyakori társbetegségek
Fertőzések, a thrombo-emboliás események, akcelerált atherosclerosis: következményes stroke és myocardiális infarctus, daganatok. Gyakori a magasvérnyomás, hyperlipidaemia, osteoporosis. Idült veseelégtelenség a lupus-betegek 2-5%-ában, a lupus nephritises betegek kb. 1/3-ában alakul ki.

2.10. A krónikus szervi szövődmények
számszerű jellemzésére a SLICC/ACR pontrendszere szolgál, melyet a 7. sz. mellékletben mutatunk be.

II. Diagnózis

1. A diagnosztikai lépések és tevékenység célja:
A. a betegség biztos diagnózisának felállítása,
B. alcsoportba történő besorolás,
C. egyéb lehetséges betegségek kizárása,
D. az SLE súlyosságának,
E. aktivitásának és
F. a krónikus szervi károsodás mértékének megállapítása.

A. A diagnózis felállítása az Amerikai Reumatológiai Kollégium ajánlása, illetve kritérium rendszere alapján történik (1. sz. melléklet). Az ott definiált tünetek közül legalább 4-nek jelen kell lennie a kórlefolyás során valamikor és fontos, hogy azok hátterében a lupus és csak a lupus álljon. Az ACR kritérium rendszer specificitása 89-100% és szenzitivitása 78-96%.
Az SLE gyanújának felvetése háziorvos, belgyógyász vagy más társszakmában működő szakorvos feladata, a diagnózis kimondása akkreditált intézményben dolgozó klinikai immunológus/reumatológus szakorvos feladata.
A betegség kezdete lehet a./ klasszikus vagy b./ lappangó.
a./ Klasszikus esetben legalább 2 ambuláns vizit indokolt. Első alkalommal az anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat és a rutin laboratóriumi és eszközös vizsgálatok végzendők, illetve a szükséges egyéb vizsgálatok indikálása és előjegyzése indokolt. A második alkalommal az összegyűlt eredmények birtokában lehetséges nyilatkozni az SLE fennállásáról. Ezt követően legalább egy alkalommal 4-7 napos hospitalizálás szükséges, melynek során kiegészítő vizsgálatok elvégzésére kerülhet sor, a terápia beállítása megtörténik, illetve a kezelés rövid távú mellékhatásainak és hatásának megfigyelése, rögzítése.
b./ Lappangó kezdet esetén a biztos diagnózis felállításáig az első vizittől számítva hetek, hónapok, sőt évek telhetnek el, amíg az ú.n. előfázisban van a beteg. Ennek során észlelhetők a betegség tünetei, vagy egyéb nem a kritériumokban szereplő tünetek, immunszerológiai eltérések is kimutathatók, de ezek együttesen sem merítik ki az ACR kritériumában

megfogalmazott követelményeket. Ilyen esetben szoros követés, évente legalább 2-4 járóbeteg vizit, sz.e. hospitalizálás indokolt. Kezdetben ugyanazon vizsgálatok elvégzése szükséges, mint klasszikusan kezdődő esetben. A későbbi kontrollok során elvégzendő vizsgálatokat a beteg állapota szabja meg.

2. A diagnózis felállításához szükséges vizsgálatok

2.1. Anamézis
– Családi anamnesis (autoimmun és reumás betegségek, thrombosis, agyi keringészavar, korai infarctus, vesebetegség előfordulása a családban)
– Foglalkozás (napfény, UV sugárázás, fluoreszcens fény, vegyszerek, gyógyszerek, gyakori infectiók provokáló hatása)
– Nőgyógyászati anamnézis (vetélés, koraszülés, fogamzásgátló szedése, korai menopausa)
– Gyógyszerek (különös tekintettel a provokáló szerekre)
– Gyógyszer túlérzékenység
– Előző betegségek (recidiv pleuritis, pericarditis, migráló polyarthritis, fényérzékenyég, depresszió, fejfájás, thrombo-emboliás események)
– Jelenlegi panaszok (a betegség szervi manifeszációira jellemző panaszok. Mindig meg kell kérdezni: fogyás, láz, ízületi fájdalom/duzzanat, hajhullás, fényérzékenység, bőrkiütés, Raynaud és sicca syndroma jellemző panaszai, eszméletvesztéses rosszullét, bénulás, vesebetegség, oedema, pszichiátriai kezelés)

2.2. Fizikális vizsgálat
– Általános vizsgálat (testsúly, testmagasság, testhőmérséklet, bőr: kiütések, nyálkahártyák: ulcusok, oedema, nyirokcsomók, pajzsmirigy, emlők, garatképletek és nyelv: sicca sy jelei, conjunctiva: sicca sy.)
– Mellkasi szervek (pleuritis, pericarditis, egyéb cardio-resp. szövődmény fizikális jelei, pulzus, vérnyomás. Légzésszám, cyanosis, nyaki vénák, zörejek)
– Hasi szervek (máj, lép, kóros resistentia, vesék, ascites, műtéti hegek)
– Mozgásszervi status (részletes)
– Neurologiai status.

2.3. Laboratóriumi vizsgálatok:
– We*, CRP*
– quantitativ és qualitativ vérkép*
– komplement szintek és aktivitás: C3, C4, CH50 (aktivitás megítélése céljából)*
– immunglobulin szintek, immunkomplex szint
– HEp-2 sejtvonalon indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal antinukleáris antitest (ANA)*.
– marker autoantitestek:
– adsDNS* (Farr esszé, Critidium luciliae teszt vagy validált ELISA)
– aSm ELISA*,
– aCL ELISA*
– Lupus antikoaguláns kimutatás konfirmált hemosztázis esszékkel*
– Coombs teszt*, (LDH, reticulocyta, Se bilirubin, ubg)
– vizelet általános és üledék vizsgálat*
– szérum kreatinin koncentráció* (kreatinin clearance, GFR, vizelet elfo, microalbumin ürítés és a fehérjevesztés napi mértékének meghatározása)
– aENA, aSS-A, aSS-B, aRNP (alcsoport megállapítása miatt) *
– ANCA, krioglobulin, RF*, aCCP (diff. dg. céllal)
– riboszómális p-protein, nukleoszóma és hiszton elleni antititestek, ritka antifoszfolipid antitestek (sz.e.)
– kémia (szervek működését, funkcionális állapotát jellemző paraméterek)
– sz.e. egyéb hemosztázis tesztek (thrombophilia diff. céllal)
– D-dimer, cardiális troponin
– procalcitonin teszt, hemokultúra, vizelettenyésztés, vírus szerológia (diff. dg. céllal)

2.4. Eszközös vizsgálatok
– 2 ir mellkas Rtg*/átvilágítás, EKG*, echocardiographia*, hasi UH*
– kéz Rtg*/MRI vizsgálat (RA diff. céljából)
– MED teszt (fényérzékenységi próba), sz.e. bőrbiopszia
– EEG (convulsio), sz.e. koponya CT/MRI (vascularis laesio), carotis Doppler, gerinc MRI (myelitis transversa), HMPAO SPECT (agyi perfusio ill. metabolismus zavar)
– sz.e. vénás color Doppler, légzésfunctios tesztek, tüdő scan, spirál CT, pulm. HRCT
– sz.e. EMG, ENG, kiváltott válasz potenciál vizsgálat (VEP, SSEP, BAEP)
– capillaris microscopia, lézer Doppler
– vese**, izom, ideg, bőr, nyirokcsomó, máj, csontvelő biopszia.

2.5. Konzíliumok
A tünetek alapján sz.sz. bőrgyógyászati, neurológiai, pszichiátriai, cardiológiai, tüdőgyógyászati, reumatológiai, radiológiai, nőgyógyászati, nephrológiai, haematologiai konziliumok.

* Az egyes vizsgálatok elvégzésének szükségessége függ az anamnézis felvételekor rögzített panaszoktól és a fizikális vizsgálat során észlelt eltérésektől! A minden esetben kötelezően elvégzendő vizsgálatokat * jellel jelöltük.

**A vesebiopsia indikációi:
– Lupus nephritis gyanúja esetén (diagnosztikai céllal)
= Perzisztáló haematuria
= Perzisztáló és más okkal nem magyarázható pyuria
= Tartós cylinder ürítés
= Proteinuria
= Magas szérum kreatinin szint
= Tartós hypertensio
– Romló vesefunkciós paraméterek (terápia megválasztása céljából)
– Hagyományos terápiára nem reagáló estek (-“-)
– Gyors relapszus (-”.)

B. Az SLE alcsoportjai a következők:
– Subacut cutan lupus erythematosus (SCLE)
– Neonatális lupus erythematosus (NLE)
– Gyógyszer indukált lupus (DIL)
– Időskori SLE (“late onset lupus”: LOL)
– SLE szekunder antifoszfolipid szindrómával (SLE/SPAS)
– ANA negatív SLE
C. Egyéb betegségek kizárása. Lsd. 8. sz. melléklet!

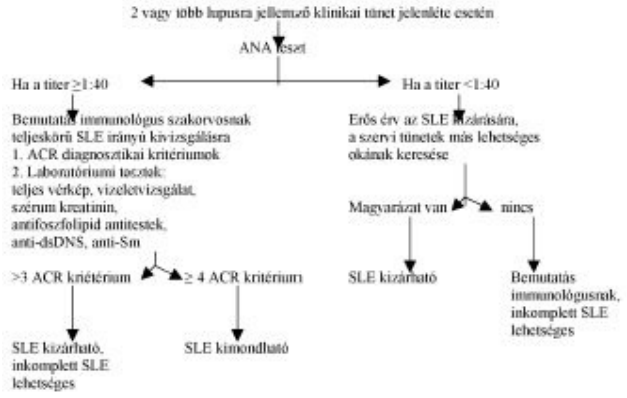
D. Biztos diagnózis esetén meg kell határozni a betegség súlyosságát, melynek kritériumait korábban az 5. és 6. sz. mellékletekben tüntettünk fel.

E. Meg kell határozni a betegség aktivitását is, melyre a klinikai tüneteket és a laboratóriumi eltéréseket azok jelentőségénél fogva súlyozottan figyelembe vevő pontrendszereket dolgoztak ki. Ezek közül legismertebb és hazánkban validált az SLEDAI, melyet a 9. sz. mellékletben ismertetünk. Csak akkor adható meg a feltüntetett pont egy tünetre, ha az az adott definíciónak megfelel, az adatrögzítéshez képest 2 héten belül, azaz akutan jelentkeztek/újultak ki. Aktivitás véleményezhető, ha a SLEDAI score legalább 4 ponttal emelkedett az előző vizithez képest.
(Egyéb pontrendszerek pl: a BILAG, ECLAM, SLAM, SIS, BILAG.)

F. A krónikus szervi szövődmények jellemzése a 7. sz. mellékletben ismertetett SLICC/ACR pontrendszer segítségével történik.

III. Kezelés

1. Diagnosztikai algoritmus
Az Amerikai Háziorvosok Szövetsége a lupus kivizsgálására, diagnosztizálása érdekében a következő algoritmust ajánlja, melyet követendőnek tartunk:



IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés

Az SLE-s betegek folyamatos és rendszeres orvosi, szakorvosi ellenőrzése a diagnózis felállításától kezdve kötelező. Ebben a háziorvosnak és a klinikai immunológus szakorvosnak szorosan együtt kell működnie. Ennek az együttműködésnek az algoritmusát és a felelősségi szinteket a következőkben írhatjuk le.

Alapellátás: SLE gyanú felvetése, bemutatás immunológusnak

Immunológiai centrum:
I
Diagnózis felállítása
I
Aktivitás és súlyosság
meghatározása
I
Kezelési terv felállítása
I
Aktivitás rendszeres
ellenőrzése
I

Alapellátás: Enyhe betegség monitorozása, kezelése, toxicitás követése.
I

Aktivitás növekedése vagy szövődmény

Immunológiai centrum:
I
Kp./súlyos betegség kezelése
I
Refrakter/súlyos betegség kezelése

Ez alapján a beteg klinikai immunológus szakorvoshoz történő irányítása a következő okok miatt, illetve a következő esetekben indokolt:
1. a biztos diagnózis felállítása
2. aktivitás és súlyosság jellemzése, meghatározása (a pontrendszereket lsd. korábban)
3. kezelési terv felállítása
4. kp. súlyos és súlyos, valamint kontrollálatlan betegség kezelése
5. életveszélyes szervi szövődmények kezelése
6. a kezelés toxicitásának megelőzése, kezelése
7. egyéb speciális esetben, ú.m. antifoszfolipid szindróma, terhesség, műtét

2. A gondozás (rutin követés, ellenőrzés) során elvégzendő vizsgálatok

2.1. Anamnézis: láz, testsúlyváltozás, fáradékonyság, friss kiütés, fokozott hajhullás, mellkasi/pleurális és pericardiális fájdalom, ízületi fájdalom és duzzanat, oedema, hangulatváltozás, convulsio, fejfájás.

2.2. Fizikális vizsgálat: a kültakaró és a mozgásszervek alapos vizsgálata, belgyógyászati jellegű általános vizsgálat (ízületi duzzanat, kiütés, discoid lézió, alopecia, nyálkahártya fekély, vasculitis, oedema, cardiovascularis status, pulsus, vérnyomás, máj-lép nyirokcsomók állapota, egyéb fizikális jelek a kórelőzmény függvényében).

2.3. Laboratóriumi vizsgálatok:
– Mindig elvégzendő*: We/CRP, teljes vérkép, kémia (szérum Na, K, kreatinin), vizeletvizsgálat (általános és üledék), immunszerológia (adsDNS, aCL, C3, C4, CH50, aSm)..
– Sz.sz. elvégzendő vizsgálatok: LA, képalkotók az anamnézis és status függvényében. Alcsoporttól és szervi manifesztációtól függően az adott szerv anatómiai és functionális állapotát jellemző vizsgálatok.
– Krónikus szervi szövődmények (atherosclerosis, osteoporosis, daganat, ...) szűrése, vizsgálata legalább évente egy alkalommal.
Lupus nephritises betegek esetében ezen túl 1-3 havonta: 24 órás gyűjtött vizeletből a proteinuria mennyiségének és szelektivitásának meghatározása, GFR-t jellemző adatok (U kreatinin, kreatinin clearance, vizelet fehérje/kreatinin hányados,..) lipidek, kálcium foszfor, nátrium, kálium.

2.4. Gyógyszerszedés és toxicitás ellenőrzése.
A centrum által előírt gyakorisággal az alapellátás feladata. Résztelesen a 10. sz. Melléklet szerint.

Az ellenőrzés gyakoriságát a következő tényezők szabják meg:
Aktivitás
Súlyosság
Involvált szervek típusa, száma, funkcionális károsodásának mértéke
Kezelésre adott válasz

A kezelés típusa és toxicitása

Általában igaz, hogy
– enyhe esetekben 3-6 havonta elegendő az ellenőrzés, amely történhet a háziorvos, reumatológus, vagy klinikai immunológus szakorvos részéről
– közepes és súlyos esetben, vagy szövődmény, terápia mellékhatás/toxicitás esetén klinikai immunológus szakorvosnak kell kontrollálni a beteget az állapottól függő gyakorisággal, de gyakrabban, mint 3 hónap
– vese manifesztáció esetén 2-3 havonta, indukciós terápia esetén sz.sz. havonta
– a terhesség és a postpartum időszakban havonta történő ellenőrzés indokolt
– Immunszuppresszív kezelés indításakor indokolt a beteg 1 hónapon belüli visszahívása
– Súlyos esetben ennél sűrűbb ellenőrzés is indokolt lehet, pl.: AIHA vagy ITP esetén eleinte hetente kell a vérképet, illetve az előbbi esetben a reticulocyta számot követni, ellenőrizni.

3. Lehetséges szövődmények
a) Relapszus/ flare
b) Progresszió
c) Krónikus szervkárosodás (ezek jellemzésére lsd. a 7. táblázatot)
d) Terápia mellékhatás/toxicitás*

* Az egyes gyógyszerek várható mellékhatás profilját, az emiatt indításkor és a követés során elvégzendő vizsgálatokat és azok gyakoriságát a 10. sz. mellékletben ismertetjük.

A szakmai ajánlással az SLE kezelésében jártas, független bőrgyógyász, neurológus, szülész-nőgyógyász egyetért.
A betegegyesület részéről a Magyar Lupus Egyesület, és az Autoimmun Betegegyesület (Debrecen) véleményezte a fenti szakmai ajánlást.

VI. Irodalomjegyzék

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria: The ACR response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease acitivity. Arthritis Rheum. 50: 3418-3426, 2004.
2. American College of Rheumatology: The ACR nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 42: 599-608, 1999.
3. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for the referral and management of systemic lupus erythematosus in adults Arthritis heum 42: 1785-1796, 1999.
4. 50. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D et al: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Porgnosis Studies in Systemic Lupus erythematosus. Arthritis Rheumatism. 35: 630-640, 1992.
5. B Brúgós, E Kiss, P Szodoray, G Szegedi, M Zeher: Retrospective analysis of patients with lupus nephritis: data from a large clinical immunological center in Hungary, Scand J Immunol 64, 433-437, 2006.
6. Christofer-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D: Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nehrtiis. J Rheumatol 31: 1557-1559, 2004.
7. Czirják L: Szisztémás lupus erythematosus. In: A kötőszöveti betegségek (szisztémás autoimmun kórképek) diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati vonatkozásai. Szerk: Czirják L. Fact Alkalmazott Társadalomtudományi Kutatások Intézete. 46-73.
8. Clough JD, Chang RK: Effectiveness of testing for anti-DNA and the complement components iC3b, Bb, and C4 in the assessment of activity of systemic lupus erythematosus. J Clin Lab Anal 4: 268-273, 1990.
9. Derksen RH, Hasselaar P, Blokzijl L et al: Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. Ann Rheum Dis. 47: 364-71, 1988.
10. Edworthy SM: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, kelley Wn, eds. Kelley's textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1105-1119, 2001.
11. Egner W: The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. J Clin Pathol. 53: 424-432, 2005.
12. Esdaile JM, Abramowitz M, Josef L et al: Laboratory tests as predictors of disase exacerbation in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail? Arthritis Rheum. 39: 370-378, 1996.
13. Esdaile JM, Levointon C, Feddergreen W, Hayslett JP, Kshgarian M: The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: A study of 87 patients and review of the literature. Q J Med, 72: 779-833, 1989.
14. European urinanalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest. Suppl. 231: 1-86, 2000.
15. Gergely P: SLE és rokon kórképek. In: Klinikai immunológia. Szerk: Petrányi Gy és mtsai. Medicina. 429-439, 2000.
16. Gergely P: Szisztémás lupus erythematosus. Klinikai immunológia. Szerk. Gergely P. (zsebkönyv)
17. Ghirardello A, Doria A, Ruffatti A et al: Antiphospolipid antibodies (aPL) in systemic lupus erytehmatosus. Are they specific tools for the diagnosis of aPL syndrome? Ann. Rheum. Dis. 53: 140-142, 1994.
18. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT: Diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am Fam Physician 68: 179-186, 2003.

19. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C et al: The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/Americal College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 39: 363-369, 1996.
20. Glassock RJ: Reclassification of lupus glomerulonephritis: back to the future.J Am Soc Nephrol. 15(2):501-503, 2004.
21. Hanley JG: American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions of neuropsychiatric variables. Lupus, 13: 861-864, 2004.
22. Hanley JG, Mc Curdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K: Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical singificance. J Rheumatol., 31: 2156-2162, 2004.
23. Hanley JG, Fish JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA: Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 32: 1459-1462, 2005.
24. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 40: 1725, 1997.
25. Ioannidis JP, Boki KA, KAtsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN et al: Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphmaide. KIdney Int. 57: 258-264, 2000.
26. Isenberg DA, Dudeney C, Williams E et al: Measerement of anti-DNA antibodies: a reappraisal using five different methods. Ann. Rheum. Dis. 46: 448-456, 1987.
27. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, et el: BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford), 44: 904-906, 2005.
28. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA: Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. Arch. Pathol. Lab. Med. 124: 71-81, 2000.
29. Kiss E: Systemas lupus erythematosus. In: Klinikai immunológia. Szerk: Szegedi Gy, Zeher M, Bakó Gy. Springer, 144-150, 1998.
30. Kiss E: Szisztémás lupus erythematosus. In: Korszerű diagnosztika a rendelőben és a betegágynál. Szerk: Szarvas F, Csanády M, Vécsei L. Medicina. 450-457, 2004.
31. Kiss E: Szisztémás lupus erythematosus és a vese. In: Nephrológia. Szerk: Kakuk Medicina. 203-227, 2004.
32. Kiss E: Szisztémás lupus erythematosus. In: Betegség enciklopédia. Szerk: Kornya L. Springer. (ISBN 963 699 1596) 1095-1100, 2002.
33. Kiss E: Subacut lupus erythematosus. In: Betegség enciklopédia. Szerk: Kornya L. Springer. (ISBN 963 699 1596) 1101-1102, 2002.
34. Kiss E: Gyógyszer indukált lupus erythematosus. In: Betegség enciklopédia. Szerk: Kornya L. Springer. (ISBN 963 699 1596) 1056-1057, 2002.
35. Kiss E: Discoid lupus erythematosus. In: Betegség enciklopédia. Szerk: Kornya L. Springer. (ISBN 963 699 1596) 1050-1051, 2002.
36. Kiss E, Lakos G, Német J, Sipka S, Szegedi Gy: Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythematosusban. Orvosi Hetilap, 32, 1731-1736, 2001.
37. Kiss E, Regéczy N, Sonkoly I, Karányi Zs, Szegedi Gy: Túlélési adatok systemas lupus erythematosusban. Magyar Belorv. Arch. 4: 237-242, 1998.
38. Kiss E, Sonkoly I, Szegedi Gy: A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek követésével szerzett tapasztalataink Magyar Immunol. 1, 1: 28-35, 2002.
39. Kiss E, Szegedi Gy: Systemas lupus erythematosus. In: Reumatológia. Szerk: Gömör B. Medicina. 209-216, 2001.
40. Kiss E, Zeher M, Szegedi Gy: A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikája és klasszifikációja. Magyar Immunol, 1,1:38-40, 2002.
41. Kozora E, Ellison MC, West S: Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychitary battery for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 51: 810-818, 2004.
42. Nived O, Sturfelt G, Liang MH, De Pable I: The Americal College of Rheumatology nomenclature for central nervous system lupus, revisited. Lupus. 12: 872-886, 2003.
43. Petri M: Lupus in Baltimore: Evidence-based 'clinical pearls' from the Hopkins Lupus Cohort. Lupus 14: 970-973, 2005.
44. Petri M, Genovese M, Engle E et al: Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. Arthritis Rheum. 34:937-944, 1991.
45. Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg MC: Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. Am J Med 91: 345-353, 1991.
46. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Critera: The American College of Rheumatology respons criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical tirals. Arthritis Rheum 54: 421-432, 2006.
47. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS: Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. Arthritis Rheum. 33: 37-48, 1990.
48. Rubin RL: Drug-induces lupus. Toxicology, 209: 135-147, 2005.
49. Schotte H, Becker H, Domschke W, Gaubitz M: Cardiovascular monitoring of patients with systemic lupus erythematosus. Z Rheumatol. 64: 564-575, 2005.
50. Schur PH: General symptomatology and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. Retrieved March 20, 2003, from http://www.upto. date.com/physicians/rheumatology_toclist.asp
51. Somers E, Magder LS, Petri M: Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with SLE. J Rheumatol 29: 2531-2536, 2002.

52. Sontheimer RD: Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue diseases: diagnostics and therapeutics. Best Pract res Clin Rheumatol. 18: 429-462, 2004.
53. Tan E, Cohen A, Fries J et al.: The 1982 revisited criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 25: 1271-1277, 1982.
54. Tarr T, Gyorfy B, Szekanecz E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, Kiss E: Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. Ann N Y Acad Sci. 1108:76-82, 2007.
55. Tarr T., Kiss E., Bótyik B., Tumpek J., Soltész P., Zeher M., Szegedi Gy., Lakos G.: ritkább foszfolipid/protein kofaktor elleni autoantitestek kimutatása SLE-ben, Magy Immunol, 5/3,16-24,2006
56. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E.: Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. Lupus. 16,1:39-45, 2007.
57. van Venrooij WJ, Charles P, Maini RN: The consensus workshops for the detection of autoantibodies to intracellular antigens in rheumatic dieases. J Immunol Methods 140: 181-9, 1991.
58. Weening JJ et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. 65,2:521-30, 2004.
59. West SG, Emlen W, Wener MH et al: Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. Am J Med. 99: 153-63, 1995.

Kapcsolódó internetes oldalak
a) nemzetközi irányelv adatbázisok
http://www.g-i-n.net/
http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/htaorg.html
http://www.ogh.on.ca/library/cpg.htm
http://www.ahcpr.gov/clinic
http://www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm
http://www.nice.org.uk
http://www.nzgg.org.nz
http://health.gov.au/nhmrc
http://www.scot.nhs.uk/sign
http://agazat.eum.hu/eum/agazati.main.page
http://www.agreecollaboration.org
http://www.acponline.org/
http://www.ebmguidelines.com/
http://wwwaezq.de
http://wwwguideline.gov

b) bizonyítékokon alapuló orvoslási adatbázisok
http://www.cochrane.org/
http://www.nhscrd.york.ac.uk/
http://www.nhscrd.york.ac.uk/darehp.htm
http://text.nlm.nih.gov
http://www.nelh.nhs.uk/gidelinesdb/html/glframes.htm
http://www.cebm.net/
http://www.york.ac.uk/inst/crd
http://www.shef.ac.uk/?scharr/ir/netting/
http://tudor.szote.u-szeged.hu

A szakmai protokoll érvényessége: 2012. december 31.

VII. Melléklet

1. sz. melléklet
Az SLE klasszifikációs kritériumai az Amerikai Reumatológiai Kollégium 1997-ben történt reviziója és ajánlása alapján (20)

Tünet	**Definíció**
1. Arc (pillangó) erythema:	Lapos vagy a felszínből kiemelkedő, fix erythema mindkét arccsont és az orrnyereg felett, amely szabadon hagyja a nazolabialis redőket.
2. Discoid kiütés:	Felszínből kiemelkedő, papulosus, foltos bőrelváltozás, amelyet keratotikus hámlás és follikuláris dugóképződés jellemez. A régebbi léziókban atrophia és heg alakul ki.
3. Fényérzékenység:	A beteg vagy az orvos által észlelt szokatlan bőrpír napfény hatására.

4. Orális/paryngeális ulcus:	az orr- vagy a szájüreg területén fekélyképződés, általában fájdalmatlan, rendszerint a vizsgáló orvos észleli.
5. Nem-erozív arthritis:	Két vagy ennél több perifériás ízületet érintő ízületi gyulladás, mely nyomásérzékenységet, duzzanatot okoz.
6. Pleuritis és/vagy pericarditis:	a. pleuritis- egyértelmű kórelőzményi adat, mely pleurális fájdalomra jellemző (légvételre fokozódó, szegző jellegű), vagy a vizsgáló által hallott pleurális dörzszörej, vagy képalkotóval igazolt mellkasi folyadékgyülem b. pericarditis- jellegzetes EKG eltérés, vagy a vizsgáló által hallott pericardiális dörzsölés, vagy képalkotóval (echocardiographia) igazolt pericardiális folyadékgyülem.
7. Vese érintettség:	a. perzisztáló proteinuria, amely a napi 0,5 g-ot meghaladja, vagy legalább 3+ a szemikvantitatív módszerrel b. sejtes cilinderek- vörösvérsejt, hemoglobin, szemcsés, tubuláris vagy vegyes
8. Idegrendszeri manifesztáció:	a. convulsio- amennyiben provokáló gyógyszer, drog, metabolikus zavar (pl.: uraemia, ketoacidosis) és elektrolit eltérés kizárható a háttérben b. pszichózis- az előzővel azonos tényezők kizárása esetén.
9. Haematológiai eltérések:	a. haemolyticus anaemia –reticulocytosissal VAGY b. leukopenia <4000/mm^3 legalább 2 alkalommal VAGY c. lymphopenia <1500/ mm^3 legalább 2 alkalommal d. thrombocytopenia < 100 000/mm^3 kiváltó gyógyszer nélkül
10. Immunológiai eltérések:	a. anti-DNS autoantitest, a natív DNS ellen, magas titerben VAGY b. anti-Sm autoantitest pozitivitás VAGY c. antifoszfolipid antitest kimutatása 1.magas IgG vagy IgM típusú anti-kardiolipin 2. Lupus antikoaguláns kimutatása standard módszerrel 3. ál-pozitív szifilisz szerológiai teszt
11. Pozitív antinukleáris antitest:	Bármely időben immunfluoreszcens vizsgálattal vagy más ekvivalens esszével emelkedett titerben kimutatott ANA provokáló gyógyszer hiányában

2. sz. melléklet
A lupus neuropszichiátriai tüneteinek besorolása az ACR javaslata alapján (44)

Központi idegrendszeri tünetek	Perifériás idegrendszeri tünetek
Asepticus meningitis	Guillain-Barré szindróma
Cerebrovascularis betegség	Autonóm neuropathia
Demyelinisatios szindróma	Mononeuropathia
Mozgászavarok	Myasthenia gravis
Epilepsia	Craniális neuropathiák
Akut confusus állapot	Plexopathia
Szorongásos zavarok	Polyneuropathia
Cognitiv dysfunctio	
Viselkedészavarok	
Psychosis	

3. sz. melléklet
A lupus bőrtüneteinek klasszifikációja (49)

Lupus specifikus	Lupus aspecifikus
A. Akut:	A. Cutan vascularis:
Pillangó erythema	Vasculitis
Generalizált erythema	Vasculopathia
Fotoszenzitivitás	Raynaud szindróma
	Livedo reticularis

B. Szubakut:
Anularis SCLE
Psoriasiform SCLE

C. Krónikus:
Klasszikus discoid
Hypertrophiás DLE
Lupus panniculitis
Mucosális ulceráció
Egyéb pl:
Lupus tumidus
Lichenoid

B. Nem heges, diffúz alopecia

C. Urticaria

D. Erythema exsudativum multiforme

4. sz. melléklet
A lupus nephritis szövettani klasszifikációs rendszere az ISN/RPS 2003 szerint (52,53)

Class I. Minimális mezangiális nephritis
Fénymikroszkóposan normál, de immunfluoreszcenciával mezangiális depositumok láthatók.

Class II. Mezangiális proliferatív lupus nephritis
Tisztán mezangiális hypercellularitás bármely mértékben, vagy a mezangiális matrix kiszélesedése fénymikroszkópos képen, mezangiális immundepositumok jelenlétével. Kevés subepithelialis vagy subendothelialis depositum jelen lehet immunfluoreszcenciával vagy elektron mikroszkóppal, de fénymikroszkóppal nem.

Class III. Fokális lupus nephritis
Aktív vagy inaktív fokális, szegmentális vagy globális endo- vagy exocapilláris glomerulonephritis, amely a glomerulusok kevesebb, mint 50%-át involválja, típusosan fokális subendothelialis immundepositumokkal és a mezangium érintettségével vagy anélkül.
A. Aktív léziók: fokális proliferatív GN
A/C. Aktív és krónikus léziók: fokális proliferatív és szklerotizáló GN
C. Krónikus inaktív léziók glomeruláris hegesedéssel: fokális szklerotizáló GN.

Class IV. Diffúz lupus nephritis
Aktív vagy inaktív fokális, szegmentális vagy globális endo- vagy exocapilláris glomerulonephritis, amely a glomerulusok legalább, vagy több, mint 50%-át involválja, típusosan fokális subendothelialis immundepositumokkal és a mezangium érintettségével vagy anélkül. Ez a csoport tovább osztható diffúz szegmentális (IV-s) típusra, amikor az involvált glomerulusok több, mint 50%-ában szegmentális lézió található, vagyis a glomerulusok állományának csak egy része és nem az egésze érintett, vagy egy másik csoportra, a diffúz globális GN-re (IV-G), amelyben a glomerulusok kevesebb, mint felében láthatók szegmentális elváltozások. Mindegyik lehet aktív és krónikus is.
IV-S (A)
IV-G (A)
IV-S (A/C)
IV-S (C)
IV-G (C)

Class V. Membranózus lupus nephritis
Globális vagy szegmentális subepithelialis immun depositumok fény-, elektron-, vagy immunfluoreszcens mikroszkóppal, melyet mezangiális eltérések kísérnek vagy nem.
Együtt jelentkezhet Class III vagy IV típusú eltérésekkel.

Class VI. Szklerotizáló glomerulonephritis
A glomerulusok legalább, vagy több mint 90%-ában sclerosis, hegesedés észlelhető reziduális aktív szöveti jelek nélkül.

5. sz. melléklet

Az SLE enyhe formájának sajátosságai (35, 37)
1. Az SLE diagnózisa biztos, vagy erősen valószínű
2. A betegség klinikailag stabil
3. A betegség nem életveszélyes
4. Az SLE lehetséges szervi manifesztációi normálisak, vagy stabil funkcióval bírnak, így

a./ a vese
b./ a bőr
c./ az ízületek
d./ a vérképző rendszer
e./ a tüdő
f./ a szív
g./ a tápcsatorna
h./ a központi idegrendszer
5. Az SLE kezelésére alkalmazott gyógyszerek jelentős toxicitása nem észlelhető.

6. sz. melléklet
Az SLE súlyos formájának sajátosságai (35, 37)

Cardiális szövődmények:	Pulmonális tünet:
Koszorúér vasculitis/vasculopathia	Pulmonális hypertensio
Libman-Sacks endocarditis	Tüdővérzés
Myocarditis	Pneumonitis
Pericardiális tamponád	Embólia/infractus
Malignus hypertensio	Interstitialis fibrosis
	"Shrinking-lung" szindróma
Haematologiai szövődmények:	Gastrointestinális tünetek:
Haemolyticus anaemia	Mesenteriális vasculitis
Neutropenia <1000/mm^3	Pancreatitis
Thrombocytopenia <50000/mm^3	
Thromboticus thrombocytopeniás	Vese szövődmények:
purpura	Rapid progresszív
Thrombosis (vénás vagy artériás)	glomerulonephritis
	Nephrosis szindróma
	Perzisztáló nephritis
Neurológiai szövődmények:	Bőrtünetek:
Convulsio	Vasculitis
Coma	Súlyos, diffúz ulcreatioval
Stroke	vagy hólyagképződéssel járó
Myelitis transversa	kiütés
Mononeuritis, polyneuritis	
Opticus neuritis	Általános tünetek:
Psychosis	Magas láz (fertőzés
Demyelinisatios szindróma	kizárása után)
Izomtünet:	
Myositis	

7. sz. melléklet

Krónikus szervi szövődmények számszerű jellemzésére alkalmazott pontrendszer (34)

Tünet	Pont
Ocularis tünet	
Cataracta	1
Retinopathia/Opticus atrophia	1

Neuropszichiátriai tünetek

Cognitiv dysfunctio	1
Convulsio	1
Cerebrovascularis katasztrófa	1 (2)
Agyideg lézió/perifériás neuropathia	1
Myelitis transversa	1
Veseérintettség	
Glomeruláris filtrációs ráta <50%	1
Proteinuria >3.5g/nap	1
Végstádiumú veseelégtelenség	3
Légzőszervi tünetek	
Pulmonális hypertensio	1
Pulmonális fibrosis	1
“Shrinking lung syndrome”	1
Pleurális fibrosis	1
Pulmonális infarctus	1
Cardiovascularis tünetek	
Angina/coronaria by-pass	1
Akut myocardiális infarctus	1 (2)
Cardiomyopathia	1
Vitium	1
Pericarditis	1
Perifériás érszövődmények	
Claudicatio	1
Kis terjedelmű fekély	1
Nagyobb szövetlézió (ujj/végtag)	1 (2)
Mélyvéna thrombosis	1
Gastrointestinális panaszok	
Belek/ máj/ lép/ epehólyag eltávolítása	1 (2)
Mesenterális erek elégtelensége	1
Krónikus peritonitis	1
Strictura, felső GI műtét	1
Mozgásszervi tünetek	
Izom atrophia/gyengeség	1
Deformáló/erosiv arthritis	1
Osteoporosis töréssel	1
Avascularis csontnecrosis	1 (2)
Osteomyelitis	1
Bőrtünetek	
Heges alopecia	1
Kiterjedt hegesedés/panniculum	1
Bőr fekély	1
Korai gonadális elégtelenség	1
Diabetes mellitus	1
Malignus daganat	1

8. sz. melléklet
Differenciál diagnosztika

Az SLE sokszínű megjelenése révén számos más betegséggel azonos tüneteket mutat. Ki kell zárni a következőket:

1. Más szisztémás autoimmun kórképek:
Nem differenciált kollagenózis, Polyarteritis nodosa, Microscopos polyangitis, más típusú vasculitis, Sjögren szindróma (primer), Antifoszfolipid szindróma, Dermato/polymyositis, Kevert kötőszöveti betegség, Rheumatoid arthritis, felnőttkori Still-betegség

2. Reumatológiai betegségek:
Polymyalgia rheumatica, Fibromyalgia pozitív ANA teszttel,

3. Haematológiai kórképek:
ITP, TTP/HUS, Autoimmun haemolyticus anaemia, egyéb eredetű haemolysisek, Evans szindróma, leukaemiák, myelofibrosis, lymphomák, DIC

4. Fertőzések
Tbc, sepsis, subacut infectiv endocarditis, AIDS, toxoplasmosis, szifilisz

5. Malignus tumorok
Az idegrendszeri tüneteket differenciálni kell:
– atherosclerosis, embolisatio, metabolicus okok talaján kialakult eltérésektől,
– sclerosis multiplextől,
– symptomás epilepsia esetén annak egyéb okaitól,
– polyneuropathiák esetén azok egyéb okaitól,
– myasthenisa gravis sui generis eseteitől,
– myelitis transversa esetén differenciálni kell gerincvelői térfoglalást, traumás haránt léziót, tropusi spasticus paraparesistől,
– diffúz elváltozások esetén vírus encephalitisektől.
Egyes bőrtüneteket el kell különíteni:
– Psoriasistól,
– Polymorf fényexanthemától,
– Infectiv vagy gyógyszer túlérzékenység okozta bőrtünetektől,
– Autoimmun urticariától,
– Hypocomplementaemiás vasculitistől,
– Rosaceától.

9. sz. melléklet
Az SLE aktivitásának jellemzése az SLEDAI pontrendszer segítségével. (50)

Tünet	Pontszám
Convulsio	8
Pszichózis	8
Pszicho-organikus szindróma	8
Vizuális defektus	8
Agyideg tünet	8
Lupus fejfájás	8
Cerebrovasculáris ictus	8
Vasculitis	8
Arthritis	4
Myositis	4
Cylindruria	4
Haematuria	4
Proteinuria	4
Pyuria	4
Friss bőrkiütés	2
Alopecia	2
Nyálkahártya fekély	2

Pleuritis	2
Pericarditis	2
Alacsony komplement szint	2
Magas anti-DNS szint	2
Láz	1
Thrombocytopenia	1
Leukopenia	1

10. sz. melléklet
A kezelés mellékhatásainak monitorozásának ajánlott menete. (37)

Gyógyszer	Mellékhatás profil	Kezdeti vizsgálat	Monitorozás
	Szervi tünet	Laborvizsgálat	
NSAID-k	GI vérzés,	vérkép, kreatinin,	sötét széklet, vérkép és kreatinin
	hepatotoxicitás,	vizelet, GOT, GPT	dyspepsia, évente
	vesetoxicitás,	vérnyomásmérés	hányinger,
	hypertensio	fulladás, oedema	
Szteroidok	hypertensio,	vérnyomás, polyuria,	vizelet glucose
	hyperglykaemia,	csontdenzitometria,	polydipsia, 3-6 havonta,
	hyperlipidaemia,	kálium, vércukor,	oedema, koleszterin évente,
	hypokalaemia,	koleszterin,	fulladás, csontdenzitometria osteoporosis, egyéb lipid frakciók vérnyomás, évente
	avascularis necrosis,	szemész konz.	
	cataracta,	hízás, csontfájdalom	
	fertőzés,	folyadékretenció	
Hydroxy-			
Chloroquin,	maculopathia	szemészeti, csak	látászavar szemfenék és
Chloroquin	40 év feletti betegnél	látótér vizsg.	
	előző szembetegség	1/2-1 évente	
	esetén		
Azathioprin	csontvelőgátlás	vérkép, kreatinin,	myelosuppressio teljes vérkép
	hepatotoxicitas	GOT, GPT jelei	dózis módosításkor
	lymphoma	1-2 hetente,	
		később 1-3 havonta	
		GPT évente,	
		Pap teszt évente	
Cyclophosphamid			
	myelosuppressio,	teljes vérkép,	myelosuppr. teljes vérkép és
	myeloproliferativ	qualitatív vérkép,	jelei, vizelet vizsg.
	betegségek,	vizelet vizsg.	haematuria, havonta,
	malignus tumorok,	infertilitas	vizelet cytologia és
	immunszuppresszió,	Pap teszt évente	
	haemorrhagiás		élethosszig
	cystitis,		
	szek. infertiliás		
Methotrexate	myelosuppressio,	teljes vérkép,	myelosuppresio teljes vérkép
	májfibrosis,	mellkas Rtg,	tünetei, 1-2 havonta,
	cirrhosis, hepatitis B, C		nehézlégzés, GPT vagy GOT

tüdő infiltrátum, szerológia, hányinger, 1-2 havonta,
tüdőfibrosis GPT, hányás, albumin,
Se albumin, száj nyh. fekély kreatinin,
Sebi, vizelet 1-2
kreatinin havonta

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
a thromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről
(1. módosított változat)

Készítette: a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság,

1. Az irányelv címe és témája:
A thromboembolia kockázatának csökkentése és kezelése

2. Az irányelv célja és célcsoportjai
"A thromboembolia kockázatának csökkentése és kezelése irányelve" (továbbiakban: Irányelv) céljai:
– Sebészeti és belgyógyászati orvosi szakterületek eltérő gyakorlatának csökkentése, a mély véna thrombosis (MVT) és a pulmonalis embolia (PE) diagnózisának, kezelésének és kockázati csoport szerinti VTE megelőzésének a területén, melynek hatásaként a VTE és szövődményei: mortalitás, postthrombotikus szindróma (PTS) és a pulmonális hypertensio (PH) gyakoriságának hazai csökkenését várjuk.
– A betegellátás biztonságának fokozása és felesleges betegutak csökkentése érdekében, az antithrombotikus kezelésben részesülő betegeken végzendő invazív beavatkozások, így a műtétek során követendő áthidaló kezelések, fogászati és endoscopos kezelések, biztonságos végzésének feltételeire ad szakmai útmutatást.
– A cardio- és cerebrovascularis megbetegedések antithrombotikus megelőzése és kezelése hatékonyságának és biztonságosságának fokozása.
– A felületes vénás és a perifériás artériás érbetegségek (PAD) eredményesebb kezelése.
– A ritka kisér thrombosisok (DIC/TTP/HUS) diagnosztikája és kezelése területén való egységes szemlélet kialakítása.
Célcsoportok: az Irányelv valamennyi orvosi szakterület olyan gyakorló orvosai számára íródott, akik munkájuk során VTE rizikóval rendelkező, vagy antithrombotikummal kezelt beteg egészségügyi ellátásában részt vesznek:
– Így elsődleges vagy másodlagos VTE prevenció során antithrombotikus kezelés irányítása réven,
– antitrombotikus kezelésben részesülő betegek egyéb egészségügyi ellátását végzik
– VTE diagnosztikai munkáját, kezelését végzik.

3. Az Irányelv fejlesztésével kapcsolatos információk

Az Irányelv fejlesztési módszerei, fejlesztőcsoportja
A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság (MTHT) kezdeményezte és több társaság együttműködésén alapuló korábbi "A thromboemboliák megelőzése és kezelése" konszenzus nyilatkozatok (1998, 2001) hiányosságaik ellenére is sikeresek voltak,[31] azokra alapozva készült el 2005-ben, világviszonylatban is újszerű kezdeményezésként – 22 Szakmai Kollégium együttműködésében – a harmadik, amely az Egészségügyi Minisztérium hivatalos irányelve rangot kapta; érvényessége 2008. december 31-én járt le.[54] A tapasztalatokból kiindulva, ill. a mértékadó ajánlásokat, [28] mindenekelőtt a számos nemzetközi szakértő véleményét is tükröző, American College of Chest Physicians; ACCP 8th Guideline (2008)[23, 24, 37], valamint a Deutsche Gesellaschaft für Thrombose und Hämostaseforschung; GTH S3-Leitline (2009) irányelveit[63], valamint a hazai, mértékadó munkákat[6, 7, 8, 55, 59, 71] figyelembe véve a jelenlegi összeállításnál is az volt a célunk, hogy olyan ajánlásokat fogalmazzunk meg, amelyek a legkülönbözőbb szakmák által jól követhetőek és összhangban vannak a hazai gyakorlattal és lehetőségekkel. Ezért a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság és a Magyar Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium részéről a szakértőkön, szakmai társaságok képviselőin kívül végső fórumként 27 Szakmai Kollégiummal, mint egy adott szakma legmagasabb fórumával egyeztettünk, beépítve szempontjaikat és – ahol volt – az általuk megjelentetett irányelveket is.[49, 57] Amennyiben rendelkezésre álltak, az egyes ajánlások evidencia szintjeit (1. táblázat) is megjelenítettük. Hasonlóan az előzőhöz a jelen Irányelv, nemzetközi mércével is a legszélesebb együttműködésen és konszenzuson alapuló ajánlások közé tartozik.
Felmerült az ismételt kiadás előtt, hogy van-e létjogosultsága egy magyar irányelv megírásának, megjelentetésének? Meggyőződésünk, hogy igen, tekintve, hogy a közös elvek mellett az országspecifikus, összeurópai szabályozással le nem fedhető sajátosságok – hasonlóan az élet bármely egyéb területéhez (pl. jogalkotás, gyógyszer engedélyeztetés, közlekedés szabályozás stb) éppúgy jelen vannak az egészségügyi ellátásban, annak lehetőségeiben, a gyógyító-megelőző szemléletben, a kockázati tényezők gyakoriságában, a célpopulációk egészségi állapotában, a társbetegségekben, sőt, bizonyos esetekben, egy adott gyógyszeres eljárásra adott válaszkészségben is. Hasonlóképpen gondolják mások is, hiszen az ACCP vagy az Európai Irányelven túlmenően majdnem mindegyik ország, beleértve Németországot, Nagy-Britanniát, Franciaországot,

Spanyolországot vagy a környező országokat szükségét látta és látja saját vezérfonalak kidolgozásának – nemcsak az antithrombotikus megelőzés és kezelés tárgykörében. Ezen túlmenően egy ilyen munka nem utolsósorban azért is hasznos, mert a legkülönfélébb szakembereket készteti együttgondolkodásra, az egyes szakmák problémáinak jobb megértésére.
Az Irányelvet, a 2005-ös, Harmadik Konszenzus Nyilatkozat ismertetésével szerzett tapasztalatokon alapulva, az Egészségügyi Minisztérium honlapján, folyóiratokban, web oldalakon, könyvek mellékleteként terjesztjük, ill. szponzorált zsebkönyvben tesszük a gyógyító-megelőző munkában részt vevő valamennyi orvos számára elérhetővé. Fontosabb szempontjait szakmai előadássorozatokon ismertetjük, nagy hangsúlyt helyezve a visszajelzésekre, a tapasztalatok, észrevételek folyamatos rögzítésére és azok beépítésére a következő kiadásba.
Az Irányelv szerkezetében a 23/2006.(V.18.) EüM rendelet 1.,2., és 3. számú mellékleteinek útmutatását követtük, algoritmusának kidolgozása során szem előtt tartottuk a költséghatékonyságot, amelynek megállapításakor a közvetlen gyógyszerköltségek mellett figyelembe vettük a járulékos költségeket is (hospitalizáció időtartama, ápolás, segédeszközök, rehabilitáció stb.). Az Irányelv szellemében végzett gyógyító-megelőző munka gazdaságtani elemzésére próbavizsgálatokat tervezünk.

3.1. Az Irányelv legfontosabb új megállapításai, szempontjai
Az alábbiakban kiemeljük az előző, 3. Irányelvhez képest legfontosabb új szempontokat, kiegészítéseket és megállapításokat.
– A résztvevő szakmai kollégiumok számának 27-re növelésével a legtöbb orvosi szakterület érintetté vált.
– A megelőzendő kórképek (VTE, kisér thrombosisok stb.) epidemiológiai adatainak megjelenítésével a tárgyal kérdés jelentősége a teljes szakmai közösség számára jobban felmérhető.
– Az ajánlási szintek csökkentésével egyszerűbbé és egyértelműbbé váltak a bizonyítékokon alapuló ajánlások.
– A legfontosabb megállapítások, ajánlások, algoritmusok kiemelésével jobb áttekinthetőség.
– A VTE diagnosztikai fejezetének beépítése révén az ajánlás kiterjed a korszerű és költséghatékony diagnosztikai algoritmusra.
– A megelőzés irányelveiben az új csoportosítás (műtétes és nem műtétes szakmák) a valós feladatok jobb áttekinthetőségét teszi lehetővé.
– Új betegcsoportok megjelenítésével korábban nem vagy röviden érintett területekre kiterjedő konkrét ajánlások születtek. Nevezetesen:
= Fogászat- és szájsebészet
= Mellkassebészet
= A kóros elhízás műtéteinek profilaxisa.
= Onkohaematologia
= Geriátria
– Egyes, korábban is szereplő szakági ellátások (pl. bőrgyógyászat – égés; belgyógyászat – nephrosis, vesevéna thrombosis; sepsis) útmutatója részleteinek kibontása révén minőségében javult.
– Az új terápiás szempontok és lehetőségek kifejtése révén a legkorszerűbb ellátás irányelvei, mint:
= Elektív gerincműtéteknél amennyiben gyógyszeres profilaxis indokolt, az a műtétet követően induljon
= Kis molekulatömegű heparinok szerepének előtérbe kerülése a nem frakconált heparinnal szemben
= Új, oralis antikoagulánsok megejelénese (rivaroxaban, dabigatran)
= Az antikoaguláns kezelésben részesülők invazív ellátása (ún. áthidaló kezelés)

4. Dokumentáció

A szakmai irányelv érvényessége: 2011. december .31.
Felülvizsgálat felelőse: a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság mindenkori elnöke, illetve az általa megbízott személy.
A felülvizsgálat alkalmával az addig eltelt időszak tapasztalatai és az új ismeretek értékelése során nyert adatokat, amennyiben súlyuk és mennyiségük indokolttá teszi, kiegészítésként (Addendum) tervezzük megjelentetni.
Jogi megfontolások: az Irányelv – ahol rendelkezésre állt – a hazai és a nemzetközi bizonyítékalapú ajánlásokat vette figyelembe. Nem szorosan vett protokoll, tehát indokolt esetben, ha a beteg érdeke azt kívánja, esetileg, a kockázat és a várható előny mérlegelése alapján el lehet tőle térni, azonban csak az Irányelvben foglaltak ismeretében és az eltérés szakmailag helytálló, dokumentált alátámasztásával.

4.1. Az Irányelv egyes területeit jóváhagyó, illetve azokban közreműködő Szakmai Kollégiumok
– Aneszteziológai és intenzív terápiás Szakmai Kollégium
– Belgyógyászati Szakmai Kollégium
– Bőr- és nemibetegségek Szakmai Kollégiuma
– Csecsemő- és gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium
– Érsebészeti Szakmai Kollégium
– Foglalkozásorvostani Szakmai Kollégium
– Fog- és Szájbetegségek Szakmai Kollégiuma
– Fül-orr-gégészeti Szakmai Kollégium
– Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium
– Geriátriai Szakmai Kollégium
– Gyermeksebészeti Szakmai Kollégium
– Háziorvostani Szakmai Kollégium

– Idegsebészeti Szakmai Kollégium
– Kardiológiai Szakmai Kollégium
– Neurológiai Szakmai Kollégium
– Ortopédiai Szakmai Kollégium
– Orvosi Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiuma
– Radiológiai Szakmai Kollégium
– Sebészeti Szakmai Kollégium
– Sportegészségügyi Szakmai Kollégium
– Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium
– Szemészeti Szakmai Kollégium
– Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium
– Transzfuziológiai és Haematológiai Szakmai Kollégium
– Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium
– Traumatológiai Szakmai Kollégium
– Urológiai Szakmai Kollégium

4.2. Az Irányelv készítésének módszertani szempontjai
A VTE előfordulásának gyakorisága alapján szakmánként is változó kockázati kategóriák alakíthatók ki és az egyes terápiás, megelőző ajánlások ereje is eltérő, a rendelkezésre álló bizonyítékok száma és megbízhatósága alapján (1. táblázat).

1. táblázat. A megelőzésre, ill. a kezelésre vonatkozó ajánlási szintek (Chest, 133, 123-131, 2008)[26]
1. A, B, C: a várható előny mindhárom kategóriában jelentősen meghaladja az esetleges hátrányokat, megalapozottan, egyértelműen ajánlott, költséghatékony.

Ajánlás	**Az ajánlás alapjául szolgáló bizonyíték**	**Ajánlás érvényessége**
1A Erős, elsőrangú bizonyítékon alapuló *erősen javallt*	Alapja: jól megtervezett, jól kivitelezett, randomizált klinikai tanulmányok (RKT) egyértelmű eredményei *vagy* megfigyeléseken alapuló, de kivételesen erős bizonyíték	Legtöbb betegre, legtöbb esetben érvényes; nagyon valószínűtlen, hogy újabb vizsgálatok adatai ellentétes következtetésre vezetnének
1B Erős- közepes minőségű bizonyítékon alapuló *erősen javallt*	*Korlátozott értékű RKT-k (pl. nem következetes eredmények, metodikai hiányosságok stb.) eredményei vagy* megfigyelésekkel nyert, de igen erős bizonyíték	Legtöbb betegre, legtöbb esetben érvényes; újabb, jobb minőségű kutatások eredményei jelentősen módosíthatják az ajánlást, ill. annak szintjét
1C Gyenge vagy igen gyenge minőségű bizonyítékon alapuló, mégis *erősen javallt*	*Megfigyelések, esetismertetések során nyert meggyőző bizonyíték vagy* jelentős hiányosságokkal bíró, csak közvetett bizonyítékot adó RKT-k	Legtöbb betegre, számos esetben érvényes, de valószínű, hogy új, jobb minőségű kutatás jelentősen módosítani fogja az ajánlást, ill. annak szintjét

Az antikoaguláns kezelés általánosságban ajánlott, azonban alkalmazása alapos elemzést igényel, esetenként más megoldás meggondolandó.

Ajánlási szint	Az ajánlás alapjául szolgáló bizonyítékok nyerésének módszere	Ajánlás mértéke
2A jó minőségű bizonyítékon alapuló, *mérsékelten ajánlható*	*Korlátozások nélküli RKT-k következetes eredménye vagy* kivételesen erős bizonyítékot szolgáltató megfigyelés	A beteg és körülményei, a társadalmi megítélés szerint változhat a leghelyesebbnek tartott módszer megítélése; aligha valószínű, hogy további vizsgálatok módosítanák az ajánlás helyét
2B Közepes minőségű bizonyítékon alapuló, *mérsékelten ajánlható*	RKT-k jelentős korlátokkal (pl. nem következetes eredmények, metodikai hiányosságok stb.); Erős megfigyeléses tanulmányok	A körülmények, a beteg és a társadalom felfogása különbözhet a leghelyesebb eljárás megítélésében, újabb, jobb színvonalú kutatások eredményei valószínűleg módosítják majd az ajánlást és annak erősségét
2C Gyenge vagy igen gyenge, bizonyíték támasztja alá, *mérsékelten ajánlható*	*Megfigyelések, esetismertetések során nyert meggyőző bizonyíték vagy* jelentős hiányosságokkal bíró, csak közvetett bizonyítékot adó RKT-k	Másféle kezelés hasonlóan észszerű lehet; újabb, jobb színvonalú kutatások eredményei valószínűleg módosítják majd az ajánlást és annak erősségét

Általánosságban: az 1A kivételével a többi szinten ajánlott beavatkozás mellett vagy helyett más megoldás is elfogadható, sőt esetenként az 1A ajánlástól is el lehet térni, ennek egyetlen, de elengedhetetlen feltétele: a döntést az ajánlás ismeretében, az attól való eltérést kellő súlyú érvekkel alátámaszva és dokumentálva kell meghozni.

4.3. Rövidítések

ACA	anticardiolipin antitestek
ACCP	American College of Chest Physicians
ACT	activated clotting time (aktivált alvadási idő)
ADAMTS13	a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I repeats
APA	antiphospholipid antitestek
APLA	akut promyelocyta leukaemia
ARDS	acute respiratory distress szindróma
ASA	acetilszalicil sav; aszpirin
AT	antithrombin (III)
ATRA	all-transz-retinol sav
anti-Xa E	aktivált X-es faktort közömbösítő egység
APTI	aktivált parciális tromboplasztin idő
BMI	body mass (testtömeg) index
CEAP	clinical picture-etiology-anatomy-pathophysiology
CD	color duplex ultrahang
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	computer tomographia
CV	Cardioversio
CVI	krónikus vénás elégtelenség (chronic venous insufficiency)
DIC	disszeminált intravasalis alvadás
EMEA	European Medicines Agency
EMR	endoszkópos mucosa resectio
ERCP	endoszkópos retrograd cholangiopancreatographia
ESD	endoszkópos submucosa dissectio
ESO	European Stroke Organisation
EST	endoszkópos sphincterotomia
EUS	endoszkópos ultrahang
FNA	vékonytű biopszia (fine needle aspiration)
GCS	grádiens kompressziós harisnya (gradient compression stocking)
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung
HELLP	Haemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet Count
HIT	heparin indukált thrombocytopenia
IBD	gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease)
ICD	beültetett defibrillátor/cardioverter
INR	nemzetközi normalizált ráta (International Normalized Ratio)
IPC	intermittáló pneumatikus kompresszió
ISS	injurity severity score (sérülés súlyossági index)
i.v.	Intravénás
LCA	elülső keresztszalag
LMWH	kis molekulatömegű heparin(ok)
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat
ms-CT	Multislice (többszeletes) computer tomograph
MVT	mély vénás thrombosis
NSAID	nem-steroid gyulladásgátlók
NYHA	New York Heart Association
OAC	oralis antikoaguláns
PC	protein-C

PCC	prothrombin komplex koncentrátum
PE	tüdő embolia
PEG	percutan endoszkópos gastrotomia
PH	pulmonalis hypertensio
PNH	paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria
PI	prothrombin idő
p.o.	per os
PS	protein-S
PTS	postthrombotikus szindróma
RKT	randomizált kontrollált tanulmány
RVT	vesevéna thrombosis
has.c.	Subcutan
TF	szöveti faktor
TI	thrombin idő
TIA	tranziens ischaemiás attack
t-PA	szöveti plazminogen aktivátor
TTE	transthoracalis echocardiographia
UFH	frakcionálatlan heparin
VATS	video asszisztált thoracoscopia
VKA	K-vitamin antagonisták
VTE	vénás thromboembolia

Megjegyzés. Az egyértelműség elősegítése végett, indokolt esetben (pl. TIA) törekedtünk a mindennapos klinikai szóhasználatba átment, illetve a nemzetközileg elfogadott (többnyire angol) rövidítéseket alkalmazni, hiszen – az idézett példánál maradva – pl.egy "ÁKZ"(átmeneti keringési zavar) rövidítési forma bizonyosan nehézkesebbé tette volna a szöveg megértését.

5. Az irányelv leírása

5.1. Összefoglalás

Az Irányelv a jelenlegi tudásunk szerinti legjobb ajánlásokat foglalja össze az egyes orvosi szakágakban, betegcsoportokban a thromboemboliák megelőzésére és kezelésére, az általános teendőktől kezdve a mechanikai, fizikai módszereken át, a gyógyszeres profilaxisig, felhíva a figyelmet egyes, helytelen, de a gyakorlatban még előforduló eljárások veszélyeire is. Az Irányelv segítséget nyújt továbbá egy adott beteg és helyzet thrombosis és/vagy vérzés kockázatának megállapításában, a hatékony szűrés és biztonságos gyógyszerválasztás gyakorlatában.

5.2. Bevezetés

Hazánkban az szív és érrendszeri betegségek mind a halálozási, mind a rokkantsági statisztikák élén állnak. A tünetek bármely szervben és életkorban felléphetnek, vagyis az orvosi szakmák minden művelője találkozhat a diagnózis, a megelőzés és a kezelés kérdéseivel. Szükséges ezért, hogy a helyes gyakorlat minden egészségügyi szakember számára folyamatosan hozzáférhető és ennek alapján számonkérhető legyen.

Az érbetegségeken belül a vénás thromboembolia (VTE) jelentős gyakoriságú, incidenciáját és prevalenciáját nehéz pontosan meghatározni, mert sokszor tünetmentesen zajlik és csak kései következményeivel (PTS, PH) találkozunk. A nagyobb felmérések szerint a kórkép éves incidenciája 90-130/100 000 lakosra tehető, amely szám 45-50 éves kortól exponenciálisan nő. Számottevő az ismétlődési hajlam, az első epizódot 5 éven belül 24 %-os, 8 éven belül 30 %-os gyakorisággal követi az újabb. Bár az első VTE gyakoriságában – a teljes lakosságra vetítve – nincs lényeges különbség a nemek közt, a kórkép fiatalabb életkorban, nőkben, idősebb korban pedig férfiakban fordul elő gyakrabban. Az előzőek mellett a VTE kiemelt jelentőségét nagy mortalitása is alátámasztja, amely a diagnózis felállítását követő héten, tüdőembolia esetén, akár a betegek negyedét is érintheti. Hazánkban a VTE halálozása 100 000 lakosra vonatkoztatva 10 fő, ami 3-10-szer nagyobb az Európai Únió országaihoz viszonyítva.[68] A fenti, teljes népességre számított incidencia és prevalencia értékeket jóval meghaladó mértékben kell a VTE veszélyével számolni olyan, a lakosság heterogén, ám összességében egyre nagyobb hányadát képező csoportokban, mint fekvőbeteg intézményben ápoltak, daganatos betegek, hormonális fogamzásgátlót szedők, idősek, műtéten, stroke-on, koszorúér történésen átesettek stb.[50] Ezen okok miatt a VTE incidenciája az elmúlt években, a korszerű és szélesebb körű megelőzés ellenére sem csökkent.

Számos klinikai vizsgálat igazolta és ma már evidenciaként tartjuk számon, hogy nemcsak a sebészeti beavatkozáson (műtéteken) áteső, hanem a "konzervatív" szakmák (belgyógyászati, neurológiai, onkológiai stb.) betegei közül is sokan vannak VTE kockázatának kitéve. Ezért kiemelt feladat a mélyvénás thrombosis (MVT) és a vele azonos kórélettani alapokon álló pulmonalis embolia (PE) megelőzése. A közös alap, a MVT-ben potenciálisan mindig meglevő PE lehetősége, a megelőzés és a terápia alapvető részének (antikoagulálás) azonossága miatt – a kétségtelen eltérések ellenére is – jogos és

célszerű tehát az egységes VTE használata. Az ismeretek bővülésével lehetővé vált, hogy meghatározzuk azokat a betegcsoportokat, amelyeknél a profilaxis kötelező.
Az egységes érrendszer korszerű, vascularis medicina szemlélete megkerülhetetlenné teszi, hogy a koszorúereket, az agyi érrendszert, az artériákat és a kisereket is beillesszük a thrombotikus kórtörténés sokoldalú folyamatába, ezért a jelen munka kitér a stroke, a coronaria thrombosisok, a felületes visszerek és a perifériás artériák thrombosisok antithrombotikus megelőzésének és kezelésének kérdéseire is.
Tudni kell azonban, hogy az előírások pontos betartása, megfelelő profilaxis esetén sem érhetünk el száz százalékos védelmet, olykor pedig a mellékhatásokkal is számolni kell.

5.3. Legfontosabb megállapítások, ajánlások, algoritmusok
Az Irányelv legfontosabb, általános érvényű szempontjait a 2. táblázatban emeljük ki.

2. táblázat. Az antithrombotikus megelőzés és kezelés algoritmusa, általános érvényű, legfontosabb szempontjai.

Kockázat felmérés (5.4.)	Minden (sebészeti, belgyógyászati vagy traumatológiai) beteget a VTE kockázatának mértékét illetően fel kell mérni és az aktuális helyzetnek megfelelően kis (enyhe), közepes vagy nagy kockázati kategóriába sorolni. Ennek megtörténte után dönteni kell – az esetleges ellenjavallatokat is figyelembe véve – a thrombosis megelőzés szükségességéről, módjáról, mértékéről. Irányelvként megfogalmazható: kis kockázat esetén általános; közepes- és nagy kockázat esetén általános + gyógyszeres; fokozott vérzésveszély esetén általános + mechanikai; nagy kockázat esetén általános + mechanikai + gyógyszeres megelőzés alkalmazandó. Az egyes kategóriák a kórlefolyás során változhatnak! A hozott döntést, annak indoklásával a beteg dokumentációjában, írásban rögzíteni kell.
A profilaxis eszköze (14.)	Az általános thrombosis megelőzésre – amely mind nem-sebészi, mind sebészi területen jelenti a korai, minél teljesebb mobilizálást, az utóbbi esetben kiegészülve speciális szempontokkal, mint az atraumatikus műtéti technika alkalmazása stb. – minden esetben törekedni kell. Egyéni kockázatbecslés alapján, ha a beteg bármilyen okból az ún. közepes vagy nagy thrombosis kockázati csoportba kerül, a gyógyszeres és/vagy a mechanikai megelőzést azonnal el kell kezdeni. Az antikoaguláns megelőzés okozta fokozott vérzékenység figyelembe veendő. Amennyiben a gyógyszeres antikoagulálás ellenjavallt, megfelelő minőségű mechanikai megelőzést kell biztosítani.
A gyógyszeres profilaxis kezdete (6., 13.)	Műtéti szakmák esetén a gyógyszeres (kis molekulatömegű heparin; LMWH) profilaxist általában a műtét előtt (12-2 órával, a műtét jellegétől függően) kell kezdeni, kivéve, ha az adott készítménynél határozott ajánlás van a posztoperatív kezdésre, valamint a központi idegrendszert érintő beavatkozásoknál, illetve sürgős műtéteknél, ha a beteg thrombocyta gátló kezelés hatása alatt van. A műtét utáni első injekció általában 4-6 órával (többnyire fél adag) vagy a műtét után 12 órával (teljes adag) javasolt. A vérzéses szövődmény veszélye minden esetben mérlegelendő. Nem műtéti szakmák esetén a kockázat megelőzésére, amennyiben a beteg a közepes vagy nagy kockázatú és ha abszolút ellenjavallat nem áll fenn gyógyszeres profilaxis javasolt.
A profilaxis időtartama (6., 13.)	A VTE kockázatának mértéke, tartóssága, a relatív ellenjavallatok együttes elemzése alapján, egyénre szabott döntés függvénye. Amennyiben a beteget a későbbiekben más orvos kezeli (pl. kórházból történő elbocsátást követően), úgy a leendő kezelőorvost az antikoagulálás ajánlott módját, időtartamát illetően megfelelő információval el kell látni.
A VTE diagnózisa és thrombophilia szűrés (5.4., 5.5.)	VTE gyanuja esetén törekedni kell a korszerű diagnosztikai lehetőségekkel (pl. vékonyszeletes-CT, CD) a diagnózis megelőzésére vagy kizárására. Térd feletti MVT, illetve PE minden esetében törekedni kell az intézeti ellátásra. Igazolt VTE-t követően thrombophilia szűrést kell végezni, a beteg kora és az esetleges társbetegségek figyelembe vételével.
A kezelés (7.,8.,9.,10.,13.)	Igazolt VTE vagy annak alapos gyanúja esetén, amennyiben nincs abszolút ellenjavallat, illetve amíg az megbízhatóan ki nem zárható, az antikoaguláns (elsősorban LMWH, esetenként UFH) kezelés azonnal elindítandó, majd – megfelelő átfedéssel – oralis antikoaguláns adásával folytatandó.
Másodlagos megelőzés (7.2.)	VTE-t követően ún. másodlagos megelőzés szükséges, amelynek időtartama az ismételt thrombosis és az esetleges ellenjavallatok kockázatának időről-időre történő elemzése alapján, egyéni döntés függvénye.
Az ellátás költséghatékonysága	A thromboemboliás megbetegedések megelőzése és kezelése során mindenkor törekedni kell a költséghatékony eljárásra. Megelőzésre és kezelésre egy adott gyógyszer biológiailag hasonló (biosimilar) generikus változata csak akkor jöhet szóba, ha a European Medicines Agency (EMEA) feltételeinek megfelel.
A betegek tájékoztatása	A beteget, illetve adott esetben gondozóját a VTE kockázat mértékéről, a profilaxis szükségességéről, mellékhatásairól, kényelmetlenségeiről, valamint elmaradásának veszélyeiről részletesen tájékoztatni kell.

