



Tartalomjegyzék

VIII. Közlemények

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve a zsíryanycsere-zavarokról (dyslipidaemiákról)	10818
A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja allergiás betegségek kezeléséről allergén specifikus immunterápiával	10837
A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve allergológiai krízis állapotokról – az anafilaxia, rovarméreg allergia és hereditár angioneuroticus oedema diagnosztikájáról és kezeléséről (1. módosított változat)	10852
A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a cerebrovaszkuláris betegségek ellátásáról	10866
A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja az időskori makula degeneráció kezeléséről (2. módosított változat)	10923

VIII. Közlemények

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve a zsíryanycsere-zavarokról (dyslipidaemiákról)

Készítette: a Belgyógyászati Szakmai Kollégium

2003. óta a Magyar Atherosclerosis Társaság kezdeményezésére orvosi tudományos társaságok a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére két évente konszenzus konferenciát tartanak. A legutóbbi 2009. november 6-ai IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián résztvevő 15 társaság közreműködésével a lipidek vonatkozásban is történtek változások, melyek alapján ajánlás aktualizálása történt.

I. Alapvető megfontolások

1. A tevékenység alkalmazási / érvényességi területe

A tevékenység alkalmazási területe a megelőző és gyógyító orvostudomány jelentős része, mivel a dyslipidaemia az atherosclerosis felgyorsítása útján nagymértékben növeli a magyar halálozási statisztikát vezető cardio- és cerebrovasculáris betegségek, valamint a perifériás artériás érbetegségek kialakulásának kockázatát, egyúttal súlyosbítja a kórfolyást, azaz nyilvánvaló veszélye az érszövődmények, a célszervkárosodások (ISZB, szívinfarktus, ischaemiás stroke, a végtagok megtarthatóságát veszélyeztető perifériás érszűkület) kialakulása. Mindez nagymértékben rontja az életkilátásokat, az életminőséget és igen nagy anyagi terhet ró mind az egyénre, mind az egészségügyre.

2. Az irányelv bevezetésének alapfeltétele

Az irányelv bevezetésének alapfeltétele a különböző szakmai kollégiumok – esetünkben a Belgyógyászati Szakmai Kollégium – állásfoglalása, és az Egészségügyi Minisztérium (Nemzeti Erőforrás Minisztérium) döntése alapján az alapellátási és a szakellátási tevékenység szabályozása.

3. Definíció

Az irányelv a zsíryanycsere olyan primer vagy szekunder formáit tárgyalja, amelyek az atherosclerosis folyamatának felgyorsítása révén nagymértékben növelik a cardio- és cerebrovasculáris betegségek, valamint a perifériás artériás érbetegségek kialakulásának kockázatát.

4. Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők

Többnyire tünetmentes, a fizikális vizsgálat során kisebb, szemmel látható eltérések lehetnek (lásd részletesen a Fizikális vizsgálatoknál), gyakran véletlenül, vagy szűrővizsgálat során végzett vérvétel során, vagy már a célszervkárosodások kialakulása esetén ismerhető fel a dyslipidaemia.

5. A betegség leírása

a) Érintett szervrendszer(ek):

Artériás érrendszer (koszorúerek, agyi artériák, mesenterialis artériák, végtagi artériák), pancreas, máj, lép, vékonybél, bőr, kötőszövet, inak.

b) Genetikai háttér

1. Primer hypercholesterinaemia:

- familiáris hypercholesterinaemia (homozigóta, illetve heterozigóta formája)
- poligén hypercholesterinaemia (pl. apoE-polimorfizmus)

- familiáris hyper-alfalipoproteinaemia
- familiáris defektív apoB-100 syndroma
- koleszterin-észter raktározási betegség

2. Primer hypertriglyceridaemia:

- familiáris lipoprotein lipáz hiány
- familiáris lipoprotein lipáz inhibitor hiány
- familiáris apoC-II hiány
- familiáris hepatikus lipáz hiány
- familiáris hypertriglyceridaemia IV. és V. típusa
- familiáris hypertriglyceridaemia chylomicronaemiával

3. Primer kevert hyperlipidaemia:

- familiáris dysbetalipoproteinaemia
- familiáris kombinált (kevert típusú) hyperlipidaemia
- familiáris LCAT-hiány
- halszem betegség

c) Incidencia / Prevalencia / Morbiditás / Mortalitás Magyarországon

A szív-, érrendszeri betegségek hazánkban a vezető halálokat adják. Ezek kialakulásában jelentős szerepe van a lipidabnormalitásnak. A korábbi tanulmányok igazolták azt, hogy a koleszterin szintjének csökkentése mind a primer, mind a szekunder prevenció során képes az összhalálozást és a cardiovascularis halálozást is csökkenteni. Más tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy a koleszterinen kívül más lipidfrakcióknak is szerepük van az érlemezés kialakulásában. A Helsinki Heart Study az elsők között hívta fel a figyelmet arra, hogy a HDL emelkedése jelentős mértékben hozzájárult a betegek cardiovascularis eseményeinek csökkenéséhez. Később a VAHIT tanulmányban definitív érbetegekben is igazolták a HDL emelés cardiovascularis eseményekre gyakorolt kedvező hatását. Az előző tanulmányokban a HDL gyógyszeres emelésén kívül a triglicerid szint csökkenés is hozzájárult a kardiovaszkuláris események csökkenéséhez. Hokanson és Austin 17 nagy tanulmány metaanalízisét elvégezve azt mutatta ki, hogy a triglicerid szintjének csökkentése mind nőknél, mind férfiaknál jelentős cardiovascularis rizikócsökkenést eredményez. Ezen kívül a magas triglicerid szint (>10 mmol/l) nagymértékben hozzájárulhat az életet rövid távon is veszélyeztető akut pancreatitis kialakulásához.

A dyslipidaemiák leggyakoribb, legjelentősebb képviselője a hypercholesterinaemia. Többek között 9000 emberen végzett felmérés szerint a hazai felnőtt lakosság 66%-ának a normális felső határnak tekintett 5,2 mmol/l fölött van a koleszterin szintje, úgy, hogy ezen belül 25%-nak 6,5, 7-8%-nak 7,8 mmol/l fölötti értéket mértek. A magyarországi átlagos koleszterin szint 5,7 mmol/l. A triglicerid szint a lakosság 18%-ában volt emelkedett a 2,3 mmol/l-es határérték felett. Újabban azonban 1,7 mmol/l a határérték, így a hypertriglyceridaemia aránya a fenti kétszeresének, mintegy 40%-nak tekinthető.

A felnőtt magyar lakosságnak mintegy 40%-a túlsúlyos és kb. 20%-a az elhízott (BMI>30 kg/m²), sőt Halmy újabb adatai szerint 43,2% a túlsúly és 25% az elhízás aránya, míg a nagy kockázatot jelentő haskörfogat (>102 cm) aránya a férfiak körében 24%-os volt.

A fentiek alapján mintegy 5 millió hypercholesterinaemiás és legalább 2 millió – orvosi értelemben is – elhízott személlyel számolhatunk hazánkban (a két betegség közt erős átfedés van).

Az irodalmi adatok alapján a primer hyperlipoproteinaemiák közül a familiáris hypercholesterinaemia homozigóta formájának gyakorisága 1:1.000.000, a heterozigóta forma gyakorisága 1:500, a defektív apoB syndroma gyakorisága 1:600, a familiáris kombinált hyperlipidaemia gyakorisága 1:100, míg a familiáris hypertriglyceridaemia előfordulási arány kb. 1:300.

Hazánkban a halálozási statisztikát a szív-érrendszeri betegségek vezetik, de az agyi érbetegségek is nagy arányban felelősek a morbiditásért és mortalitásért, nagymértékben rontják az életminőséget, valamint hatalmas terhet rónak az egészségügyi ellátásra. A fenti érszövődmények kialakulásában a hipertonia és a 2-es típusú diabetes mellitus mellett döntő szerepe van a kezeletlen, vagy a nem hatékonyan kezelt dyslipidaemiának. Pozitív eredmény, hogy hozzávetőlegesen egy évtizede a kardiovaszkuláris mortalitás növekedése megállt, sőt az akut myocardialis infarctusok okozta halálozás számottevően csökkent.

Jelenleg kb. 600 ezer személy kap lipidcsökkentő kezelést hazánkban, 2/3 részben statinokat, jóllehet az irányelvek szerint legalább 2 millió egyén szorulna lipidcsökkentő kezelésre.

d) Jellemző életkor

A familiáris hypercholesterinaemia homozigóta formája jellegzetesen már a 20. életév előtt szívinfarktussal járhat, a heterozigóta formában a szívinfarktus – kezelés nélkül – 30-50 éves életkorban jelentkezik. A szekunder kórformák általában a 45-65 éves életkorban vezetnek célszervkárosodáshoz (ennek hátterében a 2-es típusú diabetes mellitusnak, a hypertoniának és az életkor előrehaladtával növekvő gyakoriságú visceralis elhízásnak is jelentős szerepe van).

e) Jellemző nem

A primer hyperlipoproteinaemiákat illetően nincsenek számottevő nemi különbségek, azonban férfiakban általában 10-15 évvel korábban alakulnak ki a dyslipidaemia szövődményeként az atherosclerosis eredetű érbetegségek. A menopausában a nők addigi előnye a férfiakkal szemben elvész.

6. Kiváltó tényezők

Alapvető a primer és szekunder hyperlipoproteinaemiák elkülönítése. A másodlagos hyperlipoproteinaemiák felismerésében a gyógyszereszedési, alkoholfogyasztási egyéni anamnézis, valamint az alábbiakban részletezett társbetegségek igazolása nyújthat segítséget. A primer hyperlipoproteinaemiák kórisméjében a családi anamnézis fontos (korai szívinfarktus gyakori előfordulása egyenes ági rokonok között, öröklött pancreatitisek családi halmozódása stb.). Genetikai vizsgálatok igazolhatják a háttérben álló konkrét genetikai eltérést.

7. Kockázati tényezők

Rizikó becslése:

Magyar Konszenzus Konferenciák ajánlásai alapján a következő rizikófaktorok ismerete szükséges:

- életkor (>45 év férfi, menopausában levő nő)
- egyéni anamnézis cardiovascularis betegségre
- dohányzás
- vérnyomás
- koleszterin, LDL koleszterin, triglicerid szint
- diabetes mellitus
- családi anamnézis korai cardiovascularis betegségre (férfi <55 év, nő <65 év)
- 1, illetve 1,3 mmol/l alatti HDL szint (férfiakban, illetve nőkben)
- abdominális (viscerális) obesitas (haskőfogat: férfiaknál >94 cm, nőknél >80 cm, illetve nagy kockázatban 102, illetve 88 cm/ illetve BMI
- a kockázatbesorolást egyéb – reziduális – rizikófaktorok is befolyásolhatják

II. Diagnózis**1. Anamnézis**

- Perifériás érbetegségre, vagy cerebrovaszkuláris kórképre, angina pectorisra vagy szívinfarktusra utaló panasz van-e?
- Ismert-e hypertonia, diabetes mellitus, megtalálhatók-e az IDF 2005. évi diagnosztikai kritériumainak megfelelő metabolikus szindróma komponensei?
- A családban a közvetlen hozzátartozók között volt-e ischaemiás szívbetegség, korai szívinfarktus (férfiakban 55 év, nőkben 65 év alatt), stroke, perifériás érbetegség, lipidabnormalitás, hypertonia, cukorbetegség, elhízás?
- Nephrosis szindrómára, krónikus veseelégtelenségre, hypothyreosisra, Cushing szindrómára utaló tünete, adata, laborlelete van-e a betegnek?
- Szed-e olyan gyógyszert, mely lipidabnormalitást okozhat (pl. thiazid, steroid, hormonpótló kezelés, retinoid, β -blokkoló, immunszuppresszív szerek stb.)?

2. Fizikális vizsgálatok

- Testsúly, testmagasság mérése
- BMI kiszámítás (normál: 18,5-24,9 kg/m²).
- Haskőfogat mérése (férfiaknál: <94 cm, nőknél <80 cm a normál érték)

- Testzsírmérés: (férfiaknál < 20%, nőknél 30% a normál érték)
- Vérnyomás mérése (<140/90 Hgmm, kardiovaszkuláris betegségekben, diabéteszben, chr. veseelégtelenségben, metabolikus szindrómában <130/80 Hgmm, napi 1 g fölötti macroproteinuria esetén <125/70 Hgmm a célérték)
- Az érlelmeszedésre utaló fizikális jelek (perifériás erek érintettsége esetén a végtag distalis része hűvösebb tapintatú, Doppler index, boka/kar index csökken ($\leq 0,9$), vérellátási zavar miatt végtag-elszíneződés, esetleg nekrotikus elváltozások (gangraena), a perifériás erek nem tapinthatók, a carotisok fölött, az artéria renalis és abdominalis szakasza fölött hallgatózva surranás észlelhető)

Lipidabnormalitást jelző fizikális eltérések:

- Arcus corneae, cornea homály
- Lipaemia retinalis
- Xanthelasma palpebrarum
- Xanthoma (eruptiva, tuberosum, tendinosum)
- Hepatosplenomegalia
- Recidív pancreatitisek
- Perifériás neuropathia tünetei

3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

a) Laboratóriumi vizsgálatok

Totál koleszterin, LDL koleszterin (lehetőleg közvetlenül mért, ha erre nincs lehetőség, akkor a Friedewald-formula szerint számítva, mely legújabb állásfoglalásunk szerint 2,7 mmol/l-es triglicerid szint alatt számolható, felette direkt meghatározás javasolt), HDL koleszterin, triglicerid, Lp(a), kreatinin, urea, GFR (a Cockcroft-Gault formula vagy az MDRD alapján számítva), CK, glükóz, alkalikus foszfatáz, GOT, GPT, GGT, kreatin kináz, sTSH, FT4, FT3, homocystein, CRP, apoB, apoA, fibrinogén, vizelet általános + üledék.

- Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:
Ösztrogén, kortikoszteroidok, β -receptor blokkolók, thiazid diuretikumok közepes és nagyobb napi adagjai, retinoidok, cyclosporin stb.
- Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:
Pajzsmirigy-, vese- és májkrasodás, alkoholfogyasztás kizárása.

b) Képfalkótó vizsgálatok:

Hasi ultrahang segítséget nyújthat a steatosis hepatis, valamint az acut pancreatitis diagnosztikájában.

Carotis duplex scan az erek állapotára vonatkozóan szolgáltat adatokat.

c) Egyéb

Nyugalmi, terheléses EKG, a mozgásprogram megtervezése előtt echokardiográfia.

4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

A hypertriglyceridaemiához társuló neuropathia igazolása Semmes-Weinstein-monofilamentumal, 128 Hz-es, kalibrált Rydel-Seiffer-féle hangvillával, ENG-vel vagy Neurometerrel. A dyslipidaemia szövödményei, célszervkrasodások kialakulása esetén invazív kardiológiai, angiológiai vagy koponya CT vizsgálatra is gyakran szükség lehet.

5. Differenciál diagnosztika

Alapvető a primer és szekunder hyperlipoproteinaemiák elkülönítése. Ebben az egyéni és családi anamnézis adatai, a gyógyszereszedési, alkoholfogyasztási és a társbetegségekre (pl. diabetes mellitus, metabolikus syndroma, elhízás, hypertonia, májbetegségek, veseelégtelenség, nephrosis syndroma, hypothyreosis stb.) utaló adatok, valamint indokolt esetekben genetikai vizsgálatok nyújtanak segítséget.

III. Kezelés

A) Nem gyógyszeres kezelés

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

A dyslipidaemiás betegekkel foglalkozó ellátó helyek: alapellátás, szakrendelések, kórházi és klinikai osztályok, továbbá országos és regionális Lipid Központok kiépített hálózata (a Magyar Atherosclerosis Társaság által akkreditált helyek, minősített lipidológus orvosokkal), mind a felnőtt-, mind a gyermekellátás területén.

2. Általános intézkedések

Betegségspecifikus intézkedések bevezetése az ellátó helyeken.

3. Fizikai aktivitás

A fizikai aktivitás növelésével elsősorban a triglicerid szintet, hosszabb távon a HDL-C szintet, kevésbé az összkoleszterinszintet befolyásolhatjuk. Ajánlott fizikai aktivitás: heti legalább 3-4 alkalommal 30-45 percig tartó dinamikus típusú testmozgás (tempósabb séta, kocogás, kerékpározás, úszás, labdajátékok, természetjárás, kertészkedés, nagytakarítás stb.). A pulzusszám lehetőleg érje el a 120/min értéket, a fizikai terhelés megizzadással járjon. Fontos a fokozatosság a terhelés elkezdésekor, valamint 40 éves kor fölött előzetes kardiológiai vizsgálat indokolt (terheléses EKG, echokardiográfia) a hirtelen szívhalál esélyének csökkentése, megelőzése érdekében.

4. Életmódbeli változtatás, diéta

A magas koleszterinszint étrendi kezelésében elsődleges a telített zsírsav bevitel csökkentése (melynek hatékonysága kétszeres, mint a táplálékban levő koleszterin mennyiségének csökkentése). A telített savakat tartalmazó zsírokat főleg egyszerűen telítetlen zsírsavakra, vagy lassan felszívódó alacsony glikémiás indexű szénhidrátokra ajánlatos cserélni.

Amennyiben a hypercholesterinaemia mellett túlsúly-elhízás is fennáll, úgy elsődleges az energiabevitel csökkentése, az össz zsírbevitel korlátozása és a magas glikémiás indexű szénhidrátok fogyasztásának mérséklése.

Atherogen dyslipidaemia (hypertriglyceridaemia, alacsony HDL-C szint, small dense LDL-C felszaporodása, határértékű koleszterinszintek) esetén a hyperinzulinaemia mérséklése érdekében az összenergia, illetve telített zsír- és koleszterinbevitel csökkentése mellett nagyobb hangsúlyt kap a gyorsan felszívódó szénhidrátok bevitelének mérséklése is, annál is inkább, mert a hypertriglyceridaemiák egy része szénhidrátbevitel indukált. IV-es típusú, V-ös típusú hyperlipoproteinaeimában az alkohol fogyasztás korlátozása is javasolt, annak hypertriglyceridaemiát okozó hatása miatt.

5. Betegoktatás

A betegoktatásnak a diéta és a rendszeres testmozgás elveit és konkrét megvalósításának módjait kell tudatosítania, a preventív szemléletet hangsúlyozva a lipid célértékek elérésének fontosságát kell tudatosítania. Túlsúly/elhízás esetén a testsúly csökkentésének és elsősorban a haskőrfogat mérséklésével jellemzett visceralis obesitas kezelésének van nagy jelentősége. Mind egyéni (dietetikus, gyógytornász és orvos által végzett), mind a betegklubokban történő csoportos oktatásnak komoly szerepe van a fentiek megvalósításában.

B) Gyógyszeres kezelés

1. Ajánlott gyógyszeres kezelés

a) Az LDL-koleszterinszint emelkedéssel járó állapotokban az első választandó szerek a statinok. A primér terápiás cél, az LDL-koleszterin befolyásolásában és a kardiovaszkuláris és ösztörtalitás csökkentésében számos vizsgálat igazolta szignifikáns kedvező hatásukat. A mellékhatás elkerülése és minimalizálása céljából a statint a legkisebb dózisban kell alkalmazni. Ha a minimális dózisban nem érjük el a kívánt hatást, akkor kétféleképpen járhatunk el:

1. A dózist duplazzuk a statin maximális dózisára mindaddig, míg a kívánt célértéket elérjük.

2. A statinokhoz a koleszterin felszívódását szelektíven gátló ezetimibet (10 mg) adunk, mely más hatásmechanizmussal további újabb 25%-os LDL-C szint csökkenést hozhat létre, mely nem növeli a mellékhatásokat, míg a statinok duplázása

csak 6-6% többlethatást biztosít, a mellékhatások kockázatának növekedésével. A statin-ezetimib kombináció az endogén szintézis és a koleszterinfelszívódás kettős gátlásával eredményes. A statinok kombinálhatók még ioncserélő gyantával, vagy fibráttal, vagy niacinnal. Fibráttal történő statinkombináció akkor jön szóba, ha II/b típusú hyperlipoproteinaemiában statinkezelés során a koleszterinszint normalizálódik, de a trigliceridszint magas marad. Ekkor a fibrát óvatos hozzáadása a statinhoz jelenthet kombinációs terápiát.

- b) Ha a triglicerid szaporulat dominál, elsősorban a kifejezettebb triglicerid csökkentő hatással rendelkező fibrátok és nikotinsav a választandó szer. V. típusú hyperlipoproteinaemiában fibrát + nikotinsav vagy fibrát + ω -3 zsírsav kombináció is szóba jön. A flush-gátló anyaggal kombinált nagy dózisú nikotinsav alkalmazása a triglicerid, HDL koleszterin és összkoleszterinszintet is együttesen befolyásolhatja.

a) Mellékhatások:

A gyógyszeres kezelés mellékhatása hasi fájdalom, májenzim emelkedés és izomfájdalom lehet. Súlyos esetben rhabdomyolysis alakulhat ki. Az ioncserélő gyanták fémes szájíz, a zsírban oldódó vitaminok felszívódásának gátlását, hasi puffadást, hasmenést vagy székrekedést válthatnak ki.

b) A gyógyszerválasztás szempontjai beszűkült vesefunkció esetén:

A beszűkült vesefunkció esetén a statinokat a következő dózisban kell alkalmazni: az atorvastatin dózisát nem kell csökkenteni, míg a simvastatin és fluvastatin dózisát 50%-kal kell csökkenteni, ha a GFR 30 ml/perc/1,73 m²-nél kisebb. Amennyiben a GFR 30 ml/perc/1,73 m²-nél nagyobb, atorvastatinból az ajánlott dózisa 10-80 mg, fluvastatinból, lovastatinból, simvastatinból 20-80 mg, rosuvastatinból 10-40 mg. Dialízisre szoruló vesebetegségben az atorvastatin dózisa változatlan – 10-80 mg –, míg a fluvastatin és simvastatin dózisát a felére – 10-40 mg-ra – kell csökkenteni, a pravastatin dózisa is változatlan. A fenti készítményeket hasonló dózisban kell alkalmazni a cyclosporinnal történő együttes alkalmazáskor is. A rosuvastatin plazma szintjét is jelentősen emelheti a cyclosporin, és ez az adag módosítását igényelheti. Kis és közepes veseelégtelenségben a rosuvastatin farmakodinamikája nem változik, az adag változtatása nem szükséges. A fibrátok vesefunkciót rontó hatása, valamint a vesén keresztül történő kiválasztása miatt krónikus vesebetegségben csökkentett dózisban alkalmazandók. 90 ml/perc/1,73 m²-nél nagyobb GFR esetén bezafibrátból 3x200, ciprofibrátból 200, fenofibrátból 200, gemfibrozilból 2x600 mg alkalmazható, míg 60-90 ml/perc/1,73 m² közötti GFR mellett bezafibrátból 2x200, fenofibrátból 134, gemfibrozilból 2x600 mg alkalmazható, 15-59 ml/perc/1,73 m² közötti GFR esetén bezafibrátból 200, fenofibrátból 67, gemfibrozilból 2x600 mg adható, 15 ml/perc/1,73 m²-nél kisebb GFR esetén a gemfibrozilon kívül lehetőleg kerülni kell egyéb fibrátok alkalmazását. A gemfibrozil statinnal történő kombinációja nem javasolt, myopathia, rhabdomyolysis nagyobb veszélye miatt.

c) Lehetséges jelentős interakciók:

A statin + fibrát, statin + nikotinsav kombinációs kezelés jelentősen növelheti a mellékhatásokat (myopathia, rhabdomyolysis, akut veseelégtelenség veszélye, májenzimszintek emelkedése). A lipidcsökkentők dózisának növelése szintén mellékhatások fokozódásával járhat. A statin + ezetimib kombináció ideálisnak tűnik, mivel jelentős mellékhatás növekedésről ebben a kombinációban nem számoltak be, ugyanakkor a lipidcsökkentő hatás jelentősen nő. A statin monoterápia, vagy a statin és fibrát kombináció során a myopathia kialakulását elősegíti az idős kor, a nem kezelt hypothyreosis, a veseelégtelenség, az alkoholfogyasztás. Kombinációban a fibrátok közül gemfibrozil helyett a fenofibrát részesítendő előnyben. Ennek oka, hogy a statinok metabolizmusát a gemfibrozil gátolja a májban, minthogy a CYP450 rendszer 1A1 és 1A3 glükuronidáció során a statinok kötőhelyeiért verseng a gemfibrozil. Ezzel szemben a fenofibrát másképpen vesz részt a glükuronidációs folyamatban (1A9 és 2B7), ezért nincs jelentős hatással a statinok szintjére. A kombinált statin + fibrát kezelésre ezért elsősorban fenofibrát ajánlott.

2. Terápiás algoritmusok

A kezelés során elsődleges cél az LDL-C csökkentése, másodlagos cél a HDL szintjének emelése és harmadlagos cél a trigliceridszint csökkentése.

A 2003. november 3-án a cardiovascularis betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről megtartott I. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia a nagy kockázatú betegcsoportot három alcsoportra osztotta be, melyet a 2005-ös, 2007-es és 2009-es kardiovaszkuláris konferenciák alapelveként fenntartottak.

- I/I. Manifeszt, klinikailag igazolt értegetek (coronariabetegek, cerebrovasculáris betegek, illetve perifériás artériás betegek).

- I/II. Diabetes mellitus 2-es típusa és a micro-, vagy macroalbuminuriával (nephropathiával) társult 1-es típusú cukorbetegség.
Korábban az NCEP ATP-III., majd az IDF 2005. évi definíciója szerint meghatározott metabolikus syndromát is idesoroltuk. Ez utóbbi besorolás a jelenlegi nemzetközi ajánlásokban nem szerepel. 2005-től a Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián is a tünetmentes csoportba áthelyeztük, helyére a chr. veseelégtelenség került.
- I/III. Tünetmentes, nagy kockázatú csoport:
Tünetmentes egyéneknek is lehet nagy kockázata. Ennek felderítésére és besorolására a 2007-es és 2009-es konszenzus konferencián 4 nagy kockázatot jelző csoport került elfogadásra, melyből bármelyik megléte már önmagában nagy kockázatot jelent.
Az alábbiakban a 2009-ben elfogadott, a kockázatbecslő táblázatban közölt 4 kritériumrendszert soroljuk fel. Lásd a IV. Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia kockázatbesorolásról szóló 1. sz. táblázatát, valamint a SCORE Chartot és a 40 év alattiak számára a Relatív rizikóról szóló 3. és 4. sz. táblázatokat.

A fentiek szerinti I/I. és I/II. rizikócsoportú, nagy kockázatú betegek számára elérendő lipid célértékek:

- Össz koleszterin-szint $\leq 4,5$ mmol/l
- LDL-C $\leq 2,5$ mmol/l
- Triglicerid-szint $\leq 1,7$ mmol/l
- HDL-C szint férfiakban $\geq 1,0$ mmol/l, nőkben $\geq 1,3$ mmol/l

Ha életmódváltoztatással ebben a betegcsoportban az össz koleszterin-szint 4,5 mmol/l fölött, az LDL-C szint 2,5 mmol/l fölött marad (primer terápiás cél az LDL koleszterin), akkor lipidcsökkentő gyógyszerek (statin sz.e. ezetimib, fibrát nikotinsav) adása indokolt.

Részletesen lásd a IV. Konszenzus Konferencia 8. sz., a lipidekről szóló táblázatában.

A II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia 2005 novemberében opcionálisan létrehozott – az ATP III 2004-es verziója szerint – egy „igen nagy kockázatú” kategóriát. Azokat soroljuk ide, akiknek együtt van cardiovascularis betegségük plusz vagy diabetesük, vagy metabolikus szindrómájuk, vagy erős dohányosok, vagy akut coronaria szindrómájuk van. Ebben a kategóriában a koleszterin célértékük 3,5 mmol/l, az LDL-C-é 1,8 mmol/l.

A tünetmentes, nagy kockázatú állapotúak (I/III.) számára cél az összkoleszterin $\leq 5,0$ mmol/l, az LDL-C szint $\leq 3,0$ mmol/l alatti értékek elérése, és ha életmódváltoztatás után a fenti értékek elérése nem sikerül, vagy a halálos kimenetelű kardiovaszkuláris esemény kockázata $\geq 5\%/10$ év, akkor gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés (statin, fibrát, ezetimib, nikotinsav, ω -3 zsírsav) javasolt. A 2007. évi európai, a cardiovascularis betegségek megelőzésére szolgáló ajánlások az egészséges népesség számára az 5,0 mmol/l-es szérum koleszterinszint elérését javasolták.

Az ischaemiás szívbetegség gyakran alakul ki olyan egyéneknél, akiknek a lipidszintjei közel normális értéket mutatnak. Ezen kórképek hátterében az esetek mintegy 20-30%-ában gyakran inzulinrezisztencia talaján kialakuló metabolikus szindróma állhat, melynek jellegzetes eltérése az atherogén dyslipidaemia. Erre jellemző a triglicerid szint emelkedése, a HDL csökkenése és mérsékelt emelkedett koleszterin érték, melyet a kisméretű, nagy sűrűségű, ún. small, dense LDL felhalmozódása kísér. Ez oxidációra hajlamos. Ezen szindrómában gyakran megfigyelhető a postprandialis hypertriglyceridaemia. A hypertriglyceridaemiával járó állapotokban a kívánatos triglicerid célérték $< 1,7$ mmol/l.

Az 1,7 mmol/l feletti triglicerid értéknél jelentősen nő a kisméretű, nagy sűrűségű (small, dense) LDL aránya és így az érelmeszesedés esélye is. A hypertriglyceridaemia étrendi úton jobban befolyásolható, mint az LDL-koleszterinszint. Azonban 2,3 mmol/l fölötti trigliceridszint esetén az atherogén VLDL-t és LDL-t együttesen tartalmazó non-HDL-koleszterin (összkoleszterin HDL-C szint) értékének $< 3,3$ mmol/l alatt tartása (az LDL-C célérték elérését követően) válik másodlagos terápiás céllá. A triglicerid szintjének 1,7 mmol/l alatt tartása a cél.

A diabeteses dyslipidaemia kezelését illetően az LDL-C, HDL-C, összkoleszterin-, triglicerid-szint mérése évente indokolt. Ha az LDL-C $< 2,5$ mmol/l, a trigliceridszint $< 1,7$ mmol/l alatt van és a HDL-C szintje $> 1,0$, illetve $> 1,3$ mmol/l fölötti, akkor a továbbiakban elegendő 2 évente a vérzsírok meghatározása. A korábbi ajánlásnak megfelelően LDL célértéknek a $< 2,6$ mmol/l, triglicerid célértéknek az $< 1,7$ mmol/l alatti értéket, HDL-C célértéknek férfiaknál > 1 mmol/l, nőknél $> 1,3$ mmol/l fölötti célérték javasolt. Azoknál a cukorbetegyeknél, akiknél cardiovascularis betegség észlelhető (igen nagy kockázat) a koleszterinszinttől függetlenül – az életmódbeli változtatással együtt – kezdettől fogva lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés is indokolt. Ha nincs cardiovascularis betegség, akkor csak 3,4 mmol/l fölötti LDL-C értéknél javasolt azonnal lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés is.

A HPS (Heart Protection Study) tanulmány alapján a 40 év fölötti, 3,4 mmol/l-nél magasabb LDL-C értékkel rendelkező egyének számára minden esetben statin adása javasolt.

A terápia beállításánál elsődleges célpont az LDL-C szintjének csökkentése. A lipidcsökkentő kezelés másodlagos célpontja a HDL-C szintjének növelése. Itt az életmódbeli változtatásoknál különösen hangsúlyozni kell a testsúlycsökkentésnek, a fizikai aktivitás fokozásának és a dohányzás abbahagyásának jótékony hatását a HDL szintekre. A HDL-C szintjét emelő hatások közül kiemelendők a fibrátok és a nikotinsav-származékok. Napi 2 g-nál kisebb adagban a nikotinsav alkalmazása nem rontja számottevően a szénhidrátháztartást. Harmadlagos cél a triglicerid szintjének csökkentése. Ha a kiindulási triglicerid érték 1,7-4,5 mmol/l között van, ezen cél elérése érdekében kezdetben életmódbeli változtatással. Ha a kiindulási triglicerid érték meghaladja a 4,5 mmol/l-t, az életmódbeli változtatás mellett kezdetben gyógyszeres kezelés is ajánlott. A 11,3 mmol/l fölötti triglicerid értékkel rendelkező egyének számára a terápiás cél elérése érdekében fontos az, hogy a zsírbevitel a napi energiabevitel 10%-át ne haladja meg. Ezen kívül jelentős szerepe van a szénhidrátháztartás normalizálásának, a magas glikémiás indexű szénhidrátbevitel csökkentésének, a normoglycaemia fenntartásának. Ilyenkor a gyógyszerek közül elsősorban a fibrátok és a nikotinsav jönnek szóba. Meg kell jegyezni a fenofibrát kedvezőbb hatását, mely nagyobb mértékű LDL-C csökkentő hatású, mint a gemfibrozil, és kombinációban történő alkalmazásuk is biztonságosabb. Ezért elsődlegesen ezeket a fibrát készítményeket kell választanunk.

C) Sebészeti kezelés

1. a) Műtéti indikáció:

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában ismételt LDL-aferezisek (HELP vagy DALI-módszerrel), majd májtranszplantáció jelenthet megoldást. Súlyos, illetve akut pancreatitisszel járó hypertriglyceridaemia esetén ismételt plazmaferézisre van szükség.

b) Az LDL-aferezis indikációi:

A betegek bizonyos hányadában a kívánatos szérumszintű koleszterinérték-diéta és maximális dózisú lipidcsökkentő kezelés mellett sem érhető el, különösen a homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában (FH) és a súlyos heterozigóta FH-ban szenvedők esetében gyakori a gyógyszerrezisztencia. Gyakran lipoprotein (a) (Lp(a)) emelkedés is kíséri az eltéréseket. Az elvégzett vizsgálatok alapján az emelkedett szérumszintű Lp(a) pozitív korrelációt mutat a korai cardiovascularis és cerebrovascularis betegségekkel, mely az Lp(a) atherogén és thrombogén hatásának köszönhető. Ilyen esetekben az LDL-aferezis, vagyis az extrakorporális LDL eltávolítás módszere gyógyszerrel kombinált formában – vagy önmagában is – alkalmas a lipidstátusz helyreállítására. Biztonságos és jól tolerálható módszer akár hosszú távon alkalmazva is, az utóbbi időben egyre kiszélesedő indikációs területekkel. Az LDL-aferezis módszerei közül a heparin indukálta LDL-aferezist írták le legkorábban (1983), és azóta ez terjedt el a legszélesebb körben. Bevezetése óta számos klinikai tanulmány bizonyította, hogy a terápia eredményeként elért drasztikus LDL-C csökkenés következtében szignifikáns csökkenés tapasztalható a teljes és a coronaria betegségek által okozott halálozásában. Az LDL-aferezis legfőbb indikációja a homozigóta FH, mely extrém hypercholesterinaemia, gyerekkorban kialakuló xanthomák, az aorta gyök atherosclerosis, az aorta billentyű stenosis, korai ISZB, 30 éves kor előtti szívinfarktus esetén hatékony lipidcsökkentő kezelés nélkül. Az 1-2 hetente alkalmazott LDL-aferezis és gyógyszeres lipidcsökkentő terápia kombinációjával 68%-os LDL-C csökkenés érhető el, és a súlyos cardiovascularis komplikációk elkerülhetők. Indokolt az aferezist már gyermekkorban, 6-7 éves kor körül elkezdni, mielőtt az aorta atherosclerosis kifejlődik.

Az LDL-aferezisnek továbbá központi szerepe van azokban a coronariabetegekben, akiknek súlyos gyógyszerrezisztens hypercholesterinaemiájuk van, vagy nem tolerálják a lipidcsökkentő gyógyszereket, ők leginkább a FH heterozigóta eseteiből kerülnek ki.

Jelenleg a nemzetközi ajánlásokkal megegyezően (USA-ban: Food and Drug Administration, FDA) a következő betegcsoportokban javasolt az LDL-aferezis:

1. Funkcionális FH homozigóta, LDL-C > 13 mmol/l
2. Funkcionális FH heterozigóta, LDL-C > 7,8 mmol/l
3. Funkcionális FH heterozigóta dokumentált ISZB-vel és LDL-C > 5,2 mmol/l

Minden esetben az LDL-C szintnek 6 hónapon keresztül meg kell haladnia a meghatározott küszöbértéket, az ajánlások szerint alkalmazott diéta és maximális tolerálható lipidcsökkentő gyógyszeres terápia mellett. Alternatív indikációt jelent,

amennyiben heterozygota FH betegekben a maximális tolerálható gyógyszeres lipidcsökkentő terápia mellett nem érhető el legalább 40%-os LDL-C csökkenés. További indikációt jelent a dokumentált ISZB mellett 60 mg/dl-t meghaladó Lp(a) szint, az alkalmazott gyógyszeres terápia ellenére is fennálló 4 mmol/l fölötti LDL-C szinttel.

IV. Rehabilitáció

1. Rehabilitáció

A dyslipidaemiás betegek rehabilitációjának nincs kialakított és általánosan elfogadott módszere, bár célszervkárosodás nélkül rehabilitációra nincs szükség. Azonban szövődmények esetén (stroke, szívinfarktus, alsóvégtagi amputáció perifériás érszűkület miatt) mindenképpen (kardiológiai, mozgásszervi vagy neurológiai) rehabilitációra szorulnak, az érintett szakmai kollégiumok aktuális irányelveinek megfelelően.

2. Rendszeres ellenőrzés

A gyógyszeres kezelés megkezdését követően az első időszakban 4-6 héten belül kontrollvizsgálat szükséges a gyógyszer hatékonyságának és a nem kívánt mellékhatásoknak a megítélésére. A kontrollvizsgálat során rá kell kérdezni arra, hogy van-e izomfájdalom, izomgyengeség. Egyúttal – a lipidértékek meghatározásán kívül – szükséges a CK és a májfunkciós enzimek vizsgálata is. Kombinált kezeléskor gyakoribb ellenőrzés szükséges. Amennyiben mellékhatásra utaló panasz, illetve laboratóriumi eltérés nincs, akkor 3 hónap múlva kell ismételt ellenőrizni a beteget. Ha az ismételt ellenőrzések során 1 éven keresztül nem észlelünk mellékhatást, elegendő félévente kontrollvizsgálatot végezni. Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a lipidcsökkentő készítmény mellé felírt új gyógyszer növelheti a nem kívánt mellékhatást. Ezért ilyenkor az új gyógyszer alkalmazását követő 1 hónap múlva javasolt kontrollvizsgálat.

3. Megelőzés

A dyslipidaemiák megelőzése elsősorban egészséges életmóddal, a rizikófaktorok, metabolikus szindróma, diabetes mellitus, hypothyreosis, dyslipidaemiára hajlamosító gyógyszeres kezelés felderítésével, illetve figyelembevételével, népesség szintű korai szűrővizsgálatokkal történhet. Ez különösen a veszélyeztetett csoportokban nagy jelentőségű, ahol familiaritásra, a családban korai kardiovaszkuláris eseményekre utaló az anamnézis.

4. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

1. Outcome indikátorok

A betegek rizikóstatusától függő lipid célértékek elérésének százalékos aránya, az atherosclerotikus szövődmények, célszervkárosodások megelőzése.

2. Minőségi indikátorok

Az ellátó hely személyi és műszeres felszereltsége, dietetikai ellátás, lehetőség mozgásprogramra, betegklub működése, megfelelő tartamú vizitidő. A szakmailag indokolt esetekben plazmaferézis vagy LDL-aferezis elvégzésének személyi és eszközös háttere.

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-1610
2. Balogh S., Papp R., Császár Albert: A kardiovaszkuláris gondozási tevékenység eredményességének alakulása 2000-2008 között, Metabolizmus 2010. február VIII/1. (13-16)

3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
4. Farsang Cs.: A kardiometabolikus kockázat, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(4-9)
5. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245
6. Forster T.: Kardioprotektív, preventív gyógyszerelés, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(79-81)
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-414
8. Grundy SM., Cleeman Jr., Bairrey CN et al: Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239
9. Halmy L.: Az elhízás kezelési irányelvei a globáliskardiometabolikus kockázat és az antropo-metria mutatók alapján, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(35-38)
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
11. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 213-219
12. Karádi I.: Az új lipidvizsgálatok befolyása az irányelvekre, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(42-46)
13. IV. Magyar Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2009. november 6. Budapest. *Metabolizmus Suppl.* 2010. február
14. Márk L., Zámolyi K., Pados Gy. és mtsai: Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során. *Orvosi Hetilap.* 2005; 146:147-152
15. Merkely B., Bárczi Gy.: Antilipémiás kezelés akut koronáriára szindrómát követően, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(81-84)
16. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum. Összefoglaló a III. Magyar Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferenciáról 2007. november, Budapest. Pados Gy., Szollár L., és mtsai. *Metabolizmus* 2008. február Suppl.
17. Nissen SE., Tuzcu EM., Schoenhagen P. et al: REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291: 1071-1080
18. Pados Gy., Karádi I., Paragh Gy.: A célértékek elérése. A hazai Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferencia, a CÉL1, CÉL2 és a Konszenzus CÉL 2006 program. *Metabolizmus.* 2008; VI/4: 208-213
19. Pados Gy.: A kardiiovaszkuláris veszélyeztetettség szerinti kockázatbesorolás, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(32-35)
20. Paragh Gy.: Új evidence-based lipidvizsgálatok, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(38-42)
21. Ridker, PM, Danielson, E, Fonseca, FAH, Genest, J, Gotto, A, Kastelein, JJP, Koenig, W, Libby, P, Lorenzatti, AJ, MacFadyen, JG, Nordestgaard, BG, Shepherd, J., Willerson, JT, Glynn, RJ. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359, 2195-207
22. Robinson JG, Smith B, Maheshwari n et al.: Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction: a Meta-Regression Analysis *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1855-62
23. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
24. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630
25. Szollár L.: A IV. Magyar Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2009. Ajánlásunk az elmúlt két év európai törekvéseinek tükrében, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(4-9)
26. Szollár L., Pados Gy. Összefoglalás – A IV. Magyar Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásairól, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1.(9-13)
27. Thompson GR. LDL apheresis. Review article. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1-13.
28. Zajkás G.: A táplálkozás fő irányelvei a szív- és érbetegségek megelőzése érdekében, *Metabolizmus* 2010. február VIII/1. (16-19)
29. Yusuf S., Hawken S., Öunpuu S. et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52

30. Wang CY, Liu PY, Liao JK.: Pleiotropic effects of statin therapy> molecular mechanism and clinical results. Trends Mol Med. 2008;14(1):37-44

Kapcsolódó internetes oldalak

www.mat.dote.hu www.kardiovaszkulariskonszenzus.hu

A szakmai irányelv érvényessége: 2013. június 30.

VII. Melléklet

1. Gyakori társbetegségek

2-es típusú diabetes mellitus, az IDF 2005. évi ajánlása szerinti metabolikus syndroma egyéb komponensei (hypertonia, viscerális obesitas, hyperuricaemia), érszövődmények megjelenése, bőrtünetek, neuropathia, pancreatitis, igen rosszul beállított 1-es típusú diabetes mellitus, vagy proteinúriával járó diabeteses nephropathia jelenléte, hypothyreosis, krónikus veseelégtelenség, alkoholos vagy egyéb májbetegségek, nem alkoholos zsírmáj, epeúti obstrukcióval járó kórképek, primer biliaris cirrhosis stb.

2. Érintett társszakmák

A belgyógyászat szinte minden területe, különös tekintettel a diabetológiára, kardiológiára, nephrológiára, gastroenterológiára, endokrinológiára, ezen kívül a bőrgyógyászat, neurológia, angiológia, érsebészet, invazív radiológia, gyermekgyógyászat, szemészet.

3. Korfüggő tényezők

a) Gyermekkor

Gyermekkori hypercholesterinaemiákban első választandó szer az ioncserélő gyanta, mivel nem szívódik fel és nincs általános hatása.

b) Időskor

A legtöbb, statinnal végzett vizsgálatba középkorúakat (<65 év alattiakat) vontak be, bár a HPS-ben elég nagyszámú 75 évnél idősebb személyt vizsgálva a simvastatin hasonlóan kedvező preventív cardiovascularis hatásait észlelték, mint a teljes betegpopulációban. A PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) vizsgálatba közel 6.000, 70-82 év közötti nőt és férfit (definitív érbetegeket vagy magas rizikójú személyeket) beválogatva azt találták, hogy a napi 40 mg pravastatin (placebóval szemben) a 3 éves nyomon követés során szignifikánsan csökkentette a coronaria-eredetű halálozás, a halálos, vagy nem halálos szívinfarktus és a stroke gyakoriságát. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a magas rizikójú, idős betegek számára is hatásos és biztonságos a statinkezelés alkalmazása.

4. Terhesség

Terhességben gyakori az átmeneti (ösztrogén és még inkább gesztagén hatásra) kialakuló hyperlipidaemia, amely lipidcsökkentő gyógyszeres kezelést nem indokol, a diétában a telített zsírsavak bevitelének átmeneti csökkentése javasolt. A szülést követően a testsúly normalizálására, a diéta mellett a rendszeres fizikai aktivitás fokozatos, óvatos növelésére van szükség, a szoptatás alatt gyógyszeres kezelés továbbra sem szükséges és nem ajánlott. A fiatalkori hypertriglyceridaemia terhesség esetén extrém triglycerid szintekhez vezethet, mely akut pancreatitis veszélyével jár, veszélyeztetve a magzatot és az anyát is. Kezelésében a natív cukorban és neutralis zsírban szegény diéta mellett a napi 2-4 g omega-3 zsírsav készítmények alkalmazása ajánlott szoros anyagcsere kontroll mellett.

5. HBCS kódok (BNO): E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4, E78.5, E78.6

Táblázatok:

1. KOCKÁZATBESOROLÁS: NAGY KOCKÁZATÚ KATEGÓRIA

1. – Koszorúér-betegség vagy
– Cerebrovasculáris betegség vagy
– Perifériás érbetegség
 2. – Diabetes mellitus – 2-es típus vagy
– 1-es típus micro- vagy macroalbuminúriával

– Krónikus veseelégtelenség
 3. Cardiovascularis (CV) tünetektől mentes, nagy kockázatú állapot
- A) Nagy kockázatot mutató score esetén:
– 10 éves halálozási kockázat $\geq 5\%$ (lásd 3., 4. táblázat)
- B) Legalább egy súlyos kockázati tényező jelenléte:
– összkoleszterin (Ch) $> 8,0$ mmol/l
– vérnyomásérték (RR) $> 180/110$ Hgmm
– testtömegindex (BMI) > 40 kg/m²
– becsült glomerulusfiltrációs ráta (GFR) < 60 ml/min
– microalbuminuria 30–300 mg/l
- C) Legalább egy, önmagában nagy kockázatot jelentő tényező:
– Szubklinikus atherosclerosis
– képzőképző vagy más eljárással igazolt plakk
– boka/kar index $\leq 0,9$
– Familiaritás (korai CV esemény férfiaknál < 55 év, illetve nőknél < 65 év)
– Balkamra-hipertrófia
- D) Metabolikus szindróma (Az IDF 2009. évi kritériumai alapján, lásd 5. táblázat)
- E) Teljes vagy globális kardiometabolikus kockázatot meghatározó tényezők:
Nagy a kockázat, ha ≥ 3 hagyományos kockázati tényező (dohányzás, hasi elhízás, hipertónia, hypercholesterinaemia és/vagy magas LDL-Ch, alacsony HDL-Ch) és ≥ 1 a „reziduális”^{*} kockázati elemek közül is jelen van (szénhidrátanyagcsere-zavar [IFG vagy IGT], emelkedett éhomi vagy postprandialis TG-szint, kóros húgysavérték, alvási apnoe), abban az esetben is, ha az egyénre jellemző SCORE-érték $< 5\%$.

^{*} A „reziduális kockázatok” közé sorolható még: az inzulinrezisztencia (CLAMP, HOMA), a gyulladás (hsCRP), a protrombotikus állapot jelzői (fibrinogén, PAI, homocisztein), az apoB, Lp(a) és apoAII, ezek azonban – kellő evidencia, illetve technikai lehetőségek híján – ma még nem részei a mindennapos hazai orvosi kockázatfelmérésnek.

2. A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI ESEMÉNYEK VESZÉLYÉVEL JÁRÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

Biológiailag meghatározott

- Magas vérnyomás
- Dyslipidaemia
- Kóros LDL-Ch-szint
- Határérték alatti HDL-Ch-szint
- Kóros trigliceridszint
- Magas vércukorszint

Életmóddal összefüggő

- Dohányzás
- Étrend
- Helytelen zsír- és zsírsavbevitel
- Alacsony zöldség-gyümölcs fogyasztás
- Túlzott alkoholfogyasztás
- Mozgásszegény életmód

Általános:

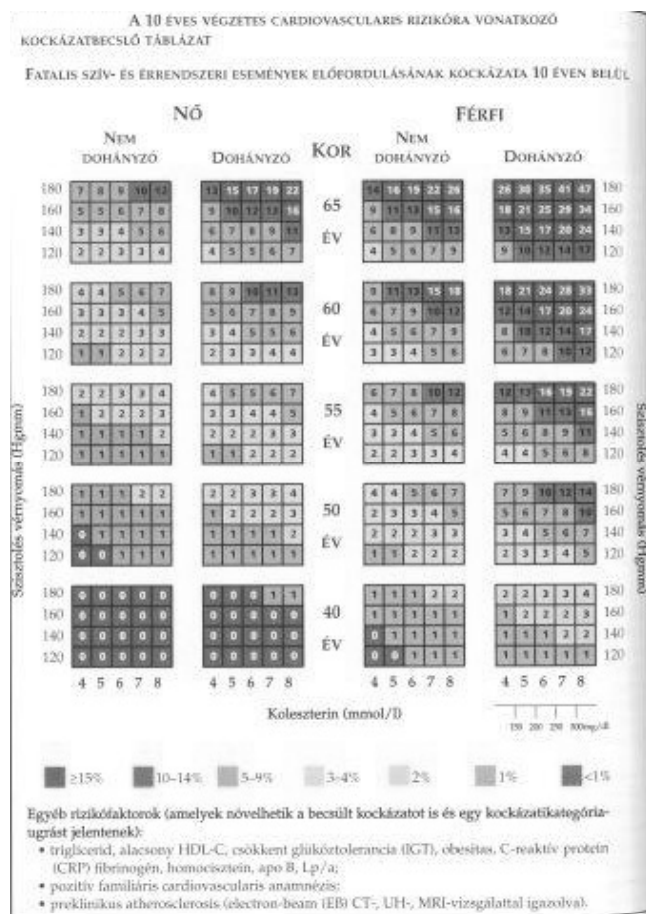
nem befolyásolható

- Életkor
- Nem
- Örökölt tényezők
- Etnikum

befolyásolható

- Iskolázottság
- Jövedelem
- Életkörülmények
- Munkakörülmények
- Pszichoszociális stressz

3. SCORE KOCKÁZATBECSLŐ TÁBLA



4. RELATÍV KOCKÁZATBECSLÉS FIATAL KOROSZTÁLY RÉSZÉRE



5. A METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMAI

Bármelyik 3 az alábbi 5 rizikófaktorból

- Emelkedett haskörfogat (népesség-, illetve országspecifikus érték):
Magyarország: >102 cm (férfi), >88 cm (nő)
- Emelkedett trigliceridszint: $\geq 1,7$ mmol/l vagy antilipaemiás kezelés
- Csökkent HDL-Ch-érték: <1,0 mmol/l (férfi), <1,3 mmol/l (nő) vagy kezelés
- Emelkedett vérnyomás: $\geq 130/85$ Hgmm vagy antihipertenzív kezelés
- Emelkedett éhomi vércukorszint: $\geq 5,6$ mmol/l vagy antidiabetikus kezelés

6. CÉLKITŰZÉS AZ ÉLETMÓD VÁLTOZTATÁSÁBAN

TÁPLÁLKOZÁS

Fő irányelvek egészségeseknek

- Változatos táplálkozás. Az energiabevitel és -leadás egyensúlyban tartása, az egészséges testtömeg megtartása, illetve visszaszerzése.
- Bőséges zöldség- és gyümölcsfogyasztás mindennap, legalább 3x (400–600 g).
- Teljes értékű, élelmi rostokban gazdag gabonatermékek rendszeres fogyasztása.
- Hetenként legalább 1–2x tengeri hal fogyasztása (pl. makréla, lazac, hering).
- Telített zsírsavak <7 energia%, transzszírsav <1 energia%, koleszterin <300 mg/nap, az alábbiak szerint:
 - = sovány húsok, növényi fehérje-alternatívák (szója, hüvelyes főzelékek, dió);
 - = sovány, főlőzött, 1,5% zsírtartalmú tej, sovány tejtermékek;
 - = részlegesen hidrogénezett zsiradékok fogyasztásának minimálisra csökkentése.
- Hozzáadott cukortartalmú italok, táplálékok fogyasztása ritkán és csak kis mennyiségben.
- Aki iszik alkoholt, mértékletesen tegye!
- Az ételkészítés só nélkül vagy igen kevés sóval történjék, kerülni kell a sóban gazdag élelmiszereket!
- Házon kívüli étkezés esetén azonos irányelvek érvényesek!

Irányelvek nagy kockázat esetén

- Ha a célérték LDL-Ch <2,5 (Ch <4,5), akkor telített + transzszírsavak aránya <7 energia%; koleszterin <200 mg/nap.
- Atherogen dyslipidaemia, metabolikus szindróma, diabétesz: telített zsírsavak helyettesítése telítetlenekkel, szénhidrátok (főleg cukor) csökkentése.
- Hipertónia: sóbevitel, alkoholfogyasztás csökkentése, megelőzése; DASH-diéta (bőséges zöldség-gyümölcs, rendszeres sovány tej, tejtermékfogyasztás, telített zsírsavak csökkentése).
- Túlsúly/elhízás: energia-, zsír-, cukorbevitel, valamint nagy energiadenzitású és nagy glykaemiás terhelésű táplálékok csökkentése.

FIZIKAI AKTIVITÁS

A fizikai aktivitás szerepe a cardiovascularis betegségek megelőzésében:

- A rendszeres fizikai aktivitás csökkenti a hipertónia, 2-es típusú cukorbetegség, elhízás, dyslipidaemia kialakulásának kockázatát minden életkorban és mindkét nemnél, a cardiovascularis betegségek megelőzésének egyik eszköze.
- Ajánlott mozgásforma: dinamikus, aerob jellegű (pl. séta, gyaloglás 4–5 km, úszás, kerékpár, labdajátékok stb.), kiegészítve izomerősítéssel hetente 2x (a maximális erő 60–80%-án).
- Intenzitás: mérsékelt (4–7 kcal/min, 3–6 MET), mérsékelt erő (>7 kcal/min, >6 MET), illetve az életkorból számított maximális szívfrekvencia (= 220 – életkor években) 60–80%-a, fokozatosan növelve.

- Gyakoriság és időtartam: heti 5–7x30–60 perc. Edzettségi és klinikai állapottól függően alkalmazható magasabb intenzitás és hosszabb időtartam, ez fokozza a kedvező élettani hatásokat.
- Az állapotfelméréshez terheléses EKG-vizsgálat ajánlott: igen nagy kockázatú állapotban, panaszok esetén, vagy nagy intenzitású sportolásnál 40 év (férfiak), illetve 50 év (nők) fölött.

Fizikai aktivitás cardiovascularis betegségben és időskorban:

- Mozgásszegény életmódban a CV halálozás >2x-es, a terhelhetőség a CV betegségben szenvedők túlélésének legjobb előrejelzője. 1000 kcal/hét terhelési növekmény (kb. 1 MET) 20% halálozáscsökkenést hoz.
- Rendszeres fizikai aktivitás javítja az endotheldiszfunkciót, csökkenti az oxidatív stressz hatásait, véd a szívizominfarktus, szívelégtelenség ellen.
- Egészséges idős-/középkorúak (>65 év), vagy idősek (>75 év):
hetente 4–5x35–50 perc, a maximális frekvencia >60%-a, és heti 2x10–20 perc kis súlyokkal végzett rezisztenciaterhelés (nyújtás, koordináció javítása).

AJÁNLÁSOK A DOHÁNYZÁS ELLEN

- Klinikai, patológiai és epidemiológiai vizsgálatok igazolják, hogy a dohányzás számos elterjedt és életet veszélyeztető CV betegség (ischaemiás szívbetegség, agyérbetegség, perifériás érbetegség, aortaaneurysma) független és kiküszöbölhető kockázati tényezője.
- A dohányzás és egyéb kockázati tényezők között együttthatás van. Több százezres népességben végzett, hosszú megfigyelési idejű epidemiológiai vizsgálatok igazolják, hogy a dohányzás okozta kockázatfokozódás dóziszfüggő. A környezeti dohányfüst beszívása és a „könnnyű” cigaretta is kockázatnövelő hatású.
- A dohányzás abbahagyása már rövid idő alatt számottevően csökkenti a CV morbiditást és mortalitást.
- A nemdohányzók hatásos törvényi védelme a környezeti dohányfüsttől, pl. a myocardialis infarktus esélyének 20%-os csökkenését eredményezheti.
- A dohányzás elhagyására irányuló magatartás-terápiás programok hozzáférhetősége még korlátozott. Az orvos és a nővér eredményesen tud segíteni a cigaretta elhagyásában, ezért a leszokáshoz történő segítségnyújtás minden orvos feladata.
- A nikotinmegvonási tünetek kiküszöbölése legalább kétszeresére növeli a leszokás sikerességét, ennek bizonyítottan hatásos eszköze a nikotinpótlás és a parciális nikotin/acetil-kolin receptor agonista-antagonista hatású vareniklin.
- A dohányzás abbahagyása depresszió manifesztálódását eredményezheti, ezért depressziós kórelőzmény esetén fokozott óvatosság szükséges.

7. CÉLÉRTÉKEK ELHÍZÁSBAN

- | | |
|---|--|
| – Koszorúér-betegség, cerebrovascularis vagy
perifériás érbetegség | – Cardiovascularis tünetektől mentes
nagy kockázatú állapot |
| – Diabetes mellitus | |
| – Krónikus veseelégtelenség | |

Haskőrfogat:	<94 cm/férfi	Haskőrfogat:	<102 cm/férfi
	<80 cm/nő		<88 cm/nő
BMI	<25 kg/m ²	BMI	<27 kg/m ²

Amennyiben az életmód-változtatás nem eredményes, orvosi kezelés javasolt akkor, ha a BMI és/vagy a haskőrfogat a célérték felett marad.

Cél: 10% fogyás/fél év, majd súlytartás

8. CÉLÉRTÉKEK LIPIDANYAGCSERÉBEN

Igen nagy kockázatú állapot	Nagy kockázatú állapot	Cardiovascularis tünetektől mentes nagy kockázatú állapot (lásd 1. táblázat)
CV betegség plusz: – cukorbetegség, vagy – „erős” dohányzás, vagy – metabolikus szindróma	– Cardiovascularis betegségek – Diabetes mellitus – Krónikus veseelégtelenség	
Koleszterin (Ch) <3,5 mmol/l LDL-Ch <1,8 mmol/l	Koleszterin <4,5 mmol/l LDL-Ch <2,5 mmol/l Triglicerid <1,7 mmol/l HDL-Ch >1,0 mmol/l (férfi) >1,3 mmol/l (nő)	Koleszterin <5,0 mmol/l LDL-Ch <3,0 mmol/l Triglicerid <1,7 mmol/l HDL-Ch >1,0 mmol/l (férfi) >1,3 mmol/l (nő)

Ha életmód-változtatás után a lipoprotein/lipid értékek a célérték felett maradnak, vagy a cardiovascularis tünetektől mentes állapotban a kockázat $\geq 5\%$ (SCORE táblázat), akkor gyógyszeres kezeléssel való kiegészítés javasolt. Primer terápiás cél az LDL koleszterin, amelynek csökkentésében hypercholesterinaemia esetén a sztatinok, illetve sztatin és ezetimib alkalmazása preferálandó. Amennyiben hypertriglyceridaemia észlelhető, anyagcsere-állapottól függően kombinációs antilipidaemiás terápia választandó (sztatin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, ω -3 zsírsavak). A célérték elérésének prioritása mellett kívánatos az LDL-Ch-szint >50%-os és 2 mmol/l alá csökkentése az atherosclerosis regressziójának eléréséhez, intenzív sztatin- vagy kombinációs terápiával.

Igen nagy kockázat, akut coronariaszindróma és stroke esetén a Ch-értéktől függetlenül intenzív, hatékony sztatinkezelés javasolt.

9. CÉLÉRTÉKEK HIPERTÓNIABAN

– Cardio-*, cerebrovascularis és perifériás érbetegség	– Diabetes mellitus – Krónikus veseelégtelenség**	– Cardiovascularis tünetektől mentes nagy kockázat esetén – Metabolikus szindróma***
<130/80 Hgmm	<130/80 Hgmm	<140/90 Hgmm
* ISZB-ben is 130/80 Hgmm, de az alsó határ $\geq 120/70$ Hgmm	** >1 g/nap proteinuria: <125/75 Hgmm	*** <130/80 Hgmm

A fentiekén kívül: azonnali antihipertenzív gyógyszeres kezelés javasolt akkor, ha a vérnyomásérték >180/110 Hgmm.

Ha életmód-változtatás nem elég a célérték eléréséhez, akkor vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés javasolt mindig,

- ha célszervkárosodás van, vagy
- ha a fatális CV kockázat $\geq 5\%/10$ év, vagy
- ha a vérnyomás 160/100 Hgmm felett marad.

10. CÉLÉRTÉKEK DIABETES MELLITUSBAN

- Éhomi vércukor: <6,0 mmol/l
- Postprandialis vércukor: <7,5 mmol/l*
- HbA_{1c}: <7,0%**
- Vérnyomás: <130/80 Hgmm
- Összkoleszterin: <4,5 mmol/l, LDL-Ch<2,5 mmol/l

2-es típusú cukorbetegségben, ha életmód-változtatás nem elégséges a vércukor- és/vagy a HbA_{1c}-célértékek eléréséhez, akkor antidiabetikus gyógyszeres kezelés javasolt.

* 1,5 órával az étkezést követően mért érték (várandósok kivételével!)

** A célérték lehet alacsonyabb (ha az biztonságosan elérhető), de bizonyos esetekben (idős, többszörös szövődményű cukorbetegségben szenvedőknél) magasabb is.

11. CARDIOVASCULARIS SZERVVÉDELMEZT BIZTOSÍTÓ PREVENTÍV GYÓGYSZERES KEZELÉS

CARDIO-, CEREBROVASCULARIS, ILLETVE PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉGEK

Thrombocytaaggregáció-gátlók:

acetilszalicilsav (100 mg/nap) tartósan adva;

clopidogrel + acetilszalicilsav: coronariastent esetén 1 évig, gyógyszerkibocsátó stentnél tovább;

prasugrel + acetilszalicilsav: PCI-vel kezelt akut coronariaszindrómában, az első évben;

dipiridamol retard + acetilszalicilsav (2x25/200 mg): nem kardiogén stroke-ban;

clopidogrel vagy acetilszalicilsav + dipiridamol retard (2x25/200 mg), esetleg triflusal: nem kardiogén stroke-ban.

Antikoaguláns kezelés – K-vitamin-antagonista (VKA):

kardiogén stroke elsődleges és másodlagos megelőzésére (INR: 2–3);

ha ellenjavallt: acetilszalicilsav + dipiridamol. Speciális indikációval VKA + vérlemezkegátló is szóba jön.

Béta-blokkolók:

coronariabetegségben, illetve balkamra-diszfunkció esetén.

ACE-gátlók/ARB-k:

minden cardiovascularis betegnek.

Szelektív aldoszteronantagonista:

posztinfarktusos szívelégtelenségben.

Lipidcsökkentők:

nagy dózisú sztatín- vagy sztatinalapú kombinált kezelés (lásd 8. táblázatot). Akut coronariaszindrómában minden betegnél nagy dózisú és hatékonyak minősített sztatínkezelés megkezdése szükséges.

Influenza-védőoltás:

minden cardiovascularis betegnek javasolható.

DIABETES MELLITUS

KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG

Acetilszalicilsav:

Primer prevenció: >40 év + 1
kockázati tényezőSzekunder prevenció: minden
cukorbeteg

ACE-gátló/ARB:

minden krónikus veseelégtelenségben szenvedő
betegnek.

Acetilszalicilsav nem javasolt!

ACE-gátló/ARB:

diabéteszben hipertónia, albuminuria/nephropathia esetén jön szóba.

TÜNETMENTES, DE NAGY CARDIOVASCULARIS KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT

Acetilszalicilsav:

több kockázati tényezővel rendelkező férfiak esetén, ellenjavallat híján, ha a SCORE $\geq 10\%$ és magasvérnyomás-betegségük jól
ellenőrzött.A GYÓGYSZERES KEZELÉS RÉSZLETEIT ILLETŐEN LÁSD A METABOLIZMUS 2010. SUPPLEMENTUM KÜLÖNSZÁMÁBAN KÖZÖLT
HÁTTÉRANYAGOTA IV. MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA AJÁNLÁSA 2009.A IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferenciát a MOTESZ Interdiszciplináris Fóruma keretében 2009. november 6-án
rendezték meg az alább felsorolt társaságok és szervezetek közreműködésével.A cardiovascularis betegségek kockázatának becslését, a megelőzés lehetőségeit és a betegségek kezelésének irányelveit
összefoglaló, közmegegyezően alapuló, a mindennapi gyakorlat számára szolgáló ajánlást adunk közre, amely minden
orvoslásban tevékenykedő szakember számára vezérfonal lehet.

A konszenzus kialakításában részt vett:

a Magyar Atherosclerosis Társaság

a Magyar Kardiológusok Társaság

a Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság

a Magyar Elhízástudományi Társaság

a Magyar Belgyógyász Társaság

a Magyar Hypertonia Társaság

a Magyar Diabetes Társaság

a Magyar Stroke Társaság

a Magyar Élettani Társaság

a Magyar Népegészségügyi Tudományos Társaság

a Magyar Kísérletes és Farmakológiai Társaság

a Magyar Táplálkozástudományi Társaság

a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság

a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság

a Magyar Sportorvos Társaság

a Belgyógyászati Szakmai Kollégium

a Kardiológiai Szakmai Kollégium

az Országos Alapellátási Intézet

Szakmai támogatók:

Magyar Nemzetközi Szívalapítvány, Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége,
Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Szív- és Érendszeri Nemzeti Program.

www.kardiovaszkulariskonszenzus.hu

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja allergiás betegségek kezeléséről allergén specifikus immunterápiával

Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Bevezető

Az allergén specifikus immunterápia (SIT) az egyetlen oki kezelési lehetősége azoknak az allergiás betegségeknek, melyek azonnali típusú, IgE mediált immunreakciók során alakulnak ki. A SIT az általa indukált/helyreállított specifikus immuntolerancia révén a shock szervtől függetlenül csökkenti az allergiás gyulladást és az atópiás kórkép egészére kedvező hatású, lehet. A 2004-ben megjelent SIT magyarországi gyermekgyógyászati ajánlása mellett a GINA, WAO ARIA ajánlást figyelembe vevő hazai asztma és a rhinitis protokollok is hangsúlyozzák az immunterápia szerepét az allergiás betegségek kezelésében.

A SIT szempontjából kezelésre alkalmas betegségek/kórképek:

1.	Allergiás rinokonjunktivitisz (ARK)
2.	Allergiás asztma bronchiale (AAB)
3.	Rovarméreg allergia (méh-darázs) (VA)

A kezelés neve: allergén specifikus immunterápia (SIT)

Az immunterápiás kezelés formái:

A.	Szubkután immunterápia = SCIT	Méh-darázs (venom) immunterápia = VIT
B.	Szublingualis Immunterápia = SLIT	
C	Egyéb formák (orális, nazális és bronchiális immunterápia, stb.)	

A protokoll készítéséért felelős szervezetek

Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium (KIASZK)

Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT)

A protokoll az alábbi kollégiumokkal egyeztetett:

Gyermekegyógyász

Pulmonológus

Fül-orr-gégész

Az allergén specifikus immunterápia (SIT) az allergiás betegségek kezelésének elismert, integrált részét képezi. A kezelés során a standardizált, nagy tisztaságú specifikus allergén vakcinát meghatározott dózisban, emelkedő adagban kapja a beteg, majd az individuálisan titrált egyéni fenntartó dózist évekig alkalmazzák.

A kezelés célja a betegség tüneteinek csökkentése, a beteg és gyermek esetében gondozója életminőségének javítása; a gyógyszeres kezelés költségeinek csökkentése. Bár vannak adatok a kezelés egyéb lehetséges jótékony hatásairól (súlyosabb, több szervre kiterjedő allergiás betegség kialakulásának megelőzése, újabb allergénnel történő szenzitizálódás prevenciója), ezek igazolásához további megfelelően kontrollált vizsgálatok szükségesek.

Az allergén specifikus immunterápia (SIT) protokoll célja

Egységes hazai ajánlás létrehozása, amely a szakmailag illetékes orvosok számára útmutatást ad a SIT alkalmazásához. A SIT szakmailag indokolt és költséghatékony rendelésének és a végrehajtás kereteinek kijelölése.

A protokoll célcsoportjai

	Szakma	Betegség	BNO kód
1.	Fül-orr-gégészet	Allergiás rinitisz (AR)	J3010, J3020, J3030, 3040
2.	Tüdőgyógyászat	Allergiás asztma bronchiale (AAB)	J4500, J4580, J4590
3.	Allergológia és klinikai immunológia, Belgyógyászat, Gyermekegyógyászat	Rovarméreg allergia (méh-darázs) (VA)	W57H0

Ellátottak: Az allergén specifikus immunterápia az allergiás rhinitis és az allergiás asztma bizonyos formáiban választható kezelést jelent. Abszolút indikációja kizárólag méh- és darázméreg allergia okozta anafilaxiában van.

1. Allergiás rinitiszben szenvedő betegek és allergiás rinokonjunktivitiszes betegek esetében az ARIA ajánlás szerint az intermittáló allergiás rhinitisz közepesen súlyos/súlyos formájában, illetve a perzisztáló allergiás rinitisz enyhe, közepesen súlyos és súlyos formájában szenvedők.
2. Allergiás asztmás betegek válogatott esetei.
3. Igazolt rovarméreg allergiás betegek, akiknél a csípés azonnali generalizált allergiás tüneteket okozott, a beteg szérumában a méreg specifikus IgE kimutatható vagy bőrpórája pozitív.

Protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint:

A SIT rendelője mind szisztémás, mind szublingvális immunterápia esetén allergológus és klinikai immunológus szakképesítéssel rendelkező orvos lehet.

Amennyiben a javallatot fül-orr-gégész, pulmonológus, gyermekpulmonológus, bőrgyógyász, gyermekgyógyász, belgyógyász állítja fel, allergológus és klinikai immunológus szakképesítésű orvoshoz kell a beteget irányítani.

Azokat a betegeket, akik más szakképesítéssel rendelkező orvosoknál jelentkeznek allergiás tünetekkel, és vizsgálójuk szerint alkalmasak lehetnek SIT-re, a fenti kompetenciájú ellátó helyek egyikébe kell irányítani.

A szubkután specifikus immunterápia (SCIT) végrehajtása csak olyan szervezeti egységben (centrum, osztály vagy hozzátartozó szakrendelő) történhet, ahol az esetleges anafilaxiás reakciók ellátására a munkatársak gyakorlottsága és minden szükséges felszerelés rendelkezése áll (lásd az Allergológiai krízisállapotok diagnosztikája és kezelése szakmai protokollt is).

A SCIT rendelői és végrehajtói személyi állományának lehetőleg azonosnak kell lennie, de megengedhető, hogy ugyanazon szervezeti egységben (osztály, szakrendelő keretben) dolgozó, de nem azonos személyek végezzék. Az allergén specifikus immunterápia gyakorlását kizárólag megfelelő szakmai gyakorlattal rendelkező orvos ellenőrizheti. A beadó lehet orvos, vagy jelenlétében és írásbeli utasításának megfelelően szakasszisztens.

Az ellátásban résztvevő egészségügyi személyzetnek (orvos, szakasszisztens) megfelelő elméleti és gyakorlati oktatásban kell részesülnie, mely magába foglalja a megfigyelést, és anafilaxia esetén annak ellátását. A szubkután immunterápia minimális követelményeként a kompetens orvosnak mindig jelen kell lennie az immunterápia végzésekor, illetve még egy személynek az esetleges súlyos szisztémás anafilaxiás állapot megfelelő kezeléséhez.

A SCIT kizárólag a szervezeti egység területén, helyiségében történhet, a rendelők körétől eltérő profilú szakmai intézményben, a beteg otthonában, vagy más helyszínen (pl. iskolaorvosi rendelő) nem végezhető.

A kezelés megkezdése előtt részletes, lehetőleg írásos felvilágosítást kap a beteg a kezelés céljáról, lefolyásáról, esetleges veszélyeiről, a mellékhatások elhárításának lehetőségeiről. A felvilágosítás után a beteg (gondviselő) beleegyező nyilatkozatot ír alá, melyhez célszerű országosan azonos tartalmú beleegyező nyilatkozatot aláírni.

Kíváncos, hogy a szublingvális immunterápia (SLIT) megrendelője és a beteg ellenőrzője (figyelembe véve azt is, hogy ebben az alkalmazási formában a beteg háromhavonkénti ellenőrzése elegendő, és ebben az alkalmazási módban szisztémás mellékhatások csak nagyon kismértékben várhatók) szintén ugyanazon szervezeti egységben (osztály, szakrendelő keretben) dolgozó, de nem feltétlenül azonos személy legyen.

A beteggel kapcsolatos valamennyi információ birtokában lévő orvos gyógyítói szabadsága annak a készítménynek a megválasztása (pl. vizes vagy depot oldat, szisztémás vagy szublingvális adás), amellyel véleménye szerint a SIT célját a legmegfelelőbben el lehet érni.

Az allergén specifikus immunterápiát maximum 3 allergén estében javasolt indikálni, ennél több allergénnel szemben kialakult allergiás betegség esetében nem célszerű a több allergénnel végzett immunterápia.

A betegnek távozásakor:

- a) „panaszmentesen távozott” nyilatkozatot, vagy
- b) az észlelési idő vége előtti távozása esetén: „felvilágosítás ellenére távoztam” tartalmú nyilatkozatot

kell aláírnia, mely nyilatkozatot a szakmai kollégium által meghatározott egységes formában kell használni az immunterápiás kezelés során.

II. Diagnózis

III. Terápia

Az allergén specifikus immunterápia mechanizmusa

A SIT az antigén specifikus tolerancia kialakításával hat.

A SCIT szupprimálja az allergiás Th2 sejtek által mediált gyulladást és növeli az antigén specifikus IgG és IgA szinteket a T regulátor sejtek, az immundeviáció (Th2-Th1) és/vagy a T sejtek apoptóziának indukciója által. A SCIT alkalmazása során igen korán masztocita, bazofil sejtszámcsökkenés igazolható. Pár hét után az eozinofil sejtek aktivitása és számának csökkenése is kimutatható. Számos vizsgálat igazolta, hogy a T regulátor sejtek az azonnali (I. típusú) immunreakció korai és késői szakaszában egyaránt fontos szerepet játszanak.

A SLIT alkalmazásakor az orális mukoza az immuntolerancia természetes helye [Langerhans sejtek, FcεRI, IL-10, IDO (indolamin2, 3-dioxygenáz)].

A szublingvális immunterápia (SCIT-hez hasonlóan) effektívnek tekinthető: megelőzheti az új szenzitizáció kialakulását és elősegíti a tolerancia kialakulását a kérdéses allergénre.

A SLIT alkalmazása során még óráig lehet detektálni a készítményt a sublingvális mukozán. A terápia kezdetén az antigén specifikus IgE szintek korai emelkedését lehet megfigyelni, ugyanakkor az IgG4 szintek közepes emelkedése és az IgE blokkolás közepes aktivitása észlelhető. Hasonlóan a SCIT-hez az eozinofil sejtek aktivitása és száma csökken a célszervben az adhéziós molekulák expressziójának csökkenése által. Számos vizsgálat bizonyította, hogy a perifériás T sejtek IL-10 termelése megnő az immunterápia során. Bár a SLIT mérsékeltbb szisztémás változást idéz elő összehasonlítva a SCIT-tel, de a lokális hatások és a környéki nyirokcsomókban észlelt immunmechanizmusok fontosak.

A szubkutan immunterápiához alkalmazott allergének

A készítmények gyártási körülményeit európai előírások határozzák meg.

Az allergén oldatok korszerű standardizálása lehetővé teszi az adott oldat biológiai allergén aktivitásának pontos meghatározását, amely leggyakrabban biológiai egységben (BU), nemzetközi egységben (IU), allergia egységben (AU), vagy nanogram/ml értékben megadott. A hazai gyakorlatban használt oldatok természetes, nyers allergén kivonatok, vagy módosított (fizikai vagy kémiai úton) és különböző hordozókhoz adszorbeált vakcinák. Előbbiek rendszerint vizes oldatok, melyek a szubkutan beadás után gyorsan felszívódnak, ezért nagyobb az allergiás mellékhatások kialakulásának kockázata. Az allergének kémiai módosításával nyert vakcinák (urea denaturált, vagy formaldehiddel, glutáraldehiddel, polyethylen glycollal kezelt) az allergoidok, amelyek megtartják immunogenitásukat, de veszítenek allergenitásukból, azaz biztonságosabb oldatok. Ezeket lassan felszívódó molekulákhoz (pl. tyrosin, aluminium hydroxyd) adszorbeálva nyerik, az ún. depot allergén oldatokat, amelyekből az allergén felszívódás lassú, így tovább csökken a kezelés mellékhatásának kockázata.

Rekombináns allergén termékek

Az utóbbi évek modern molekuláris biológiai technikái lehetővé tették rekombináns allergének létrehozását és immunterápiában történő alkalmazását.

Az allergén specifikus immunterápia alkalmazási formái

Szubkután immunterápia (SCIT)

Az allergén specifikus immunterápia (SIT) klasszikus formája, melynek során az allergén fokozatosan emelkedő adagjait subcutan injekciók formájában juttatjuk a szervezetbe. A vizes oldatok rugalmasan adagolhatók, a típusos ambuláns kezelési formában hetente egyszer, de a csoportosított adagolású, illetve gyorsított terápiás formában napi gyakorisággal, vagy kórházi körülmények között akár naponta több injekciót is adva alkalmazhatók. Ez utóbbi csaknem kizárólag rovarméreg allergia kezelésében használt adagolási sémát jelent. A depot oldatok hetente vagy kéthetente adhatók. Az ún. fenntartó adag (legnagyobb még tolerált allergén dózis) elérése után az injekciók ritkíthatóak, általában 4-6 hetente adhatóak. A kezelés időtartama 3-5 év. Ezt mindenkor a beteg állapotát figyelembe véve a szakorvos dönti el. Az immunterápia során a gyári alkalmazási javaslatról csak a kezelési dokumentációban, írásban részletesen indokolt esetben, a beteg felvilágosított egyetértésének kifejezése mellett lehet eltérni, egyebekben a gyári előírásokat pontosan figyelembe kell venni, különösen pollen allergiák kezelése esetében.

Szublingvális immunterápia (SLIT)

Nagy dóziszú (alkalmanként akár az injekciós adag tízszeresét meghaladó mennyiségű) allergént juttatnak cseppek/tabletta formájában a nyelv alá, így kezelve a szénanáthát és az asztmát. Az allergént a különböző kezelési formák (cseppek, tabletták és injekció) egyaránt tartalmazzák, így valamennyi okozhat lokális és/vagy szisztémás reakciót. Az orális-mukozális reakciók relatíve gyakoribbak, akár a betegek 75%-át is érinthetik, elsősorban a kezelés iniciális fázisában. A szisztémás reakciók megjelenési frekvenciája nagyon alacsony, leggyakrabban gasztrointesztinális tünetek, rinokonjunktivitisz, urtikária, illetve ezen tünetek kombinációja fordult elő.

A napi gyakorlatban a kivitelezés meglehetősen egyszerű: a beteg az allergént 1-2 percig a nyelv alatt tartja, és utána lenyeli vagy kiköpi.

A SLIT az immunterápia betegbarát formája, amely egy vagy egyszerre több allergénnel történő kezelést tesz lehetővé. A kisszámú összehasonlító vizsgálat légúti allergiás megbetegedésekben a SLIT és SCIT azonos hatékonyságát és a SLIT jobb tolerálhatóságát és biztonságosságát mutatót igazolta.

A SLIT hatékonyságát allergiás rinitiszben Ia, asztma bronchiale-ban Ib szintű evidencia támasztja alá.

Hangsúlyozni kell, hogy a SCIT eredményei nem konvertálhatóak automatikusan a SLIT-ra, utóbbi esetében további meggyőző terápiás eredményekről beszámoló vizsgálatok szükségesek. 2009 júniusáig 60 kettős vak, placebóval kontrollált, randomizált klinikai vizsgálat eredményei álltak rendelkezésre, ebből 41 fű pollen vagy házioratka allergénnel történt. A vizsgálatok többsége heterogén volt, az alkalmazott allergén dózisa, a kezelés időtartama és a beteg szelekció tekintetében. 48 vizsgálat igazolt pozitív terápiás hozadékat, míg 12 vizsgálat esetében a kezelést hatástalannak találták. (WAO, Sub-Lingual Immunotherapy, Position Paper 2009)

Az allergén specifikus immunterápia SCIT és SLIT evidencia szintjei a különböző allergiás betegségekben

A) Allergiás rinitisz (AR)

Specifikus IT – ARK	Szezonális AR		Perenniális AR		Perzisztáló rinitisz
	felnőtt	gyerek	felnőtt	gyerek	
SCIT	A	A	A	A	nincs adat
SLIT	A	A	A	A	nincs adat
NAZÁLIS	A				nincs adat

B) Allergiás asztma bronchiale (AAB): I b. evidencia szint

Egyéb formák

(Nem hagyományos specifikus immunterápia)

Az immunkezelésnek vannak úgynevezett nem hagyományos formái, pl. az orális immunterápia, a nazális, bronchiális immunterápia, az enzim-potenciált és a homeopátiás deszenzitizáció. A gyakorlatban elsősorban a SCIT és a SLIT vált be. A további formákban (orális, nazális és bronchiális) nincs megfelelő tapasztalat, a homeopátiás készítmények adását a WHO nem ajánlja, mert nincs evidencia a hatékonyságáról.

A SIT klinikai alkalmazása

A specifikus immunterápiát az allergiás rinitisz kezelésében széles körben alkalmazzák, de mint minden egyéb SIT kezelésnél, a gondos betegválogatás itt is igen fontos. Az AR diagnózisának biztosnak kell lennie, kórtörténet pontos felvételét bőrtesztekkel és speciális feltételek fennállása esetén vérvizsgálatokkal kell alátámasztani. A bőrtesztek és a specifikus IgE meghatározás a konkrét allergén klinikai relevanciájának igazolását szolgálja.

A SIT alkalmazása allergiás rinitiszben

Az ARIA a 2009-ben felújított ajánlásában az allergén specifikus immunterápiát az allergiás rinitisz intermittáló tüneti formájában a közepesen súlyos és súlyos esetben ajánlja. A perszisztens formában enyhe és közepesen súlyos, valamint súlyos formában is javasolja.