5.4. A VTE kockázati tényezői

A VTE multiaetiologiájú kórkép, kockázatának adott időpontbeli mértéke a betegre, illetve az orvosi beavatkozásra jellemzők eredője. A beteg kockázati tényezői: (1) örökletes véralvadási zavarok megléte vagy hiánya, (2) társbetegségei (3) általános állapotát befolyásoló egyéb tényezők. Míg az (1) pont alatti zavar – ha van – egész életen át fennáll, addig a (2) és (3) pontba tartozók rendszerint átmenetiek. A beavatkozás, esemény (műtét, trauma stb.) thrombogenitásának mértékét annak indikációja, jellege, nagysága, időtartama, az esetleges szövődmények hiánya vagy fellépte határozza meg.
Thrombophilia a thrombosis kialakulására való fokozott hajlam, aminek hátterében genetikai vagy szerzett tényezők és azok kombinációjának hatása áll.

5.4.1. Örökletes thrombophilia
A thrombophilia örökletes formáihoz a véralvadás bizonyos faktorainak genetikusan meghatározott defektusa miatt kialakult fokozott thrombosis hajlamot soroljuk.
a) A természetes inhibitorok és inaktivátorok csökkent működése:
Az antithrombin-heparin inhibitor rendszer elégtelenné válik az antithrombin (AT) szint csökkenéskor és/vagy működési zavarában.
A protein C inaktivátor rendszer zavarát okozzák a protein-C (PC), protein-S (PS) mennyiségi és/vagy minőségi zavarai.
b) A prokoaguláns hatású tényezők emelkedett szintje vagy kórosan fokozott működése:
Ezek az V-ös faktor (FV) génben, az általa meghatározott FV-nek, az aktivált protein C-vel (APC) szembeni rezisztenciáját okozó ún. FVLeiden mutáció, a FII (prothrombin) gén polimorfizmusa (FIIG20210A) miatti emelkedett prothrombin szint, a magas FVIII aktivitás és bizonyos dysfibrinogenémiák.
A hyperhomocysteinaemia, a lipoprotein(a); Lp(a) emelkedés szintén lehet – genetikailag meghatározott – "haemostasis határterületi" oka a thrombophiliának.
A veleszületett thrombophilia tényezők nem azonos mértékben okoznak veszélyeztettséget:
– a súlyos zavarok közé tartoznak az AT, PC, PS aktivitás kifejezett csökkenésével járó defektusok, valamint a FVLeiden és a FIIG20210A mutáció homozygota formái, ill. egyes kombinált defektusok.
– az enyhébb zavarok közé a FVLeiden, a FIIG2010A gén heterozygota mutációi és az emelkedett FVIII aktivitás tartozik. A veleszületett tényező(k) mellett az esetek többségében egy vagy több szerzett (ld. lejjebb) kockázati faktor egyidejű fennálltával is számolni kell!
Veleszületett thrombophiliára kell gondolni: ha a VTE 45-50 év alatt jelentkezik, ismétlődik, szokatlan helyen (pl. visceralis vagy agyi erekben) lép fel, a családban halmozódik, valamint habituális abortus, kumarin okozta bőrnekrózis esetén. Indokolt lehet továbbá a thrombophilia szűrés prae-eclampsiában (HELLP szindróma: hemolysis emelkedett májenzymek, thrombocytopenia), intrauterin növekedési elmaradásban is. Speciális laboratóriumi vizsgálatokkal napjainkban ezen betegek mintegy 60-70 százalékában igazolható defektus, a fennmaradó esetekben a biokémiai rendellenességet – ha van – ma még nem tudjuk kimutatni, ill. jelentőségét nem pontosan ismerjük (pl. protein Z deficiencia).

5.4.2. Szerzett thrombophilia
A thrombophilia szerzett formáival számos esetben, illetve megbetegedés és/vagy beavatkozás során kell számolni. Ilyenek, az idősebb életkor (különösen 75 év), a jelentős súlytöbblet (BMI 30 kg/m^2), egyes krónikus myeloproliferativ kórképek, a műtétek, a haemolysisek, a nephrosis szindróma, az aktív malignus betegségek, ill. azok kezelése, a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), a gyulladásos bélbetegségek, a sepsis, a súlyos szívelégtelenség (NYHA III-IV), a megelőző VTE, az antiphospholipid szindróma (APS), illetve antiphospholipid antitestek (lupus antikoaguláns, anticardiolipin antitest; aCL, anti beta2-glycoprotein1 (B2GP1) megjelenése, a szerzett hyperhomocysteinaemia, a paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH). A gyulladások, fertőzések nagy része szerzett APC rezisztenciát és/vagy emelkedett FVIII szintet, a sérülések szöveti faktor (TF) felszabadulást okozhatnak, tehát ugyancsak thrombosis készséggel járnak.
A thrombosis hajlamot további tényezők is fokozzák: orális fogamzásgátlók szedése, női nemi hormonpótló kezelés, terhesség, gyermekágy, tartós ágynyugalom, az alsó végtag rögzítése vagy egyéb okból bekövetkező immobilitás, elhízás, varicositas, megszakítás nélküli 8 órás repülőút, dohányzás stb.
A szerzett tényezők közül súlyos az APS, a kórelőzményben szereplő VTE és bizonyos (később részletezendő) onkológiai kórképek, illetve kezelések.

5.4.3. A VTE kockázati csoportjai (ACCP 8. Irányelvek alapján, módosítva)
A VTE-kockázat alapján három veszélyeztetettségi (kockázati) csoport különíthető el. A csoportosítás elsősorban a kórházi ellátásra készült, azonban természetesen a kockázati tényezők (és a kockázat eltérő mértéke) a fekvőbeteg intézményen kívül, pl. otthonukban, szociális intézményben, ill. ambulánsan kezelt betegekre is érvényesek.
A 3. táblázat valamennyi – tünetet okozó és tünetmentes – VTE gyakoriságát veszi figyelembe. Természetesen, az összes VTE-n belül az alsó végtag magasra terjedő MVT-je, illetve halálos tüdő embolia (PE) ritkább, így pl. a kis kockázatú csoportban a proximális MVT előfordulása 1%, a halálos kimenetelű PE pedig 0,1 % alatt, míg a nagy kockázati csoportban ezek a számok 10-30 %, illetve 1% feletti.

3. táblázat. A vénás thromboembolia (VTE) kockázati csoportjai kórházi betegek felmérése alapján

Kockázati csoport	**Tünetekkel járó és tünetmentes VTE kockázata, thrombosis profilaxis nélkül (%)**	**Ajánlott profilaxis**
Kis kockázat Fennjáró betegeken végzett kis	< 10	Korai mobilizálás

műtét Fennjáró belgyógyászati betegek Lágyrészt nem vagy alig érintő sérülések		
Közepes kockázat Sebészet: a hasi műtétek többsége, nyílt nőgyógyászati és urológiai műtét Belgyógyászat*: ágyhoz kötöttség, mozgásképtelenség (pl. NYHA III-IV szívelégtelenség, COPD, tumor, akut fertőzés, gyulladás, nephrosis)	10-40	LMWH (az alkalmazási előírás szerint), UFH** vagy fondaparinux
Közepes kockázat + nagy vérzésveszély		Mechanikai megelőzés
Nagy kockázat Elektív csípő vagy térdprotézis, onkológiai sebészet, gyulladásos szövetek műtéte, nagy műtétek, polytrauma, gerincvelő sérülés, medencetörés, súlyos alsó végtagi sérülés; halmozott kockázatú belgyógyászati* - onkológiai/onkohaematologai betegek (pl. intenzív kezelés, lélegeztetés, alsó végtagi bénulást okozó stroke, sepsis)	40-80	LMWH (az alkalmazási előírás szerint) vagy fondaparinux , rivaroxaban, dabigatran etexilat (csak csípő és térdprotézis műtét)
Nagy kockázat + nagy vérzésveszély		Mechanikai megelőzés

* Amennyiben tartós, hazabocsátás utáni antikoagulálás tervezett, VKA: INR 2-3 beállítása mérlegelendő
** UFH: naponta 2-szer, 3-szor, ha az LMWH nem hozzáférhető

“Nagy műtét”: valamely testüreg megnyitásával vagy jelentős szövetroncsolással járó, esetenként életfontosságú szervek működését befolyásoló, rendszerint általános anesztéziában és műtőhelyiségben végzett beavatkozás, amelyet követően a beteg többnyire legalább 24 óráig az ellátó intézetben marad.
“Kis műtét” során csak bőr, nyálkahártya és kötőszövet átmetszésre kerül sor, helyi érzéstelenítésben, ill. ambulánsan végezhető. “Kis műtét” tehát általában minden olyan beavatkozás, amihez nincs altatásra és anesztézia jelenlétére szükség és nem kerül testüreg megnyitására sor.
Nem része a meghatározásnak, de iránymutató lehet a beavatkozás időtartama is: “nagy műtétnél” általában 30 percnél hosszabb, “kis műtétnél” 30 percnél rövidebb.

5.4.4. A VTE kockázatának szűrése
Egy adott személy aktuális thrombosis kockázata a belső (prediszponáló) és a külső (szituációs) tényezők együttes eredője. A VTE kockázat szűrés legfontosabb eleme a kellő alapossággal és részletességgel felvett saját, ill. családi kórelőzmény.
A vizsgálat indikálása. Thrombophilia irányú laboratóriumi kivizsgálást elsősorban azokban az esetekben kell végezni, amikor a kórelőzmény veleszületett thrombosis hajlam gyanúját veti fel (ilyenkor a beteget már az anamnézis alapján, a kockázati kategóriába sorolás és a választandó profilaxis szempontjából thrombophiliásnak kell tekinteni). Thrombophilia irányú laboratóriumi kivizsgálás indokolt továbbá az ismert thrombophiliások tünetmentes gyermekeinél pubertásban; az igen fiatal thrombosisosok testvéreinél azonban már akár gyermekkorban is.
Thrombophilia irányú laboratóriumi kivizsgálást tehát nem indokolt szűrés-szerűen végezni minden elektív műtéti beavatkozás, orális fogamzásgátló felírása, valamint tervezett terhesség előtt.
Vizsgálandó paraméterek. A thrombophilia laboratóriumi kivizsgálása során az aktuálisan létező legmagasabb szintű bizonyítékokon alapuló vénás vagy artériás thrombophilia markerek vizsgálata történik, és az egyes számszerű eredmények mellett összegző, laboratóriumi diagnózis és interpretáció szerepel. Igazolt vénás thrombosis markernek számítanak, és vizsgálatuk ajánlott: az antitrombin, PC, PS, FV(Leiden), FII20210A, APC rezisztencia, dysfibrinogenaemia, hyperhomocysteinaemia, emelkedett FVIII aktivitás és a lupus anticoagulans (LA)/ anticardiolipin antitestek (ACA). Igazolt artériás thrombosis markernek számítanak és vizsgálatuk ajánlott: a FV(Leiden), FII20210A, dysfibrinogenaemia, hyperhomocysteinaemia, emelkedett FVIII aktivitás, LA és ACA.
A vizsgálat időpontja. A thrombophilia markerek értelmezhetősége érdekében fontos szempont, hogy mikor történjék mintavétel. Akut thrombosisban szenvedő betegél ne végezzünk kivizsgálást, legalább 3 hónapot (esetenként többet) várni kell a mintavétellel. Antikoagulans kezelés alatt álló betegek esetében sem célszerű kivizsgálást végezni, mert kumarin kezelés alatt

Protein C, Protein S, lupus anticoagulans funkcionális tesztek nem megítélhetők, tartós heparin (UFH) kezelés pedig az antitrombin szintet csökkentheti. Olyan esetekben, amikor az antikoaguláns kezelés még nem elhagyható, akkor a vizsgálat idejére célszerű kis molekulasulyú heparin kezelésre állítani a beteget. Nem genetikai vizsgálaton alapuló örökletes thrombophilia diagnózist akkor hozhatunk, ha azt – a fenti feltételeknek megfelelő – kétszer ismételt mintavételből igazolni tudtuk. Molekuláris genetikai tesztek – FV(Leiden), FII20210A- céljára bármikor történhet mintavétel és a beteg élete során egy vizsgálat elegendő.
Egyéb szempontok:
– 45-50 évnél fiatalabb betegekben elsősorban veleszületett thrombophilia; idősebbekben malignus daganat irányában kell szűrővizsgálatokat végezni.
– A szűrővizsgálatokat általában a funkcionális tesztekkel kell kezdeni, s csak, ha azokban eltérés van, javasolt az antigén szintek mérése vagy a genetikai vizsgálat (kivéve a FVLeiden és a prothrombin gén mutációt). PS aktivitás meghatározásakor csak a szabad PS antigén szint ismeretében lehet az eredményt értelmezni.
– VTE lehet nephrosis szindróma első megnyilvánulása is, minden VTE beteg esetében indokolt a vizelet (proteinuria) vizsgálata. A kórképben gyakori vesevéna thrombosis gyakran tünetmentes! Vena portae, lienalis, hepatica thrombosis esetén ajánlott a JAK2 vizsgálatot is elvégezni.
– Az irodalmi adatok alapján gyakrabban kell a thrombosis recidiva veszélyével számolni AT-deficiencia, homozygota FVLeiden, ill. kombinált FV/FII gén mutáció esetén.

5.5. A vénás thromboembolia diagnosztikája
MVT klinikai gyanúja esetén elvégzendő: D-dimer meghatározás + (color) duplex ultrahang lineáris és convex fejjel (CD) történő vizsgálata. Ha a CD pozitív akkor is kezelni kezdjük a beteget, ha a D-dimer negatív; ha csak a D-dimer pozitív, a CD viszont az egész vénás rendszer területén megbízhatóan negatív, nem szükséges kezelni. A D-dimer meghatározására többféle módszer áll rendelkezésre, a "pozitivitás" meghatározása a vizsgálatot végző laboratórium által, az adott reagens specifikációja alapján történik. Amennyiben a klinikum indokolja mindkét teszt. 24 h múlva ismételendő.
PE klinikai gyanúja (ld. 4. táblázat, 1. oszlop) esetén elvégzendő[8, 30, 36, 59, 71]: embolia forrás keresése (CD) + multislice (többszeletes)-CT (ms-CT) vagy kombinált (perfúziós és inhalációs; V/Q) tüdő scintigraphia (jó minőségű, negatív mellkasfelvétel esetén elegendő lehet önmagában a perfúziós scintigraphia is) + D-dimer, ill. lehetőség szerint transthoracalis (TTE), esetenként transoesophagealis (TEE) echocardiographia. Bármelyik képalkotó pozitivitása esetén az antikoaguláns kezelés elindítandó. Amennyiben a tüdő scintigraphia kétes, a ms-CT negatív, nem indokolt a kezelés. Hemodinamikai instabilitás esetén, pozitív TTE/TEE a kezelés elindításához önmagában elegendő. Kiegészítő (megerősítő) információt nyújt az EKG-n megjelenő jobb szívfél terhelés; a vérgázanalízissel észlelt pO2 csökkenés. (Általában csökken a pCO2 is, masszív PE esetén azonban emelkedhet is!).

A diagnosztikai algoritmust a 4. táblázatban szemléltetjük.
4. táblázat. VTE (MVT, PE) diagnosztikai algoritmusa

Klinikai gyanújelek (fájdalom, dyspnoe, tachycardia, tacyhapnoe, vérköpés stb.)	Laboratórium (D-dimer, kiegészítőként: pO2, pCo2)	Képalkotók (CD, ms-CT, TTE, TEE, tüdő scan, mellkas röntgen)	Antikoaguláns kezelés indikálása
MVT	D-dimer +	CD +	Igen
	D-dimer -	CD +	Igen
		CD -	Nem
PE	D-dimer +	ms-CT, TTE, TEE tüdő-scan,	Igen
	D-dimer –	CD: *bármelyik* pozitivitása esetén	
	D-dimer +	ms-CT, TTE, TEE, tüdő-scan, CD: negativitása esetén	Nem

Megjegyzések:
– Természetesen nem szükséges minden alkalommal, mindegyik képalkotó vizsgálat, amennyiben a feltételek adottak, elsősorban a CD és a ms-CT végzendő el.
– ms-CT adta információ teljes értékéhez kontrasztanyag adása szükséges.
– D-dimer: többféle D-dimer meghatározás van forgalomban, az ún. nagyon érzékeny tesztek szenzitivitása közel 100%, ezért negatív előjelző értéke nagy, viszont a specificitása kicsi pl. terhesség, tüdőgyulladás, daganatos betegség esetén is pozitív lehet. Ezért a klinikai gyanú nélkül, "szűrőjelleggel" pl. műtét előtt végzett D-dimer (és egyéb, pl. Thrombin-Antithrombin (TAT) komplex meghatározások eredményének nincs relevanciája a műtét utáni VTE kockázat mértékére, így ilyen indikációval történő elvégzésük indokolatlan és fölösleges). Mivel a D-dimer a VTE fellépte után néhány nappal negatívvá válhat, ha bármelyik képalkotóval igazolható a thrombosis, kezelés szükséges. A közepes-nagy érzékenységű D-dimer tesztek szenzitivitása 85-98 %, negativitásuk azonban nem elégséges a VTE kizárására. A 4.táblázatból kitűnik azonban az is, hogy a képalkotók értéke jelentősen meghaladja a D-dimer kórjelző értékét, hiszen az előbbiek pozitivitása akkor is kezelést indikál, ha a D-dimer negatív!

– Tüdő-scintigraphia: megtartott ventiláció (V) mellett a kiesett perfúzió (P) okozta “mismatch” segmentalis vagy nagyobb ágak esetén 80 %-os, 3 vagy több kiesés esetén 90 %-os érzékenységű. Ez a PE-betegek mintegy felében várható.
– Echocardiographia: transthoracalis (TTE) formája elsősorban a jobb pitvari thrombus kimutatását teszi lehetővé. Transoesophagealis (TEE) formája a truncus pulmonalis, a jobb artéria pulmonalis és a bal artéria pulmonalis kezdeti szakaszában a legmegbízhatóbb kórjelző értékű, specificitása 90 %-ot meghaladja, szenzitivitása azonban ennek egyharmada, emellett invazív beavatkozás. Elsősorban masszív tüdő embolia és a hemodinamikai zavar egyéb okainak differenciálásában segítség valamint a jobb kamrai diszfunkció mértékének megítélésében és az esetleges foamen ovale apertum felderítésében, tehát prognosztikai jelentősége is van.
– Mellkas röntgen: a PE esetek 40 %-ában álnegatív lehet!
– Igazolt PE esetén, ha a MVT kizárható, de jelentős a proteinuria (tesztcsík ł 2 +, vizelet összfehérje/kreatinin hányados 100 mg/mmol), vesevéna thrombosis (RVT) irányában szükséges vizsgálatokat végezni, nephrosis szindrómára utaló egyéb klinikai tünet (pl. oedema) hiányában is (ld. 6.13.2.).

6. Részletes irányelv a vénás thromboembolia megelőzésére a különböző célcsoportokban

Az ajánlási szinteket – ahol vannak – zárójelben tüntettük fel, értelmezésüket illetően utalunk az 1. táblázatra, illetve a felméréshez, a kockázati csoportba soroláshoz a Függelékre.

Műtétes szakmák [18, 23,24,28, 32, 43, 44, 60, 63]

6.1. Fogászat és szájsebészet

Közepes thromboemboliás kockázat esetén LMWH naponta egyszer, profilaktikus adagban. Az anti-Xa meghatározás nem szükséges. A profilaxist a szájsebészeti beavatkozás előtt 2-4 órával s.c. kell alkalmazni. Ugyanezt az adagot naponta egyszer adva, legalább 7 napig, ha a thromboemboliás kockázat és/vagy az immobilizáció azt meghaladja, a teljes időtartamig kell folytatni.
Nagy thromboemboliás kockázat esetén a szájsebészeti betegekben az egyes LMWH-kat az adott készítmény alkalmazási előirata szerinti nagy kockázati dózisban, a műtét előtt 12 órával kezdve, majd a műtét után 12 órával folytatva, napi egyszer kell alkalmazni.. Az adag a vérzés/veszélytől függően módosítandó.

6.2. Fül-orr-gégészet és fej-nyak sebészet

Az arckoponya és a nyak műtétek során, ha a beavatkozáson kívül nincs más kockázati tényező, a VTE kockázata általában kicsi és nem szükséges gyógyszeres VTE profilaxis. Egyéb thrombogen kockázati tényezők meglétekor, hypothyreosisban, onkológiai indikációjú műtét során – a betegek állapotának, a pro- és kontratényezőknek egyéni mérlegelése alapján – indokolt lehet a gyógyszeres profilaxis.
Megjegyzés: az adott területen nem rendelkezünk randomizált, kontrollált tanulmányokkal.

6.3. Idegsebészet

Az idegsebészeti beavatkozások, a központi idegrendszeri traumák nagy VTE kockázattal járnak. A statisztikák a MVT gyakoriságát 15-45 % közé teszik, egyes agyi daganatok esetén ez az érték 70 %-ot is elérhet.
Nagy VTE kockázatú esetekben kiemelten szükséges tehát a VTE profilaxis (1A). Elsőként a megfelelő minőségű mechanikai (pl. IPC) profilaxist kell választani (1A). Amennyiben LMWH (2A) vagy UFH (2B) profilaxis is indokolt, az csak a műtét utáni időszakban indítható, az esetleges vérzéses szövődmény fokozott veszélyességének szem előtt tartásával, egyéni mérlegelés (vérzésveszély, reoperáció lehetősége stb.) utáni időpontban.
Kiemelten nagy VTE kockázat esetén kombinált mechanikai és posztoperatív gyógyszeres profilaxis javasolt (2B).
Megjegyzések:
– Nem minden betegcsoportra vonatkozóan rendelkezünk megfelelő szintű ajánlásokkal (pl. agysérülés, subarachnoidealis vérzés). Idegsebészeti betegekre VTE kockázat szempontjából jellemző a különösen nagymértékű heterogenitás. Agydaganatok műtétét követően a gyógyszeres VTE profilaxis 24 órával kezdhető, ha nincs aktuálisan vérzésveszély.
– Vérlemezkegátlók, dextran nem megfelelő hatékonyságuk miatt nem ajánlhatók.
– A heparinok alvadásgátló adásának abszolút ellenjavallata a progresszív intracranialis vérzés bármely formája (traumás is), az inkomplett gerincvelői vérzés perispinalis haematomával, a heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) és a nem uralható nagy vérzés, az alvadási zavar. Nem jelent ellenjavallatot az intracranialis vérzéssel nem járó koponyasérülés, a neurologiai tüneteket nem okozó gerincsérülés, illetve a komplett, végleges gerincsérülés. Körültekintő mérlegelést követően indokolt a gyógyszeres profilaxis indítása alsó végtagi paresist eredményező intracranialis vérzés után, amint az akut (ismételt) vérzés veszélye megnyugtatóan kizárható.

6.3.1. Neuro-endovascularis kezelés kapcsán alkalmazott antikoagulációs, illetve antithrombocyta megelőzés

Intraoperatív alvadásgátlás
Bármely okból válik is szükségessé az intracranialis erekben végzett tartós eszközös manipuláció (mikrokatheter stb.), indokolt:
– 50 E/tskg Na-heparin iv, bolusban
– az alkalmazott eszközök, katheterek folyamatos öblítése 5000 E Na-heparin/1000 ml élettani sóoldattal
– a hatás ellenőrzése óránként pl. ACT vagy APTI méréssel (cél: a normál érték kétszerese)

– kivétel: frissen vérzett agyi aneurysmák kezelése. Ekkor az antikoagulálást csak akkor kezdjük meg, amikor az első embolizáló eszközöket már biztonsággal elhelyeztük az aneurysma zsákban.

Posztoperatív alvadásgátlás
Szövődménymentes esetben általában nem szükséges. Thromboemboliás szövődmény esetén egyéni elbírálás alapján, 24-48 órán át LMWH vagy Na-heparin adható terápiás adagban. Helyi intraarteriális thrombosis késői kialakulásának veszélye esetén tartós antiaggregációs kezelés (általában napi 100 mg ASA) adható.

Perioperatív antiaggregációs kezelés stentek behelyezésekor
Tartósan beültetett érprotézisek (stentek) alkalmazása esetén a beavatkozás előtt 48 órával és azt követően legalább négy hétig kettős aggregáció gátló kezelés javasolt (100 mg/nap ASA + 75 mg clopidogrel). Sürgős esetben, ha a műtét előtt nem volt aggregációgátló kezelés, a beavatkozás előtt legalább 3 órával 300 mg ASA + 300 mg clopidogrel adandó. Posztoperatív időszakban legalább négy hetes kettős aggregációgátlás után napi 100 mg ASA tartós adása javallt.

Sürgősségi thrombolysis
Endovascularis beavatkozás szövődményeként kialakult érelzáródás esetén el kell azonnal végezni a thrombolysist, ha a szokásos feltételek (ld. cerebrovascularis betegségeknél) adottak.

6.4. Mellkassebészet
A felmérések lebeny- vagy tüdőeltávolítást követően 9-18 %-ra teszik a MVT gyakoriságát, a PE előfordulása 3-5 %. Tüdőrezekció után bekövetkező PE letalitása a csökkent érpálya miatt különösen nagy.
Nagy műtéteknél (minden, a mellüreg megnyitásával járó műtét ide tartozik), rutinszerűen ajánlott a gyógyszeres (LMWH, UFH 1C), vérzésveszély esetén pedig a mechanikai megelőzés (1C). A profilaxis nagy vérzésveszély (pl. pleurectomia, decorticatio, pleuropneumectomia, tüdő-caverna és a neoadjuváns kezelés valamint sürgősségi műtétek) esetén a beavatkozás után is indítható.
Video-asszisztált thoracotomia (VATS), illetve mediastinoscopia esetén, ha egyéb kockázati tényezők nem állnak fenn, elegendő a korai mobilizálás.

6.5. Szívsebészet
A VTE gyakorisága szívműtéteket követően, profilaxis nélkül kb. 14 %, figyelembe kell venni azonban, hogy mind az extracoroporalis keringésben, mind anélkül végzett műtétek során az alvadás és/vagy vérlemezke aktiválódás mellett, egyidejűleg, fokozott vérzékenységgel is számolni kell.
Közepes és nagy VTE kockázat esetén (pl. közepes, illetve nagy szívműtéteket követően) legalább profilaktikus mértékű antikoagulálás indokolt. (Megjegyzendő, hogy a szívsebészeti műtétre kerülő betegek jelentős része a kórképek természetéből fakadóan már eleve antikoaguláns és/vagy antithrombocyta terápián van). Elsőként általában LMWH ajánlott (többek között a heparin indukálta thrombocytopenia; HIT kisebb előfordulása miatt), azonban extracorporalis keringés, fokozott vérzékenység esetén inkább UFH (a gyorsabb, kiszámíthatóbb közömbösíthetőség miatt) adandó.
Szívműtétek során a HIT előfordulásának kockázata az átlagosnál nagyobb, ezért az első tíz napban két-háromnaponta thrombocyta számolás szükséges.
Műbillentyű behelyezését követően, az immobilizáció idejére gyógyszeres profilaxis indokolt
– biológiai műbillentyű és sinus ritmus esetén profilaktikus adagban
– biológiai műbillentyű és pitvari fibrilláció, illetve mechanikai műbillentyűk esetén terápiás adagban.
Pacemaker vagy beültetett defibrillátor/cardioverter (ICD) esetén, ha egyéb kockázati tényező nem áll fenn és a beteg azonnal mobilizálható, nem szükséges antikoagulálás. Ha azonban egyéb kockázati tényezők is vannak, illetve a beteg nem mobilis, gyógyszeres VTE profilaxis indokolt.

6.6. Érsebészet
Az egyes érsebészeti műtétek és beavatkozások igen eltérő kockázatot jelenthetnek (a műtét fajtája, időtartama, területe, artériát vagy vénát érint, társbetegségek, kor stb.), azonban a VTE megelőzésére minden érsebészeti beavatkozás során gondolni kell.
Kis kockázat, vagyis egyéb thrombotikus kockázati tényezők híján általános megelőzés, korai mobilizálás (2B) és, ha az alsó végtag artériás áramlása megtartott vagy a műtéti körülmény engedi, lehetőség szerint mechanikai eszközök is alkalmazandók.
Nagy műtétek esetén, ill. az adott műtéttől függetlenül is, ha egyéb kockázati tényezők vannak, gyógyszeres (LMWH, UFH vagy fondaparinux) védelem szükséges (1C). A hasi- és medencei artériákat érintő műtétek mind VTE, mind vérzés szempontjából nagy kockázatúak.
Felületes visszér (varix) műtétek során, ha egyéb thrombosis kockázati tényező nincs, elegendő a korai mobilizálás és a mechanikai megelőzés.
Vérlemezkegátlók VTE megelőzésére nem javasoltak, artériás indikációval azonban természetesen adhatók és adandók.

6.7. Hasi (“általános”) sebészet
A nagyobb hasi műtétek során korábbi tanulmányokban a MVT előfordulása 15-40 %-között mozgott, amely fizikális és gyógyszeres profilaxissal kb. 5 %-ra csökkent.
Kis műtétek, beavatkozások esetén, ha a beteg kis kockázati csoportba tartozik, (vagyis a beavatkozáson kívül nincs egyéb kockázati tényezője), elegendő a műtét utáni korai mobilizálás (1A). Egyéb, a műtéttől független kockázati tényezők megléte esetén gyógyszeres megelőzés is szükséges (1A).

Nagy műtétek során, függetlenül attól, hogy jó- vagy rosszindulatú kórkép miatt történik a beavatkozás, mind a közepes, mind a nagy kockázati csoportba tartozó betegeknél gyógyszeres VTE profilaxist kell alkalmazni (1A), amely kiegészíthető mechanikai védelemmel. Nagy vérzésveszély esetén a profilaxis a műtét után is indítható.
Különösen nagy VTE kockázat (egyidejűleg több kockázati tényező) esetén, a gyógyszeres megelőzést mechanikai (pl. megfelelő kompressziót biztosító harisnya; GCS) védelemmel is ki kell egészíteni. (1C).
Nagy vérzésveszély esetén, ha az antithrombotikus gyógyszerek adása ellenjavallt a mechanikai megelőzés önmagában alkalmazandó (1A), a veszély elmúltával viszont vagy a gyógyszeres megelőzésre kell áttérni vagy a mechanikai módszereket azzal kiegészíteni (1C).
Készítmények. Gyógyszeres profilaxisra elsősorban LMWH választandó, de – kellő indok alapján – adható UFH vagy fondaparinux is.
Kezdete: műtét előtti este vagy 2 órával előtte. Időtartama: közepes kockázat, ill. nagy műtét esetén általában a kórházból történő elbocsátásig (1A), különösen nagy thrombosis veszély fennálltakor (pl. onkológiai műtétek kapcsán, ill. ha a betegnek már volt megelőzően VTE-ja) általában legalább 28 napig kell alkalmazni (2A), azonban korai stádiumú testfelszíni tumorok (pl. korai emlőrák szektorális kimetszése után) kezelésekor, valamint inoperabilis esetekben, a kockázat és a várható előny mérlegelése alapján a javasolt időtartamtól el lehet térni.

6.7.1. A kóros elhízás műtétei
A gyomorszűkítő vagy by-pass műtéteknél rutinszerűen, minden betegnél indokolt a gyógyszeres profilaxis (LMWH, UFH, fondaparinux); a készítmények bármelyike kiegészíthető mechanikai eszközökkel, elsősorban IPC-vel (mind 1C).
A betegek jelentős súlytöbblete miatt mind UFH-ból, mind LMWH-ból nagyobb – pl. testsúlyhoz illesztett – profilaktikus adag szükséges (2C).

6.7.2. Laparoscopos és minimálisan invazív sebészet
Egyéb kockázati tényezők nélkül, laparoscopia során elegendő thrombosis profilaxis a korai, teljes mobilizálás.
Egyéb VTE rizikótényező esetén (pl. fordított Trendelenburg-helyzetben végzett műtét, ismert thrombophilia) gyógyszeres (LMWH, UFH) vagy mechanikai megelőzés (IPC, GCS) szükséges (mind 1C). A profilaxist a műtét után egy hétig kell folytatni, függetlenül attól, hogy közben a beteg hazabocsátására került-e. Ha az egyéb kockázati tényezők továbbra is fennállnak, a profilaxist is tovább kell alkalmazni.

6.8. Nőgyógyászat, szülészet
A nőgyógyászati nagy műtétek során, profilaxis nélkül, a felmérések a MVT kockázatát 15-40 %-közé teszik. Ezt az arányt, még nőgyógyászati onkológiai műtétek során is, kb. 1-6,5 % közé sikerült csökkenteni a profilaxis elterjedésével.
a) nőgyógyászati műtétek
Kisműtét, ill. laparoscopos beavatkozás esetén, ha a beteg is a kis kockázati csoportba tartozik, elegendő a korai mobilizálás (1A).
Egyéb kockázati tényezők meglétekor még laparoscopos műtét esetén is szükséges az LMWH, UFH vagy mechanikai védelem (1C).
Nagy műtétek során, függetlenül attól, hogy jó- vagy rosszindulatú kórkép miatt végzik azt, LMWH (1A) vagy UFH (1A) alkalmazandó. A gyógyszeres profilaxis kiegészíthető mechanikai védelemmel is (1C). A megelőzést a teljes mobilitás eléréséig, illetve nagy kockázat esetén azt követően is, legalább négy hétig folytatni kell (2C).
b) várandósság[58,]
A VTE, különösen a PE előfordulása az általános népességhez viszonyítva a szülés előtt és után 5-15-ször gyakoribb. A kockázat az egyes trimeszterekben azonos, magasabb azonban a gyermekágyban, azon belül is leginkább a szülést követő első héten. Összességében a VTE kockázata 0,2 %; a legveszélyeztetebbek azok a terhesek, akiknek megelőzően többször volt VTE-uk, homozygota FVLeiden mutációjuk van, illetve akiknek bár csak egy VTE-juk volt, de thrombophiliájuk kombinált. A császármetszés, önmagában, a hüvelyi szüléshez képest kb. 5-ször nagyobb kockázatot jelent.
A várandós/szülő nőkben esetenként speciális, az állapotra jellemző VTE kockázati tényezőkkel is számolni kell. Ilyenek: hyperemesis okozta kiszáradás, elhúzódó szülés, nagyfokú vérvesztés, ovarium túlstimulációs szindróma, prae-ecclampsia stb.
Mind a VTE megelőzésére, mind a kezelésére elsősorban LMWH javasolt (2C), heparin allergia esetén danaparoid.
Ha K-vitamin antagonista (VKA) készítményt szedő nő terhessége ismertté válik, haladéktalanul LMWH kezelésre kell átállítani a terhesség egész időtartamára (1A).
VKA kezelés alatt, ha a beteg teherbe szeretne esni, gyakori terhességi teszt elvégzése javallt, pozitivív esetben pedig antikoagulálását haladéktalanul LMWH-ra kell átállítani (2C).
Emelkedett homocystein szint mellett folsav adása indokolt a megtermékenyülés előtt és a terhesség egész ideje alatt (2C).
Az alkalmazott profilaxis indokoltságáról, módjáról, előnyeiről, hátrányairól és kockázatairól a terhes nőt személyre szabottan kell tájékoztatni és ezt a kórlapban dokumentálni.
c) szülés
Törekedni kell a programozott, lehetőség szerint hüvelyi szülésre, mivel a császármetszés önmagában is növeli a thrombosis kockázatot (ld. előző pont!). A programozott szülés és az utolsó LMWH adása közt legalább 12 óra legyen, szükség esetén, ha a szülés hamarabb megindul és jelentős vérzés lép fel, a heparin hatás protamin szulfáttal felfüggesztendő. A szülést követően 12 órával, az eredeti adagban kell a profilaxist 4-6 hétig folytatni (2C), haemostaseologiai ellenőrzés mellett.
d) császármetszés
Minden, császármetszésre kerülő nőnél történjen thrombosis-kockázat felmérés (2C). Egyéb kockázati tényezők nélkül, császármetszést követően elegendő profilaxis a gyors mobilizálás.

Egyéb kockázati tényezők egyidejű megléte esetén gyógyszeres (LMWH vagy UFH) vagy mechanikai thrombosis megelőzést (2C), különösen súlyos thrombosis kockázat felléptekor a kettő kombinációját (2C) kell alkalmazni. A megelőzést a 4-6-ik post partum hétig (2C) folytatni.
e) várandósság idején kialakuló VTE
A várandós nőt, amennyiben VTE lép fel, terápiás dózisú (1A) LMWH- kezelésben kell észesíteni, a terhesség egész időtartama alatt (1B), illetve a szülést követően legalább 6 hétig (2C). Egyéni elbírálás alapján a fenntartó dózis a kezdeti adag 75%-ra csökkenthető. Az antikoaguláns kezelést a szülés napján szüneteltetni kell (1C), vérzékenység vagy vérzésveszély esetén szoros haemostasis kontroll szükséges.
f) megelőzően VTE-án átesett terhes nők VTE megelőzése
Megfontolandó a gyógyszeres profilaxis, ha a kórelőzményben egyszeri, átmeneti ok miatt kialakult thrombosis szerepel (1C). Feltétlenül indokolt azonban (1C) a terhesség alatt és a post partum időszakban, ha a korábbi VTE kiváltó oka terhességgel vagy hormonális fogamzásgátlással volt összefüggésben. A választandó készítmény: LMWH. Hasonlóképpen kell eljárni akkor is, ha súlyos, veleszületett thrombosis kockázatra derül fény (2C).
Korábbi VTE miatt, a teherbe esés idején is antikoagulált nőben a terhesség egész idejére terápiás (vagy annak 75 %-át kitevő) dózisú LMWH alkalmazandó, majd a szülést követően az eredeti indikációnak megfelelő antikoagulálásra kell visszaállni (2C).
Minden, megelőzően thrombosison átesett nőben indokolt mind a terhesség alatt, mind a post partum időszakban a GCS (2C) viselése.
g) thrombosison még át nem esett, de ismert thrombophiliás terhes nők VTE megelőzése.
Egyéni kockázat felmérés dönti el, indítani kell-e antikoaguláns profilaxist (1C). Ennek szempontjai:
– AT-defektusban minden esetben szükséges prae- és postpartum profilaxis
– Egyéb thrombophilia esetén a terhesség során, az egyedi körülmények mérlegelése után dönthető el, hogy elegendő-e a szoros megfigyelés vagy LMWH adása is szükséges; a gyermekágyban viszont gyógyszeres antikoaguláns védelmet kell biztosítani (2C).
– Ismételt (ł3) vetélés, és egyéb, későbbi időszakban bekövetkező magzatvesztés, (1A), ismételt prae-ecclampsia vagy intrauterin retardáció (2C) esetén APA irányában kell szűrni (1A). Ha APA igazolódik, a terhesség alatt LMWH profilaxist kell alkalmazni, napi 100 mg aszpirinnel kiegészítve.
– Fokozott prae-ecclampsia hajlam esetén a terhesség alatt napi 100 mg aszpirin adandó. Korábbi terhesség alatti prae-ecclampsia, az újabb terhességben, önmagában, nem indokolja LMWH adását (2C).
h) szoptatás
Ha az antikoaguláns kezelésben részesülő nő szoptat, az addig használt alvadásgátlók – VKA, UFH (1A), LMWH vagy danaparoid (2C) – alkalmazását nem kell megszakítani vagy más készítményre áttérni; a készítmények az újszülöttre nézve is biztonságosak, a kumarinok sem kerülnek aktív formában az anyatejbe. (Megj.: az alkalmazási előiratok az LMWH-k adását a szoptatás alatt nem javasolják; nemzetközi ajánlások, pl. ACCP-8, igen (2C) és biztonságosságukat több közlemény is igazolta. Tartós antikoagulálászkor célszerű azonban VKA-ra (1A) – a szokásos átfedéssel – áttérni).
Pentasaccharid, dabigatran etexilat vagy rivaroxaban adása nem javasolt (2C).
i) mechanikai műbillentyűs terhesekben a terhesség egész időtartama alatt terápiás szintű antikoagulálást kell folytatni az alábbi módszerek valamelyikével (1C).
– terápiás dózisú LMWH napi 2-szer (1C), a dózist az injekció beadását követően 4 órával történő anti-Xa mérés szerint korrigálva, a gyártó által ajánlott csúcs koncentráció eléréséig (2C) vagy
– terápiás dózisú UFH a terhesség egész időtartama alatt, 12 óránként adva (átlag APTI ráta legalább 2 vagy az anti-Xa szint 0,35-0,70 E/ml) vagy
– LMWH/UFH a fentiek szerint a 13. hétig, majd VKA a szülés várható ideje előtt egy-két hétig, azt követően ismét teljes dózisú LMWH vagy UFH (1C), a szülésig. A gyermekágyban – a megfelelő átfedési időtartam után, megfelelően dokumentálva a kórlapban – vissza lehet térni VKA kezelésre.

j) oralis anticoncipiens és thrombophilia.
Thrombosison átesett és/vagy ismert, súlyos thrombophiliás (ld.5.4.fejezetet) betegnek oralis anticoncipiens felírása nem javasolt. Enyhébb thrombophilia (pl. FVLeiden heterozygota állapot) esetén egyedi mérlegelés szükséges a nem kívánt terhesség(ek) és az anticoncipiens okozta thrombosis kockázatnövekedés figyelembe vételével.

6.9. Urológia

6.9.1. Transurethralis beavatkozások
Kis kockázatú betegeknél, ha egyéb kockázati tényező nincs, elegendő a gyors mobilizálás (1A).
Amennyiben egyéb kockázati tényezők is társulnak, illetve nagyobb kockázatú betegcsoport esetében az IPC, posztoperatív UFH, LMWH alkalmazása ajánlott. Ekkor a MVT kockázata 2-5 %-ra, a PE-é 0,3-0,5 %-ra csökkenthető.

6.9.2. Anti-inkontinencia és kismedencei rekonstrukciós műtétek
Ezen beavatkozások esetében profilaxis nélkül, benignus elváltozás esetén a MVT 14 %-ban fordulhat elő.
Kis kockázatú betegcsoport és műtétek (pl. periurethralis szalagműtétek) esetében a korai posztoperatív mobilizáció elegendő.
Közepes kockázatú csoportnál és műtéteknél (pl. hüvelyfal rekonstrukciós műtétek) IPC, UFH vagy LMWH alkalmazása szükséges (5000 NE UFH 12 óránként a műtétet követően vagy naponta LMWH, az adott készítményre ajánlott nagy kockázati profilaktikus adagban).

Nagy kockázatú betegeknél és műtéteknél (sacrospinosus fixáció, sacrocolpopexia) kombináltan IPC valamint UFH vagy LMWH a vérzésveszélytől függően megengedhető maximális adagolása szükséges. (5000 NE UFH 8 óránként a műtétet követően vagy naponta LMWH, az adott készítményre ajánlott a nagy kockázatnak megfelelő profilaktikus adagban). [5]

6.9.3. Laparoszkópos beavatkozások
Antithrombotikus profilaxis alkalmazásával a MVT kockázata 0,35 %-ra, a PE-é 0,06 %-ra csökkenthető.
Kis kockázatú betegcsoport és műtétek esetében IPC elegendő.
Magas kockázatú betegcsoportban (idetartozik a laparoszkópos prostatectomia is) szükséges az UFH vagy LMWH alkalmazása (5000 NE UFH 8 óránként a műtétet követően vagy naponta egyszer LMWH, az adott készítményre ajánlott nagy kockázati profilaktikus adagban).

6.9.4. Nyílt urológiai műtétek
Thromboemboliás szövődmények valószínűsége profilaxis alkalmazása nélkül 31 %, amely megelőzéssel 2-6 %-ra csökkenthető.
Nagy, nyitott műtétek esetén gyógyszeres thromboprofilaxis indokolt (1A) a teljes mobilitás eléréséig, amit legalább négy hétig (2C) LMWH-val (1C), UFH-val (1B), mechanikai eszközökkel (1B), esetleg a mechanikai és a gyógyszeres mód kombinálásával (1C) folytatni kell. Gyógyszeres profilaxis indokolt transzplantáció céljából élődonorból történő vese eltávolításakor is.
Nagy vérzésveszély esetén, ill. vérző betegben mechanikus profilaxis (1A) alkalmazandó, amelyet a vérzésveszély megszűnte után antikoguláns adásával kell folytatni vagy kombinálni (1C).

6.10. Ortopédia

6.10.1. Elektív csípőprotézis
A VTE kockázata különösen nagy, profilaxis nélkül elérheti a 60 %-ot, ezért, ha nem ellenjavallt, az általános megelőzésen túl, gyógyszeres thromboprofilaxist is kell alkalmazni, amivel a tüneteket okozó MVT kockázata 2-5 %-ra, a PE-é 0,2 %-ra csökkenthető.
LMWH: bármely, profilaxisra törzskönyvezett készítmény adható, a nagy kockázatra ajánlott dózisban, a műtét előtt 12 órával kezdve, majd a műtét után 12 órával folytatva (1A). A profilaxis kezdhető műtét után is, feltéve, hogy a beteg a műtét előtti napon is még mobilis volt.
Fondaparinux: 2,5 mg, a műtét után 6-8 órával kezdve, haemostasis helyreállta után (1A).
Rivaroxaban: 10 mg/nap p.o. műtét után 6-10 órával, illetve a haemostasis helyreállta után kezdve. Nincs ajánlási szint.
Dabigatran etexilat p.os, a műtét befejezését követően 1-4 órával (a haemostasis helyreállta után) kezdve, a műtét napján 110 mg, majd másnaptól 2x110 mg adandó. Nincs ajánlási szint.
Nagy vérzéses kockázatkor mechanikai módszer alkalmazandó (1A), amely a vérzésveszély megszűntével kiegészítendő vagy helyettesítendő antikoagulánssal (1C).
A profilaxist a műtét utáni 35 napig kell folytatni LMWH-val (1A), fondaparinux-szal (1C), dabigatran etexilattal vagy rivaroxabannal.
Nem ajánlott (sőt, 1A tiltások!) kizárólagos thrombosis profilaxisként az aszpirin, a dextran, az UFH, a GCS vagy az IPC. A nagyobb vérzéses kockázat miatt VKA adása sem ajánlott.

6.10.2. Elektív térdprotézis
Térdprotézis esetén, profilaxis nélkül, a MVT 50 %-ban, PE több mint 1 %-ban fordulhat elő. Ezért, minden esetben ajánlott thromboprofilaxis, ami lehet gyógyszeres: LMWH, UFH, fondaparinux (mind 1A), rivaroxaban, dabigatran etexilát, vagy alternatív lehetőségként IPC (1B).
Nagy vérzéses kockázatnál mechanikai módszer: IPC (1A) vagy lábpumpa (1B) alkalmazandó, a vérzésveszély csökkenésével át kell térni gyógyszeres megelőzésre vagy a mechanikait azzal kiegészíteni (1C).
A megelőzés 2 hétig folytatandó, LMWH vagy fondaparinux (1C) vagy (VKA: az ACCP-8 1A ajánlása szerint, Európában nem terjedt el), illetve rivaroxaban, dabigatran etexilat adásával, amely indokolt esetben 35 napig is meghosszabbítható (1B).
Megjegyzés: az alkalmazási előírás az egyes készítmények esetén ettől eltérhet!
Az elektív térdműtétnél sem fogadható el és nem ajánlott profilaxisként az aszpirin, a dextran vagy a kis dózisú UFH (mindkettő 1A tiltás), illetve önmagában a lábpumpa (1B).

6.10.3. Elektív gerincműtét
Az irodalmi adatok a VTE előfordulását, elektív gerincműtétek kapcsán széles határok (0,63 és 33 %) közé teszik.
Thrombosisra hajlamosító egyéb tényezők híján elegendő a korai mobilizálás (2C).
Szerzett és/vagy veleszületett kockázati tényezők megléte esetén, illetve, ha a műtét elülső behatolásból történik, 12-24 h posztoperatív kezdéssel LMWH vagy UFH, vagy perioperatív IPC (mind 1B) adandó, ill. alkalmazandó. Alternatív lehetőség a GCS (2B).
Különösen nagy, ill. többszörös kockázat esetében kombinált megelőzés javasolt (2C).

6.10.4. Arthroscopia
Térd arthroscopiák során, megelőzés nélkül a VTE ráta 4,1-15,6 %, amely gyógyszeres profilaxissal 0,85-1.6 %-ra csökkenthető.

Egyéb kockázati tényezők nélkül, 40 évnél fiatalabb betegben, 60 percnél rövidebb beavatkozás esetén elegendő a korai mobilizálás (2B) és a műtét napján adott LMWH.
Egyéb kockázati tényezők meglétekor, 60 percnél hosszabb beavatkozások során, függetlenül attól, hogy az a csípő-, a térd- vagy a bokaizületen történik, a 20 kg-os terhelés eléréséig, de legalább 7 napig LMWH-val vagy fondaparinux-szal történő megelőzés javasolt (1B), aminek időtartama a kockázati tényezők függvényében 35 napig is növelhető. A magasabb kockázati csoportban mérelgelendő, a szabadon mozgatható, de 3-4 hétig nem terhelhető LCA-pótlás és a magas tibia osteotomia vagy supracondylaer femur osteotomia 35 napos adása, ami a terhelés engedélyezésének függvényében csökkenhet.
A profilaxis általában a beavatkozás után, egyes esetekben az előtt is elindítható – a megfelelő időben (ld. 6.10.1.) beadva az injekciót.

6.10.5. Thrombosis szűrés
Hazabocsátás előtt a műszeres (duplex ultrahang) thrombosis szűrés csak klinikai gyanú esetén indokolt és szükséges.

6.10.6. Alsó végtagi műtétek, sérülések
A nagy csöves csontok műtétei, gipszrögzítése esetén gyógyszeres profilaxis (2A) javasolt, amelyet a gipszlevételt követő egy hétig kell alkalmazni. Gipszkötésben a teljes terheléssel való járás nagyban csökkenti a thrombosis rizikót. A törések gipsz nélküli kezelése és mozgásstabil műtéti rögzítése esetén a részterhelés eléréséig kell profilaxist alkalmazni.

6.10.7. Felső végtagi műtétek, sérülések
Egyéb thrombosis kockázati tényezők híján elegendő a korai mobilizálás, a nagy csöves csontok, a vállizület és a könyökizület műtéteinél, a rögzítés módja (gipsz), illetve az egyéb kockázati tényezők figyelembevételével (pl. daganat, idősebb életkor, nagyobb trauma) azonban esetenként szükséges lehet a gyógyszeres megelőzés (2A). A profilaxist teljes rögzítés esetén a rögzítés megszűntetése után 1 hétig, egyébként a felső végtagi- és vállizületi mozgatás/torna megkezdéséig kell folytatni.
6.10.8. Elektív váll- és könyökprotézis
Váll- és könyökprotézis esetén a velőűr megnyitásra, szövetroncsolásra (thromboplasztin felszabadulásra) kell számítani, nő a zsírembólia veszélye és velőűri nyomásfokozódás következik be. Mindezek miatt a beavatkozás a nagy kockázati csoportba tartozik, ezért gyógyszeres (LMWH, UFH, fondaparinux) thromboprofilaxis ajánlott.[51, 82]
Nagy vérzéses kockázatnál mechanikai módszer (pl.IPC vagy lábpumpa) alkalmazandó, a vérzésveszély csökkenésével át kell térni a gyógyszeres megelőzésre vagy a mechanikait azzal kiegészíteni.
A megelőzés 2 hétig folytatandó, LMWH, fondaparinux vagy VKA adásával, amely indokolt esetben 35 napig is meghosszabbítható. Teljes rögzítés esetében annak megszűnte után 1 hétig kell alkalmazni. Megjegyzés: az alkalmazási előírás az egyes készítmények esetén ettől eltérhet!
Az elektív vállprotézisműtétnél sem fogadható el és nem ajánlott profilaxisként az aszpirin, a dextran vagy a kis dózisú UFH, illetve önmagában a lábpumpa.

6.11. Traumatológia
Nagy fontosságúak és a gyógyszeres megelőzést kiegészítik a keringést segítő biomechanikai tényezők. Fontos már a műtét vagy sérülés napján a betegek fájdalmatlan izületeinek mozgatásra késztetése és légzésgyakorlatok végeztetése. Ezért is fontos a mozgásstabil törésrögzítés és a hatásos posztoperativ fájdalomcsillapítás. A mechanikai védelem (IPC, GCS) a gyógyszeres megelőzés hatásos kiegészítői.
Mindezek miatt különösen fontos a traumatológiában a thrombosis megelőzésének hármas stratégiája:
1. Terhelés-, de legalább mozgásstabil törésrögzítés. Gipszrögzítés kerülése (ha mégis alkalmazzák, LMWH prophylaxis adása javallt, az alkalmazási előrat szerinti dózisban).
2. Funkcionális kezelés és a keringést segítő biomechanikai módszerek alkalmazása.
3. Gyógyszeres profilaxis.
Általánosságban a gyógyszeres kezelés, a mechanikai módszerek és a tervszerű, lehető legkorábbi mobilizálás együttes alkalmazása javasolt.
A traumatológiai betegek nagy többsége rendelkezik valamilyen (nem ritkán többszörös) súlyos VTE kockázati tényezővel, mint pl. tartós mozgáskorlátozottság, bénulás, nagy TF felszabadulás (pl. csípő, agysérülés) stb. Nagy VTE kockázat, elmaradt profilaxis esetén törekedni kell a korai felismerésére, ismételt D-dimer és CD vizsgálatokat, sz.e. vékonyszeletes-CT-t is igénybe véve (1C).
A profilaxis kezdete. Minden polytraumatizát betegen, illetve nagyobb traumát követően indokolt a gyógyszeres thrombosis profilaxis (1A), ha a sérült nem vérzik vagy, ha a vérzés veszélye nem jelentős. A kezdés időpontjának meghatározása egyedi megítélést igényel, általánosságban, ha nincs ellenjavallat, a traumát követően 24 órával lehet a gyógyszeres profilaxist kezdeni. Nagyobb, de körülírt (tehát nem poly)-trauma esetén ellenjavallat hiányában a profilaxis hamarabb kezdhető. Elsősorban LMWH (veseelégtelenség esetén szoros anti-Xa követéssel) vagy, ha a monitorozás nem elérhető, UFH választandó, önmagában (1A) vagy mechanikai módszerrel kombinációban (1B). Koponya, agysérülés nyilvánvaló vérzés nélkül, haránt-lézióval járó gerincsérülés, szakított sebek, belső szervek zúzódása (tüdő, lép, máj, vese), medencetöréssel szövődött retroperitoneális haematoma önmagában nem ellenjavallatai az alvadásgátlásnak.
Vérzés, nagy vérzésveszély esetén mechanikai megelőzés, lehetőleg IPC-vel vagy GCS-sel (1B) végzendő, a vérzésveszély csökkenésekor gyógyszeres profilaxisra kell áttérni vagy a mechanikait azzal kiegészíteni (1C). Vena cava inferior szűrő általában nem ajánlott (1C), kivéve olyan, igen nagy VTE kockázatú betegekben, akikben sem a mechanikai, sem a gyógyszeres profilaxisra nincs lehetőség.
A profilaxis időtartama: a gyógyszeres megelőzést a kórházi elbocsátásig (amennyiben a beteg teljes mértékben mobilis; 1C); ha csak részlegeseen mobilizálható, azt követően is (2C) folytatni kell, egyedi megítélés alapján (általánosságban: legalább a

20 kg alatti terhelés vagy a bokaizület 20 fok feletti mozgáskészsége). A tartósabb megelőzést LMWH helyett esetleg VKA–val (2C) is lehet folytatni.

6.11.1. Akut gerincvelő sérülés
Az elsődleges haemostasis rendeződése (vagyis a vérzés/veszély megszűnte) után el kell a thrombosis profilaxist kezdeni (1A). Eszközei: LMWH (1B) önmagában vagy – alternatív lehetőségként – IPC-vel kombinálva (1C). Az utóbbi esetben UFH is lehet az antikoaguláns (1B). Kizárólagos megelőzési eszközként a UFH (1A) vagy a v. cava inferior szűrő (1C) nem javasolt. Nagy vérzésveszély esetén a mechanikai védelem (IPC, GCS) (1C) alkalmazandó, majd ha a vérzés kockázata csökkent, át lehet térni a gyógyszeres profilaxisra (1C) vagy a mechanikai profilaxist antikoaguláns gyógyszerrel kiegészíteni.
Egyértelműen (pl. vékonyszeletes-CT-vel, MRI-vel) igazolt gerincvelői vérömleny esetén csak mechanikai profilaxis alkalmazható (1C), legalábbis a sérülést követő első néhány napban. Profilaktikus indikációval v. cava filter behelyezése nem javallt (1C).
A gyógyszeres profilaxis (LMWH vagy az akut szakaszt követően VKA: INR 2-3) a rehabilitáció teljes időtartama alatt folytatandó.
Gerincvelősérülést követő bénulás esetén tartós profilaxis javasolt, amelynek időtartama és az alkalmazott készítmény megválasztása egyedi megítélést igényel, a beteg állapota, társbetegségei, körülményei stb. figyelembevételével.

6.11.2. Medence-, combnyaktörés
Rutinszerűen thromboprofilaxisban kell a betegeket részesíteni, a törés felismerésének pillanatától, az alábbi készítmények valamelyikével: fondaparinux (1A), LMWH (1B), VKA: (INR: 2-3) (1B), kis dózisú UFH (1B).
Aszpirin VTE megelőzésre nem javasolt (1A tiltás!).
Amíg jelentős vérzésveszély áll fenn mechanikai, annak megszűntével gyógyszeres vagy kombinált megelőzési módszer alkalmazandó legalább 35 napig.

6.11.3. Alsó- és felsővégtag műtétei, sérülései
Ld. 6.10.6., 6.10.7., 6.10.8. fejezetekben.
A thrombosis kockázatát minden betegben, egyedileg kell felmérni és ha indokolt, mindig a leghatásosabb (pl. kombinált mechanikai és gyógyszeres) profilaxist alkalmazni!

6.11.4. Arthroscopia
Ld. 6.10.4. alatt!

6.12. Bőrgyógyászat, égés
A bőrgyógyászati megbetegedések általában nem igényelnek antikoaguláns profilaxist. Az egyéb okokból VKA-val, ill. thrombocyta gátlóval (ASA, clopidogrel) kezelt betegekben a kisebb (excisio+sutura vagy egyszerű kimetszés) bőrgyógyász-sebészi beavatkozások során általában nem kell a kezelést felfüggeszteni (1C). Oralis antikoagulánson levő betegben egyedi megítélés alapján azonban szükséges lehet az adagok (és így az INR) csökkentése vagy különösen fokozott vérzékenység, (pl. tumoros arcon végzett lebenyplasztika, transzplantáció) esetén – egyedi megítélés alapján – LMWH-ra átállítása.

6.12.1. Égési sérülések
Égési sérülteken a VTE diagnosztikája sokszor nehézségbe ütközhet (pl.CD), illetve a D-dimer sokszor, VTE nélkül is pozitív. Kiterjedt, vagy az alsó végtagokat érintő égés esetén, elhízott, tartósan fekvő betegen, ill. v. femoralis kanül behelyezése után, valamint, ha egyéb, az égéstől független közepes vagy súlyos kockázati tényező(k) áll(nak) fenn, indokolt a thromboprofilaxis (1A), ami elsősorban LMWH, esetleg UFH (1C) legyen. Iránymutató az égett betegek VTE megelőzésére a Francia Aneszteziológiai Társaság (SFAR) ajánlása (5. táblázat).

5. táblázat. Égési sérültek VTE profilaxisára (Eur J Anaesthesiol 2006, 23, 95-116).

Kockázat	Égési sérülés-beavatkozás	Beteggel összefüggő kockázat	Ajánlás	Ajánlási szint
Kis	20 %-nál kisebb égett felszín, az alsó végtagok sértetlenek.	Nincs	Nem szükséges	1C
		Van	Profilaktikus dózisú LMWH és/vagy mechanikai megelőzés	1C
Közepes	20-50 % égett felszín, az alsó végtag égése, bőrvétel az alsó végtagról	Nincs	Profilaktikus dózisú LMWH	1C
		Van	Terápiás dózisú LMWH	1C
Nagy	50 %feletti égett testfelszín; dlektromos égés; v. femoralis kanül, ismert thrombophilia		Terápiás LMWH vagy UFH	1C 1C

A biztonságos kezdés időpontja az egyéni körülmények függvénye. Vérzés vagy nagy vérzésveszély (pl. thrombocytopenia, megnyúlt PI, APTI) esetén mechanikai profilaxist alkalmazunk (IPC, GCS), a vérzéses kockázat megszűntéig (1A), amikor – amennyiben további antithrombotikus profilaxis szükséges – át lehet térni vagy ki lehet egészíteni a védelmet antikoaguláns

gyógyszerrel. A profilaxist folytatni kell a beteg teljes felépüléséig, de legalább a gyulladás és immobilizáció teljes időszakában.

6.13. Szemészet

Antikoaguláns kezelés idején végzett műtétek

Kisebb szemészeti műtétek végzésekor (kisebb szemhéji plasztikák, kötőhártya, szaruhártya beavatkozások) és cseppérzéstelenítésben, kis cornea sebből végzett phakoemulsificatio esetén a betegek oralis antikoaguláns kezelésének LMWH, UFH profilaxisra átállítása nem szükséges, ha az INR érték kisebb, mint 2,0.

Nagyobb szemészeti műtétek idejére az intraocularis vagy nehezen csillapítható külső vérzés kockázatának csökkentése érdekében a betegeket LMWH-ra kell átállítani. Ezek közé a műtétek közé tartoznak a bulbus-megnyitó operációk: műlencsebeültetés, ha a metszés erezett szövetet érint, illetve, ha a szem normális belnyomása műtét közben nem biztosítható folyamatosan (szaruhártya átültetés, glaukóma elleni műtétek, ideghártyaleválás ellen végzett műtétek, vitrectomia), továbbá a nagy szemhéji vagy arc-plasztikák, nagyméretű tumorok eltávolítása, dacryocystorrhinostomia, evisceratio, enucleatio, exenteratio.

Az átállítás szempontjai:

– Thrombocyta-aggregáció ellenes szerek szedését műtét előtt 7 nappal fel kell függeszteni. Amennyiben indokolt, a műtétet követő napon az eredeti kezelés újraindítható.

– Oralis antikoagulánst szedő betegek

= kis kockázatú csoportjában (pitvarfibrilláció, mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia után stb) 1,5-2 közötti INR vagy profilaktikus adagú LMWH mellett a kisebb szemészeti műtét elvégezhető.

= nagy kockázatú betegségcsoportban (pl. műbillentyűs betegek) az oralis antikoaguláns kezelést a műtét előtt legalább 4 nappal abba kell hagyni, helyette LMWH adandó terápiás, a műtét napján profilaktikus dózisban. Ha az INR 2 alatt van, a műtét elvégezhető súlyos vérzéses szövődmény nélkül. A műtét másnapján LMWH folytatása mellett az oralis antikoaguláns adását el kell kezdeni, a kívánt INR-nek az alapbetegség megkívánta értékének eléréséig.

= Ha az alapbetegséggel kapcsolatos belgyógyászati szempontok az antikoagulálás átmeneti megszakítását is kifejezetten kockázatossá teszik, akkor az antikoagulálás folytatását kell előnyben részesíteni.

Az érzéstelenítés és a műtét alternatív lehetőségei antikoaguláns kezelés alatt álló betegben:

Helyi érzéstelenítés (retro-, parabulbáris injekció) során rövidebb tű és egyszeri injekció alkalmazása biztonságosabbnak tűnik, mint a hagyományos tű alkalmazása. A cseppérzéstelenítés pedig még biztonságosabb.

Kataraktaműtét választandó formája a phakoemulsificatio, corneális seben keresztül, lehetőleg cseppérzéstelenítésben.

Az átállítás további szempontjait lásd az alvadásgátlás alatti műtétek fejezetben.

Artéria és vena centralis retinae thrombosisok tartós thrombocyta aggregációgátló, ill. antikoaguláns kezelésével kapcsolatban az álláspont nem egységes. Indokolt azonban a betegek thrombophilia irányú szűrése, s amennyiben súlyos tényező (ld. kockázati tényezőknél) igazolódik, az antikaogulálás megfontolandó.

6.14. Regionális anesztézia

A maximális biztonságra kell törekedni. Az irányelvek egyike sem garantál tökéletes biztonságot a gerinccsatorna vérzéses szövődményének megelőzésére. Hajlamosító tényezők jelenléte esetén a punkció, illetve a katéter eltávolítása után a neurológiai státusz szoros követése legalább 24 óráig javasolt. Amennyiben spinalis haematoma gyanuja felmerül, és a vérömlenyt a képalkotó eljárások (CT, MRI) is kimutatják, haladéktalanul dekompressziós műtétet kell végezni.

Regionális anesztézia, különösen neuroaxiális (gerincközeli) érzéstelenítés tervezése esetén a hivatalos irányelveket, a véralvadásra ható gyógyszerek kinetikáját és farmakológiai jellemzőit, a vérzéses szövődményekkel kapcsolatos esetleírásokat, a szakorvos saját tapasztalatait és a beteg egyéni kockázati tényezőit egyaránt figyelembe kell venni.[43, 47]

6.14.1. Neuroaxiális érzéstelenítés

A legjelentősebb vérzéses szövődmény neuroaxiális érzéstelenítés esetén a gerinccsatorna bevérzése, perifériás idegblokád esetén pedig a kompressziót okozó haematoma. Rizikót jelentenek: véralvadási zavar az anamnézisben, női nem, 75 év fölötti életkor, anatómiai abnormalitás a szúrás helyén, nehéz/többszöri szúrás, epidurális anesztézia, katéter használata, antikoaguláns terápia mellett végzett érzéstelenítés.

A jelenleg érvényes hivatalos, nemzetközi szakmai irányelvek alapvetően a gerincközeli érzéstelenítéssel kapcsolatos ajánlásokat tartalmazzák, melyek azonban perifériás idegblokádok esetén is alkalmazhatóak. Valamennyi gyógyító részleg számára szükséges kötelező érvényű, saját, ún. házi protokoll kidolgozása.

Fentiek értelmében az alábbiak javasoltak:

– Vérzékenység: regionális érzéstelenítés a vérzékenység minden formájában ellenjavallt, és haemostaseologiai szempontból csak akkor jöhet számításba, ha a thrombocyta szám ł 50 G/L (és a thrombocyta funkció ép), illetve INR Ł 1,5.

– Thrombocyta gátlók: a cyclooxygenase gátlók (aszpirin, NSAID) kihagyása nem szükséges. A thienopyridinek (ticlopidin, clopidogrel) hatása 3-5 nap alatt éri el a csúcsot és 7-10 nap alatt cseng le. Kifejezett aggregációgátló hatásuk miatt és a viszonylag kevés klinikai tapasztalatból adódóan clopidogrel- vagy ticlopidin-kezelés mellett regionális anesztézia nem javasolt. A tervezett beavatkozás előtt 7 (clopidogrel), ill. 10 nappal (ticlopidin) az adásukat le kell állítani; a gyógyszerelés a műtét után azonnal újraindítható. A GPIIb/IIIa gátlók alkalmazásakor abciximab esetén 48 óra, az eptifibatid és a tirofiban alkalmazásakor 8 órának kell eltelnie az utolsó adag beadása és a regionális anesztézia között.

– Orális antikoagulánsok: regionális anesztézia előtt 3-5 nappal meg kell szakítani a K-vitamin-antagonista kezelést, és a beavatkozás csak akkor végezhető el, ha a közvetlenül előtt (aznap) mért INR-érték Ł1,4. A beavatkozás végeztével az orális antikoaguláns terápia azonnal újraindítható. Az epidurális katéter eltávolítható, ha az INRŁ1.5.

– LMWH kezelés: a profilaktikus dózisú LMWH injekció utolsó adása és az érzéstelenítés/katéterbevezetés között 12 órának, terápiás adag esetén 24 órának kell eltelnie. A posztoperatív szakban az epidurális kanül eltávolítása az utolsó LMWH adag után legalább 12 órával történjen, a következő LMWH-adag újabb 2 óra elteltével adható.
– UFH lehetőleg kerülendő, ha mégis kapott a beteg, az aPTI normalizálódásáig (legalább 4 óra) várni kell a beavatkozással. Az érzéstelenítés/katéterbevezetés/katétereltávolítás után leghamarabb 1 óra elteltével adható a következő UHF adag.
– Fondaparinux esetén az utolsó dózis és a punkció között 6 óra várakozás javasolt. Az epidurális kanül eltávolítása előtt az utolsó fondaparinux-adag beadásától számítva 36 óra, a következő dózisig pedig a kanül eltávolításától számított 12 óra teljen el (vagyis 1 esedékes adag kimarad). Úgy tűnik, ilyen módon megőrizhető a szer hatásossága, miközben biztonságossá tehető a regionális érzéstelenítés.
– A közvetlenül ható thrombingátlók alkalmazása mellett kivitelezett regionális anesztéziára vonatkozóan kevés a megfelelő szintű vizsgálati bizonyíték ahhoz, hogy egyértelmű irányelveket lehessen felállítani A várakozási időt a nemzetközi ajánlások 10-24 óra közé teszik, vagy ellenjavallják a beavatkozást.