A szubkután immunterápia indikálható allergiás rinitiszben

1. ha a beteg tüneteit jellemzően allergén expozíció váltja ki és tartja fenn,
2. olyan beteg esetében, akinek a szezonja elhúzódó és/vagy a tünetei döntően a pollen szezonban jelentkeznek,
3. olyan beteg esetében, akinek rinitisz és/vagy alsólégúti tünetei elsősorban a releváns allergén(ek) csúcskoncentrációjának időszakában jelentkeznek,
4. olyan betegnél, akinek az alkalmazott antihisztamin és lokális glukokortikoid készítmények hatása elégtelen volt,
5. olyan betegnél, aki nem akar hosszantartó farmakoterápiát,
6. olyan rinitisz betegnél, akinél a farmakoterápia nemkívánatos mellékhatásokat okoz.

A SIT egészség-gazdasági hatásait Német- és Franciaországban, illetve Olaszországban modellezték, és azt találták, hogy a hosszantartó allergén specifikus immunterápia költséghatékony: mind a szubkután, mind a sublingvális formájú immunterápia hosszabb távon annak bizonyult, valós életkörülmények között.

Az ARIA ajánlás alapján a szublingvális immunterápia indikációja:

1. Pollenallergiás és atka allergiás betegnél, aki elsősorban rinitiszben, rinokonjunktivitiszben és asztmában szenved.
2. Olyan betegnél, akinél a hagyományos farmakoterápiával elégtelen a kezelés.
3. Olyan betegnél, akinek bizonyíthatóan adverz reakció alakult ki a szubkután injekciós kezelése során.
4. Olyan betegnél, aki visszautasítja az injekciós kezelési formát, illetve szegényes a kooperációja az ilyen immunterápia során.

A SIT indikációja asztmában:

1. allergiás asztma bronchiale enyhe krónikus vagy közepesúlyos krónikus súlyossági formájában mérlegelhető
2. súlyos asztmában az immunterápia kontraindikált

A SIT szerepe felnőttkori asztmában korlátozott és csak akkor jön szóba, ha a tünetek kiváltójaként csupán egy – klinikailag is releváns – inhalatív allergén azonosítható (GINA 2009). Hatékonyságának az ellenőrzése sok klinikai kísérlet tárgya volt az elmúlt 40 évben, de a vizsgálatok heterogenitása miatt az eredmények interpretálása nehéz. Több vizsgálat placebo-kontroll csoport nélküli és kisszámú beteg bevonásával történt. Ezen túl a korábbi vizsgálatokban használt extractumok sok mindenben eltértek a jelenleg használatosaktól, így helyesebb az utóbbi időben végzett vizsgálatok eredményeire támaszkodni, melyekben a jelenleg elérhető extractumok hatását kettős-vak, placebo-kontrollált módszerrel vizsgálták.

Hivatkozik a GINA arra a Cochrane beszámolóra, amely 75 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredményeit elemzi. A vizsgálat megállapítja, hogy az allergén specifikus immunterápia csökkentette az asztma tüneti score értékeket, az asztma tünetek számát, és csökkentette a gyógyszerigényt. Hasonló, szerényebb értékelést kapott a sublingvális immunterápia is. Egy vizsgálat (PAT study, Allergy 2007. 62 (8), 943. 8) eredményeire hivatkozva ismerteti a GINA a SIT hosszú távú eredményeit, miszerint gyermekkorban képes megakadályozni az asztma kialakulását pollen allergia okozta rinokonjunktivitiszben szenvedő betegekben. A PAT vizsgálat értékét azonban csökkenti a nyílt elrendezés és a placebo kontrollcsoport hiánya.

A Brit Asztma Terápiás Ajánlás a sublingvális immunterápiával kapcsolatban úgy foglal állást, hogy használata a klinikai praxisban, asztmában jelenleg nem javasolt.

A hazai asztma terápiás ajánlás, mely a GINA alapján íródott, hangsúlyozza a klinikailag is igazolható allergia fennállását, egyetlen allergén oki szerepét, amelynek az eliminációja a beteg környezetéből nem oldható meg, és a szokásos gyógyszeres terápiával – beleértve az inhalált szteroidokat is – az asztma nem kontrollálható.

Méh- és darázsméreg allergia

A méh- és darázsméreg allergia súlyos formája a SIT abszolút indikációját képezi. A kérdéssel részletesen a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium „Allergológiai Krízisállapotok” című szakmai protokollja foglalkozik.

A SIT alkalmazásának leírása és ellátási algoritmus

A SCIT és a SLIT alkalmazása során célszerű a gyári előírásokat betartani és a kezelés menetét az alapján elkezdeni. A kezelőorvos eltérhet a gyári ajánlástól, kialakíthatja a beteg számára legoptimálisabb kezelési sémát. A beteg a kezelés menetrendjéről írásban is kapjon információt.

Néhány kiemelt tennivaló a SIT során

Asztmás beteg szisztémás immunterápiája esetén, minden korosztályban indokolt az injekció beadását megelőzően végzett légzésfunkciós vizsgálat.

70% alatti FEV1 értéknél (ami nem elégséges gyógyszeres kezelés, rossz terápiás adherencia miatt vagy más okból, például hirtelen nagy allergén terhelés miatt ideiglenesen bekövetkezik) az injekció beadását el kell halasztani és a tünetmentes állapot elérése után újra kell értékelni a beteg aktuális és várható jövőbeli állapotát az immunterápia folytatása céljából.

Ugyancsak halasztani kell a szisztémás kezelést lázas akut légúti (vagy egyéb lokalizációjú) infekció, különösen rinitisz, rhinosinusitisz, bronhitisz esetében annak gyógyulásáig. Mérlegelni kell a halasztást vagy az adag csökkentését a korábbi kezelés során észlelt mellékhatások esetén. Ez utóbbiaknál a gyártó utasításainak figyelembe vétele szükséges a terápia folytatásának kérdésében, részleteiben.

Az immunterápiát kizárólag egyetlen beteg (és esetleg hozzátartozója) jelenlétében lehet végezni, csoportosan nem.

A SIT indikációjának feltétele a kérdéses allergén klinikai relevanciája.

A klinikai relevanciát a tünetek és a prick bőrpróbák pozitivitásával, és/vagy a specifikus IgE szérum meghatározások legalább 2. RAST osztályú eredményével kell bizonyítani.

SCIT – Anafilaxia

Azoknál a betegeknél fejlődik ki SCIT során nagyobb valószínűséggel anafilaxiás reakció, akiknél nagyon erősen pozitív bőrpróba, vagy magas specifikus IgE koncentráció szerepel az anamnézisben, vagy az immunterápia megkezdésekor már adverz reakció alakul ki.

A SIT hatásának lemérése

Az általánosan ismert laboratóriumi paraméterek (össz. IgE, specifikus IgE, specifikus IgG) a hatás lemérésre nem alkalmasak és ezért meghatározásuk a SIT hatékonyságának igazolására nem célszerű, emiatt nem javasolható a vizsgálatok finanszírozása sem.

Rovarméreg allergia (VA)

A diagnosztika alapja a kórelőzmény, kórlefolyás és a specifikus IgE kimutatása bőrpróbával vagy RAST equivalens vizsgálattal. Súlyos szisztémás reakciót mutató betegnél a pozitív RAST vagy bőrpróba a specifikus immunterápia (VIT) abszolút indikációját jelenti.

A kezelés befejezése a venommal végzett prick teszt és/vagy a méreg-specifikus IgE (nem IgG) vizsgálat eredményének javulásától (negativitás vagy alacsonyabb koncentráció irányában) függ.

Általános indikációs szempontok

SIT a következő allergénekkal rendelhető:

- parlagfű és/vagy fekete üröm
- fűkeverék vagy egyes komponensei
- gabonafélék pollenje
- nyírpollen
- atka vagy atka keverék
- macskaszőr és epitel
- rovarméreg.

Klinikai relevancia

A szenzibilizáltságon kívül valamennyi allergén vonatkozásában a klinikai relevanciának is világosan ki kell tűnnie.

A klinikai relevanciát a tünetek és a prick bőrpróbák és/vagy a szérum specifikus IgE összhangjának igazolásával kell alátámasztani.

A SIT-re alkalmas betegnek legfeljebb három eltérő, de klinikailag releváns szenzitivitása lehet, ezek közül a legsúlyosabb tüneteket kiváltó a legalkalmasabb az immunterápiára.

Többes szenzitivitás

- Amennyiben olyan többes szenzitivitás áll fenn, melyből az egyik rovarméreg által kiváltott szenzitivitás, akkor a terápiát a rovarméreg SIT-el kell kezdeni.
- Párhuzamosan kétféle SIT, pl. pázsitfűvek és parlagfű nem kezdhető (még a beadások időbeli szétválasztása mellett sem).

– Az első SIT második évében újabb immunterápia bevezetésének, vagy szezonális allergénnel megkezdett SIT után, a pollenszezon befejeződését követően perenniális allergénnel kezdett további SIT-nek nincs akadálya, amennyiben valamennyi indikációs feltétel teljesül. (A párhuzamos SIT többek között azért sem indokolt, mert költséghatékonysága a farmakoterápiával szemben elfogadhatatlanul alacsony lehet.)

Szemtünetek, bőrtünetek

Az allergiás szemtünet önmagában nem képez immunterápiás indikációt, és atópiás bőrtüneteken kívül légúti allergiás tünetek nélküli betegeket sem kezelnek immunterápiával, bár a helyesen indikált és végzett immunterápia során ezeknek a tüneteknek a javulása is várható.

Terhesség

Terhességben új terápiát nem szabad kezdeni, a már folyamatban lévő változatlanul folytatható.

Életkor

– A SIT megkezdésének alsó korhatára a beteg betöltött 5. életéve.

– A korábban immunterápia kezdésre megadott felső korhatár (50 év) az újabb állásfoglalások szerint nem indokolt, kétségtelen azonban, hogy idősebb korban a tünetek általában enyhülni szoktak, az immunválasz csökkenése miatt az immunterápia eredményessége is elmaradhat a várttól.

5 évesnél fiatalabb gyermeknél is lehet immunterápiát kezdeményezni, amennyiben a rendelkezésre álló egyéb gyógyszerekkel nem biztosítható a beteg életminősége. Különleges esetben, rovarméreg allergiánál jöhet szóba az immunterápia alkalmazása 5 évnél fiatalabb gyermeknél, ha a kezelés elmaradása nagyobb veszélyt jelent, mint annak bevezetése.

Szezonális szempontok

A parenterális pollen SIT-et az érintett pollen(ek) várható virágzás-kezdetét megelőző 90. nap körül kell elkezdni. A konkrét pollen pollinációs csúcsidejében a parenterális SIT szüneteltetendő, vagy a dózist csökkenteni kell.

A szublingvális SIT változatlan adagban a pollenszezon alatt is folytatható, de a fenntartó adagot az aktuális pollen átlagos megjelenési idejére el kell érni.

A SIT-SCIT mellékhatásai

A mellékhatások gyakorisága: kb. 1-12 %.

Mellékhatások súlyossági fokozatai	Tünetek	Kezelhetőség
1. súlyossági fokozat	diszkomfort érzés, hányinger, fejfájás, enyhe lokális reakció	Általában nem igényel kezelést.
2. súlyossági fokozat	enyhe rinitisz, asztmás tünetek (PEF>60%), súlyosabb lokális reakció	Jól szüntethetők lokális vagy orális antihisztaminnal, lokális gyulladáscsökkentő, steroid kezeléssel, vagy β_2 agonista asztmás tünet esetében a β_2 agonista adása belégzésével.
3. súlyossági fokozat	életet nem veszélyeztető szisztémás reakciók: urtikária, súlyos asztmás tünetek (PEF<60%),	Jól reagálnak tüneti kezelésre, adrenalin!
4. súlyossági fokozat	anafilaxia, testszerte viszketés, urtikária, hörgőszűkület, vérnyomáscsökkenés, tachycardia, tudatbeszűkülés	Intenzív kezelést igényelnek, addig is adrenalin.

A tünetek 90%-ban 30 percen belül lépnek fel, ezért a 60 perces megfigyelés teljes biztonságot nyújt. Közepesen súlyos (2., 3. és 4.) esetben az im. adrenalin adása kötelező!

Azoknál a betegeknél fejlődik ki nagyobb valószínűséggel anafilaxiás reakció, akiknél nagyon erősen pozitív bőrpróba, magas specifikus IgE titer szerepel az anamnézisben, vagy már az immunterápia megkezdésekor adverz reakció alakul ki.

Biztonságosság és hatékonyság

A hagyományos specifikus immunterápia biztonságossága

A SIT szerepének növekedését két fő tényező korlátozhatja az asztma és az allergiás rinitisz kezelésében, melyek közül az egyik, nagyon fontos a biztonság kérdése.

Nagyon vitatható, hogy a magas rizikójú asztmás betegek alkalmasak-e SIT-re, melyet csak akkor lehet alkalmazni, ha az allergiás állapot stabil és a beteg compliance kitűnő.

A SIT széles körben való használatának második fő korlátja a megfelelő gyakorlattal rendelkező, szakképzett személyzet hiánya.

SIT hatásosságának és hatékonyságának meghatározása

A hatás le mérésére jelenleg három paraméter alkalmazható:

1. a betegben az allergén specifikus immunterápia indikációjának megfelelő allergiás betegség tüneteinek tartós, kifejezett csökkenése;
2. a beteg életminőségének tartós, kifejezett javulása;
3. a farmakoterápiás igény jelentős csökkenése már a SIT első évének végétől.

Ezeket a paramétereket már egyetlen éven át folyamatosan végzett SIT esetén meg lehet határozni.

Az általánosan ismert laboratóriumi paraméterek (össz. IgE, specifikus IgE, specifikus IgG) a hatás le mérésére nem alkalmasak, és ezért meghatározásuk a SIT hatékonyságának igazolására nem célszerű.

A hatásosság megítéléséhez elég a beteg és a kezelőorvos rögzített pozitív véleménye a tünetek enyhüléséről, az életminőség javulásáról.

A hatékonyság megítéléséhez a gyógyszerfogyás adatai, valamint az esetleges, allergia miatti hospitalizációk adatai, illetve a rendkívüli, sürgősségi ellátás(ok) adatai is szükségesek.

A SIT hatásosságának megítéléséhez legalább 3 terápiás év szükséges, azonban egy év után is változatlanul fennálló tünetek, vagy a tünetek rosszabbodása esetén mérlegelni kell a kezelés korábbi befejezését.

A SIT legfeljebb három összefüggő évig folytatandó ugyanannál a betegnél, ugyanazzal az allergénnel (allergénnel). Nemzetközi adatok szerint a hatás erőssége és tartóssága ezt követően már alig növekszik, a költséghatékonyság ezzel szemben kifejezetten romlik.

A szubkutan immunterápia klinikai hatékonyságát számos klinikai vizsgálat igazolta (Ib szintű evidencia nyírfa-, fűpollen allergia esetében), azonban itt számolni kell a szisztémás mellékhatások, így anafilaxiás reakció kialakulásával is.

A szublingvális immunterápia biztonságossága

A szublingvális immunterápiánál, tekintettel arra, hogy a kezelés a beteg által, a beteg otthonában történik, a biztonságosság elsődleges szempont. Klinikai és gyógyszer-felügyeleti vizsgálatok azt bizonyítják, hogy nagyon alacsony a szisztémás mellékhatás gyakorisága, életet veszélyeztető eset nem fordult elő.

Helyi mellékhatásokat írtak le, ezek az ajak- és nyelv alatti vagy szájpada l sviszketés és duzzanat. Általában jól tolerálhatók a helyzetnek megfelelő gyógyszereléssel, esetleg allergén dózismódosítást (csökkentést) igényelhetnek, és visszafejlődnek a folyamatos kezelés mellett.

A szublingvális immunterápiát gyermekek és felnőttek egyaránt tolerálják. A betegek ellenőrzését a mellékhatások enyhességére és alacsony gyakoriságára (3-8 % között) tekintettel csökkenteni lehet a bevezető és a fenntartó kezelés során is.

Kontraindikációk

Abszolút kontraindikáció:

- súlyos immundeficiencia
- súlyos más immunpatológiai kórkép (SLE, kevert kötőszöveti betegség, rheumatoid arthritis és egyéb autoimmun betegségek)

- malignus megbetegedés
- a kezelés szokásos folyamatát megzavarni képes súlyos pszichiátriai kórkép
- nélkülözhetetlen bétablokkoló kezelés, bármilyen alkalmazási formában
- súlyos asztma (optimális farmakoterápia mellett is $FEV_1 < 70\%$)
- súlyos cardiorespiratórikus megbetegedés bármilyen formája

Relatív kontraindikáció

A SIT indikációja során mérlegelni kell, hogy nincsenek-e a beteg esetében erős, megszüntethetetlen trigger tényezők, amelyek a terápia hatásosságát kifejezetten csökkentenék.

Ha nem feltételezhető a beteg együttműködési készségének olyan foka, amely a hosszú távú kezelés eredményességének biztosítja.

Specifikus gyermekkori vonatkozások

A gyermekkori immunterápia az allergológia speciális területe, az indikációról az erre képzett szakorvossal feltétlenül konzultálni kell. A rinokonjunktivitisz differenciál diagnózisa 4-5 éves kor alatt nehéz, döntő az allergiás eredetű forma és az ismétlődő akut vírus infekció megkülönböztetése.

A gyermekkori immunterápia alapja, hasonlóan a felnőttkorhoz, az adekvát diagnózis. A diagnosztikus elvek tekintetében nincs életkori különbség. Gyermekkorban nagyon fontos a beteg gyermek és a szülő megfelelő felvilágosítása a kezelés menetéről, a várható eredményről, realisan felvázolva a kezeléssel járó adverz reakciókat, mert a kezelés sikerének alapja minden érintett motivációja.

A rovarméreg allergia okozta szisztémás reakció ritka kisgyermekeknél. A rovarméreg immunterápiát is csak szakképzett allergológus indikálhatja és végezheti. A gyermekkori immunterápia végzésére csak az vállalkozhat, aki képes az esetleges szisztémás reakciók életkor specifikus kezelésére.

A gyermekkori immunterápia előnyei

Az allergiás betegség korai fázisában az immunterápia eredményesebben modifikálhatja az allergiás betegség természetes lefolyását, ezért hatékonyabb gyermekkorban, mint felnőttkorban.

A gyermekkori immunterápia hátrányai

A SCIT esetén elsősorban compliance problémával kell számolni, ilyen a gyermek averziója az injekciós kezeléstől. Továbbá a gyakori vizitek is megterhelőek lehetnek. A SLIT során a legfőbb hátrányt a kezelés ellenőrizetlensége jelenti. Amellett ebben az esetben is a hosszú terápia okozhat ellenérzést a gyermeknél. A SCIT a szülő számára is megterhelő, a munkából kieső napok nagy száma miatt.

A gyermekkori immunterápia hatékonysága

A SCIT randomizált vizsgálatokkal és azok metaanalízisével hatékonynak bizonyult gyermekkori allergiás asztmában (I. szint). 75 tanulmány metaanalízise alapján az immunterápia olyan asztmásoknak ajánlható, akik szenzitizációja bizonyított az adott allergénnel szemben, és annak tünetkiváltó szerepe is igazolt. A korai SCIT egyben elősegíti a poliszzenitizáció prevencióját. Az immunterápia hatékonysága az allergén kivonatok minőségétől függ.

A gyermekkori immunterápia biztonságossága

A SCIT általánosan biztonságos asztmában is, az előírások gyermek betegek ellátásakor lényegében egyeznek a felnőtteknél leírtakkal.

Asztmásoknál valószínűbb a szisztémás reakciók kialakulása, ezért a gyengén kontrollált asztma az immunterápia kontraindikációját jelenti. Amennyiben az asztma a kezelés napján labilis, az immunterápiás dózis halasztása javasolt. A kezelés adásának kritériumai a tünetmentesség és megfelelő légzésfunkciós eredmény ($FEV_1 \geq 80\%$).

Személyi és tárgyi feltételek: A SCIT adásakor számolni kell a végzetes anafilaxia lehetőségével. Ezért gyakorlott, gyermekellátásban járatos egészségügyi szakszemélyzetre van szükség.

Olyan helyen adható, ahol azonnal elérhető a sürgősségi ellátás. Az injekció beadását követően a betegeknek legalább 60 percig a rendelőben kell maradniuk, hogy lehetőség legyen a nem kívánatos események észlelésére.

Az injekciós formához kapcsolódó nehézségek gyermekkorban különösen fontossá teszik a szublingvális kezelés fejlesztésének fontosságát, a hatékonyság mind körülmények közötti bizonyítását. Ez meghatározza a kutatási irányokat:

1. A SLIT hosszú távú vizsgálata nagy beteganyagban a kereskedelmi forgalomban elérhető allergén kivonatokkal. Ehhez jól standardizált protokollokra van szükség.
2. Az allergén tabletták szerepe kisgyermek kezelésében.
3. Szélesebb allergén spektrum vizsgálata.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

Hazai (magyar nyelvű) irodalom

Bánkúti B.: A rovarméreg-allergia diagnosztikája és kezelése. Összefoglaló közlemény. LAM 2003;13(6):445-51.

Cserhádi Endre dr., Adonyi Mária dr., Barkai László dr., Bittera István dr., Borsodi Klára dr., továbbá Gyurkovits Kálmán dr., Kósa Lajos dr., Mezei Györgyi dr., Nagy Béla dr., Novák Zoltán dr., Petrassy Klára dr.: A gyermekkori specifikus allergén immunterápia (allergén vaccinatio) Módszertani ajánlás Gyógyszereink, 2004. (1-2), 37-50.

Hirschberg A. (Szerk.) RINITISZ – Állásfoglalás és ajánlás a rinitisz diagnosztikájához és kezeléséhez. A Fül-orr-gégészeti Szakmai Kollégium, a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium és a Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása, 2004.

Kósa, L., Kovács, N.: Allergia-megelőzési program a költség racionalizálása érdekében. Kórház, 2001. 8. évf. 1.=2. sz., 32-35.

Mezei Gy., Mészáros Á.: A specifikus immunterápia költséghatékonysága. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság allergianapja, Budapest, 2005. január Allergen Immunotherapy: A Practice Parameter ACAAI 2003.

Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának szakmai irányelvei, Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium, 2007, Medicina Thoracalis, LX. évf. 2007. november.

Nemzetközi irodalom

Irányelvek/szervezeti állásfoglalások

AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology – <http://www.aaaai.org/>

ACAAI – American College of Allergy, Asthma and Immunology – <http://www.acaai.org/>

Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter. The Joint Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 1999;103(5)Pt1:963-80.

ARIA Allergic Rhinitis – Its Impact on Asthma 2009- www.whiar.org

J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**) Review article. Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.

EAACI – <http://eaaci.net/site/homepage.php>

- EAACI Local Immunotherapy 1998
- EAACI Position Paper on Immunotherapy. Mallon HJ, Weeke B. Allergy 1993;48 Suppl 14:9-35. Mallon H-J, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1993;48 Suppl 14:9-35.
- EAACI Position Paper on Immunotherapy. Muller U, Mosbech H. Allergy 1993; 48 Suppl 14: 36-46
- Position Paper on Allergen Immunotherapy. Report of BSACI Working Party 1993

WAO position paper: <https://www.worldallergy.com>
World Allergy Organization position paper, WAO Journal November 2009

GINA – www.ginasthma.org

NAEPP – <http://www.nhlbi.nih.gov/about/naepp/>
National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)

NHLBI – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053013>
National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health: Expert Panel Report 3 (EPR3):
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>
Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3)

British Guideline on the Management of Asthma – 2008 www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html

PRACTALL – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053013>
Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.

WHO – www.eaaci.net/media/PDF/W/275.pdf
WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. *Allergy* 1998; 53 Suppl 44

COCHRANE DATABASE – <http://www.cochrane.org/>
Abramson M., Puy R., Weiner J.: Allergen immunotherapy for asztma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, 4: CD001186.

Wilson DR, Torres lima M, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library-Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

META-ANALÍZISEK

Penagos M, Compalati E., Tarantini F., Baena Cagnani R., Huerta Lopez J., Passalacqua G., & Canonica G.W.: Efficacy of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis in pediatric patients 4 to 18 years. Meta-analysis of RCT. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 2006

Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani C E, Orozco S, Pedroza A, Canonica G W.: Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age *Chest* 2008; 133(3): 599-609

Közzelmények:

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.: Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001186.
Alvarez-Cuesta, E.; Bousquet, J.; Canonica, G. W.; Durham, S. R.; Malling, H.-J.; Valovirta, E.: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Original Article. *Allergy*. 61 Supplement 82:1-3, October 2006.
Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Fernandez-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M.: Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2007;62:810-7.
Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al.: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.
Barnard I. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:259-64.

- Blainey AD, Phillips MJ, Ollier S, Davies RJ: Hyposensitisation with a tyrosine adsorbed extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in adults with perennial rhinitis. *Allergy* 1984; 39: 521-28.
- J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**) Review article. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
- Brüggerjürgen and al, Cost-effectiveness of specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, Vol 101, N 3 2008
- Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, Appino A, Milani M, Pecora S, Mastrandrea F.: Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2503-6.
- Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy *J Allergy Clin Immunol* 2003 ;111:437-448
- Canonica G.W, Bousquet J, Casale T, Baena-Cagnani C, Pawaker R, Potter C. Sub-Lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009, *Allergy Supplement* 91, Vol.64, 2009
- Creticos PS, Reed CE, Norman PS et al: Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-50.
- Crimi E, Voltoni S, Troise C, Gianiorio P, Brusasco V et al Local immunotherapy With *Dermatophagoides* Producr in asthma *J. allergy Clin immunol* 1991 ; 87:721-728
- de Blay F, Barnig C, Kanny G, Purohit A, Leynadier F, Tunon de Lara JM, Chabane H, Guerin L. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99: 453-61.
- Des Roches A, Paradis L, Knani 1, Hejjiaoui A, Dhivert H, Michel F. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in monosensitized children [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:309.
- Des Roches A, Paradis L, Knani I, at al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-4.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J.: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450–453.
- Di Rienzo, v., F.Marcucci, P.Puccinelli, S.Parmiani, F.Frati, L.Sensi, GW Canonica, G. Passalacqua Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: A ten-year prospective study. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33:206-210
- Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, CimarraM: A double -blind placebo controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy *Allergy* 1996; 51: 489-500.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W Et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–475.
- Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006 Feb;61(2):198-201.
- Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048–2052.
- Hejjiaoui A. Dhivert H, Michel FB, Bousquet I Immuno therapy with a standardized *Dermatophagoidec pteronys sinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. 1 *Allergy Clin Immunol* 1990: 85:473-9.338.
- Hoeks SB, de Groot H, Hoekstra MO. [Sublingual immunotherapy in children with asthma or rhinokonjunktivitisz: not enough evidence because of poor quality of the studies; a systematic review of literature]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2008;152:261-8.
- Ibanez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schopfer H, Tholstrup B, Bufe A. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:516-22.
- Jacobsen L. The benefit of specific allergy treatment. In: Basomba A, Sastre I, editors. *Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology Bologna, Italy: Monduzzi Editore*, 1995:745-50.
- Jacobsen L, Dreborg S, Muller C, at al. Immunotherapy as a preventive treatment [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:232.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Lizaso MT, Tabar AI, Garcia BE, Gomez B, Algorta J, Asturias JA, Martinez A. Doubleblind, placebo-controlled *Alternaria alternata* immunotherapy: in vivo and in vitro parameters. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:76-81
- Khinch MS., Poulsen LK., Carat F., André C., Hansen AB., Malling HJ.: Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004, 59 45-50.

- Khinch MS, Poulsen LK, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized placebo controlled double blind study. *Allergy*. 2004;59:45-53.
- Lombardi C, Giargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica GW et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001;56:989-992
- Mailing H-J, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48 Suppl 14:9-35.
- Mastrandrea F. The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(5):281-94.
- Moller C., Dreborg S., Ferdousi HA, Halken S., Host A., Jacobsen L., Koivikko A., Koller DY, Niggemann B., Norberg LA, Urbanek R., Valovirta E., Wahn U.: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*.2002, 109 251-256.
- Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al.
- Nasser S, Vestenbaek U, Beriot- Mathiot A, Poulsen PB. *Allergy*, Vol 63, N 12, 2008 pp 1624-1629(6)
- Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855–859.
- Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Moller C. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
- Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De ME et al.:Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis.*J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–857.
- Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A, Bahceciler NN, Barlan IB. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:508-15.
- Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:662-5.
- Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G: Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003, 33 1641.
- Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, Canonica GW,
- Giovanni Passalacqua et al, Current Opinions in Allergy and Clinical Immunology 2004; 4:31-36
- Passalacqua, G. and GW Canonica. Editorial. *Allergy* 2004 59:37-38
- Passalacqua, G, Canonica, GW.: Sublingual immunotherapy: update 2006 Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology;, December 2006 – Volume 6 – Issue 6 – p 449-454
- Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
- Penagos M, Compalati E., Tarantini F., Baena Cagnani R., Huerta Lopez J., Passalacqua G., & Canonica G.W.:Efficacy of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis in pediatric patients 4 to 18 years. Meta-analysis of RCT. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 2006
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani C E, Orozco S, Pedroza A, Canonica G W. :Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age *Chest* 2008; 133(3): 599-609
- Perrio IM, MacLean W Jr, Perrin EC. Parental perceptions of health status and psychological adjustment of children with asthma. *Pediatrics* 1989;83:26-31.
- Pokladnikova J, Kromova I, Vitek J, *Annals of Allergy , Asthma and Immunology*, Vol 100, N 5, 2008
- Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G.- Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):263-8.
- Robinson DS, Larche ML and Durham SR *J Clin Invest* 2004; 114: 1389-97.
- Srivastava D, Singh BP, Sudha VT, Arora N, Gaur SN. Immunotherapy with mosquito (*Culex quinquefasciatus*) extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:273-80.
- Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE, Gomez B, Echechipia S, Aldunate MT, Madariaga B, Martinez A. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:67-75.

- Tari MG, Mancino M, Monti G. immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma: a double-blind study. *J Investing Allergol Clin Immunol* 1992;2:59-67
- van Wijk RG. Sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:291-8.
- Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham S: Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302: 265-69.
- Wahn, U.: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2002, , 2: 557-560
- Wahn, U, Tabar, A, Kuna, P, Halken, S, Montagut, A, de Beaumont, O, Le Gallf, M, SLIT Study Group: Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *JACI* Volume 123, Issue 1, Pages 160-166.e3 (January 2009)
- Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN: Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978; 2: 913-15
- Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*-Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Wilson DR, Torres Lima M, Durham SE. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systemic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12
- Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: S465-528.
- Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8.
- Liebermann P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S64-9.
- Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S829-34.
- Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, Lee R, Nicklas R. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-86.
- Hoffman DR. Fatal reactions to Hymenoptera stings. *Asthma Allergy Proc* 2003; 24 :1-5.
- Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:297-306.
- Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
- Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, Wang Z.:
- Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study
- Ann Allergy Asthma Immunol* 104, 79-85, 2010.

Kapcsolódó internetes oldalak

Dokumentum/Szervezet	webcím
AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology	www.aaaai.org/
ACAAI – American College of Allergy, Asthma and Immunology	www.acaai.org/
ARIA	www.whiar.org
EAACI Position Paper on Immunotherapy.1993	http://eaaci.net/site/homepage.php
GINA	www.ginasthma.org
NAEPP	www.nhlbi.nih.gov/about/naepp/
NHLBI	www.nhlbi.nih.gov/
OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man	www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
PRACTALL	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053013
WHO Position Paper. Allergen immunotherapy 1998	www.eaaci.net/media/PDF/W/275.pdf
WAO Sub-Lingual Immunotherapy Position Paper www.worldallergy.com	

A szakmai protokoll érvényessége: 2013. június 30.

**A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve
allergológiai krízis állapotokról – az anafilaxia, rovarméreg allergia és hereditær angioneuroticus oedema
diagnosztikájáról és kezeléséről
(1. módosított változat)**

Készítette: a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. A szakmai irányelv célja, érvényességi területe

Az allergológiai krízisállapotok címmel tárgyalt három kórkép – anafilaxia, rovarméreg allergia, hereditær angioneuroticus oedema (HANO) – előfordulása ritka, klinikai jelentőségüket az akut súlyos megjelenés, a potenciálisan letális kimenetel adja. A betegek rosszullett esetén a legközelebbi orvoshoz fordulnak, így fontos, hogy széles körben ismert terápiás protokoll foglalja össze az akut ellátás teendőit, illetve útmutatást adjon a diagnosztika terén és a krónikus kezelés folytatásához.

Az Allergológiai és Klinikai Immunológiai Szakmai Kollégium e témában írt első ajánlása 2006-ban jelent meg. Az eltelt időszakban összegyűlt új ismeretek indokolták megújítását, amelynek elsődleges célja átfogó ismertetést adni az allergológiai krízis állapotok diagnosztikájáról és kezeléséről, ami iránymutató az allergológiai szakellátás, az alapellátás és a sürgősségi ellátás területén is. Az ajánlás lényeges megállapításai megfelelnek az e témakörben írt legújabb nemzetközi ajánlásoknak.

Az összeállításban jelölt evidencia szintek magyarázata:

„A” szintű: nagyszámú beteg bevonásával végzett randomizált, kontrollált vizsgálatokban ellenőrzött és hatékornak tartott terápia

„B” szintű: kevés randomizált, kontrollált vizsgálatban szerzett eredmények alapján született megállapítások

„C” szintű: nem randomizált klinikai vizsgálatból származó adatok, pozitív klinikai terápiás tapasztalatok

„D” szintű: megegyezésen alapuló szakértői döntés, amelyhez irodalmi adatok még nem állnak rendelkezésre.

Az ajánlás az alábbi szakmai kollégiumokkal egyeztetett:

– Oxyológiai-Sürgősségi, Honvéd- és Katasztrófa-órvostani Szakmai Kollégium

– Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium

2. Anafilaxia

2.1. Definíció és epidemiológia

A klinikai kép: súlyos, életet veszélyeztető, generalizált vagy szisztémás túlérzékenységi reakció, gyorsan kialakuló életveszélyes légúti és/vagy légzési és/vagy keringési zavar, rendszerint bőr- és nyálkahártya-tünetekkel. Valószínűsíti, ha a beteg ismerten allergiás az adott szerre, amivel kontaktusba került.

Az anafilaxia I. típusú, vagy azonnali hiperszenzitivitási reakció, melynek során az allergén hatására IgE közvetítésével a hízósejtekből és a bazofilsejtekből aktív mediátorok szabadulnak fel. Az anafilaktoid reakció az anafilaxiával megegyező klinikai tünetekkel jár, de a hízósejtekből és a bazofilsejtekből történő mediátor kiáramlás IgE közvetítése nélkül jön létre. Mindkét kórkép potenciálisan életveszélyes, bár egyes reakciók kezelés nélkül, maguktól is elmúlhatnak.

Az anafilaxia tünetei (1. táblázat) különféle kombinációban léphetnek fel, és többnyire az allergén hatást követően percek alatt jelentkeznek. De leírtak már az expozíciót követően 30-60 perccel, illetve több mint egy óra múlva kialakult anafilaxiát is. A megfigyelések alapján elmondható, hogy minél gyorsabban alakul ki az anafilaxia, annál súlyosabb tünetekre lehet számítani. A bifázisos anafilaxia esetében a tünetek az első reakció lezajlása után 8-12 óra múlva visszatérnek. A második reakció súlyosságát tekintve nem különbözik az elsőtől, de szignifikánsan több adrenalin szükséges a kezeléséhez.

Az anafilaxia nem bejelentésköteles betegség, így az előfordulási gyakoriság nem ismert, és feltételezhető, hogy a felmérések alapján közölt adatok alulbecsülik a valós prevalenciát. Nemzetközi viszonylatban 1 000 000 kórházi esetre évi 154 fatális anafilaxia jut, az USA-ban egy főre vetítve az anafilaxia becsült rizikója 1-3%. Az Egyesült Államokban évi kb. 150 halálest fordul elő étel okozta anafilaxia miatt, évi 400-800 halálest pedig béta-laktám antibiotikum okozta anafilaxia miatt.

Nehezíti az adatok értékelését, hogy az anafilaxiának nincs általánosan elfogadott klinikai definíciója. Sok szerző egy vagy több szisztémás tünet kialakulását elégségesnek tartja az anafilaxia diagnózisának kimondásához, nem csoportosítva tovább a betegeket a tünetek, illetve azok súlyossága alapján. Más klinikusok csak akkor tekintik a rosszullétet anafilaxiának, ha a tünetek között a dyspnoe vagy a hypotensio szerepel, illetve az allergiás gyulladásos mediátorok felszabadulása igazolható.

2.2. Patofiziológia

A hízósejtekből és a bazofilsejtekből a degranuláció során többféle biokémiai mediátor és kemoaktív anyag kerül a szervezetbe. Ezek egyrészt a preformált granulumból ürülnek ki, mint például a hisztamin, a β -triptáz, a chymáz, a heparin, a hisztamin-releasing faktor és más citokinek, másrészt újonnan képződő mediátorok, mint a PGD₂, a leukotrién B₄, a thrombocytá aktiváló faktor és a cysteinil leukotriének (LTC₄, LTD₄, LTE₄).

A hisztamin a H₁-receptorok ingerlésével viszketést, rhinorrhéát, tachycardiát és bronchospasmust okoz, a H₁ és H₂ receptor aktiváció pedig fejfájást, kipirulást, hypotenziót eredményez. A szérumban a hisztamin szint mértéke korrelál az anafilaxia súlyosságával, a gastrointestinális tünetek hevésségével, de az urticaria kialakulásával például nem.

A β -triptáz a hízósejtek granulumaiból felszabaduló fehérje, a plazma szintje összefüggést mutat az anafilaxia súlyosságával. A nitrogén-monoxid (NO) inhibitorok anafilaxiában fokozzák a bronchospasmust, ami arra utal, hogy az NO mérsékli az anafilaxia tüneteit, másrészt viszont a vasodilatatio fokozásával súlyosbítja a hypotenziót. Az arachidonsav metabolitok, így a LTB₄, a feltételezések szerint a késői fázisú anafilaxiában, illetve a reakció elhúzódásában játszanak szerepet.

Egyéb gyulladásos rendszerek is bekapcsolódhatnak a mechanizmusba, súlyos anafilaxiás epizód esetén például aktiválódik a komplement rendszer, a koagulációs rendszer és a kallikrein-kinin rendszer.

Emberben az anafilaxia lényeges shock-szervei a tüdő és a szív, így a leggyakoribb tünet a légzési és a keringési elégtelenség. Úgy tűnik, hogy az anafilaxia kémiai mediátorainak direkt myocardiális hatásuk is van. A H₁ receptorok coronaria vasoconstrictiót és vascularis permeabilitás fokozódást okoznak, míg a H₂ receptorok emelik a pitvari és a kamrai kontraktilitás erejét, és coronaria vasoconstrictiót váltanak ki. Anafilaxia során általában myocardiális ischaemia, vezetési zavar, pitvari és kamrai aritmia, és T-hullám eltérés észlelhető.

A vascularis permeabilitás fokozódás következtében akár 10 percen belül kikerülhet az intravascularis folyadék 50%-a az extravascularis térbe. Ez az intravascularis folyadékdeficit aktiválja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert és kompenzatorikus katekolamin kiáramlást okoz, melyeknek jelentős keringésre gyakorolt hatásuk van. A myocardium károsodás veszélyét növeli, hogy a hízósejtek a coronaria plakkok körül csoportosulnak, és ez coronaria thrombosis kialakulásához, illetve plakk megrepedéshez vezethet.

II. Diagnózis – III. Kezelés

2.3. Anafilaxiát igazoló laborvizsgálatok

IgE mediált reakció esetén a gyanúsítható allergén bőrpróbával vagy az allergén specifikus IgE vizsgálatával legtöbbször kimutatható. Az anafilaktoid reakció IgE antitesttől független, ezért ilyenkor ezek a tesztek nem használhatók.

Más kórképektől való elkülönítő diagnosztikában hasznos lehet néhány laborvizsgálat. Ha carcinoid szindróma vagy pheochromocytoma gyanúja merül fel, szérumban a szerotonin (5-hydroxytryptamin), illetve vizeletben a 5-hydroxyindolecetsav (5-HIAA), katekolamin és vanilmandulasav vizsgálat vezethet diagnózishoz.

A plazma hisztamin kimutatása a klinikai rutinban nehéz, mert a vérmintát a levétel után azonnal fel kell dolgozni, máskülönben a bazofil sejtekből az állás közben spontán kiáramló hisztamin hamisan magas értéket mutatna. A vizeletben a hisztamin és a metabolitjai hosszabb ideig kimutathatók, ezért a vizeletből történő mérésük hasznos lehet.

A β -triptáz egy neutrális proteáz, mely a hízósejtek granulumaiban tárolódik, normálisan a vérből nem mutatható ki. A hízósejtek aktivációja következtében a szérumban a β -triptáz szint megemelkedik mind az IgE közvetítette anafilaxia, mind a nem IgE közvetítette anafilaktoid reakció esetén. Minél súlyosabb az anafilaxia, a szérumban a β -triptáz szint annál magasabb. Mivel a β -triptáz a hízósejtekből származik, azok az anafilaktoid reakciók, melyek nem hízósejt aktiváció útján alakulnak ki, hanem például a

komplement-rendszer aktivációja révén, nem járnak triptáz emelkedéssel. A β -triptáz szint csúcskoncentrációja az anafilaxia után 1-2 óra múlva észlelhető, de a rosszullet után 6-12 órán belül még kimutatható az emelkedett triptáz szint. A levett vérmintában a β -triptáz elég stabil, szobahőmérsékleten tárolt szérumból hetek múlva, lefagyasztott szérumból pedig hónapok, akár évek múlva is mérhető.

Az α -triptázt is a hízósejtek termelik, de – szemben a β -triptázzal – nem a szekretoros granulumokban tárolódik, hanem a hízósejtekből ürül kis mennyiségben (norm. vérszint 1-10 ng/ml). Az általában használt triptáz assay mind az α -, mind a β -triptázt méri. Bár az anafilaxiára a β -triptáz emelkedés jellemző, ha a szérumból triptáz alapszintet és a rosszullet utáni csúcskoncentrációt összehasonlítva a különbség több, mint kétszeres, az legalább annyira igazolja az anafilaxiát, mint a β -triptáz specifikus assay-jel kimutatott β -triptáz emelkedés.