6.14.2. Perifériás idegblokád
Perifériás idegblokádok vonatkozásában az alábbiakat érdemes kiemelni:
– Az idegfonatban keletkező haematoma distálisan átmenetileg teljes léziót okozhat, maradványtünetként paresthesia, deafferentációs típusú fájdalom maradhat vissza. Ezzel együtt a perifériás idegblokádok biztonságosabbak, mint a neuroaxiális technikák (haematoma valószínűsége: perifériás idegblokád spinális érzéstelenítés epidurális érzéstelenítés)
– A perifériás idegblokádok közül a legveszélyesebb a psoas-compartment blokád.
Nagy rizikójú beteg esetén – a haszon-kockázat gondos mérlegelése után – a fent részletezett szigorú véralvadási feltételektől részlegesen, illetve csekély mértékben eltérő paraméterek esetén a csontos alappal rendelkező, jól komprimálható régiókban bizonyos érzéstelenítések (femorális blokád, nem transzarteriálisan kivitelezett axilláris érzéstelenítés) elvégezhetők.

Nem műtétes szakmák

6.15. Belgyógyászat
A kórházba, akut megbetegedéssel felvett immobilis betegek VTE kockázatnak vannak kitéve. Ennek egyéni mértéke változó, több nagyobb felmérés alapján a VTE előfordulása 11-15 %, az alsó végtag magasra terjedő thrombosisáé mintegy 5 %. Az adatok elsősorban a fekvő részlegen kezeltekre vonatkoznak, az ambuláns ellátás során azonban szintén gondolni kell a VTE veszélyére, illetve szükség lehet a profilaxisra, amelynek alkalmazása a háziorvossal szoros együttműködésben célszerű. [23, 54, 63]
Közepes és nagy VTE kockázatú belgyógyászati beteget, ha nincs vérzés vagy annak kifejezett veszélye, antithrombotikus (mechanikai és gyógyszeres) profilaxisban kell részesíteni.
A legfontosabb belgyógyászati kockázati tényezők: nephrosis szindróma, szívelégtelenség (NYHA III-IV), krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) akut fellángolása, súlyos fertőzések, különösen septikus állapot, malignus betegségek (ld.onkológiai részben), myocardialis infarctus, három napnál hosszabb ágynyugalom.
A profilaxis formái: átmeneti – néhány naptól-néhány hétig tartó – kockázat során a megelőzésre elsősorban LMWH ajánlott. Az alkalmazott dózis az adott gyógyszer alkalmazási előíratának megfelelő legyen, de esetenként – a kockázat és a vérzésveszély mérlegelése után – attól eltérő is lehet. A gyógyszeres megelőzés időtartama általában 6-14 nap, amit a kockázat további fennállása esetén (l. Szerzett rizikófaktorok) nyújtani lehet.
Tartósabb (hónapok) megelőzés során is adható LMWH, azonban – ellenőrzési, betegkényelmi, financiális stb. – szempontok alapján mérlegelendő a VKA-ra való átállítás.
Amennyiben a gyógyszeres ellenjavallt, mechanikai profilaxis alkalmazandó.

6.15.1. Antikoaguláns prophylaxis súlyos sepsisben és septikus shockban
Súlyos sepsisben és septikus shockban az UFH-val vagy az LMWH-val végzett thromboprofilaxis általánosan elfogadott és ajánlott, mivel ezen betegekben a MVT kockázata nagy. Szükséges a VTE megelőzés azért is, mert súlyos sepsisben vagy többszervi elégtelenségben szenvedő betegek kisebb cardiopulmonalis tartalékkapacitással rendelkeznek és állapotukat még a mérsékelt súlyosságú thromboemboliás szövődmény is jelentősen ronthatja. A thromboprofilaxis során fokozott figyelmet kell fordítani a thrombocytaszám követésére, a vérzések (pl. gastrointestinalis) megjelenésére, továbbá a vérzésveszélyt fokozó kezelési módszerekre. Esetenkent indokolt lehet aktivált protein C adása is. Több napi nagy dózisú steroid lökés során mind a vérzés, mind a thrombosis lehetősége fokozódik.

6.15.2. Anticoagulálás nephrosis syndromában, vesevéna thrombosisban
Nephrosis syndromában[52] a jelentősen fokozott hyperkoagulabilitásban számos tényező szerepet játszik, így a vizelettel történő vesztés miatt csökkent AT és plasminogen szint, a máj fokozott fehérje szintézise miatt emelkedett fibrinogen, FV, FVII, FVIII szintek, hypalbuminaemia miatti fokozott thrombocyta aggregációs készség. A glomerulus immunkomplex okozta károsodása ugyancsak prokoaguláns hatású, ezért elsősorban a membranosus és membranoproliferativ glomerulonephritisek okozta nephrosisban kell VTE-kal számolni. A diureticum és steroid alkalmazás tovább fokozza a thrombosis hajlamot. A haemokoncentráció legkifejezettebb a postglomeruláris területen, itt a legalacsonyabb az AT szintje, melyek magyarázzák a vesevéna thrombosis (RVT) gyakori felléptét. A RVT döntően a nephrosis következménye és nem pedig oka, a ritkán, egyéb okból, pl. örökletes thrombophilia talaján kialakult vesevéna thrombosisban a proteinuria nem jelentős.
A RVT többnyire lappangva, tünetszegényen alakul ki nephrosisban. Ilyen esetekben gyakran már csak a szövődmény (PE), vagy egyebütt kialakuló MVT hívhatja fel erre a figyelmet. RVT-ban 20-35%-ban lép fel PE, azonban az esetek felében ez is tünetszegény marad, ami tovább nehezíti a diagnózis felállítását. RVT gyanúja esetén CD, spirál-CT esetleg MRI válhat szükségessé a gyanú igazolásához. A ritkább, akut RVT általában féloldali, deréktáji fájdalommal, haematuriával, LDH

emelkedéssel, a vese megnagyobbodásával jár. Kétoldali akut elzárodásban veseelégtelenség alakul ki. Igazolt RVT esetében teljes adagú antikoagulálás indokolt a MVT-nál leírtak szerint. Thrombolysisre egyidejű masszív PE, ill. acut veseelégtelenséget eredményező kétoldali RVT, vena cava thrombosis esetén van szükség (ld. thrombolysis indikációi). Az alvadásgátlást a nephrosis syndroma fennállásáig célszerű folytatni. Nem egységes az álláspont a nephrosisban alkalmazott profilaktikus antikoaguláns kezeléssel kapcsolatosan. Nagy thrombosis rizikó (membranosus nephropathia, súlyos; -25g/l hypalbuminaemia, nagydózisú steroid kezelés, társrizikó jelenléte) esetén a Magyar Nephrológiai Társaság egyértelműen szükségesnek tartja alkalmazását.

6.16. Neurológia, cerebrovascularis thrombotikus betegségek

A stroke világszerte vezető helyen szerepel a morbiditási és mortalitási okok kistáján, különösen jelentős tényező hazánkban. A fenyegető tünetek, ill. a kialakult stroke vagy átmeneti ischaemiás attack (TIA) mihamarabbi felismerése, a diagnosztikai eljárások, az elsődleges és a másodlagos megelőzés, a sürgősségi ellátás összetett feladat, amelyet az European Stroke Organisation (ESO) által kiadott "Az iszkémiás stroke és tranziens iszkémiás attak ellátásának szakmai irányelvei 2008", ill. Magyar Neurológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Stroke Társaság aktuális útmutatása alapján kell végezni.[14, 20, 22, 53, 79] Az alábbiakban a feladatkörből a jelen Irányelvben az antithrombotikus (antikoaguláns és thrombocyta-gátló) megelőzés és kezelés kérdéseit emeltük ki. Minden, itt nem részletezett problémát illetően utalunk az idézett irányelv megfelelő fejezetére, ill. a fent említett szakmai szervezetek állásfoglalásaira.

Az Európai, illetve a Magyar Stroke Társaság ajánlásainak szintjei nem teljesen azonosak a többi fejezetben használttal, ezért azt a 6. táblázatban részletezzük, a teljesség miatt megadva az ott szereplő diagnosztikus evidencia szinteket is. A 6.15. fejezetben az evidencia szinteket tehát a 6.táblázat szerint jelöltük.A 6. és 1.táblázat (kétféle ajánlási (evidencia) szintmeghatározás) között természetesen jelentős átfedés van, így a terápiás evidencia szintek lényegét illetően az 1A ajánlás az I. osztálynak; az 1B, 1C a II.osztálynak; a 2A, 2B a III. osztálynak; a 2C a IV.osztálynak felel meg, vannak azonban különbségek is.A későbbiekben célszerű lenne a szempontok (nomenklatúra) egységesítése, ez azonban csak nemzetközi szakértői munka révén képzelhető el valamennyi érintett fél számára elfogadható módon.

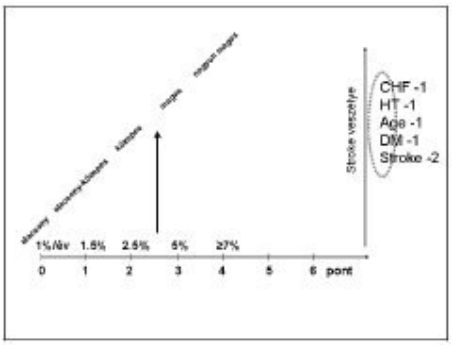
6. táblázat. A diagnosztikus és terápiás eljárások evidencia szintje a cerebrovascularis kórképek szakmai irányelve során (Eur J Neurol 11, 577-581, 2004)[10]

Diagnosztikus evidencia szintek		Terápiás evidencia szintek
I. osztály	Sokféle, de feltehetően azonos kórképben szenvedő betegen végzett prospektív tanulmány, a diagnózis felállítása "gold standard" alapján, a vizsgálat értékelése vakon történik, a diagnosztikai módszerek jól ellenőrizhetők.	Reprezentatív populációban, megfelelően felépített, prospektív, randomizált, kontrollált klinikai tanulmány, a kimenetel vakon történő értékelésével vagy hasonló tanulmányok összegzése, ugyancsak vak kiértékeléssel. A következő feltételeknek kell teljesülnie: a) randomizálás b) egyértelmű elsődleges végpont/ok c) egyértelmű beválasztási és kizárási feltételek d) a lehetséges hiba minimálisra csökkentése a vizsgálatból kiesők kis száma és az átfedések megfelelő elemzésének segítségével e) az egyes csoportok meghatározó alapjellemzői egyenértékűek vagy különbségeik statisztikai módszerrel kiküszöbölhetők
II. osztály	Hasonló, feltehetően azonos kórképben szenvedő betegeken végzett prospektív vagy sokféle, "gold standard" módszerrel meghatározva valószínűen azonos kórképben szenvedő beteg retrospektív elemzése, egybevetése ugyancsak sokféle (széles spektrumú) kontrollal. A vizsgálat kiértékelése vakon történik, a módszerek megfelelőek a diagnózis szempontjából.	Prospektív, egymással összehasonlítható csoportokon alapuló, az a-e feltételeknek megfelelő, reprezentatív tanulmány, vakon történő kiértékeléssel vagy randomizált, kontrollált tanulmány, az a-e feltétel valamelyikének híjával.
III. osztály	Retrospektív tanulmányon alapuló bizonyíték, amelyben vagy a vizsgálti körülmények vagy a kontrollcsoport szorosan körülírt. A kiértékelés vakon történik.	Valamennyi további kontrollált tanulmány: ideértve a pontosan definiált természetes kórlefolyáson vagy az önkontrollon alapuló vizsgálatokat is. A vizsgált populációnak reprezentatívnak kell lennie és a kezelés megválasztása a tanulmány következtetéseit nem befolyásolhatja.
IV. osztály	Kontrollálatlan tanulmányokon, esetismertetéseken, szakértői véleményeken alapuló bizonyítékok	Kontrollálatlan tanulmányokon, esetismertetéseken, szakértői véleményeken alapuló bizonyítékok

A fentiek alapján három ajánlási szint különíthető el egy beavatkozás hatásosságára/hatástalanságára vagy káros voltára:
A szint: legalább egy, meggyőző I. vagy két II. osztályba tartozó tanulmány támasztja alá.
B szint: legalább egy II. vagy számos III. osztályba tartozó tanulmányon alapul.

C szint: legalább két III. osztályba tartozó tanulmányon alapul.
GCP (Helyes Klinikai Gyakorlat): az irányelvet kifejlesztő szakemberek tapasztalatán alapuló, legmegfelelőbbnek tartott eljárás. Rendszerint IV. osztályba tartozó bizonyítékokon alapul, ami jelentős bizonytalansági tényező, ám ennek ellenére az egészségügyi dolgozók számára hasznos iránymutató a napi gyakorlat során.

Elsődleges megelőzés
Az elsődleges megelőzés a tünetmentes emberekben hivatott általában minden vascularis esemény – stroke, myocardialis infarctus, perifériás érbetegség stb. – kialakulásának kockázatát csökkenteni. Természetesen annak valószínűsége, hogy egy adott betegben melyik vascularis inzultus lesz az első, több tényezőtől függ, nyilvánvaló pl., hogy carotis stenosis esetén elsősorban stroke várható, ebben az értelemben tehát a vascularis prevenció, stroke prevencióként is felfogható, de mivel a hagyományos rizikófaktorokkal rendelkező személyeknél nem tudjuk megjósolni, hogy beavatkozásunkkal a szívinfarktustól, a stroke-tól fogjuk-e megóvni, helyesebb ha általánosan, elsődleges vascularis megelőzésről beszélünk. A vascularis megelőzés fontos eszközei a vérnyomás, vércukor és vérzsír szint beállítása, a rendszeres fizikai aktivitás, a dohányzástól és a túlzott alkoholfogyasztástól tartózkodás, az alacsony só és telített zsírsav, a rostdús diéta, magas testtömeg index esetén a súlycsökkentő diéta is. Ezek részletes tárgyalása azonban meghaladja a jelen Irányelv kereteit.
Pitvari fibrillációban a VTE kockázat mértékének és a profilaxis szükségességének megítélésében segít az ún. CHADS2 pontrendszer. Ennek elemei: Congestive heart failure + Hypertension + Age + Diabetes + prior transient ischaemic attack or Stroke, vagyis: pangásos szívelégtelenség: 1 pont – magas vérnyomás: 1 pont – kor 75 év: 1 pont – diabetes: 1 pont – stroke: 2 pont. Ennek alapján pitvari fibrillációban: “0” score = ASA; “1” = ASA vagy kumarin; “2”= kumarin profilaxist indikál. A CHADS2 és a stroke bekövetkeztének valószínűségét az 1. ábrán szemléltetjük.

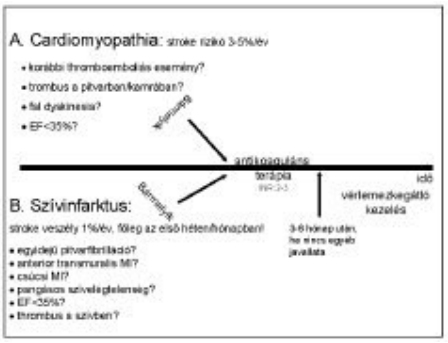


1. ábra. A CHADS2 pontrendszer és a stroke veszély összefüggésének grafikus ábrázolása. (Orv Hetil 2009, 150, 195-202)

Antithrombotikus profilaxis (valamennyi esetben figyelembe véve az esetleges ellenjavallatokat is) ajánlott:
– ASA (100 mg/nap):
= ł 45 éves nőkben, akiknél nincs fokozott koponyaűri vérzésveszély, ill. nem okoz gasztrointesztinális tüneteket (IA).
= Férfiak esetében adása cardialis indikáció alapján indokolt, az ischaemiás stroke kockázatát azonban nem csökkentette a tanulmányok alapján (IA).
= Tünetmentes a. carotis stenosis (50 %) esetén (2B).
= Egyéb thrombocyta gátlószer a stroke primer prevenciójára nem ajánlott.
– Nem valvularis pitvari fibrillációban ajánlott (valamennyi 1A):
= Ha a CHADS score 2 (nincs vascularis kockázati tényező), 65 év alatt: ASA (1A); 65-75 év között ASA vagy OAC (1A).
= 75 év felett vagy fiatalabbaknak, vascularis kockázati tényezővel (CHADS score ł2) OAC (INR 2.0–3.0) (1A).
= OAC kezelés ellenjavallata esetén ASA szedése ajánlott (1A)
Idős betegek antikoaguláns kezelése előtt különösen gondos állapotfelmérés, az ellenjavallatok számbavétele szükséges és azok részletes, írásos rögzítése. A legfontosabb szempontok: az együttműködés készsége, vannak-e egyéb kockázati tényezők, vannak-e vérzéses kockázati tényezők, biztosított-e a pontos gyógyszerszedés és ellenőrzés, a beteg általános állapot (pl. hajlamos-e a gyakori elesésre, májbeteg-e stb.)
Fiatal és egyéb kockázati tényező nélküli (ez bizonyosan kisszámú, gondosan válogatott és az esetleges kockázati tényező megjelenése szempontjából időről-időre ismételten értékelt beteget jelent!), minden más, pitvari fibrillációban szenvedő beteg esetén tehát az antikoagulálás részesítendő előnyben az antithrombocyta mono-, ill. kombinált terápiával szemben.
Másodlagos megelőzés
A másodlagos megelőzés során, az elsődlegesnél leírtak mellett az egyéb okok keresése és megoldása (pl. cryptogen stroke esetén a nyitott foramen ovale; PFO kimutatása és – amennyiben hemodinamikailag indokolt – zárása, az alvási apnoe kezelése) ugyancsak kiemelt fontosságúak.
Antithrombotikus profilaxis
– A stroke másodlagos megelőzésére antithrombotikus terápia ajánlott (1A).
– Amennyiben antikoaguláns kezelés nem szükséges vagy ellenjavallt, thrombocyta-gátló adandó (1A). A választandó készítmények: ASA + dipyridamol kombinációban vagy clopidogrel, önmagában. Alternatív terápiaként ASA monoterápia vagy triflusal (1A).
– ASA + clopidogrel másodlagos stroke megelőzésre, kombinációban csak kardiológiai indikáció (pl. instabil angina pectoris, non-Q infarctus, a megelőző hónapokban behelyezett stent) alapján javasolt. Ld.ott!

– Thrombocyta gátló kezelés mellett kialakult ismételt stroke esetén a beteg kockázati tényezői, a patofiziológia és a gyógyszer hatékonysága újraértékelendő (GCP), alternatív antithrombocyta szer, kombináció, ill oralis antikoaguláns adása mérlegelendő.
– Oralis antikoaguláns (INR: 2-3) ajánlott nem-valvularis pitvari fibrillációban. Időskor önmagában nem ellenjavallat (1A). Nem ajánlott viszont az együttműködés elégtelensége, gyakori elesés, nem kontrollált epilepsia esetén (3C). Oralis antikoaguláns (INR: 2-3) kezelés ajánlott sinus rhythmus esetén is, ha a megelőző stroke ismétlődésének veszélye jelentős (IIIC).
– Nem szíveredetű stroke-ot követően az alvadásgátlás általában nem javasolt, kivéve egyes eseteket, mint pl. aorta atheroma, a. basilaris fusiformis aneurysma, nyaki verőér dissectio, PFO, MVT, pitvari septum aneurysma (IV, GCP).
– Ha az oralis antikoaguláns adása ellenjavallt, ASA+dipyridamol kombináció adandó (IV,GCP)
– Az OAC-sal történő másodlagos megelőzés kezdésének időpontja nem egyértelmű: TIA és kis stroke esetén általában azonnal elkezdhető, kiterjedt lágyulás (az a.cerebri media ellátási területének több mint egyharmada) kb. 4 hét várakozás indokolt. Az OAC másodlagos megelőzés időtartamát a kockázati tényezők és az ellenjavallatok szabják meg, általában tartós (pl. myocardialis infarctust követő stroke esetén 3 hónap).

A cardiomyopathiás és myocardialis infarctuson átesett betegek antithrombotikus kezelésének elveit a 2. ábra szemlélteti.



2.ábra. A stroke megelőzés gyógyszerválasztásának szempontjai cardiomyopathiás, illetve szívinfarktuson átesett betegben. (Orv Hetil 2009, 150, 195-202)

Az akut ischaemiás stroke kezelése
Ajánlott, hogy valamennyi stroke-ot kapott beteget, az elérhető legkorszerűbb ellátás biztosítása érdekében ún. stroke központban kezeljenek (IA).
Thrombolytikus és antithrombotikus kezelés
A kezelés előfeltétele, a vérzéses stroke egyértelmű kizárása.
– Az akut stroke kezelését minél előbb el kell kezdeni, de mindenképpen törekedni kell, hogy a tünetek felléptétől számított 3 órán belül történjen (1A).
– 18-80 év közötti betegekben rt-PA (0,9 mg/tskg, max. 90 mg), iv, a dózis első 10 %-át bolusban, a maradékot 60 perc alatt infúzióban beadva, 3 órán belül (IA-1A). Nem ajánlott a rt-PA adása, ha a CT-n a hypodenzitás nagy kiterjedésre (az a. cerebri med. ellátási területének több mint egyharmada) utal (2B). Egyes esetekben 18 év alatt és 80 év fölött is alkalmazható (IIIC), ez azonban jelenleg kívül esik az európai ajánláson.
– Esetenként az rt-PA 3 órán túl kezdve is hatékony lehet (IB), de ez a rutin klinikai gyakorlatban nem ajánlott (1A); multimodális képalkotás segíthet az erre alkalmas betegek kiválasztásában (IIIC).
– A 185/110 Hgmm-nél nagyobb vérnyomást a thrombolysis megkezdése előtt csökkenteni kell (IVGCP).
– A stroke tüneteinek kezdetén lezajlott epilepsziás roham nem ellenjavallja az rt-PA iv adását, ha a neurológiai deficit egyértelműen az akut cerebralis ischaemiához köthető (IVGCP).
– A. cerebri media akut elzáródása esetén az intraarteriális rt-PA 6 órán belül elvégezhető (IIB).
– A. basilaris akut elzáródása esetén intraarteriális (IIIB) vagy alternatívaként iv thrombolysis végezhető, mely utóbbi ez esetben 3 órán túl is elvégezhető (IIIB).
– Az ischaemiás stroke-ot követően 48 órán belül telítő dózisú (160-325 mg) ASA adandó (IA).
– Thrombolytikus terápia tervezése vagy végzése során, 24 órán belül ASA vagy más antithrombotikus kezelés nem ajánlott (IVGCP).
– Nem ajánlott az akut stroke kezelésére az ASA-n kívül egyéb antithrombocyta készítmény (IIIC), GPIIbIIIa gátló (IA), streptokinase, UFH vagy LMWH (IA-1A) és nincs ajánlás a neuroprotektív szerek alkalmazására sem (IA).
– Agyi vénás sinusok thrombosisa: LMWH vagy UFH antikoagulálás indokolt az akut szakban is, még haemorrhagiás infarctus esetén is, mely 12 hónapig OAC-val folytatandó (1B).
VTE profilaxis stroke-ban
Az ischaemiás stroke-on átesett betegek mozgáshiányuk miatt fokozott thrombosis kockázatnak vannak kitéve, ezért megfelelő hidrálás ill. profilaxis indokolt. Ez lehet gyógyszeres (LMWH, profilaktikus adagban), ha a thrombosis vagy az embolisatio veszélye nagy (1A). Ellenjavallat esetén, illetve a gyógyszeres kezelés kiegészítésére fizikális megelőzés (IPC, GCS) választandó (1C). Mindenképpen törekedni kell a lehető leghamarabbi és legteljesebb mobilizálásra.

6.17. Cardiovascularis thrombotikus betegségek

A fejezetben a billentyűhibákat, a koszorúér megbetegedéseket és a pitvari fibrilláció kérdéseinek antikoaguláns és antithrombocyta kezelési vonatkozásait érintjük. Minden további kérdést illetően utalunk a Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlására, ill. állásfoglalásaira.[4, 9, 15, 16, 21, 33, 38, 39, 40, 41, 48, 61]

6.17.1. Szívbillentyű hibák és pitvari fibrilláció (PF)

– Reumás eredetű mitrális billentyűelégtelenség

= Oralis antikoaguláns kezelés K-vitamin antagonistával (VKA), INR: 2-3 szükséges (1A), ha a billentyűhiba az alábbiakkal együtt vagy külön-külön társul: pitvari fibrilláció, megelőző thromboembolia embolia, bal kamra thrombus.

= Amennyiben OAC kezelés ellenére bal kamrai thrombus és/vagy embolia alakul ki – figyelembe véve a fokozott vérzésveszélyt – ASA (100 mg/nap) kiegészítő kezelést kell alkalmazni vagy magasabb (2,5-3.5) INR-re kell törekedni (2C).

= Tünetmentes mitrális billentyűhiba (sinus rhythmus és 7 mm bal pitvari átmérő) nem indikálja az antikoagulálást (2C).

= Percutan mitralis valvuloplastica tervezése esetén, előzetesen transoesophagealis echocardiographia (TEE) szükséges, a bal pitvari thrombus kizárására (1C). Ha thrombus igazolódik, az eljárást halasztani kell, s tartós antikaguláns kezelésre kell állni, amíg a thrombus fel nem oldódott (ismételt TEE vizsgálatokkal követve) (1C). Ha ez nem következik be, az eljárástól el kell tekinteni (1C).

– Mitrális prolapsus szindróma (MPS):

= Tünetmentesség esetén antikoaguláns profilaxis nem szükséges (1B).

= Igazolt, de ismeretlen forrású TIA vagy ischaemiás stroke esetén ASA (100 mg/nap) adandó (1B).

= Ha igazolt szisztémás embolizáció vagy TIA alakult ki az ASA kezelés ellenére, a profilaxis VKA-val folytatandó (2C). – Mitrális billentyű meszes szűkülete (MAC)

= Amennyiben embolizáció, stroke vagy TIA lépett fel, de nincs PF, ASA javasolt (100 mg/nap). Amennyiben a kezelés mellett ismételten kialakul valamelyik tünet VKA-ra (INR: 2-3) átállítás megfontolandó. Egy meszes embolus önmagában nem elegendő ennek eldöntésére.

= MAC + PF esetén VKA (INR: 2-3) indítandó (1C).

– Meszes aorta billentyű

= Ischaemiás stroke vagy TIA után (és egyéb forrás kizárható) másodlagos megelőzésként ASA (100 mg/nap) indítandó (2C)

– Aortafal meszesedés

= Ischaemiás stroke vagy TIA után másodlagos megelőzésként ASA (100 mg/nap) indítandó (1C). Amennyiben az aorta ívben mobilis thrombus található az ASA kezelés helyett VKA (INR: 2-3) is adható.

– Foramen ovale apertum (PFO)

= Tünetmentesség esetén elegendő az ASA megelőzés (1A)

= POF és cryptogen stroke esetén VKA-val indokolt a megelőzés, egyidejű VTE és/vagy thrombophilia esetén (1C).

– Mechanikai műbillentyű

= Az implantációt követően a műtéti vérzés megszűnte után azonnal terápiás antikoagulálás indokolt (LMWH vagy UFH), majd a megfelelő áthidalással VKA folytatandó (1A). A heparin két egymást követő napon mért terápiás INR esetén maradhat el (2C).

= Kétlemezes mechanikus vagy Medtronic Hall tilting disc aorta billentyű esetén sinus ritmus és normál méretű bal pitvar esetén VKA javasolt, a cél INR tartomány: 2-3 (1B). Amennyiben a billentyűt a mitrális szájadékba építik be, az INR 2,5-3,5 között legyen (1B).

= Kosaras golyós (caged ball vagy caged disc) billentyű esetén VKA javasolt (INR: 2,5-3,5).

= Amennyiben az aorta és/vagy a mitrális mechanikai műbillentyűs betegben egyéb kockázati tényezők (pl. PF, alacsony bal kamrai ejekciós frakció, megelőző AMI, thrombophilia, nagyobb bal pitvar) közül egy is megvan, magasabb (2,5-3,5) INR-re kell törekedni. (1B). A kezelést 100 mg ASA-val is ki kell egészíteni, kivéve fokozott vérzésveszély, korábbi gastrointestinális vérzés esetén és 80 év felett (2C).

= Ha az ajánlott INR mellett is embolizáció következik be vagy magasabb INR-re (előzőleg 2-3 esetén: 2,5-3,5; ill. előzetesen 2,5-3,5 esetén 3,0-4,0) kell törekedni vagy, amennyiben korábban nem kapta, ASA-val (100 mg/nap) kell kiegészíteni a kezelést.

= Mechanikai műbillentyű esetén az antikoagulálás élethosszig folytatandó.

– Biológiai műbillentyű

= Mitralis pozícióban levő biológiai műbillentyű esetén 3 hónapos antikoagulálás (VKA) javasolt, INR:2-3 (1B), LMWH/UFH bevezetést követően, a szokásos átállással (2C). Sinus ritmus és egyéb indikációk híjján 3 hónap múlva elegendő az ASA (100 mg/nap) kezelés. Bal kamrai thrombus vagy egyéb VTE kozckázati tényezők esetén a VKA kezelés azok esetleges megszűntéig folytatandó (1C), előrehaladott atherosclerosis esetén 100 mg ASA-val kiegészítve (2C), de csak akkor, ha nincs fokozott vérzésveszély, gasztrointestinális vérzés a kórelőzményben és a beteg 80 évnél fiatalabb (2C).

= Amennyiben a kórelőzményben thromboembolia szerepel a 3 hónapon túli VKA adás gondosan mérlegelendő (1C).

– Műbillentyű thrombosis

= Jobb szívfél billentyű(k) thrombosisa: NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenség, nagy thrombus esetén thrombolysis indikált (2C).

= Bal szívfél billentyú(k) thrombosisa: NYHA III-IV, 0,8 cm^2 thrombus, thrombolysis javallt. NYHA I-II esetén a thrombolysis mellett, de alternatívaként, egészen kis thrombusok esetén, szoros Doppler ultrahang követés mellett UFH kezelés is alkalmazható (2C).

= A sikeres thrombolysist minden esetben heparin majd VKA kezelésnek kell követnie. Aorta és mitrális billentyű thrombus feloldását követően magasabb INR (3-4) + ASA (100 mg) terápiát kell alkalmazni a rethrombosis megelőzésére.

– Endocarditis infectiosa

= Önmagában, egyéb, antithrombotikus indikációk nélkül endocarditis infectiosában nem javasolt az antithrombotikus prophylaxis (1B).
= Ha bármilyen okból VKA-t szedő betegben infektív endocarditis alakul ki, a VKA-t UFH-ra vagy LMWH-ra kell állítani addig, míg bizonyosan eldől, hogy nem lesz szükség invazív beavatkozásra és nem alakultak ki központi idegrendszeri tünetek (2C).
– Nem-bakteriális eredetű thrombotikus endocarditis
= Általában súlyos állapotú betegekben (kiterjedt daganat, septicaemia stb.) fordul elő. Terápiás dózisú LMWH vagy UFH alkalmazandó. Az ajánlás 1C erősségű, ha tüdőembolia is kíséri, 2C, ha nem.

– Pitvari fibrilláció billentyűhiba nélkül (nem-valvularis fibrilláció)
= Az indikáció a CHADS2 kockázati pontrendszer alapján történik. Egynél több pont esetén oralis anticoagulans kezelés kumarinkészítménnyel, cél INR érték: 2-3 (IA), amely kezelés a fibrilláció egész időtartama alatt (sz.e. élethosszig, illetve amíg abszolút ellenjavallat nem lép fel) folytatandó. Egy pont esetén kumarin és 75-325 mg aszpirin egyaránt választható (IB).
= Idős, gyakran kisebb nagyobb traumákat szenvedő, alkoholista, zavart betegek esetén a kezelőorvos egyéni megítélése szükséges a fenti ajánlás betarthatóságát illetően, hiszen a kumarinkezelés vérzést okozó kockázata még a legjobban gondozott betegek esetén is évi 1-2%.

6.17.2. Koszorúér betegségek
Akut coronaria szindrómák[15, 16, 33, 38].
A csoportba a következő kóképek tartoznak: 1. ST elevációval nem járó akut myocardialis infactus (NSTEMI) vagy instabil angina pectoris, 2. ST elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI).
Instabil angina pectoris (IAP) és ST elevációval nem járó myocardialis infarctus (NSTEMI)
Thrombocyta gátló kezelés
Aszpirin allergiások kivételével mnden betegben a tünetek jelentkeztekor azonnal 250 mg ASA szétrágva, nem intestinosolvens formában adandó, majd a kezelés napi 100 mg-mal folytatandó (1A).
ASA allergia esetén 300 mg clopidogrel adandó, majd napi 75 mg-mal folytatandó (1A).
Ischaemiás károsodás szempontjából közepes és nagy kockázatú betegekben (hemodinamikai instabilitás, pozitív troponin, mozgó EKG, tartós mellkasi fájdalom), illetve akikben nagy valószínűséggel invazív beavatkozás tervezett,
A beavatkozás megkezdését megelőző (“upstream”) kezelés esetén, javasolt a fenti clopidogrel adaggal vagy iv GPIIbIIIa gátlóval (1A).
A clopidogrel a GPIIbIIIa gátlóval együtt is alkalmazható, nagyon pontosan testsúlyra és vesefunkcióra adaptálva (2A).
Amennyiben invazív beavatkozás csak később tervezett elsősorban a fenti “upstream” clopidogrel monoterápia javasolt, de adható kombináltan IIbIIIa gátlóval is.
PCI kezelés esetén kombinált clopidogrel + IIbIIIa gátló kezelés javallt (1A). A PCI kezelést megelőzően legalább 2 órával 600 mg clopidogrel telítő adag szükséges (1B). ASA intolerancia esteén legalább 24 órával a PCI előtt kell a clopidogrel telítést elvégezni (2C).
Coronaria bypass műtét előtt 5 nappal kihagyandó a clopidogrel (2A).
Antikoaguláns kezelés
– Minden betegnél antikoagulálás indítandó, terápiás szinten (LMWH vagy UFH, bivalirudin vagy fondaparinux) (1A).
– Ha korai invazív beavatkozás várható, elsősorban UFH-t válasszunk (1B).
– Ha a kezdeti kezelés konzervatív és invazív beavatkozásra csak később kerül sor
– Fondaparinux választandó elsőként (1A), amelyet ismételt fondaparinux vagy UFH bolusoknak kell követni a PCI során (1B).
– Ha megelőzően LMWH-t alkalmaztunk, az a PCI alatt folytatandó, ha az utolsó adagot 8 órán belül kapta meg, nem szükséges ismételt adás (1B).
– Kis, ill. közepes kockázatú betegekben PCI esetén bivaluridin vagy ideiglenesen GPIIbIIIa gátló önmagában vagy UFH-nal kombinálva (1A).
ST-elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI)
Ha a tünetek 12 órája állnak fenn, minden beteg esetében sürgősen dönteni kell, hogy alkalmas-e reperfúziós (primer percutan coronaria intervenció; PCI, ennek hiányában thrombolytikus) kezelésre. ST elevációs myocardialis infarctus esetében az elsősorban választandó reperfúziós kezelési mód a primer PCI. Thrombolytikus kezelés csak abban az esetben jön szóba, ha az első észlelés és a primer PCI között várható időtartam meghaladja a 2 órát (2 órán belüli, nagy kiterjedésű infarctus és alacsony vérzéses rizikó esetén a 90 percet) (1A). 12 és 24 óra között, amennyiben ischaemias jellegű mellkasi fájdalom és/vagy EKG mozgás észlelhető, még indokolt a primer PCI. Ha a primer PCI a fentiek szerint nem szervezhető meg, a thrombolysist a lehető leghamarabb el kell kezdeni (ha lehetőség van rá, már a kórházba szállítás közben) (1A).
Thrombolytikus kezelés
– AMI-ra utaló, Ł12 órája meglevő tünetek esetén thrombolysis javallt, rt-PA-val.
– bal Tawara szárblokk ST-elevációval esetén ugyancsak thrombolysis javasolt, ha a percutan coronaria intervenció (PCI) nem elérhető (1B). A kezelés hátsófali infarctusra utaló EKG-jelek esetén is indikált (2B).

– Készítmények, protokoll:
= rtPA: az első 6 órában bizonyítottan hatékonyabb, mint a streptokinase (1A). A rtPA adagja iv 15 mg bolus, majd 30 perc alatt 0,75 mg/kg, majd 60 perc alatt 0,5 mg/kg, az összdózis nem haladhatja meg a 100 mg-ot. Különösen előnyös 75 évnél fiatalabb beteg anterior vagy rossz prognózisú inferior (jobbkamra diszfunkciós) infarctusa esetén a tünetek kezdetétől számított 12 órán belül. Időseknél a stroke rizikó rtPA esetén nagyobb. Adjuváns kezelésként iv heparin infúzió javasolt (2C).

Na-heparin iv bolus: 60 E/kg, maximum 4000 E, majd infusio: 12 E/kg/h, maximum 1000 E/h (cél: APTI ráta: 2), APTI monitorozás 3, 6 órával a kezelés megkezdése után, majd minimum 24 óránként, de a heparin dózisának változtatása után 6 órával feltétlenül. A kezelést teljes mobilizálásig, de legalább 48 óráig alkalmazzuk. Egyidejű kezelésre r-tPA mellé LMWH nem javasolt. A lysist követően UFH helyett LMWH adható, az egyes LMWH készítmények ajánlata szerinti terápiás adagban a teljes mobilizálásig, de legalább 48 óráig, ha 75 évnél fiatalabb és megőrzött a veseműködése.
Ha a kórelőzményben 6 hónapon belül koponyaűri vérzés, fejsérülés vagy ischaemiás stroke szerepel, nem javasolt a fibrinolytikus kezelés (1C).
Thrombocyta gátló kezelés
– Függetlenül attól, hogy lesz-e thrombolyis vagy sem, minden betegnél azonnal 250 mg nem intestinosolvens ASA és 300 mg clopidogrel (ł75 év) oralis adása javasolt (1A). Két nap elteltével az ASA dózisa csökkenthető 100 mg-ra, mely folyamatosan adandó. A clopidogrel adagja másnaptól 75 mg, adása 4 hétig (1A), ha coronaria stent beültetésére nem került sor 1 évig folytatató (2B).
– Primer PCI esetén kombinált ASA + clopidogrel (600 mg kezdő, ill. 75 mg fenntartó dózis) kezelés alkalmazandó.
Antikoaguláns kezelése
– Minden beteg esetén indokolt az antikoaguláns kezelés az antithrombocyta terápia mellé, függetlenül attól, hogy a beteg részesült-e reperfúziós kezelésben (1A). Amennyiben a betegnél thrombolysis vagy PCI nem alkalmazható, terápiás adagú UFH vagy LMWH kezelés indítandó.
Készítmények, protokoll:
UFH:
Thrombolysis esetén: r-tPA testtömegre illesztett dózis (60 E/tskg) bolusban, max. 4000 E, majd 12 E/tskg/h, max. 1000 E/h). Mindkét ajánlás 1B. PCI esetén a) GPIIbIIIa gátló adása esetén 50-70 E/kg, b) GPIIbIIIa nélkül 60-100 E/tskg.
LMWH:
Thrombolysis esetén enoxaparinnal van tapasztalat
Fondaparinux
Azon betegekben, akiknél nem történik thrombolysis (1A). 2.5 mg iv kezdő adag, folytatva napi 2.5 mg sc kezeléssel 9 napig. Thrombolysis esetén is javallható a fenti adagban és ideig, ha nem terveznek tartós antikoagulálást. Tartós antikoagulálás esetén is adható, az UFH alternatívájaként, 9 napig. Nem javasolt adása, ha primaer PCI-t tervezünk.(1A).
Direkt thrombin gátlók
Thrombolysist követően hazsnálatuk nem javallt (2B).
GPIIbIIIa gátlók
Nem javasolt adásuk a thrombolyticumok részleges kiváltására (1B).
Facilitált PCI
Egyidejú thrombolysis alkalmazása nem javasolt (1B), sem GPIIbIIIa gátlóval, sem önmagában.
PCI tervezésekor a coronarographia előtt javasolt a GPIIbIIIa adása (2B).
Rescue PCI
Sikertelen thrombolysist követően, tartós ST eleváció esetén elsőként választandó, szemben az ismételt thrombolysissel (1B), lehetősg szerint 2 órán belül (2C).
Krónikus koszorúér betegség elsődleges és másodlagos megelőzése
Elsődleges megelőzés
– Mérsékelt coronaria kockázat esetén minden betegnél indokolt profilaxis, amelyre ASA a választandó készítmény (2A).
– Rutinszerűen, elsődleges megelőzésre nem ajánlott a kombinált antithrombocyta készítmények adása (1A).
– Nőkben 65 év alatt, ha az ischaemiás stroke fenyegetettsége nagy és nincs jelentős vérzésveszély, ASA (100 mg/nap) javasolt (2A). Ugyanez a profilaxis javasolt 65 év felett is, fenyegető AMI esetén (2B).

Másodlagos megelőzés
– Akut coronaria szindrómát követően meghatározatlan ideig napi 100 mg ASA adása indokolt (1A), szemben a VKA kezeléssel (1B) kivéve a nagy kockázati csoportba tartozó betegeket.
– STEMI-t követően függetlenül attól, hogy volt-e reperfúziós kezelés az ASA (100 mg/nap) mellé clopidogrel adandó (75 mg/nap) 12 hónapig (2B).
– NSTEMI esetén clopidogrel és ASA kombináció adandó, 12 hónapig (1A)
– ASA intolerancia vagy ellenjavallat esetén clopidogrel monoterápia folytatandó (1A).
– AMI-t követően kombinált ASA + VKA kezelés folytatása javasolt a nagy kockázati csoportban (pl. kiterjedt elülső fali infarctus után, szívüregi thrombus, pitvari fibrilláció stb.)
– PCI-t követően tartós megelőzésre ASA javasolt (1A), ha csupasz fém stent került behelyezésre kombinálva clopidogrel-lel (75 mg/nap), 12 hónapig.
– PCI-t követően, ha gyógyszer kibocsátó stent került behelyezésre, a kombinált ASA + clopidogrel kezelés 12 hónapig (1B), ellenjavallat hiányában meghatározatlan ideig (2C) folytatandó.
– Ha a fenti indikációkhoz erős antithrombotikus javallat is társul, hármas kombinációt (ASA+thienopyridin gatló + antikoaguláns) kell folytatni (csupasz stent esetén 4 hétig, gyógyszer kibocsátó stent esetén 1 évig adva a clopidogrelt). A clopidogrel minden esetben előnyben részesítendő a ticlopidinnel szemben (1A).
– ASA intolerancia esetén is thienopyridint (clopidogrel) válasszunk dipyridamol helyett (1B).
– Nem ischaemiás eredetű kongesztív szívelégtelenség önmagában sem antikoaguláns, sem antithrombocyta kezelés nem indikál (1B).

– Coronaria bypass kezelésen (CABG) átesett betegekben tartós (1A) ASA kezelés indokolt, a műtét után kezdve (2A), dipyridamol hozzáadása nem szükséges (1A), ASA allergia esetén a kezelést clopidogrellel kell végezni (1B). NSTEMI-t követő CABG esetén kombinált ASA+clpidogrel kezelés indokolt 9-12 hónapig (2B). CABG önmagában nem indikálja az antikoagulálást (1C). A. mammaria interna graft után ASA profilaxis adandó (1A), határozatlan ideig. CABG előtt 5 nappal a clopidogrel elhagyandó (2A).

6.17.3. Cardioversio

A 48 óránál hosszabb ideje fennálló pitvari fibrilláció cardioversioja (CV) után antikoaguláns kezelés nélkül az embolia veszélye 5,3 %, míg antikoaguláns kezeléssel 0,8 %. Az embolia veszély 3-4 hétig tart. A balpitvari thrombus szervülése antikoaguláns kezelés mellett 2-3 hetet vesz igénybe, azért CV előtt és után, tekintet nélkül, arra, hogy elektromos vagy gyógyszeres cardioversióra készülünk: 3-4 hétig tartó oralis antikoagulánssal történő előkészítés szükséges, (cél-INR 2,0-3,0), majd a kezelés, az antikoagulálás cardioversiót követően további, legalább négy hétig (1C) ugyanígy folytatandó. Ha a beteg egy hónap múlva is stabil sinus ritmusban van, az oralis antikoaguláns elhagyása mérlegelhető. A pitvari fibrilláció visszatérésére mutatott hajlam, ismételt epizódok esetén tartós oralis alvadásgátlás javasolt.
Csak bizonyítottan kevesebb, mint 48 órája fennálló pitvarfibrilláció esetén engedhető meg akut elektromos, vagy gyógyszeres cardioversio oralis antikoaguláns kezelés nélkül, de ilyenkor is adjunk terápiás dózisú iv heparint (5000 E Na-heparin), vagy testsúlyra illesztett LMWH-t (2C).
A pitvarlebegés (flutter) esetén a pitvarfibrillációval megegyezően kell eljárni.
Echocardiographiás kockázati tényezők. TTE-al nagy kockázatú a balkamra systolés működészavara, TEE-val a balpitvari (fülcse) thrombus, a spontán echonkontraszt, a csökkent fülcse áramlási sebesség, és az összetett atheromák. (A TEE kockázati tényezők a különféle ajánlásokban nem szerepelnek). Nem igazolódott a tág bal pitvar szerepe embolia forrásként.
Echocardiographia vezérelt cardioversio.
TEE alkalmas a bal pitvari (fülcse) thrombus megbízható kimutatására. Ezért a CV TEE mellett 48 órán túl is elvégezhető, ha a TEE bizonyosan kizárta a thrombust, azonban a beteget ilyenkor is antikoagulálni kell a CV alatt és azt követően legalább 4 hétig. A TEE-val látott spontán echonkontrasztok (ha nem “sludge”-ra vagy thrombusra utalnak) nem ellenjavallják a CV-t, illetve fülcsethrombus esetén 4-6 héttel az antikoaguláns kezelés bevezetését követően a CV elvégezhető.
Sürgősségi cardioversio: befolyásolhatatlan keringési elégtelenség vagy status anginosus, frekvenciacsökkentési gyógyszeres beavatkozások eredménytelensége. Sürgősségi cardioversio lehetőleg negatív TEE lelet birtokában történjen. Ekkor adandó: 5000 NE heparin iv, majd heparin infuzió terápiás dózisban, vagy terápiás LMWH, átfedő kumarin-adás megkezdésével folytatva orális antikoaguláns kezeléssel 3-4 hétig.

Elektív esetben is választható a transoesophagealis echocardiographia (TEE), mint a bal pitvari thrombus detektálására alkalmas vizsgálat. Ilyenkor, ha nincs szívüregi thrombus, a cardioversio egy hónapos oralis antikoaguláns előkészítés nélkül is elvégezhető (1C). A beavatkozás előtt beadott heparin bolust azonban legalább 4 hetes oralis antikoaguláns kezelés kell, hogy kövesse. Fülcsethrombus esetén antikoaguláns kezelés, majd 4-6 hét múlva kontroll TEE javasolt, cardioversio csak akkor végezhető, ha thrombus már nem látható.

6.18. Onkológia

Aktív tumoros betegekben a VTE gyakori és potenciálisan letális megbetegedés. Kockázata az átlagos népességhez viszonyítva mintegy 6-7-szeres. A betegek 15-20 %-ánál alakul ki VTE, amelyben 9 %-uk meghal. Különösen magas a VTE mortalitása a hospitalizált tumoros betegek körében, minden 7. beteg ebben hal meg. A VTE évenkénti recidívája 21 % és kezelése során 12 %-ban következik be súlyos vérzéses szövődmény.
A daganatos betegeken végzett műtétek után is fokozott a VTE előfordulása[32] (kockázata 2-szeres, a MVT 37 %, a fatalis PE kockázata pedig 3-szoros a nem daganatos betegekhez képest).
A thrombosis-hajlam kóroktanában döntő a tumor ún. “cancer procoagulant” és szöveti faktor (TF) tartalma, amelyek extrinsic úton gyorsan aktiválják a FX-t, jelentős szerepe van a tumorszövetből kiáramló cytokineknek és mucinoknak is, amelyek a leukocytákkal és a thrombocytákkal az L- és P-selectinek segítségével kapcsolatba lépve, azokat aktiválják, tovább fokozva ezáltal a FXa által elindított thrombinképződést. A végső következmény: fibrinben gazdag thrombusok keletkezése, klinikailag pedig VTE kialakulása.
A daganatok típusa alapján nagy, közepes és kis VTE kockázatú tumorokat különböztetünk meg. Néhány, különösen nagy VTE kockázattal járó tumor incidenciája 10 000 beteg-évre vonatkoztatva: ovarium (120), agy (117), pancreas (110), lymphoma (98), gyomor (85), vese (84), leukaemiák (81), colon (76).

Daganatos betegekben a VTE-re hajlamosító sajátos tényezőket a 7. táblázatban foglaltuk össze.
7. táblázat. Daganatos betegek VTE kockázati tényezői

Daganat típusa (mucinózus, prokoaguláns termelő, nagy viscositással járó stb.)
Daganat stádiuma, mérete, metasztázis,
Veleszületett és szerzett thrombophilia
Daganatellenes kezelés (kemo- és /vagy sugárterápia)
Célzott terápiák (pl. angiogenesis gátlók, monoclonalis antitestek)
Hormon készítmények
Kiegészítő kezelések (glycocorticoidok, sejtképzést stimuláló faktorok),
Műtéti beavatkozások
VTE rizikóval járó súlyos kisérőbetegségek

Immobilitás, katéterek, vénás és egyéb kanülök (idegen felületek) önmagukban is thrombogen komorbid tényezők

A belgyógyászati tumoros betegekben a kemoterápia a VTE – világszerte alábecsült – legjelentősebb rizikó faktora. A VTE kockázat a kemoterápia első 3-4 ciklusánál a legnagyobb, remisszióban jelentősen csökken, majd relapsus vagy metastasis képződés esetén ismét fokozódik.
Kell-e minden tumoros beteget thrombosis-profilaxisban részesíteni? Természetesen nem! A megfelelő döntés meghozatalában egyre nagyobb a kockázat-felmérő modellek jelentősége, amelyek segítségével kiszűrhetők azok a nagy rizikójú betegek, akiknél nagy valószínűséggel előnyös és ezért javasolható a profilaxis bevezetése, bár 1A ajánlásokkal ezidőszerint nem rendelkezünk. Természetesen, a speciális onkológiai szempontokon túl, ha egyéb okból szükséges, a profilaxis ugyanúgy indokolt, mint más betegcsoportban. Khorana öt, egyszerű klinikai paraméter alapján, nagy betegszámon, multivariancia analízissel hozta létre kockázatbecslési táblázatát, amely a VTE-t illetően jó előrejelző értékűnek bizonyult. Ennek elemei: 1/ a tumor thrombogenitása (igen nagy; nagy), 2/ a haemoglobin érték kritikus szint alá csökkenése és/vagy erythropoetin alkalmazása 3/ a fehérvérsejt szám emelkedés mértéke 4/ a testtömeg index (ł35 kg/m^2). A kis VTE kockázatot jelentő tumoroknak nincs pontértékük.

8. táblázat. Daganatos betegek kemoterápiájához kapcsolódó VTE előrejelzési modellje (Khorana)

Beteg-jellemzők	VTE kockázati pontérték
A tumor típusa	
Halmozottan nagy kockázat	2
(gyomor, pancreas, agy, vese)	
Nagy kockázat	1
(tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, hólyag, here)	
A kezelés előtti thr-szám (ł350 G/l)	1
Hgb dg/l vagy az EPS használata	1
Emelkedett fvs-szám (ł11 G/l)	1
BMI ł35 kg/m^2	1

A 8. táblázat alapján 3 kockázati kategoria különböztethető meg: alacsony (pontérték: 0); közepes (pontérték: 1-2); nagy (pontérték ≥3).
A VTE százalékos elfordulása alacsony pontértéknél 0,3, közepesnél 2, nagynál 6,7 %.
A nagy kockázati csoportban a modell negatív előrejelző értéke (vagyis, akinek pontértéke az nem kap VTE-t) 98,5 %, pozitív előrejelző értéke 6-7, szenzitivitása 35,7%, specificitása 89,6 %.
Azon betegeket, akiknek kockázati pontértéke ≥3, tekintet nélkül arra, hogy kórházi körülmények között vagy járóbetegként kezeltek, a kemoterápia idejére gyógyszeres VTE profilaxisban kell részesíteni.

A profilaxis formái
Gyógyszeres megelőzés. Lehetőség szerint: LMWH, az oralis antikoagulálás (VKA) – daganatos betegekben fokozottan, illetve halmozottan jelentkező – következő hátrányai miatt: esetenként terápiás INR mellett is előforduló thrombosis vagy vérzés; lassabban kifejlődő és megszűnő hatás; gyakoribb gasztrointesztinális tünetek (pl. hányás, hasmenés) miatt változó gyógyszer felszívódás; gyakoribb gyógyszerkölcsönhatások; nehézkesebb hatás felfüggesztés; rendszeres laboratóriumi kontroll (INR) szükséges. A heparinnak és származékainak több, a thrombosis megelőzésen túlmenő, a daganatos betegek túlélése szempontjából előnyös hatásairól (metasztázis gátlás, apoptosis fokozás stb.) is vannak közlések, jelenleg azonban ezek egyike sem evidencia szintű.
Antithrombocyta készítmények (pl. ASA, clopidogrel) VTE profilaxisra daganatos betegekben nem ajánlottak. (Néhány esetet kivéve, ld. 6.18. Onkohematológiai fejezetben!)
1. Elsődleges megelőzés
A megelőzésre (és kezelésre) a nagy VTE kockázatnak megfelelő LMWH dózis ajánlott.
– Az akut ellátás (kórházi tartózkodás)::
felnőtt, aktív daganatos beteg esetén, (azonosan a 8. ACCP ajánlással) a kombinált kemo-immunoterápia, radioterápia egész tartama alatt. (A profilaxis megkezdéséhez elengedhetetlen a kórelőzmény, a fizikális vizsgálat és a vérkép, a PI, az APTI és a veseműködés ismerete.)
– Tartós (gyógyszeres) profilaxis indokolt
= kórházból történő távozást követően a sebészeti daganatos betegek esetén a műtét után 4 hétig (különösen nagy kockázatú hasi és kismedencei daganat miatti operációk után), a hospitalizációtól függetlenül;
= hospitalizációtól függetlenül, minden aktív tumoros betegben, ha a VTE kockázata nagy (kockázati pontérték ?3)
= kombinált angiogenezis gátló kezelés esetén; célzott immuno-kemoterápia alatt, ha egyéb örökletes és/vagy szerzett VTE kockázati tényezők is fennállnak.
2. Másodlagos megelőzés

Másodlagos megelőzés alatt a thrombotikus történést követő antikoagulálást értjük.
– MVT-t követően minimum 3-6; PE után legalább 6-12 hónap.
– Tartós LMWH ajánlott előrehaladott stádiumú vagy metasztatizáló tumoros betegekben, akikben aktív VTE van vagy korábban már a VTE recidivált és nincs ellenjavallat, mivel a VTE ismétlődését LMWH ezen betegekben szignifikánsan csökkentette. Amennyiben VKA-ra állítjuk át a beteget, annak módja nem különbözik a nem tumoros betegekétől.
Az antikoagulálás módjának megválasztásánál figyelembe kell venni a beteg kívánságát (lehetőségeit) és a kezelés költségeit.
Az antikoaguláns kezelésének intenzitását és módját – az esetlegesen egyidejűleg meglevő veleszületett thrombophilia (pl. FVLeiden mutáció, FII polymorphismus stb.) nem befolyásolja.
Fizikális megelőzés alkalmazandó, ha a gyógyszeres profilaxis kontraindikált és a mechanikus módszer kivitelezhető.

6.19. Onkohematológia
Az utóbbi években végzett epidemiológiai vizsgálatokból kiderült, hogy a VTE legalább olyan gyakori rosszindulatú hematológiai kórképekben mint a nagy thrombosiskészséggel járó solid tumorokban. A relatív rizikófokozódás 28-szoros, az incidencia 3,87-5,79%. A malignus hematológiai betegségben szenvedőknek hármas thrombosis kockázatuk van: a) az alapbetegség, melyet komplikál a három sejtvonal emelkedett ill. csökkent számbeli és funkcionális eltérése és egymásra gyakorolt kölcsönhatása, b) a betegség kezelése következtében kiszabaduló szöveti faktorok és cytokinek okozta alvadásaktiváció, illetve c) egyéb tényezők (pl. a paraproteinek vagy a magas sejtszám által előidézett viszkozitás növekedés, a megnagyobodott nyirokcsomó okozta véna kompresszió, a vénás kanülök beültetése). A nagy thrombosis előfordulási gyanorisággal, esetenként diszeminált intravasalis alvadással (DIC) járó klinikai kép miatt a VTE profilaxisa a betegek túlélését is befolyásoló tényező, bár eddig, evidenciákon alapuló vizsgálati eredmények csak myeloma multiplexben állnak rendelkezésre.

Kiemelt fontosságú kórképek:
a) myeloma multiplex (MM)
MM-ben a szerzett thrombophilia 3-24 %, amelynek okai: fokozott plazma viszkozitás, immobilitás, nephrosis szindróma, fibrinolysis csökkenés, procoagulans autoantitest kéződés, gyulladásos cytokinek károsító hatása az endothelre, szerzett APC-rezisztencia, antiphospholipoid antitest képződése, a természetes antikoagulánsokkal az antitestek immunkomplexet képezhetnek.
Thalidomid/revlimid adásakor, különösen nagy a VTE kockázata, ha a kezelést erythropoetinnel (EPO) és/vagy nagy dózisú dexamethason-nal, citosztatikummal (doxorubicin) egészítjük ki, illetve az első kezelés alkalmával (relapszus kezelése során a kockázat kisebb). Bortezomib alapú kezeléseknél a VTE – kockázat nem növekszik.
MM-ben egyidejűleg jelentős a vérzékenység kockázata is (15-60%). Ennek okai: csökken az alvadék retrakció, a paraprotein (cryoglobulin) gátolja a vérlemezkék adhaesioját, aggregációját, az alvadási faktorok ellen antitestek léphetnek fel.
Mindezek figyelembe vételével, mind a kórházban fekvő, mind a járóbeteg ellátás során a thalidomid/revlimid kezelés során, ha azt a fenti kombinációk valamelyikében alkalmazzuk (a dexamethasonnal kombinálva a thrombosis kockázat 30 % is lehet) javasolt:
– a kisebb kockázatú csoportban (az anamnesisben nem szerepel VTE, thrombophilia nem ismert és az eddigi kezelés során sem volt thrombosis): gondos, egyedi mérlegelés alapján megfontolandó a VKA profilaxis vagy idősebb betegben, illetve ha az LMWH vagy a kumarin ellenjavallt, ASA (napi 100 mg), ennek azonban profilaktikus értéke lényegesen kisebb, mint az antikoagulánsoké.
– a nagyobb kockázati csoportban (az anamnesisben szerepel VTE, ismert thrombophilia): LMWH a nagy kockázatnak megfelelő dózisban vagy, ha nem ellenjavallt, VKA (INR: 2-3). Idősebbekben meg kell fontolni a dexamethason dózis csökkentését.
– Ha a kemoterápia során thrombosis alakult ki, LMWH indítandó, a VTE akut szakaszának lezajlása után, a kezelési szünetekben profilaktikus, ismételt kezelési időszakban terápiás dózisban adva.
– Erythropoetin (EPO) adása nagyfokú elővigyázatosság mellett ajánlható, az alkalmazási előírás szigorú betartásával, az egyszeri nagy adagban történő alkalmazása kerülendő.
– Az LMWH adagjánál figyelemmel kell lenni a betegség előrehaladott stádiumában nem ritka veseelégtelenségre és az esetleges fokozott vérzésveszélyre is!
– Nem szükséges gyógyszeres VTE profilaxis thalidomid/revlimid vagy dexamethason monoterápiában történő alkalmazása során.
b) malignus lymphomák. A thrombosiskészség dominál, amely a kemo-radioterápia alatt fokozódik.
Javaslat:
– A lymphoma diagnózisának felállításakor profilaxis alkalmazása nem szükséges, csak kompressziós tüneteket okozó ún. "bulky" tumornál. Profilaktikus adagban LMWH-t kell alkalmazni, amíg a kezelés hatására a nyirokcsomó megkisebbedik, vagy eltűnik.
– A kombinált kemoterápia jelentős mértékű, 6,5-szeres thrombosis kockázatfokozódással jár. A kezelés megkezdésével egyidejűleg (rituximab adása esetén az előtt elkezdve) nagy rizikónak megfelelő sc LMWH adása szükséges napi egy alkalommal, a kezelés időtartamától függően, ha nincs thrombocytopenia. Kis kockázatnak megfelelő profilaktikus dózisú LMWH javasolt naponta egyszer, ha a thrombocyta szám 100-50 G/l közé csökken, 50 G/l alatt nem ajánlott a profilaxis.
– VKA adása a gyorsan csökkenő sejtszámok miatt nagy vérzéses rizikóval jár, ezért csak az LMWH kontraindikációja esetén javasolható. ASA adása nem javasolt.
c) polycythaemia vera (PV)
A nagyobb thrombocytaszámmal járó esetekben (450-650 G/l) ASA 100 mg/nap. A 650 G/l feletti esetekben thrombocyta funkció ellenőrzés szükséges és ASA csak akkor javasolt, ha az megtartott.

d) essentialis thrombocythaemia (ET)
A VTE előfordulása: 11-25%, ezért ASA 100 mg/nap adása javasolt. Ha a thrombocytaszám 650 G/l, az ASA indítása előtt thrombocyta funkciós vizsgálat javasolt.
– Az ASA + hydroxicarbamid biztonsággal kombinálható.
– A második vonalbeli anagrelide önmagában aggregációgátló hatású, ezért az ASA-val való kombinációt kerülni kell, mert együttadásukkor a vérzéses stroke kockázata megnő.
– Az 1000 G/l thrombocytaszámmal járó esetekben spontán ritkán, azonban már kisebb beavatkozásoknál is gyakran súlyos, életet veszélyeztető vérzés léphet fel. Ilyenkor 10 kg-onként 1 E thrombocyta koncentrátum adása javallt, a vérzés megszűntéig; kritikus esetben (pl. műtéti vérzés) rFVIIa adása segíthet.
e) akut leukaemiákban
az alapbetegség által okozott véralvadási zavar sokféle, leggyakoribb azonban a thrombocyta eredetű vérzékenység. Már a diagnózis felállításakor a betegek nagy része thrombocytopéniás, tehát elsősorban vérzékenységgel kell számolni, a kezelés elkezdése után viszont thrombocytopénia mellett is kialakuhat VTE.
– Nagy fehérvérsejt szám esetén a kezelés megkezdésekor a kis kockázatnak megfelelő LMWH napi egyszeri adása ajánlható, amíg a thrombocyta szám 50 G/l felett marad.
– A DIC kialakulásának gyakorisága kb. 15%, leginkább akut promyelocytás leukaemiában (APL) kell vele számolni. Ez utóbbi kórképben, ha az idejekorán alkalmazott all-transretinol-sav (ATRA) kezelés ellenére a véralvadási vizsgálatok felhasználásos alvadászavart jeleznek, azonnal meg kell kezdeni a DIC profilaxist ill. szükség szerint a kezelést (ld. a DIC fejezetet is!).
Teendők:
– ha a fibrinogen 1 g/l, a PI, az APTI és a TI megnyúlt, a D-dimer emelkedett, alvadási faktorpótlás szükséges friss fagyasztott plazmával, (FFP) adag: 10-20 ml/ttkg/nap.
– A thrombocytopeniát korrigálni kell 20-50 G/l közé, aktív vérzés esetén 50 G/l fölé,
– Ha a korrekció sikerült és nincs manifeszt vérzés, a kórosan aktiválódott alvadás leállítására kis dózisú, de folyamatos heparin adása látszik szükségesnek, bár az eredmények nem teljesen egyértelműek. Ez lehet folyamatos i.v. Na-heparin infúzió (maximum 10.000 E/24 óra) vagy LMWH a legkisebb profilaktikus dózissal a hemosztázis rendeződéséig. Ha az antithrombin aktivitás %, szubsztitúciója szükséges.

6. 20. Háziorvostan
A háziorvos a kórházban elkezdett profiaxist, a kibocsátó intézmény javaslatának megfelelően otthon folytassa. Amennyiben az elbocsátó zárójelentésen nem szerepel a profilaxis időtartamára utalás, iránymutatónak tekinthető a műtét időpontjától számítva csípő- és hasi daganat miatt végzett műtétek eseten a 28-35 nap, térdműtétek esetén a 11-14 nap, mely időtartamok, indikáció esetén hosszabbíthatók.
Otthoni kezelés során, ha a beteg nem kerül kórházi felvételre, de legalább közepes kockázati körülményei fennállnak (pl. gipszrögzítést követően hazabocsátott balesetet szenvedett személy, idős, keveset mozgó egyén tüdőgyulladással, szívelégtelenség stb.), az esetleges ellenjavallatok mérlegelése után a thrombosis profilaxist el kell kezdeni. Fontos, hogy mind az indikációk, mind az esetleges relatív ellenjavallatok valamint a beteg (szükség esetén a hozzátartozó) felvilágosítása a profilaxis indokáról, elmaradásának veszélyeiről, illetve az antikoagulálás esetleges mellékhatásairól a kórtörténetben (ambuláns naplóban) pontosan rögzítve legyenek.
A thrombosis kezelés és megelőzés általános szabályai az otthoni körülmények között is feltétlenül betartandók (rendszeres ellenőrzés, INR ismeretében az oralis antikoaguláns adagjának módosítása, LMWH-k esetén kezdeti, ill. 5. napon thrombocyta számolás stb.).
Amennyiben a VTE diagnózisának alapos gyanúja felmerül, s annak alapján a beteg intézménybe, eszközös vizsgálatra (CD, CT, labor stb.) beküldése szükséges, a szállítás idejére a háziorvosnak gondoskodnia kell a – körülmények mérlegelése alapján – elvárható legmegfelelőbb ellátásról (immobilizáció, sürgősségi bejuttatás, LMWH indítás).
Immobilizáció (tartós fekvés), egyidejű akut betegség vagy egyéb kockázati tényező nélkül – pl. tartósan kerekesszékhez kötött, gerinc harántsérülést szenvedett vagy sorvadásos betegek, tartós ágyhoz kötöttség – nem indikálnak gyógyszeres profilaxist. Ez esetben is törekedni kell azonban a megelőzés alapszabályainak (bő folyadékbevitel, mozgásgyakorlatok) betartására. Ha időközben valamilyen átmeneti ok indokolttá teszi, gyógyszeres profilaxist is kell adni.

6.20.1.Utazási és egyéb tartós üléssel kapcsolatos thrombosis megelőzése.
VTE tartós ülés (pl. komputerezők, utazás) során is felléphet. Különösen a 6-8 h-t meghaladó, szűk helyen (pl. repülők ún. “economy” osztályán) ülők vannak kitéve a veszélynek. Ez utóbbi esetben a mozgáshiányhoz, kényszertartáshoz társul az alacsony páratartalom, a hypobarikus hypoxia is. Thrombosis profilaxis: amennyiben az utazónak nincs ismert thrombophiliája, vagyis csak maga az utazás időtartam és módja a kockázat (kis kockázati csoport), elegendő az alapmegelőzés (időnkénti járkálás, mozgásgyakorlatok, szoros ruhák kerülése), bő folyadék bevitel (1C). Amennyiben az utazónak egyéb kockázati tényezői is vannak (idős életkor, nagy túlsúly, aktív daganatos betegség, megelőző VTE stb.) attól függően, hogy a thrombosis kockázat alapján a közepes vagy a nagy kockázati csoportba kerül, ajánlott a fentieken túlmenően fizikai (GCS, legkevesebb 10-20 Hgmm, CVI-ben 20-40 Hgmm kompresszió) és – a közepes kockázati csoportban egyéni megítélés alapján a nagy kockázati csoportban ellenjavallat híjján kötelező jelleggel – gyógyszeres megelőzés (LMWH nagy kockázati adagban vagy fondaparinux) ajánlott 2 órával az utazás megkezdése előtt (2B). A kockázat mértékét illetően az 5.4 fejezetre utalunk. Ne feledkezzünk el a visszaút során alkalmazandó megelőzéséről sem! Aszpirin, utazási VTE megelőzésére nem ajánlott (1B).[70]

6. 21. Tüdőgyógyászat
A Tüdőgyógyász Szakmai Kollégium az általános elvek elfogadása mellett az alábbiakat emeli ki:

– hypoxia okozta secundaer polycythaemia/polyglobulia (hyperviscositas syndroma) általában nem képezi az antikoaguláns kezelés indikációját, azonban isovolaemiás haemodilutio javasolt a rheologiai viszonyok rendezése céljából.
– Amennyiben pulmonológiai betegben felmerül a gyógyszeres megelőzés szükségessége, akár tüdőgyógyászati (pl. COPD), akár egyéb betegség, ok miatt, a vérlemezke gátlókkal szemben az antikoagulálást kell előnyben részesíteni.
– Amennyiben onkopulmonológiai betegnél fokozott VTE hajlam áll fenn (előzményben VTE, magas thrombocytaszám, centrális vagy perifériás kanül, anaemia, néhány napos fekvés) LMWH profilaxis ajánlott (2B).
– A pulmonalis embolia kezelését illetően utalunk a terápiás fejezetre.