2.4. Anafilaxiát okozó anyagok

Elméletileg bármilyen anyag képes aktiválni a hízósejteket és a bazofileket és ezáltal anafilaxiát okozni. A 2. táblázat összefoglalja a leggyakoribb kiváltó tényezőket, a feltételezett patofiziológiai mechanizmus alapján csoportosítva őket. Meg kell jegyezni, hogy az esetek egy részében különböző mechanizmusok, anafilaxiás és anafilactoid jellegűek egyaránt részt vesznek a reakció kialakulásában.

Gyógyszerek. Az antibiotikumok, elsősorban a beta-laktam csoport, az általános anesztéziában használt szerek, mint a neuromuscularis blokkolók, érzéstelenítők, a plasma expanderek, továbbá az aspirin/nem szteroid gyulladáscsökkentők, opiátok a leggyakoribb szisztémás allergiás reakciót okozó szerek, de potenciálisan bármely gyógyszertől előfordulhat immunológiai vagy nem immunológiai mechanizmussal generalizált reakció. Az atopia a gyógyszerallergia tekintetében nem minősül kockázati faktornak, bár súlyosabb reakciókhoz vezethet.

Allergénkivonatok és immunterápia. Az allergénkivonatok injekciója utáni szisztémás reakció ritka, még kisebb a diagnosztikus célú bőrpróba utáni anafilaxia kockázata. Az anafilaxia kialakulásának esélyét fokozza az instabil szteroid-dependens asztma, az injekció beadása előtt közvetlenül lezajlott asztmás roham, ha a beteg β -blokkolót szed, illetve ha az immunterápia során az injekció beadásához új fiolát kezdünk.

Élelmiszerek. Súlyos gastrointestinális, bőr, szem, légzőszervi és kardiovaszkuláris tüneteket okozhatnak egyes élelmiszerek. Gyermekeknél leggyakrabban anafilaxiát okozó élelmiszerek a mogyoró, hüvelyesek, dió, halak, kagyló, tej és tojás. Egyes csoportokon belül a keresztallergia valószínűsége kiszámíthatatlan. Fűszerek is okozhatnak anafilaxiát.

Rovarcsípés. A rovarcsípések lokális vagy generalizált tüneteket okozhatnak. Nincs arra utaló adat, hogy nagy lokális reakciók után gyakoribb lenne az anafilaxia. A méh- és darázsméreg elleni immunterápia különösen hatásos, javasolható minden méh- és darázscsípés allergiás betegnek. Az immunterápia általában 3-5 évig tart, de a kezelés hosszát mindig egyénileg kell meghatározni (részletesen lásd a 3. fejezetben).

Latex (gumi). Jellemzően egészségügyi probléma, leggyakrabban három csoport érintett: az egészségügyi dolgozók, a spina bifidával vagy urogenitális rendellenességgel élő gyerekek és a gumigyártásban foglalkoztatott dolgozók.

Terhelés-indukálta anafilaxia. Leggyakoribb kiváltó ok a futás, de síelés, aerobik, vagy kerékpározás után is felléphet anafilaxia. Egyes tényezők hajlamosítanak a terhelés-indukálta anafilaxia kialakulására, mint például a terhelés előtt bizonyos gyógyszerek bevétele (pl. aspirin vagy más NSAID), illetve a terhelés előtti étkezés. A terhelés-indukálta anafilaxia ellátása ugyanúgy történik, mint a többi anafilaxiáé, a betegnek tanácsos önbelövő adrenalin injekciót magánál tartani.

Idiopathiás anafilaxia. Az esetek egyharmadában a kiváltó ok rejtve marad. A diagnózis felállítása, az anafilaxia idiopathiássá minősítése csak akkor lehetséges, ha komplett allergológiai és immunológiai vizsgálatokkal minden lehetséges okot kizártunk és mérlegeltük a differenciál diagnosztikában felmerülő ritka kórképek (HANO, vasculitisek, mastocytosis, carcinoid syndroma stb.) lehetőségét.

Újabban az anti-leukotrien szerektől írtak le preventív terápiás hatást idiopathiás anafilaxiában.

2.5. Az anafilaxia kezelése

Az anafilaxia ellátásában alkalmazott készítmények hatása, érhető módon, kontrollált klinikai vizsgálatokban nem ellenőrzött. Egységes azonban a szakértők véleménye a tekintetben, hogy az anafilaxia ellátását adrenalin adásával kell kezdeni, ami a klinikai tapasztalatok alapján, farmakológiai hatásainak köszönhetően életmentő anafilaxiában. Alfa-1-adrenerg vasoconstrictor hatású a legtöbb szervben, csökkenti az oedemat, megelőzi a felsőlégtúti obstrukciót, valamint a hypotóniát, shock-ot. Beta-1-adrenerg hatásának köszönhetően nő a szívfrekvencia, beta-2 hatásként hörgőtágulatot okoz és csökkenti a hízósejtekből és basophilekből a histamin és tryptas kiáramlását.

A) Azonnali tennivalók

1. A légutak biztosítása, légzés, keringés, tudatállapot felmérése.
2. Adrenalin (Tonogén ® 1mg/ml) i.m. 0,01 mg/kg adagban, felnőtteknek maximum 0,5 mg (0,5 ml), gyermekeknek maximum 0,3 mg (0,3 ml) a combba. Az intramuscularisan adott adrenalin felszívódása tökéletes és gyorsabb, mint a subcutan injekcióé. A kar általában jobban hozzáférhető, de a combból gyorsabban szívódik fel az adrenalin. Súlyos esetben a comb elülső részébe adjuk az adrenalint. Szükség esetén 5-15 percen belül ismételhető. Kerüljük a toxicitást!
3. Ha a beteg az i.m. adrenalinra és a folyadékpótlásra nem reagál, percek múlva i.v. is adható: 0,1-0,3 mg adrenalin fiziológiás sóval 10 ml-re hígítva. Folyamatos hemodinamikai monitorozás szükséges! Bár az adrenalinnek az anafilaxiában nincs abszolút kontraindikációja, több halálos komplikációt okozott már az adrenalin meggondolatlan intravénás használata.

B) Általános tennivalók

1. Helyezzük a beteget hanyattfekvő helyzetbe és emeljük fel a lábát.
2. Légút biztosítás (endotracheális intubáció vagy conicotomia válhat szükségessé).
3. Oxigén 6-8 L/perc.
4. Véna biztosítás, gyors folyadékpótlás kristalloid oldattal (felnőtt: 1-2 liter 0,9%-os sóoldat, gyermeknek: 20ml/kg kristalloid).
5. Az allergiát kiváltó injekciónak vagy a rovarcsípésnek a helyét leszorítva a felszívódás lassítható.

C) Speciális, a szituációtól függő tennivalók

1. Az allergiát kiváltó injekció, vagy a rovarcsípés helyére beadott fél adag (0,1-0,2 mg) adrenalin injekció lassítja az allergén felszívódását.
2. Antihisztamin orálisan, intramuscularisan vagy intravénásan.
3. Ranitidin 50 mg. i.v. felnőttnek, 1 mg/kg gyermeknek.
4. Bronchospasmus esetén salbutamol inhaláció (2-4 puff adagoló aerosolból).
5. Az adrenalin kezelés és a folyadékpótlás ellenére fennálló hypotenzio kezelésére egyéb vazopresszor adható: dopamin, noradrenalin, metaraminol vagy vazopresszin infúzió. Folyamatos hemodinamikai monitorozás szükséges!
6. Ha a beteg β -blokkoló kezelés alatt áll, az anafilaxia a terápiára refrakter lehet, ilyenkor glucagon injekció segíthet: 1,0 mg i.v., 5 perc után ismételhető. Hányingert okozhat, aspiráció elkerülésére figyelni kell.
7. Szisztémás glukokortikoidok, pl. methylprednisolon 1-2 mg/kg/nap. Akutan többnyire hatástalan, de segíthet megelőzni az elhúzódó, vagy a bifázisos anafilaxiát.

D) Teendők keringésösszeomlás esetén

1. I.v. adrenalin
2. Gyors folyadékpótlás
3. Asystolia esetén atropin, transcutan pace-maker
4. Elhúzódó resuscitatio sikeres lehet, ha egyébként egészséges fiatalnál alakult ki az anafilaxia

1. táblázat

Az anafilaxia tünetei

Bőr és/vagy nyálkahártya tünetek
Viszketés
Erythema
Urticaria
Angioedema
Conjunctivitis, rhinitis
Légúti tünetek
Rhinitis
Légúti duzzanat (nyelv, torok, garat, gége) – légzés és nyelés nehezített
Rekedtség
Stridor
Légzés
Tachypnoe, légszomj
Bronchospasmus
Cyanosis (késői jel)
Légzésmegállás
Keringés
Hypotensio, ájulás (érzés)
Tachycardia
Shock jelei (sápadt, nyirkos bőr)
Beszűkült eszmélet – eszméletlenség
Következményes myocardium ischaemia – EKG eltérés
Ritmuszavarok
Keringésmegállás
Egyéb tünetek
Fejfájás
Látászavar
Hányinger, hányás
Hasi fájdalom
Hasmenés, hyperperistaltica
Uterus contractiók
Halálfélelem
Tudatzavar

A beteg vizsgálatakor kövessük a sürgősségi ellátásban szokásos ABCDE-sémát:

A: légutak?

B: légzés?

C: keringés?

D: idegrendszer? (A V P U)

E: levetköztetés

2. táblázat

Anafilaxiát és anafilactoid reakciót leggyakrabban okozó anyagok

Anafilaxia (IgE dependens)

élelmiszerek (dió, mogyoró, kagyló, rákfélék, stb.)
 gyógyszerek (pl. antibiotikumok)
 rovarcsípés
 latex
 allergén injekció
 hormonok
 állati vagy human fehérjék
 színező anyagok
 enzimek
 aspirin és egyén NSAID
 fizikai terhelés (feltehetőleg étel- és gyógyszerfüggő esetben)

Anafilaktoid reakció (IgE independens)

Direkt mediátor anyag felszabadulást okozó ágensek
 Gyógyszerek (ópiátok, neuromuscularis blokkolók)
 Fizikai terhelés
 Idiopathiás eredet
 Az arachidonsav metabolismust befolyásoló szerek
 Aspirin
 Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek
 Komplement rendszeraktiválók
 Protamin, dextran, albumin
 Vérkészítmények, gamma-globulin IgA deficienciában
 Citotoxikus anafilactoid reakció
 Inkompatibilis transfusio
 Egyéb, illetve ismeretlen mechanizmussal ható agensek
 Nem antigén-ellenanyag mediálta komplement aktiváció
 Röntgen kontrasztanyag
 Tartósító szerek
 Idiopathiás anafilaxia
 Dialysis membrán

2.6. Preventív teendők anafilaxiát elszenvedett betegek esetében

- Az anafilaxiát kiváltó okok tisztázása
- A keresztreakciót adó allergének kerülése (írásos betegájékoztatók)
- Gyógyszer allergia esetében az azonos molekulát tartalmazó készítmények, illetve bizonyos esetekben (pl. nem szteroid gyulladásgátlók okozta reakció) a teljes hatástani csoport kerülése
- Az allergiás reakciót elősegítő beta-blokkoló, ACE inhibitor kezelés elhagyása, ha lehetséges
- Önbelövő adrenalin injekció felírása (Epipen®, Anapen®)

3. Méh- és darázméreg allergia

A hátyáásszárnyú rovarok körébe tartozó méhek és darazsak csípésétől életveszélyes szisztémás allergiás reakció gyermekek 0,4-0,8%-ában, felnőttek 3%-ában fordul elő.

A csípés normális esetben helyi, 10 cm-nél nem nagyobb átmérőjű, enyhén fájdalmas bőrpírral és oedemával kísért, néhány nap alatt oldódó reakciót okoz. Az ennél nagyobb, a csípés helyéről kiinduló, néhány órán belül fokozatosan növekvő duzzanat – ami felnőttek 10-15%-ában jelenik meg – feltehetően IgE mediálta késői, helyi allergiás reakció. Annak a kockázata, hogy a nagy helyi reakciót mutató személyekben egy következő csípés anafilaxiás rosszullétet provokál, nem több mint 5-10%.

A veszélyeztetett személyek szűrése nem lehetséges, jelenleg nem ismertek olyan prediktív értékű diagnosztikus mutatók, amelyek alapján a szisztémás anafilaxiás reakció biztosan megjósolható volna. A súlyos reakciót mutató betegek nagyobb részében egy előző csípés még nem okozott tüneteket, másrésztől egészséges populációban is 10-20% a méreg-specifikus IgE hordozók aránya (akik ennek ellenére tünetmentesen viselnek el csípéseket).

A túlérzékenység természetes lefolyásának a vizsgálata azt mutatta, hogy a szisztémás allergiás reakciót adó felnőttek körében egy következő csípés a betegek 70-75%-ában okoz ismételt anafilaxiát, míg gyermekek esetében az ismételt súlyos reakció kockázata csak 40% körüli, azaz gyermekkorban a spontán gyógyulás gyakoribb.

3.1. A szisztémás azonnali allergiás (anafilaxiás) reakció klinikai megjelenése

A rosszullét típusos esetben a csípést követő 2–30. percben kezdődik, és különböző súlyosságú lehet. Enyhébb esetben csak bőrtünetek jelentkeznek, főként a tenyérre, talpra lokalizálódó pruritus, testszerte megjelenő, változó mértékű urticaria. Súlyosabb esetekben ehhez angioedema, hasi görcsök, hasmenés, hányás, mellkasi szorítás, rekedtség, stridor, légszomj, kábultság, szédülés, halálfélelem társul. A legsúlyosabb esetekben vérnyomásesés, eszméletvesztés, légzés- és keringésleállás következik be. Az anafilaxia okozta halál leggyakoribb oka a gége-oedema.

A tünetekért a klasszikus IgE mediálta allergiás reakció felelős. A sensitizált hízósejtek és bazofilsejtek a méreg allergén – IgE kapcsolódás hatására degranulálódnak, preformált mediátoranyagok, mint a hisztamin, β -triptáz, chymáz, heparin, különböző citokinek és újonnan képződő mediátorok (prostaglandinok, leukotriének) szabadulnak fel, amelyek a fent leírt klinikai tünetek előidézői.

3.2. A rovarméreg allergia diagnosztikája

A méh- és darázméreg allergia diagnosztikája az anamnéziséből felderíthető tünetekre, illetve a méregspecifikus IgE ellenanyagok kimutatására épül.

A kórtörténet felvétele során tisztázni kell a csípés körülményeit, lehetőleg azonosítani a rosszullétet okozó rovar, a tünetek fellépésének időpontját és súlyosságát, az esetleges kísérő betegségeket és gyógyszerelést.

A nagy helyi reakció nem képezi indikációját a specifikus immunterápiának, ezért az allergológiai diagnosztikai tesztek (RAST, bőrpróba) elvégzése ezzel a klinikai panasszal nem szükséges, eredményük prediktív értéke arra vonatkozóan csekély, hogy a következő csípés okozhat-e generalizált tüneteket. Ugyanakkor nagy helyi reakció esetében mérlegelhető a készenléti adrenalin felírása a beteg részére, tekintve, hogy a nagy helyi reakciót mutató betegek kb. 5-10%-ában egy következő csípés szisztémás allergiás tüneteket okozhat.

Az anamnézisben szereplő, csípést követő anafilaxiás reakció a specifikus immunterápia indikációját képezi az esetben, ha a méreg specifikus IgE a serumból (RAST) vagy in vivo, bőrpróbával kimutatható és a kezelés ellenjavallata nem áll fenn.

Általánosan elfogadott, hogy a méreg specifikus IgE kimutatásához a bőrpróba a szenzitívebb vizsgálati módszer, azonban tekintve potenciális veszélyét, a hazai gyakorlatban először RAST meghatározás történik. A RAST pozitivitás mértéke és a csípés után megjelenő klinikai tünetek súlyossága között nincs szoros összefüggés, nagy ellenanyagszint (3-4-es RAST osztály) mellett a csípést követő klinikai tünetek lehetnek enyhék és fordítva, az éppen a detektálhatóság határán (0-1-es RAST osztály) lévő értékek mellett előfordulhatnak klinikailag súlyos reakciók.

3.2.1. Bőrpróba és RAST

Típusos pozitív anamnézis esetében, ha a RAST negatív, bőrpróbát kell végezni. A tüneteket okozó csípés után egy éven belül végezve a diagnosztikus teszteket, a bőrpróba a betegek több mint 90%-ában, a RAST 70-90%-ában pozitív. A RAST érzékenysége nagy fokban függ a tesztanyagok tisztaságától és az alkalmazott laboratóriumi módszertől.

A tesztelés prick-módszerrel indul a méreg tisztított, standardizált, vizes kivonatával (a terápiás vizes oldat is használható). A kezdő prick-teszt koncentráció 0,1 µg/ml, ha negatív, 15-20 percenként az 1 µg/ml, 10 µg/ml, 100 µg/ml töménységű oldat tesztelhető. Ez utóbbi koncentráció negativitása esetében a bőrpróba intracutan (ic.) teszttel folytatható.

A kezdő intracutan méreg mennyiség 0,02 ml a 0,001 µg/ml-es koncentrációjú oldatból. 15-20 perc után leolvassa, negativitás esetében u. ez a mennyiség a 0,01 µg/ml-es, majd a 0,1 µg/ml-es, végül az 1,0 µg/ml-es töménységű oldatból tesztelhető. Az 1,0 µg/ml-es koncentráció a végpont, az ennél töményebb oldatokkal végzett ic. próbák eredménye a méreg aspecifikus irritáló hatása következtében álpozitív lehet.

A bőrpróba eredményt pozitív és negatív kontroll oldat eredményéhez kell hasonlítani! A ++ pozitív eredmény már elfogadható. A pozitív bőr reakcióban a göb nagyságát és a környező erythema méretét is jelölni kell, tekintve hogy a terápia hatásának a leéréséhez is – RAST negatív esetekben – a bőrpróbát használjuk.

A csípéstől súlyos klinikai tüneteket mutató betegek egy kis hányadában (kb. 5%-ában) a méreg specifikus IgE egyik diagnosztikus módszerrel sem mutatható ki. Ha mindkét diagnosztikus teszt (RAST, bőrpróba) eredménye negatív, javasolt a próbákat 2-3 hónap után megismételni. Ezekben az esetekben feltételezik, hogy a rosszullet mögött nem IgE-mediálta reakció (ún. anafilactoid reakció) áll, az immunterápiának nincs indikációja, de a beteget készenléti adrenalinral el kell látni! A tapasztalat azt mutatja, hogy a RAST és bőrpróba negatív betegek nagy hányadában egy következő csípés nem okoz tüneteket.

Ha mindkét méreggel pozitív a teszt, az vagy kettős szenzitizáltságot, vagy az allergén epitópok közötti kereszt-reaktivitást jelenti. Ez leggyakrabban protein szinten lehetséges a méreg hyaluronidáz vagy szénhidrát epitópokon keresztül. Ha az anamnézisből nem ismert biztosan a rosszulletet okozó rovar, az alábbi tapasztalatok segíthetnek a döntésben: a./ a csípés után a specifikus IgG szint pozitív lehet, b./ RAST inhibíciós technika, histamin felszabadulási teszt, illetve a basophil aktivációs teszt (BAT) tisztázhatja az allergént. Ez utóbbi tűnik ma a legérzékenyebb módszernek, ami a basophil aktivációs marker, a CD63 értékét méri. A különböző darazsak méreg allergénjei között jelentős a kereszt-reaktivitás, a méhek és darazsak méreg allergénjei között általában kereszt-reaktivitás nincs. Bizonytalan esetben, ha a diagnosztikus tesztek pozitívak, mindkét méreggel javasolt az immunterápia.

3.3. Terápia

A méh- és darazsméreg allergia kezelése a csípés után kialakuló lokális vagy szisztémás reakció t ü n e t i kezelését, illetve a súlyos szisztémás reakciót követően szükségessé váló p r e v e n t í v terápiát jelenti.

3.3.1. Tüneti kezelés

A helyi reakció kezelést többnyire nem igényel. Nagy helyi reakció esetén borogatás, p.o. és lokális antihistamin, 30-60 perces observálás javasolt. Progresszió esetén 0,2-0,3 ml adrenalinral (Tonogén®) a szúrás környéke körbeinfiltrálható.

A szisztémás reakció kezelése a tünetek súlyosságától függ.

Enyhe (néhány urticaria): antihistamin p.o. vagy parenterálisan.

Közepesen súlyos (generalizált urticaria, angiooedema és/vagy bronchospasmus):

- a csípés helyét infiltráljuk körbe 0,2-0,3 ml (0,2-0,3 mg) Tonogénnel
- a beteget fektessük le, biztosítsunk vénát
- 2-4 adag salbutamol adagoló aerosolból
- I.m. vagy i.v. antihistamin
- I.v. szteroid (60-80 mg methylprednisolon)

Súlyos generalizált anaphylaxiás reakció: ellátását lásd a 2. fejezet (Anaphylaxia c.) 2.5. pontjában.

3.3.2. Preventív kezelés (méreg immunterápia)

A szisztémás allergiás tüneteket okozó darázs- és méhméreg allergia a méreggel folytatott specifikus immunterápia abszolút indikációját képezi, ha a méreg specifikus IgE in vitro (RAST) vagy in vivo (bőrpróba) kimutatható és a kezelés ellenjavallata nem áll fenn.

A kezelés azzal a rovarméreggel történik, amelyik a klinikai tüneteket okozta, és amellyel a diagnosztikus tesztek pozitívak voltak. Ha csípéskor a rovar nem volt azonosítható és a diagnosztikus tesztek darázs- és méhméregre egyaránt pozitívak, a terápiás ajánlások általában azt javasolják, hogy történjen immunterápia mindkét méreggel.

Az immunterápiához tisztított, immunkémiai és biológiailag standardizált méregkivonatokat használhatók. A hazai gyakorlatban alkalmazott vaccinák méreganyag tartalma μg -ban, vagy SQ egységben megadott (100 000 SQ egység 100 μg „nyers méreg” allergen aktivitásának felel meg). Az egy csípésnyi méregmennyiség kb. 50 μg .

A méh- és darázméreg terápiás vaccina oldatok a felszívódásukat tekintve kétfélek:

a) Az ún. vizes oldatok a subcutan bejuttatás után – hasonlóan a természetes csípéssel bekerülő méreghez – gyorsan felszívódnak, aminek hátránya a mellékhatások nagyobb kockázata, előnye a természetes csípéssel analóg helyzet, amiből következik, hogy ha a beteg az egy csípéssel equivalens méregmennyiséget (kb. 50 μg) a vizes oldattal végzett immunterápia során mellékhatások nélkül tolerálja, úgy egy csípéssel szemben védettnek tekinthető.

Gyógyulásról (az alkalmazott oldat milyenségétől függetlenül) akkor beszélhetünk, ha a méreg specifikus IgE termelés megszűnt, a RAST, illetve a bőrpróba negatívvá vált. A vizes oldatok rugalmasan adagolhatóak, bármelyik adagolási séma szerint történő kezeléshez (hagyományos ambuláns, csoportosított ambuláns, gyorsított kórházi) alkalmazhatóak.

b) A depot oldatokban a méreg allergén általában AIOH-hoz adsorbeált, amelyből a hatóanyag leadás lassú, ennek köszönhetően az allergén injekció okozta allergiás mellékhatások kockázata kicsi. Tekintve, hogy az allergén teljes felszívódása az injekcióból kb. 1 hét, újabb injekció 7 napon belül nem adható. A depot oldatok ezért csak a hagyományos ambuláns kezelési formában alkalmazhatóak.

A védettség, illetve gyógyulás kialakulásának esélye a vizes és depot oldatokkal folytatott kezelésekből azonos.

3.3.2.1. A méreg allergén vaccina oldatok adagolási módjai, kezelési sémák

Hagyományos ambuláns kezelési rend: heti 1x1 injekció

Csoportosított ambuláns kezelési rend: heti egy napon, 30-60 perces időközökben 3-4 injekció

Gyorsított kórházi adagolás: 2-3 órás időközökben naponta 4-5 injekció

A vizes oldatok a lyophilizált méregallergén hígításával nyerhetők, a depot oldatok nem hígíthatók! Az injekciók mindkét oldatból mélyen subcutan adandók!

A kezdő allergén dózis rendszerint 0,01 μg . A dózis emelés általában az adagok duplázásával történik. Az ún. „fenntartó adag” elérése után – aminek javasolt dózisa legalább az egy csípéssel azonos méregmennyiség, azaz 50 μg – az injekciók ritkíthatók, a kezelés első évében havonta, a 2. évtől kezdve 6-8 hetente adhatóak.

Sok szerző szerint az 50 μg -nál nagyobb fenntartó adagok (100-200 μg) terápiás hatásfoka jobb, a védettség biztosabban elérhető.

A kezelés javasolt időtartama 3-5 év, amelynek során a darázscsípés allergiás betegek 90-95%-a, a méhméreg allergiás betegek 75-80%-a meggyógyul. A méhméreggel történő kezelés rosszabb hatékonyságának az oka nem ismert.

Az immunterápia elhagyása után egy éven belül a relapsus valószínűsége a darázméreggel kezelték körében 0-2%, a méhméreggel kezelték körében 10-17%. A relapsus ráta ismételt expozíciók hatására nő. A visszaesés potenciális lehetősége miatt a betegek a kezelés befejezése után is legyenek készenléti adrenalinval ellátva!

3.3.2.2. A rovarméreg immunterápia mellékhatásai

A kezelés során lokális reakciók csaknem minden beteg esetében előfordulnak 1-1 alkalommal. Azonnali szisztémás allergiás reakciók megjelenése 1 μg alatti dózisoknál ritka, 10-50 μg között gyakoribb (5-40%). Gyorsított adagolási mód, illetve méhméreggel folytatott kezelés esetében a kockázat nagyobb. A reakciók ellátása nem különbözik a természetes csípéstől megjelenő reakciók ellátásától.

Ismételten fellépő nagy lokális reakciók esetében dózis redukció nem szükséges, az esedékes adag sz.sz. két részletben, illetve p.o. antihistamin védelemben adható be.

Szubjektív szisztémás tünetek (szédülés, fejfájás) esetében a tünetet okozó méreg adag ismételhető, rendszeres jelentkezése esetén az injekció beadása előtt 1-2 órával p.o. antihistamin javasolt.

Objektív szisztémás mellékhatások esetében a dózissal 2-4 lépcsőt vissza kell lépni, a további kezelés során óvatosabb dózis emelés és p. o. antihistamin védelem javasolt.

A kezelés megkezdése előtt a beteg kapjon írásos betegájékoztatót és írássunk alá beleegyező nyilatkozatot!

3.3.2.3. Az allergén immunterápia hatásának ellenőrzése

A RAST pozitív esetekben a fenntartó allergén adagokkal folytatott 1 éves kezelés után kontroll mérés javasolt. Amennyiben a méreg specifikus IgE szint nem csökkent, mérlegelendő a fenntartó allergén adag emelése (ha ezt mellékhatások nem

korlátozzák). A terápia 3 évig akkor is folytatandó, ha a RAST időközben negatívvá vált. A kezelés előtt RAST negatív, bőrpróba pozitív esetekben a kezelés hatásának ellenőrzése is bőrpróbával történik, először a kezelés 3. éve után. A tesztelés azzal az allergén töménységgel történjen, ami a kivizsgálás során a pozitív eredményt adta.

Az élő rovar csípésével végzett provokációs tesztet az európai allergológiai gyakorlat nem alkalmazza.

3.3.3. Szervezési kérdések

Az érvényben lévő szabályozás értelmében allergén immunterápiát csak allergológus szakorvos végezhet intenzív osztályos háttérrel rendelkező fekvőbeteg-intézményben (Eü. Közlöny LIV. évf. 8. szám 2569. old.).

Az önbelövő adrenalin készítmények (Epipen®, Adreject®, Anapen® autoinjektor) jelenleg nem kapnak társadalombiztosítási támogatást, teljes áron juthatnak hozzá a betegek.

Betegoktatás és betegtájékoztatás

A méh- és darázméreg allergiában szenvedők ellátásának fontos része a betegoktatás. Ennek ki kell terjednie olyan életmódbeli tanácsokra, amelyek ismeretében egy következő csípés lehetőségének kockázata csökkenthető.

A beteg sok esetben, ha látta is a rovar, nem tudja pontosan megmondani, hogy darázs volt-e vagy méh, nem ismeri fel. Egyszerű a helyzet méhészek esetében, illetve ha a beteget darázfészek megbolygatása közben éri a csípés. A darazsak élénk sárga-fekete csíkos, karcsú testű rovarok, sokkal nagyobb arányban vannak jelen az ember környezetében, mint a méhek. A strandokon, piacokon, nyílt téri étkezés közben, szüreteken, városi lakásokban elszennvedett csípések általában darazsaktól származnak. A méhek a daráznál sötétebb színű, tömzsi testű rovarok, kevésbé agresszívek, fullánkjuk rendszerint bent marad a bőrben.

Amennyiben az anamnézis egyértelműen szisztémás allergiás reakcióra utal, a beteget el kell látni öninjekciózáshoz adrenallinnal. Ennek legegyszerűbb módja a fecskendőbe csomagolt adrenalin, az Anapen auto-injektor felírása, amely felnőttek részére 0,3 ml (0,3 mg) epinephrint tartalmaz. Gyermekek részére az Anapen Jr áll rendelkezésre, adrenalin tartalma 0,15 mg. Ha a beteg csípés utáni rosszullét kezdete miatt kényszerül az adrenalin beadására, hívjon azonnal orvosi segítséget is, ugyanis az adrenalin beadása nem jelent minden esetben teljes védelmet!

Felnőtt betegeknek gyakran megtanítjuk a Tonogen[®] ampullából a 0,3 ml adrenalin felszívását és subcutan beadását. A készletbeli gyógyszer-csomagba az adrenalin tartalmú injekció mellé 64 mg metilprednizolon tbl-t és egy gyors hatású antihisztamin tbl-t is elhelyezünk.

Összefoglalás

1. Rovarcsipéstől szisztémás allergiás reakciót mutató betegek esetében nagy a kockázata annak, hogy a következő csípés is generalizált anafilaxiás tüneteket okoz. A kockázat jelentős mértékben csökkenthető méreg specifikus immunterápiával. „A”

2. A generalizált allergiás reakciót elszennvedett betegek esetében:

- történjen oktatás, hogy milyen módon előzhető meg egy újabb csípés, „D”
- írjunk fel akut sürgős ellátáshoz – öninjekciózáshoz – adrenalint „D”
- történjenek méreg specifikus IgE meghatározást célzó allergológiai tesztek a specifikus immunterápia indikációjának felállítása céljából (a tesztek elvégzése opcionális azokban a betegekben, akik egyéb okokból nem jelöltjei az immunterápiának) „A”
- mérlegeljük orvosi tájékoztató elhelyezését a beteg személyi okmányai között (vagy nyakláncában, karkötőjében) „D”

3. Szisztémás allergiás reakciót mutató betegek esetében, akik jelöltjei a specifikus immunterápiának, a méreg ellenes specifikus IgE kimutatása javasolt. „A”

Az európai és hazai gyakorlat rendszerint az in vitro teszt (RAST) negativitása esetén végez bőrpróbát, az amerikai ajánlások fordított sorrendet javasolnak.

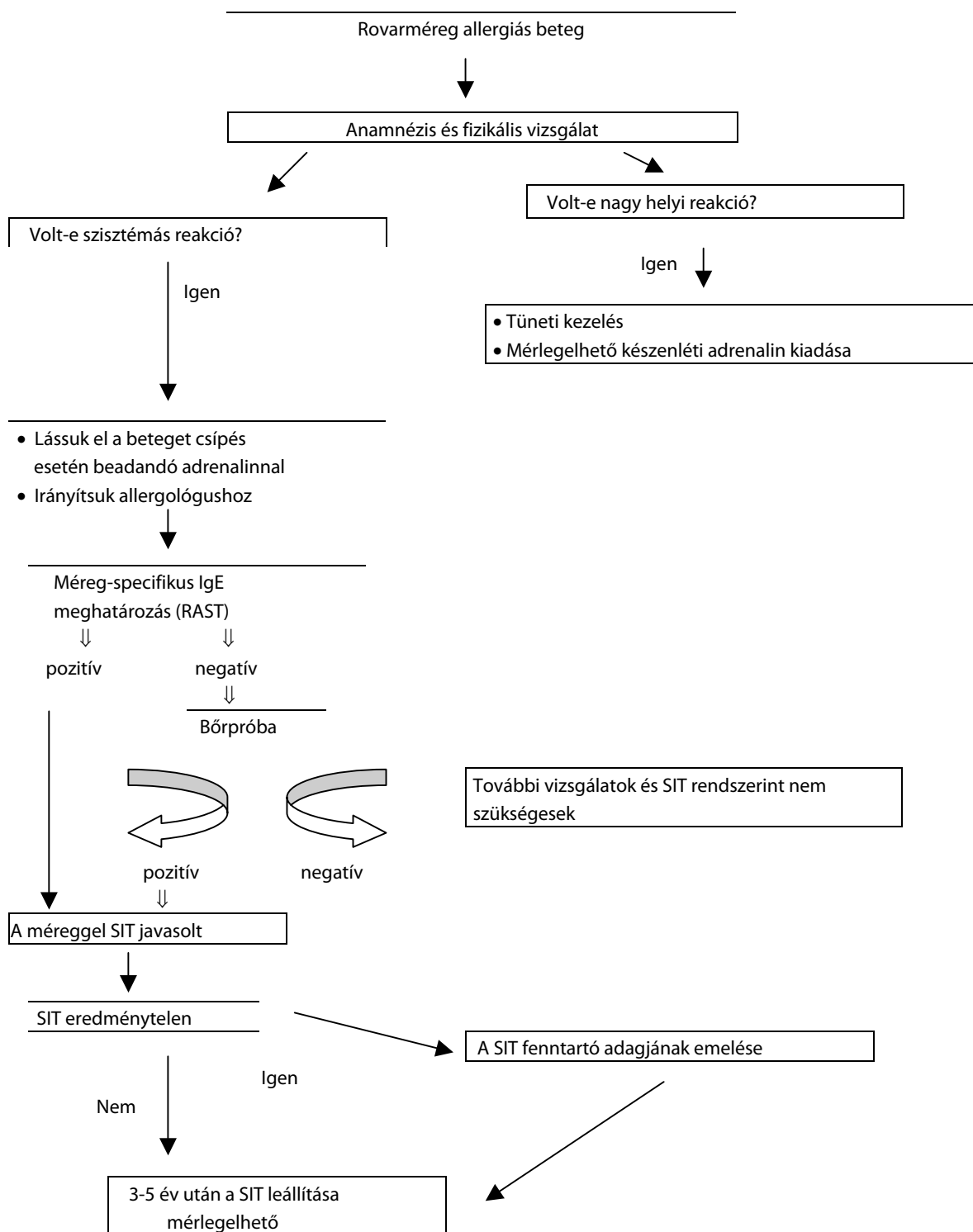
4. Specifikus immunterápia rendszerint nem szükséges 16 éves kor alatti gyermekekben, ha az allergiás tünetek csak a bőrre lokalizálódtak, más szervet nem érintettek. „C”

Ezzel szemben felnőttek esetében a csak bőr manifesztációval járó rovarméreg allergia is a SIT indikációját képezheti, bár e tekintetben a javaslatok ellentmondásosak. „D”

5. A specifikus immunterápia javasolt időtartama 3-5 év. Ezt követően a legtöbb betegnél biztonsággal elhagyható, ritkán szükséges ennél hosszabb ideig alkalmazni. „C”

3. táblázat

A specifikus immunterápia rovarméreg allergiában



4. A hereditær angioneuroticus oedema és szerzett C1-INH hiány

4.1. Definíció

A hereditær angioneuroticus oedema (HANO) a C1-inhibitor fehérje (C1-INH) csökkent szintje vagy abnormalis működése miatt kialakuló, autoszomális domináns öröklődés menetét mutató kórkép, melyre jellemző a rohamokban jelentkező subcutan és/vagy submucosus lokalizációjú angiooedema.

4.2. Epidemiológia

A betegség előfordulási gyakorisága nemzetközi becslések alapján 1:10 000, 1:50 000. Hazánkban jelenleg 106 diagnosztizált beteget regisztrálunk.

Családszűrés során a betegeknek mindössze 75-85%-ában található meg a betegség a közvetlen hozzátartozók körében, a fennmaradó 15-25%-ban új mutációról van szó. A HANO I. típusa a betegek 85, míg a II. típusa 15%-ában fordul elő. A HANO mortalitása napjainkban is 25-30%, amely a korai diagnózis felállításának hiányából, illetve a nem megfelelő kezelés alkalmazásából adódik.

4.3. Pathomechanizmus

A C1-INH hiányban a kontakt rendszerek (komplement, véralkohol, fibrinolitikus, kinin) aktiválódnak és olyan vazoaktív anyagok szabadulnak fel, melyeknek következtében nő a vasculáris permeabilitás. Az intravasculáris térből folyadék áramlik az extravasculáris térbe és angiooedema jön létre. Az oedema kialakulásában a C2-kininnek és a bradikininnek, mint két fő mediátornak tulajdonítanak szerepet, a hisztamin nem vesz részt a folyamatban.

4.3.1. A C1-INH hiány típusai

A C1-INH hiánynak öröklődő és szerzett formája ismert. A klinikai tüneteit illetően a két forma azonos.

Hereditær C1-INH hiány

A C1-INH fehérje génje a 11-es kromoszómán található. 17 kilobázis hosszúságú, 8 exonból áll, és a nyolcadik exon egy jelentős része nem transzlálódó régió. A génhiba következtében a betegségnek két formája alakulhat ki. Az I-es típusban a C1-INH antigenitása csökken, így a fehérje szérum koncentrációja alacsony értékű, míg a II-es típusban a C1-INH fehérje koncentrációja normális, vagy kórosan emelkedett, azonban a funkcionális aktivitása csökken.

Szerzett C1-INH hiány

A szerzett formában két típus különíthető el. Az I. típusban bizonyos konkomitáló betegségek (lymphoproliferatív kórképek, malignus folyamatok, infekciók, autoimmun betegségek) a komplement rendszer klasszikus útjának fokozott aktiválása következtében, fokozott konzumpció révén idéznek elő C1-INH hiányt.

A II., úgynevezett autoimmun típusban C1-INH elleni oligo- vagy monoklonális autoantitestek mutathatók ki a betegek szérumában. A két forma átmehet egymásba.

4.4. Diagnosztika

4.4.1. Családi anamnézis

A diagnózis felállítását segítheti, ha a beteg családtagjai körében is előfordultak oedemás tünetek. A családszűrést a tünetmentes családtagokon is el kell végezni. Egyrészt azért, mert így már korán, kisgyermek korban, még a tünetek megjelenése előtt diagnosztizálhatjuk a betegséget, másrészt azért, mert előfordulhat, hogy a beteg tünetmentes hordozó.

4.4.2. Klinikai tünetek

A HANO klinikai tünetei az oedema lokalizációjától függően két nagyobb csoportba oszthatók.

- Subcutan oedémák: a végtagokon, arcon, törzsen, genitáliákon lépnek fel, nem viszketnek, bőrpír nem kíséri azokat. Az esetek 45 százalékában prodromális tünetként térképszerű rajolat, erythema marginatum jelenhet meg a bőrön. A bőrtünetek általában néhány nap alatt spontán visszavonulnak.

– Submucosus oedemák:

1. A felső légutak nyálkahártyáján fellépve, a gégeoedema következtében rövid időn belül fulladáshoz vezethetnek. Az oedema külső megjelenését tekintve nem különbözik más eredetű (pl. gyulladásos, allergiás) gégeoedemáktól.

2. A gyomor-bélrendszer nyálkahártyájára lokalizálódva akut has tüneteit utánozhatják, görcsös hasi fájdalommal, hányással, a rohamot követő vizes hasmenéssel. A betegek gyakran esnek át a roham alatt műtéti beavatkozásokon (laparotomia, laparoscopia), amelyek során a hasban az oedemás beleken kívül egyéb kóros eltérést nem észlelnek. Differenciáldiagnosztikai szempontból lényeges, hogy az abdominalis roham alatt láz, leukocytosis nem észlelhető, és hasi ultrahang vizsgálattal szabad hasúri folyadék és bélfal oedema mutatható ki, amely a megfelelő kezelés hatására, illetve a roham lezajlását követően felszívódik.

Ritkán nehézlégzés, mellkasi nyomásérzés alakulhat ki, amely a pleura- és a pericardium érintettségére utal. A központi idegrendszeri oedema esetén fejfájás, látászavar, hemiplegia epileptiform görcsök is előfordulhatnak.

A tünetek bármely életkorban jelentkezhetnek, de általában 6-8 éves korban lépnek fel először. Az oedemás roham 24-72 óráig áll fenn, de súlyosabb esetekben akár egy hétig is perzisztálhat. A tünetek megjelenésének időpontja, gyakorisága, fennállásának időtartama és a roham súlyossága egyénenként változó, még egy családon belül is jelentős különbségek vannak.

4.4.3. Provokáló tényezők

Az oedemás rohamok kiváltásában a betegek egy részében trigger faktorok explorálhatók. Az egyik leggyakoribb provokáló tényező a mechanikai trauma, amely lehet csekély mértékű (triviális dolgok, mint például kerti munka), illetve a fej-nyak területén végzett műtétekkel, diagnosztikus eljárásokkal (fogászati-, gégészeti-, endoscopos beavatkozások, intubáció) összefüggésbe hozható. Pszichés stressz, hormonális hatások (menstruáció, terhesség), bizonyos gyógyszerek (orális fogamzásgátlók és az ACE inhibitorok) szintén provokálhatnak oedemát. Összefüggés van egyes infekciók és az oedemás rohamok gyakorisága, súlyossága, lokalizációja között is. Felső légúti infekció gyakran vált ki gégeoedemát, míg a *Helicobacter pylori* fertőzésnek a hasi rohamok kialakulásában van szerepe.

4.4.4. Laboratóriumi vizsgálatok

A C1-INH hiány diagnosztizálása csak a komplement vizsgálatok elvégzésével lehetséges. A betegség különböző típusaira jellemző komplement mintázatot az alábbi táblázatban foglaltuk össze (4. táblázat).

	C1-INH koncentráció	C1-INH aktivitás	C1	C4	anti-C1-INH antitestek
HANO I	↓	↓	N	↓	Nincs
HANO II	↑ /N	↓	N	↓	Nincs
Szerzett C1-INH hiány I	↓	↓	↓	↓	Nincs
Szerzett C1-INH hiány II	↓	↓	↓	↓	Kimutathatók

N: normál érték, ↓ : csökkent érték, ↑ : emelkedett érték

Annak érdekében, hogy ez a ritka, de életveszélyes betegség korán diagnosztizálásra kerüljön, és a betegek a megfelelő kezelésben részesüljenek, minden ismeretlen eredetű angiooedema esetén a komplement vizsgálatok elvégzése szükséges és a kivizsgálás menetéhez hozzátartozik.

4.5. Kezelés

A betegség kezelése a rohamok kialakulásának megelőzéséből, illetve a már fennálló életveszélyes oedemás roham terápiájából áll.

4.5.1. Profilaxis

provokáló faktorok kiiktatása: a korábban felsorolt trigger faktorok elkerülését jelenti

gyógyszeres terápia:

- hosszú távú profilaxis
- rövid távú profilaxis

- Hosszú távú profilaxist alkalmazunk akkor, ha a beteg anamnézisében súlyos, életet veszélyeztető oedemás roham szerepel, vagy ha az oedemás epizódok gyakran (havonta, hetente) jelentkeznek. Antifibrinolitikumok (epsilon-aminocaprónsav tranexamsav) és attenuált anabolikus szteroidok (danazol és stanoszolol) adhatók. A nem kívánatos gyógyszer mellékhatások elkerülése érdekében a minimális hatékony dózist ajánlatos alkalmazni, és a folyamatos gyógyszeres kezelés mellett időszakosan laboratóriumi (vérkép, májenzimek, CK, vizelet) és hasi ultrahang vizsgálatokat kell végezni.
- Rövid távú profilaxisban kell részesíteni a beteget, amikor a fej, nyak területén végzett műtét, illetve diagnosztikus beavatkozás előtt áll. Ebben az esetben a műtét előtt, és azt követően 4-5 napig 10 mg/kg/nap, maximum 600 mg/nap danazol, vagy 75 mg/kg/nap (2-3 részre elosztva) tranexamsav adása javasolt, és a beavatkozás alatt biztosítani kell, hogy a C1-INH koncentráció elérhető legyen. Nagyobb szöveti traumával járó fej-, nyaksebészeti műtétek, illetve hosszabb intubáció előtt 1 órával C1-INH koncentráció profilaktikus alkalmazása ajánlott.

4.5.2. Az életveszélyes oedemás roham kezelése

Az életveszélyes oedemás roham (gégeödéma, akut has tüneteit utánzó belfal oedema, urogenitalis traktus ödémája, illetve diffúze ajak- és arcödéma), a beteg súlyos állapota miatt sürgős és adekvát kezelést igényel. Gégeödémában a szokásosan adott glukokortikoszteroid, antihisztamin, tonogén hatástalan! A legmegfelelőbb terápia a C1-INH koncentráció, vagy a bradikinin receptor B2 antagonisták alkalmazása. C1-INH koncentrációból általában 500 NE elegendő a megfelelő terápiás hatás eléréséhez, de előfordul, hogy testsúly kilogrammtól, illetve a roham típusától függően, 10-20 NE/ tskg adása válik szükségessé. A készítmény (Berinert P, CSL Behring GmbH) hepatitis B, C vírusra, valamint HIV-re szűrt, liofilezett, tisztított C1-INH kivonat. (Intravénásan alkalmazható, 1 ampulla 500 NE-hatóanyagot tartalmaz, lejárati ideje 2 év.) Terhesek és gyermekek is kaphatják. A bradikinin receptor B2 antagonisták (Firazyr, Shire-Jerini) kizserelése (előretöltött fecskendő) és szubkután alkalmazhatósága egyszerű adagolást (életveszély esetén önadagolást) tesz lehetővé. 3 ml 30 mg hatóanyagot tartalmaz, általában egy injekció elegendő a terápiás hatás eléréséhez. Amennyiben a tünetek visszatérnek, az első injekció beadása után 6 óra múlva, egy második adag is beadható, 24 óra alatt maximum három injekció. (A gyógyszer hatását gyermekekben, terhesekben és szerzett C1-INH hiányban szenvedő betegekben még nem vizsgálták, így egyelőre a hereditár angioödéma akut kezelésére ajánlott felnőtt betegek számára.) Mindkét szer hatékonyan és biztonságosan megakadályozza az ödéma progresszióját, és néhány órán belül megszünteti a tüneteket és panaszokat. Gégeödéma esetén a beteget a teljes tünetmentességig meg kell figyelni! Amennyiben nem áll rendelkezésünkre C1-INH koncentráció, vagy bradikinin receptor B2 antagonisták, akut életveszélyes esetben friss fagyasztott plazmát (FFP-t) is adhatunk 2 E-et, és kiegészítő kezelésként esetleg antifibrinolitikumot. Az FFP adása magában hordozza az alloimmunizáció lehetőségét, illetve különböző, komplement komponenseket (C5a, C3a) is tartalmaz, ezért nem korszerű kezelési mód és csak életveszélyben alkalmazható az adekvát terápia hiányában.

Minden HANO-s és szerzett C1-INH hiányban szenvedő beteget (tekintettel arra, hogy ritka, az orvosok körében is kevésbé ismert betegségről van szó) el kell látni egy többnyelvű beteg tájékoztatóval, amely tartalmazza a kórkép rövid leírását és a kezelés alapvető tudnivalóit, valamint a kezelőorvos elérhetőségét. Az akut kezelésre alkalmazott gyógyszereket a regisztrált C1-INH hiányos betegek életmentő kezeléséhez biztosítani kell. Javasolt a C1-INH koncentrációból és/vagy bradikinin receptor B2 antagonisták alkalmazását kettő ampullát, injekciót rendelni a betegnek, amelyet kiváltva otthonában tarthat, illetve magával vihet, így az bármikor, bárhol szükség esetén ambuláns, vagy kórházi ellátás keretében beadható. Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy figyelje a gyógyszer lejárati idejét, hogy a csere még a lejárati idő előtt megtörténhessen.

A C1-INH hiányos betegek gondozása, adataik regisztrálása (az országos C1-INH Deficiencia Regiszterben) hazánkban centralizáltan, a Semmelweis Egyetem, III. számú Belgyógyászati Klinikáján működő Országos Angioödéma Központban történik. A Központ a következő szervezeti egységekből épül fel: ambulancia, felnőtt beteg háttér, komplement laboratórium (Semmelweis Egyetem III. számú Belgyógyászati Klinika), gyermekek akut kezelésére fekvőbeteg háttér (Fővárosi Önkormányzat Heim Pál-Madarász utcai Kórház és Rendelőintézet), genetikai laboratórium (OGYK Molekuláris Diagnosztika) és HANO Betegszervezet. A korrekt diagnosztika és a megfelelő gyógyszeres kezelés mellett a gondozás magába foglalja az időszakos (évenkénti) laboratóriumi és hasi ultrahang vizsgálatok elvégzését, valamint az alkalmazott terápia mellett jelentkező tünetek, illetve a gyógyszer esetleges mellékhatásainak regisztrálását, a betegek felvilágosítását és életmódbeli tanácsokkal való ellátását. A fenti ajánlás a 2007-ben elfogadott nemzetközi szakmai ajánlások figyelembe vételével történt, amelynek a kialakításában a hazai Angioödéma Központ szakemberei aktívan részt vettek.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Moffitt JE, Golden BK, Reisman RE et al. Stinging insect hypersensitivity: A Practice Parameter Update. J Allergy Clin Immunol 2004;114:869-96.
2. Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin. Immunol 2010. 125S, 161-81.
3. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, Farkas H, Varga L et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Jan;100(1 Suppl 2):S30-40.
4. Soar J, Pumphrey R, Cant A et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions – guidelines for healthcare providers. Resuscitation 2008;77:157–69.

A szakmai irányelv érvényessége: 2013. június 30.

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a cerebrovaszkuláris betegségek ellátásáról

Készítette: a Neurológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Stroke Társaság Vezetősége

Tartalomjegyzék

I. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll alkalmazási területe

1.2. A protokoll célja

1.3 A betegség/állapot leírása

1.3.1. Definíció

1.3.2. Kockázati tényezők

1.3.3. Genetikai háttér

1.3.4. Incidencia / prevalencia / morbiditás / mortalitás Magyarországon

1.3.5. Jellemző életkor és nem

1.3.6. A különböző stroke formák

1.3.7. A stroke klinikai jelei

1.3.8. Gyakori társbetegségek

1.3.9. A stroke kialakulásának megelőzése

II. Diagnózis

2.1. Diagnosztikai algoritmusok

2.1.1. Heteroanamnézis, anamnézis

2.1.2. Intravénás thrombolysis előtt végzendő anamnéziszfelvétel

2.2. Fizikális vizsgálatok

2.3. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

2.3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

2.3.2. Képalkotó vizsgálatok

2.3.2.1. Koponya CT vizsgálat

2.3.2.2. Koponya MRI vizsgálat

2.3.2.3. Ultrahangvizsgálatok

2.3.2.4. Egyéb képalkotó vizsgálatok

2.4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

2.5. Differenciáldiagnosztika

III. Kezelés

3.1. Általános kezelés

3.1.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

3.1.2. Általános intézkedések

3.1.3. Speciális ellátási teendők

3.1.4. Fizikai aktivitás

3.1.4.1. Ápolási tevékenység

3.1.4.2. Akut állapot utáni szakasz ápolási, gyógytornászi teendői

3.1.5. Diéta

3.1.6. Betegoktatás

3.2. Gyógyszeres kezelés

3.2.1. Az akut stroke specifikus kezelése

3.2.1.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

3.2.1.2. Ajánlott gyógyszeres kezelés

3.2.1.2.1. Az akut ischaemiás stroke kezelése thrombolysissal és mechanikus rekanalizációval

3.2.1.2.1.1. Intravénás thrombolysis

3.2.1.2.1.2. Intraarteriás rekanalizáció

3.2.1.2.1.3. Kombinált ia. és iv. thrombolysis

3.2.1.2.1.4. Mechanikus rekanalizáció

3.2.1.2.2. Antihipertenzív kezelés akut stroke-ban

3.2.1.2.3. Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés akut stroke-ban

3.2.1.2.4. Antikoaguláns kezelés akut stroke-ban

3.2.1.2.5. Hemodilúció akut stroke-ban

3.2.1.2.6. Neuroprotekciónak akut stroke-ban

3.2.1.2.7. Hypothermia akut stroke-ban

3.2.1.2.8. Intracranialis nyomásfokozódás, oedema cerebri kezelése akut stroke-ban

3.2.1.2.9. Állományvérzések kezelése

3.2.1.2.10. Subarachnoideális vérzés konzervatív kezelése

3.2.2. A krónikus agyér betegek gyógyszeres kezelése (szekunder prevenció)

3.2.2.1. Vérlemezkegátlók szerepe

3.2.2.2. Az antikoaguláns kezelés

3.2.2.3. A hipertóniakezelés

3.2.2.4. A lipidszintcsökkentő kezelés

3.2.2.5. A diabetes mellitus kezelésének szerepe

3.2.2.6. A hormonpótló kezelés és a vitaminok szerepe

3.2.2.7. Alvás alatti légzészavarok

3.3. Műtét

3.3.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

3.3.2. Általános intézkedések

3.3.3. Speciális ápolási teendők

3.3.4. Sebészeti kezelés

3.3.4.1. Aneurysmaruptura okozta subarachnoidealis vérzés kezelése

3.3.4.1.1. Műteti indikáció

3.3.4.1.2. Műteti előkészítés és érzéstelenítés

3.3.4.1.3. Műtét

3.3.4.2. Állományvérzések műteti kezelése

3.3.4.2.1. Műteti indikáció

3.3.4.2.2. Műteti előkészítés és érzéstelenítés

3.3.4.2.3. Műtét

3.3.4.3. Dekompressziós célú craniectomia az a. cerebri media malignus occlusiójában

3.3.4.3.1. Műteti indikáció

3.3.4.3.2. Műteti előkészítés és érzéstelenítés

3.3.4.3.3. Műtét

3.3.4.3.4. Posztoperatív teendők

3.3.4.4. A carotis szűkület és intracraniális stenosis kezelése endarterectomiával és endovascularis beavatkozással

3.3.4.4.1. Műtét előtti átvizsgálás

3.3.4.4.2. Műteti és endovascularis kezelés indikációja

3.3.4.4.3. Posztoperatív és endovascularis beavatkozás utáni teendők

3.3.4.4.4. Fizikai aktivitás

3.3.4.4.5. Diéta

3.3.5. Betegoktatás

3.4. Egyéb terápia (pszichoterápia, gyógyfoglalkoztatás stb.)

3.5. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

3.6. Lehetséges szövődmények, megelőzésük és kezelésük

3.6.1. Az ápolás-kezelés megfelelőségének indikátorai

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

VII. Melléklet

7.1. Érintett társszakmákkal való konszenzus

7.2. Dokumentáció, bizonylat

7.3. A szakmai protokoll érvényessége

I. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll alkalmazási területe:

stroke-centrumok
neurológiai fekvőbeteg-ellátás
oxiológiai-sürgősségi, honvéd- és katasztrófa-orvostani betegellátó osztályok
aneszteziológiai és intenzív terápiás osztályok
érsebészeti osztályok
idegsebészeti osztályok
neuro-intenzív osztályok
radiológia osztályok (CT, MR, angiográfiás laboratóriumok)
Országos Mentőszolgálat
neurológiai szakrendelők
alapellátás
Országos Egészségbiztosítási Pénztár
Nemzeti Erőforrás Minisztérium

1.2. A protokoll célja:

A jelenlegi protokollt az Egészségügyi Minisztérium kezdeményezésére, a Neurológiai Szakmai Kollégium által felkért Magyar Stroke Társaság vezetősége állította össze „Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovasculáris betegségek ellátásáról” alapján. A protokoll célja, hogy összefoglalja a cerebrovaszkuláris betegségek epidemiológiai adatait, kockázati tényezőit, ismertesse a korszerű diagnosztikai és terápiás lehetőségeket.

Célok:

az agyérbetegségek hazai előfordulásának mérséklése,
a stroke okozta mortalitás csökkentése,
az agyérbetegségek diagnosztikai hátterének egységesítése,
korszerű hazai akut stroke ellátás szakmai hátterének biztosítása,
hatékony stroke prevenció alkalmazása.

1.3. A betegség/állapot leírása

1.3.1. Definíció

A stroke az agyműködés vérellátási zavara által okozott, globális vagy fokális zavarral jellemezhető, gyorsan kialakuló klinikai tünetegyüttes, amely több mint 24 órán keresztül áll fenn vagy halált okoz, és amelynek bizonyíthatóan nincs más oka, mint az agyi érrendszerben kialakult elváltozás (WHO). Amennyiben a neurológiai kórjelek 24 órán belül megszűnnek, átmeneti agyi vérkeringési zavarról (transziens iszkémiás attack, TIA) beszélünk.

A patomechanizmus alapján a heveny agyi katasztrófák kb. 80%-át iszkémiás eredetű kórképek adják (nagy artériás-kis artériás thrombosis, agyi embolizáció, hemodinamikai stroke), kb. 20%-ban pedig vérzéses kóreredit (intracerebrális vagy subarachnoideális vérzés) áll a tünetek hátterében.

1.3.2. Kockázati tényezők

A stroke rizikófaktorait több szempont szerint csoportosíthatjuk. Beszélhetünk egyértelműen igazolt és lehetséges rizikófaktorokról. Mindkét csoportban szerepelnek befolyásolható és nem befolyásolható kockázati tényezők.

A befolyásolható kockázati tényezők közé tartoznak a hipertónia, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a diabetes mellitus, a lipidek emelkedett szintje, a mozgásszegény életmód, az elhízás. A stroke-események legfontosabb rizikófaktoraként a hipertónia. Világviszonylatban a teljes lakosság mintegy 10-20%-a hipertóniás; ez az arány a szélütött betegek esetében 38-88%, hazánkban eléri a 75%-ot. A hipertónia stroke-kal való kapcsolata szorosabb, mint a szívinfarktussal. A hátrányos társadalmi helyzet kedvezőtlen a stroke kialakulása szempontjából: gyakoribb a munkanélküliek között, az alacsony jövedelmű társadalmi csoportokban, a nem kielégítő táplálkozás esetén. Emellett a különböző társadalmi csoportokban különbözik az egészségmegőrző viselkedés (dohányzás, testedzés, táplálkozás) is.

A nem befolyásolható kockázati tényezők közé tartoznak az életkor, a nem, a különböző stroke-kal összefüggésbe hozható kardiológiai betegségek, a fokozott véralvadással járó állapotok, hormonális faktorok.

Egyéb lehetséges kockázati tényezők között szerepel a nagyobb thrombocyták jelenléte, az alacsony szérumalbuminszint, a horkolás és az alvási apnoe, a depresszió, a stressz, a stroke családi halmozódása, anticoncipiens szedése, a terhesség, a migrén, és felvetődött néhány genetikai marker szerepe is. A kábítószer-élvezők körében a vérzéses és az iszkémiás stroke gyakrabban fordul elő, rizikója mintegy kétszeres ebben a betegcsoportban (a rizikó nagyságának kérdésében ellentmondásosak a különböző vizsgálatok eredményei).

1.3.3. Genetikai háttér

Mind az iszkémiás, mind a vérzéses stroke-kórképek között számos genetikailag determinált kórkép található.

Iszkémiás stroke esetén előforduló genetikai rendellenességek:

- homocysteinuria,
- dyslipidaemia,
- Fabry-féle betegség,
- haemoglobinopathiák,
- polycythaemia,
- coagulopathiák.

Vérzéses stroke esetén előforduló genetikai kórképek:

- alvadási faktor rendellenességek (faktor VIII, IX, VII, X, XI, XIII),
- arteriovenosus malformációk, aneurysmák egyes esetei,
- felőttkori polycystas vese,
- fibromuscularis dysplasia,
- amyloidosis,
- neurofibromatosis.

Mindkét csoportban nő azon kórképek száma, ahol a genetikai vizsgálat már a rutin laboratóriumi diagnosztika részét képezi. Vannak olyan kórképek, amelyek kis incidenciájuk miatt csak meghatározott centrumokban tesztelhetők. Nem kevés azon betegségek száma, ahol még nem ismerjük az etiopatogenezisben szerepet játszó genetikai rendellenességet, bár a „linkage analysisek” már igazolták, hogy a kromoszóma mely régiója lesz felelős a kórkép kialakulásáért.

1.3.4. Incidencia/prevalencia/morbiditás/mortalitás Magyarországon

A világ fejlett országaiban a stroke a mortalitási és morbiditási statisztikák előkelő helyén áll; gazdasági terhe az összes betegség között a legnagyobb. Hazánkban a stroke kiemelt fontosságú népegészségügyi problémát jelent, a leggyakoribb olyan betegség, amely a független életvitelt lehetetlenné teszi. Magyarországon – hasonlóan a többi közép-kelet-európai országhoz – a stroke-halálozás 1970–1985 között meredekebben emelkedett, mintegy évi 2%-kal, mint a kardiovaszkuláris halálozás. Ezt követően a stroke mortalitása csökkenő tendenciájú, de még mindig jelentősen magasabb, mint a nyugat-európai országokban.

A stroke miatti halálozás az elmúlt években Magyarországon – az Agyérbetegségek Országos Központjának közel 9000 beteg adataira támaszkodó felmérése alapján 2000-ben készített Stroke Adatbázisa, valamint a GYÓGYINFOK adatai szerint – körülbelül 185/100 000, 2005-re 130/100 000-re csökkent. Szembetűnő a fiatalabb korosztályok – ezen belül főként a férfiak – viszonylag magas érintettsége. Míg a nyugat-európai országokban az akut stroke-betegek mortalitása az 50 év alatti korcsoportban 100 000 lakosra 8-10 beteg, addig ez a szám hazánkban nőknél 40, férfiaknál 60. Hazánkban a stroke-betegek átlagosan 5-10 évvel fiatalabbak, mint a fejlett ipari országokban.

Az akut stroke miatt kórházba került betegek halálozási aránya az első hónapban (case-fatality) az ellátó osztály típusától függően 12–18%, az első évben 25–30%. Becslések szerint jelenleg Magyarországon évente kb. 40-50 000 beteg kerül kórházba akut stroke miatt. A magas mortalitás mellett a gyógyulás rövid távú kilátásai is rosszak, a betegek mindössze 10%-a tudja folytatni korábbi normális életvitelét. A stroke után dependens (önálló életvitelében valamilyen formában segítségre szoruló) betegek aránya 32–42% között mozog. Az akut stroke kezelési lehetőségei még jelenleg is korlátozottak, az ismétlődő stroke-ok aránya pedig kiemelkedően magas. Az ismétlődés kockázata az elszenvedett stroke-ot követő első évben a legmagasabb, ezen esetek kimenetele még kedvezőtlenebb, mint az első stroke-oké.

1.3.5. Jellemző életkor és nem

60 év felett, de a betegek 25%-a 60 év alatti. Jellemző nem: férfiak, nők egyaránt megbetegednek, az arány életkorfüggő.

1.3.6. A különböző stroke formák

A stroke-ot többféle szempont szerint osztályozhatjuk. A tünetek kialakulása, időbeli lefolyása (pl. TIA, reverzibilis ischémiás neurológiai deficit, progressing stroke, komplett stroke); a képalkotókkal diagnosztizált eltérések lokalizációja (pl. jobb oldali carotis interna occlusio vagy bal media területi infarktus); a pathogenesis alapján (pl. ischémiás és vérzéses stroke), de egyik klasszifikáció sem tekinthető ideálisnak.

A pathogenesis, a terápia és a prognózis szempontjából az ischémiás (kb. 80%) és a vérzéses (kb. 20%) stroke elkülönítése a legfontosabb:

- az ischémiás stroke kb. 50%-át thrombosis okozza,
- ezek 30%-ában vagy az extracranialis carotis/vertebralis szakasz vagy az intracranialis nagyerek betegednek meg,
- másokban a penetráló kis erek károsodnak, ezek az ún. lacunaris stroke-ok (20%), általában hypertóniás előzmény talaján alakulnak ki.
- Az ischémiás stroke kb. 30%-ban a szívből, a carotis nyaki szakaszából, esetleg a felszálló aortából származó embolus blokkolja a keringést.
- A hemorrágiás stroke az összes stroke kb. 20%-át teszi ki. Állományvérzést, illetve subarachnoideális vérzést különítünk el. Az állományvérzés leggyakrabban a
- törzsdúcok területén alakul ki, olyan erekben, melyeket a hypertonia már hosszabb idő óta károsít. Az agyvérzés által okozott tüneteket a különböző agyi struktúrák kompressziója idézi elő, általában súlyosabbak, mint az ischémiás tünetei. A subarachnoideális vérzés akkor alakul ki, ha az agy felszínén futó erek valamelyikén kiboltosuló aneurysma megreped (leggyakrabban az a. communicans anterior).
- Az ischémiás stroke prognózisa általában jobb, mint a vérzésé. Egy évvel az ischémiás stroke után a betegek 2/3-a még életben van, a parenchymás vérzéseknek azonban már csak 40%-a, a subarachnoidális vérzésben szenvedőknek pedig csupán fele.

1.3.7. A stroke klinikai jelei

Hirtelen arcaaszimmetria, a felső és alsó végtag zsibbadása, meggyengülése, bénulása. A tünetek kétoldaliak is lehetnek.

A motoros vagy szenzoros beszédteljesítmény károsodása (aphasiák).

Az artikuláció zavara (dysarthria).

Átmeneti amaurosis (általában egy szemre korlátozódó), látótérzavar.

Bizonytalan szédülés, járásbizonytalanság.

Hirtelen súlyos fejfájás, esetleg tudatzavar.

Csupán a klinikai tünetek alapján néha még azt is nehéz eldönteni, hogy agytörzsi vagy supratentorialis keringészavarról van-e szó.

Alternáló érzészavar, kettőslátás, dysarthria, nyelészavar vagy tiszta motoros tünetek hátsó skála keringészavarra utalnak.

Aphasia, gnosticus zavar supratentorialis keringészavarra jellemző.

Az alább felsoroltak többé-kevésbé jellemzőek az egyes stroke formákra, de hangsúlyozni kell hogy az ischémiás és vérzéses kórforma csak CT segítségével különíthető el, a klinikai tünetek, illetve a fizikális vizsgálat nem elegendő.

- Több vascularis rizikófaktor jelenléte, egyidejű periférás occlusív érbetegség, coronariasclerosis, ismétlődő TIA-k, hajnalban-reggel kialakuló bénulás, ép tudat, nem vagy csak mérsékelten emelkedett vérnyomás, ischémiás-thrombotikus kóreredetet valószínűsít.
- Viszonylag fiatal életkor, teljes jólét közben kialakuló, gyorsan súlyosodó, kérgi lokalizációra utaló tünetek, az anamnesisben esetleg mk. féltke károsodására utaló adatok, vitium, ritmuszavar embóliára jellemző.
- Súlyos hypertonia, plethorás arc, polyglobulia, hirtelen kialakuló súlyos féloldali tünetek, forszírozott légzés, somnolentia vagy szopor inkább vérzésre utal.
- Testi erőfeszítés alatt heves fejfájás, hányás, fénykerülés, kezdetben általában bénulás nélkül, de gyorsan kialakuló zavartság, illetve tudatzavar elsősorban subarachnoidális vérzésre (SAV) jellemző.

De erőfeszítés nélkül, minimális tünetekkel is előfordulhat SAV, illetve viszonylag nagy vérzés is társulhat enyhe tünetekkel, járóképes betegen!

Noha a stroke-betegek jelentős részét szívbetegség miatt veszítjük el, általában igaz, hogy a stroke beteg újabb stroke-ot a szívbeteg pedig újabb szívinfarktust fog szenvedni.

Az ischémias stroke 15-20%-ában a legrészletesebb vizsgálat sem tisztázza a kóreredetet.

1.3.8. Gyakori társbetegségek

Az agyérbetegségek többségének rizikótényezői és patofiziológiai gyökere közös az iszkémiás szívbetegségekével és a perifériás obliteratív betegségekével: az arteriosclerosis. Nem véletlen, hogy a REACH vizsgálat szerint a kezdetben koronáriabetegség, stroke vagy alsó végtagi klaudikáció tüneteivel jelentkező beteg később valószínűleg klinikailag is meg fog betegedni a másik két forma valamelyikében, vagy akár mindkettőben is. Magyarországon a teljes halálozás 51%-ért felelősek a kardiovaszkuláris betegségek, ezen belül az iszkémiás szívbetegségek aránya 36%, a cerebrovaszkuláris betegségeké 15%. A kardiológiai kórképek gyakori velejárói stroke-eseményeknek. Minden negyedik stroke-betegnek iszkémiás szívbetegsége is van, 13%-ban található pitvarfibrilláció, 14%-nál mutatható ki kongesztív szívelégtelenség.

1.3.9. Az agyérbetegség megelőzése

A primer prevenció tünetmentes embereknél csökkenteni a stroke kialakulásának a kockázatát. A statisztikai adatok jellemzőiként a következőket használjuk: relatív rizikó (RR), abszolút rizikó (AR), esélyarány (odds ratio, azaz OR), a kezelendő betegszám (numbers needed to treat – NNT) egy nagyobb vascularis laesio elkerülésére egy év alatt.

Az egészséges életmód, ami dohányzásmentességet, alacsony testtömegindexet, minimális alkoholfogyasztást, rendszeres testmozgást és egészséges étkezést foglal magában, az ischaemiás stroke kockázatcsökkenését eredményezi (RR: 0,29; 95% CI: 0,14–0,63).

Hipertónia

A legtöbb, a különböző vérnyomáscsökkentő gyógyszereket direkt vagy indirekt módon összehasonlító vizsgálat nem állít rangsort a különböző gyógyszerek között. Viszont a LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension) vizsgálat kamrai hipertrófiában szenvedő hipertóniás betegeknek a losartant kedvezőbbnek találta az atenololnál (NNT: 270). Hasonlóan az ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) vizsgálat a chlorthalidont találta hatásosabbnak az amlodipinnél és a lisinoprilnél. Mindezek ellenére a béta-blokkolók alkalmazása még mindig megfontolandó mint kezdeti vagy folytatólagos antihipertenzív terápia. Az idősebb korosztályban az izolált szisztolés hipertónia kezelése (szisztolés vérnyomás >140 Hgmm és diasztolés vérnyomás <90 Hgmm) kedvező hatású.

Diabetes mellitus

Nincs evidencia arra, hogy a vércukor-ellenőrzés javítása csökkentené a stroke előfordulását. Diabetes mellitusban a célvérnyomásérték 130/80 Hgmm vagy az alatti érték.

Hyperlipidaemia

Fontos az első stroke megelőzése tünetmentes nagy kockázatú egyéneknél, még nem érbeteg cukorbetegyeknél és szekunder prevencióban a koszorúérbetegyeknél.

Előzetesen statinnal kezelt betegeknek kevesebb stroke fordul elő. Egy 26 statinvizsgálatot (95 000 beteg) áttekintő összefoglalóban a stroke kialakulásának incidenciája 3,4-ről 2,7%-ra csökkent. A különbséget javarészt a nem fatális stroke-ok 2,7%-ról 2,1%-ra történő csökkenése okozta.

A statin intervenció vizsgálatok szerint minden 10% LDL-koleszterin csökkenés mintegy 15%-kal csökkenti az iszkémiás stroke kockázatát. Randomizált prevenció vizsgálatok metaanalízise szerint (amelyet 165 792 betegen végeztek) a statinkezeléssel elért LDL-C 1 mmol/l csökkenése a major kardiovaszkuláris események (stroke, infarktus, koszorúér-revaszkularizáció) 21%-os csökkenésével jár a nagy kockázatú populációban. A statinkezelés a stroke prevencióban az egyik legjelentősebb előrelépés az aszpirin és a vérnyomáscsökkentő terápia alkalmazása óta. Kapcsolatot találtak a trigliceridszintje és az iszkémiás stroke előfordulási gyakorisága között is.

A gyulladásos folyamatok atherothrombosisban játszott szerepe napjainkban bizonyítottan tekinthető. Randomizált vizsgálat adatai szerint (JUPITER) emelkedett C reaktív protein szint esetén férfiakban és nőkben a rosuvastatin hyperlipidaemia nélkül is szignifikánsan csökkentette az első nagy cardiovascularis esemény és a halálozás arányát a placebo kontrolléhoz képest.

Dohányzás

A vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy a dohányzás mindkét nemnél az ischaemiás stroke kialakulásának független rizikófaktor. A passzív dohányzás is emelheti a stroke kockázatát. Egy 22 vizsgálatot feldolgozó metaanalízis azt találta, hogy a dohányzás duplájára emeli az ischaemiás stroke kialakulásának a rizikóját. Azok, akik a dohányzásról leszoknak, 50%-kal csökkentik ezt a kockázatot. A munkahelyek dohányfüst-mentesítése jelentős egészségügyi és gazdasági előnnyel járna.

Alkoholfogyasztás

A túlzott alkoholfogyasztás (>60 g/nap) növeli mind az ischaemiás (RR: 1,69; 95% CI: 1,34–2,15), mind a vérzéses stroke (RR: 2,18; 95% CI: 1,48–3,20) kialakulásának kockázatát. Ezzel szemben a kevés alkoholfogyasztás (12 g/nap) minden típusú stroke kialakulásának kockázatát csökkenti (RR: 0,83; 95% CI: 0,75–0,91), így az ischaemiás stroke-ét is (RR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,96). A közepes mennyiségű alkoholfogyasztás (12–24 g/nap) csökkenti az ischaemiás stroke kockázatát (RR: 0,72; 95% CI: 0,57–0,91). A vörösbortfogyasztás jár a legkisebb kockázattal a többi alkoholos italhoz viszonyítva.

Testtömeg

A magas testtömegindex (BMI≥25) fokozott stroke-kockázattal jár mindkét nemben, javarészt az ennek következtében kialakuló magasvérnyomás és diabetes mellitusnak köszönhetően. Az abdominalis elhízás a férfiaknál stroke-rizikófaktor, a nőknél nem, bár a fogyás csökkenti a vérnyomást, a stroke-kockázatot nem.

Fizikai aktivitás

Egy metaanalízisben kimutatták, hogy a magas fizikai aktivitású egyének stroke-rizikója kisebb volt az alacsony aktivitásúakénál (RR: 0,73; 95% CI: 0,67–0,79). Hasonlóképpen, közepesen aktív személyeknek kisebb volt a stroke-rizikójuk az inaktív emberekhez képest (RR: 0,80; 95% CI: 0,74–0,86). Ez az összefüggés részben a mozgás testsúlyra, vérnyomásra, szérumkoleszterinre és glükóztoleranciára kifejtett jótékony hatásának köszönhető. A rendszeresen végzett szabadidős fizikai aktivitás (2–5 óra hetente) összefüggést jelez a felvételnél megfigyelt enyhébb tünetekkel járó ischaemiás stroke-kal és a jobb rövid távú kimenetellel.

Táplálkozás

Zöldség-, gyümölcs-, halfogyasztás

Megfigyeléses vizsgálatok alapján a magas zöldség- és gyümölcsfogyasztás a stroke-rizikó csökkenését segíti elő (RR: 0,96 minden 2 adaggal való növelés esetén/nap; 95% CI: 0,93–1,00). Az ischaemiás stroke kialakulásának rizikója kisebb volt azoknál, akik havonta legalább egyszer halat fogyasztottak (RR: 0,69; 95% CI: 0,48–0,99). A teljes kiőrlésű gabonatermékek fogyasztása a cardiovascularis betegségek csökkenését segítette elő (RR: 0,79; 95% CI: 0,73–0,85), de a stroke-ét nem. Egy japán populációban a tejtermékek fogyasztásával bejuttatott több kalcium kisebb stroke-mortalitást eredményezett. Viszont egy további vizsgálatban a férfiaknál nem volt összefüggés a teljes zsír- vagy koleszterinbevitel és a stroke kockázata között.

Egy nőknél végzett randomizált, kontrollált vizsgálatban, a vascularis diétájú táplálkozás nem csökkentette a coronariaeseményeket és a stroke incidenciáját, annak ellenére, hogy 8,2%-kal csökkent a zsírbevitel, és megnövekedett a zöldség, a gyümölcs, valamint a teljes kiőrlésű gabona fogyasztása.

Vitaminok

A kevés D-vitamin-bevitel növelte a stroke-kockázatot, de a kalcium és D-vitamin együttes pótlása nem csökkentette a stroke-kockázatot. A tokoferol és béta-karotin szupplementációja nem csökkenti a stroke-rizikót, sőt, egy E-vitamin-kiegészítéses vizsgálatok feldolgozó metaanalízis azt találta, hogy magas dózisokban (≥400 NE/nap) növelheti a mortalitást.

A magas homocisztein értékek növelik a stroke-rizikót (OR: 1,19; 95% CI: 1,05–1,31). Amióta az amerikai Food and Drug Administration jóváhagyta a gabonatermékek folsavval történő dúsítását, csökkent a stroke-mortalitás, nem úgy, mint a dúsítást nem alkalmazó országokban. Egy metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy a folsav-szupplementáció csökkentheti a stroke-kockázatot (RR: 0,82; 95% CI: 0,68–1,00).

Postmenopausalis ösztrogénpótló kezelés

A stroke kockázata nőknél hirtelen megemelkedik menopauzában. Viszont a Nurses' Health Studyban (egy 16 évig tartó utánkövetéses vizsgálat), melyben 59 337 postmenopausában lévő nő vett részt, csak gyenge összefüggés volt a stroke és az ösztrogénpótlás között. A HERS II vizsgálat alapján az egészséges nőknél végzett hormonpótlás az ischaemiás stroke rizikóját emeli.

Egy szisztematikus Cochrane-összefoglaló a hormonpótló kezelteknél emelkedettebb ischaemiás stroke-incidenciát talált (RR 1,44; 95% CI 1,10–1,89). Egy randomizált, kontrollált vizsgálat, a Women's Health Initiative másodlagos analízise szerint a stroke kockázata csak a hosszú távú hormonpótló kezelés esetén növekszik (>5 év; RR: 1,32; 95% CI: 1,12–1,56).

Ajánlások

A vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell; a magas vérnyomás csökkentése ajánlott életmód-változtatással és egyénre szabott gyógyszeres terápiával (I., A) a 120/80 Hgmm-es célvérnyomás eléréséig (IV., GCP);

Antihipertenzív gyógyszeres kezelés alkalmazása szükséges azon prehipertenzív (120–130/80–90 Hgmm) betegekben, akiknek congestív szívelégtelensége, myocardialis infarktusa, diabetes mellitusa vagy krónikus veseelégtelensége is van (I., A);

A vércukorszintet rendszeresen ellenőrizni kell; a diabetes mellitus életmódváltoztatással és egyénre szabott gyógyszeres terápiával történő kezelése szükséges (IV., C); (Magyar Diabetes Társaság irányelvei szerint);

Diabéteszeseknél a magas vérnyomást agresszíven kell kezelni (I., A), a cél a 130/80 Hgmm alatti érték elérése (IV., C); ahol lehetséges, a kezelés tartalmazzon egy angiotenzinkonvertáló enzim inhibitor vagy angiotenzinreceptor-antagonistát (I., A);

A szérum koleszterinszintjét rendszeresen ellenőrizni kell; a magas LDL-C (3,9 mmol/l felett) kezelése életmód-változtatással (IV., C) és sztatínok alkalmazásával ajánlott (I., A);

Primer prevencióban javasolt az összkoleszterin 5 mmol/l, az LDL-C 3 mmol/l és a trigliceridszint 2 mmol/l alatti tartása. Tünetmentes nagykockázatú egyéneknél indokolt az összkoleszterin 4,5 mmol/l és az LDL-C 2,5 mmol/l alá szorítása (Magyar Prevenció és Terápiás Konszenzus Konferencia);

Ajánlott dohányzásról való leszokás (III., B);

Ajánlott túlzott alkoholfogyasztásról való leszokás (III., B);

Rendszeres fizikai aktivitás szükséges (III., B);

Az alacsony só-, alacsony telítettsírsav-, magas zöldség- és gyümölcsstartalmú, rostokban gazdag diéta fogyasztása ajánlott (III., B);

A magas testtömegindexszel rendelkezők testsúlycsökkentő diétája ajánlott (III., B);

Antioxidáns vitaminkiegészítők fogyasztása nem ajánlott (I., A);

Hormonszubsztitúciós terápia nem ajánlott az akut stroke primer prevenciójában (I., A).

Antitrombotikus terápia

Alacsony rizikójú betegek

Hat nagy randomizált vizsgálat (47 293 aspirinnel kezelt, 45 580 kontroll) elemezte az aspirin kedvező hatásait a cardiovascularis események primer prevenciójában mindkét nemnél, az átlagéletkor 64,4 év volt. Az aspirin csökkentette a coronariaesemények és a cardiovascularis események rátáját, de a stroke-ét, a cardiovascularis halálózását és az összhálózását nem.

Nők esetében az aspirin csökkentette a stroke (OR: 0,83; 95% CI: 0,70–0,97) és azon belül az ischaemiás stroke rizikóját (OR: 0,76; 95% CI: 0,63–0,93). Egy másik vizsgálatban 39 876 egészséges, 45 év feletti nőnél az aspirin csökkentette a stroke (RR: 0,83; 95% CI: 0,69–0,99) és az ischaemiás stroke rizikóját (RR: 0,76; 95% CI: 0,63–0,93), és növelte (nem szignifikánsan) a vérzéses stroke kockázatát 10 év alatt. Nem csökkentette viszont a fatális és nem fatális myocardialis infarktusok rizikóját, illetve a cardiovascularis halálózást.

Jelenleg nincs adat arról, hogy az alacsony rizikójú csoportban más thrombocytaaggregáció-gátló szer hatásos lenne a primer prevencióban.

Vascularis rizikófaktorral rendelkező betegek

Korábbi cardiovascularis betegséggel nem rendelkező, hipertóniás betegeken végzett, antitrombotikus szereket placebóval összehasonlító randomizált vizsgálatok szisztematikus összefoglalója rámutatott, hogy az ilyen betegeknél az aszpirin nem csökkentette a stroke-ot, illetve az összes cardiovascularis esemény bekövetkeztét. A CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) vizsgálatban az aszpirin és clopidogrel kombinációja kevésbé volt hatékony, mint az önmagában szedett aszpirin a betegek azon alcsoportjában, akiknél több vascularis rizikófaktor volt jelen ischaemiás esemény nélkül.

Nagyartéria-atheroma

Az atheroscleroticus artériabetegségben (cervicalis, coronaria, perifériás) szenvedőknek nagyobb a kockázata a myocardialis infarktusra, a stroke-ra és a cardiovascularis halálra. Az aszpirin csökkenti a myocardialis infarktus rizikóját aszimptomatikus arteria carotis stenosisban, és a stroke kialakulását arteria carotis műtétet követően.