6. 22. Geriátriai szempontok

Az idős életkor önmagában nem ellenjavallja az antithrombotikus (antikoaguláns és/vagy antithrombocyta) kezelést, azonban bizonyos, speciális szempontok figyelembe vétele elengedhetetlen a biztonságos kezeléshez. Részletes állapotfelmérés, amelynek a szomatikus és pszichés statuson kívül ki kell terjednie a beteg életkörülményeire is. A kezelés indikációja előtt a vizsgált szempontokat és a felmérés eredményét a kórtörténetben írásban rögzíteni kell. A legfontosabb szempontok:
– az együttműködés (pontos gyógyszerszedés, laboratóriumi ellenőrzés) biztosított-e?
– vannak-e a vérzésre hajlamosító kockázati tényezők?
– egyensúlyvesztésre, gyakori elesésre hajlamos-e?
– biztosított-e állandó, vagy legalább rendszeres felügyelet?
– a beteg háziorvosát az antikoaguláns szedésről tájékoztatni kell
– a beteg és környezete figyelmét fel kell hívni
= a vérzés nem nyilvánvaló tüneteire (pl. fekete széklet, hirtelen meggyengülés)
= új gyógyszer vagy gyógyhatású készítmény bevezetéskor vagy megszokott, régebb óta szedett készítmény elhagyásakor a soron kívüli kontroll szükségességére.
Amennyiben a fentiek alapján az antikoaguláns kezelés kockázata meghaladja a thromboembolia bekövetkeztének kockázatát, az antikoaguláns profilaxis helyett thrombocyta-gátló (ASA, dipyridamol-ASA, clopidogrel) választandó. Ez esetben a gyomornyálkahártya tartós, gyógyszeres védelméről gondoskodni kell.

6. 23. Sportegészségügy

Az Országos Sportegészségügyi Intézet (OSEI) Szakmai Kollégiumának ajánlásai:
Az egyes, cardiovascularis megbetegedésekben végezhető sportolási tevékenységeket illetően a 36. Bethesda Konferencia (2005) ajánlásai az érvényesek. A Konferencia a sportágakat dinamikus és statikus terhelő hatásuk alapján osztályozza, illetve – versenyek során – az igénybevétel intenzitását is figyelembe veszi. Az élsportolóknál a szűrővizsgálatok során az esetleges thrombophiliára (családi, saját kórelőzmény!) is gondolni kell. Az egyes sportágaknak egyéni haemostaseológiai kockázata is van, aszerint, hogy művelése során a versenyző fizikai kontaktusba kerülhet-e (ütközhet-e) másokkal vagy a környezetével. Ennek alapján ún. kontakt és nem-kontakt sportokat különítünk el.
Általánosságban kimondható, hogy antikoaguláns kezelés/megelőzés idején a kontakt valamint fokozott sérülési kockázatú sportágak (pl. ökölvívás, bírkózás, szörfözés, szertorna, stb.) művelése nem engedélyezhető. [56]

6. 24. Foglalkozásegészségügy

Bizonyos foglalkozások (pl. tartós ülő- állómunka, stb.) fizikai, fiziológiai, ergonómiai hatások révén fokozott thrombosis kockázatot jelentenek, a tartósan antikoaguláns kezelésben részesülő betegekben pedig fokozott vérzésveszéllyel kell számolni. A foglalkozásorvostannak ezeket a munkaköri alkalmassági vizsgálatoknál, ill. a gondozás során figyelembe kell venni.

7. A vénás thromboembolia (VTE) kezelése

A VTE nagy ismétlődési hajlama, a PE kialakulásának veszélye, a kezelés nélkül, ill. elégtelen kezelés esetén bekövetkező súlyos, nemritkán halálos szövődmény miatt feltétlenül kezelendő. A terápia céljai: megelőzni a thrombus terjedését, a korai, ill. kései recidívát, a PE, a PTS kialakulását. [30, 77]
A VTE kezelése alapvetően belgyógyászati feladat. A diagnózisnak objektív eljárásokon kell alapulnia (ld. vonatkozó fejezetet), de nem késleltetheti a kezelés elkezdését. A kezelés elsődleges eszköze a hatásos adagban, időben elkezdett és kellő ideig folytatott alvadásgátlás. A PTS megelőzésében emellett a korán elkezdett, megfelelő minőségű mechanikai megelőzésnek (GCS, IPC) van szerepe. Rugalmas pólya (“fásli”), mint a PTS megelőzés eszköze, kerülendő. A diagnózis felállításával egyidőben szükséges a vérkép, a máj- és vesefunkciók, az ún. alap haemostasis vizsgálatok (PI, APTI, TI) elvégzése.

7. 1. A mély vena thrombosis akut szakaszának ellátása

Az ajánlások érvényesek a felső végtagi, ill. egyéb szerveket érintő thrombosisokra is, figyelembe véve természetesen az anatómiai sajátságokat és kezelési lehetőségeket, a speciális kiváltó tényezőket, ill. korlátokat (pl. mechanikai profilaxis kivitelezése, katéter indukálta thrombosis stb.), melyekre az adott helyeken térünk ki.[7, 28, 37, 63, 64, 76]
Antikoagulálás
A parenteralis antikoagulálást a MVT egyértelmű igazolódása (1A) vagy alapos gyanúja (1C) esetén azonnal el kell kezdeni, akkor is, ha MVT tünetmentes és véletlenül került felismerésre (1C). A szóbajövő antikoagulánsok és módszerek (LMWH sc, UFH sc, iv, fondaparinux sc) mindegyike hatásos (1A), azonban elsőként lehetőség szerint sc LMWH választandó.
Módszerei, készítményei:
LMWH sc
A választott szer, alkalmazási előiratában foglalt terápiás adagban, napi egyszer vagy kétszer alkalmazva. Nem szükséges az anti-FXa rutin monitorozása, ha azonban a beteg testsúlya meghaladja a 100 kg-ot, célszerű az anti-FXa meghatározásával

(0,5-1,0 NE/ml, 4 órával az injekció beadását követően) meggyőződni arról, hogy az előiratban szereplő maximális adag elegendő-e vagy pedig nagyobb adagokra (esetleg gyakoribb adásra) van szükség. Ugyancsak javasolt az anti-Xa meghatározás végzése terhességben alkalmazott LMWH profilaxis vagy kezelés ellenőrzésére. Enyhe és közepes mértékű veseelégtelenség (kreatinin clearance ml/min) esetén törekedni kell az anti-FXa meghatározás alapján történő adagolásra, illetve az adagnak az egyes készítmények alkalmazási előírás szerint ajánlott csökkentésére. Súlyos veseelégtelenség esetén elsősorban UFH-t kell választani, szemben az LMWH-val, ill. LMWH az alkalmazási előírásában javasol dóziscsökkentés szerint.

UFH iv
Na–heparin készítmény bolus injekcióban (5000 E vagy 80 E/tskg) iv beadása után folyamatos infuzióban (1300 E/h vagy 18 NE/kg/h induló dózis), majd az APTI értékhez illesztett dózisban a kezdés után 6 órával mérve, sz.e. – 6 óránként – addig ismételve, míg az APTI értéke a referencia APTI tartomány mediánjának 1,5-2,5-szeresére (0,3-0,7 anti-FXa E) nem nyúlik. Fontos, hogy az érték 1,5-szeres alá ne csökkenjen. Ha elértük a kívánt terápiás APTI értéket, naponta egyszeri meghatározás elégséges (1C). Törekedni kell arra, hogy a laboratóriumok határozzák meg azt a saját (reagens és koagulométer függő) APTI megnyúlást, amelynél az UFH anti-FXa:0,3-0,7 NE/ml, ha erre mód van, ez az érték az iránymutató. Sajnos, jelenleg hazánkban az anti-Xa meghatározásra csak néhány központban nyílik lehetőség. Feltétlenül ezt kell(ene) pedig alkalmazni, az ún. “heparin rezisztencia” (a terápiás APTI megnyúlás napi 35-40 000 NE heparinnal sem érhető el) eseteiben (pl. AT-defektus, magas FVIIIC, heparin-kötő fehérjék).
UFH sc
Laborellenőrzéssel: Ca-heparin készítmény (17 500 E/nap vagy 250 E/kg/nap sc naponta kétszer) az APTI értékhez illesztett dózis-ban, a referencia APTI tartomány mediánjának 1,5-2,5-szerese (0,3-0,7 E anti-FXa) legyen, 1,5-szerese alá ne csökkenjen. Az APTI mérés a beadott injekció után 6 órával történjen (1C)
Laborellenőrzés nélkül: Ca-heparin 333 E/kg kezdeti injekció, majd napi 2x250 E/kg (1C).
LMWH, UFH kezelés megkezdése előtt, majd a 4-5. napon és – amennyiben tartósabb adására kerül sor – a 14. napig hetente kétszer kötelező a thrombocyta számolás, a heparin indukálta thrombocytopenia (HIT, ld. ott!) idejében történő felismerésére.

A jobb áttekinthetőséget hivatott segíteni a 9. táblázat.
9. táblázat A mély véna thrombosis (MVT) akut szakában javasolt antikoagulánsok

Készítmény	Adag	Labor kontroll, cél-érték
LMWH s.c. Enoxaparin Dalteparin Nadroparin Parnaparin	 1x1,5 mg/ttkg/nap illetve 2x1,0 mg/ttkg/nap; 80 ttkg feletti betegeknek Clexane forte 1x1,5 mg/ttkg/nap 1x200 NE/ttkg/nap illetve 2x 100NE/ttkg/nap 2x86 NE/ttkg/nap; Fraxodi 1x171 NE/ttkg 2x6400 NE/nap	Nem szükséges, de lehet, ill. esetenként kell (cél antiXa aktivitás: 0,5-1,2; négy órával az inj. beadását követően)
UFH i.v. (infúzióban) UFH s.c.	800-1500 E/h (műtét előtt 4 h-val felfüggeszteni, 12 h-val utána újraindítani) 2x250 E/tskg/nap	APTI-vel, cél-ráta: (beteg APTI/referencia APTI tartomány mediánja): 1,5-2,5 Nem szükséges
Fondaparinux	A fondaparinux 1x7,5 mg (a beteg testtömege ł 50 kg, Ł 100 kg);. 50 ttkg alatti betegeknek 5 mg, 100 ttkg feletti betegeknek 10 mg.	

Thrombolytikus kezelés
A thrombolytikus kezelés javallatait és ellenjavallatait – a gyorsabb áttekinthetőség érdekében – a 10. táblázatban tüntettük fel.

10. táblázat A thrombolytikus kezelés javallatai, abszolút és relatív ellenjavallatai

A thrombolytikus kezelés javallatai (2B)
– az alsó végtag proximális részét érintő, a kismedencébe terjedő thrombosis
– a felső végtag masszív, vállövi vénákat érintő thrombosisa
– phlegmasia coerulea dolens kialakulásakor
– További feltételek
= < 7 napos tünetek
= Jó általános állapot

= 1 évnél hosszabb életkilátás
= Kis vérzési veszély
= Megfelelő személyi és tárgyi feltételek

A thrombolytikus kezelés eszközei

Gyógyszer*	Kezdő adag	Infúzió
rt-PA	Nincs	100 mg/24 óra + terápiás szintű LMWH vagy UFH
Urokináz	250.000-600.000 NE, 10-20 perc alatt iv	40.000-150.000 NE/óra + terápiás szintű LMWH vagy UFH
Streptokináz	250.000 E/30 perc	100.000 E/óra, 24-72 óra, max. 4 napig alternatíva: 1,5 ME/óra, 6 órán át, ismételhető 8 óra múlva, max. 3x

A thrombolytikus kezelés ellenjavallatai

Abszolút ellenjavallatok
– Testüregi vérzés
– Koponyaűri vérzés (<3 hó)
– Malignus agydaganat

Relatív ellenjavallatok
– Műtét, biopszia, érpunkció, i.m. injekció, gyomor-bélhuzam vérzése (< 10 nap)
– Ischaemiás stroke (< 2 hó)
– Súlyos trauma (<15 nap)
– Idegsebészeti, szemészeti műtét (<15 nap)
– Nem beállítható magas vérnyomás
– Haemorrhagiás diathesis
– Terhesség
– Bakteriális endocarditis
– Haemorrhagiás retinopathia diabetes melitusban
– Ismert malignus alapbetegség

A részleteket illetően az egyes gyógyszerek alkalmazási előiratai a követendők!
rt-PA kezelés esetén a fibrinolysis laboratóriumi ellenőrzése nem szükséges, az UFH kontrollja APTI-vel (1,5-2,0 x megnyúlás) azonban ellenőrzendő.
Urokináz kezelés esetén a TI 2-4x megnyúlása,. aPTI: 1,5-2,.5x megnyúlása kívánatos.
A thrombolysis a szokás szerinti tartós antikoaguláns kezeléssel folytatandó.
*Törekedni kell, a korszerű thrombolyticumok (rt-PA, urokináz) alkalmazására, streptokináz, a tartósabb adása során észlelt gyakoribb vérzéses szövődmények miatt lehetőség szerint kerülendő.
Thrombolysis tehát a fenti feltételek maradéktalan teljesülése esetén, vagyis a thrombosisos betegek kis hányadában (!) jön szóba.
Elsősorban szisztémás thrombolysist alkalmazunk. A lysist az adott készítmények alkalmazási előirásának megfelelően kell végezni és LMWH vagy UFH készitménnyel kell folytatni, amit tartós orális antikoagulálás követ.
Lokális, katéteres thrombolysis megfelelő feltételek (beleértve azt is, ha a beavatkozás után a kóros véna ballon angioplasticájára és stentelésére van lehetőség) és tapasztalat mellett, magasra terjedő alsó végtagi (pl. iliofemoralis), î napnál frissebb thrombosis esetén, jó általános állapotú, kis vérzéses kockázatú betegben javasolt (2B). Ha a feltételek bármelyike hiányzik, szisztémás thrombolysis alkalmazandó. A pusztán katéteres thrombolysissel szemben a kombinált (gyógyszeres és mechanikai: a thrombus töredékek egyidejű eltávolítása) részesítendő előnyben, mivel ez utóbbi a beavatkozás idejét csökkenti (2C). A lysist követő antikoagulálás időtartama és intenzitása megegyezik a szisztémás lysis utáni kezeléssel.
Thrombectomia
Rutinszerűen nem ajánlott. Alkalmazása csak válogatott beteganyagban, speciálisan erre az eljárásra felkészült orvoscsoport végezze; személyi, tárgyi feltételei egyébként a lokális thrombolysisnél leírtakhoz hasonlóak. Különbség: a tünetek jelentkezése óta eltelt idő nem lehet hosszabb 3 napnál, enyhébb haemorrhagiás diathesis nem számít abszolút ellenjavallatnak (2B). Ha egyidejűleg a katétervezérelte lokális thrombolysis feltételei is adottak, az utóbbi részesítendő előnyben (1C).
Percutan vénás thrombectomia önmagában nem javasolt (2C).
Vena cava filter
Magasra terjedő alsó végtagi és iliocavalis thrombus esetén, ha a nagy vérzésveszély miatt az antikoagulálás kontraindikált (1C) vagy megfelelő antikoagulálás mellett ismételt PE lép fel (2C) v.cava filter behelyezése javasolt. Amennyiben az ellenjavallat (vérzésveszély) megszűnt az antikoagulálást a v. cava inferior szűrővel rendelkező betegekben is el kell indítani (1C). Antikoaguláns kezelés rutinszerű kiegészítéseként nem javasolt (1A). Elsősorban ideiglenes filterek alkalmazása jön szóba.
Otthoni, kórházi kezelés, immobilizáció
A MVT betegek kezelésének indítása a magasra terjedő formákban intézeti keretek között kezelendők, biztosan térd alatti thrombosisok esetén az ambuláns kezelés mérlegelhető. Ha a beteg állapota engedi, törekedni kell a lehető legkorábbi mobilizálásra (1A).
Amennyiben a beteg nem hajlandó a kórházi felvételt elfogadni, ill. kórházba menni, a kezelést – háziorvosának – kell haladéktalanul megkezdenie. A MVT és/vagy PE diagnózisának alátámasztására a megfelelő diagnosztikai protokollt a tartós kezelés indikálása előtt azonban mindenképpen be kell tartani. A választandó készítmény: LMWH, terápiás adagban.

Megfontolást képezhet ilyen esetekben valamilyen napi egyszeri beadást igénylő készítmény alkalmazása. Ez esetben is törekedni kell az induláskor, ill. a 4-5. napon a thrombocyta szám meghatározására. Az immobilizáció időtartama a heparin hatás kifejlődése után általában nem szükséges (distalis, térd alatti thrombus esetén néhány óra) magasra terjedő thrombus esetén 1-3 nap, abban az esetben, ha a megfelelő kompressziós kezelés a végtagon biztosított. Törekedni kell az együttműködést elősegítő feltételek biztosítására. Ha a tartós VKA kezelés ellenjavallt, LMWH kezelés folytatandó 3-6 hónapig. Amennyiben a beteg alkalmas a tartós, oralis antikoaguláns kezelésre az egyidejű VKA az első vagy a második napon elindítandó. A továbbiakban az LMWH elhagyása és a kiárólagos oralis kezelésre áttérés, a kezelés ellenőrzése és időtartama nem különbözik az általános elvekben megfogalmazottaktól.

7. 2. Másodlagos megelőzés

MVT-t követően az antikoaguláns kezelést legalább 3-6 hónapig folytatni kell. Ezt követően elemezni kell a további antikoagulálás nyújtotta előnyöket (recidíva megelőzése, krónikus vénás elégtelenség mértékének csökkentése) és veszélyeket, hátrányokat (vérzés, fokozott vérzésveszély, rendszeres gyógyszerszedés, laborkontroll stb.) és minden beteg esetében egyéni döntést hozni (1C)!

A másodlagos antikoaguláns profilaxis időtartama

3-6 hónapig elegendő folytatni az antikoagulálást (1A):

Átmeneti, jól azonosítható kockázati tényező váltotta ki, ill. volt a MVT-t megelőző egy hónapon belül, mint pl.

– Nagy kockázati tényezők: műtét, gipszkötés, kórházi felvétel
– Kis kockázati tényezők: ösztrogén tartalmú gyógyszer, terhesség, 8 órát meghaladó ülő utazás, első thrombosis epizód, ill.
– Izolált térd alatti thrombosis esetén, akkor is, a fenti ideig kell folytatni az antikoagulálást, ha idiopathiás volt (2B)

Tartós antikoagulálás szükséges, ha 6 hó elteltével az elemzés során az ismételt VTE veszélye meghaladja a kezelés okozta hátrányokat. Pl.

– magasra terjedő thrombosis (1A)
– a thrombosist kiváltó ok továbbra is fennáll
– súlyos thrombophilia igazolódik
– elégtelen rekanalizáció
– ismételt thrombosis esetén (1A)

Minden esetben mérlegelendő: a vérzésveszély és az, hogy biztosított-e a pontos gyógyszerszedés és rendszeres laboratóriumi ellenőrzés.

Az antikoaguláns kezelés szükségessége időről-időre újraértékelendő. A VKA kezelés elhagyása előtt és azt követően követően 4-6 héttel D-dimer és kontroll duplex-ultrahang (CD) vizsgálat is történjen. Emelkedett D-dimer szint esetén az antikoaguláns kezelés folytatása mérlegelendő.

A másodlagos antikoguláns profilaxis gyógyszerei

A heparin (UFH, LMWH) kezelés speciális szempontjai (ld.7.1.is.)

A heparinok antidotuma a protamin (szulfát vagy klorid): túladagolás, vagy gyors közömbösités szükségessége esetén kell adni: 1 mg protamin injekcióval (i.v., lassan) 100 NE UFH közömbösíthető. UFH esetén a protamin antiheparin hatását laboratóriumilag az APTI rövidülésével ellenőrizhetjük. A LMWH-k neutralizálásához a számított értéknél 30 %-kal több szükséges. A protamin erősen thrombogen, ezért inkább ismételt kisebb adagok alkalmazására törekedjünk. Ha a kórelőzményben protamin tartalmú inzulin vagy halhús iránti túlérzékenység van, beadása előtt kortikoszteroidot és/vagy antihisztamint kell adni.

A VKA kezelés szempontjai

VKA: acenokumarin vagy warfarin valamelyike, amelyet a MVT diagnosztizálásakor, a parenteralis antikoaguláns megkezdésével de legkésőbb másnap kell indítani (1A), természetesen LMWH védelemben. Acenokumarin esetén maximum napi 4 mg-mal; warfarin esetén 5-10 mg-mal, idősebb betegek esetén az alacsonyabb kezdő dózisra törekedjünk A heparin VKA együttadás ideje általában: 4-6 nap. A heparin adását akkor lehet befejezni, amikor a beteg INR értéke elérte két, egymást követő napon a terápiás értéket (INR: 2) (1A). Nagyágat érintő pulmonális embolia, iliofemorális thrombosis eseteiben 7-10 nap vagy több napig tartó LMWH kezelés lehet szükséges.

– Cél INR: 2-3, mindvégig (1A)
– Amennyiben a rendszeres ellenőrzés nehézségbe ütközik, alkalmazzunk tartósabban LMWH-t vagy inkább csökkenteni kell a kezelés intenzitását (INR: 1,5-1,9), semmint elhagyni azt (1A)
– Nem javasolt nagyobb intenzitású (INR: 3,1-4,0) kezelésre.

Az oralis antikoaguláns kumarin kezelés rendszeres laboratóriumi ellenőrzése szükséges a kezelés első hathetében két- később, stabil INR esetén négyhetente. A gyakori gyógyszer kölcsönhatások miatt elengedhetetlenül fontos, hogy bármilyen új gyógyszer szedésének megkezdését vagy rendszeresen szedett gyógyszer elhagyását követően néhány napon belüli ellenőrzés és a kumarin adagjának szükség szerinti módosítása történjen. Helytelen és megengedhetetlen álláspont, hogy alvadásgátló kezelés alatt bizonyos gyógyszerek (pl. fájdalomcsillapítók, antibiotikumok) “nem írhatók fel.” Az előzőekben vázolt óvatosság és fokozott ellenőrzés mellett – az egyébként indokolt – készítmény adható. Törekedni kell arra, hogy az INR értéke a vérvétel napján elérhető legyen. A kezelés biztonságosságát növeli az is, ha a beteg sürgős elérhetősége (pl. telefonszám) az ambuláns lapon rögzítésre kerül. Az esetlegesen szükségessé váló adagmódosítás miatt a gyógyszert célszerű az esti órákban bevenni.

A VKA hatását kizárólag INR-ben szabad megadni! A betegek figyelmét a vérzéses szövődményeknek a laikus számára nem nyilvánvaló jeleire (ld. 6.22. is) fel kell hívni.[80] A háziorvosok az orális antikoagulálást indikáló intézettel történő előzetes konzultáció nélkül a kumarin kezelést csak életveszélyes helyzetben függesszék fel.
A nagyon ritka acenokumarin vagy warfarin-allergia esetén megkísérelhető másik kumarin készítmény adása. Kumarin-rezisztencia (ha a kívánt INR napi 12 mg acenokumarinnal, illetve 20 mg warfarinnal sem érhető el a kívánt INR) vagy kumarin túlérzékenység (0,5 mg/nap alatti igény) esetén javasolt a genetikai háttér vizsgálata.[72] Ha az antikoagulálás indokolt, alternatív kezelés jön szóba: LMWH, phenindion esetleg rivaroxaban vagy dabigatran etexilat indikáción túli alkalmazása.
Acenokumarinról warfarinra váltás
– Átlagos súlyosságú VTE-ben: a kumarin elhagyásának napján warfarinra térés, INR folyamatos követése.
– Súlyos VTE-ban: a kumarin elhagyása, másnaptól LMWH + warfarin együttes adása, INR ellenőrzés 3-5. napon.
Táplálkozás: az oralis antikoaguláns (kumarin) kezelés hatékonysága függ a táplálékkal bevitt K vitamin mennyiségétől is. K-vitamint jelentős mennyiségben zöldségfélék, gyümölcsök (spenót, brokkoli, káposzta, karfiol, kelbimbó, saláta, málna, eper, szójabab, stb.), valamint májból és tojásból készült ételek tartalmaznak. Emiatt a beállítás és az ellenőrzés során figyelembe kell venni a beteg táplálkozási szokásait. Az utóbbi időben a sokak által, orvosi felügyelet, ill. az orvos tudta nélkül szedett természetgyógyászati, vitamin stb. készítmények, a hirtelen étkezési szokásváltások (pl. utazás, fogyókúra, "tisztítókúra" stb.) ugyancsak interferálhatnak a kezeléssel, amire a beteg figyelmét fel kell hívni.
Teendők az oralis antikoagulánsok (acenokumarin, warfarin) túladagolásakor:
1. Ha az INR therápiás szint feletti, de ,0, vérzés nincs: elég az adag átmeneti csökkentése.
2. Ha az INR 5,0-9,0 között van és nincs vérzés, akkor elég egy két napig kihagyni + 2 mg K vitamin inj. per os adása. Gyakori (napi egy-két) INR kontroll javasolt. Sürgős műtét előtt PCC-t (25-50 NE/kg) vagy ha az nem elérhető, FFP-t kell adni.
3. Ha súlyos vérzés van, akár terápiás szintű antikoagulálás (INR:2-3) esetén a kumarin azonnali elhagyása mellett PCC (25-50 NE/kg), ha nem elérhető, FFP adandó. Hatástalanságuk esetén rFVIIa (80-90 ug/tskg egyszeri dózis) jöhet szóba.
4. Életet veszélyeztető vérzés esetén a VKA azonnal elhagyandó, rFVIIa (80-90 ug/tskg egyszeri dózis), esetleg PCC (INR-től, egyedi megfontolástól függően: (25-50 NE/kg) adandó). Adásuk minden esetben kiegészítendő 10 mg iv K-vitaminnal (szükség esetén 12 óránként ismételve).
5. Ha a kumarin kezelés további folytatására van szükség, a K vitamin hatás elmúlásáig (5-7 napig) terápiás adagú heparin kezelés javasolt, ezután lehet csak a kumarin kezelést megkezdeni további heparin védelemben.
Ha terápiás (2,0-3,0) INR mellett lép fel vérzés: keresnünk kell annak helyi okát. Célszerű a beteget minden esetben szoros (lehetőleg intézeti) megfigyelésben részesíteni.

7.3. A pulmonalis embolia (PE) akut szakaszának kezelése
A kezelés[2,37,63,64,76] hasonló a MVT-éhoz, a halálozás nagyobb veszélye miatt azonban annál intenzívebb és rendszerint tartósabb. Ismételt MVT-hoz háromszor gyakrabban társul PE, mint az első alkalommal fellépőhöz.
A PE gyógyszeres kezelése
A parenteralis antikoagulálást a PE igazolódása (1A) vagy alapos gyanúja (1C) esetén azonnal el kell kezdeni (terápiás dózisú LMWH sc vagy UFH iv bolus). Thrombolysis nagytömegű "masszív" (hemodinamikai instabilitást előidéző) PE-ban kötelező. Törekedni kell a lysist t-PA-val elvégezni (100 mg/2 óra infúzióban), t-PA hiányában 2.000 vagy 4.4000 NE/tskg urokináz adandó 10-20 perc alatt iv. A fenntartó adag 2.000 NE/tskg/óra, 24 órán át, egyidejű heparin adás mellett vagy 4.400 NE/tskg 12 óra alatt, heparin nélkül. A részleteket illetően utalunk az egyes gyógyszerek alkalmazási előirataira! Csak az előbbiek hiányában adható 2x1,5 millió NE/2 óra streptokinase, infúzióban. A thrombolysis terápiás dózisú heparinnal (LMWH sc vagy UFH folyamatos infúzió) folytatandó. LMWH esetén a következő az előző LMWH injekciótól számítva 12 h múlva, UFH estén a thrombolytikus infúzió után 2 órával kezdjük. Amennyiben thrombolysisre nem kerül sor az antikoagulálás a MVT fejezetben leírtak szerint folytatandó.
A szóbajövő antikoagulánsok és módszerek (LMWH sc, UFH sc, iv, fondaparinux sc) mindegyike hatásos (1A), azonban elsősorban sc LMWH választandó.
Katéteres (extrakció vagy fragmentálás), sebészi embolectomia
Indokolt minden olyan, 10 napnál nem idősebb nagy tömegű (masszív) pulmonalis embolia esetén, ahol:
– a szisztémás lysis alkalmazása bármilyen oknál fogva ellenjavallt;
– a szisztémás lysis eredménytelen;
– a pulmonális törzseket kitöltő masszív pulmonalis embolia esetén, mely keringés összeomlást (reanimatio, respirator therápia) eredményezett, és cardiorespiratoricus instabilitást tart fent;
– a jobb szívfélben egyidejűleg thrombus mutatható ki;
– valamint, ha a pulmonalis embolectomiában jártas szívsebész munkacsoport elérhető.
V. cava inferior filter
Megegyezik a MVT kapcsán írtakkal.

7.4. A PE kezelésének folytatása, másodlagos megelőzés
6 hónapig elegendő folytatni az antikoagulálást (1A), ha
– átmeneti, jól azonosítható kockázati tényező váltotta ki.
Ismert ok nélkül kialakult PE esetén 6. hónap elteltével történjen kockázat:előny felmérés (1C), melyet, ha a tartós kezelés mellett döntünk időszakonként ismételten el kell végezni (1C).

Tartós, antikoagulálás szükséges, ha 6 hó elteltével az elemzés során az ismételt PE veszélye meghaladja a kezelés okozta hátrányokat, mint például:
– idiopathiás PE és nincs vérzésveszély és biztosított a pontos gyógyszerszedés és laboratóriumi ellenőrzés (1A)

– második vagy többedik idiopathiás PE (1A)

A tartós antikoguláns kezelés eszközei

– Azonos a MVT-nál leírtakkal.

Kitüntetett figyelmet kell fordítani arra, hogy az antikoaguláns megelőzésre/kezelésre különböző készítmények állnak rendelkezésre, amelyek egymást nem egy-az egyben helyettesítik. A jelenleg használt gyakoribb antithrombotikumok fontosabb farmakokinetikai/farmakodinámiás adatait a 11. táblázatban tüntettük fel:

11. táblázat. Az egyes antithrombotikumok hatásának kezdete és a teljes hatás eléréséhez szükséges idő

Hatóanyag	Féléletidő T1/2	A csúcs plazma koncentráció eléréshez szükséges idő (Tmax)	A hatás eléréséig szükséges idő	Eliminációs féléletidő vagy *hatástartam
Hydroxikumarin (warfarin)	20-60 óra	2-4 óra	2-7 nap	18-70 óra
Acenokumarin	8- 11 óra	1,2 óra	2-3 nap	8-11 óra
Phenprocoumon	140-160 óra	48-72 óra	3-4 nap	4-6 nap
Rivaroxaban	4,5 óra (iv.)	2-4 óra	2-4 óra	7-11 óra
Dabigatran	8-17 óra	0,5-2 óra	2-4 óra	12-17 óra
LMWH	3 – 5 óra	3-5 óra	3-5 óra	4 óra
UFH	90-120 perc	4 óra (sc.)	20-30 perc (sc.)	1-2 óra
*Aszpirin (rágótabletta)	2-12 óra	2 óra	20 perc	A gátlás 8-10 napig tart
*Clopidogrel (75 mg)	Aktív metabolit	Aktív metabolit	Az 1.naptól jelentős gátlás, a 3-7 naptól egyensúlyi állapot	A gátlás visszaállása az alapértékre: 5 nap

* Antithrombocyta készítmények

8. Krónikus vénás elégtelenség (CVI) és a poszthrombotikus szindróma (PTS)

Oka az alsó végtag vénás keringésének működési zavara, lényege a vénás nyomás tartós emelkedése, amit leggyakrabban MVT-t követő billentyűelégtelenség okoz, a vénás visszafolyás obstrukciójával, vagy anélkül. A kórkép létrejöttében azonban esetenként nyirokelfolyási akadály, vagy az izompumpa elégtelen működése is szerepet játszik. A billentyűelégtelenség és reflux talaján létrejött elsődleges varicositas, valamint az elzáródás (MVT) talaján létrejött szekunder varicositas, végeredményben ugyanolyan tünetegyütteshez vezet: az alsó végtagon oedéma, elsősorban a boka környékén bőrelváltozások, végső soron nehezen gyógyuló lábszárfekély keletkezik.

Kóroktani szempontból epifascialis-subfascialis-, és a perforáns vénák elégtelensége miatt létrejött transfascialis CVI különböztethető meg. A gyakorlatban a három forma keveredik. Subfascialis CVI-t okozhat még a MVT-n kívül a mélyvénák tumoros elzáródása, fejlődési hiánya, A-V fistula. A poszttthrombotikus szindróma tehát a subfascialis CVI egyik formája.

A kórképet a CEAP (klinikum-etiológia-anatómia-patofiziológia) rendszer betük és számok segítségével, klinikai, etiológiai, anatómiai és patofiziológiai szempontból pontosan körülhatárolja. A rendszer legfontosabb eleme a klinikai (C) osztályozás.

A konzervatív terápia alapja a vénás torna valamint a kompressziós kezelés rugalmas pólyával, vagy az oedema megszünte után elasztikus harisnyával, a CVI minden formájában, önmagában, vagy más kezelési módszerrel kombinálva (1A). A venoaktív, phlebotrop gyógyszerek támogatják a kezelést (CEAP C2 stádiumtól javasoltak). A lokálisan alkalmazott kenőcsök csökkentik a fájdalmat, a gyulladást, a sérülékeny bőrön át azonban könnyen jön létre kontakt szenzibilizáció.

Az ulcus cruris kezelésében törekedni kell a kiváltó ok megszűntetésére, majd a kompressziós kezelés az elsődleges, a helyi kezelés csak adjuváns. Alapvető a fekély feltisztítása, a nekrotikus elemek, a lepedék eltávolítása, majd a seb tisztántartása, ezt követően pedig a sarjadzás és hámosodás elősegítése a korszerű nedves sebkezelés alapján.

A felületes vénás rendszerben kialakult nagy, kanyargós vénákat a megfelelő indikációval végzett korszerű visszérműtétekkel távolítjuk el. A mélyvénákon végzett műtétek érsebészeti feladatot jelentenek. A perforáns elégtelenség akár endoszkópos beavatkozással is megszüntethető.

Szklerotizációra elsősorban a teleangiectasiák, reticularis vénák, mellékágak és a műtét után kiújuló kis varixok alkalmasak.

A poszttthrombotikus szindróma (PTS) megelőzése[19, 69]

– MVT esetén kompressziós rugalmas harisnya; GCS (boka körüli nyomás: 30-40 Hgmm) viselése indokolt, lehetőleg azonnal megindítva és legalább két évig folytatva, ill. amennyiben poszttthrombotikus tünetek vannak meghatározatlan ideig – amennyiben a szakszerű alkalmazás biztosított (1A).

– A PTS kialakulása jelentős mértékben függ attól, hogy az antikoagulálás ideje alatt az INR mennyi ideig és hányszor volt a terápiás tartomány alatt. Ezért is kell törekedni a pontos gyógyszerelésre és a megfelelő INR tartomány folyamatos biztosítására.

A poszttthrombotikus szindróma kezelése

– Lábszárfekély nélkül

Súlyos vizenyő esetén intermittáló pneumatikus kompresszió ismételt alkalmazása (2B)
Enyhébb vizenyő: rugalmas kompressziós harisnya; GCS (2C)
– Lábszárfekéllyel
A sebellátáson és kompresszión túl, intermittáló pneumatikus kompresszió; IPC (2B)
Tartós, terápiarezisztens fekélyek esetén tisztított, mikronizált flavonoid po vagy suledoxid im, majd po adásával egészítendők ki az előzőek
Nem ajánlott nagynyomású oxigén terápia
– Felső végtagi poszttrombotikus szindróma
Tartós fájdalom és duzzanat esetén rugalmas pólya, ill. a karra is felhúzható kesztyű használata ajánlott

9. Thrombophlebitis superficialis kezelése

Konzervatív kezelés
– A bőralatti vénák trauma, infekció következtében létrejött, thrombus-képződéssel járó gyulladása elsősorban az alsó végtagon alakul ki. A folyamat a junkciókon, vagy a perforáns vénákon át a mély vénákra terjedhet, így fennállhat az embólia veszélye, ezért ilyen esetekben angiológiai vagy érsebészeti szakvizsgálat javasolt. Ezen esetekben, ill. a v. saphenofemoralistól távol levő, kis szakaszt érintő gyulladás esetén antikoaguláns kezelésre nincs szükség (1C). A beteget kompressziós kezeléssel mobilizálni kell, a fektetés hiba, hospitalizáció sem szükséges. NSAID készítmények adhatók, a phlebotróp gyógyszerek (diosmin-, hesperidin-, procianid-l, rutosid-tartalmú és a Ca-dobesilát) hatékonysága nehezen bizonyítható, bár adhatók. Helyileg gyulladáscsökkentő kenőcsök, száraz hűtés alkalmazható. Antibiotikum adása csak szeptikus esetben indokolt.
– Elsőként minden esetben a gyógyszeres kezelés választandó a sebészivel szemben (1B), súlyos esetekben mindig történjen érsebészeti konzilium.
– Spontán kialakuló felületes phlebitisekben LMWH 4 hétig adva, nagy kockázatnak megfelelő profilaktikus adagban (2B) megfontolandó.
– Mindig figyelni kell arra is, hogy a perforáns vénákat nem érinti-e a felületes thrombophlebitis, mert az MVT-hez vezethet. Ez esetben a teendők megegyeznek a MVT kezelésével.
Sebészi kezelés
– Ha az ascendáló folyamat a v. saphena magna vagy parva beömlését megközelíti crossectomiát kell végezni. (Ez a törzsvéna magas lekötését és átvágását jelenti, közvetlenül a junkciónál, valamennyi oldalág megszakításával együtt.) Rizikófaktor egyidejű fennállása esetén LMWH adása indokolt, profilaktikus adagban, 7-10 napig.
– Varicophlebitis esetén, ha tömeges thrombus alakult ki, a feszülő fájdalmat azonnal enyhíti az ambulanter végzett incisio és a thrombus exprimálása.
Infuziók okozta thrombophlebitis
A kar-, vagy centrális vénákba vezetett kanülök, katéterek okozta thrombophlebitis esetén a kanült el kell távolítani és bakteriológiai tenyésztésre küldeni.
Kezelése: oralis vagy helyileg alkalmazott nem-steroid gyulladásgátló; NSAID vagy heparin gél a tünetek szűntéig vagy 2 hétig (mind 2B). Antikoaguláns kezelés nem szükséges (1C).
Migráló thrombophlebitist elsősorban malignus betegség, Buerger kór, fogamzásgátló tabletták okozhatnak: az alapbetegség tisztázása és megfelelő kezelése szükséges.

10. Kisér thrombosisok (DIC, TTP/HUS)

10.1. Disszeminált intravasalis thrombosis (DIC)
A mintegy 40-50 féle betegségben kialakuló DIC-et szindrómának tekinthetjük, melynek meghatározója a véralvadási rendszer aktivált állapota.[45] Az alapbetegségekben (nőgyógyászati: magzatvíz embólia, halott magzat szindróma, malignoma, trauma, kígyómarás, stb.) az alvadás aktivációjának folyamatos triggere a monocytákból, (sub)endothelialis elemekből származó és a perifériás keringésben megjelenő szöveti faktor és a különböző citokinek. A különböző eredetű mechanizmusok közös végeredménye a disszeminált thrombusképződés, mely az érpálya disszeminált thromboemboliás elzáródásaihoz és következményes szöveti elhaláshoz vezet. Az alvadás során az aktiválódott XIII-as faktor kovalens kötésekkel keresztbe köti a fibrint, ami nagy molekulatömegű keresztkötött fibrin polimereket eredményez. Az alvadással párhuzamosan aktiválódott szekunder fibrinolízis lebontja a fibrint. A fibrinolízis végterméke – több egyéb fibrin hasadási termék mellett - a keresztkötött D-dimer. A folyamatos alvadásaktiváció során az alvadási faktorok felhasználódnak, ami vérzékenységhez vezet. A DIC jellege és prognózisa alapvetően a kiváltó alapfolyamattól függ. Az akut és krónikus DIC előfordulását a 12.táblázatban foglaltuk össze.

12. táblázat Az akut és a krónikus DIC előfordulása

Akut DIC	**Orvosi terület**	**Krónikus DIC**
Sepsis/fertőzések (G-, G+ baktérium; vírus: arbo-, varicella, rickettsia. HIV stb.; parazita: pl. malaria; gomba: C. albicans,	Belgyógyászat	Tumorok, -metastasissal, májcirrhosis, allergia, vasculitis, ARDS, haemangioma

histoplasmosis), kígyómarás, inkompatibilis transfusio, akut promyelocytás leukaemia		
Polytrauma, agysérülés, extracorporalis keringés, égés, zsírembolia, shuntök, sepsis, transfusio, idegen felületek	Sebészet	Szervátültetés, aorta aneurysma, értumorok
Placenta praevia, magzatvíz embolia, septicus abortus, toxaemia, sepsis, transfusio, halott magzat szindróma	Szülészet/nőgyógyászat	HELLP, halott magzat szindróma, túlhordás

A DIC diagnózisa

Önmagában egyetlen laboratóriumi teszt sem diagnosztikus értékű, ezért egy tesztcsoport, ún. DIC panel együttes értékelése szükséges. A DIC panel az alábbi teszteket tartalmazza: Protrombin idő, aktivált parciális tromboplasztin idő, trombin idő, fibrin monomer teszt (FM–teszt), fibrinogén/fibrin degradációs produktumok kimutatása (FDP–teszt, D–dimer teszt), thrombocyta szám. A panel esetleg kiegészíthető fragmentocyta keresésével a vérkenetben illetve antitrombin meghatározással. A DIC folyamata gyors dinamikával változik, ezért az egy időpillanatban végzett laboratóriumi vizsgálatoknak önállóan alig van diagnosztikai értéke, a diagnózishoz az időben egymást követő változások iránya és mértéke adhat eligazítást.

A DIC kezelése

A DIC kezelése hármas célt hordoz magában: 1/ az alapbetegség kezelése, 2/ a microthrombusok további keletkezésének megakadályozása, 3/ súlyos vérzés esetén a haemostasis elhasználódott tényezőinek pótlása.

Emellett a DIC típusa (akut, krónikus, szeptikus, nőgyógyászati-fibrinolytikus, akut promyelocytás leukaemia stb.) és klinikai megjelenése (VTE, akut életveszélyes vérzés, mikrocirculációs zavar, progresszív artériás thrombosis stb.) speciális kiegészitő kezeléseket igényel. Ennek hangsúlyozása azért is fontos, mert vannak esetek, amikor az oki kezelés hosszú folyamat vagy hatékonyan nem megoldható.

Krónikus DIC thromboemboliával

Döntően VTE, ritkán csak MVT. Az esetek többsége paraneoplasiás. Teendő: terápiás szintű antikoagulálás, majd másodlagos profilaxis (figyelembevéve az onkológiai résznél leirtakat is).

Akut DIC jelentős vagy életveszélyes vérzéssel.

Azonnal alvadási faktor és thrombocyta pótlás szükséges.

A thrombocyta pótlás indikációi:

– jelentős vérzés és a thrombocytaszám G/l
– nincs jelentős vérzés, de a thrombocytaszám d G/l, lázas betegben Â G/l)

A faktorpótlás indikációi és módjai

– 15 ml/tskg FFP, valószinüleg a legelőnyösebb
– prothrombin komplex koncentrátum (PCC) akkor indokolt csak, ha az FFP nagy volumenét az adott beteg nem tudná elviselni, illetve ha a vérzés olyan súlyos, hogy az FFP infúzió beadási ideje nem várható ki. A PCC hátránya, hogy több faktor (pl.FV) nincs benne, illetve – anekdotikus adatok – alapján esetleg rontja a DIC alapfolyamatát. Szükség lehet fibrinogen koncentrátumra is. (Jó hatású a nálunk már el nem érhető kryoprecipitatum is).
– rendkivül súlyos, percek alatt elvérzéssel vagy súlyos agykárosodással járó faktor és thrombocytahiányos vérzésnél a rFVIIa (90 mg/tskg) bolus hatékony lehet, de ez csak tapasztalati értékü indikáció, nem evidencia.
– Fibrinolysis gátlás

Az antifibrinolyticumok adásának csak akkor van létjogosultsága, ha teljes vér lysis idővel meghatározva a hyperfibrinolysis egyértelműen igazolódik a nagyfokú vérzés hátterében. Ilyen helyzetek a klinikumban többnyire prostata carcinoma, akut promyelocytás leukaemia esetén fordulhatnak elő. Választandó készítmény lehet a tranexamsav. Az EACA (epsilon-amino-capronsav) nem ajánlott, mivel ia fibrinolysist rreverzibilisen gátolja és a glomerularis erekben a thrombusok fixálása veseelégtelenséghez vezetett. Fibrinolysis gátlóknál a kisdózisú heparin együttadása megkerülhetetlen.

Felvetődik, vajon a faktor/thrombocytapótlás rontja-e a DIC alapfolyamatát, mintegy alapanyagokat szolgáltatva a további progresszív mikrocirculatiót érintő thrombusképződéshez?

Nincs evidencia szintü adat. Azokban a DIC-ekben, ahol a szervátáramlás már nem jó (ezt jól jelzi a pulzoxymeteres rossz oxigen telítettség) mégis érdemes – kivéve a nagyon súlyos, elvérzéssel fenyegető eseteket – nagyon kis adag heparin (pl. UFH 2-4 E/tskg/óra) adása a faktorpótlással ideje alatt. Antithrombin (AT) és protein C (PC) pótlás – mivel enyhe vérzést maguk is okozhatnak – vérzés idején ellenjavallt.

Halott magzat okozta DIC

Ez esetben heparin adás (7E /tskg/óra vagy több) indokolt, ha halott magzat megszülesztése néhány órán belül elkezdhető.

DIC súlyos, nagyobb arteriákat is érintő progressziv thrombosissal, gangraenával, valamint purpura fulminans

Ezekben az esetekben terápiás dózisú heparin (döntően UFH 1,5-2x aPTI megnyúlásig, de esetenként LMWH is; főként ha mód van az anti-Xa mérésére). PC készitmény adása is indokolt, nemcsak veleszületett PC-hiányos betegben. Jó megoldás a szintetikus APC (drotrecogin alfa) adása, a komplex kezelésnek lehet esélye a végtag-mentésben. Valószínűleg az AT adás is kedvező (ha nem PC-hiány áll a háttérben).

Súlyos sepsis DIC-kel

A standard kezelés mellé (24 ug/kg APC) javíthatja a túlélést. A készitmény maga is gyenge antikoaguláns, ezért vérzéssel járó esetben, ill. súlyos thrombocytopenia esetén (az alkalmazási előírás szerint ennek értéke G/l) nem, vagy különleges elővigyázatossággal adható. A készítmény endothel apoptosist megelőző hatása révén evidencia-szinten javitja az ilyen esetek

túlélését (kb. 8%). Heparinnal óvatosan együtt adható, de figyelembe kell venni a monitorozásnál, hogy maga is kisebb aPTI megnyúlást okoz. Az APC gyorsan lebomlik, invaziv beavatkozás előtt 30 perccel elegendő adását felfüggeszteni.
Az AT klinikai tapasztalat alapján ugyancsak hatékony lehet, de tanulmányban nem bizonyult annak, főleg nem heparin nélkül.
A kezelés eredményességet a szöveti perfusio (pulzoxymeter) is jelezheti.

Akut promyelocytás leukaemia
Nagyon súlyos vérzés, akut DIC, nem megfelelő kezelés (pl. előkészítése nélkül, prompt inditott kemoterápia) mellett elvérezhetnek a betegek. Oka a promyelocytákban felhalmozott nagymennyiségü thrombin- és plasmin-szerű anyag. A kemoterápia során bekövetkező gyors sejtszétesés mellett általában fatalis vérzések lépnek fel. A mai kezelés all-trans-retinolsav, hatására a sejtek órák alatt differenciálódnak, lebontják a haemostasist módosító faktoraikat. A DIC további beavatkozás nélkül gyorsan javul, s a kemoterápia ezután gond nélkül és hatékonyan elkezdhető (l. onkohaematologia részt is).
A plasma-apheresis hatékonysága DIC-ben nem bizonyitható, akut DIC-ben, mivel a beavatkozás súlyos vérzést okozhat, alkalmazását kerülni kell.

10.2. Thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) és haemolytikus uraemiás szindróma (HUS)
Kezelés nélkül életveszélyes állapotok, amelyek lényege a kiserekben thrombocyta-dús thrombusoknak a véralvadás általános aktiválódásától független képződése, valamint következményes szervi károsodás, thrombocytopenia, haemolysis. Ha a központi idegrendszeri tünetek dominálnak, TTP-nek (ez esetben az ADAMTS13 hiánya áll), ha az oliguriás veseelégtelenség, HUS-nak nevezzük. Az utóbbinak, amely szemben az előbbivel elsősorban a gyermekek betegsége, ugyancsak két formáját különítjük el, aszerint, hogy hasmenéssel (diarrhoea-val): (D+HUS) vagy anélkül: (D-HUS) jár-e. Felnőttkori HUS hátterében leggyakrabban terhesség, bizonyos gyógyszerek (oralis antikoncipiensek, cyclosporin, tacrolimus, ticlopidin, clopidogrel, mitomycin) szedése, APS (primer vagy SLE-hez társuló), malignus hypertensio, scleroderma áll.
A legújabb, pathogenetikai alapú osztályozás két csoportot különít el.[62] Ismert az etiológiája a) a fertőzéses eredetű (shiga- és verotoxint termelő Escherichia coli O157H7, Shigella dysentriae 1-es típus, Citrobacter valamint neuraminidáz aktivitású Streptococcus pneumoniae) b) a komplement szabályozás (genetikai vagy szerzett) meghibásodása folytán fellépő, c) a von Willebrand fehérjét (vWF) hasító ADAMTS13 genetikai hiánya vagy szerzett zavara (pl. autoantitest vagy gyógyszer indukált, ticlopidin, clopidogrel) miatt kialakuló formának. Ismeretlen kóroktanú a HIV fertőzéshez, malignus betegségekhez, ionizáló sugárzáshoz, terhességhez, egyéb gyógyszerekhez (pl. oralis fogamzásgátlók), szisztémás lupus erythematosuhoz stb. társuló TTP/HUS.
A diagnózist a kórelőzmény, a klinikai tünetek (tudatzavar, láz, sárgaság, veseelégtelenség, purpura) a thrombocytopenia, a fragmentocyták, az emelkedett serum LDH és a thrombocytopenia, nem emelkedett D-dimer szint, mikrocytás haemolysis egyéb okainak kizárása biztosítja.
Kezelés
Kezelésben alapvető az esetleges oki tényező megszüntetése, pl. gyógyszer elhagyása, terhesség befejezése, malignus hypertonia kezelése.
TTP-ben bizonyítottan hatásos a plasma-apheresis (40 ml/tskg), FFP adásával. A kezelést naponta, a thrombocytopenia/haemolysis megszüneséig kell végezni. Ameddig az apheresis feltételei nem biztosítottak 30 ml/tskg adagban friss fagyasztott plasma (FFP) adandó. Corticosteroid (1 mg/tskg, napi kétszerre osztva, a tünetek megszűnte után 1-2 héttel fokozatosan csökkentve), az első adagot az apheresis előtt adva. Esetenként nagy dózisú (200 mg/tskg) prednison plasma terápia hiányában is hatásosnak bizonyult. A thrombocyta szám 100 G/l felé kerülése után ASA vagy dipyridamol adható a relapszus megelőzésére, hatásuk azonban nem bizonyított.
HUS enyhébb eseteiben elegendő lehet a szupportív kezelés (hypokalaemia, folyadék háztartás rendezése). A gyermekkori D+HUS speciális kezelés nélkül is az esetek 90%-ában gyógyul, a súlyosabb esetekben azonban itt is indokolt a plasma-apheresis. Nephrológiai indikációk (hyperhidráció, hyperkalaemia, perzisztáló oligo-anuria stb) alapján sürgősségi dialysis elkezdése szükséges. Antibiotikum, illetve szulfonamidok adása csak Shigella fertőzés esetén hatásos, E.coli O157:H7 infekcióban nem javallt (a verotoxin termelését fokozhatja). HUS esetén a steroid kezelés haszna nem igazolt, sőt malignus hypertoniában, sclerodermában bizonyítottan hátrányos. A megelőzés fontos eszközei: személyi hygiéne, 10 évnél fiatalabb gyermekekben, diarrhoea esetén kerülni kell a fölöslegesen, túlzott óvatosságból adott antibiotikumokat (trimethoprim-sulfamethoxazol vagy beta-lactam kezelést követően egy felmérés szerint a HUS előfordulása 17x-esére nőtt, az antibiotikumokkal nem kezelt csoporthoz viszonyítva).
Terápia rezisztens vagy visszaeső esetekben splenectomia, illetve vincristin (1 mg/m2, maximum 2 mg) adása kísérelhető meg. Fontos szerepe van a szupportív kezelésnek (görcsoldók, vérnyomáscsökkentők, thrombocyta-mentes vörösvérsejt pótlás) is. Amennyiben gátló antitestes TTP igazolható anti-CD20 antitest, nagy dózisú immunglobulin (HIVIG) adása kísérelhető meg, ezek azonban anekdótikus közléseken alapulnak.
Ellenjavallt: thrombocyta koncentrátum, desmopressin (DDAVP), clopidogrel vagy ticlopidin adása.

11. Antithrombotikus (antikoaguláns és/vagy antithrombocyta) kezelés alatti invazív beavatkozás, műtét

A műtétre/invazív (pl. endoszkópos) beavatkozásra kerülő betegek egyre nagyobb hányada részesül valamilyen, többnyire belgyógyászati, kardiológiai indok alapján antikoaguláns és/vagy antithrombocyta kezelésben. A beavatkozás lehet sürgős és elektív.
Az alábbi lehetőségek közül választhatunk:
1. halasztjuk a beavatkozást, közben csökkentjük vagy átmenetileg el is hagyjuk a véralvadásgátló adását.

2. a beavatkozást azonnal el kell végezni, ekkor felfüggesztjük az alvadásgátló hatását (pl. friss fagyasztott plasmával, protaminnal, thrombocyta suspensioval)
3. amennyiben a véralvadásgátló kihagyásának abszolút ellenjavallata van (pl. mechanikai műbillentyű esetén), olyan antikoagulánssal (heparinok) hidaljuk át az időszakor, amelynek hatását gyorsabban és biztosabban tudjuk módosítani, adott esetben felfüggeszteni.

Nagy felmérések alapján egy antikoagulált betegben, az alvadásgátló teljes és hirtelen elhagyásakor (pl. műtét idejére) a végzetes thromboembolia valószínűsége harmincszorosa az antikoagulált beteg hasonló súlyosságú vérzéses szövődményének, hiszen egy nagy műtét önmagában mintegy százszoros thrombosis kockázatot jelent. A tartósan antikoagulált betegekben az antikoaguláns átmeneti csökkentése vagy elhagyása kapcsán fellépő thromboembolia kockázatot a 13. táblázat, az egyes műtétek vérzéses rizikóját a 14. táblázat foglalja össze.[12, 13, 18, 60].

13. táblázat. A perioperatív artériás és vénás thromboembolia kockázati csoportjai, antikoaguláns kezelés alatt álló betegekben, az indikációk alapján

Kockázat	VKA kezelés indoka		
	Mechanikai műbillentyű	*Pitvari fibrilláció	VTE
Nagy	Bármilyen mitrális műbillentyű; régebbi típusú aorta műbillentyű; 6 hónapon belüli stroke vagy TIA	CHADS2 score: 5 – 6; 3 hónapon belüli stroke vagy TIA; Rheumás billentyűhiba	3 hónapon belüli VTE; Súlyos vagy többszörös thrombophilia;
Közepes	Kettős (bileaflet) aorta műbillentyű + AF, vagy megelőző stroke vagy (TIA) vagy hypertensio vagy diabetes vagy szívelégtelenség vagy > 75 év	CHADS2 score: 3-4	3-12 hónappal korábbi VTE Nem súlyos thrombophilia Recidív VTE Aktív malignus folyamat (6 hónapon belül oki vagy palliatív kezelés)
Kis	Kettős (bileaflet) aorta műbillentyű AF vagy egyéb, stroke-ra hajlamosító tényező nélkül	CHADS2 score 0 – 2 (kórelőzményben nincs stroke vagy transitorikus ischaemiás attack)	Egyszeri VTE > 12 hó; egyéb kockázati tényező nélkül

14. táblázat. Fokozott vérzési kockázatú műtétek

Az átlagosnál nagyobb vérzés várható	
A sebészeti szakág szerint	**A beavatkozás/műtét neme szerint**
Kardiológia/érsebészet	coronaria bypass, billentyű protézis, aorta aneurysma műtét, perifériás artériás bypass, minden nagyobb érműtét
Idegsebészet	Koponya- és gerincműtétek
Orthopaedia	Csípő és térd protézis
Onkológiai sebészet	Minden nagy műtét
Plasztikai sebészet	Rekonstrukciós műtétek
Urológia	Hólyag és prostata műtétek
Kis vérzés, halálos vagy súlyos következménnyel	
Idegsebészet	Minden, központi idegrendszert érintő műtét
Fül-orr-gégészet	Belső fül műtétei
Szemészet	Bulbus-megnyitó műtétek
A posztoperatív időszakban időszakban fokozott vérzésveszéllyel járó beavatkozások	
Nephrologia, urologia	Vese-, prostata biopszia
Kardiológia	Pacemaker implantatio *Coronaria stent

* Részletesen ld. a Kardiológiai fejezetben.

Endoszkópos beavatkozások[78].
Az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb gyakorisággal kerül sor endoszkópos beavatkozásokra tartósan antikoagulált betegekben.
Az diagnosztikai céllal végzett endoszkópos beavatkozások vérzési kockázata – megtartott haemostasis és 50 G/l feletti thrombocyta szám esetén általában csekély. Így pl. a gyomor-bél rendszer endoszkópos biopsziái, enteroszkópia során 0,01-0,03 %, endoszkópos sphincterotomia (EST) nélküli endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) és

diagnosztikus endoszkópos ultrahang kapcsán sem több 0,5-0,9 %-nál, ha azonban finomtű biopszia (FNA) is történik már 1,3 %-ban kell vérzéssel számolni.
A terápiás endoszkópos beavatkozások közül az EST nélküli epeút/hasnyálmirigy vezeték stentelés kockázata 1 % alatti, amely EST végzésekor 5,3 % is lehet. A gyomor polypok eltávolításakor 0,8-7,2 %-ban, colonoscopos polypectomia kapcsán pedig 0,3-3,4 %-ban várható klinikailag figyelemreméltó vérzés; nagyobb (2 cm) sessilis, colon ascendens polypok esetén pedig akár 10 % is lehet. Fontos a polypectomia technikája és az is, hogy a beavatkozást követően mennyi idővel indult újra és milyen intenzitással az antikoagulálás, ez utóbbi különösen az ún. kései vérzések kialakulásakor (melyekre egy adott beavatkozás után akár hetekkel is számítani kell) jelentős. Például EST esetén 7-38 %, endoszkópos mucosa resectio (EMR) végzésekor 1-24 % lehet a vérzés, vagyis előfordulása igen tág határok között mozog. Hőabláció 3-6 %, elektrokoaguláció kb. 5 %, jóindulatú megbetegedések indikációjával végzett nyelőcső tágítások esetén 0,5 % alatti a várható vérzési kockázat. Palliatív stent behelyezést követően végzetes kimenetelű vérzést 7,3 %-ban, nyelőcső varixok scleroterápiája során 6 %-ban, percutan endoszkópos gastrostoma (PEG) behelyezésekor pedig 2 %-ban észleltek jelentős vérzést. Mindezek értelmében az endoszkópos beavatkozásokat kis és nagy vérzési kockázatú csoportba sorolhatjuk (15. táblázat).

15. táblázat. Endoszkópos beavatkozások vérzési kockázata

Kis vérzési kockázat	Fokozott vérzési kockázat
oesophago-gastro-duodenoscopia, sigmo-colonoscopia +/- biopszia	Polypectomia (különösen, ha sessilis >2 cm)
ERCP (- EST)	ERCP +EST
epeúti/pancreas stent (-EST)	Endoscopos mucosa-, submucosaresectio, hő-ablatio és koaguláció
endoszkópos ultrahang (-FNA)	Nyelőcső szűkületek endoszkópos tágítása
enteroszkópia	Varixok endoszkópos ellátása (scleroterápia, ligatio)
	Endoszkópos ultrahang +FNA

Antikoagulált betegben tehát minden invazív beavatkozás indikálásánál felmerülő kérdés: mekkora a vérzés kockázata az antithrombotikus terápia mellett végzett beavatkozásnak, ill. mekkora annak a veszélye, hogy elhagyásakor a betegben súlyos thromboemboliás szövődmény lép fel?
A helyes döntés csak valamennyi tényező egyidejű és gondos mérlegelésével, egyedileg hozható meg. Ezek:
– az elvégzendő műtét/beavatkozás indikációja
– az alvadásgátlás szüneteltetése/csökkentése okozta thrombosis veszély

– az esetleges vérzés jellege és következményei
= látható vagy rejtett maradhat
= életfontosságú szervet (pl. központi idegrendszert érintő)
= a vérzéscsillapítás lehetőségei
– a beteg általános állapota (pl. kiindulási vérnyomás, haematokrit, kor, thrombocyta szám)
– az egyidejűleg szedett, haemostasis aktivitással (is) rendelkező gyógyszerek (pl. nem-steroid gyulladásgátlók) stb.
Szükség esetén – a klinikai helyzettől függően – döntésünket ismételten felül lehet és kell vizsgálni, s az egyes szempontokat valamint azok változását a kórtörténetben dokumentálni.
Gasztroenterológiai szempontból fontos annak tudatosítása, hogy a thrombocyta-gátlók (különösen 60 év felett, illetve a kórelőzményben fekélybetegség) fokozott kockázatot (errosio, vérzések) jelentenek. Ugyanakkor ismert az is, hogy a gasztrointesztinális vérzések/fekélybetegség kezelésében és megelőzésében használatos protonpumpa gátlók többsége a clopidogrelhez hasonlóan a máj cytochrom P450 2C19 rendszerén keresztül metabolizálódik, kompetitiven gátolva annak aktiválódását. Ezért, antithrombocyta készítménnyel kezelt betegekben az egyidejű protonpumpa gátló kezelést csak alapos indikációval, szoros, mind a vérzésvesélyre, mind a cardiovascularis szövődmények lehetőségére kiterjedő figyelem és követés mellett szabad alkalmazni.[46]

11.1. Áthidaló (“bridging”) kezelés
Amennyiben alvadásgátlót (thrombocyta-gátlót) szedő betegben elektív invazív beavatkozás szükséges az alábbi helyzetek léphetnek fel (a kockázat mértékét illetően utalunk a 10. táblázatra):
– Kis thromboemboliás kockázat (13. táblázat 3. sor) esetén az antikoaguláns, antithrombocyta kezelés felfüggeszthető.
= VKA kezelés:
• Ha az antikoagulálás indikációja átmeneti és az endoszkópos beavatkozás halasztható, célszerű megvárni az antikoagulálás befejeztét, amelyet követően 10 nappal már bizonyosan nincs hatás.
• Ha az antikoagulálás indikációja tartós vagy az endoszkópos beavatkozást nem lehet halasztani, a VKA (dicumarin, acenocumarin: 4-5 nappal; phenprocumon: kb. 10 nappal) a beavatkozás előtt elhagyandó; az időtartam azonban csak megközelítő, mindig meg kell győződni a beavatkozás napján arról, hogy az INR valóban a biztonságos (d,5) értékre csökkent-e. A beavatkozás napjának estéjén vagy a rákövetkező napon a VKA – LMWH átfedéssel – újraindítandó. Nagy vérzési kockázat esetén az LMWH profilaktikus adagban, esetleg csak 24 h múlva.
=*Thrombocyta gátló kezelés: a beavatkozás előtt 6-8 nappal elhagyandó, a beavatkozást követő napon újraindítandó. Ha a beavatkozás jellege nagy vérzési kockázatú a thrombocyta gátló újrakezdése csak 7 (másodlagos megelőzés), illetve 10-14 nap múlva történjen.
Ha a beavatkozás/műtét jellegénél fogva önmagában perioperatív antikoagulálást tesz szükségessé, az ugyanúgy alkalmazandó, mint tartós antithrombotikus kezelésben nem részesülő betegekben!

* A thrombocyta GPIIbIIIa receptor antagonisták (abciximab, eptifibatid, tirofiban) a sürgősségi ellátás részei, hatástartamuk 4-24 óra. Alkalmazásuk alatt általában nem kerül elektív endoszkópos beavatkozásra sor.

– Közepes thromboemboliás kockázat (13. táblázat 2. sor): az antikoaguláns kezelés intenzitása csökkenthető, az antithrombocyta kezelés felfüggeszthető.

= VKA kezelés:

• VKA dózisának csökkentése 4-5 (phenprocumon esetén 10) nappal a beavatkozás előtt, INR meghatározás a beavatkozás előtti napon sz.e. annak reggelén (d,5-1,7 nincs fokozott vérzésveszély). A beavatkozás után néhány órával (pl. este) az eredeti adag visszaadandó, néhány napos szoros INR kontroll mellett. Elsősorban kis vérzési veszély, jól észlelhető és csillapítható vérzések esetén ajánlható.

• VKA felfüggesztése 4-5 (phenprocumon esetén 10) nappal a beavatkozás előtt. Esetenként ettől hosszabb idő is szükséges lehet, pl. idősebb betegekben, magasabb kiindulási INR esetén. Éppen ezért javasolt a műtét előtti napon INR meghatározás, szükség szerint 1 (esetleg 2) mg per os K-vitamin adásával, ez esetben természetesen ugyanaz nap délután is indokolt egy újabb meghatározás. A kihagyást követő naptól LMWH adása, profilaktikus adagban. A beavatkozás előtt az utolsó injekciót 12 órával kell megadni, a beavatkozás utáni elsőt 4-6 órával (fél dózis) vagy 12 órával (teljes dózis). Nagyobb vérzésveszély, rejtett vagy lokálisan nehezebben csillapítható vérzések esetén ajánlott.

= Thrombocyta gátló kezelés:

• Kis vérzési kockázat esetén nem szükséges felfüggeszteni. Percutan vascularis műtét, beavatkozás sem képezi a thrombocytagátló kezelés felfüggesztésének indikációját!

• Nagyobb vérzési kockázattal járó beavatkozások előtt 7-10 nappal ki kell hagyni az ASA vagy clopidogrel kezelést. A dipyridamol ASA-val együttes kiszerelésben van, ezért ez utóbbira vonatkozóan kell eljárni. Ugyanez vonatkozik az antithrombocyta hatású nem-steroid gyulladásgátlókra is.

• LMWH profilaxis a műtéti kockázatnak megfelelően szükséges.

– Nagy thromboemboliás kockázat (13. táblázat 1. sor): az antikoaguláns és/vagy a thrombocyta-gátló kezelés felfüggesztése vagy jelentősebb csökkentése révén fellépő kockázat meghaladja az esetleges vérzés által okozott veszélyt

= VKA kezelés:

• Terápiás szintű antikoagulálás szükséges.

• A műtét/beavatkozás előtti reggel kapja utolsó LMWH adagját a beteg. Amennyiben napi kétszeri alkalmazásra volt a napi adag elosztva, ez a reggeli adagot jelenti, ha napi egyszer kapta a teljes dózist, annak a felét.

• A műtétet követően – egyéni mérlegelés alapján – 6 (a terápiás adag felével) vagy 12 órával (teljes adaggal) indítható az LMWH. Figyelembe veendők az egyes készítmények alkalmazási előiratai!

= Thrombocyta gátlót kezelés (nagy cardiovascularis kockázatú betegekben):

• Coronaria stent implantációt követően végzett nem cardialis műtétek során a clopidogrel/ticlopidin és az aszpirin kezelés felfüggesztése stent thrombosissal fenyeget. Ezért, már a beteg kezelésének megtervezésekor figyeljünk arra, hogy percutan coronaria stent implantációt követően lehetőleg kerüljük az olyan beavatkozást, ahol a kombinált thrombocytagátló kezelést (clopidogrel/ticlopidin + ASA) meg kell szakítani. Ha ilyen műtét van kilátásban, végezzük el a coronaria revascularisatiót/angioplasticát stent implantációja nélkül. Ha mégis sebészeti beavatkozásra szükség van, coronaria fém stent (bare metal stent) esetén 6 héten belül, gyógyszerkibocsátó (drug eluting) stent esetén a beültetést követő 12 hónapon belül az aszpirin és clopidogrel kezelés a preoperatív és a perioperativ időszakban is folytatandó (1C). Abszolút műtéti indikáció esetén azonban ekkor is helye van az előny és kockázat egyedi mérlegelésének a jelentős vérzésveszély miatt. Feltétlenül ajánlott ilyen esetekben a sebész és a kardiológus konzultációja, a döntést megelőzően! A kettős thrombocytagátlás UFH-val, vagy LMWH-val történő helyettesítése az említett időszakban nem képes megakadályozni a stent thrombosist (2C). Fent említett időhatárokon kívüli esetben a clopidogrel/ticlopidin 5 napig szüneteltethető elektív műtétek előtt.