Pitvarfibrilláció

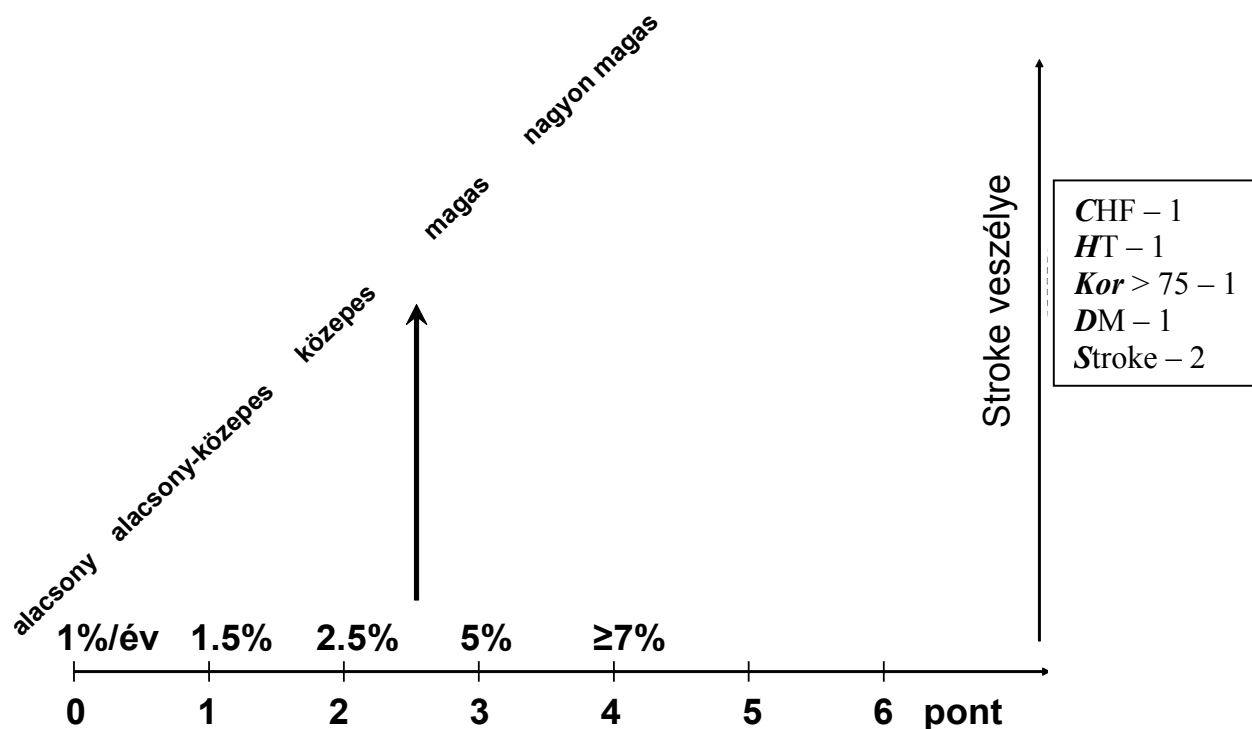
A PF a stroke erős, független rizikófaktor. Nem valvularis PF-betegeket vizsgáló, legalább 3 hónapos követési idővel dolgozó, randomizált vizsgálatok metaanalízise azt mutatta, hogy a thrombocytaaggregáció-gátló szerek csökkentik a stroke kialakulását (RR: 0,78; 95% CI: 0,65–0,94). A warfarin (cél INR: 2,0–3,0) szignifikánsan hatékonyabb a stroke-rizikó csökkentésében, mint az aszpirin (RR: 0,36; 95% CI: 0,26–51). Mivel a PF-betegeknél a stroke-rizikó széles határok között változik, a kockázatmegítélésnek kell meghatároznia, hogy egy adott beteg orális antikoagulánst vagy aszpirint kapjon.

Az orális antikoagulálás hatékonyabb az olyan pitvarfibrilláló betegeknél, akiknek legalább egy rizikófaktor van, pl. korábbi szisztémás embolisatio az anamnézisben, 75 év feletti életkor, magas vérnyomás vagy rossz balkamra-funkció. A fenti metaanalízisben a nagy extracranialis vérzések számának abszolút növekedése kisebb volt, mint a stroke kialakulásának abszolút redukciója.

A WASPO (Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) és BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) vizsgálatok azt mutatták, hogy a warfarin használata biztonságos és effektív az idősebb populációban is. Az ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) vizsgálat azt találta, hogy az aszpirin és clopidogrel kombinációja kevésbé volt hatékony, mint a warfarin, viszont hasonló volt a vérzéses szövődmények aránya.

Pitvarfibrilláció fennállásától függetlenül a műbillentyűvel rendelkező betegek hosszú távú antikoaguláns kezelést kell hogy kapjanak, a műbillentyű típusától függő INR-értékkel: a biológiai műbillentyű esetén az INR 2,0–3,0, mechanikusnál INR 3,0–4,0.

A CHADS2 skála alkalmazása segítséget nyújt azokban az esetekben, amikor az antikoaguláns kezelést mérlegeljük.



1. ábra. A CHADS2-skála pitvarfibrilláló betegek stroke-veszélyének mérésére

CHF: pangásos szívelégtelenség, HT: magas vérnyomás, Életkor >75 felett.

DM: diabetes mellitus 1 pontot, lezajlott stroke 2 pontot jelent. A nyíl azt jelzi, hogy 2 pont felett a beteg antikoagulálandó. A % az éves stroke-veszélyt jelenti.

Ajánlások

Habár a hatás csekély, kis dózisu aszpirin szedése ajánlható a 45 éves vagy annál idősebb olyan nőknek, akik nem rendelkeznek intracerebrális vérzésre hajlamosító kockázattal, és akiknek nincs gastrointestinalis intoleranciájuk (I., A);

A kis dózisu aszpirin szedése férfiak esetében is megfontolandó a myocardialis infarktus primer prevenciójára, habár az ischaemiás stroke kockázatát nem csökkenti (I., A);

Az aszpirinen kívül más thrombocytagátló szer szedése nem ajánlott a stroke primer prevenciójára (IV., GCP);

A 65 év alatti, nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedőknek ajánlott az aszpirin szedése, amennyiben nincs más vascularis rizikófaktoruk (I., A);

A 65–75 éves korosztályban, a vascularis rizikófaktorral nem rendelkező, nem valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegeknek az aszpirin vagy orális antikoaguláns (INR 2,0–3,0) szedése ajánlott, amennyiben nincsen kontraindikáció (I., A);

A 75 év feletti nem valvularis pitvarfibrillációban szenvedőknek, illetve azoknak, akik fiatalabbak, de vascularis rizikófaktoruk van, mint pl. hipertenzió, balkamra-diszfunkció vagy diabetes mellitus, orális antikoagulánsok szedése ajánlott (INR 2,0–3,0), amennyiben nincs kontraindikáció (I., A);

Azon pitvarfibrilláló betegeknek, akik nem kaphatnak orális antikoagulánst, aszpirin szedése ajánlott (I., A);

A mechanikus műbillentyűvel rendelkező pitvarfibrillálóknak hosszú távú antikoaguláció szükséges a billentyű típusától függő cél INR-értékkel, ami nem lehet kevesebb mint 2–3 (II., B);

Kis dózisu aszpirin szedése ajánlott az aszimptomás arteria carotis interna stenosisal (>50 %) rendelkező betegek számára a vascularis rizikójuk csökkentése érdekében (II., B).

Az alábbi pontozó ABCD2 skála segít a TIA-t követő stroke veszély (2-3. ábra) becslésére.

Kor	1	≥60 év
RR	1	sziszt. >140 v. diaszt. ≥90
Klinikum	2	egyoldali gyengeség
	1	beszédzavar, de paresis Ø
Tartam	2	>60 perc
	1	10–59 perc
	0	<10 perc
Diabétesz	1	

2. ábra. ABCD2-skála pontjai és a stroke veszély.

ABCD2 eredmény	2 nap	7 nap	90 nap
0–3 (alacsony veszély)	1,0 %	1,2 %	3,1 %
4–5 (mérsékelt veszély)	4,2 %	5,9 %	9,8 %
6–7 (nagy veszély)	8,1 %	11,7 %	17,8 %

3. ábra. Az első két, hét és kilencven napon belül kialakuló stroke valószínűsége az ABCD2-skála eredményének függvényében.

II. Diagnózis

2.1. Diagnosztikai algoritmusok

2.1.1. Heteroanamnézis, anamnézis

Az anamnézis felvételekor, a beteg első belgyógyászati és neurológiai vizsgálatakor megválaszolandó kérdések:

Diagnosztikai kérdések:

- A tüneteket stroke okozza-e?
- A stroke melyik formájával állhatunk szemben?
- Alkalmas-e a beteg thrombolysisre?
- Van-e életet fenyegető társuló betegség?
- Hová lokalizálható a károsodás?
- Milyen körülmények között alakult ki a stroke?
- Milyen a klinikai kép lefolyása (átmeneti, akut, progresszív stb.)?
- Milyen etiológiai tényezők állhatnak a háttérben?

Korábbi betegségekre vonatkozó adatok:

- a stroke-állapothoz vezető, illetve a belszervi és a neurológiai szövődmények szempontjából milyen kockázati tényezők állnak fenn, ezek kezelésének módja;
- a korábban is meglévő betegségek aktuális állapotának tisztázása; szedett gyógyszerek (Syncumar, Warfarin?).

2.1.2. Intravénás thrombolysis előtt végzendő anamnéziszfelvétel

A prehospitális ellátásban a diagnosztika célja annak eldöntése, hogy

- a beteg tüneteit feltehetőleg stroke okozta-e?
- a betegnél feltehetőleg elvégezhető-e az iv. thrombolysis?
- a tüneteket követő 3-4,5 belül iv. thrombolysist is végző stroke-központba szállítható-e a beteg?

A 2. kérdés az alábbi prehospitális ellenőrző lista segítségével bírálható el:

KRITÉRIUM	ALKALMAS?
Stroke okozza a beteg tüneteit?	igen
A tünetek kezdetétől számítva az aktuális időablakon belül beszállítható a thrombolysis helyszínére?	igen
Van-e tudatzavar?	nincs
Csak igen enyhe neurológiai tünetei vannak.	nem
Csak izolált érzészavar áll fenn.	nem
Csak egy végtagra kiterjedő ataxia alakult ki.	nem
3 hónapon belül stroke-ja volt.	nem
3 hónapon belül koponyasérülés volt.	nem
Korábban intracerebrális vérzés volt.	nem
Jelentősebb műtét volt 14 napon belül.	nem
Gastrointestinalis vagy húgyúti vérzés volt 21 napon belül.	nem
Myocardialis infarktus volt az előző 3 hónapban.	nem
Nem komprimálható helyen artériapunkció történt a megelőző 3 napban.	nem
A vizsgálat során aktív vérzés észlelhető.	nem
Trauma (törés) észlelhető a vizsgálat során.	nem

Megjegyzések

Amennyiben az ischaemiás stroke kialakulásakor lezajlott epilepsziás rohamot követően a reziduális tünetek nem postictalis jelenségek, hanem a stroke következményei, a thrombolysis nem ellenjavallt.

Az iv. thrombolysis kizárási kritériumai között a vérnyomás és a vércukorszint a thrombolysis megkezdése esetére van definiálva, ezért nem szerepel a prehospitális ellenőrző listában, mivel az alkalmas/nem alkalmas döntést prehospitálisan nem befolyásolja. Hasonlóképp, mivel az antikoaguláns kezelés is INR-, illetve APTI-függően befolyásolja az elbírálást, ezt a kórházi kizárási kritériumok között kell szerepeltetni.

A stroke súlyosságának megítélése, valamint az állapotkövetés szempontjából fontos a nemzetközileg értékelt és elfogadott neurológiai skálák használata. Magyarországon az európai ajánláshoz hasonlóan javasoljuk a NIH Stroke Skálát, a tudatállapot megítélésére pedig a Glasgow Coma Skála (GCS) használatát.

2.2. Fizikális vizsgálat

A fizikális vizsgálat első lépése az inspekción (arcszín, verejtékezés, sérülési nyomok, arcaszimmetria, végtagmozgások).

Az akut stroke-beteg különböző súlyosságú tudatzavarban szenvedhet. A napi gyakorlatban elegendő annak eldöntése, hogy a beteg somnolens, soporosus, vagy kómában van-e. Perceken-órákon belül kialakuló tudatzavart általában nagy kiterjedésű féltelkei károsodás, kamrába törő állományvérzés, vagy agytörzsi lézió (vérzés vagy ischaemia) okoz.

Részletes fizikai vizsgálat (célszerű cranio-caudalis irányba haladni):

- tarkókötöttség megítélése (subarachnoideális vérzésre utalhat);
- látótér (kevésbé kooperáló, de éber betegnél az oculopalpebralis reflex segítségével vizsgálható), anisocoria, a szemgolyók pozíciójának, mozgásának megítélése;
- a szemfenék vizsgálata [eszméletlen betegnél a babafej tünet (a fej gyors spontán elfordításakor észlelt bulbusmozgás értékelése) vagy az oculovestibularis reflex (ugyanezen reakció megítélése a fülnyílásokba fecskendezett hideg vízre) vizsgálata];
- az arcaszimmetria vizsgálata;
- a nyelv, a garat és a lágyszájpad-reflex vizsgálata;
- hallgatózás a carotisok felett;
- az izomerő (paresis súlyossága, eloszlása) vizsgálata, a végtagok pozíciójának értékelése (az alsó végtag „cadaverállása” segít a paretikus oldal diagnosztizálásban, de combnyaktörésre is utalhat); lehetőség szerint a betegeket ülve és állva-járva is vizsgáljuk meg;

- izomtónus (az akut szakban általában petyhüdt tónust látunk, a spaszticitás később jelenik meg);
- érzészavar vizsgálata;
- saját- és kóros reflexek vizsgálata;
- éber betegnél végtagkoordináció vizsgálata;
- a beszédzavar megítélése (aphasia, dysarthria);
- a neglectszindróma megítélése;
- a pszichés státus értékelése (orientáció, zavartság, szorongás);
- a tudat értékelése.

A stroke súlyosságának és a beteg funkcionális állapotának megítélésre hasznos a National Institute and Health (NIH) Stroke Skála és a Barthel index felvétele.

A kórházi diagnosztikai folyamat:

- részletes neurológiai vizsgálat (+NIH Stroke Skála felvétele);
- vérvétel, laboratóriumi vizsgálatok;
- CT [a vérzés (ideértve a subarachnoideális vérzést is), illetve az intracranialis térfoglalás kizárására];
- az intravénás thrombolysis indikációjának felállítása az indikációs kör és a kizárási kritériumok alapján.

2.3. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

2.3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

Laboratóriumi paraméterek: vércukorszint (ágy melletti) meghatározása, nátrium-, kálium-, urea-, kreatininszint, teljes vérkép (thrombocytaszám!), prothrombinidő (INR), aktivált parciális thromboplastinidő (APTI), fibrinogénkoncentráció meghatározása.

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:

antikoagulánsok, trombocytáaggregáció-gátlók, vérnyomáscsökkentő szerek, szénhidrátház tartást befolyásoló szerek.

Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:

diabetes mellitus, krónikus máj- és vesebetegség, felszívódási zavarok, miokardiális infarktus, gastrointestinalis vagy húgyúti vérzés, trauma, műtét.

2.3.2. Képalkotó vizsgálatok

2.3.2.1. Koponya-CT-vizsgálat

Akut stroke esetén a legfontosabb annak eldöntése, hogy vérzés vagy ischaemia okozza-e a tüneteket. Stroke esetén sürgősségi CT-vizsgálat indokolt, annak ellenére, hogy friss iszkeimiában eredménye negatív lehet, viszont vérzéseknél azonnal ábrázolja az agyszövetbe jutott vért.

Az agyi ischaemia CT-morfológiája

Bevezető stádium (a tünetek kialakulásától 24-48 óráig tart). Gyakran korai jelek (hyperdenz media jel, a szürke- és fehérállomány denzitáskülönbségének eltűnése, diszkrét térszűkület) észlelhetők a gyors, nagy felbontású készülékeken.

Fejlődési stádium (akut szakot követően 1–3 hét). Jellemző a jóval kifejezettebb hypodensitas, a térszűkítő hatás (maximuma az első hét vége felé észlelhető), kontraszthalmazás.

Végstádium (stroke kialakulása után 3–6. hét). A térszűkítés, kontraszthalmazás megszűnik, a károsodott agyszövet helyén definitív, liquordenzitású hypodensitas marad vissza. A korszerű, multislice spirál CT-k az igen gyors vizsgálati lehetőség mellett a CT-angiográfiás vizsgálatot és a vérátáramlási adatok meghatározását is lehetővé teszik.

A koponya CT alkalmazásának javallatai stroke-ban

Minden akut stroke-ban a lehető legrövidebb időn belül natív CT-t kell készíteni annak megállapítására, hogy vérzéses vagy ischaemiás stroke-ról van-e szó. Az extra- és intracranialis erek leképezésére CTA végzése is javasolt, különösen, ha az adott centrumban nagyérelzáródás esetén intra-arterialis thrombolysis vagy mechanikus thrombectomy végzése lehetséges és a stroke kezdetétől eltelt idő >3 óra. CTP vizsgálattal hasznos ismeretekhez juthatunk, információt kaphatunk a keringési zavar kiterjedéséről, kiszűrhetők azok a betegek, akiket nem kell thrombolysálni. A kiegészítő vizsgálatokat minél hamarabb, lehetőleg a natív CT-t követően azonnal el kell végezni, mert ezek a thrombolysis elkezdését nem hátráltathatják. A penumbra vizsgálatára a MRI-DWI-PWI és a CT-CTA-CTP egyaránt szóba jön.

Megjegyzés: távlatilag az akut stroke MR protokoll az ultragyors mérési technikákkal 1-2 perc alatt elvégezhető lesz és széles körű elterjedés esetén várhatóan a stroke irányelvekben a CT-vel szemben előtérbe kerülhet. Ha bizonytalan a stroke kezdete, az MR technikák segíthetnek a lízis indikációjának felállításában vagy elvetésében. Jelenleg a thrombolysis szempontjából az akut intracerebrális és subarachnoidális vérzés gyors kizárására a koponya CT áll széles körben rendelkezésre és elsősorban ennek elvégzése elől kell minden szervezési és egyéb akadályt elhárítani a helyi betegutak szervezésekor. Ebben a fejezetben is hangsúlyozzuk annak fontosságát, hogy egy adott kórházon belül írásban kell egyeztetni a diagnosztikában/kezelésben részt vevő valamennyi szereplővel a stroke betegutát.

Ischaemiás infarktus során, ha a natív CT-lelet nem egyértelmű (tumor?, gyulladás?) MRI, vagy kontrasztanyag CT jön szóba. Ha a biztosan ischaemiás stroke-ban szenvedő beteg tünetei progrediálnak, az ischaemiás laesio vérzéses transzformációjára, vagy malignus media oedemára lehet gondolni és CT-t kell végezni annak eldöntésére, hogy szükséges-e a terápia módosítása (pl. antitrombotikus kezelés leállítása, craniectomia mérlegelése).

Vérzéses stroke esetében, amennyiben típusos lokalizációjú intracerebrális vérzést találunk, kontrasztanyag ismétlés nem szükséges. Azt, hogy a beteget stroke-osztályon vagy idegsebészeti osztályon kezelik-e tovább, a beteg állapotán, az adott vérzés műtethetőségén alapuló neurológus/idegsebész konzilium dönti el. Ha a klinikai tünetek, képalkotók együttes elemzése alapján esetleg idegsebészeti beavatkozás várható, célszerű ilyen osztályon megfigyelni a beteget.

Atípusos intracerebrális, atípusos extra-intracerebrális vérzés: differenciáldiagnosztikai szempontból CTA/MRA segítheti a diagnosztikát.

Subarachnoideális vérzés: az első vizsgálat a koponya CT, amely vérzés kimutatására alkalmas. A natív CT az esetek 2-5%-ában negatív lehet, az akut szakban a CT szenzitivitása 92%. Bizonyos esetekben a CT-vizsgálat alapján következtetni lehet a vérzés lokalizációjára, de ebben a vérzés időpontjától is függő bizonytalanságok vannak. Subarachnoideális vérzésre jellemző anamnesis (jelentősebb fizikai megerőltetés, székelés, coitus) és tünetek esetén, ha a koponya CT nem utal SAV-ra, lumbálpunkció szükséges (kis volumenű vér esetleg nem látható a CT-n).

Komputer tomográfia angiográfia (CTA) az 5 mm-nél nagyobb aneurizmákat általában kimutatja, akut esetben a további teendők elbírálásához támpontot ad. A rupturált aneurizma kimutatására a „gold standard” a katéteres 4 ér angiographia (DSA).

Sinusthrombosis gyanúja esetén: CT-n vagy MRI-n kívül CTA vagy MRA végzendő.

Vascularis képalkotásra alkalmas a CTA és az MRA. A CTA előnye, hogy a fali elváltozások is megítélhetők. Hátránya a sugárterhelés és a kontrasztanyag alkalmazása.

Artériás érfal dissectio gyanúja esetén a CTA alkalmas lehet az elváltozás kimutatására.

2.3.2.2. Koponya-MR-vizsgálat

A rutin MRI-szekvenciák előnye a CT-vel szemben, hogy hamarabb és megbízhatóbban jelzik az iszkémiás károsodást (a diffúziós MRI 10-15 percen belül). Megjegyzendő, hogy a CTA és CTP munkaképek összevetése azonos időteljesítményű és pontosságú, valamint a CT lényegesen szélesebb körben hozzáférhető akut helyzetben, mint az MR. A korszerű diffúziós és perfúziós MRI-technikák eredményeit a rutin MRI-szekvenciák adataival összevetve jobban megismerhetjük az ischaemiás stroke patomechanizmusát és az agyszövet viabilitását.

Rutin MRI-szekvenciák

T1-súlyozott: az iszkémia által előidézett oedema jelszegény.

T2-súlyozott: az iszkémia és oedema jelfokozódást eredményez.

FLAIR-szekvencia: a T2-höz hasonló intenzitást ad, a liquor magas jelét szelektíven elnyomva.

Haemogradiens szekvencia: a friss vérzésekben is mindig jelenlévő deoxihemoglobin-tartalmat intenzív jelvesztés formájában ábrázolja.

MR-angiográfia

Több módszer ismeretes. Leggyakrabban a „Time of Flight” módszert alkalmazzák. Az így készült képeket a turbulens áramlás zavarja. Általános hátrány, hogy a szűkületet a módszer eltúlozza, időigényes, és csak a nagy véredényeket ábrázolja jól. A fáziskontraszt MRA szintén időigényes, sebességkódolással képes az áramlási irányok és a sebesség meghatározására. Kontrasztanyag alkalmazásával pontosabb anatómiai ábrázolásra nyílik lehetőség.

Különleges MR-vizsgálati módszerek

Diffúziós MR: iszkémiás stroke-ban az energiaigényes határfelületi folyamatok kiesnek, az ionpumpa károsodik, az intracelluláris protonok száma nő, citotoxikus oedema keletkezik. Az intracelluláris protonok motilitásgátlása miatt a diffúzió csökken, amely a primer diffúziós képeken jelfokozódáshoz vezet. A diffúzióváltozás igen hamar, akár percek múlva képes jelezni az iszkémiás agyterületet.

Perfúziós MR: kontrasztbólus kiváltotta jelváltozás segítségével a szöveti vérátáramlás jellemzői vizsgálhatók. Mérhető jellemzők a regionális vérvolumen (rCBV), a kontraszt tartózkodási ideje (Mean Transit Time, MTT), és a két adatból számított regionális átáramlási index (rCBFi), valamint a kontraszt érzékesének és csúcskoncentrációjának ideje (Time To Peak, TTP).

Mivel a diffúziós módszer jelzi a citotoxikus oedemát, nagysága többé-kevésbé megegyezik a definitív módon károsodott agyrészlettel (infarktusmag), ahol a sejtpusztulás elindult. A perfúziós módszer ugyanakkor képes a különböző mértékű, de nem feltétlenül sejtpusztulást okozó perfúziós zavar kiterjedésének ábrázolására. A két kóros eltérés különbsége („mismatch”) nagy valószínűséggel az iszkémiás penumbrának felel meg. Mint korábban említettük, a penumbra vizsgálatára az MRI-DWI-PWI mellett a CT-CTA-CTP egyaránt ajánlott.

DSA (digitális szubtrakciós angiográfia)

Két nem invazív vizsgálat (UH, CTA és MRA) együttes alkalmazása az esetek jelentős részében kiválthatja a DSA-t. Amennyiben a nem invazív módszerekkel (CTA, MRA) nem sikerül megfelelő pontosságú diagnózishoz jutni és a beteg anamnézise, klinikai állapota felveti a műtét lehetőségét, úgy aneurizma, aneurizmagyanú, AVM, illetve egyéb vascularis malformáció esetében DSA-t kell végezni. DSA segítségével és az intervencionális neuroradiológia tevékenységi körébe tartozó módszerekkel egy vascularis malformáció pontos diagnosztizálása az elváltozás részleges vagy teljes terápiás megoldásával is összeköthető.

2.3.2.3. Ultrahangvizsgálatok

Akut stroke esetén az alábbi, kiemelkedő diagnosztikus jelentőségű módszereket használhatjuk.

A nyaki verőerek ultrahangvizsgálata alkalmas:

- a véráramlás zavarainak detektálására,
- az érfal szerkezeti eltéréseinek megítélésére (IMT, plakkok morfológiája, lokalizációja, stenosis mértéke),
- az érfal traumás eltéréseinek (dissectio), az erek lefutási rendellenességeinek (kinking, coiling) megítélésére.

A vizsgálat indikációja:

- TIA és az iszkémiás stroke, valamint carotiszőrej vagy más lelet alapján felmerülő carotisszűkület gyanúja;
- nagy cerebrovaszkuláris veszélyeztetettséget jelentő kockázati tényezők halmozott fennállása;
- koronária- és obliteratív perifériás érbetegség rekonstrukciós műtétét vagy bypass műtétet megelőzően, az esetleges carotiselváltozás kimutatására;
- másodlagos prevencióban a hathavonta-évente ismételt vizsgálatok alkalmasak a carotiselváltozás követésére.

Periorbitalis erek Doppler-vizsgálata

Az a. ophthalmica ágaiban (a. supratrochlearis, a. supraorbitalis) egyszerű folyamatos hullámú szondával vizsgáljuk az áramlás irányát. Az interna-externa közötti kollaterális keringés normálisan a koponya belsejéből kifelé tart. Az externa kompressziójakor a normális áramlás intenzitása nő. Az a. carotis interna occlusiója vagy jelentős (>80%) stenosisa esetén az áramlás iránya megfordul. Az a. carotis externa ágainak kompressziójával kideríthető a kollaterális forrása.

Intracranialis áramlásmérés TCD-vel

Teljes körű stroke-átvizsgálás TCD alkalmazása nélkül nem lehetséges. A módszer képi információt nem ad, csak spektrum vehető fel. A sebesség értékein kívül méri a pulsatilitási és rezisztenciaindexet is. Alkalmas a thrombolysis eredményének követésére, az intracranialis erek szűkületének/elzáródásának megítélésére, fokozott intracranialis nyomás kimutatására (a transcranialis dopplervizsgálat paramétereinek változása alapján), valamint monitorozás révén emboliadetektálásra, az agyi erek autoregulációs reverz kapacitásának mérésére, subarachnoideális vérzést követő vasospasmus monitorozására. Portábilis és nem invazív jellege miatt alkalmazása kifejezetten javasolt iszkémiás stroke során, subarachnoidális vérzésben és növekvő intracranialis nyomás monitorizálására.

Indikációi: a thrombolysis eredményességének megítélése; intracranialis stenosis/occlusio; érmalformatio; intracranialis nyomásfokozódás; agyi erek autoregulációs reverz kapacitásának mérése; subarachnoidealis vérzést követő vasospasmus monitorozása; agyhalál megállapítása.

Transcranialis színkódolt duplex szonográfia (TCCD)

Az intracranialis erek és a parenchyma leképezését kombinálja. Lehetővé teszi, hogy a láthatóvá vált intracranialis erekből megfelelő szöghorrekcióval pontosabb sebességméréseket végezzünk.

2.3.2.4. Egyéb képalkotó vizsgálatok

Mellkasröntgen

Akut stroke miatti felvételtkor a rutin mellkas-röntgenvizsgálatnak viszonylag kicsi a jelentősége – egy felmérés szerint a betegek mintegy 4%-ánál változtatja meg a klinikai kezelés menetét. Akut kardiális vagy tüdőbetegség fennállásának gyanújakor a vizsgálat elengedhetetlen.

Echokardiográfia (transthoracalis, sze. transoesophagealis)

Minden stroke-beteg esetében ajánlott TTE, de a vizsgálat elvégzendő, ha az előzmények, illetve a vizsgálati leletek alapján kardiogén stroke lehetősége felmerül.

2.4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

12 elvezetési EKG (kötelező);

a vérnyomás, pulzus, testhőmérséklet monitorozása;

pulzoximetria az első két-három napban;

naponta, illetve szükséges gyakorisággal vérgáz-mérés;

szérumelektrolitok szintje/vesefunkciós vizsgálatok;

liquorvizsgálat (akut stroke diagnosztikájában akkor indokolt, ha a CT vérzést nem igazolt, de a klinikai tünetek SAV mellett szólnak).

Szükséges esetben:

a kardiális iszkémia markerei,

májfunkciós teszt,

toxikológiai vizsgálat,

véralkoholszint,

terhességi teszt,

EEG (ha epilepsziás működészavarra van gyanú),

speciális kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok a stroke típusától és etiológiájától függően (véralkoholszint, speciális antitestek, toxikológiai, genetikai vizsgálatok).

Ajánlások

Stroke és TIA esetén a beteg fizikális vizsgálata, a fiziológiai paraméterek korai ellenőrzése és rutin laboratóriumi vizsgálatok végzése szükséges (I., A);

Sürgős koponya CT (I., A) vagy alternatívaként MRI (II., A) végzendő minden TIA- vagy stroke-gyanús betegnek;

MRI végzése esetén DWI és T2*-súlyozott gradiens echoszekvenciák végzése is szükséges (II., A);

TIA, minor stroke vagy korai spontán gyógyulással járó stroke esetén az azonnali átvizsgálásnak magában kell foglalnia a vascularis képalkotást (UH, CTA vagy MRA) is (I., A);

12 elvezetési EKG készüljön minden akut stroke-os és TIA betegnek. Folyamatos EKG-monitorozás javasolt ischaemiás stroke és TIA esetén (I., A);

Az akut fázis után a stroke és TIA betegeknek 24 órás Holter EKG-monitorozás ajánlott, ha aritmiára van gyanú és a stroke-nak nincs más oka (I., A);

Echokardiográfia végzése szóba jön (III., B).

2.5. Differenciáldiagnosztika

Differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a TIA elkülönítése jelenthet problémát egyéb kórképektől.

Hirtelen kezdetű, átmeneti, agyi működészavarral járó állapotok:

hypoglykaemia,
arrhythmia (AV-blokk, sinoatrialis blokk, atrialis és ventricularis tachycardia),
pitvarfibrillatio, miokardiális infarktus,
a légutak obstrukciójából, mérgezésből származó hipoxia,
kardiogén vagy egyéb eredetű shock.

Nem ér eredetű, múltó vagy permanens agyi góctünetek:

fokális epilepsziás roham (Todd paresis),
agydaganatok, illetve azok bevérzése,
krónikus subduralis hematoma,
perifériás vestibularis lézió.

Ér eredetű múltó neurológiai góctünetek:

intracranialis érmalformációk,
szövődményes migrén.

Pszichiátriai megbetegedések:

pszichogén bénulás.

III. Kezelés

3.1. Általános kezelés

3.1.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Az elmúlt évtizedben a stroke-kal foglalkozó orvosok erőfeszítéseinek és a klinikai kutatásoknak köszönhetően igazolódott, hogy megfelelő feltételek esetén javulnak az akut stroke-ot elszenvedők gyógyulási esélyei, így csökkennek a betegre, családjára és a társadalomra háruló szociális és gazdasági terhek. A stroke-betegek halálozását 18%-kal, a tartós ellátásra szoruló betegek számát pedig mintegy 29%-kal csökkenti, ha speciális stroke-centrumokban látják el őket.

A stroke-centrumok személyi és tárgyi minimum követelményrendszere:

Stroke-centrumok személyi és tárgyi minimum-követelményrendszere (az aktuálisan hatályos minimumfeltételek szerint):

- intenzív vagy szubintenzív osztályos háttér (a mindenkor minimumfeltételeknek megfelelően);
- agyér-betegek ellátásában jártas neurológus (Magyarországon: többéves, neurológiai osztályon szerzett vascularis neurológiai tapasztalat, thrombolysis-tanfolyam elvégzése javasolt);
- 24 órán keresztül elérhető akut CT-vizsgálati lehetőség (lehetőleg angiográfiára alkalmas CT);
- nem invazív vérnyomás-, hőmérséklet-, oxigénszaturáció-, EKG-monitorozás;
- 24 órán keresztül elérhető laborvizsgálati lehetőség, haemostasislaboratórium;
- carotis duplex UH, szükség esetén betegágy melletti vizsgálati lehetőséggel;
- transcranialis Doppler-vizsgálat a betegágy melletti vizsgálati lehetőséggel;
- az intézetben szívultrahang végzésére alkalmas háttér;
- gyógytornász (szerződéssel);
- logopédus (szerződéssel);
- elérhető pszichológus;
- írásban kidolgozott helyi stroke-protokoll;
- cardiológiai, belgyógyászati, idegsebészeti, vascularis sebészeti, endovascularis konzultációk lehetősége.

3.1.2. Általános intézkedések

Mivel az akut betegek egy részét súlyos neurológiai deficit tüneteivel, illetve komoly társuló betegséggel viszik kórházba, az időben kezdett, szakszerű általános kezelés megelőzheti a súlyos késői szövődményeket. Magas színvonalú általános kezelés nélkül elképzelhetetlen a megfelelő színvonalú célzott terápia.

Az akut stroke-ban szenvedő beteg ellátásának alapját a vitális paraméterek és a beteg neurológiai állapotának folyamatos ellenőrzése képezi.

Ajánlások

Légútbiztosítás, a légzési funkciók fenntartása és az oxigenizáció monitorozása pulzoximetriával; intubáció és gépi lélegeztetés válhat szükségessé potenciálisan reverzibilis légzési elégtelenségben és súlyos tudatzavar esetén (GCS $\leq$ 8 és II. típusú légzési elégtelenség) (IV., GCP);

A perzisztáló súlyos neurológiai deficittel rendelkező beteg neurológiai státusának, pulzusának, vérnyomásának, hőmérsékletének és oxigénszaturációjának intermittáló monitorozása szükséges 72 órán keresztül (IV., GCP);

Oxigént kell adni, ha az oxigén szaturációja 95% alá esik (IV., GCP);

A folyadék- és ionháztartás rendszeres monitorozása szükséges a nyelészavarral küzdő vagy súlyos stroke-on átesett beteg esetében (IV., GCP);

Fiziológiás sóoldat (0,9%) ajánlott folyadékpótlás céljából az akut stroke első 24 órájában (IV., GCP);

A rutinszerű vérnyomáscsökkentés nem ajánlott akut stroke-ot követően (IV., GCP);

Az óvatos vérnyomáscsökkentés ajánlott az ismételt mérésekkel is megerősített, extrém magas értékeknél (>220/120 Hgmm) (IV., GCP);

A vérnyomáscsökkentés szükséges lehet súlyos szívelégtelenségben, aortadissectio és hipertenzív encephalopathia esetén (IV., GCP);

A hirtelen vérnyomáscsökkentés kerülendő (II., C);

Akut stroke esetén, a hypovolaemia következtében vagy a neurológiai deficithez kapcsolódóan kialakult alacsony vérnyomás volumen expanderekkel kezelendő (IV. GCP) (norepinefrin 0,1–2 mg/óra + dobutamin 5–50 mg/óra);

A vércukorértékek monitorozása szükséges (IV., GCP);

Ha a vércukor értéke > 10 mmol/l-nél magasabb, a vércukorértékek inzulinnal történő titrálása ajánlott (IV., GCP);

A súlyos hypoglykaemia (<2,8 mmol/l) esetén azonnal, bolusban adott intravénás 40%-os glükóz adásával, vagy 10–20%-os glükóz infúzióval kezelendő (IV., GCP);

Láz (testhőmérséklet >37,5 °C) esetén infekció keresése ajánlott (IV., GCP), és a kórokozó érzékenysége alapján indított, célzott antibiotikus kezelés szükséges;

Ajánlott a láz paracetammal vagy hűtéssel történő kezelése (III., C);

Az antibiotikum-profilaxis nem ajánlott immunkompetens betegek esetében (II., B);

Egyéb oldatok (például hyipotonás 0,45%-os NaCl vagy 5%-os glükóz) használata ellenjavallt.

3.1.3. Speciális ellátási teendők

A mélyvéna thrombosis és a pulmonalis embolia megelőzésére gondot kell fordítani. A prevenciójára kis dózisú antikoaguláns kezelés (LMWH), illetve rugalmas pólya indokolt.

A félrenyelés és az aspirációs pneumonia megelőzése fontos, szükség esetén nasogastricus szonda levezetése szükséges.

Intubáció, gépi lélegeztetés alkalmazandó manifeszt vagy fenyegető, potenciálisan reverzibilis centrális vagy perifériás légzési elégtelenség esetén.

3.1.4. Fizikai aktivitás

3.1.4.1. Ápolási tevékenység

Általános teendők:

fontos a beteg megfelelő elhelyezése: az ingerek a bénult oldal felől érzék;

motiváljuk a beteget a testmozgásra, a végtagok passzív átmozgatására a gyógytornász kezelési terve alapján;

fordítsunk figyelmet a beteg forgatására az ágyban (gyakori, nappal 3, éjszaka 4 óránként), a gyógytornásszal konzultálva és együttműködve;

dokumentáljuk az elvégzett feladatokat, a mért eredményeket és a beteg állapotának változását;

étkezéshez, egyéb mindennapos tevékenységekhez megfelelő elhelyezés;
az ágyban történő mozgások (oldalra fordulás, felülés, kiülés, felállás) tanítása;
a másodlagos problémák megelőzése, csökkentése (tüdőgyulladás, felfekvés, kontraktúra, trombózis, vállfájdalom);
a belgyógyászati állapot rendeződése után függőleges irányú mobilizálás;
korrekt mozgatás (tanítani kell) (gyógytornász + beteg + segítők);
a tónus befolyásolása;
a funkciók fejlesztése.

3.1.4.2. Akut állapot utáni szakasz ápolási, gyógytornászi teendői:

az akut szak lezajlása után az előbb felsoroltak folytatása;
a mozgásterjedelem fenntartása;
az izomerő megőrzése (törzsizmok is);
funkcionális fejlesztés;
mozgástanítás, a motoros kontroll fejlesztése, posturalis kontroll;
önállóság tanítása;
felkelés tanítása elesés esetén;
szövődmények, másodlagos problémák elkerülése;
a tónus befolyásolása;
járás tanítása, fejlesztés;
mindennapi aktivitás fejlesztése;
segédeszköz használatának tanítása, kiválasztása.

Gyógytornászok által alkalmazott néhány módszer:

Bobath-módszer: a tónus normalizálása (reflexgátló helyzetek), a gátlás és facilitálás együttesének eredményeként létrejött mozgássorok passzív-aktív gyakoroltatása;
PNF-módszer: proprioceptorok neuromusculáris stimulációja;
motoros újratanulás;

3.1.5. Diéta

Akut stroke-betegeknél az ideálist leginkább megközelítő, fizikai aktivitást lehetővé tevő izomtömeg elérése érdekében elegendő energia és tápanyag biztosítása speciális ételkészítési eljárások, alapanyag-választás, illetve tápszerek alkalmazásának segítségével.

Az előírt táplálásterápia alkalmazása, dokumentálása, folyamatos követése és szükség esetén módosítása, konzultálva a kezelőorvossal.

3.1.6. Betegoktatás

Teendők

A betegtájékoztató terjedjen ki a betegre és a családtagokra, hozzátartozókra is.
Életvezetési tanácsok, valamint a beteg minden napját segítő ápolási eszközök megismertetése.
Az együttműködési készség fenntartása.
Fel kell hívni a figyelmet az alapbetegséget kiváltó rizikótényezőkre, győzzük meg a beteget a mozgás fontosságáról, és vonjuk be a napi higiénés tevékenységekbe.
Nap mint nap kapja meg a szükséges érzelmi támogatást.
Hívjuk fel a figyelmet a kontrollvizsgálatok fontosságára.

Fizioterápiás betegoktatás

Kezelési lehetőségek, azok közötti különbség.
A szabadidős tevékenység, a fizikai aktivitás lehetőségei.
Mi várható a kezeléstől.
Az immobilizáció hatására kezelés nélkül milyen szövődmények kialakulása várható.

Az aktív részvétel fontosságáról.
A 24 órás kezelés jelentősége.
Életvezetési tanácsok.

3.2. Gyógyszeres kezelés

3.2.1. Az akut ischaemiás stroke specifikus kezelése

3.2.1.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Stroke-centrumok (minimumfeltételeiről az előzőekben volt szó)

Az akut ischaemiás stroke ellátása számos, Európában és az Amerikai Egyesült Államokban készült felmérésen alapuló nemzetközi ajánlás alapján – mind orvosszakmai, mind költséghatékonysági szempontból – a jól szervezett stroke-részlegeken a legeredményesebb. Különösen fontos, hogy a tünetek kezdetétől számított három órán belül a betegek ellátása a stroke-centrumokban történjen. A stroke-beteget ellátó centrumokon belül megkülönböztethetők a szisztémás thrombolysisre alkalmas, maximum egyórás mentőszállítással elérhető elsődleges központok, illetve 24 órás angiográfiás hozzáféréssel, idegsebészeti és neuro-intervenciók jártassággal rendelkező orvos háttérrel rendelkező másodlagos központok. Az előbbiekből egy-egy legfeljebb 4–500 000 főnyi populációt lát el, illetve 3–4 elsődleges központ továbbíthatja intrarteriális lízisre alkalmas betegeit, a subarachnoideális vérzetteket, illetve műtendő intracerebrális vérzéseket másodlagos központba, ha kell, helikopterszállítással.

A stabil cardiorespiratoricus állapotú és éber tudatú, a beválasztási, illetve kizárási kritériumok alapján potenciálisan lízis-kandidátus stroke-beteg esetében az lenne az optimális betegút, ha a mentés, mentési irányítási központ előzetes értesítése után, CT-be szállítaná a beteget (ott történne a neurológiai vizsgálat is), míg instabil állapot esetén ezt megelőzően az életfunkciók stabilizálása a kórház olyan osztályán indokolt, mely erre alkalmas. Az elsődleges központ esetében csupán a natív koponya CT folyamatos elérhetősége a követelmény, de lehetőség szerint elvégzendők a többletinformációt szolgáltatató további vizsgálatok is (pl. CTA, CTP), feltéve, hogy nem jelentenek lényeges idővesztést a lízis megkezdése szempontjából.

Az első szintű centrumnak (thrombolysisre akkreditált osztályok) rendelkeznie kell a képzett, speciális diagnosztikában és kezeléseken jártas személyzettel és megfelelő diagnosztikai háttérrel – ami magában foglalja a 24 órán át elérhető CT-t, az akut beavatkozások elvégzésére és monitorozásra alkalmas részleget, valamint a 24 órán át rendelkezésre álló, alapvető alvadási paramétereket mérni képes laboratóriumot. Az akut stroke-ellátást biztosító intézménynek biztosítania kell a nyaki duplex ultrahangvizsgálat és a transcranialis Doppler-vizsgálat (TCD) lehetőségét is. Az az intézmény, amelyben az első szintű stroke-centrum elhelyezkedik, rendelkezzen szívultrahang végzésére alkalmas háttérrel is. A második szintű stroke-központban (klinikák és néhány megyei ellátást végző kórházban, ahol a feltételek biztosítottak) követelmény a CT-angiográfia (esetleg CTP) és lehetőség szerint MR-angiográfia, illetve speciális MR-szekvenciák készítésére alkalmas MR-készülék és digitális szubtrakciós angiográfia (DSA) is.

Az akut stroke-ellátás megszervezésénél legfontosabb feladat az idővesztés minimalizálása. A beteget minél hamarabb a megfelelő intézménybe kell szállítani, minél gyorsabban el kell végezni a szükséges vizsgálatokat, ugyanis a hatás annál nagyobb, minél gyorsabban történik a beavatkozás: 1-1,5 órával a stroke kialakulását követően 2-3 beteg kezelésével előzünk meg 1 halált vagy egy tartósan kiszolgáltatott állapotot, háromórás időablak mellett 7; az ECASS klinikai vizsgálat adatai szerint pedig 3 és 4,5 óra között már 14 beteget kell kezelni ahhoz, hogy a kezelésnek betudhatóan elkerüljünk egy halált, vagy önellátásra képtelen állapotot.

A legfontosabb szervezési feladat tehát az akut ellátás során az idővesztés minimalizálása, ennek két szakasza van: a stroke kialakulásától a kórházba érkezésig terjedő időszak (ún. stroke-to-door idő), illetve a kórházba érkezéstől a kezelés megkezdéséig tartó időszak (ún. door-to-needle idő). Az első szakasz rövidítéséhez nagyon fontos a felvilágosító tevékenység: a beteg és környezete ismerje fel, hogy akut cerebrovasculáris betegségről van szó. Nagyon fontos, hogy ilyenkor a beteg vagy hozzátartozója ne várjon, hanem azonnal mentőt hívjon.

A kórházba érkezés és a kezelés megkezdése közötti időszak rövidítésére számos szervezési eljárás lehetséges, pl.

- a mentők előre értesítsék az osztályt a beteg érkezéséről;
- a beteget fogadó osztály értesítse a CT-t és a labort is arról, hogy sürgős vizsgálatokat igénylő beteg érkezése várható;
- a beteget a mentők közvetlenül a CT-be szállítsák;

a neurológiai vizsgálatra már a CT laborban sor kerüljön;
még a CT-vizsgálat előtt történjen meg a szükséges laborvizsgálatokra a vérvétel, a CT-ből a vérminták gyorsan kerüljenek a laborba.

3.2.1.2. Ajánlott gyógyszeres kezelés

3.2.1.2.1. Az akut ischaemiás stroke kezelése thrombolysissal és mechanikus rekanalizációval

3.2.1.2.1.1. Intravénás thrombolysis

1996 óta az FDA által elfogadott módszert a klinikai vizsgálatokhoz hasonló eredménnyel alkalmazzák számos országban, az akut iszkémiás stroke-betegek 2–7%-ánál. Ezzel szemben Magyarországon 2006-ban mindössze 195 és 2009-ben is csak 527 finanszírozott beavatkozás történt, évi 45-50 000 új stroke mellett. Minden erőfeszítést meg kell tenni az alkalmas betegek minél nagyobb hányadának kezelése érdekében. Akut iszkémiás stroke klinikai- és CT-diagnózisa esetén szisztémás thrombolysis az NINDS vizsgálat protokollján alapuló, azóta némileg módosított ajánlások szerinti protokollnak megfelelően végzendő. A beavatkozást megfelelő felkészültségű ápolószemélyzet és műszeres háttér birtokában, olyan osztályokon kell végezni, ahol biztosított a stroke-kezelésben jártas neurológus folyamatos jelenléte.

Az akut stroke ellátását vállaló kórháznak írásban egyeztetett betegutakkal és az egyes szereplők fekadatait pontosan rögzítő szakmai protokollal kell rendelkeznie. Elsősorban a közepesen súlyos ischaemiás stroke-ok (NIHSS<20) esetében és 75 éves kor alatt várható leginkább előnyös hatás a thrombolysis kezeléstől. Egyre szaporodnak azok a közlemények, amelyek a 80 év feletti, de jó biológiai állapotú betegeken alkalmazott thrombolysis kedvező hatásáról számolnak be. Súlyos stroke (NIHSS>20), illetve tudatzavar esetén, az rt-PA-kezeléstől függetlenül is, rossz a betegség prognózisa. Súlyos stroke és a koponya CT-n látható kiterjedt infarktus korai jelei esetén (a media területének több mint 1/3-a hypodens) a thrombolysis szövődményeinek kockázata magas.

Ajánlott, hogy a koponya CT-vel egy időben extra- és intracerebrális CT- vagy MR-angiográfia is készüljön, mivel az a. carotis interna elzáródásának iv. kezelése általában kevesebb sikerrel kecsegtet, az a. cerebri media, az arteria basilaris elzáródása esetén pedig eleve mérlegelendő az intraarteriális kezelés, ha ennek feltételei biztosítottak és a beteg állapota ezt lehetővé teszi, illetve nem vezet a kezelés megkezdésének számottevő késedelméhez.

Még egyszer felhívjuk a figyelmet arra, hogy a lízis előtt végzett speciális képalkotó eljárásokkal megbízhatóbb információt szerezhetünk az ischaemiás stroke altípusát illetően, de ezek alkalmazásakor is az idővesztés elkerülésére kell törekedni, mert az időablakon belül végzett rt-PA-val végzett intravénás lízis (0,9 mg/ttkg dózisban, max 90 mg) szignifikánsan csökkenti a tartósan ápolásra szoruló betegek számát, függetlenül az ischaemiás stroke altípusától! Megjegyzendő, hogy a vérrög feloldódása a lízis első órájában a leggyakoribb, a rekanalizáció követése (és a lízis felerősítése) lehetséges 2 MHz-es transcranialis Dopplerrel. Az utóbbi években sikertelen intravénás lízis intraarteriális lízis/mechanikus revascularisatio révén történő folytatásával is próbálkoznak, de ezek a beavatkozások nem nyugszanak megfelelő evidenciákon.

A kétirányú videokonferenciát biztosító készülékekkel létrejött telemedicina kivitelezhető, hatékony és megbízható módszer az rt-PA kezelésére, ahol a légi vagy földi szállítás nem időhatékony. A telemedicinás konzultáció segítségével a helyi kórházban rt-PA-val kezelt akut ischaemiás stroke-betegeknél a kezelés minősége, a komplikációk aránya, a rövid és hosszú távú kimenetel hasonló az egyetemi központokban kezeltékéhez.

3.2.1.2.1.2. Intraarteriális rekanalizáció

Az intravénás thrombolysis személyi és tárgyi feltételei mellett az intraarteriális rekanalizációhoz megfelelő angiográfiai készülék és műtő, radiológus/neuroradiológus, megfelelő neuro-intervenciós jártassággal rendelkező szakember, aneszteziológus és technikai személyzet szükséges. Az intraarteriális thrombolysisról a neurológus és a neuro-intervenciós jártassággal rendelkező szakember együttesen dönt.

A beavatkozás az arteria cerebri media főtörzsének elzáródása esetén, hatórás időablakkal hatékonyan alkalmazható, jelentősen javítva a kórfolyamat prognózisát (a beavatkozás megfelelő evidenciákon nyugszik). Noha 6 órán túl is végeztek kezeléseket (nemcsak a vertebrobasilaris, hanem a carotis területen is), de a prognózis, főleg az utóbbiakban, az időablak növekedésével egyre rosszabb lett. Az intraarteriális kezelés dózisa nincs pontosan meghatározva. Három-hat óra között infúziós pumpával 1 óra alatt beadva, a viszonylag kevés szövődménnyel járó, leggyakrabban alkalmazott dózis 20–30 mg rt-PA volt. Nagyobb dózis esetén a szövődmények (vérzés) arányának növekedésével kell számolni. (Le kell szögezni, hogy az intraarteriális thrombolysisre még nem létezik egységes protokoll, és ha a kritériumok szerint a vénás lízis elvégezhető, akkor az részesítendő előnyben, nem

az artériás lízis. Az európai vezérfonal megállapítása szerint „azon betegeknek, akiknek egyszerre arteria carotis interna (ICA) és artéria cerebri media (ACM) elzáródása van, kisebb az iv. trombolízis utáni gyógyulási esélyük, mint akiknek izolált ACM elzáródása van”. Ezekben a speciális esetekben mérlegelendő a mechanikus endovascularis beavatkozás, amennyiben a feltételek adottak.

Az arteria basilaris akut elzáródásának intraartériás thrombolysist több európai és magyarországi centrumban rendszeresen végzik (egyes közlemények 12 órán túl végzett beavatkozásokról is beszámolnak), de a beavatkozás hatékonyságára vonatkozóan nem végeztek multicentrikus, randomizált vizsgálatot. Mivel az arteria basilaris occlusio fatális kimenetelű, ha az arteria basilaris nem nyílik meg, magasabb dózisú rt-PA adása is mérlegelendő (maximum az iv. adható dózis), a vérzés kockázata a stroke kezdetétől eltelt idő és a dózis emelkedésével azonban növekszik.

3.2.1.2.1.3. Kombinált intraarteriális és intravénás thrombolysis

A hatékonyságának a megítélésére a közelmúltban indult randomizált vizsgálat (IMS3), mely a hagyományos intravénás rt-PA-kezelést hivatott összehasonlítani a kombinált intravénás és intraarteriális terápiával („bridging terápia”). Ebben az esetben a thrombolysist femoralis katéter felvezetése után intravénásan kezdik, ha nem javulnak a tünetek, intraarteriásan folytatják. Ezzel a kezelési móddal már Magyarországon is vannak próbálkozások.

3.2.1.2.1.4. Mechanikus rekanalizáció

A személyi és tárgyi feltételei hasonlóak az intra-arteriás thrombolysishoz.

Viszonylag kis esetszámú tanulmányokban tesztelték a mechanikus revascularisatio eszköztárát, de az adatok folyamatosan gyűlnek. Az Egyesült Államokban és az Európai Unióban több típus alkalmazását az FDA, illetve az európai hatóságok engedélyezték, az időablakot 8 órára bővítve az ischemiás stroke kialakulását követően. Számos eszköz engedélyezése folyamatban van. Ezek a szekunder központokban végzendő „rescue-revascularisatio” meghatározó eszköztárát képezik sikertelen intravénás lízist követően.

Az endovascularis eszközök alkalmazásával kapcsolatban külön részletes ajánlás készül az illetékes szakmai kollégiumok együttműködésével.

A thrombolysis javallatai

Akut ischaemiás stroke, a tünetek kezdetétől számított három órán belül megkezdhető szisztémás lízis;

Az akut CT-vizsgálattal kizárható a vérzés, illetve az egyéb kóreredet;

A CT-n nem láthatók az érintett a. cerebri media területe 1/3-ának nagyságát meghaladó korai infarktus jelek; a CT-n látható korai ischaemiás jelek pontos megítélésére az ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT) Score alkalmazása javasolt, amit a thrombolysis előtt és 24 óra múlva is ajánlott alkalmazni. Egyszerűsége miatt neurológus is végezheti;

Hangsúlyozzuk, hogy önmagában a korai ischemiás jelek megjelenése a CT-n NEM zárja ki a thrombolysist csak csökkenti a javulás valószínűségét.

Kizárási kritériumok

Gyorsan javuló neurológiai tünetek, amennyiben azok a döntés idejére lényegében megszűntek. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a közelmúltban megjelent megfigyelések szerint az időablakon belül javuló betegek egy része a következő 24 órában ismét rosszabbodni fog (ezért is fontos a megfigyelés és a neurológiai status folyamatos követése) és ekkor mérlegelendő az újabb vizsgálat és a lízis lehetősége;

Izolált, enyhe neurológiai tünetek (pl. érzészavar, egy végtagra kiterjedő ataxia); az afázia, hemianopsia nem enyhe deficit!

Antikoaguláns szedése önmagában nem zárja ki a lízist, csak akkor, ha az $INR \geq 1,7$;

Az ún. hiperdenz media-jel a CT-n nem zárja ki az iv. lízist, csak a javulás esélye kisebb;

Három hónapon belüli stroke vagy koponyasérülés;

Korábbi intracerebrális vérzés;

Ha nem stroke-ról, hanem Todd paresisről van szó. Ha a leletek stroke mellett szólnak (pl. angiographia vagy a CT eredménye) és az epilepszia csak járulékos tünet volt, az epilepsziás roham önmagában nem kontraindikáció;

Heparinkezelés 48 órán belül (kétszeresére megnyúlt APTI); ha azonban felfüggesztjük a heparinhatást protamin-szulfáttal/-kloráttal és az APTI értéke normalizálódik, a thrombolysis elvégezhető; ez a koronarográfiák során heparin adása mellett kialakult akut stroke esetén különösen fontos;

A thrombocytaszám $<100\,000/\text{mm}^3$;

Jelentősebb műtét 14 napon belül;

Jelentős gastrointestinalis vagy húgyúti vérzés 21 napon belül;

A vérnyomás $>185/110$ Hgmm és nem korrigálható a lízis kezdetére;

Ha a vércukorszint $\leq 2,8$ mmol/l, korrigálni kell;

Myocardialis infarktus az előző 3 hónapban;

Nem komprimálható helyen történt artériapunkció a megelőző hét napban;

A vizsgálat során észlelt aktív vérzés vagy megelőző akut trauma (törés).

Egyéb ellenjavallatok

A hatóanyaggal (rt-PA-val vagy bármely vivőanyaggal) szembeni ismert túlérzékenység;

Elhúzódó vagy traumás újraélesztés (>2 perc);

Szülés az előző 10 napban;

Súlyos májfunkciózavar, közöttük májelégtelenség, májsugor, aktív májgyulladás;

Húgyhólyag katéterezéskor kialakult húgyúti vérzés, ugyanis csillapíthatatlan vérzés alakulhat ki;

Nasogastricus szonda levezetésekor kifejezett vérzés alakulhat ki, ezért az első 24 órában ne alkalmazzuk;

Vérzés a szem ideghártyáján, pl. cukorbetegségben, vagy egyéb vérzéses szemészeti állapotok;

Bakteriális szívbelhártya-gyulladás, szívburokgyulladás;

Akut hasnyálmirigy-gyulladás;

Dokumentált vérző-fekélyes gyomor-bél rendszeri betegség az elmúlt három hónapban;

Artériatágulatok, arteriovenosus fejlődési rendellenességek;

Fokozott vérzésveszéllyel járó daganatok.

Ajánlások

Intravénás rt-PA (0,9 mg/ttkg, maximum 90 mg), a dózis első 10%-át bolusban beadva, a maradék pedig 60 perc alatt perfúzorban, az ischaemiás stroke-ot követő első 3 órán belül (I., A);

Az intravénás rt-PA alkalmazása hatékony lehet az akut ischaemiás stroke kezdete után 3–4,5 óra múlva is (I., A), (ECASS III).

Erre az időablakra jelenleg (2010. május) az rt-PA még nincs törzskönyvezve;

Ebben az időtartományban (3–4,5 óra) a 80 éves kor feletti, valamint diabetes mellitus és megelőző stroke kombinációjában szenvedő betegek, illetve per os antikoaguláns vagy heparin kezelés alatt álló betegek számára (alvadási paramétereiktől függetlenül) nem javasolt a lízis, mert ilyen betegeket nem válogattak az ECASS-III-ba;

Az intravénás rt-PA-kezelés egyes esetekben a 18 év alatti és 80 év feletti stroke-betegeknél is alkalmazható (3 órán belül) (III., C);

A multimodális képalkotás segíthet az erre alkalmas betegek szelekciójában, de nem kötelező a rutin klinikai gyakorlatban (III., C);

A 185/110 Hgmm-nél magasabb vérnyomást csökkenteni kell és a megadott érték alatt kell tartani a thrombolysis alatt és után (IV., GCP);

Az intravénás rt-PA azoknál a betegeknél is alkalmazható, akiknek a stroke tüneteinek kezdetén epilepsziás rohama zajlott, abban az esetben, ha a neurológiai deficit kialakulása egyértelműen az akut cerebrális ischaemiához köthető (IV., GCP);

Akut ACM-elzáródás esetén az intraarteriális rekanalizáció 6 órán belül elvégezhető (II., B);

Az a. basilaris elzáródása súlyos, életveszélyes állapot. Az európai ajánlás szerint: „Akut basilaris okklúzió esetén intraarteriális trombolízis végezhető (III, B). Arteria basilaris okklúzió esetén az intravénás trombolízis 3 órán túl is elfogadható alternatíva (III, B)”. Ugyancsak ezzel kapcsolatos ESO ajánlás a következő is: „szisztematikus analízis nem talált szignifikáns különbséget az intraarteriálisan és intravénásan trombolizált betegek prognózisa között basilaris elzáródás esetében”. Az arteria basilaris akut elzáródásának intraarteriális thrombolysisát több európai centrum rendszeresen végzi (egy-egy közlemények 6-12 óra múlva végzett beavatkozásokról is beszámolnak);

Az ischaemiás stroke-ot követő 48 órán belül aszpirint (160–325 mg telítő dózis) kell adni (I., A), ha thrombolysis nem történik;

Ha intravénás thrombolysist tervezünk, vagy végeztünk, aszpirint vagy egyéb antitrombotikus terápiát ne kapjon a beteg 24 óráig a lízist követően (IV., GCP).

Megjegyzések

Thrombolyticus kezelés ischaemiás stroke esetén az indikációk és kizárási kritériumok pontos betartásával végzendő, előzetes CT vagy MRI után. Az intravénás rt-PA-kezelés alkalmazásának legfontosabb előfeltétele a tünetkezdett időpontjának pontos ismerete. Ez pl. az alvásból ébredés esetén az utolsó éber, tünetmentes időpontnak felel meg.

A thrombolízist követő napon natív CT-vizsgálatot kell végezni vérzéses szövődmény kizárására. A kezelés hatékonyságának követésére a thrombolízis előtt és után (2 óra, 24 óra, 7. nap vagy az elbocsátás előtt) meg kell határozni a NIH-stroke-skála pontjait és a 3. havi kontrollnál a módosított Rankin-skálát is.

A három órán túl végzett szisztémás (iv.) rt-PA-kezelés jelenleg csak a gyógyszervizsgálatokra érvényes előírások követésével ajánlható. Az ECASS III. vizsgálat szerint a 3–4,5 óra között végzett thrombolysis hatékony az akut ischaemiás stroke kezelésére. Jelenleg (2010. május) Magyarországon az rt-PA intraarteriális és 3–4,5 óra közötti klinikai alkalmazása csak Egészségügyi Tudományos Tanács, regionális etikai bizottsági engedéllyel, vagy klinikai vizsgálat keretében és a beteg (vagy jogi képviselője/legközelebbi hozzátartozója) írásbeli beleegyezésével végezhető, mivel a szer törzskönyvezve csak a 3 órán belüli iv. használatra van. A három és 4,5 óra közötti időtartamra vonatkozó kizárási kritériumokat korábban tárgyaltuk.

A sztreptokináz intravénás adása magas vérzési kockázattal jár, nem ajánlott az ischaemiás stroke kezelésére (I. szintű evidencia). Ha a beteg a stroke időpontjában ASA-kezelésben részesült, ez nem akadály a thrombolysisnek. Bár az rt-PA-kezelés utáni első 24 óra alatt a heparin teljes dózisú alkalmazása kontraindikált, szoros kivételként említhetőek az előbbiekben érintett különleges klinikai szituációk (műbillentyűn mobilis növedék, életfontos artéria szignifikáns reziduális stenosisa), ahol a döntés egyedi mérlegelést kíván.

Az akut iszkémiás stroke thrombolysis kezelésére megfelelő egészségügyi ellátás szintje

IV. vagy Ia. lízis csak neurológus indikációja alapján történhet, aki véleményét írásban adja.

A beavatkozás lehetőleg stroke-osztályon, neurológiai osztályon vagy olyan intenzív osztályon történjen, ahol főállású alkalmazottként biztosított a nappali folyamatos neurológus szakorvosi jelenlét, illetve ha a lízis ügyeleti időszakban történik, akkor biztosított a folyamatos, stroke-ban jártas neurológus megszakítás nélküli jelenléte a lízis teljes időszakára és az azt követő legkevesebb három órára. A telefonos konzultáció vagy intermittáló neurológus-jelenlét nem fogadható el. Az intraarteriális thrombolysis/mechanikus embolectomia esetén a beavatkozás a neurológusnak a neuro-intervenciók jártassággal rendelkező szakorvossal közösen kialakított véleménye alapján történjen. A telemedicina keretében végzett neurológus-felügyelet csak akkor fogadható el, ha a neurológus a beteget folyamatos megfigyelésre és folyamatos hangkapcsolatra alkalmas nagyfeloldású kamerán követi, ezenkívül látja a lízis előtt készült CT-felvételeket, illetve az alapvető fiziológiai paramétereket is. A neurológus összefoglaló véleményét, javaslatait ebben az esetben faxon továbbítja.

A lízis előtt készült CT neurológus általi véleményezése (teleradiológia) nem tekinthető neurológiai konzíliumnak, és nem pótolja a személyes jelenlétet, vagy a folyamatos video- és hangkapcsolatot.

Személyi feltételek (A hatályos minimumfeltételeknek megfelelően)

Neurológus szakorvos folyamatos jelenléte a beteg megérkezésétől az iv. thrombolysis befejezését követő 3 óráig. Azt követően a protokollban megszabott módon, intermittáló neurológiai kontroll.

Akut stroke-ban vérrögzítő kezelést csak neurológus indikálhat.

Intenzív terápiás szakorvos elérhetősége az intézményen belül.

Intenzív terápiás szakápoló/szakápoló ápolási asszisztens közül egy folyamatos jelenléte az iv. thrombolysis során, majd azt követően.

Intraarteriális rekanalizáció esetén neurointervenciók jártassággal rendelkező szakorvos és szakszemélyzet.

Érsebész, idegsebész, kardiológus, belgyógyász konzílium lehetősége.

Folyamatos képzés

Résztétel egyetem által akkreditált akkreditált thrombolysis-tanfolyamon;

Az iv. thrombolysis végzése a Magyar Stroke Társaság által lefektetett szakmai protokoll szerint.

A thrombolízisben részt vevő orvosok, szakápolók 2 havonkénti tréningje az osztályon.

A helyi specialitások figyelembevételével azt kell elérni, hogy a thrombolysisre alkalmas stroke-beteg szelektálására már a szállítómentő személyzete képes legyen.

A stroke centrum rendelkezzen évente frissített írásos stroke-protokollal (az akut terápiától a rehabilitációig), egyeztetett és írásban rögzített betegutakkal képes legyen koordinált, multidiszciplináris ellátást biztosítani az adott szakterületen jártas orvosok, szakápolók és rehabilitációs szakemberek révén (I. szintű evidencia).

Képzési modulok

mentőtisztek / oxyológusok számára (Cincinnati skála és a NIH Stroke Skála használata),

diszpécserek számára (Cincinnati skála),

neuroológusok számára (Cincinnati, NIHSS, Skandináv Stroke Skála, Barthel-index, Rankin-skála).

Tárgyi feltételek

24 órán keresztül elérhető CT;

24 órán keresztül elérhető, hemostasis vizsgálatokra is alkalmas laboratórium;

nyaki UH, TCD elérhetősége;

intraarteriális rekanalizáció esetén neurointervenció-angiográfiás műtő.

Ajánlások

Az első ellátóknak a stroke tüneteit egyszerű vizsgálatokkal fel kell tudni ismerni [pl. Cincinnati teszt, (IV., GCP)];

A stroke tüneteinek jelentkezésekor a mentők azonnali értesítése és sürgősségi mentő szállítás kérése indokolt (II., B); a betegellátás szempontjából az a legkedvezőbb, ha a mentő a beteg vagy hozzátartozója kérésére is azonnal kivonul a stroke-beteghez, előzetes háziorvosi vizsgálat nélkül is;

Stroke-ra gyanús és főleg a potenciális lízis-jelölt beteget késlekedés nélkül a legközelebbi olyan kórházba kell szállítani, ahol lízis terápiát is tudnak biztosítani (III., B);

Szállítási elsőbbség indokolt és a fogadó kórház előzetes értesítése megszervezendő (III., B);

Helikopteres szállítás megszervezendő távoli településeken az egyenlő ellátás esélyének javítása céljából (III., C);

A tranziens ischaemiás attack (TIA) esetén a betegeket olyan kórházba kell szállítani, amely rendelkezik stroke-osztállyal, ahol a beteg szakvizsgálata megtörténhet és a szükséges kezelés megkezdhető (III., B);

A befogadó kórháznak meg kell szerveznie az elsőbbséget a laboratóriumi, képalkotó vizsgálatoknál, a pontos diagnózis, a terápiás döntés és a megfelelő kezelés minél gyorsabb elkezdése érdekében (III., B);

A kórházi betegutak, ellátási feladatok írásban rögzítendőek (III., C);

A stroke-beteg ellátása a minimumfeltételek szerinti felszereltséggel működő stroke-centrumokban optimális (I., A);

Az egészségügyi rendszereknek biztosítaniuk kell, hogy az akut stroke-beteg hozzáférjen az igazolt hatásosságú farmakológiai és nem-gyógyszeres stroke-ellátáshoz (III., B);

Az egyenlő hozzáférés kiterjesztése érdekében ajánlott a telestroke fejlesztése (II., B).

Felelősségi körök

Diszpécser, mentésirányítás:

esetkocsi küldése a beteg, illetve a hozzátartozó kérésére;

esetkocsi lízisre alkalmas osztályra irányítása;

a stroke-osztály értesítése, a beteg tudatállapotának, paresis súlyosságának szóbeli közlése és írásbeli rögzítése, azonosító adatainak közlése (név, születési dátum, TAJ szám).

Mentőtiszt/mentőorvos:

iv. thrombolysis végzéséhez szükséges prehospitális lista kitöltése;

vércukormérés, pulzoximetria, EKG;

vérnyomást 220 Hgmm alatt csökkenteni nem szabad, kivéve, ha akut cardiorespiratoricus elégtelenség, szívinfarktus alakul ki.

Neurológus:

- a CT megrendelése;
- az anamnézis értékelése, a beteg neurológiai vizsgálata, beválasztási és kizárási kritériumok ellenőrzése (előre nyomtatott lista készítése);
- sürgős laborvizsgálatok megrendelése, a labor értesítése;
- CT/MR radiológussal történő konzultálás;
- az általános fiziológiai paraméterek és a neurológiai status követése;
- az iv. thrombolysis protokoll szerinti kivitelezése, a becsló skálák kitöltése, ellenőrző vizsgálatok elrendelése;
- szövődmények rögzítése, szükséges intézkedések megtétele.

Megjegyzés:

A kórházon belüli idővesztés okai lehetnek:

- a stroke sürgősségi voltának fel nem ismerése;
- a kórházon belüli szállítás nincs megszervezve;
- túlzott adminisztráció;
- a lízis diagnosztikus és terápiás szereplői nincsenek előzetesen értesítve;
- késik a neurológus vizsgálat;
- képkötő vizsgálatra vagy annak eredményére várni kell;
- bizonytalanság a thrombolysis indikációit illetően.

Ezért a stroke kezelésével foglalkozó centrumok rendszeresen ekemezzék a stroke-to-door és a door-to-needle idő változásait és tegyenek meg mindent, hogy a kezelés megkezdéséig eltelt idő rövidüljön.

CT-t leletező orvos:

A CT-vizsgálat kérését követően a beteg soron kívüli vizsgálata, azonnali leletezés, sz.e. kiegészítő vizsgálat elrendelése.

Laboratóriumi diagnosztikát végző orvos:

- sürgős laborvizsgálatok azonnali elvégeztetése;
- az eredmények a lízisért felelős orvossal való telefonos közlése, majd lelet küldése.

Beteghordó:

A mentő megérkezésekor a CT-ben (vagy az adott kórházban kijelölt felvételi helyiségben) várja a beteget és a CT-vizsgálatot követően azonnal az iv. thrombolysis helyére szállítja.

Vizsgálati mintát szállító személy:

A mentő megérkezésekor a mentőben vagy a CT-ben vagy felvételi helyiségben levett vérmintát azonnal a diagnosztikai laboratóriumba szállítja.

ITO-s, stroke-osztályos nővér:

- az iv. thrombolysishez szükséges eszközök, kellékek összekészítése, beteghordó és a vérmintaszállító személy értesítése;
- segédkezés az iv. thrombolysis kivitelezésében.

Összehangolt, protokollban rögzített együttműködés szükséges:

- mentés, mentési rendszer;
- radiológia;
- laboratórium;
- stroke osztály/centrum.

3.2.1.2.2. Antihipertenzív kezelés akut stroke-ban

Akut stroke esetén, akár iszkémiás, akár vérzéses kóreredetről van szó, az esetek kb. 75%-ában találunk magasabb vérnyomásértéket. A tenziókiugrás mechanizmusa összetett, a sérült agyi autoreguláció, a hospitalizáció okozta stressz, a szimpatikus és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációja és Cushing-reflex (intracranialis nyomásfokozódás) állhatnak a háttérben. A stroke-ot követően a magas tenzióértékek általában spontán, fokozatosan mérséklődnek, ami elősegíthető a beteg nyugalmával, a húgyhólyag kiürítésével, az esetleges fájdalmak mérséklésével. A felvételkor észlelt magasabb tenzió tudatzavarral való társulása rossz prognosztikai tényezőt jelenthet. A túl alacsony szisztolés tenzió is kedvezőtlenül befolyásolja a stroke kimenetelét, hiszen iszkémiás stroke esetén a szövetkárosodás kiterjedését okozhatja. A felvételi vérnyomás és a stroke kimenetel között valószínűleg U alakú görbe van, a legjobb prognózissal a normotenziós és enyhén hypertenziós betegek esetén számolhatunk. Az iktuszt kísérő reaktív vérnyomásemelkedés az iszkémiás agyterület perfúzióját javítja, a gyors, agresszív vérnyomásrendezés emiatt kedvezőtlen hatású lehet. Az agyi autoreguláció következtében az agyi perfúzió (normál értéke: 55-60 ml/100 g agyszövet/perc) széles szisztémás tenzióértékek között stabil marad. A krónikus hipertóniás betegek esetén a vérnyomás/agyi perfúzió görbe jobbra tolódik, stabil agyi véráramlás csak magasabb vérnyomásértékek (120–160 Hgmm artériás középnyomás) esetén észlelhető, ez alatt a perfúzió meredeken esik. A stroke akut fázisában az erek maximálisan dilatáltak, a kompenzatórikus mechanizmusok kiesnek, az agyi perfúzió vérnyomásfüggővé válik. A vérnyomáscsökkentés az iszkémiás penumbra terület vérellátását biztosítani próbáló kollaterális keringést redukálja, ezáltal az infarktus kiterjedését fokozhatja.

Ajánlások

A fentiek alapján a rutin vérnyomáscsökkentés nem indokolt iszkémiás stroke-ok esetén <220 Hgmm szisztolés és <120 Hgmm diasztolés érték esetén, vérzéses stroke-ban szenvedőknél 180/105 Hgmm érték alatt. Az akut szakban a kezelést indokló vérnyomásértékeket ismételt mérések alapján kell meghatározni (IV. szintű evidencia).

A 220/120 Hgmm-nél alacsonyabb vérnyomásérték esetén is indokolt lehet az antihipertenzív kezelés, ha a stroke-hoz szívelégtelenség, aortadissectio, akut miokardiális infarktus, akut veseelégtelenség társul, vagy ha a beteg thrombolyticus vagy antikoaguláns kezelésben részesül, I. korábban (IV. szintű evidencia).

Optimális vérnyomáscélértékek akut stroke esetén (IV. szintű evidencia): korábban ismert hipertónia esetén 180/105 Hgmm, korábban nem hipertóniás betegen 160–180/100–105 Hgmm, intravénás thrombolysis esetén a szisztolés vérnyomás 185 Hgmm alá csökkentendő. Akut vérnyomáscsökkentésre jelenleg ajánlott szerek: urapidil (Ebrantil), vagy per os captopril (Tensioamin, Captogamma), amennyiben Magyarországon is forgalomban lesz: labetalol.

3.2.1.2.3. Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés akut stroke-ban

Egyelőre az acetilszalicilsav (ASA) az egyetlen készítmény, amelynek szerepét akut stroke-ban kontrollált vizsgálatokban értékelték. Az eredmények alapján a tünetek kezdetétől számított 48 órán belül adott 100–300 mg acetilszalicilsav csekély, de szignifikáns mértékben csökkenti az akut iszkémiás stroke mortalitását, valamint a stroke korai ismétlődésének kockázatát. A kezelés nem növeli a vérzéses transzformáció kockázatát. Az ASA-terápia az akut koponya-CT-vizsgálat elvégzése előtt is megkezdhető, de folytatása csak a vérzéses kóreredet kizárását követően javasolt.

Ajánlás

Akut stroke első két napjában a CT-vizsgálat elvégzése előtt is adható acetilszalicilsav (100–325 mg/nap), ha a klinikai kép ischaemiás stroke-ot valószínűsít (I., A); a CT-vizsgálat ugyanakkor a lehető leghamarabb elvégzendő, ha a CT a vérzést kizárja és lízis nem jött szóba, az acetilszalicilsav-kezelés folytatható;

Akut ischaemiás stroke esetében egyelőre nem ajánlható más thrombocytaaggregáció-gátló szer adása, sem önmagában, sem pedig kombinációban (III., C). Ezek alkalmazása szükségessé válhat akkor, ha mechanikus recanalizáció esetén stent beültetés történt;

Glikoprotein IIb-IIIa inhibitorok adása nem ajánlott (I., A);

Iv. thrombolyticus terápia tervezése vagy végzése esetén, 24 órán belül aspirin vagy más antitrombotikus terápia adása nem ajánlott (IV., GCP), azonban ha a beteg a stroke időpontjában már acetilszalicilsav-kezelésben részesült, ez nem akadályozza az iv. thrombolysist.

3.2.1.2.4. Antikoaguláns kezelés akut stroke-ban

Akut iszkémiás stroke esetén korábban gyakran alkalmazott kezelése volt a terápiás dóziszú korai (48 órán belüli) antikoaguláns terápia. Ehhez képest meglepően kis számú randomizált vizsgálat értékeli e kezelési mód különböző formáinak – iv. adott heparin, kis molekulatömegű heparinok (LMWH), heparinoidok – hatékonyságát. A leggyakrabban tanulmányozott kérdések a stroke mortalitására, a stroke ismétlődésére, a szisztémás thromboticus komplikációkra (mélyvénás thrombózis, pulmonalis embólia) és a vérzések előfordulására gyakorolt hatások voltak. A vizsgálatok és metaanalíziseik alapján sem az iv. adott heparin, sem az LMWH-ok, heparinoidok nem csökkentették szignifikánsan sem a stroke mortalitását, sem a korai stroke-ismétlődést. A neurológiai státus és a stroke ismétlődésének egyes vizsgálatokban tapasztalt mérsékelt javulását ellensúlyozta a megnövekedett szisztémás, illetve intracranialis vérzéses szövődmények kockázata. Ez utóbbi különösen iv. heparin adásakor magas, így ilyen kezelés nagy kiterjedésű iszkémiás károsodás, súlyos agyi kisérbetegség, az akut fázisban kiugróan magas és nem kontrollálható hipertónia esetén kockázatos. Nem javasolt az antikoaguláns kezelés thrombolizált betegeknél a lízist követő első 24 órában.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján tehát a korai, terápiás dóziszú per os vagy parenteralis antikoaguláns kezelés rutinszerűen nem javallt akut iszkémiás stroke esetén. Bizonyos esetekben egyéni elbírálással alkalmazása megfontolható: ilyenek a thrombophylia eredetű stroke-szindrómák; az extracranialis erek tüneteket okozó disszekciója; tünetképző, szignifikáns carotisstenosis esetén a műtétiig terjedő időben; halmozott TIA vagy progresszív stroke esetén.

Az antikoaguláns kezeléssel kapcsolatban ugyanakkor kedvezőek a tapasztalatok az immobilizációs szövődmények, elsődlegesen a mélyvénás thrombosis prevencióját illetően: a mechanikus profilaxis mellett subcutan adott heparin vagy LMWH-ok preventív dóziszú alkalmazása javasolt.

Ajánlás

Akut ischaemiás stroke-ban nincs bizonyíték a heparin-, a heparinoid- vagy a kis molekulatömegű heparinnal (LMWH) végzett terápia rutinszerű használatának előnyös volta (I., A);

Egyes indikációkban a terápiás dóziszú antikoaguláns kezelés alkalmazható (IV., GCP);

Ezek közé tartoznak azok a betegek, akinél a stroke hátterében egyértelmű kardiális embóliaforrást találtunk; az antikoaguláns kezelés megkezdésének időpontja, az antikoagulálás intenzitása a kardiális embólia veszélyétől, az infarktus nagyságától és lokalizációjától és egyéni mérlegeléstől függ (kérgi lokalizációjú infarktus magasabb vérnyomásértékekkel növeli a vérzés vagy vérzéses transzformáció veszélyét); echokardiográfia és kardiológus konzultációja szükséges; ha az újabb embolisatio veszélye közepes, akkor a per os antikoaguláns kezeléssel várjunk 7–10 napot;

A heparinkezelés növeli a vérzéses szövődemény valószínűségét, ha az a. cerebri media ellátási területének nagy kiterjedésű (>50%) az infarktusa (kivéve az abszolút kardiológiai indikációt), ha a magas vérnyomás nem kontrollálható, vagy képalkotó vizsgálattal a kiserek diffúz megbetegedéseire utaló elváltozások láthatók.

3.2.1.2.5. Hemodilúció akut stroke-ban

Számos vizsgálat bizonyította, hogy az isovolaemiás hemodilúció nem javítja a stroke kimenetelét. A hypervolaemiás hemodilúcióval kapcsolatos vizsgálatok is ellentmondó eredményeket hoztak.

Ajánlás

Akut ischaemiás stroke-ban a hemodilúciós terápia alkalmazására nincs ajánlás (I., A).

3.2.1.2.6. Neuroprotekción akut stroke-ban

Egyetlen neuroprotektív szerről sem sikerült ez idáig multicentrikus vizsgálattal bizonyítani, hogy javítja a stroke kimenetelét.

Ajánlás

Akut ischaemiás stroke-ban a neuroprotektív szerek használatára nincs ajánlás (I., A).

3.2.1.2.7. Intracranialis nyomásfokozódás, oedema cerebri kezelése akut ischaemiás stroke-ban

Ischaemiás stroke során az agyödéma az első 24–72 órában éri el legnagyobb kiterjedését. Módszerek a megnövekedett intracranialis nyomás mérséklésére:

a beteg felsőtestének megemelése 20–30 fokkal;

a beteg megfelelő elhelyezése a nyaki vénák kompressziójának elkerülésére;
a glükóztartalmú, illetve a hipotóniás oldatok alkalmazásának kerülése;
lázcsillapítás;
fájdalomcsillapítás, enyhe szedálás;
az artériás középnyomást >110 Hgmm-re kell beállítani (szükség esetén folyadékpótlást biztosítani);
ha a tudatállapot rosszabbodik, illetve, ha a CT jelentős térszűkítő hatást igazol (kamrakompresszió, középvonal-áttolódás, herniatio), ozmoterápia (mannitol, glicerin vagy hipertóniás só) szükséges;
intubálás; a cél a 35–40 Hgmm közötti pCO_2 -szint fenntartása;
barbiturát adása, hiperventilálás (35 Hgmm artériás pCO_2 -szint alá), enyhe hypothermia (33–34 °C), THAM-puffer jön szóba.

Ajánlás

Akut ischaemiás beteg ne kapjon rutinszerűen ozmoterápiát.

Ozmoterápia bevezetése akkor javasolt, ha képalkotóval igazolt ödéma van, illetve, ha a koponyaúri nyomás fokozódása következtében progrediálnak a beteg tünetei (IV. GCP).

3.2.1.2.8. Hypothermia akut stroke-ban

Bár ígéretesek az enyhe hypothermiával – az agy hőmérsékletének 32–33 °C-ra csökkentésével – végzett vizsgálatok, végleges következtetés levonásához még nincs elég adat. A hyperbaricus oxigénkezelés sem nyugszik evidenciákon.

3.2.1.2.9. Állományvérzések kezelése

A rendelkezésre álló, kis esetszámú randomizált vizsgálatok alapján sem a sebészi, sem a gyógyszeres kezelés előnyei nem igazolódtak egyértelműen. A vérzés kockázatát növeli a hipertónia, a megelőző antikoaguláns kezelés, a thrombolysis, a kábítószer-élvezet, a súlyos alkoholizmus, a hematológiai szindrómák okozta vérzékenység.