– Koszorúér artéria bypass graft (CABG) esetén is lehetőleg folytatandó az aszpirin, ha mégis fel kell függeszteni, 6 óra múlva, de legkésőbb két napon belül újraindítandó. A clopidogrel adását 5-10 nappal a CABG előtt abba kell hagyni.

– Ha percutan coronaria intervenció (PCI) előtt kényszerülünk a clopidogrel elhagyására, a beavatkozást követően 600 mg telítő adaggal kell újraindítani.

– Kombinált (antikoaguláns + antithrombocyta) terápián levő betegben célszerű a thrombocyta gátlót a fentiek értelmében 7-10 nappal korábban elhagyni, a VKA-t 5 nappal, s az LMWH prophylaxist a rákövetkező napon kezdeni.

Nagy thromboemboliás kockázat és egyidejű nagy vérzési kockázat esetén

– VKA –ról a beteget mindig terápiás dózisú LMWH-ra kell átállítani (a beavatkozás előtt 4-5 nappal; phenprocoumon esetén 10 nappal).

– Amennyiben napi 2x kapja az LMWH-t az utolsó teljes adagot a műtét/beavatkozás előtt 8-12 órával kapja meg, az ismételt adagot pedig azt követően 4-8 órával (féladag), különösen nagy vérzési kockázat meglétekor a műtétet követő nap reggel (@ 24 h a műtéttől számítva).

Akut műtét, beavatkozás

– A VKA hatását PCC, hianyaban FFP adásával függeszthetjük fel. LMWH profilaxis a műtéti kockázatnak megfelelően szükséges.

– Thrombocyta gátló (clopidogrel/ticlopidin és ASA kezelt) betegnél fellépő vérzést gondos vérzéscsillapítással és thrombocyta-koncentrátum transzfúziójával kezeljünk. Clopidogrellel kezelt betegeken végzett szívműtétek tapasztalata alapján a clopidogrel a perioperatív vérzést fokozta, de a halálozást nem befolyásolta. GPIIbIIIa hatástartama alatt végzett akut ellátás során (vagyis a néhány órás, maximum egy napos várakozási idő sem engedhető meg) a vérzés desmopresszinnel vagy thrombocyta szuszpenzióval esetleg rFVIIa adásával szüntethető meg.

16. táblázat A perioperatív időszakban alkalmazott antikoagulánsok adagolása és hatásuk ellenőrzése

Készítmény	Adag	Labor kontroll, cél-érték
UFH sc	2-3 x 5000 NE/nap	Nem szükséges
LMWH sc		Nem szükséges, de lehet, ill. esetenként kell (cél anti-Xa aktivitás: 0,3-0,5; négy órával az inj. beadását követően)
Enoxaparin	1x20 mg (mérsékelt kockázatnál, a műtét előtt két órával kezdve) 1x40 mg/nap (nagy kockázatnál, a műtét előtt 12 órával kezdve)	
Dalteparin	1x2500 NE (mérsékelt kockázatnál, a műtét előtt 1-2 órával kezdve) 1x5000 NE/nap (nagy kockázat, a műtét előtt 12 órával kezdve)	
Nadroparin	1x2850 NE (1x0,3 ml)/nap (közepes kockázatnál a műtét előtt 2-4 órával kezdve) 1x38 NE/kg 12 h műtét előtt, majd 12 h műtét után, 3 napig, azt követően 1x57 NE/kg/nap (magas kockázatnál a mútét előtt 12 órával kezdve)	
Bemiparin sc	1x 2500 NE (csak általános sebészetben), 1x 3500 NE (csak ortopédiai sebészetben) 2 h műtét előtt, vagy 6 h műtét után kezdve.	
Parnaparin sc	1x3200 NE (1x0,3 ml), 2 órával a műtét előtt, majd napi 1x. Fokozott kockázat esetén 1x4250 NE (1x0,4 ml).	
Fondaparinux sc.	2,5 mg posztop. 6 h, (nagy ortopéd- vagy hasi sebészetben)	Az LMWH-knál alkalmazott módszerrel mért anti-Xa aktivitás meghatározással nem lehetséges
Dabigatrán etexilát po.	110 mg posztop. 1-4 órán belül kezdve, majd 220 mg/nap (csak csípő- és térdprotézis műtét).	Nem szükséges
Rivaroxaban po.	10 mg/nap posztop 6–10 órával a műtét után kezdve (csak csípő- és térdprotézis műtét).	Nem szükséges

ia: intraarterialis, iv: intravénás, sc: subcutan, po: per os

Profilaxisra elsősorban LMWH választunk, szemben az UFH-val. Az LMWH-k magasabb ára a rövidebb hospitalizációs idő, az öninjekciózás lehetősége révén rendszerint megtérül, nem beszélve a beteg helyzetének és az egészségügyi személyzet munkájának könnyítéséről.

11.2. Fogászati és szájsebészeti invazív beavatkozások antithrombotikus kezelés alatt

Antithrombotikus kezelés alatt álló betegekben, hasonlóan az egyéb invazív beavatkozásokhoz a fogorvos, illetve szájsebész célja is az, hogy a beavatkozás kapcsán kialakuló vérzés vagy utóvérzés minél kisebb és ellenőrizhetőbb legyen, anélkül, hogy az alvadásgátló kezelést indikáló alapbetegség okozta thromboemboliás veszély ne, vagy csak kismértékben növekedjen. Az antikoaguláns szerek ellenőrizetlen és hirtelen felfüggesztése, amellett, hogy a vérzésveszély megszűnése sem biztos, könnyen hyperkoagulabilitásba mehet át.[1]

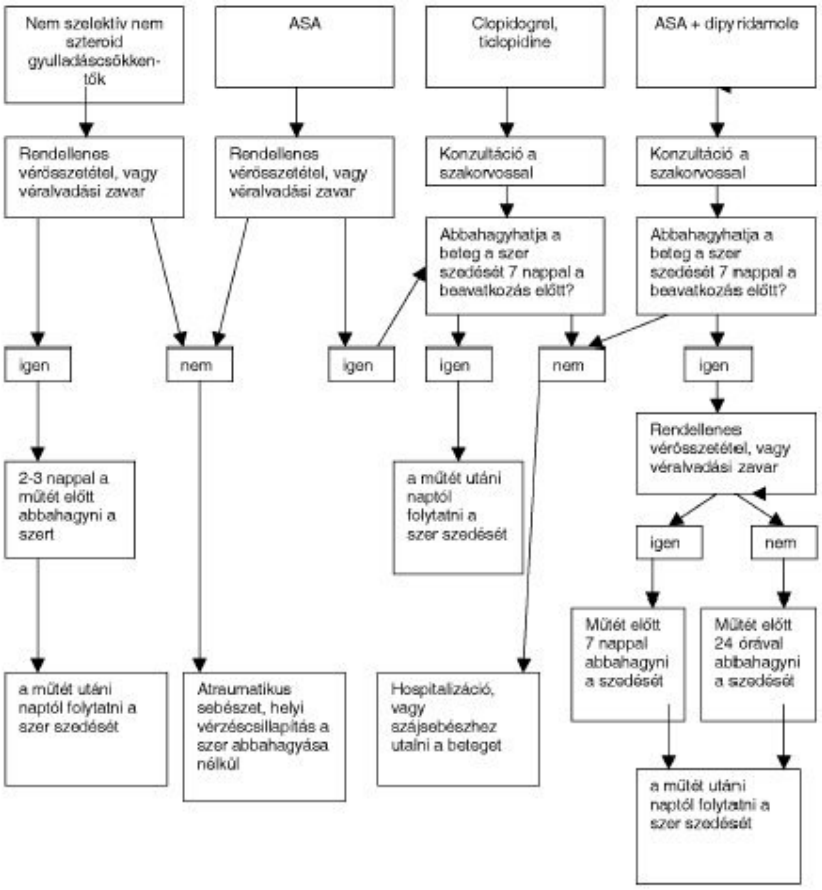
Elektív ellátás

Antikoaguláns kezelés alatti ellátás[3, 11, 35, 66, 67,75]

Az antithrombotikus kezelés által okozott szerzett vérzékeny állapotot az invazív beavatkozással (extrakció, injekció stb.) járó stomatológiai ellátás során kell figyelembe venni. Bármilyen stomatologiai kezelés megkezdése előtt az ellátást végzőnek tájékozódnia kell az esetleges antithrombotikus (antikoaguláns és/vagy antithrombocyta) kezelés tényéről, és amennyiben invazív ellátás válik szükségessé az aktuális jellemző laborértékekről (INR, thrombocyta szám). Antithrombotikus kezelésben részesülő betegek ellátása csak vérzékeny betegek ellátásában jártas intézményben történjék és lehetőség szerint elektíven történjék.

Oralis antikoaguláns kezelés során kisebb beavatkozások, megfelelő helyi vérzéscsillapítás alkalmazásával általában elvégezhetők terápiás tartományban (2-3) levő INR mellett.

Amennyiben a beavatkozás jellege (pl. több napos, ismételt kezelés, nagyobb és/vagy nehezebben csillapítható vérzés veszélye) indokolja a beteget áthidaló LMWH-ra állítani az eredeti antikoaguláns indikációnak megfelelő terápiás, ill. profilaktikus adagban. Ekkor haemostaseologiai konzilium elengedhetetlen.
Klinikailag enyhe vérzés esetén oralis K-vitamin adható; a hatás kialakulása azonban 6-24 óra, ezért sürgős esetben friss fagyasztott plazma (FFP) adása szükséges. A kellő hatás lemérése az INR meghatározásával történhet.
Antithrombocyta kezelés alatti ellátás[17]
ASA: kis dózisú (100 mg/nap) mellett általában – irodalmi ajánlások alapján – elvégezhető a beavatkozás. Clopidogrel, ill. ASA + clopidogrel vagy ASA + dipyridamol együttes adása jelentős vézésveszéllyel jár, ami a hagyományos vérzéscsillapító szerekkel nehezen csillapítható, ezért a beavatkozás előtt 5-7 nappal, ha nincs ellenjavallata, adásuk felfüggesztendő. Fontos tudni, hogy ez esetben viszont a stent thrombosis kockázata ekkor jelentősen megnő, amit LMWH adásával sem lehet ellensúlyozni, a döntés tehát kardiológiai/érsebész konziliummal együtt hozható meg. A kezelés az utolsó invazív beavatkozás másnapján újraindítható.
A Fog- és Szájbetegségek Szakmai Kollégiuma antithrombocyta kezelésben részesülő betegek invazív szájsebészeti ellátása során az alábbi protokollt ajánlja:



Sürgősségi ellátás
Antithrombotikus kezelés alatt végzett sürgősségi invazív stomatológiai ellátás
Amennyiben az ellátás halaszthatatlan a gondos lokális vérzécsillapítás, lehető leginkább atraumatikus ellátáson túlmenően biztosítani kell a beteg legalább 24 órás megfigyelését (hospitalizációját). Vérzés esetén – a vérzés mértékétől függően – várakozás, lokális vérzécsillapítás, oralis K-vitamin vagy az adott szer antidotuma (pl. friss fagyasztott plasma, thrombocyta suspensio), sz.e. vérpótlás választandó. Gyors hatás eléréséhez életveszélyes vérzés esetén rFVIIa, ill. PCC is adható. Az antikoaguláns kezelés felfüggesztésének, ill. ellensúlyozásának mértékénél mindig figyelembe veendő az eredeti indikáció és kötelező a megfelelő szakemberrel történő konzultáció.

12. Perifériás érbetegség (PAD)

[34] Ld. Érsebészet fejezetet is!

12.1. Krónikus PAD
Igazolt PAD betegekben a cardialis és/vagy a cerebrovascularis tünetek meglététől vagy annak hiányától függetlenül folyamatos antithrombocyta (100 mg ASA) kezelés javasolt (1A), már az esetleges érműtét, ballon angioplasztika, stent behelyezése előtt is. ASA-intolerancia, hyperuricaemia vagy nonreszponzió esetén elsősorban clopidogrel (75 mg/nap) adandó (1B). Antikoaguláns (1A) nem ajánlott, prostaglandin adása esetenként szóba jöhet.

12.2. Akut perifériás elzáródás
Artériás thrombosis vagy embolia diagnosztizálása esetén, ill. embolectomiát követően azonnal heparin (1C) indítandó, majd bizonyított embolia forrás esetén oralis antikoaguláns kezeléssel (INR: 2-3) folytatandó (2C)
Ha az elzáródás î nap és embolectomia nem végezhető, intraartériás (2B) vagy szisztémás thrombolytikus kezelés javallt, oralis antikoaguláns (INR: 2-3) + 100 mg ASA kezeléssel folytatva.
Ismételt thrombosis felléptekor helyreállító érműtét szükséges, amelyet megelőzően iv UFH kezelés indítandó.
Nagyér rekonstrukciós műtéteket UFH védelemben kell végezni, melyet az erek leszorítása előtt el kell kezdeni (1A). Az inguinalis szakasz alatti artériás rekonstrukciós műtétet megelőzően ASA (100 mg) indítandó, ill. folytatandó. Általánosságban alsó végtagi renkonstrukciós műtétet követően nem javasolt a dextran, a heparin vagy a tartós oralis antikoaguláns kezelés (1B).
Érprotézis (graft) elzáródás megelőzésére (mind autogén véna, mind műér bypass esetén) antithrombocyta (ASA: 100 mg, a műtét előtt kezdve) megelőzés javasolt (1A), de esetenként – a bypass elzáródás, végtag elvesztés nagyfokú veszélyekor – az ASA kezelés antikoagulálással egészítendő ki (2B).
Carotis endarterectomiá- t követően (a beavatkozás előtt kezdve) tartós ASA (100 mg) kezelés szükséges (1A). Tünetmentes, műtétre nem kerülő, de szignifikáns a. carotis szűkület esetén is indokolt (1C) és elegendő (1B) az ASA (100 mg) monoterápia.
Perifériás cardiogen artériás embólia esetén lehetőség szerint embolectomia, thrombectomia végzendő, majd tartós antikoagulálás (heparin, ill. kumarinkezelés: INR 2-3) szükséges.

13. Antikoaguláns profilaxis és kezelés csecsemő- és gyermekgyógyászatban

Mélyvénás thrombosis és thromboembóliás megbetegedés csecsemő- és gyermekkorban viszonylag ritkán fordul elő. A thromboemboliás megbetegedések előfordulására jellemző életkor szerinti megoszlás három halmozódást mutat: leggyakoribb az újszülöttkorban, majd a kisded- (3-5 év) és a serdülőkorban (12-16 év) lesz ismét gyakoribb.
Előfordulása újszülöttkorban: 5-10/100 000 születés (az első hazai felmérés szerint). A későbbi életkorban erre vonatkozó hazai adatok nem állnak rendelkezésünkre.

13.1. A thromboemboliák kockázati tényezői csecsemőkben és gyermekekben
Veleszületett okok: a veleszületett kockázati tényezők a felnőttkorival megegyeznek, életkori sajátosság, hogy az endogén inhibitorok hiányai általában a serdülőkorban jelentkeznek. Kivétel a homozygota PC és/vagy PS hiány által okozott purpura fulminans.
Szerzett okok: leggyakrabban lupus antikoaguláns /antiphophospolipid, ill. nephrosis szindróma, különféle tumorok állhatnak a háttében, valamint akut lymphoid leukaemia L-asparaginase kezelése. A szerzett okok közt is észlelhető életkori jellegzetesség: újszölöttkorban pl. a betegen kívüli, anyai okok (pl. toxaemia, HELLP szindróma, diabetes, autoimmun megbetegedés) lehet jelen, saját okból koraszülöttség, tartós intravascularis katéter alkalmazása, hypoxia, acidosis, infectio (pl. mastoiditis, meningitis), polyglobulia, hyperviscositás, hypovolaemia, hypotonia lehetnek a VTE hátterében. Serdülőkorban a gyakori sérülések, erős fizikai megterhelés, az orális fogamzásgátlók játszhatnak szerepet.

13.2. Az antikoaguláns kezelés újszülött- és gyermekkori sajátosságai
A felnőtt népességgel egybevetve, gyermekekben a VTE előfordulása ugyan ritkább, de lefolyása többnyire sokkal súlyosabb. A thrombosisok jelentős részében centrális vénás katéter (CVL), ill. súlyos szerzett (malignus alapbetegség, műtét, szisztémás lupus erythematosus stb.) áll a háttérben. A gyermekek kezelését, megelőzését illetően sokkal kevesebb bizonyíték alapú eredményre támaszkodhatunk, mint a felnőttek esetén, a gyógyszereket és adagolásukat számos speciális, pediátriai tényező befolyásolja, pl. eltérő farmakodinámia, és –kinetika.

Újszülöttek
VTE megelőzése és kezelése
Amennyiben centralis vena (CVL) vagy köldök vena katéterhez (UVC) társul a thrombosis, a katétert csak 3-5 napi antikoagulálást követően célszerű eltávolítani (2C). Általános kezelés mellett szoros radiológiai követés vagy azonnali antikoagulálás (2C) javasolt, amennyiben azonban a thrombosis progrediál, mindenképpen szükséges az antikoagulálás (1B).
Készítmények, adagok:
1. LMWH (2x naponta, cél anti Xa: 0,5-1,0 E/ml)
2. UFH folyamatos infuzióban 3-5 napig, aPTI 1,5-2,5 vagy anti Xa: 0,35-0,7 E/ml), azt követően LMWH-ra váltás.
A kezelés időtartama mindkét esetben 6-12 hét (2C). Ha ezen időszakot követően is szükség van a katéterre, profilaktikus adagú LMWH továbbadása szükséges (2C). Thrombolysis csak életmentő jelleggel jön szóba (1B), a választandó készítmény t-PA, az elegendő plasminogen szint, szükség esetén, friss fagyasztott plasma (FFP) egyidejű biztosításával (2C).
Homozygota PC hiány okozta tünetek esetén. FFP (10-20 ml/tskg) naponta 2x vagy PC –koncentrátum (20-60 E/tskg) adandó a tünetek megszűntéig (2C). Ezt követően tartós antikoagulálás (2C) szükséges (VKA vagy LMWH), vagy PC pótlás (1B) vagy májátültetés (2C).
Agyi sinusok trombosisa esetén, ha nincs jelentős intracranialis vérzés antikoagulálás javasolt (UFH vagy LMWH, folytatva LMWH-val vagy VKA-val 6-12 hétig (2C).
Transitorikus ischaemiás attack (TIA). Amennyiben nincs cardiogen embolia forrás, az első epizódot követően nem szükséges antthrombotikus kezelés (1B). A tünetek ismétlődésekor viszont vagy antikoaguláns vagy ASA kezelés indítandó (2C).
Artériás thrombosisok.

Spontán artériás thrombosis
Haemodialysis esetén UFH vagy LMWH antikoagulálás (2C) indokolt.
Köldök artéria katéter. Újszülöttek köldök artéria katéter (UAC) thrombosisa esetén a katéter eltávolítandó (1B) és legalább 10 napig antikoaguláns kezelés (UFH vagy LMWH) indítandó (2C). Amennyiben a thrombosis életet veszélyeztet thrombolysis, ellenjavallata esetén sebészi thromboectomia (2C) választandó. Az UAC inkább felső, mint alsó helyzetbe teendő (2B).

Gyermekek
VTE megelőzés és kezelés
VTE esetén antikoaguláns kezelés indítandó (LMWH vagy UFH), 5-10 napig (1B), amennyiben a további antikoagulálás oralis készítménnyel folytatandó, azt az első napon el kell indítani. A heparin készítmény akkor hagyható el, ha az INR két egymást követő napon eléri a terápiás tartomány alsó határát (2), hasonlóan a felnőttekéhez (1B). Amennyiben tartós heparin kezelés szükséges, LMWH választandó az UFH-val szemben (2C).
Idiopathiás VTE esetén a kezelés legalább 6 hónapig, ill. a kockázati tényező fennálltáig folytatandó (2C). Ha az átmeneti thrombophiliás tényező megszűnt, legalább 3 hónapos antikoagulálás szükséges (2C). Ismételt, ismeretlen eredetű VTE esetén a másodlagos megelőzés határozatlan ideig (1A) alkalmazandó. Tartós kezelésre elsősorban VKA választandó, de esetenként LMWH is adható.
Tartós CVL thrombosisa esetén 3 hónapig terápiás, majd profilaktikus dózisú antikoagulálás indokolt, ha emellett ismételt thrombosis lép fel és a kanül nem tvolítható el, vissza kell térni a terápiás adagú antikoagulálásra (2C). Önmagában a CVL nem indokolja az antikoaguláns profilaxist (1B). Amennyiben a CVL elzáródott, rt-PA vagy urokinase lokális alkalmazásával (elégtelenség esetén félóra múlva megismételve) megkísérelhető a megnyitása (2C).
Thrombolysis rutinszerűen nem alkalmazandó (2C), amennyiben igen, egyidejű plasminogen hiány esetén annak pótlásáról (FFP) gondoskodni kell (2C). Alkalmazása indokolt pl. alsó végtagi, magasra terjedő, mindkét vena renalist elérő thrombosis esetén, t-PA választandó, melyet, az egyidejű, változó mértékű veseelégtelenség miatt lehetőleg UFH-nal kell folytatni (2C).
Életveszélyes VTE esetén thromboectomia kísérelendő meg, amelyet antikoaguláns kezeléssel kell folytatni (2C).
Vena cava filter. Az antikoaguláns kezelés ellenjavallata, 10 kg-nál súlyosabb gyermek magasra terjedő alsó végtagi thrombosis esetén jön szóba időleges filter behelyezése, amelyet, ha a kosár thrombosis mentes és a kockázat megszűnt, haladéktalanul el kell távolítani (2C). Az antikoaguláns kezelés ellenjavallatának megszűnte után a szokásos alvadásgátló kezelést el kell indítani (1B).
Tumor és VTE. Az általános elvek szerint, minimum három hónapig, ill. a kiváltó tényező fennálltáig, egyedi kockázatbecslés alapján kell folytatni a kezelést (2C). Önmagában a daganat és/vagy a CVL nem indikálja az alvadásgátló profilaxist (2C).
Kawasaki betegség. Akut szakban nagy – gyulladáscsökkentő – dózisú ASA (80-100 mg/tskg/nap, 14 napig. A tünetek felléptétől számított 10 napon belül, egyszeri 2 g/tskg adagban HIVIG is adandó (1A). Krónikus szakban kis – antithrombocyta – dózisú ASA (1-5 mg/tskg/nap 6 hétig). Más, nem-steroid gyulladásgátlók egyidejű használata nem szükséges (2C).
Nagyméretű coronaria aneurysmák kifejlődése esetén a kis dózisú ASA profilaxis kiegészítendő VKA (INR: 2-3) kezelésel is.
Agyi sinusok thrombosisa esetén, ha nincs jelentős koponyaűri vérzés UFH vagy LMWH antikoagulálás indítandó, majd legalább 3 hónapig LMWH-val vagy VKA-val folytatandó (1B). Amennyiben azt követően a javulás nem kielégítő, az antikoagulálás folytatandó 6 hónapig (2C). Ha az intracranialis vérzés jelentős, 5-7 napig radiológiai követés javasolt, a thrombosis továbbterjedésekor azonban antikoaguláns kezelés indítandó (2C). Ha a kockázati tényezők fennállta (pl. l-asparaginase kezelés, nephrosis szindróma) miatt a thrombosis ismétlődése várható, a kockázat idejére antikoaguláns profilaxisban kell a beteget részesíteni (2C). Súlyos tünetekkel járó sinus thrombosis esetén, ha az antikoaguláns kezelés nem elégséges, thrombolysis vagy sebészi thromboectomia jöhet szóba (2C).
Agyi artériás ischaemiás attack (TIA). Amennyiben a dissectio és az emboliás eredet kizárható antikoaguláns vagy antithrombocyta (ASA: 1-5 mg/tskg) kezelés indítandó (1B) és legalább 2 évig folytatandó (2B). Ér-dissectio vagy embolia forrás igazolódásakor antikoagulálás szükséges, legalább 6 hétig radiológiai követéssel (2C). Általában nem javasolt a thrombolysis (1B). Amennyiben ASA kezelés mellett ismétlődik a TIA az aszpirin clopidogrel vagy antikoaguláns kezelésre cserélendő (2C).

– Oralis antikoaguláns kezelés alatt lehet szoptatni, de hetente 2x2 mg K vitamin adása javasolt a csecsemőnek.
– Tartós vénás katéter alkalmazása esetén 1 NE/ml UFH infúziós oldat adása javasolt; a bevitelre kerülő térfogatot pediátriai szempontok, illetve alapbetegség határozza meg.
– Újszülött- fiatal csecsemőkorban lezajlott thromboembólia után, másodlagos prodilaxis céljára első helyen LMWH/UFH javasolt (2C).
– KoraszülIött-, újszülött- és fiatal csecsemőkorban is adhatók a kis molekulatömegű heparinok.
– Az antikoaguláns kezelés időtartama: különböző aetiologiájú gyermekkori thromboemboliás esetekben: a kezelést addig folytatjuk, amíg az alapbetegségben fennáló kockázat és annak következményei nagyobbak, mint a kezelés valószínűsíthető szövődményei.

LMWH kezelés
Összefoglalva ld. a 17. táblázatban.
17. táblázat LMWH kezelés és prophylaxis gyermekekben

Dózisok	Életkor < 12 hónap	Életkor 12 hó -18 év
Terápiás dózis	170 anti Xa NE/kg 12 óránként	110 anti Xa NE/kg/ 12 óránként

Profilaktikus dózis	75 anti Xa NE/kg 12 óránként	55 anti Xa NE/kg 12 óránként

A terápiás anti-Xa cél-érték, 4 órával az LMWH injekció beadását követően 0,5-1,0 E/ml (1C).

UFH kezelés
Koraszülöttek hét 25 IE/kg bolus telités és 15 IE/kg/h fenntartó adagolás. 28-36 hét közötti koraszülött 50 NE/kg bolus telítő és 20 IE/kg/h fenntartó, míg érett újszülött esetén 100 IE/kg bolus telítő és 25 IE/kg/h fenntartó kezelés szükséges. Heparin hatástalanság esetén célszerű antithrombin defektusra gondolni. Monitorozás, mint a felnőtteknél. (1C)

Oralis antikoaguláns kezelés
A gyógyszer adását a heparin kezelés 1-2. napján -már bizonyított heparin hatás mellett -lehet elkezdeni 0,05 -0,1 mg/kg dózissal. Elérendő céltartomány: INR 2,0 -3,0. (1C)
Szisztémás thrombolysis
Nem elsőnek választandó módszer! A készitmények közötti javasolt sorrend csecsemő- és gyermekkorban:
1. szöveti plasminogén aktivátor, 2. urokináz, 3. streptokináz. Alkalmazásuk előtt szakértői konzultáció javasolt.
Thrombectomia
Súlyos következményekkel (anuria, gangraena, stb.) járó teljes elzáródás esetén – 6 napon belül -az elzárt ér mütéti feltárásával thrombectomia javasolt (2C).

13.3. Az egyes gyermekgyógyászati szakterületek sajátosságai
Neurológia
Az első 72 órában antikoaguláns kezelést nem alkalmazunk. A legfontosabb, hogy CT segítségével eldöntsük ischaemiás vagy vérzéses stroke-ról van-e szó. Stroke-ban rutinszerű antikoagulans kezelés nem ajánlott. Az ún. haemorrhagiás transformatio általában az első hét végén szokott előfordulni és főleg emboliás eredetű, corticalis lokalizációjú nagy infarctusban. Bizonyos körülmények között (halmozódó TIA-k, progrediáló stroke esetén, igazolt embolia forrás meglétekor) az antikoagulans kezelés azonban már az ischaemia akut szakában is mérlegelhető.
Kardiológia
– Beavatkozások (szívkatéterezés, műtét) minden esetben szakintézményben történjen. Hazabocsátás: kezelési tanáccsal ellátva. az esetleges tartós antikoaguláns kezelés az ellátó intézettel végzett konzultáció alapján történjen.
– Vénás beavatkozás esetén thrombosis profilaxis nem szükséges.
– Artériás beavatkozás esetén:
= Diagnosztikus céllal végzett punkció után: 50 NE heparin i.v.
= Intervenciós beavatkozáskor: 100 NE/kg UFH bolusban iv, folytatva 10 kg-os betegnél: 10-25 NE/óra UFH infúzió 24 óráig, d kg-os beteg fenntartó UFH kezelést nem kap. A heparintól függetlenül nyomókötés, és 5-10 ml/kg hydroxyethyl keményitő (HES) egyszeri dózisban.
– Centrális kanül: heparinos átmosás.
– Mechanikai műbillentyű. Tartós (egész életen át) oralis antikoagulálás, heparin védelemben indítva. Dózis: 0,1 mg/kg. Cél INR: aorta billentyű esetén: 2,0-2,5, mitrális billentyűnél: 2,5-3,5. (1B)
– A veleszületett vagy szerzett kardiológiai betegségekhez társuló thrombosis rizikó többnyire egyéni mérlegelést, szakkonzíliumot igényel.
– Kawasaki betegség: akut szakban i.v. gammaglobulin, ill. salicylát. Aneurysma esetén tartós orális alvadásgátlás (2C).
– Fontane típusú mütét: heparin, majd tartós oralis antikoagulálás (2C).
– Pitvari fibrilláció, pitvarlebegés gyermekkorban ritka, hemodinamikai szempontból is eltér a felnőttkoritól, önmagában nem jelentik az antikoaguláns kezelés indikációját.

13.4. Gyermeksebészeti thromboprofilaxis és kezelés
Tartós immobilizációval járó gyermeksebészeti műtétek vagy traumák esetén javasolt a thrombosis profilaxis, a thrombophilia kombinált, illetve önmagában is súlyosnak számító genetikai rizikóval járó eseteiben.
Szívsebészeti beavatkozások: Blalock-Taussig shunt esetén a műtét alatti, Norwood eljárás során közvetlenül a műtét után alkalmazott UFH védelmet követően vagy nem adunk további antithrombotikus profilaxist vagy ASA (1-5 mg/tskg/nap) kezelést folytatunk. Posztoperatív antikoaguláns profilaxis nem szükséges (2C). Kétoldali cavopulmonalis shunt-öt követően posztoperatív UFH adandó (2C). Fontan műtét esetén ASA nagy terápiás dózisú antikoagulálás folytatandó (1B). Ennek pontos ideje és intenzitása nem egyértelműen meghatározott. Endovascularis stent behelyezésekor perioperatív UFH profilaxis javasolt (2C). Cardiomyopathia miatti szívátültetésre várók, ill. primer pulmonalis hypertensioban szenvedők VKA profilaxisa szükséges (2C). Biológiai és mechanikai műbillentyúvel élők esetén a felnőtt ajánlások követendők.
Kamrai asszisztált eszköz (VAD) behelyezését követően, ha nincs vérzés, 8-48 órával az implantatiót követően UFH és antithrombocyta profilaxis (72 órán belül) indítandó (2C). Az állapot stanilizálódását követően a betegek átállítandók LMWH-ra (2C).
Szívkatéterezés során iv UFH profilaxis alkalmazandó (1A), amely 100-150 E bolusban indítandó (1B); az eljárás elhúzódása esetén további adagok lehetnek szükségesek (2B). ASA erre a célra nem alkalmas (1B).
Artériás thrombosis

A. femoralis thrombosis felléptekor terápiás dózisú UFH (1B) adandó, ha nincs szükség invazív beavatkozásra LMWH-ra kell átállni (1B). A kezelést legalább 5-7 napig kell folytatni. Amennyiben kritikus ischaemia vagy a thrombus felfelé terjedése következik be, thrombolysis (1B), ellenjavallata esetén sebészi embolectomia (2C) szükséges.
Periériás artériás katéterek fenntartását 5 E/ml UFH 1 ml/h áramoltatásával kell biztosítani (1A). A katéter thrombotikus szövődménye esetén azonnal eltávolítandó (1B) és thrombolysissel, thromboectomiával vagy anélkül UFH kezelés indítandó (2C).
Köldök artéria katéter (UAC) fenntartására kis dózisú UFH (0,25 – 1,0 ml) tartós infúzióban adása javallt (2A).

13.4.1. Oralis antikoaguláns kezelés mellett tervezett műtét
Orális antikoagulánst tartósan szedők perioperatív kezelése (elektív műtét eseteiben) a tennivalót a beavatkozás (műtét) nagysága és a vérzés-, illetve a thrombosis-hajlam mértéke határozza meg.
Irányelv:[42] a műtét napja (0. nap) előtt négy nappal (-4. nap) a kumarint elhagyva és adását a műtét után mielőbb (0. vagy +1. nap) folytatva az INR érték a -2 és a + 2, és a közti napokon várhatóan 1,5, vagy annál kisebb lesz. Ilyenkor van (vagy lehet) szükség védelemre. (Ha az INR 3,0-nál nagyobb korábban /érdemes a -7. napon vizsgálni / a szert már korábban el kell hagyni.)
A műtétek nagysága szerint
Kis műtét elvégezhető, s ha nincs nagy thrombosis-kockázat, pre-és posztoperatív heparin adása nem szükséges. A műtét utáni első két gyógyszer-dózis legyen a korábbi kétszerese. A TE szempontjából különösen veszélyeztetettek a pre-és a posztoperativ napokon, főleg a -2 és a +2 napok között, ha az INR 2,0 alatti, ezek a betegek sc heparinnal vagy LMWH-val védhetők. (A posztoperativ védelemre van gyakrabban szükség.)
Egy fog kihúzható 2,0 és 3,0 közötti INR mellett is (műbillentyűsök!), ha a lokális vérzéscsillapítás lehetősége adott. 2,0 alá az INR-t kis beavatkozáskor ritkán kell csökkenteni, ha a vérzés helyileg jól csillapítható.
Közepes és nagy műtétek eseteiben a -2 és a +2, és a közti napokon legtöbbször szükség van perioperatív védelemre LMWH-nal vagy UFH-nal. Kivitelének módja leginkább az orális antikoaguláns kezelés javallatától függ.
Az antikoaguláns kezelés indikációi szerint
VTE (vénás thromboembolia) egy hónapon belül: ha a műtét nem halasztható, pre- és posztoperatív i.v. heparin vagy sc LMWH. (Két héten belül és/vagy nagy TE-kockázat: v.cava filter mérlegelendő!)
VTE egy hónappal korábban, de három hónapon belül: preoperativ kezelés általában nem szükséges, posztoperativ i.v. heparin vagy sc LMWH.
VTE három hónappal korábban: preoperativ kezelés nem szükséges, postoperativ sc heparin, vagy LMWH.
Artériás TE egy hónapon belül: pre- és posztoperativ iv heparin.
Mechanikus műbillentyűs beteg ugyanúgy kezelendő.
Pitvarfibrilláció esetei: pre- és posztoperativ sc heparin, vagy LMWH.
Az iv heparin dózisa terápiás, a sc hepariné és az LMWH-é profilaktikus, s a nagy kockázatú TE-nek megfelelő; a postoperativ kezelés addig tart, amíg az INR újra 2,0 és 3,0 közötti.
A heparin és a LMWH utolsó preoperativ dózisa a műtét előtt hat, az első posztoperativ dózis a műtét után minimálisan 12 órával adható, kivételes esetektől eltekintve.
Posztoperativ iv heparin csak kis vérzés-kockázat eseteiben adható!

Gyermekkori sérüléseket követő thromboprofilaxis
Gyemekkorban a nagy felmérések adatai alapján a posttraumás thrombosis legfontosabb kockázati tényezőit a sérülés helye, az életkor, a sérülés súlyossága és a beavatkozások alapján csoportosíthatók (18. táblázat).

18. táblázat. A VTE gyakorisága (százalékban) a sérülés helye, súlyossága, az életkor és a beavatkozások szerint.

Sérülés helye	**Előfordulás (%o)**
Nagyér	19,3
gerinc	6,5
gerincvelő	5,9
mellkas	4,6
Has	4,2
Sérülés súlyossága (ISS)	
< 9	0,2
9-15	1,5
15-25	2,2
≥25	8,1
Életkor	
10-15 év	1,3
5-10 év	0,4
< 5 év	0,2
Beavatkozás	
Centralis venás katheter	28,6
Craniotomia	9,4

Gerincműtét	5,5
Laparotomia	4,8
Alsó végtagi osteosynthesis	1,5

ISS: injury severity score

Megelőzés:
általános: korai mobilizálás. Mozgatható végtagok aktív és passzív mozgatása.
Gyógyszeres:
Abszolút indikációk: amennyiben immobilizáció szükséges és/vagy a következő tényezők valamelyike áll fenn: ismert vagy alaposan gyanítható thrombophilia; kórelőzményben thromboembolia; nagy ér sérülése; centralis venás kanül behelyezése.
Relatív indikációk: tartós immobilizáció (azaz: 1 hétnél hosszabb, teljes ágynyugaol, amikor a sérült képtelen a testhelyzetén változtatni, vagy 2 hétnél hosszabb ágnyugalom, ha a gyerek az ágyban a testhelyzetét – ha korlátozottan is – de képes változtatni) és agy, gerincvelő, gerinc, mellkas, has sérülése, ha nincs testüregi vagy gerincvelő kompressziót okozó vérzés veszélye. 12 éves kor felett tartós immobilizáció plusz egyéb hajlamosító tényező, 12 éves kor alatt tartós immobilitás és két további hajlamosító tényező együttes előfordulása.

14. A thromboemboliák megelőzésének és kezelésének fizikai és gyógyszeres lehetőségei, ellenjavallatai, mellékhatásai

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a rendelkezésre álló lehetőségeket, a részleteket illetően utalva az egyes fejezetekre.

14.1. Fizikális módszerek

Segítségükkel a vénás áramlás sebességét növelve gátoljuk a thrombosis képződést.
Mobilizálás, a végtag mozgatása
A legegyszerűbb, természetes thrombosis megelőzés. Fekvő betegben is alkalmazható, pl. a lábfejek passzív mozgatása révén. Ezek mellett ide tartozik fekvő betegben a láb emelése a szívmagasságig (20 fokig), ami már kialakult thrombosis esetén természetesen nem javallt. Az eszköz nélküli általános teendők kizárólagos alkalmazása enyhe thrombosis hajlam (pl. kis műtét, egyéb kockázati tényezők hiánya) esetén javallt, kiegészítésként azonban szinte mindig.
Kompressziós grádiens harisnya (GCS)
Általában az alsó végtagon alkalmazzák. Önmagában súlyos vérzékenységben, az antikoaguláns kezelés ellenjavallatakor jön szóba. Kombinálva az antikoaguláns kezeléssel azonban lényegében majdnem mindig alkalmazható. Kivétel pl. lokális fertőzések, sérülés, perifériás artériás véráramlási zavar, túlságosan vastag láb, nyirok-oedema stb. esetén. Postthrombotikus szindróma megelőzésére tartós profilaxisként is ajánlott. Általában 18 Hgmm a boka körüli grádiens. Hátránya, hogy esetenként szorítja beteg lábát, illetve meleg időben kényelmetlen. Fontos a megfelelő méret (térd, combtő, harisnyanadrág) és fokozat (II-es) kiválasztása.
Intermittáló pneumatikus komresszió (IPC)
Az IPC készülékek 1, illetve 3 kamrásak, elsősorban immobilizált betegekben, alsó végtagi thrombosis megelőzésére jönnek szóba. Ritmusosan kb. 45 Hgmm nyomásra fújódnak fel, majd leengednek. Önmagukban vérzésveszély esetén, gyógyszeres antikoaguláns kezeléssel kombinálva közepes és nagy kockázatú csoportokban használják. Alkalmazásuk ellenjavallt szívelégtelenségben, erysipelasban, neuropathiákban, sérült végtagon és malignus hypertensio egyidejű fennálltakor. Hasonló elven alapul az AV-impulzus szisztéma is.
Vena cava inferior szűrő
Tüdő embolia megelőzésére szolgál. Nagy kockázatú, sebészi betegcsoportban, ritkán és ideiglenesen alkalmazzák, nem-sebészi betegekben csak esetenként, ha a nagy embolia veszély ellenére is ellenjavallt az antikoagulálás vagy megfelelőnek tűnő alvadásgátlás mellett ismeételt embolia lépett fel..

14. 2. A gyógyszeres megelőzés, kezelés eszközei

Csoportosításuk több módon lehetséges, de az egyes csoportok között átfedések vannak. Hatásuk kifejlődése szempontjából vannak azonnal ható és elhúzódó hatású készítmények, ez azonban függ pl. a bevitel módjától is (az iv adott Na-heparin szinte prompt hat, ugyanaz sc bejuttatva hosszabb idő múlva kezdi meg hatását). Attól függően, hogy egy gyógyszer hatásának kifejlődéséhez szükség van-e endogen antikoagulánsra (pl.AT), közvetlen vagy közvetett inhibitorokat különböztethetünk meg (az előbbire példák a közvetlen thrombin gátlók, az utóbbira a heparinok mellett fondaparinux is). Beviteli módjuk is különbözik (oralis, iv, sc), de ugyanaz a készítmény többféleképpen is bejuttatható (pl. LMWH, heparin stb).[29, 37]
A készítmények alkalmazása során mindig figyelemmel kell lenni a vese- és májműködésre és a beteg életkorára (pl.csökkent veseműködés esetén az LMWH-k gyorsan kumulálódhatnak; idősekben pedig megnő a készítmények felezési ideje, így pl. a fonadparinuxé 17 óráról 21 órára).
Valamennyi készítmény esetén felléphet vérzés. Az antikoagulálás adta előnyöket ezért mindig gondosan össze kell venti egy esetleges vérzés következményeivel.[73, 74]
Készítmények:
A VTE megelőzésére és kezelésére:
Antikoagulánsok: Heparinok (UFH, LMWH); Danaparoid; Fondaparinux; Thrombin inhibitorok; K- vitamin antagonisták (VKA); Rivaroxaban; Dabigatran
Az artériás thromboembolia megelőzésére és kezelésére:
Antithrombocyta gyógyszerek Acetyl szalicylsav (ASA); Clopidogrel; Ticlopidin; Dipyridamol

Az egyes gyógyszercsoportokba tartozó készítményeket illetően utalunk a megfelelő fejezetekre és az alkalmazási előiratokra. Az alábbiakban csak néhány, a gyakorlat szempontjából fontosabb készítményt és szempontot emeltünk ki.

14.2.1. Heparinok

Nem frakcionált heparin (UFH)

Negatív töltésű mukopoliszacharid, heterogén, de átlagosan 15 000 kD molekulatömeggel. Az antithrombinhoz kötődve, elsősorban a thrombin (FIIa) és a FXa inhibitora, de ezen túlmenően a heparin/AT komplex gátolja a FIXa, XIa és a XIIa aktivitását is. Számos sejthez kötődik. Vesével és a májon keresztül választódik ki.

Mind terápiásan, mind profilaktikusan alkalmazható, iv, sc. Utóbbi időben alkalmazása háttérbe szorult, ma elsősorban veseelégtelenségben, illetve gyors hatás és annak megszűnése esetén jön szóba. Monitorozásuk az aPTI helyenként az ACT mérésével történik. A részleteket illetően utalunk a megfelelő fejezetekre, ill. az alkalmazási előiratra.

Kis molekulatömegű heparinok (LMWH)

Frakcionált heparinok, különböző, átlagosan 4-6000 kD molekulatömeggel. Elsősorban a FXa-t gátolják, kisebb mértékben az AT-ra is hatnak. A vesén keresztül választódnak ki, ezért veseelégtelenségben csak nagyon óvatosan, szoros monitorozás (vesefunkció és anti-Xa aktivitás) adható, de helyesebb ilyen esetekben UFH-ra áttérni. Az egyes készítmények adagja (profilaktikus, terápiás, testtömegre illesztett stb.), indikációs területei, biológiai jellemzői (féléletidő, biohasznosulás stb.) között jelentős különbségek lehetnek, amelyeket illetően az alkalmazási előiratok a mértékadóak és azt is jelentik, hogy egymást egy-az-egyben nem helyettesítik. Monitorozásuk általában nem szüksges, ha mégis anti-Xa méréssel történik.

Heparin-indukálta thrombocytopenia (HIT)[25, 65, 81.]

HIT kialakulhat bárkiben, mindegy, hogy milyen okból és milyen adagban kapta a beteg a heparin készítményt. A helyzet egyedi nehézségét jelenti az is, hogy a betegek többsége kettősen is antikoaguláns kezelésre szorul (alapbetegsége, ill. a HIT miatt) és éppen az egyik leggyakrabban alkalmazott és legjobban bevált készítményt nem kaphatja. Jelentőségét az is adja, hogy mortalitása 8-20 % között van.

A HIT immunpatogenezisű kórkép, lényege, hogy a heparin és a vérlemezkék granulumaiban levő 4-es thrombocyta faktor (Pf4) komplex ellen 4-10 nappal a kezelés megkezdése után antitestek keletkeznek. A [heparin + Pf4 + antitest (IgG)] komplexek a thrombocyták Fc receptoraival kapcsolatba lépnek, aminek hatására azok aktiválódnak. A folyamat függ a heparin lánc hosszától, ezért kell sokkal gyakrabban számolni vele UFH, mint LMWH esetén. A vérlemezke aktiválódással egyidőben az alvadási rendszer is aktiválódik, ami a disszeminált intravasalis alvadáshoz (DIC) hasonló helyzetet eredményez: egyidejű thrombocytopenia (vérzékenység) és thrombosis. Emellett a HIT antitestek a monocytákat, az endothelt is károsítják, aminek következményeképpen a prothrombotikus helyzet a heparin elhagyását követően még hetekig elhúzódhat.

Az antitest képződés ideje miatt a mérhető thrombocyta szám csökkenés kb. 5-10 nappal a heparin bevezetése után várható, kivéve, ha korábban már – kevesebb mint 100 napon belül – találkozott vele a beteg, mivel ez esetben a folyamat sokkal gyorsabb (“rapid onset” HIT) lehet. Az antitestek megléte nem feltétlenül jelenti a thrombosis kialakulását, az általában kevesebb, mint az esetek felében jön létre, minél súlyosabb a thrombocytopenia, annál inkább kell vele számolni. “Izolált HIT”-ről beszélünk, ha a thrombocytopenia az egyetlen tünet. A thrombosisok valamennyi formája (artériás, vénás, stroke, myocardialis infarctus, DIC stb.) előfordul, a leggyakoribb a mély vénákat érintő. Amennyiben a mellékvesék bilateralis haemorrhagiás necrosisa lép fel, mellékvese elégtelenség lehet a következmény, ezért hasi fájdalommal járó, megmagyarázhatatlan vérnyomásesés esetén – heparin kezelt betegekben – erre is gondoljunk!

Előfordulása ortopéd sebészetben a legnagyobb, terhesekben alig fordul elő.

Speciális formája a kései (“delayed-onset”) HIT, amikor sokszor csak hetekkel a heparin expozíció után alakul ki (vagy kerül észlelésre) a thrombocytopenia.

Diagnózis.

A HIT gyanújelei esetén törekedni kell a laboratóriumi megerősítésre, azonban hagnsúlyzoni kell, hogy jelenleg egyik laboratóriumi teszt sem teljesen megbízható, a HIT diagnózisa tehát elsősorban klinikai! A 19. táblázatban foglaltuk össze a lehetőségeket. Kitűnik belőle, hogy bármilyen heparin (UFH, LMWH) kezelést csak thrombocyta szám ismeretében szabad kezdeni és az is, hogy miért kell a 4. vagy 5. napon ismét thrombocyta számolást végezni. Szem előtt kell azt is tartani, hogy thrombocytopeniás betegben is felléphet HIT.

19. táblázat A HIT diagnosztikája

A HIT gyanújelei

– UFH/LMWH kezelés (katheterek öblítése is!)
– Thrombocytopenia vérzés nélkül
– Kiindulási érték felére esik; abszolút szám < 100 G/L
– Thrombocytopenia: 60 %: 30-100 G/L, 20 %: < 30 G/L, 20 %: > 100 G/L.
– Thrombosis (30-50 % meglevő thrombus terjed tovább, ill. új thrombus)
– Vénás, artériás, szokatlan helyen, stroke, bőr-necrosis, AMI stb. a thr.szám normalizálódása után is!
– Ritkán: anaphylaxia, mellékvese bevérzés (inkább csak iv alkalmazáskor)
– Túlzottan nagy heparin igény
– Egyéb thrombocytopeniák kizárása
– Septicaemia, egyéb gyógyszer indukálta, haematologiai betegségek, pseudothrombocytopenia, dilutiós, postoperatív, posttransfusiós stb.

De: egyéb eredetű thrombocytopenia nem “véd meg” a HIT-től!

A HIT laboratóriumi diagnózisa

– Immunologiai Pf4-heparin – IgG – antitestek kimutatása (EIA: IgG specifikus enzim immunoassay: OD: > 1,0)
– pozitivitása thrombocyta-aktiváló antitestekre utal
– Funkcionális /a vérlemezke aktiválódást méri/
– Heparin indukálta aggregáció: pozitivitás esetén kórjelző (mosott thrombocytán specifikus az EIA pozitív serummal optimális)

Fontos, hogy a heparin kezelés bevezetése után 1-2 nappal jelentkező, rendszerint ártalmatlan, átmeneti thrombocyta szám csökkenéstől (HIT I) elkülönítsük a valódi HIT-et (HIT II). Az előbbi során a vérlemezkék nem aktiválódnak, a thrombocytopenia mértéke enyhébb, általában iv bevitelt követ, nincs fokozott thrombosis kockázat, nincsenek antitestek, a heparin terápia folytatható/andó. A thrombocyta szám általában spontán normalizálódik. HITII-ben a bevitel módja közömbös, a thrombocyta szám rendszerint 50 G/ alá csökken, a vérlemzék aktiválódnak, a thrombosis kockázata nagy, antitest igazolható, heparin további adására az állapot súlyosbodik.
Terápia, megelőzés.
Igazolt HIT, de már annak alapos klinikai gyanúja esetén is azonnal fel kell függeszteni az UFH és LMWH adásának minden formáját és alternatív készítményekhez kell fordulni. Ezek: közvetlen thrombin gátlók, ill. az anti-Xa gátló fondaparinux. Nem elégséges tehát a felfüggesztés önmagában, és 100 G/L alatti thrombocyta szám, ill. elégtelen INR esetén VKA adását is kerülni kell (lábgangraena veszélye miatt). Ha a HIT tünettekel jár, a terápiás INR esetén sem elegendő folytatni a VKA adását, sőt annak felfüggesztése szükséges (K vitamin alkalmazásával) és a lentebb részletezett alternatív készítmények valamelyikére áttérni.
A terápiás lehetőségeket, dózisokat a 20. táblázat foglalja össze.

20. táblázat A heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) kezelése.

Közvetlen thrombin gátlók

Készítmény	Adagolás	Ellenőrzés
Lepirudin Lebontás: vese ∗Vérzés: 17.6. %) Antitest: 30 %	Ter. iv, 0.2 mg/kg bolus (max. 44 mg), majd 0.10 mg/kg/h (max 16.5 mg/h) (< 110 kg-ra vonatkozó adatok) Profil.: 15 mg sc 2x Ter.: folyamatos infuzió,	aPTI, 2 h-val a kezdés, ill. a dózismódosítások után, aPTI ráta: 1.5-2.5
Argatroban Lebontás: máj ∗Vérzés: 6-7 %) Antitest: ?	2 ug/kg/min, max.10 ug/kg/min, aPTI 1.5-3x Profil.: u.az	

Anti-FXa aktivitásúak

Készítmény	Adagolás	Ellenőrzés
Danaparoid* * Lebontás: vese ∗Vérzés: 8.1 % PF4-heparin keresztreakció:3.2-10 %!	Terápiás: iv 2250 E bolus, majd 400 E/h 4 h, majd 300 E/h, 4 h, majd 150-200 E/h, 5 napig; vagy 1500-2250 E sc/12 h Csak terápiás dózisban ajánlott!	Nem szükséges, esetleg aXa aktivitás, cél: 0.5-0.8 E/ml
Fondaparinux	sc napi 1x, “off-label” (nincs elegendő tapasztalat, nem minden heparin indikációban adták, ill. in vitro paradoxon)	Nem szükséges

A HIT megelőzésének lehetőségei
– Thrombocyta számolás
– 0, 3, 5. nap, tartós heparin kezelés esetén: 14. nap, ill. havonta, valamint HIT gyanú esetén, azonnal
– VTE kezelés: amennyiben lehet, oralis antikoaguláns indítása az első naptól
– LMWH előnyben részesítése UFH-val szemben

* Terápiás adag mellett ECT = ecarin alvadási idő; ACT: aktivált alvadási idő; átállás OAC-re, mint UFH/LMWH esetén
** Az USA-ban és az Egyesült Királyságban a közelmúltban kivonták a forgalomból.

Figyelembe kell venni, hogy a közvetlen thrombin gátlóknak nincs antidotuma és súlyos vérzést okozhatnak. Ezért enyhe vagy közepes HIT gyanú esetén profilaktikus adagban célszerű kezdeni adásukat, és a továbbiakban a dózist a laboratóriumi, illetve klinikai eredmények függvényében módosítani.
Hogyan antikoaguláljuk a korábban HIT-en átesett betegeket? A kérdés szív-érsebészeti műtétek kapcsán merül fel. Amennyiben már nincsenek kimutatható antitestek (kb. 100 nap, mint utaltunk rá, a lecsengési idő), ismét heparint kell adni

(emellett szól az is, hogy nem biztos, ismét termelődik-e elegendő antitest, ill. a termelődés ideje újfent kb. egy hét, tehát addigra az esetek nagyobb részében már alternatív antikoagulánssal folytatható a kezelés.
Akut vagy a közelmúltban lezajlott, még keringő antitesteket hátrahagyó (lappangó) HIT mellett hirtelen szükségessé váló szívműtét esetén nincs egyértelmű jó választás. Egyik lehetőség heparin adása antithrombocyta védelemben, a másik, alternatív alvadásgátlás. Mindkét esetben fennáll a nagyfokú vérzés lehetősége.

14.2.2. FXa gátlók
Jelenleg az alábbi FXa gátlók vannak forgalomban.[27, 82]
Fondaparinux
Szintetikus pentasaccharid, AT-függő, közvetett FXa gátló. Felezési ideje 17 óra. Napi egyszeri sc alkalmazást igényel, a vesén keresztül választódik ki. Átmeneti transzamináz emelkedést, bőrreakciókat válthat ki. Profilaktikusan a műtét után kezdhető. Igen ritkán, de okozhat thrombocytopeniát.
Danaparoid
Heparinoid, AT-függő, tehát szintén indirekt FXa gátló, súlyos veseelégtelenségben kumulálódhat. Felezési ideje 24 h. Az INR-t nem változtatja meg, monitorozása történhet anti-Xa meghatározással, de rendszerint erre nincs szükség. Alkalmazható terhességben (heparin allergia esetén), illetve HIT-ban is. Na-szulfit tartalma miatt ellergiás reakció léphet fel. Alkalmazása parenterális. A részleteket illetően az alkalmazási előiratra, illetve a megfelelő fejezetekre utalunk.
Rivaroxaban
Oxazolidinon származék, szelektíven, közvetlenül gátolja mind a szabad, mind a kötött FXa-t. Hatása oralis bevételét követően 3 órával kezdődik és 8-12 órán keresztül tart. Nincs thrombocyta gátló vagy thrombin gátló hatása. Felezési ideje 9 óra, nem igényel laboratóriumi követést. A vesével és a gyomor bélrendszeren keresztül távozik.

14.2.3. Közvetlen thrombin gátlók
Hirudin
Rekombinált formában is elérhető (lepirudin, desirudin), polipeptid. Plasma felezési ideje 60 perc iv, 120 perc sc bevitel esetén. A vesével választódik ki, hatása APTI-vel követhető. A betegek kb. 40 %-ában antitest fejlődik ki ellene.
Argatroban
A thrombinhoz nem-kovalens kötéssel, kompetitív módon kapcsolódik, reverzibilis komplexet képezve. A májban metabolizálódik. APTI-val moniorozható, tartós infúzióban juttatandó be. Mivel az INR-t is megnöveli, az átállás VKA-ra nehézkesebb, az INR csak több órával az infúzió adása után válik megbízhatóvá (kisebb mértékben a hirudin is okoz INR emelkedést). Segítséget adhat a FXa meghatározás is.
A direkt thrombin gátlóknak nincs specifikus antidotumuk, életmentő jelleggel rFVIIa adása jöhet szóba.
Dabigatran etexilat
Inaktív előanyaga savas közegben szívódik fel, amelyet követően eszterázok hidrolízissel alakítják át aktív gyógyszerré. Orálisan adanadó, féléletideje egyszeri adag bevételét követően 8 óra, többszörös adagok esetén 17 óra, napi egyszeri alkalmazás elégséges. Főként a vesén át választódik ki. Súlyos vese- és májelégtelenségben adása nem javallt. Kompetitív, reverzibilis közvetlen thrombin gátló, amely mind a szabad, mind a kötött thrombint gátolja, illetve ezen keresztül a thrombin indukálta thrombocyta aggregációt is. Hatása a plazmakoncentációval arányos.

14.2.4. K vitamin antagonisták (VKA)
A különféle kumarin származékokban (warfarin, dikumarin, phenprokumon stb.) közös a K-vitamin függő faktorok (FII, VII, IX, X) gátlása és a hatása kifejlődésének késleltetett volta. Féléletidejük néhány órától 24 órán át (warfarin), 120 óráig (phenprokumon) is tarthat. A kezelés kezdése heparin védelemben történik, hatásának ellenőrzésére a PI derivált formája (a beteg prothrombin ideje és a kontroll prothrombin idejének hányadosa, korrigálva az adott laboratórium által használt thromboplastinra: INR) alkalmas. Alkalmazásánál mind a lassabb hatáskifejlődést, mind annak lassabb megszűnését figyelembe kell venni. Jelentősek a gyógyszerkölcsönhatások és számos étel is befolyásolja aktuális hatását. Terhességben főként az első és az utolsó trimeszterben nem javalltak.
A VKA kezelés ellenjavallatai
(ld. A kumarinok alkalmazási előiratait is).
– Nem megfelelő együttműködési készség (pontos gyógyszerszedés, laborkontroll)
– Egy hónapon belül lezajlott agyvérzés, nagy vérzéses kockázattal járó intracraniális vagy spinális laesio.
– Aktív vérzés: több mint 2 egység transzfúzió 24 óra alatt
– Krónikus, klinikailag szignifikánsan mérhető vérzés 48 óra
– Relatív ellenjavallat
= thrombocytopenia (thrombocytaszám 50 G/l)
– Súlyos thrombocyta működési zavar
– Közelmúltban történt magas vérzéses kockázattal járó nagy műtét
– Alvadási zavar (csökkent alvadási faktor; megnyúlt PT vagy APTI (a LA kizárása után)
– Spinalis anesztézia/lumbalpunkció
– Gyakori elesés
– Terhesség 1. és 3. trimesztere

14.2.5. Thrombolytikumok

rt-PA, urokináz és streptokináz formában érhető el. Az indikációs területeket illetően utalunk a megfelelő fejezetekre és az alkalmazási előiratokra, itt is hangsúlyozzuk azonban, hogy elsőként rt-PA választandó, illetve, hogy streptokináz csak az előbbiek hiányában jön szóba..

14.2.6. Antithrombocyta készítmények

Aszpirin (ASA)

Irreverzibilisen gátolja a vérlemezke ciklooxigenáz enzimjét. Szájon át és iv is adható, az előbbi esetben is gyors a felszívódása (15-20 perc) és 30-40 perc múlva már eléri a csúcskoncentrációt. Tekintettel gyomornyálkahártya izgató mellékhatására, bélben oldódó formája is van, ekkor a csúcskoncentráció 3-4 óra múlva következik be. Szedésekor, nem pontosan tisztázott mechanizmussal rezisztencia alkaulhat ki. Az artériás thrombosis megelőzés gyógyszere, a részleteket illetően utalunk a megfelelő fejezetekre.

Dipyridamol

Pyrimido-pyrimidin szarmazék, értágító és thrombocyta gátló hatással rendelkezik. A cAMO lebontásáért felelős foszfodieszterázét gátolja. Abszorpciója változó, kiválasztása túlnyomórészt az epén keresztül történik. Napi kétszer kell adni (terminális felezési ideje kb. 10 óra). Rendszerint kis dózisú ASA-val kombinálják.

Thienopyridinek: clopidogrel és ticlopidin

Szelektíve gátolják az ADP indukálta aggregációt. Felszívódásuk után a májban alakulnak át az aktív származékká, ezért mind a hatás kifejlődése, mind megszűnése késleltetett. A három ADP receptor közül irreverzibilisen gátolják a P2Y12-t. A ticlopidin súlyos mellékhatásai: neutropenia és hypercholesterinaemia, de aplasticus anaemiát, thrombocytopeniát is okozhat. Mindezek miatt alkalmazása a clopidogrel mögött háttérbe szorult.

A clopidogrel felezési ideje 8 óra, thrombocyta gátló hatása sokkal hamarabb kialakul, mint a ticlopidiné, 300 mg-os terhelő adag után 2 órán belül és 48 óráig kimutatható. Ismételt alacsony dózisok esetén kumulálódik, ezért van szükség tartós szedése esetén a vérlemezke működés normalizálódásához egy hétre.

Irodalomjegyzék

1. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medication. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 103, S45e1-S45e11, 2007.
2. Balikó T, Batthyány I, Bodor E és mtsai. Pulmonalis embolia (Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei) Kardiológiai Útmutató, 2005, 2, 157-171.
3. Ball JH. Management of the anticoagulated dental patient. Compend Contin Educ Dent 17, 1100-1106, 1996.
4. Bányai F, Kékes E, Lengyel M. és mtsai. A szívbillentyű-betegségek diagnosztikája és kezelése. (Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelvei) Kardiológiai Útmutató, 2005, 1, 122-141.
5. Best Practice Statement for the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Urologic Surgery. American Urological Association 2008.
www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/dvt.pdf
6. Blaskó Gy (szerk.) Az atherothrombosis. A patofiziológiai alapoktól a prevencióig. Pharma Press Kft, Budapest, 2004.
7. Boda Z. Antikoaguláns terápia. Springer, Budapest, 2003.
8. Boda Z. (szerk.) Thrombosis és vérzékenység. Medicina, Budapest, 2007.
9. Bodor E, Czuriga I, Jánosi A, Keltai M, Kiss RG, Molnár F: Az akut koronária szindróma nem ST elevációs formájának kezelése. Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei. Kardiológiai Útmutató 2009 03. CD melléklet 1-14.
10. Brainin M, Barnes M, Baron JC és mtsai. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 11, 577-581, 2004.
11. Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surhery: should the anticoagulation regimen be altered? J Oral Maxillofacial Surg 58, 131-135, 2000.
12. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. Br. Committe for Standardisation in Haematology.
13. Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy. Gastroenterol Clin North Am 38, 289-303, 2009.
14. Csiba L, Kovács KR. Antithromboticus kezelés szívbetegek elsődleges és másodlagos stroke-prevenciójában és akut stroke-ban. Orv Hetil 2009, 150, 195-202.
15. Czuriga I. A stabil angina pectoris gyógyszeres kezelése. In: (Czuriga I szerk.) A kardiológiai betegségek kezelése. Docindex, pp. 125-132, 2007.
16. Czuriga I, Duray G, Halmai I, Jánosi A, Karlóczai K, Kiss RG, Lengyel M, Préda I, Rudas L, Simon K: ST elevációval járó akut miokardiális infarktus. Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlás. Kardiológiai Útmutató 2009 03. CD melléklet 1-20. o.
17. Daniel NG, Goulet J, Bergeron M, Paquin R, Landry PE. Antiplatelet Drugs: Is there a surgical Risk? J Can Dent Assoc 68, 683-687, 2002.
18. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS és mtsai. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Practice Guidelines. Chest, 133, 299-339, 2008.
19. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ és mtsai. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement.J Vasc Surg 40, 1248-52, 2004.
20. EMEA Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/04 London, 30 October 2005. European Stroke Initiative. www.eusi-stroke.com/index.shtml.
21. Fontos G, Horváth I, Kiss RG, Németh J, Ungi I, Vecsey T, Voith L: Perkután koronária intervenció (PCI). ESC-KSZK ajánlás. Kardiológiai Útmutató 03.CD melléklet. 1-19, 2009.

22. Gage BF, Waterman AD, Shannon W és mtsai. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation JAMA, 285, 2864-2870, 2001.
23. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF és mtsai. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest, 133, 381-453, 2008.
24. Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism: a key patient safety priority. J Thromb Haemost 7 S1 1-8, 2009.
25. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost 7 S1 9-12, 2009.
26. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R és mtsai. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest, 133, 123-131, 2008
27. Harenberg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy:inhibitors of factor Xa and FII Semin Thromb Hemost 34, 39-57, 2008
28. Hirsh J. Guidlines for antithrombotic therapy. 8th ed. BC Dekker, Hamilton 2008, pp. 1-180.
29. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB és mtsai. Parenteral anticoaguants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidlines 8th Edition. Chest, 133, 141-159, 2008.
30. Hopf HB, Peters J. Tiefe Beinvenenthrombose und venöse Thromboembolie. In: Hempelmann G, Schulte am Esch J, Krier C (szerk): Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallchirurgie, Schmerztherapie. G. Thieme Verl. Stuttgart. 2001, 818-824.
31. István L, Rák K, Losonczy H és mtsa. A vénás thromboemboliák megelőzéséről és kezeléséről tartott konszenzus-konferenciák tapasztalatai. Orv Hetil 144, 1427-31, 2003.
32. Jakab F. Trombózis profilaxis az onkológiai sebészetben. In: (szerk. Bodoky Gy). Korszerű antitrombótikus terápia irányelvei az onkológiai kezelésben.pp. 51-66, 2006.
33. Jánosi A. Az akut koronária szindróma kezelése. In: (Czuriga I szerk.) A kardiológiai betegségek kezelése. Docindex, 107-114, 2007.
34. Járai Z. A perifériás verőérbetegség. Orvostovábbképz. Szle. Április, 55-63, 2009.
35. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. J. Am. Dent. Ass. 134: 1492-1497, 2003.
36. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. CMAJ, 168, 183-198, 2003.
37. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G és mtsai. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidlines 8th Edition. Chest, 133, 454-545, 2008.
38. Keltai M. Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés akut ischaemiás szindrómában. Tények és várakozások. Orv Hetil 149, 483-491, 2008.
39. Kiss RG, Lengyel M, Rostás L. és mtsai. (Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei) Pitvarfibrilláció, pitvari flattern kezelése. Kardiológiai Útmutató, 3, 229-240, 2005.
40. Kiss RG, Németh J, Vecsey T és mtsa. (Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei). Percutan coronaria intervenció, 3, 119-135, 2005.
41. Kiss RG, Lengyel M. (Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei). Szíveredetű thromboemboliák megelőzése és kezelése. Kardiológiai Útmutató, 2, 137-157, 2005.
42. Kiss Á, Oroszlán Gy. Thrombosis profilaxis gyermekkori sérültekben. Magyar Traum. Ortop. Kézseb. Plaszt. Seb. 51, 390-395, 2008.
43. Krier C, Buzello W, Adams HA (szerk.) Anaesthesiologia G. Thieme Stuttgart, 2001. pp. 818-824.
44. Kujath P. Perioperative Thromoseprophylaxe. Uni-Med Verlag, Bremen-Londn-Boston, 2001, pp.1-91.
45. Levi M. és mtsai. DIC. Diagnosis and therapy. Br J Haematol, 2009, 145, 24-33.
46. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 180, 699-700, 2009.
47. Llau JV, De Andrésy J, Gomarz C és mtsai. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. Eur J Anaesthesiol 2007, 24:387–398.
48. Lengyel M. Balszívfél eredetű thromboemboliák megelőzése és kezelése. In: (Czuriga I szerk.) A kardiológiai betegségek kezelése. Docindex, 115-124, 2007.
49. Lengyel M, Kiss RG, Rudas L.: Orális antikoaguláns terápia a kardiológiában. Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlás. Kardiológiai Útmutató 2009 03. 57-79.o.
50. Losonczy H, Tar A. Az ENDORSE vizsgálat magyarországi eredményei: az akut kórházi betegek vénásthromboembolia-kockázatának és -profilaxisának nemzetközi, keresztmetszeti felmérése. Orv. Hetil. 149, 2069-2076, 2008.
51. Lyman S, Sherman S, Carter TI és mtsai. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 448, 152-6, 2006.
52. Magyar Nephrologiai Társaság ajánlása (szerk. Mátyus J): Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése. Nephrológiai útmutató Medition pp. 11-39, 2005.
53. Magyar Stroke Társaság (Neurológiai Szakmai Kollégium irányelvei) A cerebrovascularis betegségek megelőzése, diagnosztikája, akut ellátása és korai rehabilitációja. Tényekre támaszkodó ajánlások. Agyérbetegségek 10, 1-31, 2004.
54. Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság és a Magyar Haematologiai Szakmai Kollégium irányelve;(szerk Pfliegler G.): A thromboemboliák megelőzése és kezelése. Magyar Konszenzus Nyilatkozat, harmadik, javított és bővített kiadás, Budapest, 2004.
55. Meskó É (szerk.) Vascularis medicina. Terápia Kiadó, Budapest, 2004.
56. Mitchell JH, Haskell W, Snell P és mtsa. Task Force 8: classification of sports. In: Maon BJ, Zipes DP (szerk.) 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. J Am Coll Cardiol 2005, 45, 1364-7.
57. Nemes A és mtsai. A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság Irányelvei. Angiológiai Útmutató. Medition Kiad, Budapest, 2007.

58. Pajor A Hogyan kezeljük a thrombophiliát terhesség alatt? LAM 2008, 18, 383-386.
59. Pfliegler G. Vénás thromboembolia. B+V, Budapest, 2002.
60. Pfliegler G. Thrombosis prophylaxis. In: Perioperatív betegellátás (szerk. Fülesdi B, Monár Cs, Tassonyi E) nyomdában.
61. Préda I. Az instabil coronaria arteria betegség kezelése. Orv Hetil, 143, 757-65, 2002.
62. Prohászka Z. A hemolítikus urémiás szindróma és a trombótikus thrombocytopeniás purpura molekuláris szemléletű klasszifikációja és diagnosztikájának aktuális kérdései. Ov Hetil, 2008, 149, 1251-1261.
63. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) (szerk.: Encke,A, Haas S, Abholz HH és mtsai.) VASA Eur J Vasc Med 38, 5-132, 2009.
64. Rondina MT, Pendleton RC, Wheeler M és mtsai. The treatment of venous thromboembolism in special populations. Thromb Res 119: 391– 402, 2007.
65. Rák K. Heparin által indukált thrombocytopenia: 2002. Orv Hetil, 144, 1275-7, 2003.
66. Ross OB. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. J Oral Maxillofacial Surg 63, 540-545, 2005.
67. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007; 104: 18-21.
68. Sándor T. A vénás tromboemboliák epidemiológiája Magyarországon. Magyar Orvos, 15, 43-46, 2007.
69. Sándor T. (szerk.) Krónikus vénás elégtelenség. Szerkesztőségi irányelv. Útmutató – klinikai irányelvek összefoglalója, 2004/3. pp. 165-171.
70. Sándor T. Utazási trombózis, 2008. Orv Hetil, 150, 99-108, 2008.
71. Sas G. Haemostaseologia, Melania Kiadó, Budapest, 2001.
72. Sipeky Cs, Melegh B. K-vitamin-epoxireduktáz gén haplocsoport meghatározása: egy újabb elem az antikoaguláns terápia optimalizálásába. Orv Hetil, 2008, 149, 1839-1844.
73. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al. Hameorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based guidelines (8th edition). Chest, 133, 257-298, 2008.
74. Schulman S, Kearon C on Behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigation of antihemostatic medicinal products in non-urgical patients. J Thromb Haemost, 3, 692-694, 2005.
75. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 94, 57-64, 2002.
76. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV és mtsai. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med, 146:211–222, 2007.
77. Selwyn OR jr, Kilaru RK, Hosokawa P és mtsai. Multivariable Predictors of Postoperative Venous Thromboembolic Events after General and Vascular Surgery: Results from the Patient Safety in Surgery Study. J Amer Coll Surg 2007, 204:1211–1221.
78. Székely H, Tulassay Zs. Az antikoaguláns és thrombocytaaggregáció-gátló kezelés és az emésztőrendszeri endoszkópia. Orv Hetil 2009, 150, 541-548.
79. The Europen Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 25, 457-507, 2008
80. Várnai R, Végh M, Pótó L és mtsai. A per os antikoagulált betegek tudásszintje. Orv Hetil 2008, 149, 43, 2047-2051.
81. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia and the anesthesiologist. Can J Anesth 49S 36-49, 2002.
82. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs. American College of Chest Physicians evidence-based guidelines (8th edition).Chest 133, 234S-256S.2008.
83. Willis AA, Warren RF, Craig EV és mtsai. Deep vein thrombosis after reconstructive shoulder arthroplasty: a prospective observational study. J Shoulder Elbow Surg 18, 100-106, 2009.

FÜGGELÉK

Kockázati kérdőív
a gyógyszeres thromboembolia profilaxis szükségességének, eszközeinek, dózisának, illetve ellenjavallatainak megítélésére.

a)

Gyógyszeres VTE profilaxis NEM-SEBÉSZETI osztályokon

Javallatok	A gyógyszeres profilaxis	Ellenjavallatok
Immobilitás[1] vagy csökkent mobilitás + az alábbiak közül 1-nek megléte: = életkor (> 70 év) – Szerzett thrombophilia: = korábbi VTE = elhízás (BMI>30 kg/m2),	Eszköze LMWH s.c. Veseelégtelenség (creatinin clearance < 30 ml/perc) esetén UFH, esetleg LMWH az alkalmazási előírás szerinti csökkentett dózisban! Időtartama	– Nem megfelelő együttműködési készség (gyógyszerszedés, laborkontroll) – agyvérzés, nagy vérzéses kockázattal járó intracraniális vagy spinális laesio < 1 hó – Aktív vérzés: több mint 2 egység transzfúzió 24 óra alatt – Krónikus, klinikailag szignifikáns

= nephrosis, = aktív malignus betegség[1] = krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) = gyulladásos bélbetegségek, = sepsis, = pangásos szívelégtelenség[1], = antiphospholipid szindr. hyperhomocysteinaemia, = kiterjedt varicositas. – Veleszületett thrombophilia: = PC, PS, AT-deficit, FVLeiden, FII mutáció, hyperhomocysteinaemia egyéb – Oralis kontraceptivum – posztmenopauzális hormon pótlás – női hormongátlók (pl. tumor kezelés során)	A kórházi tartózkodás ideje alatt vagy amíg a kockázati tényezők fennállnak	vérzés <48 óra – Thrombocytopenia < 50 G/l) – Súlyos thrombocyta működési zavar – Közelmúltban történt magas vérzéses kockázattal járó nagy műtét – Alvadási zavar (csökkent alvadási faktor; PI vagy APTI (LA kizárása után) – Spinalis anesztézia/lumbalpunkció – Fokozott hajlam az elesésre – Heparin indukálta thrombocytopenia < 6 hó – Heparin túlérzékenység

Megjegyzések:
– Amennyiben a javallatok bármelyike fennáll és nincs abszolút ellenjavallat, gyógyszeres antikoaguláns profilaxis indítandó
– A beteg állapotában, a javallatokban vagy az ellenjavallatokban bekövetkező változás esetén az antikoagulálás újraértékelendő!
– [1]Megtartott mobilitás esetén is indokolt az LMWH profilaxis.
– Amennyiben a gyógyszeres profilaxis ellenjavallt, mechanikai megelőzés szükséges!
– Ha a beteg már a felvételkor oralis antikoagulánson volt, az átállítás mérlegelendő, de nem kötelező. Bizonyos ellenjavallatok értelemszerűen erre a helyzetre vonatkoznak.
– A kérdőív alapján az otthoni javaslat szükségessége is felmérhető.

b)

Gyógyszeres VTE profilaxis MŰTÉTES osztályokon

Javallatok	A gyógyszeres profilaxis eszközei	Ellenjavallatok**
Nagy hasi, ortopédiai[1], mellkasi, CABG, nőgyógyászati, urológiai, idegsebészeti[2] műtét, gerincvelősérülés, jelentős vagy többszörös trauma[2] esetén. Nagy érsebészeti műtét + 1 VTE kockázati tényező[2]	LMWH s.c. nagy VTE kockázatú profilaktikus dózisban Veseelégtelenség (creatinin clearance < 30 ml/perc) esetén UFH, esetleg LMWH az alkalmazási előírás szerinti csökkentett dózisban! [1]alternatíva lehet dabigatran, rivaroxaban [2]Kizárólag posztoperatív kezdéssel, a vérzési veszély egyedi mérlegelése után.	– Nem megfelelő együttműködési készség (gyógyszerszedés, laborkontroll) – agyvérzés, nagy vérzéses kockázattal járó intracraniális vagy spinális laesio < 1 hó – Aktív vérzés: több mint 2 egység transzfúzió 24 óra alatt – Krónikus, klinikailag szignifikáns vérzés <48 óra – Thrombocytopenia <50 G/l) – Súlyos thrombocyta működési zavar – Közelmúltban történt magas vérzéses kockázattal járó nagy műtét – Alvadási zavar (csökkent alvadási faktor; PI↑ vagy APTI↑ (LA kizárása után) – Spinalis anesztézia/lumbalpunkció – Fokozott hajlam az elesésre – Heparin indukálta thrombocytopenia <6 hó – Heparin túlérzékenység
Közepes kockázatú műtét minden nem nagy általános sebészeti, nyílt nőgyógyászati és urológiai műtét Kis műtét + 1 VTE kockázati tényező[3]	LMWH s.c. közepes VTE kockázatú profilaktikus dózisban Veseelégtelenség (creatinin clearance < 30 ml/perc) esetén UFH, esetleg LMWH az alkalmazási előírás szerinti csökkentett dózisban!	

Megjegyzések:
– Amennyiben a javallatok bármelyike fennáll és nincs abszolút ellenjavallat, gyógyszeres antikoaguláns profilaxis indítandó.

– A beteg állapotában, a javallatokban vagy az ellenjavallatokban bekövetkező változás esetén az antikoagulálás újraértékelendő!
– Amennyiben a gyógyszeres profilaxis ellenjavallt, mechanikai megelőzés szükséges!
– A császármetszés, egyéb kockázati tényezők nélkül, nem igényel gyógyszeres profilaxist.
– [3] VTE kockázati tényezők: immobilitás, veleszületett thrombophilia (PC-, PS-, AT-deficit, FV-, FII- homo/heterozygota mutáció, magas homocystein szint), szerzett thrombophilia (VTE a kórelőzményben, életkor 65 év felett, súlyos elhízás: BMI30 kg/m2, nephrosis szindróma, aktív malignus betegség (kezeléssel vagy anélkül), krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), gyulladásos bélbetegség (IBD), sepsis, súlyos (NYHA III-IV) szívelégtelenség, antiphospholipid szindróma, magas szerzett homocystein szint, kiterjedt varicositas.
– Az ellenjavallatok egyes formái értelemszerűen nem minden készítményre, illetve beviteli módra érvényesek!
– A kérdőív alapján az otthoni javaslat szükségessége is felmérhető.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
a nem komplikált húgyúti fertőzések diagnosztikájáról és kezeléséről

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium és az Infektológiai Szakmai Kollégium

1. Az irányelv célja
A nem komplikált húgyúti infekciók részletes diagnosztikai és kezelési stratégiájának összefoglalása.

2. Az irányelv megalapozása, kiadásának indoklása
A nem komplikált húgyúti infekció gyakori kórkép. A komplikált húgyúti fertőzéstől való megkülönböztetése igen fontos, mivel a kezelés előtti és az ezt követő vizsgálatok, valamint az antibiotikus kezelés típusa és ideje is különbözik. A fertőzés kórokozóinak rezisztenciája növekszik. Utóbbi két szempont miatt a helyesen megválasztott antibiotikus kezelés jelentős terhet vesz le az egészségügyi finanszírozás válláról.

3. Az irányelvet használók köre
Minden olyan egészségügyi intézmény, ahol a kórkép kezelésével foglalkoznak, így elsősorban az alapellátásban szereplő háziorvosok, és a szakellátást végző nőgyógyászok és urológusok, illetve minden fekvőbeteg intézmény.

4. Eredmény
Az evidenciákon alapuló kezelés elsajátítása.
Az egészségügyi ellátás színvonalának növelése.
A betegellátás költségeinek csökkentése.

5. A tudományos bizonyítékok azonosításának módszere
Az akut nem komplikált bakteriális cystitis és pyelonephritis antibiotikus kezelésének evidenciákon alapuló ajánlásához az IDSA bizottsága (Infectious Diseases Society of America) szisztematikusan áttekintette az angol nyelvű irodalmat 1997-ig. Ennek alapján állították össze a nők akut nem komplikált cystitisének és pyelonephritisének antibiotikum kezelésére vonatkozó irányelvét [1]. Az EAU Guidelines Office UTI (urinary tract infection) munkacsoportja ezen adatbázis és az azóta megjelent közlemények alapján vizsgálta felül és korszerűsítette az ajánlást. Ez az útmutató az Európai Urológus Társaság (EAU) 2006-os irányelve alapján készült, mely kiegészült a Magyarországon fellelhető kórokozók előfordulási gyakoriságának és antibiotikum érzékenységének jellemzőivel. Ez az első olyan magyarnyelvű közlemény, amely tartalmazza a témára vonatkozó állásfoglalások és ajánlások evidencia szintjeit.

6. A tudományos bizonyítékok rangsorolására és osztályozására használt metodika
6.1. Evidencia szintek
US Department of Health and Human Services, Közegészségügyi, Kutatási és Egészségpolitikai szolgálat, 1992, pp 115-127

Szint	Evidencia típusa
Ia	Randomizált vizsgálatok metaanalíziséből nyert evidencia
Ib	Legalább egy randomizált vizsgálatból nyert evidencia
IIa	Egy jól megtervezett, kontrollált, de nem randomizált vizsgálatból nyert evidencia
IIb	Legalább egy más típusú, jól megtervezett, kvázi-experimentális vizsgálatból nyert evidencia
III	Jól megtervezett, non-experimentális vizsgálatokból, mint az összehasonlító vizsgálatok, korreláció vizsgálatok és esetriportok, nyert evidencia
IV	Szakértő bizottsági jelentésekből vagy elismert szakértők véleményéből illetve klinikai tapasztalatából nyert evidencia

6.2. Guideline ajánlások (Grade-ek)

US Department of Health and Human Services, Közegészségügyi, Kutatási és Egészségpolitikai szolgálat, 1992, pp 115-127

Grade	Az ajánlás alapja
A	Minősített, és a speciális ajánlásokkal összhangban végzett klinikai vizsgálatok alapján, amelyekből legalább egy randomizált vizsgálat volt
B	Jól vezérelt, de nem randomizált klinikai vizsgálatok alapján
C	Olyan klinikai vizsgálatok alapján, melyeknek minőségi mutatói egyértelműen nem ellenőrizhetőek

7.1. Bevezetés
Az akut, nem komplikált húgyúti fertőzés felnőtteknél az akut cystitist és az akut pyelonephritist jelenti, egyébként egészséges személyeknél (általában nők, rizikó- faktor nélkül, azaz a vesékben és a húgyúti rendszerben nincs strukturális és/vagy funkcionális eltérés és/vagy nincs ismert olyan kísérő betegség, mely hajlamosít fertőzésre vagy terápiás kudarcra). Gyakoriságára jellemző, hogy a 20-40 év közötti nők 25-35%-a már találkozott a kórkép tüneteivel [2].

7.2. Meghatározás
A komplikált és nem komplikált húgyúti fertőzés megkülönböztetése igen fontos, mivel a kezelés előtti és az ezt követő vizsgálatok valamint az antibiotikus kezelés típusa és ideje is különbözik. A komplikált húgyúti fertőzés egy olyan kórkép melynél a fertőzést elősegítő és/vagy a kezelés sikerét gátló tényezők találhatók. Egy adott húgyúti gyulladás tüneteivel jelentkező betegnél sokszor nem lehet egyértelműen meghatározni, hogy komplikált vagy nem komplikált esetről van-e szó. Több tényezőről igazolódott, hogy komplikált húgyúti fertőzésre utal (1. táblázat).

1. táblázat
Férfiak
Idősek
Kórházi fertőzés
Terhesség
Állandó katéter
Friss urológiai beavatkozás
A húgyúti rendszer anatómiai vagy funkcionális rendellenessége
Antibiotikus kezelés
Több mint hét napos tünetek
Diabétesz
Immunszupresszió

Általában nagy biztonsággal állíthatjuk, hogy menopauza előtti, nem terhes nőnél a hirtelen dysuria, gyakori és sürgető vizelési ingerek, amennyiben nem történt urológiai beavatkozás, vagy antibiotikus kezelés és nincs ismert húgyúti rendellenesség, nem komplikált alsó húgyúti fertőzésnek (cystitis) vagy felső húgyúti fertőzésnek (pyelonephritis) felelnek meg [3]. A visszatérő húgyúti fertőzések gyakoriak fiatal, szexuálisan aktív, egyébként egészséges nőknél anatómiailag és funkcionálisan ép húgyúti rendszer mellett is.

Terhesek húgyúti fertőzéseinek komplikált vagy nem komplikált csoportba sorolása vitatott.

7.3. Kórokozók
A nem komplikált felső és alsó húgyúti fertőzések kórokozói hasonlók. Az európai adatok szerint az E. coli felelős a fertőzések 70-95%-áért és egyes területeken S. saprophyticus is jelentős százalékban (5-10%) izolálható. Ez utóbbi jóval kisebb arányban okoz pyelonephritist, mint cystitist. Alkalomszerűen egyéb bélbaktériumok, mint a P. mirabilis, Klebsiella fajok és Enterococcusok is kimutathatók. A tünetes betegek 10-15%-ánál nem igazolható kórokozó hagyományos módszerekkel [3,4].
7.4. Akut nem komplikált cystitis menopauza előtti, nem terhes nőknél
Az akut cystitis az egyik leggyakoribb megbetegedés ebben a csoportban.

7.5.1. Előfordulási gyakoriság, rizikótényezők, morbiditás
A kórkép gyakorisága 0,7 illetve 0,5 beteg/év [5]. Kohorsz és esetkontroll vizsgálatok szerint fiatal nőkben egyértelmű rizikót jelent a közelmúltbeli szexuális aktus, spermicid hatású diafragma használata, megelőző aszimptomatikus bakteruria, rekurrens UTI az anamnézisben, fiatalon lezajló első UTI és az anya UTI anamnézise [5,6,7]. A fiatal nők ilyen típusú húgyúti fertőzése átlagosan 6,1 napig tüneteket, 2,4 nap csökkent aktivitást, 1,2 nap munkahelyi vagy iskolai hiányzást és 0,4 nap ágyhozkötöttséget okoz[8].

7.5.2.Diagnózis
A nem terhes, menopauza előtti nő akut dysuriás tünete általában a következő három fertőzés valamelyikét jelenti:
– akut cystitis
– akut urethritis (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae vagy Herpes simplex vírus okozza)

– vaginitis (Candida fajok vagy Trichomonas vaginalis okozza)
Azonosításuk a tünetek és a fizikális vizsgálat alapján nagy biztonsággal elvégezhető[3].
Az akut cystitises nők sürgető vizelési ingereket, szuprapubikus fájdalmat panaszolnak, szuprapubikus érzékenység észlelhető, vagy a tüneteik hasonlítanak egy már korábban igazolt cystitishez. Bár az akut cystitises nők 40%-ánál jelentkezik makroszkópos haematuria, ez nem jelent komplikált fertőzést. Urethritis, melyet a N. gonorrhoeae vagy a C. trachomatis okoz, olyan fiatal nőknél gyakoribb, akik az elmúlt hetekben szexuális partnert cseréltek, vagy a partnerük is panaszos, vagy valamelyikük anamnézisében szerepelt szexuális úton terjedő betegség (STD). A tünetek fokozatosan alakulnak ki akár hetek alatt és sokszor együttes hüvelyi tünetek, mint folyás vagy kellemetlen szag is megfigyelhető. Hüvelyi folyás, kellemetlen szag, viszketés és dyspareunia esetén vaginitis valószínűsíthető. Ilyenkor a húgycsőnyílás fájdalmas vizeléskor és nem kísérik gyakori-sürgető vizelési ingerek.
A vizelet vizsgálata akár stix-szel is elégséges (pyuria, haematuria és nitrit kimutatására). Az akut húgyúti infekciók esetén szinte mindig észlelhető pyuria, és ez gyakori urethritisben is. Ennek hiánya nagy valószínűséggel egyéb betegségre utal. A húgyúti fertőzés biztos diagnózisát a szignifikáns bakteruria jelenti, bár ennek mértéke ellentmondásos. Szignifikáns bakteruriáról általában akkor beszélünk, ha a spontán ürített középsugaras vizeletből 10^5 vagy e feletti cfu/ml uropatogén tenyészik ki. Ez a klasszikus meghatározás akut pyelonephritis és aszimptomatikus bakteruria kapcsán negyven évvel ezelőtti vizsgálati eredményeken alapul [9]. Több, ezt követő vizsgálat ezt a küszöb értéket magasnak találta, mivel az akut cystitises betegek körülbelül harmadánál-felénél 10^5 cfu/ml alatti értéket találtak [10] (II). Így jelenleg a leginkább elfogadott csíraszám akut nem komplikált cystitisnél 10^3 cfu/ml vagy e feletti érték [11, 12].
Vizelettenyésztés a nők akut nem komplikált cystitisénél általában nem szükséges, mert a kórokozók és antibiotikum érzékenységük megjósolható. A spontán ürített, középsugaras vagy katéteres (olyan betegeknél, akiknél a középsugaras mintaleadás nem kivitelezhető) vizelet tenyésztése akkor javasolt, ha a beteg tünetei nem jellegzetesek a húgyúti fertőzésre. Érdemes a kérőlapra ráírni, hogy a laboratórium az alacsonyabb csíraszámot is jelezze.
A kismedence vizsgálata akkor jön szóba, ha a tünetek urethritis vagy vaginitis gyanúját vetik fel, vagy a diagnózisban bizonytalanok vagyunk. A kismedencei vizsgálat során keressük a vaginitis, a húgycsőváladékozás, és herpeszes fekélyek jeleit. A cervix vagy a húgycsőváladék tenyésztése N. gonorrhoeae és C. trachomatis irányában ajánlott (hasonlóan érzékeny és specifikus vizsgálat a reggel ürített első vizeletből végzett kimutatás pl. PCR teszt segítségével).

7.5.3. Kezelés
Nem terheseknél az akut, nem komplikált cystitis még recidiváló esetekben sem befolyásolja a vesefunkciót és az életkilátást. A nem kezelt cystitisből ritkán alakul ki felső húgyúti infekció. Így nem terhesek alsó húgyúti fertőzésének jelentősége csak a betegség tüneteire korlátozódik, melyek azonban jelentősen befolyásolhatják a mindennapi élet minőségét. A legtöbb (50-70%) alsó húgyúti infekció kezelés nélkül, spontán meggyógyul, bár a tünetek hónapokig fennállhatnak. A terápiás stratégiát a nem komplikált húgyúti infekciók kórokozóinak előfordulási aránya és ezek érzékenysége szabja meg. Menopauza előtt az akut nem komplikált cystitis rövid idejű antibiotikus kezelése eredményes [1,13] (Ia).

a) Kezelés időtartama:
Egyébként egészséges, felnőtt, nem terhes nő akut nem komplikált cystitisének egy dózisú kezelése (néhány kivételtől eltekintve) szignifikánsan rosszabb abakteruria felszámolása tekintetében, mint a hosszabb idejű kezelés. A TMP-SMX, TMP, norfloxacin, ciprofloxacin, és levofloxacin 3 napig adva ugyanolyan hatásos, mint hosszabb ideig használva. A hosszabb kezelés általában növelte a mellékhatások számát (Ib).
Habár kontrollált vizsgálatok nem támasztják alá, a S. saprophyticus által okozott cystitis úgy tűnik, jobban reagál az elhúzódóbb, 7 napos kezelésre [1] (IIIB).
b) Trimethoprim, Trimethoprim-sulfamethozazol
A TMP-SMX-t hatékonyságát elemezte a legtöbb tanulmány (30 vizsgálat). Standard kezelésnek a három napos TMP-SMX kezelés tekinthető (IaA). A TMP vagy a TMP-SMX javasolt első választásnak az empirikus kezelésnél, ha a területen az uropatogének TMP rezisztenciája 10-20% alatt van. Bár a korábban említett, 2004 és 2006 között végzett magyarországi vizsgálat betegszáma viszonylag csekély (214 fő), ennek adatai szerint 21%-ot meghaladja az E. coli rezisztenciája, ezért kimondhatjuk, hogy jelenleg ezen gyógyszer alkalmazása országunkban empirikusan nem ajánlott.
c) Fluorokinolonok
A 3 napos fluorokinolon kezelés eredménye (ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin és ofloxacin) a TMP-SMX-lal megegyezőnek bizonyult (IbA). A fluorokinolonok drágábbak a TMP-nál és a TMP-SMX-nál, így nem ajánlottak az empirikus kezelés első választandó szereiként, kivéve azokat a területeket, hol az uropatogének TMP rezisztenciája 10-20% feletti, így például Magyarországon A fluorokinolonokkal szembeni rezisztencia kialakulás veszélye ugyan megfontolásra inti az orvosokat, de mindezidáig nincsenek olyan adatok, melyek a nők akut cystitisének rövid időtartamú fluorokinolon kezelésének következményeként fluorokinolon rezisztens flóra szelekcióját eredményezné [14,15,16] (III).
d) b-laktámok
Általánosságban elmondhatjuk, hogy a b-laktámok csoportja kevésbé hatásos, mint a korábban említett készítmények (III), továbbá sem az első, sem a második generációs cefalosporinok nem ajánlottak első vonalban a nem komplikált UTI 3 napos kezelésében [1,17,18] (IbA). Mai általános álláspont szerint a béta-laktám antibiotikumokkal történő kezelés időtartama 5 nap.
e) Fosfomycin
A fosfomycin trometamol egyszeri 3 g-os adagjával 15 összehasonlító vizsgálat történt, melyek metaanalízise 2048 beteget jelentett [39] (IaA). 1540 betegnél értek el rövidtávon bakteriológiai eradikációt, ezek közül a fosfomycin trometamollal 85,6%-ban, egyéb kezelésekkel (egy dózis és 3-7 napos kúrák) 86,7%-ban. Fontos kiemelni, hogy a fosfomycin trometamollal

szemben annak ellenére igen alacsony maradt az E.coli-val szembeni rezisztencia, hogy egész Európában 1988 óta széles körben alkalmazzák [19,20] (IIb).

f) Nitrofurantoin

A nitrofurantoin (4x50-100 mg vagy az elhúzódó felszívódású 2x100 mg) nem tekinthető megfelelő készítménynek az akut nem komplikált cystitis rövid (3 napos) kezelésére. Alkalmazása esetén az 5-7 napos kezelés jön szóba [21] (IIaB). Annak ellenére, hogy a nitrofurantoint sok éve használjuk, az E. coli és a S. saprophyticus rezisztenciája Európában alacsony maradt [3] (IIb). A nitrofurantoin nem hatásos a Proteus mirabilis és a Klebsiella fajokra, melyek a második-harmadik leggyakoribb izolált Gram negatív uropatogének [4] (IIb). Mindezek mellett a nitrofurantoin mellékhatás spektruma sem kedvező, különös tekintettel az akut és a krónikus tüdő szindrómára, mely elsősorban idősekben fordul elő gyakrabban [22,23]. A 2. táblázat az akut nem komplikált bakteriális cystitis antibiotikus kezelésének lehetőségeit összegzi nem terhes, menopauza előtti nőknél, megadva az evidencia szinteket és ajánlási fokozatokat is.

2. táblázat. Nem komplikált cystitis per os kezelése menopauza előtt, nem terhes nők esetén

Hatóanyag	Dózis	Időtartam	LE	GR	Referencia	Megjegyzés
ciprofloxacin	250 mg 2x1	3 napig	Ib	A	Iravani 1995, Vogel 2004	a) menopauza után is, nem hospitalizált beteg esetén
cipro XR	500 mg 1x	3 napig	Ib	A	Henry 2002	b) Az elnyújtott hatású Cipro XR 500 mg-jának egyszeri adása hatékonyságát és tolerálhatóságát tekintve egyenértékű a konvencionális ciprofloxacin készítmények 2x250 mg-jával (Magyarországon nincs törzskönyvezve)
fosfomycin	3000 mg	egyszeri	Ia	A	Lecomte 1997; Minassian 1998	f) 15 komparatív vizsgálat metaanalízise szerint a fosfomycin trometamol egyszeri adása rövid távon hatásosságában egyenértékű az említett 3-7 napos kezelési módokkal, de egyértelműen jobb a hosszú távú követés során kapott eredményeket tekintve
levofloxacin	250 mg 1x	3 napig	Ib	A	Richard 1998	i) 3 napig adagolt 1x250 mg levofloxacin egyenértékű 2x200 mg ofloxacinnal, de kevesebb a mellékhatása
nitrofurantoin	50-100 mg 4x1; 100 mg SR 2x1	5-7 napig	Ib	A	Spencer 1994 Goettsch 2004	k) a különböző hatóanyag kibocsátású formákhoz (nitrofurantoin, TMP, TMP-SMX) egyformán alacsony (77%-83%) eradikációs képesség társult ebben a vizsgálatban
norfloxacin	400 mg 2x1	3 napig	Ib	A	Inter-Nordic 1988, Piipo 1990	l) a relapszus 3 napos kezelés esetén egyértelműen magasabb, mint 7 napos kezelés kapcsán
lin0 Ofloxacin	200 mg 2x1	3 napig	Ib	A	Block 1987 Hooton 1989, 1991	m) egyenértékű TMP-SMX 3 napos adagolásával
pefloxacin	800 mg	egyszeri	Ia	A*	Naber 1994	n)) a pefloxacinnak szignifikánsan több a mellékhatása, mint a norfloxacin 5 napig történő adásának, ezért előbbit étkezéssel együtt ajánlott bevenni csökkentendő a gasztrointesztinális mellékhatásokat
TMP-SMX	160/800 mg 2x1	3 napig	Ia	A*	Warren 1999	t) 3 napos kezelés növeli a rekurrencia arány, a hosszabb kezelésnek viszont több a mellékhatása; empirikusan csak abban az esetben adandó, ha az E. coli rezisztencia prevalenciája trimethoprimmel szemben <(10%-)20%

LE-evidenciaszint; GR-ajánlási fokozat; TMP-trimethoprim; SMX-sulfamethozazol.

g) Kiegészítő kezelés lehetőségei

A húgyúti fájdalomcsillapítók, mint pl. a phenazopiridine 1-2 napig 3x200 mg- os dózisban súlyos dysuria esetén adható. Cystitis tünetei (dysuria, pollakisuria) súlyosságuk ellenére általában a kezelést követő 2-3 napra megszűnnek, vagy jelentősen

enyhülnek. A bő folyadék bevitel hasznosságának elméleti háttere a baktériumok gyorsabb kiürülése, de ennek igazi jelentősége nem bizonyított [2].

7.5.4. Kezelést követő ellenőrzés
Tünetmentesség esetén rutin vizelettenyésztés nem indokolt, elégséges a stix-el történő ellenőrzés, hiszen aszimptomatikus bakteruria kezelésének előnye csak terhességben, vagy urológiai beavatkozás előtt igazolt. Abban az esetben, ha a kezelés végére a panaszok nem szűnnek meg, vagy két héten belül kiújulnak a vizelettenyésztés elvégzése mindenképpen indokolt. Ilyenkor azt kell feltételeznünk, hogy a kórokozó az illető készítményre nem érzékeny, így egy másik antibiotikum elhúzódóbb, 7 napos adása jön szóba (IVC).

7.6. Akut, nem komplikált pyelonephritis menopauza előtt, nem terhes nőknél

7.6.1. Diagnózis
Akut pyelonephritisre utal a derékfájdalom, hányinger-hányás, 38°C feletti láz és a costovertebrális szöglet érzékenysége. Bevezető cystitises tünetek lehetnek, de ezek nélkül is előfordulhat pyelonephritis. Az akut nem komplikált pyelonephritis általában enyhe, vagy középsúlyos betegség képét mutatja. Az életet veszélyeztető súlyos állapot, többszervi elégtelenség, szepszis szindróma shokkal vagy anélkül mindenképpen komplikáló faktorok jelenlétére utal.
Vizeletvizsgálat a pyuria és haematuria irányába szükséges. Cystitisszel szemben a pyelonephritisek 80-95%-ban 10^5 cfu/ml feletti uropatogén igazolható [24], határértéknek a 10^4 cfu/ml ajánlható. Az obstrukció kizárására a felső húgyúti rendszer ultrahang vizsgálata szükséges [25]. További vizsgálatok, mint pl. a spirál CT [26], kiválasztásos urographia, vagy a DMSA scintigraphia csak akkor javasoltak, ha a beteg állapota a terápia kezdetét követően 72 órával sem javul, láza nem oldódik, így komplikáló faktor jelenlétére kell gondolnunk (vesekövesség, vese- és vesekörüli tályog). A kiválasztásos urographia (IVU) rutinszerű elvégzése nem költség hatékony, mivel az esetek 75%-ában nincs eltérés a felső húgyúti rendszerben.

7.6.2. Kezelés
Az IDSA több száz cikk analízise során [1], csak 5 prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatot talált [9,26,[27],[28],[29],[30]]. Ezekből, valamint az ezt követően még megjelent 5 tanulmányból az alábbi következtetéseket lehet levonni [[31],[32],[33],[34]]:
1. A TMP-SMX-t előnyben kell részesíteni az ampicillinnel szemben (IbA) (csak TMP-mel nem történt kontrollált vizsgálat)
2. Legtöbb nőnél az akut nem komplikált pyelonephritis két hetes TMP-SMX kezelése elégséges (IbA). Néhány vizsgálat egyéb antibiotikumokkal, mint pl. aminoglikozidokkal (egyik vizsgálat sem megfelelő erejű) még rövidebb, 5-7 napos kezelést is elégségesnek tart (IIIB).
3. Azokon a területeken, ahol az E. coli TMP rezisztenciája 10% felett van, ott empirikus kezelésre a fluorokinolonok javasoltak. Igazolt, hogy 7 napos 2x500 mg ciprofloxacin kezelés mind a baktérium eradikáló képesség, mind a mellékhatások terén jobb, mint a két hetes 2x960 mg TMP-SMX terápia [31] (IbA). A ciprofloxacin jobb hatékonyságának hátterében leginkább a TMP rezisztens E. coli törzsek álltak. Klinikai vizsgálatok során a következő fluorokinolonok igazolódtak egyenértékűnek a hagyományos 2x500 mg ciprofloxacinnal: 1x1000 mg ciprofloxacin extended release, , 2x250 mg levofloxacin, [32-34] (IbA).
4. Nincsenek megfelelő erejű összehasonlító vizsgálatok aminopenicillin+BLI és a legtöbb második, harmadik generációs cefalosporinok és a fluorokinolonok vagy TMP-SMX között. Összesen egy prospektív, randomizált vizsgálat történt, mely a 10 napos 2x200 mg cefpodoxim proxetil hatékonyságát egyenértékűnek találta 2x500 mg ciprofloxacinnal [35] (IbA).
5. Azokon a területeken, ahol az E. coli fluorokinolonnal szembeni rezisztenciája magasabb, mint 10%, vagy a fluorokinolonok adása valamilyen ok miatt kontraindikált (pl. terhesség, szoptatás, serdülőkor) aminopenicillin+BLI vagy harmadik generációs orális cefalosporin parenterális, majd bevezetést követő orális alkalmazása javasolt (IIIB).
Az EAU Guidelines Office UTI Munkacsoportja a bizonyítékok tükrében az enyhe és középsúlyos pyelonephritis kezelésére első választandóként a 7 napos orális fluorokinolon kezelést javasolja. Azokban az esetekben, ahol a fluorokinolonok nem jönnek szóba (lásd fent) harmadik generációs orális cefalosporin a lehetséges alternatív empirikus terápia (B). Az akut, nem komplikált pyelonephritis súlyosabb eseteinél kórházi kezelés és kezdetben parenterális fluorokinolon vagy aminopenicillin+BLI vagy harmadik generációs cefalosporin vagy aminoglikozid adása szükséges (B). Orális kezelésre csak javulást követően térjünk át (ha a kórokozó érzékeny rá) és folytassuk a kezelést 1-2 hétig (B). A 3. táblázat foglalja össze az akut nem komplikált pyelonephritis antibiotikus kezelésének lehetőségeit felnőtt, nem terhes és menopauza előtti nők esetében, megadva a bizonyítékok szintjeit és ajánlási fokozatokat is. (lásd még a 2. mellékletben)
Bár az akut nem komplikált pyelonephritis miatt kórházban kezelt betegek 12%-ánál van csak bakteraemia [[36]74], mégis elterjedt gyakorlat a haemokultura levétele, ha a beteg olyan állapotú, hogy kórházi kezelés szükségessége merül fel.

3. Táblázat. Akut, nem komplikált pyelonephritis per os kezelés lehetőségei felnőtt, nem terhes, menopauza előtti nők esetén.

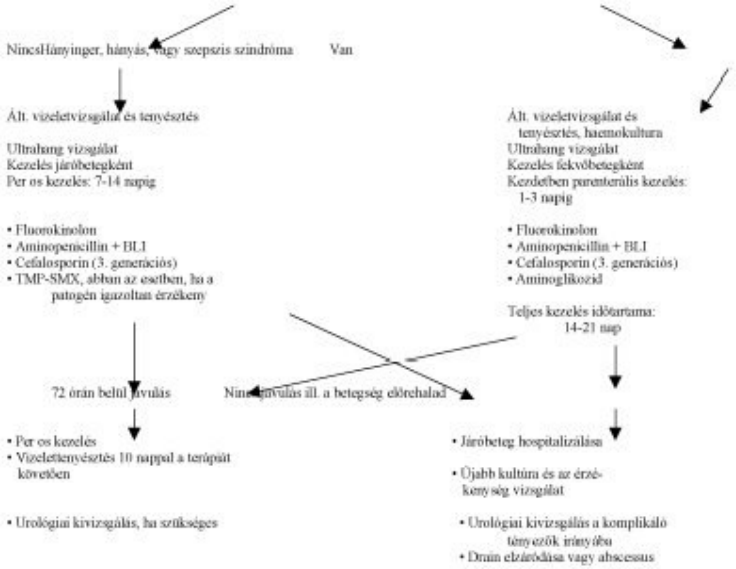
Hatóagyag	Dózis	Időtartam	LE	GR	Referencia	Megjegyzés
Ciprofloxacin	500 mg 2x1	7 napig	Ib	A	Talan 2000	a) ciprofloxacin szignifikánsan hatásosabb, mint a ceftriaxon/TMP-SMX és a mellékhatása is kevesebb
CiproXR	1000 mg 1x	7-10 napig	Ib	A	Talan 2004	b) hatásossága és tolerálhatósága megegyező a 10

						napos 2x500 mg konvencionális ciprofloxacin kezeléssel (Magyarországon nincs törzskönyvezve)
Levofloxacin	250 mg 1x	10 napig	Ib	A	Richard 1998	e) megegyező 2x500 mg ciprofloxacinnal
TMP-SMX	160/800 mg 2x1	14 napig	Ib	A*	Stamm 1987	g) *csak abban az esetben, ha az uropatogén érzékeny trimethoprimre

LE-evidenciaszint; GR-ajánlási fokozat; TMP-trimethoprim; SMX-sulfamethoxazol.

7.6.3. Kezelést követő ellenőrzés
Tünetmentesség esetén rutin vizelettenyésztés nem indokolt, hétköznapi gyakorlatban elegendő a vizelet stix-szel történő ellenőrzése. Amennyiben a tünetek 3 nap elteltével nem javulnak, vagy két héten belül visszatérnének, ismételt vizelettenyésztés, antibiotikum érzékenység meghatározás, egyéb vizsgálatok, mint pl. vese UH vagy CT vizsgálat elvégzése javasolt. Urológiai eltérés nélküli esetben arra kell gondolnunk, hogy a kezelésre a kórokozó nem érzékeny. Ilyenkor két hetes ismételt kezelés javasolt más készítménnyel. Amennyiben visszaeséskor a kórokozó ugyanaz, elhúzódó 6 hetes kezelés biztosítja a legjobb gyógyulási arányt.

1. ábra:
Pyelonephritis tünetei
(láz, deréktáji fájdalom, pyuria, leukocytosis)



BLI = ß-laktamáz inhibitor; TMP = trimethoprim; SMX = sulfamethozazol.

7.7. Visszatérő (nem komplikált) húgyúti infekciók nőknél

7.7.1. Háttér
Abban az esetben beszélhetünk visszatérő húgyúti infekcióról, amennyiben az elmúlt 6 hónapban kettő, vagy az elmúlt évben 3 alkalommal ismétlődött alsó húgyúti gyulladása. A visszatérő húgyúti fertőzés igazolt rizikófaktorai egyrészt genetikusak, másrészt a viselkedéssel kapcsolatosak [37] (IIa). Vizsgálati becslések szerint az alsó húgyúti panaszos nők 20-30%-ánál ismétlődő gyulladás alakul ki [38]. Kohorsz és esetkontrollos vizsgálatok összegzése alapján [5-7], a visszatérő húgyúti fertőzések igazolt rizikófaktorai menopauza előtti nőknél a következők: közösülések gyakorisága, spermicid használata, 15 év előtti és anyai anamnézisben szereplő húgyúti infekció. A menopauzát követően a rizikófaktorok szoros összefüggést mutatnak a hólyag prolapszusával, az inkontinenciával és a vizelést követő maradék vizelettel. Egyéb rizikótényezőknél, mint a szekretoros állapotnál és a menopauza előtti húgyúti infekciók szerepénél még további vizsgálatok szükségesek a bizonyításhoz [39].
A visszatérő húgyúti infekciók megelőzésére több módszert is javasolnak. Nem gyógyszeres lehetőség az aktust követő vizelés vagy a tőzegáfonya fogyasztása. Gyógyszeres megoldásként az aktust követő, vagy egyéb meghatározott módon alkalmazott antibiotikum profilaxis jön szóba.

7.7.2. Antibiotikus profilaxis

A visszatérő nem komplikált húgyúti infekció megelőzésének egyik lehetséges módja az aktust követő [40] (Ib), vagy a lefekvéskor alkalmazott hosszú távú alacsony dózisú antibiotikum [41,42,43] (Ib). (4. táblázat).
Általánosságban elmondhatjuk, hogy a mikrobiológiai visszaesés gyakorisága nyolcadára, a placebóhoz képest ötödére csökkent. A húgyúti infekciók évenkénti száma általában 95%-kal csökken az antibiotikus profilaxis során, a profilaxis nélküli állapothoz képest. Kezdetben a profilaxis ideje általában 6 hónap vagy egy év, bár vizsgálatok az igazolták, hogy a TMP-SMX folyamatos profilaxisa még 2 [42] vagy 5 [41] éven keresztül is hatásos. A profilaxis úgy tűnik, hogy nem módosítja a visszatérő alsó húgyúti infekciók természetes lefolyását. Felfüggesztést követően, akár hosszú idejű profilaxis után is a nők kb. 60%-ánál ismételt fertőzés alakul ki 3-4 hónapon belül [44] (III).
4. táblázat. Az antibiotikumok hatásossága (mikrobiológiailag igazolt recidíva) a visszatérő húgyúti infekciók megelőzésében nem terhes nők esetén.

Hatóanyag	Dózis	n/N	Kontroll-hatóanyag	Dózis	n/N	Hatékonyság, (%)	Relatív rizikó (95% CI)	Szerző, év
norfloxacin	200 mg/24h	0/11	Placebo		10/13	2.9	0.06 (0.00;0.85)	Nicolle 1989
norfloxacin	200 mg/24h	4/18	Placebo		13/17	16.0	0.29 (0.12;0.72)	Rugendorff 1987
nitrofurantoin	100 mg/24h	1/13	Placebo		5/6	5.5	0.09 (0.01;0.63)	Stamm 1980
nitrofurantoin	50 mg/24h	3/25	Placebo		15/25	12.5	0.20 (0.07;0.61)	Bailey 1971
cephalexin	125 mg/24h	1/20	Placebo		13/23	5.3	0.09 (0.01;0.62)	Gower 1975
TMP-SMX	40/200/24h	1/13	Placebo		5/7	5.3	0.11 (0.02;0.75)	Stamm 1980
TMP-SMX	40/200 postcoitalis	2/16	Placebo		9/11	9.8	0.15 (0.04;0.58)	Stapleton 1990
Összes		24/195 (12.3%)			116/177 (65.5%)		0.21 (0.13;0.34)	
cefaclor	250 mg/24	8/49	nitrofurantoin	50 mg/24h	8/48	20.0	0.98 (0.40;2.40)	Brumfitt 1995
norfloxacin	400 mg/24	2/26	nitrofurantoin	100 mg/24h	0/26	7.2	5.00 (0.25;99.4)	Nunez 1990
TMP-SMX	40/200/24h	1/13	nitrofurantoin	100 mg/24h	1/13	8.5	1.00 (0.07;14,3)	Stamm 1980
pefloxacin	400 mg/hét	17/185	Pefloxacin	400 mg/hét	52/176	22.6	0.31 (0.19;0.52)	Guibert 1995
ciprofloxacin	125 mg postcoitális	2/70	ciprofloxacin	125 mg/24h	2/65	12.2	0.93 (0.13 ;6.40)	Melekos 1997
Összes		47/393 (12.0%)			69/376 (18.4%)			
nitrofurantoin	50 mg/12h	4/43	meth. hippurate	1 g/12h	19/56		0.27 (0.10;0.75)	Brumfitt 1981

A menopauza előtt a visszatérő nem komplikált húgyúti infekció megelőzésére ajánlott antibiotikum profilaxist az 5. táblázat foglalja össze. Trimethoprim, co-trimoxazole vagy a nitrofurantoin továbbra is standardkezelésnek tekinthető. Alternatív megoldásként jön szóba a fosfomycin trometamol (FT) 10 naponkénti 3 g-ja fél évig, melyet egy mostanában lezárult placebo kontrollált vizsgálat igazolt [45] (Ib). Terhesség alatt első generációs cefalosporin adása javasolt.
Alternatív lehetőség, amennyiben a visszatérések a szexuális aktussal kapcsolatosak, az aktust követő profilaxis [40,46,47] (IbA). Az alkalmazott antibiotikum fajtája és dózisa azonos a folyamatos profilaxisnál alkalmazottakkal. Jól együttműködő értelmes betegnél elfogadott a panaszok kezdetekor alkalmazott egyszeri dózis, de ezt inkább kezelésnek kell vennünk, mint profilaxisnak [48].

5. táblázat. Antibiotikum ajánlás a visszatérő nem komplikált húgyúti infekció megelőzésére (IA)

Hatóanyag[1]	**Dózis**
Standard kezelés:	
Nitrofurantoin 50 mg/nap	
Nitrofurantoin macrocrystals	100 mg/ nap

Trimethoprim-sulfamethozazol	40/200 mg/ nap
Trimethoprim	
Fosfomycin trometamol	100 mg/ nap
	3g/10 nap

Rezisztencia vagy a fentiek hatástalansága esetén:

– Ciprofloxacin	125 mg/nap
– Norfloxacin	200-400 mg/nap
– Pefloxacin	800 mg/hét

Terhesség alatt:

– Cefalexin	125 mg/nap
– Cefaclor	250 mg/nap

[1] Lefekvéskor alkalmazva.

7.7.3. Alternatív profilaktikus kezelések

Alternatív módszerek, mint a vizelet savanyítása [49], a tőzegáfonya dzsúsz fogyasztása [50] és a lactobacillusok hüvelyi alkalmazása [51,52] különböző hatásosságot mutattak. A szájon át hatásos immuno-aktív E. coli frakcióval végzett 5 kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat metaanalízise a visszatérő fertőzések szignifikáns csökkenését igazolta placebo csoporttal szemben [53] (Ia). Az antibiotikus és az immuno-aktív kezelés összehasonlítása még nem történt meg, de az eddig közölt eredményekből úgy tűnik, hogy az antibiotikus profilaxis hatásossága jobb, mint a jelenleg elérhető immunizációs kezeléseké. A nem komplikált húgyúti fertőzések megelőzésénél a fokozott folyadékbevitel egyes esetekben hatékony lehet, de ez gyakran késlelteti az egyébként hatásos antibiotikus kezelés elkezdését és így a beteg állapota romolhat. A bizonyítékok súlya is alacsony ahhoz, hogy a nők higiénés vagy menstruációs védelmi szokásainak megváltoztatását, vagy az aktust követő forszírozott vizelést javasolni lehessen.

7.8 Húgyúti fertőzések terhességben

A terhesség alatt gyakoriak a húgyúti fertőzések. Jelenleg is vita folyik, hogy az ilyenkor fellépő húgyúti infekciókat nem komplikáltnak kell-e tekintenünk, mivel a terhességen kívül nincs más komplikáló tényező. A következőkben részletezett három különböző kórkép (aszimptomatikus bakteruria, akut cystitis, akut pyelonephritis) tulajdonságai csak a terhességre vonatkoznak és nem azonosak azokban az esetekben, amikor egyéb komplikáló faktorok vannak jelen.

A húgyúti fertőzésekre hajlamosító tényezők terhesség alatt összefüggenek a vese és a vizelet elvezető rendszerben ilyenkor bekövetkezett anatómiai és funkcionális változásaival. Az uréterek a kismedence felett kitágulnak, a hólyag a megnagyobbodott méh miatt előrébb és feljebb kerül. A vese vérátáramlása, a glomeruláris filtrációs rátája kb. 30-40%-kal nő, a vesék kissé megnagyobbodnak és vérbővebbé válnak. A vizeletáramlás lassulhat és a hólyag kiürülése sem biztos, hogy teljes.

7.8.1. Epidemiológia

Az aszimptomatikus bakteruria aránya az amerikai, európai és ausztrál vizsgálatok alapján 4-7% között mozog [54]. Előfordulása kapcsolatot mutatat a szexuális aktivitással és növekszik a korral és a terhességgel. Szintén magasabb az előfordulása az alacsonyabb szociális és gazdasági körülmények között élő embereknél. Mindezek ellenére tünetekkel jelentkező húgyúti infekció a terhesek 1-2%-ánál alakul ki.

A nők legnagyobb részénél a bakteruria már terhességük előtt kialakul. Az első vizsgálatkor a terhesek bakteruriájának gyakorisága megegyezik a nem terhesekével, amennyiben a rizikófaktorok azonosak. Iskolás lányok esetében amennyiben bakteruriásak 37-57%-ban alakul ki húgyúti infekció a terhességük alatt, és további 1%-ban ismétlődik [55] (III).

Egy svéd vizsgálat alapján a bakteruria kialakulásának veszélye a terhesség folyamán fokozatosan nő, és maximumát a 9.-17. héten éri el [56] (III). Az aszimptomatikus bacteriuria terheseknél szignifikánsan növeli az alacsony súlyú újszülöttek (? 2500 g) számát, a koraszülés kockázatát (37 hét) és az újszülött halálozást.

7.8.2. Aszimptomatikus bakteruria

Már Kass [55] és később mások vizsgálatai igazolták, hogy az aszimptomatikus bakteruriás nőknél terhességük során 20-40%-ban fejlődik ki terhességi pyelonephritis. A bakteruria kezelése a kockázatot csökkenti [57] (IIa). Mindezek miatt általánosságban megállapítható, hogy a terhesség korai szakaszában az aszimptomatikus bakteruria szűrése és kezelése indokolt [58] (IaA). A felesleges kezelések elkerülése miatt csak akkor tekintjük aszimptomatikus bakteruriának, ha két egymást követő tenyésztés során ugyanaz a kórokozó igazolódott. Az egyszeri középsugaras vizeletek álpozitív aránya magas, akár 40% is lehet (IIb). Mindezekért pozitív vizelettenyésztés esetén, 1-2 hét múlva ismételt vizsgálat szükséges, a higiéniai szabályok betartásával (vizelés előtt a vulva gondos megtisztítása).

A kezelést az antibiotikum érzékenység alapján 5-7 napig végezzük [58] (IIIB), bár egyesek az akut cystitisnél alkalmazott rövid kezelést is javasolják [59] (IIaB). A kontroll vizelettenyésztést a kezelést követő 1-4. hét között és legalább még egyszer a szülés előtt javasolt elvégezni (IIIB).

7.8.3. Akut cystitis terhességben

Hasonlóan a nem terhesekhez a leggyakoribb tünetekkel járó húgyúti fertőzés terheseknél az akut cystitis. Általában a 7 napos kezelést ajánlják [60]. A rövid kezelés hatékonysága még nem olyan erős bizonyítékokkal megalapozott, mint nem terheseknél, de kisebb vizsgálatok eredményei és egyes szakértői vélemények alapján mérlegelhető [59] (IIaB). Rövid kezelésre Fosfomycin trometamol (3g egy dózisban) vagy per os második-harmadik generációs cefalosporin (pl. 1x400 mg ceftibuten) lehet a legalkalmasabb [61] (IIaB). Az elhúzódóbb hagyományos terápiára az amoxicillin, cephalexin vagy pl. a nitrofurantoin is alkalmas (IVC). A kezelést követően a bakteruria megszűnésének igazolására kontroll vizelettenyésztés szükséges. A hosszú távú antibiotikum profilaxisnak csak recidiváló esetekben lehet létjogosultsága ugyanúgy, mint nem terheseknél. Ilyenkor a gyermekágy végéig alacsony dózisú cephalexin (125-250 mg) vagy nitrofurantoin (50 mg) a leggyakrabban választható gyógyszer. Mindezeken kívül az aktust követő profilaxis is alkalmazható [62,63] (IIaB).

7.8.4. Akut pyelonephritis terhességben

Az akut pyelonephritis a terhesség későbbi szakaszában, általában a harmadik trimeszterben jelentkezik. Gilstrop és munkatársai az incidenciáját, 24000 terhesség adatainak elemzését követően, 2%-ban határozta meg. Előfordulásuk a gyermekágyban gyakoribb. A betegség elesett állapottal, magas lázzal, leukocytosissal és costovertebrális érzékenységgel jár. Bacteriaemia gyakori, de megfelelő kezelést követően mind morbiditása, mind mortalitása alacsony. A legnagyobb problémát az esetlegesen fennálló urológiai eltérések, a megnövekedett veszély a toxaemiára, a hipertóniára, a koraszülésre és a szülés körüli halálozásra jelentenek.

Kezelésként második-harmadik generációs cefalosporinok, aminopenicillinek + BLI vagy aminoglikozidok javasoltak. Kinolonok, tetracyclinek és TMP az első trimeszterben, sulphonamidok a harmadik trimeszterben kontraindikáltak [64,65]. Nem csökkenő láz melletti felső üregrendszeri tágulat esetén uréter stent felhelyezése szükséges. Ezt követően antibiotikus profilaxis alkalmazása a szülésig vagy a gyermekágy végéig meggondolandó (C).

7.9. Húgyúti infekciók menopauzát követően

Normálisan a vaginában általában kevés a Gram negatív bélbaktérium. Az alacsony pH-t a laktobacillusok okozzák. Számuk azonban menopauzában és antimikrobiális kezelést követően csökken. Az ösztrogének valószínűleg azáltal nyújtanak védelmet a visszatérő húgyúti infekciókkal szemben, hogy növelik a laktobacillusok számát és csökkentik a hüvelyi pH-t [66] (IIb). A Gram negatív baktériumok menopauzát követően általában nem kolonizálják a hüvelyt, de a nők ezen csoportja mégis hajlamos visszatérő húgyúti fertőzésekre [67] (IIb). Menopauzát követően mind a per os [68,69], mind a vaginálisan[66] alkalmazott oestriol szignifikánsan csökkentette a visszaeséseket (IbA). Akut húgyúti infekciónál az antimikrobiális kezelési politika megegyezik a menopauza előttivel. A menopauzát követően azonban a rövid távú kezelés nem olyan jól alátámasztott. Raz és mtsa-inak [70] (Ib) vizsgálatai alapján menopauzát követő nem komplikált húgyúti infekciók esetén (átlagéletkor 65 év), 1x200 mg ofloxacin három napig adva szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a hét napig tartó 4x500 mg cephalexin kezelés rövid és hosszú távú utánkövetés során egyaránt, abban az esetben, ha a baktérium mind a két gyógyszerre érzékeny volt. Egy másik kettős vak vizsgálat során sem észleltek különbséget [71], amelyben 183, 64 évnél idősebb hölgy akut nem komplikált húgyúti infekcióját kezelték részben 3 napig, részben 7 napig tartó 2x250 mg ciprofoxacinnal. Mind a két csoport eredményei hasonlónak bizonyultak (két nappal a kezelést követően a baktérium eradikáció 98% illetve 93%, p=0,16), viszont a rövid kezelés tolerálhatósága jobbnak bizonyult. A vizsgálatban a baktérium eradikációs arány magas, a baktérium ciprofloxacinnal szembeni rezisztenciája alacsony volt. Ezek az eredmények természetesen nem alkalmazhatók az idős, súlyos, esetlegesen több társbetegséggel rendelkezők csoportjára, hol jóval gyakoribbak a rezisztensebb Gram negatív kórokozók által okozott húgyúti infekciók. Visszatérő gyulladások esetén urológiai és nőgyógyászati kivizsgálás javasolt daganat, obstrukció, detrusor rendellenesség vagy genitális fertőzés kizárására (IVC).

7.10. Akut nem komplikált húgyúti fertőzés fiatal férfiaknál

7.10.1. Patogenezis és rizikófaktorok

A férfiak húgyúti fertőzését általában komplikáltnak tartjuk, mivel leggyakrabban újszülötteknél, csecsemőknél vagy időseknél jelentkezik, összefüggésben urológiai eltérésekkel, hólyagnyaki obstrukcióval vagy eszközös beavatkozásokkal. Általánosságban azonban elmondhatjuk, hogy egészséges 15-50 év közötti felnőtt férfiak húgyúti fertőzése igen ritka (6-8 eset/100000 21-50 közötti férfi).

A férfiak és nők között a húgyúti fertőzések prevalenciájában észlelt nagy különbséget több tényező okozza, mint pl. az anatómiai távolság különbség az uropatogének szokásos eredetétől (a végbél és a húgycsőnyílás), a férfi húgycső hossza és szárazabb környezete, és a prosztata váladék antibakteriális hatása. Mindezek ellenére ma már világossá vált, hogy kis számban, 15-50 éves férfiaknál kialakulhat nem komplikált akut húgyúti infekció. A fertőzések pontos oka nem tisztázott, de rizikófaktornak tekinthetjük a fertőzött partnerrel történt, ill. az anális közösülést és a körülmetélés hiányát [72], bár többször nem állnak fenn ezek a körülmények. A férfiaknál több mint 90%-ban a lázzal járó húgyúti fertőzés (láz 38°C) a pyelonephritis klinikai tüneteivel vagy nélküle, következményesen együtt jár a prosztata infekciójával, mely a PSA átmeneti emelkedését és a prosztata megduzzadását okozza [73].

7.10.2. Diagnózis

A férfiak nem komplikált húgyúti infekciójának tünetei a nőkhöz hasonlóak. Szexuálisan aktív férfiaknál ki kell zárni a húgycsőgyulladást a Gram festéses húgycsőkenet és az első pohár (pyuria) segítségével. A kenetben észlelt fehérvérsejtek és Gram negatív pálcák E. coli húgycsőgyulladásra utalnak, mely megelőzheti vagy együtt jár a húgyúti fertőzéssel. A dysuria gyakran társul mind húgyúti infekcióhoz, mind a húgycsőgyulladáshoz. Krieger és mtsa-i [74] 40 férfi nem komplikált húgyúti fertőzésénél 93%-ban igazoltak E. coli-t.

7.10.3. Kezelés

Tekintettel arra, hogy férfiaknál ez a húgyúti fertőzés ritka, nincsenek a kezeléssel kapcsolatos kontrollált vizsgálatok. Mindezek miatt a nők nem komplikált cystitisénél illetve pyelonephritisénél alkalmazott, korábban részletezett készítmények alkalmazása javasolt (IIIB). Nitrofurantoin adása nem javasolt, mivel nincs megbízható szöveti koncentrációja (IVC). Akut nem komplikált pyelonephritis esetén az orális fluorokinolonok választandók elsőként empirikusan azokon a területeken, ahol az E. coli fluorokinolon rezisztenciája alacsony (%) (IIaB). Ellenkező esetben egyéb, korábban már részletezett alternatív antibiotikumban kell gondolkodnunk (lásd korábbi fejezet). Mivel a férfiak lázzal járó húgyúti infekciója leggyakrabban a prosztata gyulladásával is jár, így a vizelet sterillé tétele mellett a prosztata infekciójának felszámolása is cél. Mindezek miatt olyan antibiotikumokra van szükségünk, melyeknek a prosztata szöveti szintje magas (elsősorban fluorokinolonok). Lehetséges, hogy a rövid kezelés hatásos a férfiak nem komplikált cystitisében, mégis nincs olyan megfelelő súlyú vizsgálat, mely ezt igazolná. Így egyelőre a 7 napos kezelés javasolt, mivel valószínűleg a nőknél gyakrabban fordulnak elő rejtett komplikáló tényezők (IIIB). Mindezeken kívül az elhúzódóbb kezelés csökkentheti a perzisztáló prosztata-gyulladások valószínűségét. A gyulladást követően 6 hónapon belül nincs értelme a szérum PSA vizsgálatának, hacsak nem jön szóba prosztatarák gyanúja [73] (IIbB).

A férfiak első, nem komplikált húgyúti fertőzésénél az urológiai kivizsgálás költséghatékonysága még nem meghatározott. Rutin urológiai kivizsgálás serdülőkorban, lázzal járó húgyúti infekció, pyelonephritis, visszatérő fertőzéseknél, vagy komplikáló tényező jelenléte esetén indokolt (IIIB).

7.11. Aszimptomatikus bakteruria

Az aszimptomatikus bakteruria előfordulása gyakori [75, 76, 77, 78, 79]. Prevalenciája kimondottan magas a húgyúti funkcionális vagy anatómiai rendellenességek esetén, de egészséges esetekben is előfordul. Az aszimptomatikus bakteruria ritkán okoz problémát. Terheseknél, valamint invazív urológiai beavatkozások előtt kezelésük indokolt a magasabb szövődmények elkerülése érdekében. [58] (IbA). Vesetranszplantáció során a recipiens szűrése ajánlott [80], de igazi előnye nem teljesen egyértelmű [58]. Ezeken kívül egyéb aszimptomás bakteruriás betegcsoportokban a bakteruria káros következményét nem igazolták, sőt kezelésük előnytelen mind az emelkedő rezisztencia veszély, mind a gyakoribb visszaesések, mind a növekvő mellékhatások vonatkozásában. Összefoglalásként az aszimptomatikus bakteruria szűrése és kezelése csak olyan betegcsoportokban indokolt, ahol ennek hatékonysága megfelelő bizonyítékokkal igazolt [58].

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

8. Függelék

3. A cikkben szereplő hatóanyagokat tartalmazó, Magyarországon kereskedelmi forgalomban kapható, húgyúti fertőzésekben adható készítmények 2007 elején. A zárójelben levő számok hatóanyag mennyiséget jelölnek mg-ban,

ciprofloxacin	Ciprum (250,500,750), Cifloxin (250,500,750), Cifran (250,500,750), Ciphin (250,500), Ciplox (250,500), Ciprinol (250,500,750 – 200,400 old), Ciprobay (250,500 – 100,200,400 inf), Ciprofloxacin 1a Pharma (250,500), Ciprofloxacin-ratiopharm (250,500), Cyprolen (250,500), Ciropharm (250,500,750), Cydonin (100,250,500),
fosfomycin	Monural 3g granulatum
levofloxacin	Tavanic (250,500 – 500 iv. old)
nitrofurantoin	Nitrofurantoin (100)
norfloxacin	Norfloxacin-Helcor (400), Nolicin (400), Nolicin-s (400), Norfloxacin-ratiopharm (400), Norfloxacin-K (400)
ofloxacin	Oflogen (200,400), Ofloxacin-B (200,400), Ofloxacin-B-TRIO (200), Tarivid Richter (200), Tarivid (200 – 200 iv. inf), Zanocin (200)
pefloxacin	Abaktal (400 – 400 iv), Peflacin (400 – 400 iv)
trimethoprim (TMP)	-
trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX)	Cotripharm (480), Sumetrolim (480)
cephalexin	Cephalexin Merck (250), Pyassan (250)
cefaclor	Ceclor (500 – 250 gr) Ceclor Forte (375 gr) – Retard (375,500,750), Cecloretta (125), Cefaclor AL (500 – GS 250), Vercef (250,500, MR Ret.-125,250gr)

(old: oldat, inf: infúzió, iv: intravénás, gr: granulatum)

9. Irodalomjegyzék

1 Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999;29:745-758.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10589881&query_hl=95
2 Kunin CM. Detection, prevention and management of UTIs. 5th edition. Lea & Febiger: Philadelphia, 1997.
3 Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551-581.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9378923&query_hl=56
4 Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens fromuncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51:69-76.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12493789&query_hl=60
5 Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996;335:468-474.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8672152&query_hl=62
6 Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 2000;182:1177-1182.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids10979915&query_hl=64
7 Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, Samadpour M, Stamm WE. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. N Engl J Med 2000;343:992-997.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11018165&query_hl=70
8 Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. Am J Public Health 1985;75:1308-1313.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4051066&query_hl=72
9 Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians 1956;69:56-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=13380946&
10 Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med 1982;307:463-468.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7099208&query_hl=77
11 Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and DrugAdministration. Clin Infect Dis1992;15(Suppl 1):216-227.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1477233&query_hl=81
12 Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE, with modifications by a European Working Party. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI.
Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993;240-310.
13 Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. Curr Opin Urol 1999;9:57-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10726073&query_hl=93
14 Schaeffer AJ, Sisney GA. Efficacy of norfloxacin in urinary tract infection biological effects on vaginal and fecal flora. J Urol 1985;133:628-630.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3157008&query_hl=127
15 Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1308-1312.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2802557&query_hl=129
16 Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment ofuncomplicated urinary tract infection. Int J Antimicr Agents 2003;22(Suppl 2):65-72.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14527774&query_hl=131
17 Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. Infection 1993;21:34-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8449579&query_hl=145
18 Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. JAMA 1995;273:41-45.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7654268&query_hl=14
7
19 Kahlmeter G, Menday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 Escherichia coli isolates from the Pan-European ECO.SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 2003;52:128-131.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12805266&query_hl=1
43
20 Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? Int J Antimicr. Agents 2003;22(Suppl 20):79-83.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14527776&query_hl=1
58
21 Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. Br J Clin Pharmacol 2004;58:184-189.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15255801&query_hl=9
7
22 Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. Drugs 2001;61:353-364.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11293646&query_hl=1
60
23 Cunha BA. Antibiotic side effects. Med Clin North Am 2001;85:149-185.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11190350&query_hl=1
62
24 Roberts FJ. Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. Am J Clin Pathol 1986;85:616-618.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3706200&query_hl=47
25 Weidner W, Ludwig M, Weimar B, Rau W. Rational diagnostic steps in acute pyelonephritis with special reference to ultrasonography and computed tomography scan. Int J Antimicrob Agents 1999;11:257-259.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10394980&query_hl=4
9
26 Hamm M, Wawroschek F, Weckermann D, Knopfle E, Hackel T, Hauser H, Krawczak G, Harzmann R. Unenhanced helical computed tomography in the evaluation of acute flank pain. Eur Urol 2001;39:460-465.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11306887&query_hl=5
1
27 Gleckman R, Bradley P, Roth R, Hibert D, Pelletier C. Therapy of symptomatic pyelonephritis in women. J Urol 1985;133:176-178.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3881598&query_hl=53
28 Jernelius H, Zbornik J, Bauer CA. One or three weeks' treatment of acute pyelonephritis? A doubleblind comparison, using a fixed combination of pivampicillin plus pivmecillinam. Acta Med Scand 1988;223:469-477.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3287839&query_hl=55
29 Ode B, Broms M, Walder M, Cronberg S. Failure of excessive doses of ampicillin to prevent bacterial relapse in the treatment of acute pyelonephritis. Acta Med Scand 1980;207:305-307.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7386225&query_hl=57
30 Stamm WE, McKevitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprimsulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. Ann Intern Med 1987; 106:341-345.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3492950&query_hl=59
31 Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. JAMA 2000;283:1583-1590.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10735395&query_hl=6
1
32 Talan DA, Klimberg IW, Nicolle LE, Song J, Kowalsky SF, Church DA. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. J Urol 2004;171:734-739.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14713799&query_hl=6
3
33 Naber KG, Bartnicki A, Bischoff W, Hanus M, Milutinovic S, van Belle F, Schonwald S, Weitz P, Ankel-Fuchs D. Gatifloxacin 200 mg or 400 mg once daily is as effective as ciprofloxacin 500 mg twice daily for the treatment of patients with acute pyelonephritis or complicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl 1):41-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15037328&query_hl=6
5
34 Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. Urology 1998;52:51-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9671870&query_hl=67
35 Naber KG, Schoenwald S, Hauke W. [Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice.] Chemotherapie Journal 2001;10:29-34. [German]

36 Finkelstein R, Kassis E, Reinhertz G, Gorenstein S, Herman P. Community-acquired urinary tract infection in adults: a hospital viewpoint. J Hosp Infect 1998;38:193-202.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9561470&query_hl=74
37 Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. Urol Clin North Am 1998;25:685-701.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10026775&query_hl=78
38 Sanford JP. Urinary tract symptoms and infection. Ann Rev Med 1975;26:485-498.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1096777&query_hl=81
39 Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopauzal women. Clin Infect Dis. 2000;30:152-156.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10619744&query_hl=98
40 Vosti KL. Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. JAMA 1975;231:934-940.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1173099&query_hl=108
41 Nicolle LE, Ronald AR. Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 1987;1:793-806.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3333659&query_hl=102
42 Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. Rev Infect Dis 1982;4:438-443.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6981161&query_hl=104
43 Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. J Infect Dis 1988;157:1239-1242.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3259613&query_hl=106
44 Guibert J, Humbert G, Meyrier A, Jardin A, Vallancien G, Piccoli S, Delavault P. [Antibioprevention of recurrent cystitis.] A randomized double-blind comparative trial of 2 dosages of pefloxacin.] Presse Med 1995;24:213-216. [French]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7899366&query_hl=149
45 Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol Drug Research 2005;55:420-427.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16080282&query_hl=2&itool=pubmed_docsum
46 Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001209.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15266443&query_hl=114
47 Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopauzal women. J Urol 1997;157:935-939.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9072603&query_hl=151
48 Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. Ann Intern Med 2001;135:9-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11434727&query_hl=164
49 Fünfstück R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. [Reinfection prophylaxis with L-mehionine in patients with recurrent urinary tract infections.] Med Klinik 1997;92:57-64. [German]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9446004&query_hl=7&itool=pubmed_docsum
50 Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001321.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15106157&query_hl=100
51 Reid G. Probiotic therapy and functional food for prevention of urinary tract infections: state of the art and science. Curr Infect Dis Rep 2000;2:518-522.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11095902&query_hl=6
52 Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. Scand J Prim Health Care 1994;12:239-243.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7863140&query_hl=169

53 Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. Int J Antimicrob Agents 2002;19:451-456. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12135831&query_hl=171
54 MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. Br J Urol 1997;80(Suppl 1):10-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9240218&query_hl=181
55 Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. Arch Intern Med 1960;105:194-198. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14404662&query_hl=184
56 Stenqvist K, Dahlen-Nilsson I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Oden A, Rignell S, Svanborg-Eden C. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. Am J Epidemiol 1989;129:372-379. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2912046&query_hl=186
57 Gratacos E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. J Inf Dis 1994;169:1390-1392. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8195624&query_hl=188
58 Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005;40:643-654. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15714408&query_hl=190
59 Bailey RR. Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant women. Infection 1994; 22(Suppl 1):47-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8050794&query_hl=196
60 Nicolle LE. Pivmecillinam for the treatment of acute uncomplicated urinary infection. Int J Clin Pract 1999;53:612-617. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10692756&query_hl=200
61 Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. Int J Antimicrob Agents 2001;17:279-282. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11295408&query_hl=202
62 Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. Clin Infect Dis 1992;14:810-814. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1576275&query_hl=204
63 Pfau A. Recurrent UTI in pregnancy. Infection 1994;22(Suppl 1):49. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8050795&query_hl=206
64 Kämmerer W, Mutschler E. [Drugs in pregnancy – an overview.] In: Freise K, Melchert F (eds): Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002. [Germany]
65 Anonymous. Antimicrobials in pregnancy. FDA pregnancy categories. http://www.il-st-acad-sci.org/antibio.html (3 July 2005).
66 Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopauzal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993;329:753-756. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8350884&query_hl=219
67 Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopauzal woman. J Urol 1977;118:292-295. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=561197&query_hl=221
68 Privette M, Cade R, Peterson J, Mars D. Prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopauzal women. Nephron 1988;50:24-27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3173598&query_hl=230
69 Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopauzal women. Scand J Prim Health Care 1992;10:139-142. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1641524&query_hl=232
70 Raz R, Rozenfeld S. 3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopauzal women. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2200-2201. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8878607&query_hl=234
71 Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized trial. CMAJ 2004;170:469-473.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14970093&query_hl=372 Stamm WE. Urinary tract infections in young men. In: Bergan T (ed). Urinary tract infections. Basel: Karger, 1997;46-47. http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Doi=61396
73 Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):89-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14527778&query_hl=239
74 Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. J Urol 1993;149:1046-1048. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8483206&query_hl=241
75 Raz R, Gronich D, Ben-Israel Y, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elders in Israel. J Am Med Dir Assoc 2001;2:275-278. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12812530&query_hl=245
76 de Oliveira LC, Lucon AM, Nahas WC, Ianhez LE, Arap S. Catheter-associated urinary infection in kidney post-transplant patients. Sao Paulo Med J 2001;119:165-168. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11723526&query_hl=247
77 Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med 2002;347:1576-1583. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12432044&query_hl=249
78 Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):45-47. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14527770&query_hl=251
79 Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. Infect Dis Clin North Am 2003;17:367-394. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12848475&query_hl=253
80 Snydman DR. Posttransplant microbiological surveillance. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 1):22-25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11389518&query_hl=255

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
az urológiai beavatkozások során alkalmazott perioperatív antibakteriális profilaxisról
(Az Európai Urológus Társaság (EAU) irányelve alapján)

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium és az Infektológiai Szakmai Kollégium

1. Az irányelv célja
Az urológiai beavatkozások során kialakuló perioperatív fertőzések megelőzése, illetve gyakoriságuk csökkentése.

2. Az irányelv megalapozása, kiadásának indoklása
Számos felmérés készült az elmúlt időszakban az európai urológusok körében a perioperatív antibiotikus profilaxist illetően, melyek rávilágítottak, hogy jelentős különbségek vannak az alkalmazott kezelési módok és a választott antibiotikumok tekintetében (1-5). Egy 2004-ben készült pán-európai felmérés kimutatta, hogy a betegek 9,7 %-nál nosocomiális húgyúti fertőzés alakult ki (9). Az eredmények egyértelműen bizonyítják az antibiotikus profilaxis gyakorlatával foglalkozó, bizonyítékokon alapuló irányelv szükségességét.

3. Az irányelvet használók köre
Minden olyan urológiai szakellátást végző intézmény, ahol beavatkozásokat végeznek és fennáll a nosocomiális fertőzések kialakulásának lehetősége. Az érintett beteggel kapcsolatba kerülő egészségügyi dolgozótól elvárható az irányelv rávonatkozó részének ismerete és betartása.

4. Eredmény
A posztoperatív fertőzések gyakoriságának csökkentése.
Az egészségügyi ellátás színvonalának növelése.
A betegellátás költségeinek csökkentése.

5. A tudományos bizonyítékok rangsorolására és osztályozására használt metodika

5.1. Evidencia szintek
US Department of Health and Human Services, Közegészségügyi, Kutatási és Egészségpolitikai szolgálat, 1992, pp 115-127

Szint	Evidencia típusa
Ia	Randomizált vizsgálatok metaanalíziséből nyert evidencia
Ib	Legalább egy randomizált vizsgálatból nyert evidencia
IIa	Egy jól megtervezett, kontrollált, de nem randomizált vizsgálatból nyert evidencia
IIb	Legalább egy más típusú, jól megtervezett, kvázi-experimentális vizsgálatból nyert evidencia
III	Jól megtervezett, non-experimentális vizsgálatokból, mint az összehasonlító vizsgálatok, korreláció vizsgálatok és esetriportok, nyert evidencia
IV	Szakértő bizottsági jelentésekből vagy elismert szakértők véleményéből illetve klinikai tapasztalatából nyert evidencia

5.2. Guideline ajánlások (Grade-ek)
US Department of Health and Human Services, Közegészségügyi, Kutatási és Egészségpolitikai szolgálat, 1992, pp 115-127

Grade	**Az ajánlás alapja**
A	Minősített, és a speciális ajánlásokkal összhangban végzett klinikai vizsgálatok alapján, amelyekből legalább egy randomizált vizsgálat volt
B	Jól vezérelt, de nem randomizált klinikai vizsgálatok alapján
C	Olyan klinikai vizsgálatok alapján, melyeknek minőségi mutatói egyértelműen nem ellenőrizhetőek

6.1. Bevezetés
Az antibiotikus profilaxis sokat vitatott téma volt hosszú időn keresztül, tele ellentmondásokkal a definíciók meghatározását és a rizikófaktorok megítélését illetően. Nyilvánvalóvá vált, hogy bizonyítékokon alapuló irányelvekre van szükség (1-5).
Jelen irányelv célja, hogy bemutassa a profilaxisra vonatkozó jelenlegi ismereteinket, és klinikai tanulmányokon, szakértők véleményén és szakmai konszenzuson alapuló ajánlásokat tegyen a profilaxis gyakorlatával kapcsolatban. Az irányelv az Európai Urológus Társaság (EAU) 2007-es irányelve alapján, a különböző szakmai társaságok (Paul Ehrlich Society for Chemotherapy, German Society of Urology (6), French Association of Urology (7), Swedish-Norwegian Consensus Group (8)) témával kapcsolatos ajánlásainak figyelembe vételével készült.
Az elmúlt években készült egy egész Európát érintő felmérés az European Society for Infection in Urology által, mely az EAU-hoz kapcsolódik számos európai országban, és amely több mint 200 urológiai praxist és osztályt foglal magában. A felmérés kimutatta, hogy a betegek 9,7 %-nál nosocomiális húgyúti fertőzés (nosocomial-associated urinary tract infection – NAUTI) alakult ki (9). Az eredmény azt bizonyítja, hogy európaszerte szigorú szabályozásra van szükség az antibiotikumok tekintetében, valamint, hogy az antibiotikus profilaxisra vonatkozó ajánlásoknak a kórházak antibiotikumokkal foglalkozó szabályozásának részét kell képezniük.

6.2. A perioperatív antibiotikus profilaxis célja
Meg kell különböztetnünk az antibiotikus profilaxist az antibiotikus terápiától. Az antibiotikus profilaxis célja, hogy megelőzze a különböző diagnosztikus és terápiás eljárások során kialakuló nosocomiális fertőzéseket. Az antibiotikus profilaxis csupán egyike a fertőzések megelőzésére tett intézkedéseknek, és sohasem helyettesítheti a megfelelő higiéniás viszonyokat és sebészi technikát. Az antibiotikus terápia a klinikailag gyanított, vagy mikrobiológiailag igazolt fertőzések kezelését jelenti.
Mindamellett vannak bizonyos helyzetek, amikor egyértelműen nem meghatározható, hogy profilaxisról vagy terápiáról van szó, ilyen az elhúzódó katéter viselés során kialakuló bacteriuria. Ezeket a betegeket antibiotikum kezelésben kell részesítenünk a műtét idejére, függetlenül attól, hová soroljuk őket.
A fertőzések definícióját illetően sem egyértelmű a helyzet. A US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) által kiadott definíciók tekinthetőek pillanatnyilag a legátfogóbbnak, és ajánlhatóak a fertőzéses szövődmények megítélésével kapcsolatban (10). Szintén ezen definíciók alapján készült az egész Európát átfogó NAUTI-val foglalkozó tanulmány (ld. fent) (9). Jelenleg is zajlik néhány országban a definíciók és ajánlások felülvizsgálata (11). Az 1. Táblázat tartalmazza az urológiai sebészetben előforduló fertőzéses szövődmények különböző típusait.

1. táblázat: Az urológiai gyakorlatban előforduló nosocomiális fertőzések fő típusai

Fertőzés helye	Minor	Major
Műtéti seb	Felületes sebfertőzés	Mély sebfertőzés Seb ruptura (hasűri dehiscencia) Hasüregben, vagy a műtéti területen kialakult tályog
Húgyutak	Aszimptomatikus bacteriuria (bakteriális kolonizáció)	Lázzal járó urogenitális fertőzések Pyelonephritis Vesetályog
Más urogenitális területek	Epididymitis	Akut bakteriális prostatitis

Más területek	Bacteraemia	Szepszis Pneumonia Szeptikus embolizáció

A műtéti terület fertőzéseivel nyílt műtétek után, és bizonyos mértékig laparoscopos műtétek után találkozunk. Láz és komplikált húgyúti fertőzések (urinary tract infection – UTI) leginkább endoscopos beavatkozások, valamint állandó katéter és stent viselés szövődményeként jönnek létre, de előfordulhatnak a húgyutak megnyitásával járó műtéteket követően is. Szepszis bármilyen beavatkozás szövődményeként előfordulhat.
Az urológiai perioperatív profilaxis határai vitathatóak. A profilaxis általánosan elfogadott fő célja, hogy megelőzze a szimptomatikus, lázzal járó urogenitális fertőzéseket, mint az akut pyelonephritis, prostatitis, epididymitis és uroszepszis, valamint a súlyos sebfertőzések kialakulását (1. Táblázat). Ez kiterjeszthető az aszimptomatikus bacteriuriára és a kisebb sebfertőzésekre is, melyek kezelhetőek a járóbeteg ellátás keretében. Bizonyos esetekben kisebb sebfertőzések kialakulásának is komoly következményei lehetnek, például az implantációs sebészetben. Másfelől az aszimptomatikus bacteriuria transurethralis prosztata rezekció (TURP), vagy más endourológiai beavatkozás után általában spontán megszűnik, és nincs klinikai jelentősége. Szintén kérdéses, hogy a perioperatív profilaxisnak a nem urológiai fertőzések megelőzésére is ki kell-e terjednie, mint például az endocarditis és posztoperatív pneumonia. Annyi bizonyos, hogy az urológiai perioperatív profilaxisnak túl kell nőnie a sebészi profilaxis tradicionális célján, a sebfertőzések megelőzésén.

6.3. Rizikófaktorok
A rizikófaktorok (2. Táblázat) jelentőségét a legtöbb vizsgálat során alábecsülik, pedig fontos szerepük van a betegek preoperatív státuszának kiértékelésében. Megkülönböztetünk (a) általános rizikófaktorokat, melyek a beteg általános állapotával állnak összefüggésben, és (b) speciális rizikófaktorokat, melyek lehetnek endogének (pl. húgyúti kövesség, bacteriuria, csökkent vesefunkció), vagy exogének (pl. katéterek, ureter stentek, impantátumok).
A sebészeti beavatkozások Cruse és Foord (12) szerinti klasszikus besorolása tiszta, tiszta-kontaminált, kontaminált és fertőzött műtétekre alkalmazható nyílt műtétek esetén, azonban kevésbé használható endourológiai beavatkozásoknál. A húgyúti traktus megnyitásának (pl. hólyag műtétek, radikális prostatectomia, a vesemedence és az ureter műtétei) tiszta, vagy tiszta-kontaminált műtétek közé való besorolása ma is vitatott kérdés. A transurethralis műtétek besorolása szintén kérdéses, de az EAU Szakértői Csoportjának állásfoglalása alapján tiszta-kontaminálttnak tekintendőek, mivel az alsó húgyúti traktus még steril vizelet esetén is mikroflóra által kolonizált (5,13,14).
Az egész Európára kiterjedő NAUTI-val foglalkozó tanulmány a fertőzéses szövődmények három legfontosabb rizikófaktoraként a következőket állapította meg:
(a) állandó katéter viselés
(b) korábbi urogenitális infekció
(c) hosszú preoperatív kórházi kezelés
A fertőzések kialakulásának esélye függ a beavatkozás típusától, így a beavatkozások széles spektruma tovább nehezíti az egyértelmű ajánlások kidolgozását. Továbbá a bakteriális kiáramlás, a műtét időtartama és nehézsége, a sebész képzettsége és a perioperatív vérzés szintén befolyásolják a fertőzések kialakulásának esélyét (5).

2. táblázat: Fertőzéses szövődmények általánosan elfogadott rizikófaktorai

Általános rizikófaktorok	Fokozott bakteriális kontaminációhoz vezető speciális rizikófaktorok
Magas kor	Elhúzódó, vagy megelőző preoperatív kórházi ápolás
Alultápláltság	Visszatérő urogenitális fertőzések az anamnézisben
Immunszupresszív állapotok	Bél megnyitásával járó műtétek
Diabetes mellitus	Bakteriális kolonizáció
Dohányzás	Elhúzódó drainage
Extrém súlyfelesleg	Húgyúti obstrukció
Más területen egyidejűleg fennálló fertőzés	Húgyúti kő

6.4. Az antibiotikus profilaxis alapelvei
Az antibiotikus profilaxis célja a beteg védelme, de semmiképpen sem a rezisztencia szintek növekedésének árán. A profilaxis intelligens alkalmazása bizonyíthatóan csökkenti az antibiotikumok felhasználásának mértékét (14,15). Elengedhetetlen, hogy a megfelelő antibiotikus profilaxist személyre szabottan válasszuk ki a beteg összesített rizikófaktorainak megfelelően. Erősen ajánlott a vizelet leoltás műtétet megelőző elvégzése. Az antibiotikumok nem helyettesíthetik a fertőzések elkerülése érdekében végzett egyéb alapvető intézkedéseket (17-19).
Sajnálatos módon az antibiotikus profilaxis előnyös volta a legtöbb modern urológiai eljárás esetén még nincsen megfelelően kidolgozott tanulmányok által alátámasztva.

6.4.1. Időzítés
Az antibiotikus profilaxist egy adott idő kereten belül kell alkalmaznunk. Habár a következő irányelvek bőrsérülések és tiszta-kontaminált bélműtétek kapcsán végzett kutatásokon alapulnak, jó okunk van feltételezni, hogy az eredmények alkalmazhatóak az urológiai sebészetben is. Az antibiotikus profilaxis optimális ideje legkorábban a beavatkozást megelőzően 2 órával,

legkésőbb a beavatkozás kezdetétől számított 3 órán belül van (20-22). Gyakorlati okokból az orális profilaxist megközelítőleg a beavatkozás kezdete előtt egy órával, intravénás profilaxist az anaesthesia indukciójakor alkalmazzuk. Ezzel az időzítéssel elérhetjük, hogy az antibiotikum a legmagasabb koncentrációját a beavatkozás alatt, a legnagyobb kockázat idején érje el, és röviddel azt követően is hatásos koncentrációban maradjon fenn (23).

6.4.2. Az alkalmazás útja
Megfelelő biohasznosulású antibiotikumok esetén az orális és intravénás alkalmazás hatásfoka megegyezik, ezért a legtöbb beavatkozásnál orális felhasználás javasolt, ha a beteg képes bevenni az antibiotikumot 1-2 órával a beavatkozás előtt. Ennél korábban alkalmazott antibiotikum a profilaxis hatékonyságát csökkenti. Egyéb esetekben intravénás használat ajánlott. A műtéti terület antibiotikumokkal való átöblítését nem javasoljuk.

6.4.3. A felhasználás időtartama
Ez a kérdés a legtöbb beavatkozás esetén nincs kellőképpen kivizsgálva és egyértelműen nem megválaszolható. Általánosságban elmondható, hogy a perioperatív profilaxis idejét érdemes a minimálisra csökkenteni, ideális esetben egyetlen preoperatív dózis elegendő. Csak szignifikáns rizikófaktorok esetén szükséges a profilaxis idejét kiterjesztenünk (ld. 6.3. fejezet)(C).

6.4.4. A megfelelő antibiotikum kiválasztása
Mivel Európában jelentős különbségek vannak a kórokozók spektrumát és antibiotikum érzékenységét illetően, ezért egyértelmű ajánlás ebben a kérdésben nem adható. A rezisztencia általában magasabb a mediterrán országokban az észak-európai országokkal összehasonlítva; a rezisztencia szintekben jelentkező különbség összefüggésben van az antibiotikumok forgalmazásában található majdnem négyszeres különbséggel (24). Ezért a helyi patogén profil, érzékenység és fertőzőképesség ismerete elengedhetetlen a helyi antibiotikus irányelvek kialakításához. Szintén nélkülözhetetlen a legjellemzőbb kórokozók meghatározása a különböző eljárások esetében. A hatóanyag kiválasztása során mérlegelnünk kell a beavatkozásra specifikus rizikófaktorokat, a kontamináció várható mértékét, a célszervet és egy esetleges helyi gyulladás szerepét.
Általánosságban számos antibiotikum alkalmas a perioperatív profilaxisra, mint például a második generációs cephalosporinok, trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX), fluorokinolonok, aminopenicillinek+ b-lactamase gátlók (beta-lactam inhibitor – BLI) és az aminoglikozidok. Szélesebb spektrumú antibiotikumokat csak szükség esetén alkalmazzunk, ez vonatkozik a vancomyin használatára is.

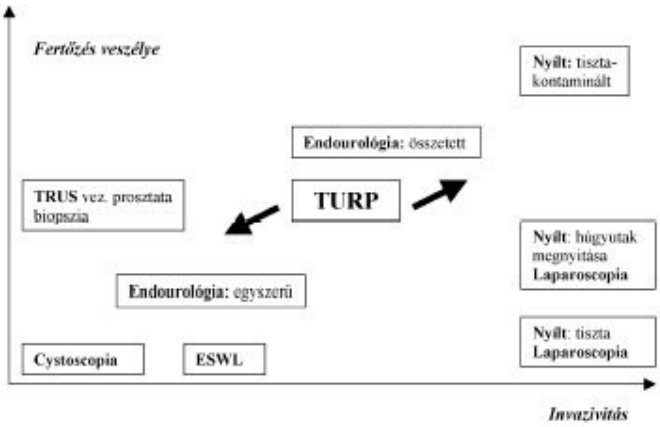
6.5. Profilaktikus kezelés meghatározott beavatkozások esetén
A 3. táblázat tartalmazza a legfontosabb urológiai diagnosztikus és terápiás beavatkozások listáját. Az invazivitás szintje és a fertőzéses szövődmények kialakulásának esélye közötti tapasztalati összefüggést az 1. Ábra ábrázolja.

3. táblázat: Urológiai beavatkozások felsorolása

Diagnosztikus eljárások
Prosztata finomtű biopszia
Prosztata henger biopszia
Cystoscopia
Urodynamiás vizsgálat
Húgyutak radiológiai diagnosztikus eljárásai
Ureteroscopia
Vizeletelvezetésre szolgáló eljárások
Húgycső katéter behelyezés
Suprapubicus katéter behelyezés
Nephrostomás drain behelyezés
Ureter stent behelyezés
Endourológiai műtétek
Hólyag tumor rezekció
Prosztata rezekció
Minimal invasiv prosztata műtétek, pl. mikrohullámos thermoterápia
Ureteroscopos kő vagy tumor sebészet
Percutan kő vagy tumor sebészet
ESWL (Extracorporeal shockwave lithotripsy)
Laparoscopos műtétek
Radikális prostatectomia
Pyelonplasztika

Nephrectomia és a vese nephron kímélő műtétei
Egyéb laparoscopos nagyműtétek, a bél műtéteit beleértve
Nyílt műtétek
Prosztata nyílt műtétei
Nyílt kőeltávolítás
Pyelonplasztika
Nephrectomia és a vese nephron kímélő műtétei
Hólyag rezekcióval járó uretero-nephrectomia
Hólyag rezekció
Húgycsőplasztika
Protézis beültetése
Bél-segmentum segítségével történő vizeletdeviáció

1. ábra: Az invazivitás szintje és a fertőzés veszélye az urológiai eljárások során (tapasztalati ábra) (5)



A standard urológiai eljárások során alkalmazott antibiotikus profilaxisra vonatkozó ajánlásokat a 4. Táblázat tartalmazza.
6.5.1. Diagnosztikus eljárások
Prosztata biopszia esetén általában javasolt a profilaxis alkalmazása (25,26)(A), a választandó antibiotikum azonban nem egyértelműen meghatározható. A legtöbb használatban lévő antibiotikum effektív, és a legújabb tanulmányok szerint egy napi, vagy akár egyetlen dózis elegendő (27,28)(IbA). A biopsziát megelőző antiszeptikus beöntésekkel kapcsolatban a vélemények eltérőek, de egyre több adat szól amellett, hogy lényeges előnnyel nem járnak, viszont a rectum nyálkahártyájának sérülését eredményezhetik.
Cystoscopia esetén az irodalomban a beavatkozást követő infekciók aránya 2,8-5 %. Negatív vizelet esetén is veszélyt jelenthetnek az urethra bemenetében, distalis szakaszában, ill. a vagina falában megtelepedett kórokozók, melyek leggyakrabban Coag. neg. Staphylococcus-ok, ill. S. saprophyticus, diphteroidok. A fertőzés elkerülésére még napjainkban is a leghatásosabb fegyver a megfelelő antiszeptikus lemosás és a steril atraumás eszközbevezetés.
Cystoscopia, urodinámiás vizsgálat és diagnosztikus ureteroscopia esetén a profilaxis előnyös volta nem bizonyított. Bacteriuria, állandó katéter viselés és az anamnézisben szereplő urogenitális fertőzések esetén azonban a profilaxis mérlegelendő (29,30)(IbA).

6.5.2. Endourológiai terápiás eljárások
Hólyag tumor transurethralis rezekciója esetén kevés bizonyíték áll rendelkezésre a profilaxis előnyös voltával kapcsolatban. Mindemellett a profilaxis meggondolandó elhúzódó rezekciót igénylő nagy tumorok, nagy nekrotizáló tumorok és rizikó faktorokkal rendelkező betegek esetében (IIIC).
A prosztata transurethralis rezekciója a legtöbbet tanulmányozott urológiai beavatkozás. A TURP utáni bacteriuria eredete még ma sem teljesen tisztázott. Egyesek a fertőzés kiindulópontjának magát a prosztatát tekintik (70-90%-ban pozitív a prosztata rezekátum tenyésztése – E.coli, Proteus spp., Klebsiella), míg mások a disztális húgycsőből eredő (eszközbevezetés), ill. a katéter mellett bevándorló infekcióról beszélnek (Coag. neg. Staphylococcus-ok, streptococcusok, diphteroidok). Egy 32 prospektív, randomizált és kontrollált vizsgálatból készült, 4000 beteg adatait tartalmazó meta-analízis előnyösnek találta az antibiotikus profilaxist, 65% és 77%-os relatív rizikócsökkenéssel a bacteriuriára és septicaemiára vonatkozólag (31)(IaA). Különbséget kell tennünk az egyébként egészséges betegeken végzett kisebb rezekciók és a rizikós betegeken végzett nagy rezekciók között. A posztoperatív infekció szempontjából fokozott rizikótényezőként szerepel a kor, prosztata mérete (45g), a műtéti idő (90 perc) ill. a megelőző akut vizelet retenció.
Kevés tanulmány foglalkozott az ureteroscopiát követő fertőzések rizikójával, egyértelmű bizonyítékok nincsenek. Ésszerű azonban, hogy különbséget tegyünk az alacsony rizikójú beavatkozások (egyszerű diagnosztikus ureteroscopia; disztális kő eltávolítás), és a magasabb rizikójúak (proximális, impaktált kövek kezelése; intrarenális beavatkozások) között.

Természetesen az egyéb rizikófaktorokat (pl. méret, hosszúság, vérzés, sebészi tapasztalat) is számításba kell vennünk a megfelelő antibiotikum kiválasztásakor (5,32-34)(IIbB).
Az ESWL az egyik leggyakrabban végzett urológiai beavatkozás. A betegek 14 %-ában negatív vizelet ellenére is átmeneti bacteriuria alakul ki a kőfragmentáció után, mely 5 %-ban tartóssá válhat. A kezelést követően 15-23 %-ban láz is megfigyelhető, sőt a kezelés után az urotheliumban létrejövő mikrobevérzések is az infekció tekintetében rizikótényezőt jelenthetnek. ESWL esetén standard profilaxis nem javasolt. Belső stentek és fokozott bakteriális terhelés (állandó katéter, nephrostoma, fertőzött kövek) esetén a profilaxis mérlegelendő (35)(IbA).
A legtöbb antibiotikum csoporttal kapcsolatban folytak vizsgálatok (fluorokinolonok, BLI-k, cephalosporinok, TMP-SMX), de komperatív tanulmányok még csekély számban készültek.

6.5.3. Laparoscopos sebészet
Még hiányoznak a kellően alátámasztott vizsgálatok a laparoscopos műtétekkel kapcsolatban, de elfogadhatónak tűnik, hogy a laparoscopos sebészeti eljárásokat a megfelelő nyílt műtétekhez hasonlóan kezeljük (IV.C).

6.5.4. Nyílt urológiai műtétek bél megnyitás nélkül, a húgyúti traktus megnyitásával, vagy anélkül
Tiszta műtétek esetén nem szükséges az antibiotikus profilaxis. A húgyúti traktus megnyitása esetén egyszeri perioperatív parenterális dózis ajánlott. Ez különösen igaz prosztata adenoma nyílt enukleációja esetén, mivel igen magas a posztoperatív fertőzés esélye (36)(IIbB).
Ebben a csoportban a leggyakoribb kórokozók az E.coli, Entrococcus spp., Proteus spp., Klebsiella spp., ill. a sebinfekcióért felelős Staphylococcus spp.

6.5.5. Nyílt urológiai műtétek a bél megnyitásával
Ahol bélmegnyitás történik, ott elsősorban E,coli, egyéb Enterobacteriaceae, Enterococcus spp., anaerob (Bacteroides fragilis) és Streptococcus spp. infekcióra kell számítanunk. Javasolt a profilaxis az általános sebészeti tiszta-kontaminált műtétekhez hasonlóan. Egyszeri, vagy egy napos dózis ajánlott, viszont elhúzódó műtétek és rizikófaktorok esetén elnyújtott (kevesebb, mint 72 óra) alkalmazás válhat szükségessé. A választott antibiotikumnak aerob és anaerob kórokozókra is hatásosnak kell lennie. A bizonyítékok a colorectalis sebészeten alapulnak (IaA), az urológiai beavatkozásokkal kapcsolatban kevés tapasztalattal rendelkezünk (IIIb).

6.5.6. A húgyúti traktus posztoperatív drenálása
Ha a műtét után folyamatos vizeletelvezető drént hagyunk vissza, nem szükséges a profilaxist kiterjesztenünk, hacsak nem merül fel kezelést igénylő komplikált fertőzés gyanúja. Aszimptomatikus bacteriuria csak a műtét előtt, vagy a drén eltávolítása után kezelendő (IIIb).

6.5.7. Protézisek beültetése
Ha az implantációs sebészetben fertőzéses szövődmény lép fel, az legtöbbször komoly problémát jelent, és gyakran az implantátum eltávolítását eredményezi. A diabetes mellitus a fertőzések speciális rizikófaktoraként tekintendő. A legtöbb fertőzést a bőrhöz kapcsolódó staphylococcusok okozzák, az antibiotikum kiválasztásánál az ezekkel a törzsekkel szembeni hatékonyságot kell szem előtt tartanunk (37-39)(IIaB).

4. táblázat: Standard urológiai eljárások esetén ajánlott antibiotikus profilaxis

Beavatkozás	**Leggyakoribb kórokozók**	**Profilaxis**	**Antibiotikum**	**Megjegyzés**
Diagnosztikus eljárások				
Transrectalis prosztata biopszia	Enterobacteriaceae Anaerob kórokozók?	Minden esetben	fluorokinolon TMP ± SMX metronidazol?	Rövid kezelés (<72 óra)
yphpar0Cystoscopia Urodynamiás vizsgálat	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Nem	2. generációs cephalosporin TMP ± SMX	Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő
Ureteroscopia	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Nem	2. gen. cephalosporin TMP ± SMX	Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő
Endourológiai műtétek és ESWL				
ESWL	Enterobacteriaceae Enterococci	Nem	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI	Stenttel, vagy nephrostomával rendelkező betegek esetén. Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő
Ureteroscopia nem komplikált disztális	Enterobacteriaceae Enterococci	Nem	2, vagy 3. gen. cephalosporin	Stenttel, vagy nephrostomával

kövek esetén	Staphylococci		TMP ± SMX aminopenicillin/BLI fluorokinolon	rendelkező betegek esetén. Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő
Ureteroscopia proximális és impaktált kövek esetén Percutan kőeltávolítás	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Minden esetben	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI fluorokinolon	Rövid kezelés Intravénás alkalmazás ajánlott
Transurethralis prosztata rezekció	Enterobacteriaceae Enterococci	Minden esetben (ld. 6.2.)	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI	Alacsony rizikójú betegek és kis méretű prosztata esetén nem szükséges
Transurethralis hólyag tumor rezekció	Enterobacteriaceae Enterococci	Nem	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI	Magas rizikójú betegek és nagy, nekrotizáló tumorok esetén mérlegelendő
Nyílt urológiai műtétek				
Tiszta műtétek	Bőrfelszíni kórokozók, pl. staphylococci Katéter viseléssel kapcsolatos uropatogének	Nem		Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő Rövid posztoperatív katéter viselés
Tiszta-kontaminált műtétek (húgyúti traktus megnyitása)	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Ajánlott	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI	Egyszeri perioperatív alkalmazás
Tiszta-kontaminált műtétek (bél megnyitás)	Enterobacteriaceae Enterococci Anaerobok Bőrfelszíni kórokozók	Minden esetben	2, vagy 3. gen. cephalosporin metronidazol	Vastagbél-sebészethez hasonlóan
Implantátum beültetése	Bőrfelszíni kórokozók, pl. staphylococci	Minden esetben	2, vagy 3. gen. cephalosporin penicillin (penicillináz stabil)	
Laparoscopos műtétek				Nyílt műtétekkel megegyezően

BLI = beta-lactamase inhibitor; TMP = trimethoprim; SMX = sulfametoxazol

Irodalomjegyzék

1. Hedelin H, Bergman B, Frimodt-Moller C, Grabe M, Nurmi M, Vaage S, Walter S. [Antibiotic prophlaxis in diagnostic and therapeutic urological interventions.] Nord Med 1995;110:9-11,25. [Swedish]
2. Wilson NI, Lewis HJ. Survey of antibiotic prophylaxis in British urological practice. Br J Urol 1985;57:478-482.
3. Taylor HM, Bingham JB. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. J Antimicrob Chemother1997;39:115-117.
4. Grabe M. Perioperative antibiotic prophylaxis in urology. Curr Opinion Urol 2001;11:81-85.
5. Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in surgery. Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl 1);17-23.
6. Naber KG, Hofstetter AG, Brühl P, Bichler KH, Lebert C. [Guidelines for perioperative prophylaxis in interventions of the urinary and the male genital tract.] Chemotherapie J 2000;9:165-170. [German]
7. Societé Francaise d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). (Recommendations for antibacterial prophylaxis in surgery. Actualisation 1999). Pyrexie 1999;3:21-30. [French]
8. Anonymus. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish-Norwegian Consensus Conference. Scand J Infect Dis 1998;30:547-557.
9. Bjerklund-Johansen TE, Naber K, Tenke P. The Paneuropean prevalence study on nosocomial urinary tract infections. European Association of Urology, Vienna, Austria, 24-27 March, 2004.
10. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). Hospital epidemiology and infection control. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702.
11. Association Française d'Urologie et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. [Nosocomial urinary tract infections in adults.] www.urofrance.org [French]
12. Cruse PJE, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective of 62,939 wounds. Surg Clin North Am 1980;60:27-40.

13. Love TA. Antibiotic prophylaxis and urologic surgery. Urology 1985; 26(Suppl 5):2-5.
14. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Schinzel S, Naber KG; Working Group 'Urological Infections' of German Society of Urology. Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. Eur Urol 2005;47:549-556.
15. Grabe M, Forsgren A, Bjork T, Hellsten S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. Eur J Clin Microbiol 1987;6:11-17.
16. Grabe M, Shortliffe L, Lobel B et al. Risk factors. In: Naber KG, Pechčre JC, Kumazawa J et al., eds. Nosocomial and health care associated infections in urology. Health Publications Ltd, 2001, pp. 35-57.
17. Adam D, Daschner F. [Prevention of infection in surgery: hygienic measurements and antibiotic prophylaxis.] Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993. [German]
18. Blumenberg EA, Abrutyn E. Methods for reduction of UTI. Curr Opin Urol 1997;7:47-51. MARCH 2006 107
19. Mignard JP for the Comité de Formation Continue, Association Francaise d'Urologie. [Sterilisation and disinfection of instruments.] Progrčs en Urologie 2004;14 (Suppl 1):1049-1092. [French]
20. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesion. Surgery 1961;50:161-168.
21. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Hom SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. New Engl J Med 1992;326:281-286.
22. Bates T, Siller G, Crathern BC, Bradley SP, Zlotnik RD, Couch C, James RD, Kaye CM. Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intra-operative first dose. Br J Surg 1989;76:52-56.
23. Bergamini TM, Polk HC Jr. The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. J Antimicrob Chemother 1989;23:301-313.
24. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. J Antimicrob Chemother 2003;22(Suppl 2):49-52.
25. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int 2000;85:682-685.
26. Webb NR, Woo HH. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. BJU Int 2002;89:824-828.
27. Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, Karakiewicz PI, Saad F. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Can J Urol 2004;11:2216-2219.
28. Lindstedt S, Grabe M, Wullt B et al. Single dose antibiotic prophylaxis in prostate biopsy: impact of timing. Société International d'Urologie, Hawaii 3-6 October 2004.
29. Kraklau DM, Wolf JS Jr. Review of antibiotic prophylaxis recommendations for office based urologic procedures. Techn Urol 1999;5:123-128.
30. Wilson L, Ryan J, Thelning C, Masters J, Tuckey J. Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. J Endourol 2005;19:1006-1008.
31. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. J Urol 2002;167:571-577.
32. Hendrikx AJ, Strijbos WE, de Knijff DW, Doesburg WH, Lemmens WA. Treatment of extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study. J Endourol 1999;13:727-733.
33. Lindkvist K. [ESWL or ureteroscopy as primary treatment for ureteric stones. Doctoral dissertation.] University of Göteborg, 2004. [German]
34. Rao PN, Dube D, Weightman NC, Oppenheim BA, Morris J. Prediction of septicaemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. J Urol 1991;146:955-960.
35. Pearle MS, Roehrborn CG. Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectivness analysis. Urology 1997;49:679-686.
36. Richter S, Lang R, Zur F, Nissenkorn I. Infected urine as a risk factor for postprostatectomy wound infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:147-149.
37. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control 1999;27:97-132; quiz 133-4; discussion 96.
38. Kabalin JN, Kessler R. Infectious complications of penile prosthesis surgery. J Urol 1988;139:953-955.
39. Radomski SB, Herschorn S. Risk factors associated with penile prosthesis infection. J Urol 1992;147:383-385.

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
a prostatitis és krónikus kismedencei fájdalom szindróma diagnosztikájáról és kezeléséről
(Az Európai Urológus Társaság irányelve alapján)

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium és az Infektológiai Szakmai Kollégium

1. Az irányelv célja

A prostatitisek csoportosításának, részletes diagnosztikai és kezelési stratégiájának összefoglalása.

2. Az irányelv megalapozása, kiadásának indoklása
A prostatitist az urológiai gyakorlatban a leggyakoribb betegségnek tartják az 50 évnél fiatalabb férfiak körében, Magyarországon a betegek fele a kórkép tüneteivel keresi fel urológusát. A prostatitisek tünetei jelentősen befolyásolják a napi életvitelt, a vizeletürítést és a szexuális életet, ezáltal jelentősen rontják életminőséget. A prostatitisek csoportosítása és az ajánlott kezelési módok sokat változtak az elmúlt évtizedekben, azonban a betegek ma is gyakran részesülnek helytelen kezelésben. Ez a betegek tüneteinek perzisztálását vagy romlását, a fertőzés kórokozóinak rezisztenciájának növekedését, valamint fölösleges anyagi ráfordítást eredményez.

3. Az irányelvet használók köre
Minden olyan egészségügyi intézmény, ahol a kórkép kezelésével foglalkoznak, így elsősorban az alapellátásban szereplő háziorvosok, és a szakellátást végző urológiai osztályok és szakrendelők.

4. Eredmény
Az evidenciákon alapuló kezelés elsajátítása.
Az egészségügyi ellátás színvonalának növelése.
A betegellátás költségeinek csökkentése.

5. A tudományos bizonyítékok azonosításának módszere
1995-ben a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Institutes of Health (NIDDK/NIH) összehívott egy munkacsoportot, hogy kialakítson egy tervet a prostatitis szindróma hatásos diagnózisára, kezelésére és esetleges megelőzésére. A munkacsoport a korábbi csoportosításhoz képest egy újabb osztályozási rendszert javasolt a prostatitis szindrómára, amelyet az International Prostatitis Collaborative Network (IPCN) később elfogadott. Az European Association of Urology (EAU) Guidelines Office munkacsoportja ezen ajánlások és az azóta megjelent közlemények alapján korszerűsítette az irányelvet. Ez az útmutató az EAU 2007-es irányelve alapján készült.

6. A tudományos bizonyítékok rangsorolására és osztályozására használt metodika

6.1. Evidencia szintek
US Department of Health and Human Services, Közegészségügyi, Kutatási és Egészségpolitikai szolgálat, 1992, pp 115-127

Szint	Evidencia típusa
Ia	Randomizált vizsgálatok metaanalíziséből nyert evidencia
Ib	Legalább egy randomizált vizsgálatból nyert evidencia
IIa	Egy jól megtervezett, kontrollált, de nem randomizált vizsgálatból nyert evidencia
IIb	Legalább egy más típusú, jól megtervezett, kvázi-experimentális vizsgálatból nyert evidencia
III	Jól megtervezett, non-experimentális vizsgálatokból, mint az összehasonlító vizsgálatok, korreláció vizsgálatok és esetriportok, nyert evidencia
IV	Szakértő bizottsági jelentésekből vagy elismert szakértők véleményéből illetve klinikai tapasztalatából nyert evidencia

6.2. Guideline ajánlások (Grade-ek)
US Department of Health and Human Services, Közegészségügyi, Kutatási és Egészségpolitikai szolgálat, 1992, pp 115-127

Grade	Az ajánlás alapja
A	Minősített, és a speciális ajánlásokkal összhangban végzett klinikai vizsgálatok alapján, amelyekből legalább egy randomizált vizsgálat volt
B	Jól vezérelt, de nem randomizált klinikai vizsgálatok alapján
C	Olyan klinikai vizsgálatok alapján, melyeknek minőségi mutatói egyértelműen nem ellenőrizhetőek

7.1. Bevezetés
A bakteriális prostatitis diagnózisa a tüneteken és a gyulladás vagy a fertőzés prosztata lokalizációján alapul. A tünetek fennállásának ideje alapján beszélünk akut vagy krónikus (legalább három hónapos panaszok) prostatitisről. Az Európai Urológus Társaság a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Intitute of health (NIDDK/NIH) által ajánlott felosztást javasolja, amely megkülönbözteti az igazolt vagy valószínűsített fertőzés következtében kialakult bakteriális prostatitist a krónikus kismedencei fájdalom szindrómától.
Az akut bakteriális prostatitis (ABP) általában egy súlyos fertőzés. Nagy dózisú parenterális baktericid antibiotikumot igényel, amely lehet széles spektrumú penicillin, harmadik generációs cefalosporin vagy fluorokinolon. Mindezek kombinálhatók aminoglikoziddal a kezelés kezdetén. A kezelést a láz megszűntéig és a gyulladásos laborparaméterek normalizálódásáig kell fenntartani (III.B) (1., 2. melléklet). Enyhébb esetekben tíz napig fluorokinolon adható szájon át (III.B).

Krónikus bakteriális prostatitisben (CBP), illetve ha nagy valószínűséggel krónikus kismedencei fájdalom szindrómáról (CPPS) van szó, fluorokinolon vagy trimethoprim javasolt a kezdeti diagnózist követő két hétig. Ezt követően a beteget ismételten meg kell vizsgálni, és az antibiotikum kezelést csak pozitív bakteriológiai eredmény vagy egyértelmű klinikai javulás esetén szabad folytatni. A teljes kezelést négy-hat hétig ajánlott fenntartani (III.B).
A krónikus kismedencei fájdalom szindrómás betegek számtalan különböző típusú gyógyszerrel és egyéb módszerekkel empirikusan kezelhetőek. Annak ellenére, hogy készült néhány tudományosan megalapozott vizsgálat, jelenleg semmilyen evidencián alapuló javaslat nem adható. Ennek valószínűsíthető oka, hogy a krónikus kismedencei fájdalom szindrómás betegek nem képeznek egységes csoportot és a kezelés eredménye még mindig bizonytalan.

7.2. Meghatározások
A prostatitist az urológiai gyakorlatban a leggyakoribb betegségnek tartják az 50 évnél fiatalabb férfiak körében. Epidemiológiai felmérések adatai szerint az Egyesült Államokban a férfiak 11-16%-ának van vagy volt diagnosztizált prostatitise (III.B). Az Egyesült Államokon kívül hasonló a becsült előfordulási arány. A bakteriális prostatitis sokkal ritkábban fordul elő, mint azok, amelyeket nem bakteriális eredetűnek tartanak. Az ABP a prostatitisek legritkább típusa, 10.000 beteg közül mindössze körülbelül 2-nél fordul elő, ugyanakkor a krónikus prostatitisben szenvedőknek csak 5-10%-ánál mondják ki végül a CBP diagnózisát.
Hagyományosan a 'prostatitis' kifejezés az igazolható fertőzés következtében kialakult akut és krónikus bakteriális prostatitist jelentette. A 'prostatitis szindróma', vagy ahogy mostanában nevezzük, a krónikus kismedencei fájdalom szindróma esetén fertőzés nem igazolható, kialakulásában multifaktoriális, legtöbbször ismeretlen tényezők játszanak szerepet.
A prostatitis és a kismedencei fájdalom szindróma diagnózisa a tüneteken és a prosztata gyulladásának vagy fertőződésének igazolásán alapul (1). Kórokozó azonban csak az esetek 5-10%-ában igazolható rutinvizsgálatokkal (2), az antibiotikus kezelés racionális indikációja csak ilyenkor állhat fenn. A többi beteget tehát csak empirikusan kezelik különböző gyógyszerekkel és fizikai módszerekkel. A modern diagnosztika, (beleértve a molekuláris biológiai módszereket is), valamint a klasszifikációs rendszerek fejlődése valószínűleg javítani fogja a kezelési csoportok meghatározását (3–5).

7.3. Diagnózis

7.3.1. Kórelőzmény és a tünetek
A tünetek fennállásának ideje alapján a bakteriális prostatitist akutnak vagy krónikusnak tekintjük, ez utóbbi legalább három hónapos tünetek alapján mondható ki (3–5). A vezető tünetek a különböző területeken megnyilvánuló fájdalmak és az alsó húgyúti panaszok (1., 2. Táblázat) (6–8).

1. táblázat: A fájdalom helye krónikus kismedencei fájdalom szindrómában (Zermann és munkatársai alapján /6/)

– Prosztata vagy gát	46 %
– Herezacskó vagy herék	39 %
– Pénisz	6 %
– Húgyhólyag	6 %
– Hát alsó része	2 %

2. táblázat: Prostatitisben előforduló alsó húgyúti tünetek
(Alexander és munkatársai alapján /8/)
– Gyakori vizelés
– Nehezített vizelés, mint pl. gyenge sugár és erőlködés
– Vizelés közbeni fájdalom, vagy a fájdalom erősödése vizeléskor

7.3.1.1. Tüneti kérdőívek
A bakteriális prostatitis és a kismedencei fájdalom szindróma csoportosításában a tünetek jelentik az egyik legfontosabb besorolási szempontot (10). A tünetek felmérésére, objektivizálására prostatitis tüneti kérdőíveket hoztak létre (10, 11). Ezek közül az egyik leginkább elterjedt a Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI), amelyet az International Prostatitis Collaborative Network (IPCN) alkotott meg és a NIH vezetett be (12). Bár a CPSI-t validálták, előnyös voltát klinikai vizsgálatok még nem igazolták. A kérdőívben négy kérdés vonatkozik a fájdalomra és a diszkomfortra, két kérdés a vizelésre és három az életminőségre.

7.3.2. Klinikai tünetek
A prosztata duzzadt és fájdalmas lehet rektális digitális vizsgálat során akut prostatitisben, ilyenkor a prosztatamasszázs kontraindikált. Egyéb esetekben a prosztata általában normális tapintatú. Alapvető, hogy a klinikai vizsgálatok során kizárjuk az egyéb húgyivarszervi és anorectalis megbetegedéseket. A kivizsgálásnak magába kell foglalnia a medencefenék izomzatának vizsgálatát is.

7.3.3. Vizelettenyésztés és prosztatamasszázs
Prostatitises betegnél a legfontosabb vizsgálatok a prosztatamasszátum és a frakcionált vizeletek bakteriológiai és mikroszkópos vizsgálata, ahogy Meares és Stamey leírta (1). A Meares–Steamy-féle négy pohár próba (alsó húgyúti lokalizációs teszt) a húgyutak mikrobiológiai és gyulladásos állapotfelmérésének formális és tradicionális módszere, amely "nagyon ajánlott", ha a CBP diagnózisát szeretnénk kimondani. A CBP és CPPS differenciáldiagnosztikája ezen lokalizációs

teszten alapul (III.B). A teszt során négy különböző minta kerül tenyésztésre és mikroszkópos vizsgálatra: az első a vizeléskor megjelenő húgycsövet átmosó első vizeletminta (voided bladder urine 1, VB1), a második a középsugaras, húgyhólyagból származó vizeletminta (VB2), a harmadik a prosztatamasszázs közben nyert prosztataváladék (expressed prostatic secretion, EPS), és a negyedik a prosztatamasszázst követő vizeletminta (VB3). A bakteriális prostatitis diagnózisa akkor áll fenn, ha a baktériumok száma az EPS-ben vagy a VB3-ban legalább 10-szer nagyobb, mint az első, vagy a középsugaras második vizeletmintában. A CBP-ben szenvedő betegeknél általában az EPS-ben és a VB3-ban gyulladásos sejtek (több mint 5-10 fehérvérsejt látóterenként) igazolhatók. Ha nincsenek leukociták, a CBP diagnózisát felül kell vizsgálni. Abban az esetben, ha fehérvérsejtek úgy vannak jelen az EPS-ben vagy a VB3-ban, hogy patogén baktériumok nincsenek, akkor ezt az állapotot non-bakteriális prostatitisnek nevezzük. A 'prostatodynia' diagnózisáról klasszikusan akkor beszélhetünk, ha a tünetek mellett a steril prosztata specifikus mintákban sincs bizonyíték a gyulladásra.
A NIDDK/NIH beosztásnak megfelelően (3. Táblázat) leukociták jelenléte a masszázs utáni vizeletben vagy az ejakulátumban gyulladásos CPPS-re utal (III/A-csoport) (3). A legújabb konszenzus az ejakulátum leukocitatartalma alapján kétszer annyi beteget enged meg besorolni a III/A-csoportba, mint ahányan korábban az abakteriális prostatitis csoportba tartoztak a Drach-kritériumok alapján (13).

3. táblázat A prostatitis és CPPS csoportosítása a NIDDK/NIH beosztása alapján (3-5)

Típus	Meghatározás
I.	Akut bakteriális prostatitis
II	Krónikus bakteriális prostatitis
III	Krónikus kismedencei fájdalom szindróma A Gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom (10^6 fvs /ml ondóban vagy > 10 fvs /400x lt. a masszázs utáni vizeletben vagy > 10 fvs /1000x lt. prosztata masszátumban) (IVC) B nem gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom (nincs fvs az ejakulátumban, a masszázs utáni vizeletben vagy a prosztata masszátumban)
IV	Aszimptomatikus gyulladásos prostatitis (szövettani prostatitis)

Az enterobaktérimok, elsősorban az E. coli a leggyakoribb kórokozó a bakteriális prostatitisben (4. Táblázat) (14). Az intracelluláris baktériumok, mint pl. a Chlamydia trachomatis jelentősége kérdéses (15). Immundeficiens betegeknél vagy HIV-fertőzésnél különleges kórokozók is okozhatnak prostatitist, mint pl. Mycobacterium tuberculosis, Candida spp., Coccidioides immitis , Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum (16).

4. táblázat: A leggyakoribb kórokozók prostatitisben (Weidner és mtsai (2) és Schneider és mtsai /14/ alapján)

Igazolt kórokozók
E. coli
Klebsiella
Proteus mirabilis
Enterococcus faecalis
Pseudomonas aeruginosa
Vitatott kórokozók
Staphylococcusok
Streptococcusok
Corynebacterium spp.
Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum
Mycoplasma hominis

Nem igazolható összefüggés krónikus prostatitisben és krónikus kismedencei fájdalom szindrómában a vizeletben lévő fehérvérsejtek vagy a baktériumok száma és a tünetek súlyossága között (17). Az is igazolt, hogy sem a tenyésztési eredmény, sem a vizelet fehérvérsejtszáma, sem az antitest-titer nem határozza meg az antibiotikumra adott klinikai válasz mértékét ebben a csoportban (18). Ezen vizsgálatokban az egyértelműen krónikus bakteriális prostatitises betegeket azonban kizárták.

7.3.4. Perinealis prosztata biopszia
A nehezen tenyészthető kórokozók igazolására perinealis biopszia végezhető, azonban ezt az eljárást célszerű a tudományos kutatásra fenntartani, használata a mindennapi rutin kivizsgálásban nem ajánlható. Krónikus kismedencei fájdalom szindrómás betegek perinealis biopsziájában 36%-ban igazoltak baktériumokat, viszont ez az arány nem különbözött a tünetmentes kontrollcsoportéhoz képest (19).

7.3.5. Egyéb vizsgálatok
A diagnosztika legfontosabb szerepe a gyulladásos elemek, fehérvérsejtek kimutatása a prosztataváladékból, a masszázs utáni vizeletből és az ejakulátumból.

Prosztata-biopszia nem indokolt a prostatitis/kismedencei fájdalom szindróma rutin kivizsgálása során. Ennek ellenére a szövettani prostatitis gyakori lelet a prosztatarák gyanúja miatt végzett prosztata-biopsziákban. Ezeket a betegeket, amennyiben tünetmentesek, az aszimptomatikus prostatitis kategóriába soroljuk (IV. csoport) (3. táblázat). Mindezek mellett léteznek egyéb gyulladásos markerek is, mint az emelkedett pH, LDH, immunglobulinok, a prosztata masszátumban citokinek, interleukin-1 béta, tumor nekrózis faktor (TNF)-alfa, és az ejakulátumban a komplement-C3, cöruloplazmin vagy polymorphonuclear (PMN) elasztáz (20). E vizsgálatok azonban a rutin diagnosztikában még nem használatosak (21). Transrectalis UH-vizsgálat során intraprosztatikus abscessus, prosztatameszesedés és az ondóhólyagok tágulata igazolható. Mindezek ellenére a transrectalis UH-vizsgálat nem alkalmas a prostatitis diagnózisára vagy klasszifikációjára (22).

7.3.6. Klasszifikációs rendszerek

A bakteriuria kiindulásának meghatározására (húgycső, hólyag, prosztata) 1968-ban Meares és Stamey írta le a négypoharas diagnosztikai módszert. Tíz évvel később Drach és munkatársai a Meares és Stamey vizsgálatot alkalmazva egy új beosztást javasoltak a prostatitis felosztására (23), amely a különböző prostatitiseket a fehérvérsejtszám és tenyésztési leletek alapján (az első vizeletfrakció, középsugár-vizelet és masszázs utáni vizelet) osztályozta. Ezt a beosztást három évtizedig a legelterjedtebben alkalmazták (5. Táblázat).

5. táblázat: A prostatitisek felosztása Drach szerint (23)

Csoportosítás	Klinikai és laboratóriumi leletek
Akut bakteriális prostatitis	Klinikailag jelentős gyulladás
Krónikus bakteriális prostatitis	A prosztata szignifikáns gyulladása
	A vizeletből vagy a prosztataváladékból izolált egyértelmű kórokozó
Krónikus abakteriális prostatitis	A prosztata szignifikáns gyulladása
	A vizeletből vagy a prosztata váladékból nem izolálható kórokozó, vagy a kórokozó szerepe kérdéses
Prostatodynia	Nincs szignifikáns gyulladás
	Nem igazolható kórokozó a vizeletből vagy a prosztata masszátumból

1995-ben a NIDDK/NIH összehívott egy munkacsoportot, amely célul tűzte ki, hogy kialakítson egy tervet a prostatitis szindróma hatásos diagnózisára, kezelésére, és esetleges megelőzésére (4). A munkacsoport egy újabb osztályozási módszert javasolt a prostatitis szindrómára, amelyet az International Prostatitis Collaborativ Network később elfogadott. Az abakteriális prostatitis és a prostatodynia fogalmát elvetették, és helyettük a krónikus kismedencei fájdalom szindrómát gyulladással, vagy gyulladás nélkül vezették be. Negyedik típusként létrehozták az aszimptomatikus prostatitist, ahol a betegség csak a szövettan alapján igazolódott, pl. magas PSA miatt végzett biopszia (3. Táblázat). Ez a besorolás biztosítja az ésszerű terápiás választást napjainkban.

7.3.7. Kivizsgálási ajánlás

A prostatitisre gyanús betegek kivizsgálásakor elvégzendő vizsgálatok függenek a háziorvos által végzett korábbi vizsgálatoktól, a különböző országok és kórházak által felállított sablonoktól és a beteg lakhelye és urológusa közötti távolságtól. Egy lehetséges algoritmus látható a 6. Táblázatban.

6. táblázat A prostatitisek kivizsgálásának algoritmusa

– Klinikai vizsgálat
– Vizeletvizsgálat és tenyésztés
– Nemi betegségek kizárása
– Vizelési napló, uroflowmetria és maradék vizelet meghatározás
– Meares és Stamey szerinti négy pohár próba
– Mikroszkópos vizsgálat
– Vizelettenyésztések
– Urethritis, cystitis gyanú esetén diagnosztikus antibiotikum terápia

7.3.8. Kiegészítő vizsgálatok

Az EAU-munkacsoport véleménye szerint az irányelvnek nem kell tartalmaznia a minimálisan szükséges differenciál diagnoszikai vizsgálatokat. A gyakorló és gyakorlott urológus képes eldönteni, hogy mely vizsgálatok szükségesek az adott betegnél. Hólyagürülési nehezítettség vagy húgycsőszűkület előfordulhat, ezek kizárására uroflowmetria, retrográd uretrográfia vagy uretroszkópiás vizsgálat szükséges lehet. Hólyagtumor gyanú esetén vizeletcitológia és/vagy hólyagtükrözés választható. Ureterkő kizárása esetén spirál CT vagy iv. urográfia jöhet szóba, míg interstitialis cystitis gyanú esetén vizelési napló, cisztoszkópos és szükség szerint biopsziás vizsgálat lehet a segítségünkre. Esetenként anorectalis vizsgálatra is szükség lehet.

7.4. Kezelés

7.4.1. Antibiotikumok

Igaz, hogy a krónikus prostatitisek körülbelül 90%-át tartották nem bakteriális eredetűnek, mégis az ilyen tünetekkel rendelkező betegek általában empirikus alapon antibiotikum-terápiát kaptak. Ez a nyilvánvaló terápiás paradoxon egyrészt klinikai tapasztalatokon alapul (negatív tenyésztési lelettel rendelkező betegek antibiotikum-terápiára adott válasza), másrészt klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a két krónikus prostatitis típusba (bakteriális és nem bakteriális) tartozó betegek 50%-a reagál kinolon terápiára. Mindezek mellett az antibiotikum-kezelést kezelési útmutatók is javasolják gyulladásos prostatitis esetén (beleértve a nem bakteriális típust is).

A tradicionális dogma alapján a kezelés hatékonyságához szükséges, hogy az antibiotikum képes legyen a prosztata szövetébe diffundálni és penetrálni. Igazolták, hogy magas lipidoldékonyság és a plazmafehérjékhez való minimális kötődés szükséges ahhoz, hogy egy antibiotikum hatékonyan tudjon behatolni a prosztata szövetébe. A legtöbb antibiotikum gyenge sav vagy bázis, amely ionizál a biológiai nedvekben. Mivel az ionizált molekulák nem képesek áthatolni a prostaticus epitheliumon, így a legtöbb rendelkezésre álló antibiotikum nem alkalmas a prosztatafertőzések gyógyítására.

A prostatitis hagyományos, elsővonalbeli kezelésére leghatékonyabban a trimethoprimot (TMP) vagy a trimethoprim-szulfametoxazolt (TMP-SMX) használták, amelyekhez nemrégiben csatlakoztak a fluorokinolonok, mint például a norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin vagy a levofloxacin (IIb.B). Mivel a penicillin derivátumai, valamint a nitrofurantoin a prosztatára nézve gyenge penetrációs képességgel bírnak, profilaktikus és diagnosztikus alkalmazásuk kivételével használatuk nem javasolt. Ez utóbbi szerepre példa a bakteriuria kizárását szolgáló, nem meggyőző Meares–Steamey-teszt megismétlése előtti kezelés. A tetracyclin, minocyclin, doxycyclin és a makrolidek másodvonalbeli szereknek tekintendők.

Antibiotikumok akut prostatitisnél életmentőek lehetnek, ajánlottak krónikus bakteriális prostatitisnél és megpróbálhatóak gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindrómában. Az akut bakteriális prostatitis általában súlyos fertőzés lázzal, erős helyi fájdalommal és általános tünetekkel. Parenterális nagy dózisú antibiotikum indikált, mint pl. széles spektrumú penicillinszármazékok vagy harmadik generációs cefalosporinok vagy fluorokinolonok. Kezdetben ezek az antibiotikumok kombinálhatók aminoglikozidokkal. Láztalanodás és a gyulladásos paraméterek rendeződése után orális kezelésre térhetünk át, amelyet 2-4 hétig kell fenntartanunk. Kevésbé súlyos esetekben elégséges a 10 napos fluorokinolon kezelés (IV.C) (5).

Krónikus bakteriális prostatitisben és gyulladásos kismedencei fájdalom szindrómában (NIH III/A-csoport) az ajánlott antibiotikumok előnyeit, illetve mellékhatásait a 7. táblázatban láthatjuk (33).

Az USA-ban a Food and Drug Administration (FDA) öt fluorokinolon antibiotikum regisztrálását fogadta el CBP kezelésére. A norfloxacin és az ofloxacin az E. coli, a ciprofloxacin pedig az E. coli vagy a P. mirabilis okozta CBP esetében alkalmazható. A levofloxacint az E. coli, E. faecalis, P. mirabilis vagy a S. epidermidis okozta CBP kezelésére hagyták jóvá. Az elfogadott fluorokinolonok közül a norfloxacin, amelynek prosztataváladékba történő penetrációja a legalacsonyabb, hatékony az enterobaktériumok ellen, de spektruma korlátozott a Gram-pozitív baktériumok körében. Az ofloxacin kitűnően penetrál a prosztatába, spektrumába az atípusos patogének is beletartoznak, per os, illetve parenterálisan is adható. A ciprofloxacin jól penetrál a prosztatába és jó a prosztata szövet/plazma koncentrációjának aránya is. Hatásos a P. aeruginosa, a rezisztens Gram-negatív vagy Enterococcus eredetű prostatitis esetében is. A levofloxacin CBP-ben mind a Gram-negatív, mint a Gram-pozitív és atípusos kórokozó esetében indikált, de a ciprofloxacinhoz hasonló terápiás válasz várható P. aeruginosa fertőzés esetén is. Napi egyszeri dózis elegendő, jó a prosztata szöveti penetrációja, valamint kedvező a prosztata szövet/plazma koncentráció aránya is.

A prostatitis kezelésében a fluorokinolonok családja jelentős kutatási háttérrel rendelkezik és a baktériumok eradikációjának tekintetében számos tanulmány bizonyította a TMP-SMX-szel szembeni elsőbbségét (IIb.B). Úgy tűnik, hogy a ciprofloxacin és a levofloxacin terápiás eredményei jobbak a norfloxacinnal és valószínűleg az ofloxacinnal összehasonlítva is (IIb.B) (33). Egy nemrégiben végzett tanulmány, amely a levofloxacin húgyúti infekciókban kifejtett hatékonyságát értékelte, arra az eredményre jutott, hogy a levofloxacin magas klinikai és mikrobiológiai eradikációs rátával bír a nem-chlamydiális krónikus prostatitis esetében, mivel a baktériumok több mint 85%-át képes volt kiirtani. A napi egyszeri levofloxacin kezelést a napi kétszer adott ciprofloxacinnal hasonlították össze egy nagy esetszámú, randomizált vizsgálatban. A levofloxacin az E. coli okozta fertőzések 93,3%-ában volt hatásos (szemben a ciprofloxacin 81,1%-ával). Ugyanakkor a legtöbb izolált organizmus esetében nem találtak szignifikáns különbséget a levofloxacin (75,0%) és a ciprofloxacin (76,8%) között.

Az antibiotikum-kezelés időtartama részben a tapasztalat, részben a szakértők véleménye és ezek mellett több klinikai vizsgálat alapján adható meg (34). Krónikus bakteriális prostatitisben és a gyulladásos kismedencei fájdalom szindrómában az antibiotikum adása két hétig javasolt. Ezt követően a beteget újra meg kell vizsgálni és csak akkor szabad tovább folytatni a kezelést, ha a tenyésztési eredmények valamelyike pozitív, vagy a beteg tüneti javulásról számol be. A kezelés teljes időtartama 4-6 hét. Általában nagy dózisú orális kezelés javasolható (III.B) (33, 34).

Gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindróma esetén az antibiotikum adásának egyik lehetséges indoka, hogy bakteriális fertőzés fennállhat annak ellenére, hogy ezt a rutinvizsgálatokkal nem tudtuk igazolni (35, 36). Mindezen felül több klinikai vizsgálat az antibiotikumok előnyös hatását mutatta gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindróma esetén (IIa.B) (37, 38). Ha intracelluláris baktériumot igazolunk, vagy gyanítunk, tetracyclin, erythromycin vagy levofloxacin választandó (IIb.B) (33, 38).

7. táblázat Krónikus bakteriális prostatitis (Bjerklund Johansen és mtsai alapján /33/)

Előnyök	Hátrányok	Javaslat
Fluorokinolonok		
– Előnyös farmakokinetika – Kiváló penetráció a prosztatába – Jó biohasznosulás	Függ a hatóanyagtól – Gyógyszerkölcsönhatások – Fényérzékenyítés	Ajánlott

– Egyenlő orális és parenterális farmakokinetika (függ a hatóanyagtól) – Jó hatás a típusos és atípusos kórokozókkal szemben és a Pseudomonas aeruginosa-val szemben is – Általában jó mellékhatás profil	– Központi idegrendszeri mellékhatások	
Trimethoprim		
– Jó prosztata penetráció – Orálisan és parenterálisan is adható – Viszonylag olcsó – Nem szükséges monitorizálás – Hatásos a legtöbb releváns kórokozóval szemben	– Nem hatásos a Pseudomonasokra, több Enterococcusra és néhány Enterobacteriumra	Megfontolandó
Tetracyclinek		
– Olcsó – Orálisan és parenterálisan is adható – Hatékony Chlamydiák és Mycoplasmák ellen	– Nem hat Pseudomonasra – Bizonytalan hatás a coagulase-negatív Staphylococcusok, E.coli és Enterococcusokkal szemben – Vese és májelégtelenségben ellenjavalt – Bőr allergia gyakorisága	Speciális indikációk esetén ajánlott
Macrolidek		
– Jó hatás a Gram-pozitív baktériumokra – Hatásos Chlamydiára – Jó prosztata penetráció – Kis toxicitás	– Legkevesebb adat támogatja klinikai vizsgálatokban – Bizonytalan hatás Gram-negatív baktériumokkal szemben	Speciális indikációk esetén ajánlott

7.4.2. Antibiotikummal és alfa-blokkolóval történő kombinált kezelés
Urodinámiás vizsgálatok során emelkedett húgycsőzárási nyomás igazolódott krónikus prostatitis esetén (5). Az antibiotikumok és az alfa-blokkolók kombinált alkalmazása során a gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindrómában (III/A és B-csoport) a gyógyulási arány magasabbnak bizonyult, mint antibiotikum egyedüli adása esetén (Ib.B) (39). Ezt a kezelési stratégiát jelenleg is több urológus támogatja.
Mindezek ellenére egy nem régi randomizált kettős vak placebokontrollált multicentrikus vizsgálat közepes és súlyos tünetek esetén nem igazolta a ciprofloxacin, vagy tamsulosin, vagy a kettő kombinált alkalmazásának előnyét a placebocsoporttal szemben (Ib.B) (40). Azt azonban meg kell jegyezni, hogy a tanulmányba beválogatott betegek jelentős hányadát már különböző gyógyszerekkel tartósan előkezelték.
Az alfa-blokkoló terazosin jobbnak bizonyult a placebónál krónikus kismedencei fájdalom szindrómában (Ib.B) (41).
A rozspollen-kivonatok a spasztikus diszfunkció csökkentésén kívül a prosztaglandin, illetve leukotrién (gyulladásos mediátorok) bioszintézisének gátlásán keresztül kongeszciót csökkentő és antiflogisztikus hatással is rendelkeznek. Mind az alfa-blokkolók, mind a rozspollen-kivonatok adása elhúzódóan, kb. 6-8 hónapon keresztül javasolt (IIa.B) (52, 53).

7.4.3. Egyéb szájon át adható gyógyszerek
Pentosamin poliszulfát csökkentheti a tüneteket és javíthatja az életminőséget is (IIa.B) (42). Finasterid tüneti javulást eredményezhet néhány III/A-csoportú prostatitises betegnél (Ib.B) (43).

7.4.4. Antibiotikumok intraprosztatikus alkalmazása
Ezt a kezelést nem vizsgálták kontrollált tanulmányokban és csak speciális esetekben alkalmazható (44, 45).

7.4.5. Sebészet
Akut prostatitis következtében kialakult vizeletelakadás esetén epicystostomia jöhet szóba. Súlyos terápiarezisztens prostatitises panaszok esetén a transurethralis reszekció és transurethralis tűabláció kedvező hatásáról számoltak be (IIa.B) (46, 47). Radikális prostatovesiculectomiát követően sem szűntek meg a panaszok minden esetben (48). Prostatitis esetén a sebészi beavatkozások kerülendők, csak a tályogok drenázsára szabad korlátozni.

7.4.6. Egyéb kezelési lehetőségek
Mikrohullámú energia in vitro baktericidnek bizonyult az E. coli és az E. cloacae törzsekkel szemben (Prostatron 2.0 készülék) (49). A transurethralis mikrohullámú (TUMT) kezelés a gyulladásos kismedencei fájdalom szindrómában több vizsgálat alapján a placebóhoz képest eredményes (Ib.B) (50). Mindezek ellenére a TUMT még csak egy kísérletes módszer.

Számtalan egyéb gyógyszeres és nem-gyógyszeres kezelést javasoltak a nem gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindrómánál de ezek nem rendelkeznek megfelelő bizonyítékokkal.

Összefoglalva az alábbi bázisterápia javasolt CPPS esetén a bizonyítékok tükrében.
– 2-4 hét antibiotikum, tünetek javulása esetén további 2-6 hét, amennyiben a beteget még nem kezelték antibiotikummal:
– II. generációs fluorokinolonok a norfloxacin kivételével, III. generációsak közül levofloxacin,
– trimethoprin+szulfametoxazol elsősorban a 2-4 hetes kezelést követően, a fenntartó 2-6 hetes kezelésként.
– 4-6 hónapos kezelés alfa-blokkolókkal (tamsulosin, alfuzosin, doxazosin, terazosin),
– 4-6 hónapos kezelés rozspollen kivonattal (Pollstimol®) (52, 53).

Függelék

A cikkben szereplő hatóanyagokat tartalmazó, Magyarországon kereskedelmi forgalomban kapható, húgyúti fertőzésekben adható készítmények 2007 elején. A zárójelben levő számok hatóanyag mennyiséget jelölnek mg-ban.

ciprofloxacin	Ciprum (250,500,750), Cifloxin (250,500,750), Cifran (250,500,750), Ciphin (250,500), Ciplox (250,500), Ciprinol (250,500,750 – 200,400 old), Ciprobay (250,500 – 100,200,400 inf), Ciprofloxacin 1a Pharma (250,500), Ciprofloxacin-ratiopharm (250,500), Cyprolen (250,500), Cipropharm (250,500,750), Cydonin (100,250,500),
levofloxacin	Tavanic (250,500 – 500 iv. old)
nitrofurantoin	Nitrofurantoin (100)
norfloxacin	Norfloxacin-Helcor (400), Nolicin (400), Nolicin-s (400), Norfloxacin-ratiopharm (400), Norfloxacin-K (400)
ofloxacin	Oflogen (200,400), Ofloxacin-B (200,400), Ofloxacin-B-TRIO (200), Tarivid Richter (200), Tarivid (200 – 200 iv. inf), Zanocin (200)
trimethoprim (TMP)	–
trimethoprim-sulfa-methoxazol (TMP-SMX)	Cotripharm (480), Sumetrolim (480)
doxycycline	Doxycyclin AL(100, 200), Doxycyclin Pharmavit (100), Doxycyclin-Chinoin (100), Doxypharm-100, Doxyprotect (100, 200) Huma-Doxylin (100), Tenutan (50),
lymecycline	Tetralysal (300)
oxytetracycline	Tetracyclin-Wolff (250, 500)
azithromycin	Azi Sandoz (250, 500), Azithromycin-ratiopharm (250), Sumamed (250, 500), Zitrocin (250, 500)
clarithromycin	Cidoclar (250, 500), Clarithromycin-ratiopharm (250, 500), Fromilid (250, 500) Fromilid Uno (500), Klabax (250, 500) Klacid (250, 500), Klacid XL, Lekoklar (250, 500) Lekoklar XL
erythromycin	Eryc (250), Erythromycin Lactobionate (300), Erythrotrop (gr), Meromycin (500)
roxithromycin	Renicin (150, 300), Roxithromycin-ratiopharm (150, 300), Rulid (150, 300)
alfuzosin	Alfetim (2,5) Alfetim SR (5), Alfetim Uno (10)
tamsulosin	Fokusin (0,4), Omnic (0,4), Omnic Tocas (0,4), Tamsol (0,4), Tamsudil (0,4), Tamsulosin-Sandoz (0,4), Tamsulosin-ratiopharm, Tanyz (0,4), Totalprost (0,4), Urostad (0,4)
terazosin	Hytrin (1, 2, 5), Kornam (2, 5), Setegis (1, 2, 5)

(old: oldat, inf: infúzió, iv: intravénás, gr: granulatum)

Irodalomjegyzék

1. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968; 5: 492–518. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve &db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4870505&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
2. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. Infection 1991; 19 (Suppl 3): S119–125. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=2055646&query_hl=4&itool=pubmed_docsum
3. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999; 282: 236–7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10422990&query_hl=6&itool=pubmed_docsum
4. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. Bethesda, Maryland, 1995, Dec 7–8.

5. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. Int J Antimicrob Agents 1999; 11: 205–211. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10394972&query_hl=88&itool=pubmed_docsum
6. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. J Urol 1999; 161: 903–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10022711&query_hl=15&itool=pubmed_docsum
7. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 1998; 52: 744–749. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9801092&query_hl=17&itool=pubmed_docsum
8. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: Results of an internet survey. Urology 1996; 48: 568–574. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed& dopt= Abstract&list_uids=8886062&query_hl=19&itool=pubmed_docsum
9. Krieger JN. Recurrent lower urinary tract infections in men. J New Rem Clin 1998; 47: 4–15.
10. Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, et al. Chronic pelvic pains represent the most prominent urological symptoms of “chronic prostatitis”. Urology 1996; 48: 715–721. http://www.ncbi.nlm. nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8911515&query_hl=27&itool=pubmed_docsum
11. Nickel JC. Effective office management of chronic prostatitis. Urol Clin North Am 1998; 25: 677–84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed& dopt= Abstract&list_uids=10026774&query_hl=30&itool=pubmed_docsum
12. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The National Institute of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol 1999: 162; 369–375. http://www.ncbi.nlm. nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10411041&query_hl=134&itool=pubmed_docsum.
13. Krieger JN, Jacobs RR, Ross SO. Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? J Urol 2000; 164: 1554–1558. http://www.ncbi. nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11025703&query_hl=37&itool=pubmed_docsum
14. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, et al. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome – an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia 2003; 35: 258–262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/ query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14535851&query_hl=43&itool=pubmed_DocSum
15. Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasmal infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. Andrologia 2003; 35: 263–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14535852&query_hl=39&itool=pubmed_docsum
16. Naber KG, Weidner W. Prostatitits, epididymitis and orchitis. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. London: Mosby; 1999. Chapter 58.
17. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, et al. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leucocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. J Urol 2002; 168: 1048–1053. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db= pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12187220&query_hl=47&itool=pubmed_docsum
18. Nickel JC, Downey J, Johnston B, et al. Canadian Prostatitis Research Group. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. J Urol 2001; 165: 1539–44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11342913&query_hl=50&itool=pubmed_docsum.
19. Lee JC, Muller CH, Rothman I, et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvis pain syndrome do not differ from those of healthy controls. J Urol 2003; 169: 584–588. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12544312&query_hl=52&itool=pubmed_docsum

20. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, et al. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. J Urol 2000; 164: 214–218. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10840462&query_hl=54&itool=pubmed_docsum
21. Blenk H, Hofstetter A. Complement C3, coeruloplasmin and PMN-elastase in the ejaculate in chronic prostato-adnexitis and their diagnostic value. Infection 1991; 19 (Suppl 3): S138–140. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed &dopt=Abstract&list_uids=2055649&query_hl=56&itool=pubmed_docsum
22. Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis. Urol Clin North Am 1989; 16: 763–72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=2683305&query_hl=58&itool=pubmed_docsum
23. Drach GW, Fair WR, Meares EM, et al. Classification of benign

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
a szexuális úton terjesztett betegségekről
Sexually transmitted diseases (STDs) összefoglaló irányelv urológusok részére

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium és az Infektológiai Szakmai Kollégium

Összefoglaló

A nemi betegségeket okozó klasszikus kórokozók a ma ismert STD-k -pl. gonorrhea, syphilis, chancroid és inguinalis granuloma- csupán kis hányadáért felelősek. STD-t okozó organizmusokként más baktériumokat és vírusokat, valamint gombákat, protozoonokat és epizoonokat is számításba kell vennünk. Az összes ma ismert szexuális úton terjesztett fertőzésért (sexually transmitted infections – STI) több mint 30 fontos STD kórokozó a felelős. Azonban nem minden szexuális úton terjeszthető kórokozó okoz betegséget a nemi szervekben, és nem minden, a nemi szerveket érintő fertőzés terjeszthető kizárólag szexuális úton. A társ szakmák legújabb irányelveinek figyelembe vételével készült rövid leírások és táblázatok az urológia témakörébe tartozó STD-k diagnosztikus és terápiás ellátásának tömör összefoglalását biztosítják. Speciális szempontok (pl. HIV fertőzés, terhesség, újszülöttek, allergia) és az ajánlott kezelési módok szintén az összefoglalás részét képezik.

1. Definíció és osztályozás

Az STD-ket gyógyítható és gyógyíthatatlan csoportokra oszthatjuk. A leggyakoribb gyógyítható STD-k a gonorrhea, a chlamydia, mycoplasma és ureaplasma által okozott fertőzések, a syphilis, trichomoniasis, chancroid, lymphogranuloma venereum és a donovanosis. Szintén gyógyíthatóak a gombák, protozoonok és epizoonok által okozott fertőzések. A vírusok által okozott STD-k megelőzhetőek, de nem gyógyíthatóak. Ide tartoznak a human immundeficiencia vírus (HIV), a human papillomavírus (HPV), hepatitis B és C vírus (HBV, HCV), cytomegalovirus (CMV) és a herpes simplex virus (HSV).
A továbbiakban csupán azokkal a fertőzésekkel foglalkozunk, amelyek kizárólag szexuális úton terjeszthetőek. Az érintett szervek alapján más szakmák hatáskörébe tartozó kórokozók csupán érintőlegesen, a szexuális terjeszthetőség és komorbiditiás szempontjából kerülnek említésre. Ezekre a kórokozókra vonatkozó további részletekkel kapcsolatban utalunk a megfelelő szakmai társaságok által kiadott irányelvekre [11, 15, 17–22] és internet linkekre [1–9]. Ezen áttekintés nem tárgyalja a különböző STD kórokozók által előidézett, kizárólag férfiakat érintő klinikai kórképeket, mint a prostatitis, és az epididymitis. Az urethritissel, mint klinikai képpel külön fejezetben foglalkozunk.
Az alábbi, az urológia témakörébe tartozó STD-ket foglaljuk össze leírások és táblázatok formájában:

– Bakterialis STD-k
1. Syphilis
2. Gonorrhea
3. Chancroid
4. Donovanosis/granuloma inguinale
5. Lymphogranuloma venereum
6. Chlamydia, mycoplasma és ureaplasma által okozott urethritis

– Vírusos STD-k
1. HPV léziók
2. Herpes genitalis
3. Molluscum contagiosum

– Protozoonok és epizoonok által okozott STD-k
1. Trichomoniasis
2. Phthirus pubis fertőzés
3. Sacroptes scabiei fertőzés

2. STD-k képei

STD-kkel kapcsolatos képeket és információkat biztosít a Dermatology Online Atlas, mely az alábbi linken megtekinthető: http://www.dermis.net

3. Bakteriális STD-k (1. Táblázat)

3.1. Syphilis

A syphilis egyike a legrégebbi és leginkább fertőző szisztémás STD-knek, kiváltképp a primer és a secunder stádiumban. Kezelés nélkül a fertőzés stádiumok során keresztül progrediál, miközben gyakran más betegségek tüneteit utánozza,

megnehezítve ezzel a diagnózist. Mivel szoros a kapcsolat a syphilis és a HIV fertőzés között, mindkettő gyakran fordul elő kábítószerfüggőknél és a szex-iparban dolgozóknál, különösen a fejlődő országokban.

3.2. Gonorrhea
Évente körülbelül 62 millió új gonorrheás eset kerül felismerésre. A fertőzés leggyakrabban Dél-Délkelet Ázsiában, és a Szaharán túli Afrikában fordul elő. A fertőzöttek jelentős hányada tünetmentes (nők közel 80%-a, férfiak 10%-a). A chlamydiával és más STD-kel való közös fertőződés igen gyakori, ezekre mindig gondolnunk kell a kivizsgálás során.

3.3. Chancroid
A betegség epidemiológiájával és természetes lefutásával kapcsolatos szegényes ismereteink, valamint megfelelő labor vizsgálat hiánya miatt nehéz a gyakorisággal kapcsolatos megfelelő tanulmányt végezni, valamint a valós gyakoriságot és a fertőzés időtartamát megbecsülni. Becslések szerint évente körülbelül 7 millió új eset fordul elő. A chancroid incidenciája országonként és területenként nagymértékben változik.

3.4. Donovanosis/granuloma inguinale
A donovanosis a genitáliák ritka, ulceratív fertőzése, amely elsősorban az anális szexet folytató, ill. anális-orális kontaktust létesítő személyeket érinti. A fertőzés bizonyos trópusi, ill. fejlődő területeken endémiás (India, Pápua-Új Guinea, Közép-Ausztrália, Dél-Afrika). Noha mérsékelten fertőzőképes, leginkább a korai stádiumban terjeszthető.

3.5. Lymphogranuloma venereum
A Durand-Nicolas-Favre betegségként is ismert ritka fertőzés leginkább a fejlődő országokban, Délkelet Ázsiában, Afrikában, Közép- és Dél-Amerikában, és a Karibi térségben fordul elő. Jellemzői a fájdalmas nyirokcsomó duzzanat és a nemi szervek elephantiasisa.

3.6. Chlamydia, mycoplasma és ureaplasma által okozott urethritis
A nem gonorrheás urethritisek 30-50 %-áért Chlamydia trachomatis, 10-20 %-áért Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis és Mycoplasma genitalium fertőzés a felelős. A nem gonorrheás urethritisben szenvedő férfiak 20-30 %-ánál nem tudunk kórokozót kimutatni. Nők esetében gyakori a tünetmentes fertőzés, míg a férfiak 70 %-ánál húgycső váladékozás, dysuria, pénisz irritáció, illetve epididymoorchitis és prostatitis tünetei jelentkeznek.

3.7. Egyéb bakteriális és gomba okozta STD-k
A Gardnerella vaginalis fájdalmas bakteriális vaginosist okoz. Férfiakban nem okoz panaszokat, azonban a kórokozót ők is hordozhatják. A bakteriális vaginosist önmagában nem soroljuk az STD-k közé, és a vagina bakteriális flórájának egyensúlyában beállt változás sem teljesen tisztázott. Szintén leggyakrabban hüvelyi váladékozással jár a trichomoniasis és a candidiasis. A vulvovaginalis candidiasis általában nem szexuális érintkezés útján terjed. A férfi partner kezelése csak ritkán, balanitis kialakulása, vagy visszatérő fertőzés esetén szükséges.

Syphilis	Treponema pallidum (spirocheta baktérium), mely 90 %-ban szexuális kontaktus útján fertőz, egyéb átviteli forma ritka. A betegségnek szerzett és kongenitális formáit különítjük el. Inkubációs ideje 10 és 90 nap között változik.	Primer stádium (lues I.) A baktérium belépési helyén fájdalmatlan fekély alakul ki, általában regionális nyirokcsomó érintettséggel. Secunder stádium (lues II.) 2-12 héttel később a kórokozók szétterjednek a testben kipirulást, kis nyílt sebeket, influenza-szerű lázat, nyirokcsomó duzzanatot, condyloma latumot okozva. Latens és tercier stádium (lues III.) A tünetek és a fertőzőképesség megszűnnek, azonban a kezeletlen betegek egy harmadánál a betegség eléri a harmadik stádiumot, és a baktériumok megtámadják a szívet, szemeket, agyat,	Egy fekélyből vagy sebből vett szövetminta mikroszkópos és fluoreszcens vizsgálatával a spirocheta azonosítható. Szerológiai vizsgálatok: Szűrővizsgálat Venereal Disease Research Laboratories Test (VDRL) vagy Rapid Plasma Reagin (RPR), és Treponema Pallidum Haemagglutinációs Teszt (TPHA) használatával; Megerősíthető IgG Fluoreszcens Treponema Antitest Abszorbciós Teszt (IgG Fluorescence Treponema Antibody Absorption Test – IgG-FTA-Abs) vagy 19-S-IgM-FTA-Abs segítségével. Nyomon követés a VDRL vagy 19-S-IgM-FTA-Abszorbciós teszt felhasználásával a 3., 6. és 12. hónapban és a kezelés	Primer/secunder stádium: Benzathine penicillin 1×2,4 M IU i.m.; vagy clemizolpenicillin G 1 M IU i.m 14 napig. Nem készült megfelelő összehasonlító vizsgálat az optimális penicillin kezeléssel kapcsolatban (dózis, időtartam, készítmény). Penicillin allergia esetén: doxycycline 2×100 mg p.o. 14 napig, erythromycin 4×500mg 14 napig. Késői vagy ismeretlen stádium: Benzathine penicillin. 2,4 M IU i.m. az 1., 8. és 15. napon, vagy clemizolpenicillin G 1 M IU i.m. 21 napig. Penicillin allergia esetén: Doxycycline 2×100 mg p.o. 28 napig. Erythromycin 4×500 mg p.o. 28 napig. Szexuális partner

		idegrendszert, csontokat és ízületeket. Gummás syphilis. Végső stádium (lues IV.) Szívbetegségek, vakság, elmezavar, bénulás és halál.	utáni négy évben évente. Egyes HIV fertőzött betegeknél atípusos szerológiai eredményeket kaphatunk.	kezelése: A primer, secunder, vagy a korai latens syphilis esetén a diagnózist megelőző 90 napban feltételezett partnereket szintén kezelni kell.
Gonorrhea	A Neisseria gonorrhoeae a szervezetbe a húgycső, a méhnyak, a végbél, a száj, a torok és a szem nyálkahártyáin keresztül jut be. A gonorrhoea csaknem mindig szexuális érintkezés útján terjed. Transzluminális terjedés esetén a mellékhere és a prosztata is érintett lehet, a haematogén szóródás ritka.	Kezdeti tünetek két héten belül: láz, hidegrázás, és férfiakban a nemi szervek és a prosztata fájdalmas duzzanata. Férfiaknál vizelés során jelentkező égés, húgycsőből ürülő sárgás genny, és rectalis fertőzés esetén fájdalmas bélmozgások jelentkeznek. Nőknél gyakori a méh és a petevezeték gyulladása következményes sterilitással, méhen kívüli terhességgel és kismedencei gyulladás szindrómával. Az újszülöttek szeme is érintett lehet. Miután a baktériumok bejutottak a vérkeringésbe, a betegség érintheti az ízületeket, a szívet és az agyat. Ritkán a húgycső tünetmentes fertőzése is kialakulhat (<10 %).	Az ürülő váladékból vett Gram- / metilén kék festett és speciálisan tenyésztett (Thayer-Martin) minták mikroszkópos vizsgálata könnyen megerősíti a klinikai diagnózist a fehérvérsejtekben lévő diplococcusok kimutatásával. A magas szenzitivitású amplifikált antigén detekciós tesztek, vagy nukleinsav amplifikációs vizsgálatok megerősíthetik a diagnózist tünetmentes betegeknél is. Nyomon követés: Nem komplikált gonorrheában szenvedő betegek és azok, akik az ajánlottak szerinti kezelésben részesültek nem igényelnek további nyomon követést. Akiknél a tünetek a kezelés után továbbra is fennállnak, szükséges tenyésztéssel az antimikrobiális érzékenységet meghatározni.	A világ különböző pontjain különböző gonococcus törzsek váltak penicillin rezisztenssé. Az eltérő rezisztenciák és az egyéb STD-kel való egyidejű fertőződés veszélye miatt ceftriaxone (1×125 mg i.m.), spectinomycin (1×2 g i.m.) esetleg tetracyclinnel vagy erythromycinnel való kombinációban a választandó kezelés. Az Észak-Európában szerzett fertőzéseknél ciprofloxacint (1×500 mg p.o.), ofloxacint (1×400 mg p.o.), levofloxacint (1×250 mg p.o.), vagy cefiximet (1×400 mg p.o.) válasszunk. Ha chlamydia fertőzés nem zárható ki, illetve azon népcsoportokban, ahol a gonococcus fertőzések 10-30%-át chlamydia fertőzés kíséri, kettős terápia ajánlott (azithromycin 1 g p.o. egyszeri dózis, vagy doxycyclin 2×100 mg 7 napig). Szexuális partner kezelése: A tünetek megjelenésétől, illetve a diagnózistól számított 60 napon belül minden partner kezelendő N. gonorrhoeae és C. trachomatis fertőzésre egyaránt. A beteg figyelmét fel kell hívnunk, hogy a kezelés végéig kerülje a védekezés nélküli szexuális érintkezést.

1. táblázat
Bakteriális STD-k [1–9, 11, 18–22, 30-32]

STD	Kórokozó	Tünetek	Diagnózis	Terápia
Chancroid	Haemophilus ducreyi által okozott bakteriális fertőzés, mely direkt nemi érintkezés útján terjed.	A kontaktus után 3-14 nappal a baktérium szervezetbe jutási helyén puha duzzanat	Általában Gram szerint festett kenet mikroszkópos vizsgálatával történik a	A Chancroid sok esetben penicillin, tetracycline és erythromycin

	Gyakrabban fordul elő körülmetéletlen férfiaknál.	fejlődik ki. A duzzanat egy vagy több felületes sebbé alakul, mely felfakadásával kialakul a típusos, fájdalmas lágyfekély. Az ágyéki nyirokcsomók gennyel teltek (bubo) és gyakran áttörnek a bőrfelszínen.	diagnózis, ezt tenyésztéssel ellenőrizhetjük. Más STD-k jelenléte kizárandó. PCR vizsgálat végzése lehetséges. A fekély váladékából HSV irányába történő vizsgálat általában negatív.	rezisztenssé vált az utóbbi időben. Az ajánlott kezelés azithromycin (1×1 g p.o.), ceftriaxone (1×0.25 g i.m), ciprofloxacin (2×500 mg p.o. 3 napig), vagy erythromycin 3×500 mg 7 napig. A bubók drenálása szükséges.
Donovanosis / Granuloma inguinale	Krónikus, gyenge fertőző képességű STD, melyet a Calymmatobacterium granulomatis nevű intracelluláris baktérium okoz.	Egy héttel vagy akár hónapokkal a baktériummal való kontaktus után a nemi szerveken és a végbélnyíláson, illetve környékükön megjelenő vörös, sérülékeny, könnyen vérző sebek típusos figyelmeztető jelei a betegségnek. Férfiaknál az elváltozások először a péniszen jelennek meg. A sebek nem kifejezetten fájdalmasak, de szétterjedhetnek a gáttájékon és tályogokat hozhatnak létre. Különleges esetben a fertőzés terjedése rák kifejlődéséhez vezethet. Nyirokcsomó érintettség ritka.	A diagnózishoz általában elegendő az elváltozások megfigyelése. Gram szerint festett mintán a baktériumok kimutathatóak, tenyésztésük csak speciális körülmények között lehetséges. Biopsiás mintában a macrophagokban található Donovan testek kimutathatóak. Más STD-kel való közös fertőződés előfordul.	Azithromycin (1×1 g hetente, 3 hétig), erythromycin (4×500 mg p.o. 3 hétig), doxycycline (2×100 mg 3 hétig), trimethoprim-sulfamethoxazole (2×800/160 mg 3 hétig) vagy ciprofloxacin 2×750 mg 3 hétig, vagy az elváltozások teljes gyógyulásáig. Időnként a sebek kimetszése válik szükségessé. Az elváltozások helyén maradó heg precancerosusnak tekintendő, ezért évenkénti ellenőrzése javasolt.
Lymphogranuloma venerum	Chlamydia trachomatis (L1-L3 szerotípusok) által okozott betegség, mely leginkább anális érintkezést folytató homoszexuális személyeket érint. Végbélgyulladás, perianális és perirectalis fistulák és berepedések kialakulásához vezethet.	Az első tünet 3-30 nappal az expozíció után a fertőzés helyén kialakuló, pattanáshoz hasonló seb, hólyag vagy puha duzzanat kifejlődése. 1-2 héttel később a nyirokcsomók megnagyobbodnak, fájdalmas, gennyel teli duzzanatot hozva létre. A betegség lassan progrediál lázat, lüktető fájdalmat és a bőr berepedését okozva, tömeges hegszövetet hagyva hátra.	A Chlamydia speciális sejtkultúrákon (Mc Coy sejtek) tenyészthető ki és fluoreszcens antitestek segítségével diagnosztizálható. Ha a complement kötési szint >/= 1:64, a Lymphogranuloma venereum diagnózisa megállapítható	Doxycycline (2×100 mg 3 hétig), vagy erythromycin (4×500 mg 3 hétig), sulfamethoxazole szintén használható. A bubók drenálása válhat szükségessé.
Chlamydia, mycoplasma és ureaplasma által okozott urethritis	A nem gonococcalis urethritiseket 30-50 %-ban a Chlamydia trachomatis (D-K szerotípusok), míg egyenként 10-20 %-ban az Ureaplasma urealyticum és a Mycoplasma hominis/ genitalium okozzák. Minden	A kontaktus után 7-21 nappal megjelenő tünetek, mint például a végbéltáji kellemetlen érzés, reaktív ízületi gyulladás és kötőhártya gyulladás (Reiter szindróma), prosztata és a here, mellékhere gyulladása többnyire az urethritisnek és	Az urethritis diagnózisának megerősítéséhez neutrophil granulociták kimutatása szükséges a Gram szerint festett húgycsőváladékból vagy az első sugár vizeletmintából. Diagnosztikus lehetőségek: tenyésztés	Elsővonalbeli kezelés: Egyszeri dózis azithromycin (1g) vagy doxycycline (2×100 mg 7 napig); Másodikvonalbeli kezelés: erythromycin (4×500 mg 7 napig); ofloxacin (2×200 mg 7 napig); levofloxacin (2×500 mg 7 napig);

	húgycsőgyulladásban szenvedő beteg esetén fontos kivizsgálni, hogy a fertőzés gonococcalis vagy nem gonococcalis eredetű. Az elhúzódó vagy visszatérő húgycsőgyulladások hátterében egyes esetekben Trichomonas vaginalis áll.	komplikációinak tulajdoníthatóak.	(érzékenység 40-85%), direkt antitest vizsgálat (érzékenység 50-90%), enzim-immunoassay (érzékenység 20–85%) és PCR/LCR (érzékenység 70-95 %). Első sugár vizelet minta használható a PCR/LCR vizsgálatokhoz, míg a többi vizsgálathoz húgycsőváladék szükséges. Nélkülözhetetlen hűtött (4-8 C) szállítóeszköz és sejtkultúrák használata.	erythromycin ehylsuccinate (4x800 mg 7 napig). roxithromycin (2×150 mg 7 napig); clarithromycin (2×250mg 7 napig). A doxycyclin és az azithromycin azonos hatékonyságúnak bizonyult a Chlamidia fertőzések kezelésében. Az erythromycin kevésbé hatékony, és több mellékhatást okoz. Mivel terhes nőknél a fluorokinolonok és a doxycyclin kontraindikált, az erythromycin és az azithromycin mellett amoxicillin kúra is javasolható (3x500 mg 7 napig). A 60 napon belüli szexuális partnerek kivizsgálása és kezelése szintén indokolt.

4. Vírusos STD-k (2. táblázat)
Jelen cikkben a jellegzetesen a nemi szervek elváltozásaival járó vírusfertőzésekre (HPV, HSV, MCV) szorítkozunk, egyéb szexuális úton terjesztett vírusfertőzésekkel kapcsolatban, mint a HIV, CMV, hepatitis, Epstein-Barr vírus okozta mononucleosis infectiosa, utalunk a más szakok által kiadott idevonatkozó irányelvekre.

4.1. HPV okozta elváltozások
A HPV infekció okozta condyloma acuminatum világszerte a leggyakoribb vírusos STD, évente több mint 30 millió embert érint. Ugyan a HPV a vírusok ugyanazon csoportjába tartozik, melyek egyszerű szemölcsöket okoznak, mégis mindkét nemben szoros kapcsolatba hozható az intraepithelialis neoplasma és a rák kialakulásával. A legtöbb HPV fertőzés subklinikai, vagy latens formában játszódik le – tehát látható tünetek nélkül, vagy csak labor vizsgálatokkal kimutathatóan. A betegség látható jelei a közé tartoznak a condylomák, Bowen kór, bowenoid papulosis, Buschke Löwenstein tumor és a nemi szervek tumorai. Habár a nők és férfiak egyenlő mértékben fogékonyak a betegségre, mégis nőknél jóval nagyobb a veszélye a HPV-hez kapcsolódó malignus elváltozások kialakulásának.

4.2. Herpes genitalis
A herpes genitalis egy krónikus, az egész élet során fennmaradó fertőzés, mely a felnőttek közel 80 %-át érinti. A herpes vírusoknak öt típusát különböztetjük meg. Habár mindegyik típus direkt bőrérintkezéssel terjed, csak a herpes simplex 1 (HSV1) és a herpes simplex 2 (HSV2) típusokat tekintjük szexuális úton átvihetőnek. A HSV1-et eredetileg orális fertőzésnek tekintették, de egyre gyakrabban mutatható ki a nemi szervek fertőzései során. Ez valószínűleg a szexuális szokások változását tükrözi. A herpes napjainkban még nem gyógyítható. A fertőzés bizonyos esetekben az egész élet során tünetmentes marad, máskor a tünetek időről időre visszatérnek.

4.3. Molluscum contagiosum
A molluscum contagiosum a bőr szexuális úton és érintéssel egyaránt terjedő, önmagát korlátozó vírusfertőzése, mely gyakran alakul ki gyermekkorban. A HIV pozitív felnőttek esetén talált magas gyakorisága (13%) bizonyítja, hogy valóban az STD-k közé sorolandó. A különálló hólyagocskák néhány hónap alatt maguktól elmúlnak.

2. táblázat
Vírusos STD-k [10, 12, 15–17, 22]

STD	Kórokozó	Tünetek	Diagnózis	Terápia
Genitális szemölcsök	Alacsony rizikójú HPV genotípusok (pl. HPV 6, HPV 11) terjesztik	Mivel jellemzően komolyabb tünetek nélkül növekszenek, a	Külső elhelyezkedésű szemölcsök diagnózisához általában	A bőrgyógyászat, venereológia, nőgyógyászat és

	szexuális kontaktus során. A szemölcsök kialakulásához 3 héttől 8 hónapig terjedő időszakra van szükség. Immunhiányos állapot az elváltozások gyors elterjedéséhez vezet, és megnő a malignus elváltozások kialakulásának esélye is.	szemölcsök könnyen elterjednek és kiterjedt csoportokat hoznak létre. Óriás szemölcsök (Buschke-Löwenstein tumor) kialakulása ritka. Az elváltozások elhelyezkedésüktől függően különböző tüneteket okozhatnak, a diszkomforttól és fájdalomtól kezdve a vérzésig és nehéz vizelésig bezárólag.	elegendő a megtekintés. 5 %-os ecetsav hatására a szemölcsök és subklinikai elváltozások kifehérednek, megkönnyítve a felismerést, a subklinikai léziók felismeréséhez nagyítóra lehet szükség. A húgycsőben lévő elváltozások meghatározására a külső genitáliáknál használt ecetsav teszt mintájára fluorescens urethroscopia használható [13,14]. Az ecetsav teszt és a fluorescens urethroscopia specificitása korlátozott. Malignus folyamat kizárására szövetminta, vagy Pap. festett kenet vizsgálata szükséges. Rutinszerűen nem indokolt HPV típus analízist végezni. Mindkét partner vizsgálata ajánlott.	urológia által meghatározott legújabb irányelvek [17–19] egyöntetűen orvosi előírás alapján történő otthoni önkezelést, illetve kizárólag orvos által végezhető kezelési módokat ajánlanak. Otthoni kezelésre helyi alkalmazású készítmények használhatóak, mint a podophyllotoxin (0.5%-os oldat vagy gél) vagy imiquimod (5%-os krém). Orvos által végezhető kezelési módok közé tartoznak a triklórecetsav (TCA) használata, cryotherapia, elektro-sebészeti vagy lézerkezelés, illetve az elváltozások kimetszése. A választott kezeléstől függetlenül a HPV a környező szövetekben perzisztálhat, ilyenkor visszatérő tünetek esetén további kezelés szükséges. További terápiás lehetőségeket ígérnek a HPV vaccinákkal kapcsolatos fejlesztések.
Genitális herpesz	A Herpes simplex vírusok (30%-ban HSV 1 és 70%-ban HSV 2) a fertőzés után 2-20 nappal elváltozásokat okozhatnak a nemi szerveken. Visszatérő genitális herpesz hátterében legtöbbször a HSV-2 áll. A herpesz vírus a pénisz, vagina, húgycső, végbél, szeméremtest illetve a méhnyak bőrének, nyálkahártyájának sérülésein keresztül hatol be a szervezetbe. A HSV átvitele minden típusú nemi érintkezés során lehetséges. A vírust a szülés során az újszülött is elkaphatja.	A tünetek változatosak. Kezdetben influenzaszerű tünetek, nyirokcsomó duzzanat, hidegrázás, láz lehet észlelhető. Folyadék tartalmú hólyagok jelennek meg, melyek felnyílnak és fájdalmas fekélyek alakulnak ki. Az elváltozások kis csoportokba rendeződve jellemzően a nemi szerveken, farpofákon és környezetükben alakulnak ki. Egyéb tünetek lehetnek az érzékenység, fájdalom, viszkető, égő, szúró érzés. Fájdalmas vizelés és hasi nyomásérzékenység is előfordulhat.	Néha a diagnózis a fizikális vizsgálat elvégzésével felállítható. A diagnózis felállításának standard módszerei a tenyésztés (a HSV labilis vírus, így a vírustenyésztés sikere a hőmérséklet állandó hidegen tartásától (4 Celsius fok), a minta gyors laboratóriumba szállításától és a fagyási-olvadási folyamat elkerülésétől függ) és az immunfluoreszcens típusanalízis vizsgálatok. A fluoreszcens vizsgálatokhoz nem szükséges a vírusok tenyésztéssel történő amplifikációja, azonban a vizsgálat szenzitivitása alacsony. A HSV PCR-el és LCR-el történő sokszorosításának érzékenysége lényegesen magasabb, azonban ezek	A herpesz gyógyíthatatlan fertőzés. Szisztémás vírusellenes szerek (acyclovir 3x400 mg vagy 5x200 mg per os, famciclovir 3x250 mg per os, valacyclovir 2x1 g per os) csökkenthetik a sebek által okozott panaszokat, segítik a sebgyógyulást, és csökkentik a fájdalmat, illetve a vírusszóródást. A kezelés megkezdése az elváltozások megjelenésének első napjától szükséges az első klinikai megjelenés során 7-10 napig, a fertőzés visszatérő epizódjai során 3-5 napig. Azon betegeket, akiknél a tünetek gyakran visszatérnek (>6 epizód évente) szupresszív terápiában kell részesíteni:

	a vizsgálatok túl költségesek a mindennapi használathoz.	valacyclovir (1x500 mg per os 16 hétig), acyclovir 2x400 mg vagy famciclovir 2 x250 mg 16 hétig. A szupresszív kezelés a genitális herpesz visszatérésének gyakoriságát 70-80%-al csökkenti. Ne használjunk helyileg alkalmazandó készítményeket. Előnyös a szexuális partner kivizsgálása és a megfelelő tanácsadás.

5. Protozoonok és epizoonok által okozott STD-k

5.1. Trichomoniasis
A parazita protozoon Trichomonas vaginalis által okozott fertőzés gyakran alakul ki egyéb STD-vel már fertőzött egyéneken. Szexuális kontaktussal, vagy testnedvekkel terjeszthető. Férfiakban ritkán okoz tüneteket, ezek típusosan húgycső váladékozás és fájdalmas, vagy nehéz vizelés. A protozoonok sötét-látóterű mikroszkóppal hüvelyből vett mintában, húgycső secretumban és vizelet üledékben egyaránt kimutathatóak. Az érzékenységet növelhetjük a minták vizsgálat előtti tenyésztésével. A kezelésnek általában mindkét félre ki kell terjednie. Egyszeri dózisú 2g per os metronidazol alkalmazása elegendő, alternatívaként 7 napig 2×500 mg dózisban is alkalmazható [11], [22].

5.2. Phthirus pubis (lapostetű) fertőzés
A Phthirus pubis egy apró rovar, mely a fanszőrzetben telepszik meg, és vérrel táplálkozik. Rákszerű fogóival kapaszkodik meg a szőrszálakon, és naponta néhány centiméter megtételére képes. A nőstény 2-3 petét rak le naponta, és a szőrszálakhoz rögzíti azokat. Szexuális érintkezés során a rovarok a partnerre vándorolhatnak. Az ágyéki terület viszketése árulkodó tünet, a tetvek és a peték mikroszkópos vizsgálata megerősítheti a diagnózist. 1%-os gamma benzén-hexaklorid kenőcs, vagy oldat használatával kezelhető, a hajas fejbőrön lindane tartalmú sampon használandó. Pediculosis pubis esetén a beteg egyéb STD-k irányába kivizsgálandó.

5.3. Sarcoptes scabiei (rühatka) fertőzés
A Sarcoptes scabiei barnás-fehér, nyolclábú atka, mely a gazdaszervezetbe fúrja magát, hogy elhelyezze petéit. Az atkák, ürülékük és petéik jelenléte két hét után kifejezett érzékenység kialakulásához vezetnek, előidézve a jellegzetes viszketést. Az atkák, vagy az általuk okozott duzzanatok és vájatok felismerése megerősítheti a feltételezett diagnózist. Számos helyi alkalmazású készítmény létezik a fertőzés megszüntetésére, mint például a lindane, vazelin és 5%-os sulfar keverék.

6. Urethritis

6.1. Definíció
Elsődleges és másodlagos urethritist különböztethetünk meg. Az elsődleges urethritis elsősorban a szexuálisan aktív férfiakat érinti, míg a másodlagos urethritis urológiai eszközös vizsgálatok, tartós állandó katéter viselés, vagy húgycső szűkület következtében alakul ki, és legtöbbször uropatogének vagy staphylococcusok okozzák. A fertőzéses eredet mellett kémiai, mechanikai és nem fertőzés okozta gyulladásos okok, mint a Reiter szindróma, a Becet kór vagy a Wegener kór is állhatnak a betegség hátterében (23). Az elsődleges urethritisnek csak bizonyos aspektusait vitatjuk meg ebben a fejezetben (24).

6.2 Epidemiológia
Az elsődleges urethritis szempontjából leginkább érintett a 17-23 éves korosztály, hiszen a húgycsőgyulladás előfordulása 5-10-szer nagyobb, mint a hasonló szexuális viselkedéssel rendelkező 32-35 éves korcsoporté.
Terápiás és klinikai szempontból a gonorrheás urethritist meg kell különböztetni a nem gonorrheás (nem specifikus) urethritistől. Utóbbi Közép-Európában sokkal gyakoribb. Korreláció van a promiszkuitás és az alacsony társadalmi-gazdasági helyzet, valamint a Neisseria gonorrhoeae és a Chlamydia trachomatis okozta fertőzések gyakorisága között.

6.3 Kórokozók
A gyakori kórokozók közé tartozik a Neisseria gonorrhoeae (gyakorisága napjainkban csökken), a Chlamydia trachomatis, a Mycoplasma genitalium és a Trichomonas vaginalis. A különböző fajok gyakorisága eltérő a különböző betegcsoportokban (25-29). Ritkábban a Mycoplasma hominis vagy az Ureaplasma urealyticum a keresett kórokozó, legtöbbször az urogenitális traktus aszimptomatikus kolonizációját okozva.

Gram-negatív bakteriális (Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa) urethritisek ritkák, leggyakrabban eszközös vizsgálatokat követően alakulnak ki.

6.4 A fertőzés útja és a patogenezis

A kórokozók vagy extracellulárisan, az epitheliumon maradnak, vagy az epitheliumba penetrálnak (N. gonorrhoeae, C. trachomatis) pyogén infekciót hozva létre. Bár kezdetben urethritis képében jelentkeznek, kezeletlen esetben a chlamydiák és a gonococcusok továbbterjedhetnek az urogenitális traktuson keresztül. Férfiaknál gonorrhoeás urethritis esetén az epididymitis ill. húgycsőszűkület, nem gonorrhoeás urethritis esetén az epididymitis, prostatitis mellett a nemzőképesség jelentős csökkenése jelenti a szövődményt. Nőkben a 25%-ban kialakuló kismedencei gyulladás (cervicitis, endometritis vagy salpingitis) következményes sterilitáshoz (20 %), illetve méhen kívüli terhességhez (9 %) vezethet.

6.5 Tünetek

A gonorrhoeás urethritis inkubációs ideje 1-10 nap. Tünetei férfiaknál a sárgás húgycső váladékozás és az alguria, míg nőknél általában nincs váladékozás, elsősorban a belső dysuria a vezető tünet. Ugyanakkor a húgycsőfertőzés az esetek 1-5 %-ában aszimptomatikus, ilyenkor a fertőzés továbbterjedésének kockázata igen magas.
A C. trachomatis ill. U. urealyticum által okozott fertőzés lappangási ideje rendkívül változatos, általában 1-3 hét. A húgycsőfolyás kevés vagy közepes, nyákos, áttetszős és sokszor csak a kora reggeli órákban figyelhető meg. A vizelési panaszok (húgycsőégés, nehézvizelés) sem kifejezettek, így a nők tekintetében 60-70%-ban a fertőzés felderítetlen marad.

6.6 Diagnózis

Nagy nagyítással (x1,000) látóterenként ötnél több fehérvérsejt jelenléte a Gram szerint festett húgycsőváladékban vagy húgycsőkenetben pyogén urethritisre utalnak, gonococcusok, mint intracellularis Gram-negatív diplococcusok jelenléte a gonorrheás urethritis diagnózisát igazolják. Pozitív leukocita észteráz teszt, vagy nagy nagyítással (x400) 10-nél több fehérvérsejt látóterenként a három pohár próba első poharában diagnosztikus értékű. Minden urethritisben szenvedő betegnél, amennyiben szexuális transzmisszió gyanúja fennáll, elengedhetetlen a kórokozó azonosítása. Az újabb vizsgálóeljárások – antigén kimutatásra szolgáló enzim immunassay (EIA), DNS-hibridizációs, amplifikációs technika – megalapozott diagnózis (szenzivitás 95-100%, specifitás 100%) felállítását teszik lehetővé. Ha a patogének azonosítására amplifikációs mechanizmust használunk, húgycsőkenet helyett az első pohár is megfelelő. A Trichomonas általában mikroszkóppal azonosítható.

6.7 Terápia

A N. gonorrhoeae, és a C. trachomatis által okozott fertőzések terápiájával kapcsolatban utalunk a megfelelő fejezetekre. Amennyiben a kezelés sikertelen, megfontolandó a kezelés T. vaginalis és/vagy Mycoplasma infekciók ellen, javasolt metronidazol (2 g p.o. egy dózisban, vagy 2×500 mg 7 napig) és erythromycin (4x500 mg p.o. 7 napig) kombinációja.

6.8 Megelőzés

A szexuális úton terjedő urethritises betegnek kerülnie kell a védekezés nélküli szexuális kontaktust a kezelés és a tünetmentes állapot elérésének ideje alatt.

Irodalomjegyzék:

[1]. (http://www.rki.de) .
[2]. (http://www.ias.se) .
[3]. (http://www.daignet.de) .
[4]. (http://www.hiv.net) .
[5]. (http://www.AIDSfinder.org) .
[6]. (http://www.cdc.gov/hiv/dhap.htm) .
[7]. (http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/icdc/bah/index.html) .
[8]. (http://www.phls.co.uk) .
[9]. (http://www.cdc.gov/std) .
[10]. Schneede P. Sexuell übertragbare virale Infektionen. In: Hofstetter A, editor. Urogenitale Infektionen. Berlin: Springer; 1999. p. 383–414.
[11]. Petzoldt D, Gross G, editors. Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft. Berlin: Springer; 2001.
[12]. Schneede P. Genital human papillomavirus infections. Curr. Opin. Urol.. 2002;12:57-61
[13]. Schneede P, Leunig A, Hillemanns P, Wagner S, Hofstetter AG. Photodynamic investigation of mucosa-associated human papillomavirus efflorescences. BJU Int.. 2001;88:117-119
[14]. Schneede P, Münch P, Wagner S, Meyer Th, Stockfleth E, Hofstetter A. Fluorescence urethroscopy following instillation of 5-aminolevulinic acid: a new procedure for detecting clinical and subclinical HPV lesions of the urethra. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.. 2001;15:121-125
[15]. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm. Infect.. 2000;76:162-168
[16]. Schneede P. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Genitalerkrankungen durch Humane Papillomviren (HPV) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Urologe A. 2001;40:511-520

[17]. Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L, Gross G, Heinrich J, Hillemanns P, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of HPV infections of the female tract. Eur. J. Infect Immunol. Dis. Obstet. Gynaecol.. 2001;4:1-12
[18]. Stary A. European guideline for the management of chlamydial infection. Int. J. STD AIDS. 2001;12:30-33
[19]. Horner PJ. European guideline for the management of urethritis. Int. J. STD AIDS. 2001;12:63-67
[20]. Bignell CJ. European guideline for the management of gonorrhoea. Int. J. STD AIDS. 2001;12:27-29
[21]. Goh BT, van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. Int. J. STD AIDS. 2001;12:14-26
[22]. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002;51:1–78.
[23]. Ebo DG, Mertens AV, De Clerck LS, Gentens P, Daelemans R. Relapse of Wegener's granulomatosis presenting as a destructive urethritis and penile ulceration. Clin Rheumatol 1998;17:239-241.
[24]. Friese K, Naber KG, Bredt W, Kuhn J. Urethritis. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Vanek E, eds. Klinische infektiologie. Munich: Urban & Fischer, 2000, pp. 472-477. 88 MARCH 2006
[25]. Borchardt KA, al-Haraci S, Maida N. Prevalence of Trichomonas vaginalis in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopy, and the InPouch TV test. Genitourin Med 1995;71:405-406.
[26]. Busolo F, Camposampiero D, Bordignon G, Bertollo G. Detection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis DNAs in male patients with urethritis using the polymerase chain reaction. New Microbiol 1997;20:325-332.
[27]. Evans BA, Bond RA, MayRae KD. Racial origin, sexual behaviour, and genital infection among heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic in London 1993-4). Sex Transm Infect 1998;74:40-44.
[28]. Evans BA, Kell PD, Bond RA, MacRae KD. Racial origin, sexual lifestyle, and genital infection among women attending a genitourinary medicine clinic in London (1992). Sex Transm Infect 1998;74:45-49.
[29]. Krieger JN. Trichomoniasis in men: old issues and new data. Sex Transm Dis 1995;22:83-96.
[30]. Workowski KA, Berman SM. CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis 2002;35(Suppl 2):135-137.
[31]. Burstein GR, Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Curr Opin Pediatr 2003;15:391-397.
[32]. Scharbo-Dehaan M, Anderson DG. The CDC 2002 guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: implications for women's health care. J Midwifery Womens Health 2003;48:96-104.

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
az uroszepszisről

(Az Európai Urológus Társaság (EAU) irányelve alapján)

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium és az Infektológiai Szakmai Kollégium

1. Az irányelv célja

Az urológiai eredetű szepszisek diagnosztikus és kezelési elveinek összefoglalása a legsikeresebb gyógyulás érdekében.

2. Az irányelv megalapozása, kiadásának indoklása

A szepszis az urológiában egy súlyos kórkép, amelynek halálozása magas. A korszerű aszepszis technikák használatával csökkenthető a nosocomialis eredetű szepszisek száma (IIaB). A szepszis korai diagnosztizálásával és a komplex kezelés azonnali megkezdésével a magas halálozási arány csökkenthető.

3. Az irányelvet használók köre

Minden olyan egészségügyi intézmény, ahol a kórkép kezelésével foglalkoznak, így elsősorban urológusok, infektológusok, aneszteziológusok, illetve minden fekvőbeteg intézményben és az alapellátásban tevékenykedő orvos.

4. Eredmény

Az evidenciákon alapuló kezelés elsajátítása.
Az egészségügyi ellátás színvonalának növelése.
A szepszis halálozásának csökkentése.
A nosocomialis eredetű szepszisek számának csökkentése.

5. A tudományos bizonyítékok rangsorolására és osztályozására használt metodika

5.1. Evidencia szintek

US Department of Health and Human Services, Közegészségügyi, Kutatási és Egészségpolitikai szolgálat, 1992, pp 115-127

Szint	Evidencia típusa
Ia	Randomizált vizsgálatok metaanalíziséből nyert evidencia

Ib	Legalább egy randomizált vizsgálatból nyert evidencia
IIa	Egy jól megtervezett, kontrollált, de nem randomizált vizsgálatból nyert evidencia
IIb	Legalább egy más típusú, jól megtervezett, kvázi-experimentális vizsgálatból nyert evidencia
III	Jól megtervezett, non-experimentális vizsgálatokból, mint az összehasonlító vizsgálatok, korreláció vizsgálatok és esetriportok, nyert evidencia
IV	Szakértő bizottsági jelentésekből vagy elismert szakértők véleményéből illetve klinikai tapasztalatából nyert evidencia

5.2. Guideline ajánlások (Grade-ek)
US Department of Health and Human Services, Közegészségügyi, Kutatási és Egészségpolitikai szolgálat, 1992, pp 115-127

Grade	Az ajánlás alapja
A	Minősített, és a speciális ajánlásokkal összhangban végzett klinikai vizsgálatok alapján, amelyekből legalább egy randomizált vizsgálat volt
B	Jól vezérelt, de nem randomizált klinikai vizsgálatok alapján
C	Olyan klinikai vizsgálatok alapján, melyeknek minőségi mutatói egyértelműen nem ellenőrizhetőek

6.1. Bevezetés
Évtizedeken keresztül a szepszis meghatározásának kritériuma a szervezetben kialakult és kimutatható góc, valamint a pozitív hemokultúra voltak. A klinikus által észlelt tüneteket és a betegek panaszait az invázió következményeinek tartották.
Az elmúlt 20-30 évben megváltozott az a populáció, amelyben leggyakrabban kialakulhat a szepszis (kora- és újszülöttek, öregek, csökkent védekezőképességűek stb.). Szemben a korábbi évtizedekkel, amikor a szepszis elsősorban egészségesekben fordult elő, napjainkban ez a megbetegedés legtöbbször valamilyen alapbetegséghez vagy hajlamosító tényezőkhöz társul. Ezekben a betegekben nagyon sokszor a góc nem mutatható ki (igen sokszor a gócok mikroszkopikus nagyságúak), és 50-70%-ban a bacteriaemia még a leggondosabb mikrobiológiai vizsgálatokkal sem igazolható.
Mindezek szükségessé tették, hogy a kilencvenes évek elején a szepszissel kapcsolatos meghatározásokat újrafogalmazzák. Az amerikai tüdőgyógyászok és intenzív terápiával foglalkozó orvosok konszenzus konferenciája 1991-ben a következőket fogadta el (8,9):
– Bacteriaemia: A vérben baktérium található (pozitív haemocultura);
– SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome): A szervezet heveny fiziológiás reakciója, amelyet a legkülönbözőbb behatások (infekció, pancreatitis acuta, égés, politrauma, immunkomplex behatás) idézhetnek elő. SIRS-ről akkor beszélhetünk, ha az alábbiakban felsoroltakból legalább kettő megtalálható:
a) testhőmérséklet $^oC vagy 38$^oC
b) pulzusszám 90/min.
c) légzésszám 20/min, PaCO2 kisebb mint 32Hgmm (4,3 kPa)
d) fehérvérsejtszám /mm^3 vagy 12000/mm^3
e) vagy a minőségi vérképben 10%-nál több az éretlen granulocyta;
– Szepszis: Az SIRS-t mikrobiológiailag igazolt infekció idézi elő (infekció+SIRS);
– Súlyos szepszis – szepszis szindróma: Szepszishez az egyes szervek mikrocirkulációs zavara, hipoperfúziója társul (infekció+SIRS+hipoperfúzió). A legfontosabb hipoperfúzióra utaló tünetek és laboratóriumi eltérések a következők: tudatzavar, oliguria, lactacidaemia, icterus;
– Szeptikus shock: Súlyos szepszisben – az adekvát folyadék és elektrolit terápia ellenére – hipotenzió (szisztolés vérnyomás Hgmm vagy a középvérnyomás40 Hgmm-t csökken) alakul ki (infekció+SIRS+hipoperfúzió+hipotenzió);
– Refraktórikus szeptikus shock: Szeptikus shock, amely több mint egy órán át tart, és nem reagál folyadék és gyógyszeres kezelésre
– MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome): A homeostasis helyreállítása céljából a többszörös szervi elégtelenség azonnali intenzív beavatkozást igényel.

6.2 Háttér
Az elmúlt évtizedekben világszerte a szepszisben megbetegedettek számának növekedése észlelhető (évente kb. 8,7% növekedés tapasztalható) (7), amely valószínűleg a következő okokkal magyarázható (2):
– egyre növekszik a csökkent védekezőképességű ("immunocompromised host") beteg száma
– emelkedik az invazív beavatkozások és különböző "testidegen anyagok" gyakorisága
– sokkal több beteg kerül intenzív terápiás ellátásra
– gyakoribbá váltak a multirezisztens baktériumokkal történő kolonizációk, illetve későbbi infekciók
– a gyógykezelésre kerülő beteg életkora meghosszabbodott
Az irodalmi adatok szerint a szepszisek 50%-ban tüdő, 24%-ban hasi fertőzések következményei. Húgyúti eredet csak 5%-ban fordul elő (5). Szepszisben a halálozás 10-15% között van, míg súlyos szepszisben elérheti 20-42%-ot is. Az uroszepszis prognózisa általában jobb, mint az egyéb eredetű szepsziseké, mivel az urológiai eredetű szepszisben megbetegedettek jelentős része nem rendelkezik olyan alapbetegséggel, amely néhány hét vagy néhány hónap alatt önmagában is halálos volna.
Az uroszepszis, hasonlóan az egyéb eredetű szepszisekhez, kialakulhat közösségben és nosocomialisan is. A legtöbb nosocomialis eredetű uroszepszis megelőzhető a kórházi tartózkodás csökkentésével, zárt rendszerű katéter rendszer alkalmazásával és az egyszerű aszepszis technikák használatával (IIaB) (12,13). (Az alkalmazott eljárások bővebben összefoglalását lásd a függelék 1.1 táblázatában)

6.3 Etiológia

Általánosságban (uroszepszisre nem igaz) elmondható, hogy az utóbbi években a gombás eredetű szepszisek aránya nőtt, és a Gram pozitív baktériumok lettek a gyakoribbak, kivéve az uroszepszist, amelyben a Gram negatív kórokozók dominálnak. A területen szerzett – ezek döntően nem-komplikált UTI-hoz kapcsolódnak – uroszepsziseket szinte kizárólag az Enterobacteriaceae család tagjai (legtöbbször E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus spp.) és az enterococcusok okozzák. Ezzel szemben nosocomialis uroszepszisben e család tagjain és az enterococcusokon kívül számítani kell Pseudomonas aeruginosa-ra, Acinetobacter baumannii-re, esetleg más kórházi eredetű törzsre is. Mindenképpen azt is számításba kell venni, hogy nosocomialis uroszepszisben a kórokozók gyakran multirezisztensek, esetleg panrezisztensek (főleg a pseudomonasok intenzív terápiás osztályokon). Sajnálatosan sok országban megjelentek a kinolonokra és a harmadik generációs cephalosporinokra is rezisztens baktériumtörzsek is.

6.4 Klinikum (korai tünetek és panaszok)

– A betegek 10-15%-a kezdetben hypothermiás és 4-5%-ban a testhőmérséklet nem haladja meg a 37°C-ot. Vagyis a láz nem kritériuma a szepszisnek, és ha a szepszis hypothermiával indul a prognózis rosszabb.
– Kezdetben hyperventilatio tapasztalható (tachypnoe), amely következményes alkalózissal jár.
– Más okkal – elsősorban hypoxiával – nem magyarázható tudatzavar.
– Icterus. Elsősorban a direkt bilirubin emelkedik meg a vérben. A laboratóriumi eltérések intrahepaticus cholestasis mellett szólnak.
– A szepszisek kb. 1/3-ában induláskor gastrointestinalis tünetek (hányás, hasmenés) jelentkeznek. Igen korai szakban a vérhányás és szurokszéklet is utalhat szepszisre.
– Vérzések a retinán és petechiák a conjunctiván önmagukban nem, de az előzőekben felsoroltakkal együtt alátámaszthatják a szepszis diagnózisát.

6.5 Diagnózis

Egyetlen panasz, tünet vagy laboratóriumi vizsgálat sincs, amely egyértelműen a szepszis diagnózisát bizonyítja. Mégis az mondható, hogy a kórelőzmény kikérdezése mellett csak ezek helyes értékelése alapján lehet szepszisre gondolni. A legfontosabb laboratóriumi vizsgálati eltérések, amelyek segíthetik a klinikust a gondolkodásában:

– Pozitív haemocultura és vizelettenyésztés. Szepszis gyanúja esetén legalább 2 haemocultura végzése elengedhetetlen. (Megemlítendő, hogy a nők nem komplikált akut pyelonephritiséből is lehet szepszis és nagyon fontos ebben a kórképben is a haemocultura végzése.)
– Sem a leukocytosis, sem a balratoltság a minőségi vérképben önmagában nem jellemző. Sokkal inkább bakteriális kórkép – szepszis – mellett szól, ha a leukocytákban vakuolákat és toxikus granulációt találnak.
– Az eosinopenia bakteriális infekciót jelezhet. Ha az eosinophil granulocyták százalékos aránya 5%, kételkedni kell a kórkép bakteriális etiológiájában.
– A szérumban a vas szintje mindig csökken, és az esetek 80%-ában thrombocytopenia is kialakul.
– Súlyos generalizált fertőzésben (bakteriális, gombás, parazitás) a procalcitonin szintje megemelkedik, akár 100 ng/ml fölé is. Ezzel szemben súlyos vírusfertőzésben vagy nem fertőzéses gyulladásos válasz esetén a procalcitonin szint csak mérsékelt vagy semmilyen emelkedést nem mutat, így a procalcitonin alkalmas a fertőzéses és a nem fertőzéses SIRS elkülönítésére. Magas procalcitonin szint vagy annak hirtelen emelkedése gyulladásos folyamat keresését indokolja (10,11).
– A veseérintettség különböző mértékű lehet, az enyhe proteinuriától a 36-48 óra alatt kifejlődő anuriáig.
– A szepszis kezdetén megfigyelt respirációs alkalózis szeptikus shockban metabolikus acidózisba fordulhat át.
– Hypoxaemia.
– Hypalbuminaemia, anorganikus foszfát szint csökkenése.
– Procalcitonin, C-reaktív protein emelkedése perdöntő lehet.
– Diabetes mellitusban előfordul, hogy az addig jól beállított szénhidrátanyagcsere felborulása az egyetlen jel, amely szepszisre utal. A cukorbetegek húgyúti szepszise akár területen szerzett, akár nosocomialis mindig súlyosabb lefolyású, mint a nem cukorbetegeké. Ugyanakkor a klinikum gyakran félrevezető (látszólag nem olyan súlyos!), de már ebben a stádiumban lehet pl. papillanecrosis.

6.6 Képalkotó eljárások uroszepszis esetén

– Ultrahangos vizsgálat: minden betegnél szinte elsőként elvégezendő, kötelező vizsgálat. Hasznos a szepszis lefolyásának követésében, elengedhetetlen a húgyúti obstrukció jelenlétének megítélésében.
– Natív röntgen: húgyúti kövesség gyanúja esetén, illetve korábban felhelyezett húgyúti idegentestek pozíciójának megítélésére ajánlott, de diagnosztikai értékű gáztermelő baktériumok által okozott szeptikus pyelonephritis, pyonephros diagnosztizálása során is.
– Intravénás urographia: húgyúti kövesség, húgyúti obstrukció esetén javasolt, amennyiben CT (natív), illetve ultrahang nem elérhető.
– Natív CT plusz ultrahang vizsgálat jelenti az egyik legpontosabb, illetve legköltséghatékonyabb utat az obstruktív eredetű szepszisek diagnosztikájában. A kontrasztos CT költségesebb, de főleg szeptikus beolvadás esetén többlet információt nyújthat. Mindezek mellett, minden olyan esetben ajánlott, ahol a beteg állapota az alkalmazott kezelésre (pl. obstrukció megszüntetése + antibiotikum) nem javul.

6.7 Kezelés

A terápia szempontjából legfontosabb a szepszis mihamarabbi diagnosztizálása, a fertőzés helyének azonosítása, majd a helyes kezelés azonnali megkezdése. Az uroszepszis terápiájának három alappillére a húgyúti komplikáló tényező megoldása (IaA), az azonnali antibiotikum kezelés és a megfelelő szupportív terápia (5). A betegek gyógyítása interdiszciplináris feladat, amely urológus, intenzív specialista és infektológus kolléga együttműködését igényli (IIaB). Az antibiotikum kezeléssel egy időben a beteg folyamatos monitorizálását is (vérnyomás, pulzusszám, oxigénnyomás, légzésszám stb.) el kell kezdeni.

A húgyúti komplikáló tényezők megoldása
A húgyúti rendszer obstrukciójának drainálása és az idegentestek (pl. húgyúti katéterek vagy kövek) eltávolítása önmagukban is a tünetek megszűnéséhez és gyógyuláshoz vezethetnek. Ez a kezelés kulcskérdése, amelynek megoldása sürgős (IbA).

Antibiotikum kezelés
Amikor a klinikusban az uroszepszis gyanúja felmerül azonnal el kell kezdeni – a mikrobiológiai és kémiai vizsgálatokra történő mintavételek után – a megfelelő széles spektrumú empirikus antibiotikum terápiát, majd később a mikrobiológiai vizsgálatok eredményeinek megérkezésekor át kell térni a célzott kezelésre. Az empirikus antibiotikum kezelés kiválasztásakor figyelembe kell venni a beteg anamnézisét, előzetes tenyésztési eredményeit, illetve a korábban kapott antibiotikumok listáját. 90 napon belül történt kezelés esetén a beteget lehetőleg más antibiotikumcsoportba tartozó antibiotikummal célszerű elkezdeni kezelni. Amennyiben a beteg a közelmúltban fluorokinolon vagy cephalosporin kezelésben részesült, az ESBL-termelő kórokozók nagy valószínűsége illetve enterococcus lehetősége miatt carbapenem származék adása javasolt. Nem ajánlott aminoglikozid származék alkalmazása, ha a beteg vesefunkciója jelentősen károsodott, illetve kontrasztanyagos vizsgálat történt vagy tervezett.
Súlyos szepszisben, szeptikus shockban kérdéses a fluorokinolonok vagy amoxycillin/klavulánsav alkalmazása a hazai rezisztencia viszonyok ismeretében (E.coli ciprofloxacin illetve coamoxycilin/klavulánsav rezisztenciája 15% körüli).
A területen szerzett uroszepszisekben ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin az első empirikus választás, esetleg az aminoglikoziddal történő kombináció – komplikált UTI-ra gondolva – mérlegelendő. Nagyon vitatott, hogy a területen szerzett húgyúti szepszis esetén a fluorokinolonok mellé érdemes-e aminoglikozidot adni. Az egyértelmű, hogy a kettő között nincs szinergetikus hatás. Sokan vitatják ezt. Alternatíva lehet: aminoglikozid önmagában vagy cefotaxim/ceftriaxon vagy ampicillin/sulbactam+aminoglikozid. A nosocomialis uroszepszisek empirikus kezelésére ajánlhatók: ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin vagy imipenem/cilastatin vagy meropenem. Alternatíva lehet: amikacin vagy piperacillin/tazobactam.
A szepszisek terápiájában csak az intravénás kezelés az elfogadott.

Egyéb lehetőségek (15,16)
A folyadék- és ionegyensúly biztosítása alapvető a szepszises beteg kezelésében, különösen shock esetén. A humán albumin használata vitatott (17). Volumenpótlás és vasopressor kezelés jelentősen befolyásolja a kimenetelt. A korai beavatkozás, a megfelelő szöveti perfusio fenntartása, az oxigén felszabadítása, a folyadékkezelés azonnali bevezetése, az artériás nyomás stabilizálása és a megfelelő oxigén transzport biztosítása igen hatásos. A mihamarabbi eredményes kezelés a betegek halálozását csökkenti.
A szeptikus shock korai szakaszában Hydrocortizon (vitatott adagban) adása hasznos lehet azon betegeknél, akiknél az agyalapi mirigy-mellékvese mechanizmusában relatív elégtelenség észlelhető (ACTH teszt) (18).
A szoros vércukor kontrol Insulin adással (akár 50 E/óra is) szintén csökkenti a halálozást (19).
A recombinans activált protein-C (dotrcogin alpha) egy új készítmény a súlyos szepszis kezelésében. Ez a drága kezelés hatékonyabbnak bizonyult a kifejezetten súlyos szepszis esetén, ahol a thrombocytaszám 30000 feletti és legalább két szervi elégtelenség észlelhető, az APACHE II pontszám 25 vagy afeletti (21).

6.8 Következtetések
A szepszis szindróma az urológiában változatlanul egy súlyos állapot, amelynek halálozása elérheti a 20-40 %-ot is (4). A tünetek korai észlelése és a húgyúti rendszer eltéréseinek (pl. elzáródás, kövesség, idegentest) időben való rendezése csökkentheti a halálozást. Az életfunkciók megfelelő támogatása és a megfelelő antibiotikum kezelés biztosítják a legjobb esélyt a beteg túlélésére. A szepszis megelőzése a nosocomialis fertőzések megfelelő elkerülésén, a szigorú és elfogadott antibiotikum kezelésen és profilaxison alapszik.

FÜGGELÉK
1.1 táblázat: A nosocomialis eredetű szepszisek megelőzésének ajánlott, vitatott és hatástalan módszereinek összefoglalása
Megelőzés bizonyított és valószínűsített lehetőségei
– A polirezisztens kórokozóval fertőződött beteg izolálása.
– Az antibiotikumok körültekintő alkalmazásával (profilaxis és terápia esetén is) elkerülhető a rezisztens törzsek kialakulása.
– A kórházi tartózkodás csökkentése.
– A húgycső katéter mielőbbi eltávolítása.
– Zárt katétervezetési rendszer, mely megnyitása minimalizálandó a vizeletminták nyerésére, vagy hólyagmosásra.
– A húgyúti obstructio megoldására a legkevésbé invazív módszer választása.
– Az aszepszis technikák mindennapos használata (egyszer használatos gumikesztyű, gyakori kézfertőtlenítés, infekció kontroll).
– Megfelelő perioperatív antibiotikum profilaxis.
Megelőző eljárások vitatható eredménnyel
– Antibiotikumok vagy antiszeptikumok instillatiója a katéterbe vagy a gyűjtő zsákba.

– Antibiotikummal vagy ezüsttel bevont katéterek használata.
Hatástalan és káros módszerek
– Folyamatos vagy intermittáló hólyag irrigatió antibiotikummal vagy antiseptikummal.
– Rutin antimikróbiális gyógyszer adása panaszmentes katéteres betegeknek. E módszer csak immunszuprimált betegnél alkalmazandó.

7. Irodalomjegyzék

1. P. Varga , A. Szalka – Sepsis. Melania Kiadó. 1999.
2. A. Szalka, L. Tímár, E. Ludwig, Zs. Mészner – Infektológia. Medicina Kiadó. 2005.
3. K.G. Naber (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, M. Grabe, B. Lobel, J. Palou, P. Tenke – Urosepsis, EAU Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections 2008
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-1554. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12700374&query_hl=3
5. Hotchkiss R, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348:138-150. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12519925&query_hl=5
6. Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. Am J Surg 1999;177:287-290. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10326844&query_hl=7
7. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Inten Care Med 2004;30:580-588. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14997295&query_hl=10
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society ofCritical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-1655. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1303622&query_hl=13
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-1256. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12682500&query_hl=15
10. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis anddifferentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2000;26(Suppl.2):148-152.
11. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:396-402. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11500339&query_hl=24
12. Carlet J, Dumay MF, Gottot S, Gouin F, Pappo M. (Guideliness for prevention of nosocomial infections in intensive care unit.) Arnette Ed Paris 1994:41-53. [French]
13. Riedl CR, Plas E, Hubner WA, Zimmer H, Ulrich W, Pflueger H. Bacterial colonization of ureteral stents. Eur Urol 1999;36:53-59.
14. Degroot-Kosolcharoen J, Guse R, Jones JM. Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. Infect Control Hosp Epidemiol 1988;9:72-76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3343502&query_hl=33
15. Persky L, Liesen D, Yangco B. Reduced urosepsis in a veterans' hospital. Urology 1992;39:443-445. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1580035&query_hl=35
16. Gluck T, Opal SM. Advances in sepsis therapy. Drugs 2004;64:837-859. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15059039&query_hl=4086 MARCH 2006
17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; EarlyGoal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-1377. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11794169&query_hl=43
18. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azouley E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-871. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12186604&query_hl=45
19. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, lasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11794168&query_hl=47
20. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriquez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=

Abstract&list_uids=11236773&query_hl=51
21. Dellinger RP, Carlet J, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-873. Errata in: Crit Care Med 2004;32:1448; Crit Care Med 2004;32:2167-2170.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15090974&query_hl=53

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.