Iszkémia és állományvérzés csak CT-vizsgálattal különíthető el, ami egyúttal támpontot ad a vérzés nagyságára, elhelyezkedésére, esetleg okára (primer agyvérzés, aneurysmaruptura, arteriovenosus malformatio vagy agydaganat bevérzése?). Számos esetben csak egyéb vizsgálatok verifikálhatják a vérzés hátterében meghúzódó kórokat. Az utóbbi években a vérzések diagnosztikájában is emelkedett az MR-vizsgálat és az MR-angiográfia jelentősége, elsősorban a malformációk, aneurysmák kimutatásában. Az MR-vizsgálat a vérzések korának becslésére is hasznos. A vérzés okát nemritkán az angiográfia (digitális szubtrakciós angiográfia, DSA) tisztázza.

A vérzések nem sebészi ellátására vonatkozó javaslatok nem egységesek.

Intenzív osztályos kezelés gyakran indokoltá válhat, mert gyakran növekszik az intracranialis nyomás (ICP) és a vérnyomás, intubáció és lélegeztetés szükséges lehet.

Ajánlás

Az ICP sürgősségi ellátást és gondos monitorizálást igényel még kis, tudatzavart nem okozó, enyhe tünetekkel járó vérzésekben is, mivel a vérzés progrediálhat (leggyakrabban a felvételt követő 1-2 napon belül), ödéma társulhat hozzá és nagyon gyorsan a neurológiai tünetek, a tudat rosszabbodásához, légzési és keringési zavarhoz vezethet (I., A);

A vérzés diagnosisa CT és MR vizsgálattal történik (I., A);

A vérnyomás és oxigenizáció, valamint a tudatzavar és a neurológiai status monitorozása és a kezelés lehetőleg intenzív vagy szubintenzív osztályon történjen (gyakran társul súlyos kísérőbetegség, intubálás, lélegeztetés lehet szükséges, extrém módon emelkedhet a vérnyomás) (I., B);

Bár jelenleg nem áll rendelkezésre elégséges bizonyíték, de a magas vérnyomást csökkenteni kell (II., C); hipertóniás betegeknél az artériás középnyomást (MAP) 130 Hgmm alá kell beállítani; legtöbbször hatékony vérnyomáscsökkentést csak parenterális szerrel lehet elérni, különösen, ha hányás miatt nem tudunk per os gyógyszert bevenni;

Az újabb vérzés kockázatát csökkenti a magas vérnyomás hatékony kezelése (I., A);

rFVIIa-kezelés az első 3–4 órán belül a vérzés csökkentésére (III. fázisú vizsgálat) eredménytelen volt, így rutinszerű adása nem javasolt (II., B);

Az ICP-növekedéskor emeljük meg a fejet, a szedálás a beteg nyugtalanságát csökkentve, csökkenti az intracranialis nyomást is;

Agresszívebb kezelés: ozmodiuretikus (mannitol és hipertóniás Na-oldat), CSF-drainage vagy ventricularis katéterrel és kontrollált hyperventilatio; esetenként szükséges lehet az ICP monitorizálása is. A cerebrális perfúziós nyomást 70 Hgmm fölött kell tartani (II., B). Az intracranialis nyomás emelkedésére nem invazív módon transcranialis ultrahangvizsgálat segítségével (TCD) – a pulzatilitási index (PI) változásából is következtethetünk;

Bizonyított, hogy a tartós hyperglykaemia esetén (>7,8 mmol/l) az első 24 órában a prognózis rosszabb; a hyperglykaemiát kezelni kell akut stroke esetén, ha a vércukor értéke >10,3 mmol/l felett van, inzulin adása javasolt (II., C);

Lázcsillapítás (sze. antibiotikum) (I., C);

Epilepsziás roham után AE-kezelés (I., B);

Mélyvéna trombózis megelőzésére pneumatikus kompresszió, elasztikus harisnya, rugalmas pólya, fáslizás (I., B);

Fekvő betegnél a vérzés nem zárja ki a preventív dózisú, kis molekulatömegű heparin alkalmazását mélyvéna trombózis, embolia megelőzésére hemiplegia, vagy súlyos paresis, ill. korábbi thrombozisos esetén;

Alacsony dózisú sc. LMWH vagy nem frakcionált heparin adása megfontolható 3–4 nappal a stroke kezdete után (II., B);

Tartós antitrombotikus kezelés a vérzés felszívódásának függvényében mérlegelendő, ha a vérzés mellett magas az arteriális trombotikus kockázat (pl. pitvarfibrilláció) (II., B);

Protamin-szulfátot (-klorát) kell adni a heparinnal összefüggő ICV esetén, a heparin adásától eltelt időt és a dózist figyelembe véve (I., B);

A warfarinnal/kumarinnal összefüggő intracerebrális vérzés esetén iv. K-vitamint és azonnal friss, fagyasztott plazmát kell adni (I., B);

Protrombin komplex koncentrátum, IX faktor komplex koncentrátum és rFVIIa adása nagyon rapidan normalizálja az INR-emelkedést, de mellékhatásként nő a thromboembolisatio kockázata. A friss fagyasztott plazma is lehetőség, de nagyobb volumen szükséges (és az infúziós idő is hosszabb) (II., B);

Az antitrombotikus kezelés újbóli elkezdése vérzés után függ az artériás vagy vénás thromboembolisatio veszélyétől és a beteg állapotától; azoknál, akiknél relatíve alacsony az ischaemiás stroke kialakulásának a kockázata (pitvarfibrilláció megelőző stroke nélkül), vagy gyanúsak amiloid angiopathiára (idős betegek lebenyvérzéssel), vagy nagyon súlyosak a neurológiai tünetek, inkább vérlemezkegátló kezelés választandó az ischaemiás stroke megelőzésére, mint a warfarin. Abban az esetben, ha a thromboembolisatio veszélye nagy, per os antikoaguláns kezelést kell megfontolni. Ebben az esetben a per os kezelés kezdetének javasolt időpontja: 10-14 nappal a vérzés kezdete után. A kezelés előtt újabb CT végzendő a vérzés felszívódásának/nagyságának megítélésére! (II., B);

Thrombolysis okozta ICV kezelésekor sürgős empirikus terápia a véralvadási faktorok és trombocytafunkció helyreállítása (II., B);

Korai rehabilitáció, mobilizálás, ha a klinikai állapot stabil (I., C);

Az akut fázis után is fontos a magas vérnyomás kezelése, mert csökkenti a rekurrens vérzés kockázatát (I., B);

Dohányzás, alkoholfogyasztás használata növeli az ismételt vérzés kockázatát, elhagyandók (I., B).

3.2.1.2.10. Subarachnoideális vérzés konzervatív kezelése

Aneurizmarupturából származó subarachnoideális vérzés kezelése során az aneurizma végleges ellátásának van prioritása. A subarachnoideális vérzés életveszélyes állapot. A tünetek kialakulása után a beteget azonnal olyan centrumba kell szállítani, ahol az intenzív ellátás, a neuroradiológiai átvizsgálás és az idegsebészeti ellátás feltételei egyaránt adottak.

A diagnózishoz elengedhetetlen a CT-vizsgálat, amelyet CTA követ. Alapos klinikai gyanú és negatív CT-lelet esetén lumbálpunkció végzése szükséges. Az aneurizma ruptura okozta subarachnoidális vérzés diagnózisa katéteres angiográfiával tehető teljessé, amelyet azonnal el kell végezni. Ha diagnosztizálható a vérzés forrása, és szóba jön – illetve a közeljövőben szóba jöhet – a műtét, a beteget idegsebészeti intézetben célszerű elhelyezni. Digitális szubtrakciós angiográfiát lehetőség szerint a végleges ellátást biztosító intézetben végezzenek.

Ha műtét nem jön szóba, olyan osztályra kerüljön a beteg, ahol az intenzív monitorozás, a neurológiai tünetek követése biztosított és az állapot akut rosszabbodása esetén a subarachnoidális vérzés konzervatív kezelésének feltételei adottak.

Ágynyugalom: a korábbi évtizedekben a subarachnoideális vérzésben szenvedőknél 6 hét ágynyugalmat javasoltak a rávérzés esélyének csökkentésére. Az eddigi vizsgálatok alapján az ágynyugalom önmagában nem, csak más, a rávérzés csökkentésére irányuló kezeléssel együtt hatékony.

Vérnyomáscsökkentés: a vérnyomáscsökkentés elsődleges célja subarachnoideális vérzésben a rávérzés esélyének csökkentése. Nagy esetszámú vizsgálat során az antihypertenzív kezelés alkalmazása az akut időszakban ugyan csökkentette, de a vérzés utáni

fél éves periódusban nem befolyásolta a rávérzések gyakoriságát, és egyik időszakban sem volt hatása a fatális kimenetelre. Egy másik randomizált vizsgálatban a vérnyomáscsökkentő kezelés ugyan mérsékelte a rávérzések számát, ugyanakkor a másodlagos ischaemiás károsodások aránya megnövekedett. Összességében nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy subarachnoidealis vérzésben indokolt lenne az antihipertenzív kezelés alkalmazása.

Lázcsillapítás: a láz előfordulása az első 72 órában 50-70% közötti, a 14 napnál hosszabb ideig kezelt betegekben gyakorisága 90% fölötti. Fokozza a vazospasmus előfordulási gyakoriságát. A lázas állapot szignifikánsan rontja a mortalitást is. A láz kedvezőtlen hatása a vazospasmus előfordulási gyakoriságára és a klinikai kimenetelre független a vér mennyiségétől. Lázcsillapítás céljából az eddigi vizsgálatok során leggyakrabban acetaminophent, ibuprofent, testfelszíni hűtést és centrális vénába helyezett hőcserélő katétert használtak, de ezekre vonatkozóan jelentős betegszámú összehasonlító vizsgálatok nem ismertek. Nem áll rendelkezésre olyan randomizált vizsgálat sem, amely a lázcsökkentés hatását vizsgálta volna a subarachnoidealis vérzésben szenvedő betegek kimenetelére. Profilaktikusan a lázcsillapítás nem javasolt.

Cardialis szövödmények és a neurogén pulmonális ödéma: subarachnoidealis vérzésben ritmuszavarok az esetek kb. 30%-ában észlelhetők, ezek közül kb. 5%-ban kell életveszélyes ritmuszavarral számolni. Az eltérések közül leggyakrabban bradycardia, QT megnyúlás, ST depresszió vagy eleváció, T inverzió és U-hullám fordul elő. Számos vizsgálat igazolta, hogy a subarachnoidealis vérzés súlyossága és kimenetele, valamint az EKG elváltozások között összefüggés van, sőt az is igazolódott, hogy az EKG-n ischaemiás jelekkel rendelkező betegekben a kimenetel rosszabb.

Az epidemiológiai adatok mellett szólnak, hogy a cardialis szövödmények és a neurogén pulmonális ödéma között is van összefüggés. Neurogén pulmonalis ödéma a SAV-ban szenvedők 23%-ában fordul elő, de a hirtelen meghalt SAV-as betegek 90%-ánál igazolódott neurogén pulmonalis ödéma a boncolás során. A legtöbb szerző invazív monitorozást és folyamatos EKG-monitorozást javasol a fenyegető rizikó felismerésére. A kezelésre vonatkozóan randomizált kontrollált vizsgálatok nem történtek. Néhány szerző inotróp szerek adását javasolja, más megfigyelések szerint az effektív sebészi beavatkozás a ritmuszavart és a neurogén ödémát is kedvezően befolyásolhatja.

A rávérzés veszélye

Az ellátatlan aneurizmák ismétlődő subarachnoidealis vérzést okozhatnak, a primer vérzésnél is magasabb közvetlen mortalitással. Ismételt vérzésre hajlamosít az aneurizma nagyobb mérete, egyes morfológiai jellemzői, az emelkedett szisztémás vérnyomás, míg kockázata az első vérzést követően az eltelt idővel némileg csökken. A vazospasmus és liquorkeringési zavar esélye ismétlődő vérzés mellett növekszik, aláhúзва a mielőbbi definitív ellátás szükségességét.

Subarachnoidealis vérzésben az antifibrinolitikus kezelés nem javítja a betegek kimenetelét. A rávérzés esélye ugyan csökken, de a cerebrális ischaemia valószínűsége nő. Ennek alapján nem javasolható az antifibrinolitikus kezelés rutinszerű alkalmazása SAV-ban.

Vasospasmus

A Cooperative Aneurysm vizsgálat szerint a vasospasmus incidenciája 32%. A klinikailag tünetet okozó vasospasmus a ruptura után 3–5 nappal jelenik meg, az 5–14. nap között tetőzik, majd a 2–4. hét folyamán fokozatosan oldódik.

Ha a beteg nem kap megfelelő kezelést – aminek előfeltétele az aneurizma megfelelő ellátása – 20–30%-ban alakul ki agyi infarktus vagy meghal a vasospasmus miatt. A nimodipin javítja a kimenetelt, a mortalitási arányt és a másodlagos cerebrális ischaemia arányát subarachnoidealis vérzésben. A 4x60 mg/nap per os alkalmazott dózis esetén a szövödmények száma alacsonyabb, mint iv. alkalmazás esetén, ezért ez a preferált kezelési mód. A volumen expanzió, a calcitonin-gene related peptide a profilaktikusan alkalmazott lumbalis drain bevezetés és liquorlebocsátás és a ballonkatéteres tágitás klinikai hatékonyságával kapcsolatosan nem áll rendelkezésre elegendő randomizált, kontrollált vizsgálat, rutinszerű alkalmazásuk jelenleg nem javasolható.

Korszerű gyógykezelés mellett is magas (15–20%) a vasospasmus okozta halálozás.

Másodlagos késői cerebrális ischaemia kezelése

3 H kezelés: hypertonia-hypervolaemia-hemodilúció kombinált kezelési mód. A célértékek még vitatottak, a jelenleg elfogadott elvek szerint 80-120 Hgmm közötti cerebrális perfusio nyomás, 7 Hgmm fölötti centrális vénás nyomás és 0,25-0,4 közötti haematocrit érték jelölhető meg célként. A megfelelő kezeléshez Swan-Ganz katéter behelyezés és a hemodinamikai paraméterek alapján vezérelt terápia szükséges.

A profilaktikusan alkalmazott hypervolaemia és hypertonia nem csökkenti a symptomás vasospasmusok előfordulási gyakoriságát, és nem javítja a betegség kimenetelét (B szintű bizonyíték).

Symptomás vasospasmusban alkalmazott, terápiás jellegű 3 H kezelés viszont csökkenti a másodlagos ischaemiás károsodások számát és javítja a klinikai kimenetelt.

Folyadék- és ioneltérések: a subarachnoidealis vérzésben szenvedők egyharmadában a preoperatív szakban a plazmavolumen 10%-ot meghaladó csökkenése figyelhető meg, amely a nátrium- és folyadékvesztés következménye. A folyadék restrikció és a hypovolamemia ugyanakkor a másodlagos ischaemiás károsodások gyakoriságát fokozza.

Az epilepsiás rohamok gyakorisága a perioperatív szakban kb. 20%, az ún. késői epilepsiák aránya azonban alacsonyabb. Egy subarachnoidealis vérzéssel kapcsolatos vizsgálat javasolja a perioperatív szakban antiepilepticum profilaxis alkalmazását – elsősorban a rávérzés esélyének csökkentése miatt. A tartós, hosszú távú antiepilepticus kezelésre vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Hosszú távú antiepilepticum adására vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat, de a gyakoriság alapján valószínűleg nem indokolt.

A liquorfelszívódás zavara

A subarachnoidealis vérzés további következménye a liquor szubakut, majd krónikus keringési és felszívódási zavara; ez a vérnek a liquorutakat és a felszívófelületeket károsító hatása miatt alakul ki. A subarachnoidealis vérzést – az aneurizma lokalizációjától függően – 15–20%-ban kíséri liquorfelszívódási zavar.

Ajánlás

Subarachnoidális vérzés gyanúja esetén azonnali beutalás indokolt olyan centrumba, ahol az intenzív ellátás és a neuroradiológiai átvizsgálás feltételei adottak. Pozitív esetben a beteget – amennyiben állapota megengedi – mielőbb továbbítani kell olyan centrumba, ahol az idegsebészeti és neurointervencós ellátás feltételei egyaránt adottak (A szintű bizonyíték).

A subarachnoidális vérzés gyanúja esetén elsőként CT vizsgálatot és amennyiben lehetséges CTA-t kell végezni. Negatív CT esetén, amennyiben az anamnesis és a klinikai tünetek alapján SAV valószínű, liquor vizsgálat szükséges. A pontos diagnózishoz megfelelő minőségű CTA vagy katéteres 4 ér digitális szubtrakciós angiográfia szükséges (DSA) (A szintű bizonyíték).

Az aneurizmák sürgős lokalizálása és végleges ellátása ajánlott, mert az ellátatlan rupturált aneurizmánál újrávérzés veszélye áll fenn. A műtéti kezelés időzítését azonban a beteg állapota nagyban befolyásolja. Erről idegsebész és/vagy neurointervencós szakember dönt (C szintű bizonyíték).

A láz rontja a betegség kimenetelét (C szintű bizonyíték), de rutinszerű profilaktikus lázcsillapítás nem javasolt (D szintű bizonyíték).

Rutinszerű antihypertenzív kezelés, teljes ágynyugalom nem indokolt (D szintű bizonyíték).

A ritmuszavarok és neurogén pulmonalis oedema folyamatos EKG és intenzív monitorozást, szükség esetén inotróp kezelést igényelnek (C szintű bizonyíték).

A vasospasmus, a másodlagos cerebrális ischaemia megelőzésére a 4x60 mg/nap per os alkalmazott mimodipin ugyanolyan hatékony, de kevesebb szövődménnyel jár, mint az i.v. adott (B szintű bizonyíték).

Másodlagos késői cerebrális ischaemia kezelése: a 3 H terápia – hipertenzió, hypervolaemia, hemodilúció – alkalmazása szóba jön (C szintű bizonyíték).

A folyadék- és ioneltérések folyamatos monitorozása és krisztalloid-oldatok alkalmazása indokolt. Legalább 3000 ml/nap krisztalloid infúzió javítja a betegség kimenetelét (C szintű bizonyíték).

Epilepszia-profilaxis a perioperatív szakban indokolt lehet, de hosszú távú profilaxis nem (D szintű bizonyíték).

Az oedema-csökkentők (mannit, glycerol, steroid) rutinszerű alkalmazása nem javasolt (D szintű bizonyíték).

Fontos a fejfájás csillapítása, szükség lehet hányinger- és hányáscsillapításra, pszichomotoros nyugtalanság esetén szedatívum adására, illetve szükséges lehet anxiolytikum adása.

Az aneurizma idegsebészeti megoldásával kapcsolatos aneszteziológiai premedikáció, indukció, fenntartás az aneszteziológiai szakmai kollégium irányelvei szerint történjen.

3.2.2. A krónikus agyérbetegek gyógyszeres kezelése (szekunder prevenció)

Az első stroke-ot követő korai időszakban az újabb stroke valószínűsége igen nagy, legmagasabb az első évben: 10–12%, 2–5 éven belül 5–8%, 5 éven túl 30–40%. Három hónapon belül minden tizedik betegnek újabb stroke-ja lesz. A legmagasabb ismétlődési rizikóval atherothromboticus stroke esetén kell számolni, a kardiogén stroke esetén ez az érték közepes, míg agyi kisérbetegeknél a legalacsonyabb. Az agyérbetegeknél társuló rizikófaktorok jelentősen növelik az ismétlődés kockázatát. A stroke-on átesett férfiak 22%-a, a nők 25%-a 1 éven belül meghal. Az ismételt agyi vaszkuláris események fokozzák a vaszkuláris dementia kockázatát. Az agyérbetegeknél nagyobb az ismételt stroke elszenvedésének az esélye, mint egyéb vaszkuláris szövődmények [akut miokardiális infarktus (AMI), perifériás érbetegség] kialakulása.

3.2.2.1. Vérlemezkegátlók szerepe

A másodlagos prevenció során az antiaggregációs kezelés nagyon fontos. Az elmúlt években számos, eltérő hatásmechanizmusú, a vérlemezék funkcióját egyre hatékonyabban gátló gyógyszer került kifejlesztésre. A legrégebben és leggyakrabban használt gyógyszer az acetilszalicilsav (ASA), amely irreverzibilisen gátolja a ciklooxygenáz (COX) enzimet. Az új trombocitaellenes szerek hatásmechanizmusa eltér az ASA-étól. A thienopiridinek csoportjába tartozó ticlopidin és clopidogrel – amelyeket a prevencióban ma már szintén rutinszerűen használunk – adenosin-difoszfát- (ADP) receptor-antagonisták, ezáltal a trombocitaaggregáció komplex folyamatába avatkoznak bele. Rendelkezésünkre állnak kombinált támadáspontú készítmények is. Számos, nagy nemzetközi tanulmány alapján az új gyógyszerek preventív hatása felülmúlja az ASA hatékonyságát. A stroke-ot követő hosszú távú antiaggregációs kezelés két és fél éves követési periódus alatt kb. 25%-kal csökkenti a nem fatális kimenetelű stroke, és 36%-kal a súlyos vaszkuláris események számát.

Acetilszalicilsav. Az Antiplatelet Trialists' Collaboration által 1994-ben végzett nagy metaanalízis 73 247, fokozott vaszkuláris rizikójú beteg tartós trombocitaaggregáció-gátló kezelésének kimenetelét értékelte. Az AMI, a vaszkuláris halálozás és a stroke együttes előfordulása összességében 27%-kal, a korábban stroke-ot elszenvedett betegeknél 22%-kal csökkent. Egy svéd tanulmányban kis dózisu (75 mg/nap) ASA szignifikánsan csökkentette mind a stroke, mind az AMI, mind a vaszkuláris halálozás ismétlődését. A Dutch TIA Trial-ben szignifikáns effektust észleltek mind 30 mg, mind 273 mg ASA adásakor. Fenti tanulmányok mellett több vizsgálat adatai is alátámasztják, hogy a rizikócsökkenésben nincs szignifikáns különbség a kis és nagy dózisu ASA-val kezelt betegek között, ugyanakkor a kis dózisu ASA kevésbé gastrotoxikus.

A lassú felszívódású dipyridamol (200 mg) + aszpirin (25 mg) kombináció jobban csökkentette az újabb stroke bekövetkeztét, mint az aszpirin-monoterápia. A dipyridamol szintén csökkenti a vérlemezke kicsapódását, növelve a c-AMP és a c-GMP szintjét. Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a dipyridamollal kapcsolatban félreértések vannak. Az AHA (American Heart Association) nem ajánlja a dipyridamol használatát krónikus stabil anginában. Azonban hangsúlyozni kell, hogy ez a rövid hatású dipyridamolra vonatkozik, míg az elnyújtott hatású dipyridamol nem növeli a kardiális események számát olyan személyekben, akiknek előzőleg koronáriabetegségük volt.

A ticlopidin és a clopidogrel a thienopiridinek közé tartozik, hatásuk az ADP-mediálta vérlemezkegátlás. A ticlopidin alkalmazását korlátozza, hogy adása első néhány hónapjában granulocytopenia alakulhat ki az, ezért a rendszeres vérképpenőrzés a kezelés első időszakában mindenképpen indokolt. A clopidogrel antithromboticus hatékonyságát a CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) vizsgálatban értékelték. A vizsgált 19 185 beteg 36 hónapos követése során, napi 75 mg clopidogrel versus 325 mg ASA direkt összehasonlításában, a kombinált végpontokban a clopidogrel szignifikáns, 8,7%-os relatív rizikócsökkenést eredményezett az ASA-hoz képest, emellett kiemelkedően magas volt az akut kardiális eseményeket megelőző hatása. Az alcsoport-analízisek alapján a clopidogrel különösen hatékony azon betegeknél, akiknél a közelmúltban iszkémiás stroke vagy AMI zajlott le, diabéteszesek, vagy koronárierevaszkularizációjuk volt.

Kombinált trombocitaaggregáció-gátlás. Az ASA+clopidogrel kombinációját több, elsősorban kardiológiai jellegű tanulmány vizsgálta. A legnagyobb, CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) vizsgálatban 12 000 akut koronáriszindrómás beteg esetében a clopidogrel-ASA kombináció szignifikánsan csökkentette a vaszkuláris események, elsősorban a miokardiális infarktus rizikóját. E vizsgálatot követően végezték el a MATCH tanulmányt (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients), amely napi 75 mg ASA + 75 mg clopidogrel hatását hasonlította össze 75 mg ASA-monoterápiával 18 hónapos vizsgálati idő alatt, már ismert agyérbetegeken. A primer vaszkuláris végpontok tekintetében a vizsgálat végére nem sikerült igazolni a kombinált kezelés előnyét, ugyanis ebben a betegcsoportban a nagyobb vérzések száma szignifikánsan növekedett.

Hasonlóképpen, a CHARISMA vizsgálat alapján az ASA és a clopidogrel kombinációja az önmagában adott ASA-hoz képest nem csökkentette a myocardialis infarktust, a stroke-ot és a cardiovascularis halálozást. Azoknál a betegeknél, akik az elmúlt

12 hónapban coronaria sztentelésén vagy akut coronariabetegségen estek át, a clopidogrel és ASA kombinációja csökkentette az új vascularis esemény kialakulásának kockázatát.

A rutinszerű clopidogrel-ASA kombinált kezelés azonban a vérzés veszélye miatt nem javasolt a stroke másodlagos megelőzésében. Stentelés, endarteriectomia után mindössze 4 hétig javasolják a kombinált kezelést, azt követően csak az egyik thrombocyta aggregációgátló szert adják.

Figyelemre méltó, hogy a CARESS vizsgálatban a clopidogrel-aszpirin kombináció a rövid ideig tartó kezelés alatt szignifikánsan csökkentette az emboliaforrásból történő mikroembolizáció mértékét. Ez a vizsgálat azonban mindössze 100 beteget involvált, ezért klinikai relevanciája egyelőre nincs.

Ajánlás

Az ischaemiás stroke-ot és TIA-t követően, amennyiben antikoagulálás nem indokolt, a további vascularis események megelőzésére thrombocytaaggregáció-gátló kezelés szükséges (I., A);

Kombinált aszpirint és dipyridamolt (25/200 mg naponta 2-szer) vagy önmagában clopidogrelt (75 mg/nap) kell adni.

Alternatív terápiaként az önmagában adott aszpirin (100–325 mg/nap) vagy a triflusal jön szóba (I., A);

Az ASA + elnyújtott hatású dipiridamol kombináció, valamint a clopidogrel hatékonyabb, mint az aszpirin-monoterápia;

ASA-intolerancia, mellékhatás vagy klinikai hatástalanság esetén clopidogrel javasolt (I., A);

Ha egy betegnél tienopiridinszármazék adását kezdjük, clopidogrelt kapjon ticlopidin helyett, mivel kevesebb a mellékhatása (III.);

Azok a betegek, akik sem az acetilszalicilsavat, sem a tienopiridinszármazékot nem tolerálják, dipiridamollal kezelhetők, napi 2x200 mg adagban (II.);

Az aszpirin és a clopidogrel kombinált terápiája nem javasolt a közelmúltban ischaemiás stroke-on átesetteknek (növeli a vérzés veszélyét, ezért hosszú távú prevenció céljára rutinszerűen nem ajánlott stroke-on és TIA-n átesett betegeknek); azonban specifikus indikációk esetén szóbajön: pl. instabil angina, non-Q-hullám myocardialis infarktus vagy közelmúltban lezajlott sztentelés; ilyenkor a kezelés az eseményt követően 9 hónapig adandó (I., A);

A thrombocytaaggregáció-gátló terápia mellett bekövetkező stroke esetén a patofiziológia és a beteg rizikófaktorai átértékelendők (IV., GCP).

3.2.2.2. Az antikoaguláns kezelés

Az összes ischaemiás stroke mintegy 20%-a kardiogén eredetű, az esetek többségében pitvarfibrilláció (PF) áll a háttérben. A pitvarfibrilláció a 60 év feletti populáció 2–4%-át, a 80 év felettiiek 10%-át érinti, az ischaemiás stroke rizikóját kb. 4–5-szörösére növeli. Tanulmányok alapján mind a paroxizmális pitvarfibrilláció (7 napon belül megszűnik), mind a krónikus pitvarfibrilláció esetén közel azonos stroke-rizikóval lehet számolni. Pitvarfibrilláló betegek esetén az embolisatio esélyét a társuló vascularis rizikófaktorok növelik.

A jelenleg érvényes protokollok alapján a kardiogén stroke-ban szenvedő betegeket antikoagulálni kell. Az optimális INR-tartomány: 2,0–3,0. Az INR <2,0 antikoaguláció nem effektív, a >3 INR megnöveli a vérzéses szövődmény valószínűségét.

A jól körülhatárolt irányelvek ellenére a napi gyakorlatban az antikoaguláns kezelésre indikált pitvarfibrilláló betegek csak mintegy 50–60%-a kap ilyen terápiát és a kezelt betegeknek csak fele éri el a cél INR-tartományt. Az antikoagulálás mellett újabban vizsgált kérdés, hogy a sinus rhythmus konverziója csökkenti-e az embolisatio rizikóját. Négy vizsgálat értékelte, hogy frekvencia- vagy ritmuskontroll-terápiával érhető el hatékonyabb embóliavédelem. Az eredmények alapján pitvarfibrilláló betegek adekvát frekvenciakontrollja antikoaguláns kezeléssel kombinálva ugyanolyan effektív, mint a ritmuskontroll + antikoaguláns kezelés, nem indokolt tehát minden esetben a sinusrhythmus visszaállítására törekedni.

Myocardialis infarktust akut fázisát követően a stroke éves rizikója 1–2%. A cardioembolisatio hátterét muralis thrombusképződés, hipo- vagy akinetikus régiók, kamrai aneurizmaképződés adják. Myocardialis infarktust túlélő betegek tartós antikoagulálása a stroke abszolút rizikóját évente 1%-kal csökkenti, ugyanakkor növeli a vérzéses stroke veszélyét. Nem szelektált MI-betegcsoporton a tartós antikoagulálás előnye minimális. Tartós antikoaguláns kezelés csak fokozott rizikójú betegeknél indokolt: kamrai thrombus, akinetikus terület, 35% alatti ejekciós frakció fennállásakor.

Cardiomyopathia

Kardiális embolisatio esetén, ha sinusrhythmus van és stroke alakul ki, a cardiomyopathia a leggyakoribb ok:

dilatatív cardiomyopathia esetén 30–50%-ban van bal kamrai thrombus;

antikoagulálás nélkül az éves stroke-rizikó 3–5%;

hajlamosító tényezők:

- alacsony kardiális output;
- falmozgás-rendellenesség;
- PF;
- koagulációs zavar;

bár nincs nagyszámú, randomizált vizsgálat, de ajánlott az antikoagulálás, az INR 2,0–3,0 értékét célozva:

- ha a beteg magas rizikójú – beleértve, ha az ejekciós frakció <35%;
- ha kamrai thrombus van, vagy
- thromboemboliás előzmény van.

Billentyűbetegségek

Reumás eredetű mitralis stenosis nagy embóliarizikót jelent, a szisztémás embólia évente 2–5%.

A veszély növekszik, ha

- PF áll fenn;
- megnagyobbodott a bal pitvar;
- alacsony az ejekciós frakció és idősebb a beteg;

ha mitralis stenosis és PF is van, a stroke vagy szisztémás embolisatio veszélye 17-szeres;

ha mitralis stenosis van, és a bal pitvar >5,5 cm, akkor antikoaguláljunk; a hosszú távú antikoagulálás során az INR 2,5 legyen;

akkor is antikoaguláljunk, ha a reumás eredetű mitralis stenosis pitvarfibrillációval szövődik, vagy korábbi thromboemboliás esemény szerepel a kórtörténetben;

ha jó antikoagulálás ellenére (INR 2,0–3,0) újabb thromboemboliás esemény jelentkezik, kiegészíthetjük a kezelést vérlemezkegátlóval.

Mitralis prolapsus

A nők 6%-ánál a férfiak 4%-ánál fordul elő. Általában nem rizikófaktor, kivéve, ha myxomás eltérés is van. Antitrombotikus kezelés általában nem szükséges, de

ha más nem magyarázza a stroke-ot, adjunk 100 mg ASA-t;

antikoaguláns adása csak akkor jön szóba, ha szisztémás embolisatio vagy stroke/TIA fordul elő az ASA mellett, és más etiológiai magyarázat nincs.

Műbillentyűk

Általában fokozott stroke-veszélyt jelentenek:

mitralis műbillentyű nagyobb stroke-kockázatot jelent, mint az aorta-műbillentyű;

mechanikus billentyű nagyobb kockázatot jelent, mint a biobillentyű.

Hosszú távú antikoaguláció szükséges:

ha aorta-műbillentyű sinusrhythmusal társul, akkor INR 2,0–3,0;

ha mitralis műbillentyű sinusrhythmusal társul, akkor INR 2,5–3,5.

Adekvát antikoagulálás ellenére is a betegek 4%-a szenvedhet el embolisatiót, ilyenkor kiegészítő antiaggregációs (kis dózisú ASA) kezelés javasolható. Azok a betegek, akik természetes anyagból készült műbillentyűvel rendelkeznek, csak az első három hónapban igényelnek antikoaguláns kezelést, ezt követően az ASA elegendő.

Szívinfarktus utáni állapot

AMI után az első évben 1% a stroke kockázata, főleg az első héten/hónapban. A veszély különösen nagy:

transmurális anterior MI;

szívcúcsi vagy bal kamrai thrombus, PF, krónikus szívelégtelenség esetén és akkor, ha az ejekciós frakció <35%;

ha bármelyik a fentiek közül fennáll, antikoagulálni kell 3–6 hónapig (INR 2,0–3,0). Akinél ezt követően nincs indok antikoagulálásra, azoknál vérlemezkeaggregáció gátlás elegendő.

Aortaív-atheroma

Ha 4 mm-nél vastagabb, 3–9-szeresére nő a stroke rizikója, különösen akkor, ha az atheroma mobilis, és nem meszes. Idősebb korban a kriptogén stroke gyakori oka, ritka 50 évnél fiatalabbakban. Aortaív-atheromából származó embolisatio viszonylag gyakori coronariakatéterezés és nyitott szívműtét során.

Megfigyelések szerint olyan atheromában, amely vastagabb mint 4 mm és mobilis, az embóliás esemény és a halálozás megelőzésére az antikoaguláns kezelés jobb, mint a trombocitaaggregáció-gátlás.

Pitvari foramen ovale

Kontrasztos echokardiográfiával vagy transcranialis Doppler-vizsgálattal a normálpopuláció mintegy 20%-ában kimutatható. Fiatalkori stroke-ok esetén előfordulása a 40%-ot is eléri. A vénás rendszerből eredő thromboembolia bal szívfélbe jutása révén eredményezhet stroke-ot, ennek rizikója kicsi (1%/év). Az ún. komplex PFO (nagy kiterjedésű PFO és pitvari septum aneurysma kombinációja) esetén az embólia rizikója megnő, tartós antikoagulálás csak ilyen esetben, illetve társuló ritmuszavar, mélyvénás trombózis esetén javasolt, egyébként elegendő az antiaggregációs terápia. A nyitott foramen ovale zárása sikeresen megelőzi az új neurológiai eseményeket, ezen kívül biztonságos és minimálisan invazív. Továbbra is kérdés azonban, vajon az agresszív antikoaguláns vagy a sebészi kezelés az optimális nyitott foramen ovale esetén.

Az antikoaguláns kezelés kezdése

A stroke-ot követő antikoaguláns terápia kezdetének optimális időpontja vitatott. TIA, illetve minor stroke után elvileg azonnal lehet antikoaguláns kezelést indítani, kardiogén minor stroke után mégis a 4. naptól ajánlott, mivel a haemorrhagiás transzformáció veszélye fenyeget az első 72 órán belül.

Major stroke-ot követően, ha a képalkotó eljárás során kiterjedt lágyulás látható (az ACM területének több mint 1/3-a), kb. 4 hét várakozás ajánlott. A döntés mindig egyénre szabott legyen.

A hosszú távú antikoagulálás veszélyei:

a vérzésveszély megnő, ha a beteg hipertóniás, májbeteg vagy alkoholist; az antikoaguláns és a vérlemezkeaggregáció gátlás kombinációja szintén megnöveli a vérzés kockázatát; ha az antikoagulált beteg INR-értéke 2,5 és 4,5 között van, a vérzés veszélye 7–10-szeres;

fokozott a vérzésveszély, ha gradiens echó MRI-mikrovérzéseket igazol az agyállományban, illetve ha a betegnek kifejezett leukoaraiosisa van;

az antikoaguláns okozta vérzés volumene nőhet a stroke-ot követő első 12–24 órában és ha a vérzés multifokális, elérheti az 50%-os mortalitást is.

Óvatosság szükséges, ha egyidejűleg epilepszia, dementia, gastrointestinalis vérzés hajlam áll fenn. Kockázatos az antikoagulálás gyakran eleső betegnél, előrehaladott agyi kisérbetegség vagy hiányos laborkontroll (rossz együttműködés) esetén. A K-vitamin-antagonista antikoaguláns kezelés fő korlátja a szűk terápiás tartomány, a labor kontroll igénye, a túladagolás veszélye, a terápiás aktivitást befolyásoló, fokozott K-vitaminbevitelt jelentő diéta, illetve a más gyógyszerrel való interakciók. E tényezők magyarázzák, hogy a pontos irányelvek ellenére az antikoagulálást a szükségesnél ritkábban és elégtelen dózisban alkalmazzák.

Ajánlás

Az orális antikoaguláció (INR 2,0–3,0) indikált nem valvularis PF-fel összefüggő ischaemiás stroke után (I., A);

Az orális antikoagulálás nem ajánlott az olyan betegeknek, akik gyakran elesnek, rossz az együttműködésük (demensek, a hozzátartozó nem biztosítja a pontos gyógyszerelést), a vérvizsgálatok ellenőrzése nem megoldható, nem kontrollált

epilepsziában szenvednek, valamint azoknak, akiknek gastrointestinalis vérzésük volt (III., C); ebben az esetben thrombocytaaggregáció-gátló kezelés indokolt;

Az idős kor önmagában nem kontraindikálja az orális antikoagulálást (I., A);

Azoknak, akiknek PF-hez nem köthető cardioemboliás stroke-ja zajlott, antikoagulálás adása ajánlott (INR 2,0–3,0), ha a stroke ismétlődésének kockázata nagy (III., C);

A nem cardioemboliás ischaemiás stroke lezajlása után az antikoaguláció nem javasolt, kivéve egyes specifikus eseteket, pl. aorta atheroma, a. basilaris fusiformis aneurizmája, a cervicalis arteria dissectiója, nyitott foramen ovale, igazolt mélyvénás trombózis (MVT) jelenlétében vagy pitvari septalis aneurizma esetén (IV., GCP);

Ha az orális antikoagulálás kontraindikált, alacsony dózisu aspirin és dipiridamol kombinált adása szükséges (IV., GCP);

A mechanikus műbillentyűvel élő betegek számára tartós antikoaguláns kezelés javasolt; az INR 2,5–3,5 közötti legyen (II.);

Igazolt thrombophilia esetén, lezajlott ischaemiás stroke után tartós antikoaguláns kezelés indokolt (III.).

3.2.2.3. A hipertónia kezelése

Számos vizsgálat megerősítette, hogy igen szoros összefüggés áll fenn az emelkedett vérnyomás és a stroke között. Minden 7,5 Hgmm diasztolés vérnyomás-növekedés megduplázza a stroke veszélyét. Az izolált szisztolés hipertónia még nagyobb rizikót jelent, különösen középkorú férfiaknál, akiknek majdnem ötszörös a stroke-rizikója.

Kilenc randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízisében a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek a stroke újabb kialakulásának relatív kockázatát 29%-kal mérsékeltek. A HOPE vizsgálatban az ACE-inhibitor ramipril a vascularis szempontból nagy kockázatú – közöttük 10%, korábban stroke-on átesett – betegnél is hatásosnak bizonyult a másodlagos ischaemiás események megelőzésében, annak ellenére, hogy a szer csak kismértékű vérnyomáscsökkenést okozott.

A PROGRESS vizsgálatban a placebóval szemben a napi 4 mg perindopril és 2,0–2,5 mg indapamid kombinációs terápia 43%-kal csökkentette az ismétlődő stroke kockázatát olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében a megelőző öt év során stroke vagy tranziens ischaemiás attack szerepelt. A rizikócsökkentő hatás függetlennek bizonyult attól, hogy a beteg korábban hipertóniás volt-e vagy sem, illetve független volt a stroke típusától is.

A PROGRESS post hoc analízis szerint a stroke rizikója a legalacsonyabb vérnyomású betegek kvartilisében volt a legkisebb (medián 112/78), a veszély növekedett a magasabb vérnyomásértékeknél.

A stroke-betegek vérnyomását fokozatosan kell csökkenteni. A hirtelen csökkenő perfúziós nyomás miatt, súlyos nagyérszűkület vagy többszörös érszűkület fennállása esetén, fokozódik a hemodinamikai stroke kockázata. Ebben a betegcsoportban az antihipertenzív kezelés kívánt mértékének meghatározására további vizsgálatok szükségesek.

A célvérnyomás legyen kevesebb, mint 140/90 Hgmm, ha ezt a beteg tolerálja. Még alacsonyabb érték elérésére törekszünk (130/85), ha a betegnek megelőző cerebrovascularis eseménye volt, diabéteszben vagy egyéb vascularis betegségben szenved. (A normális vérnyomás definíció szerint 120/80 Hgmm alatti érték!)

Ajánlás

Stroke-ot követően kiemelten fontos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése és a hipertónia kezelése; a legfontosabb – függetlenül a gyógyszercsoporttól – a vérnyomás csökkentése (I., A);

A stroke-ot elszenvedett hipertóniás beteg kezelési stratégiájának kialakításakor két szempontra kell tekintettel lenni. Az egyik az adott beteg esetében fennálló speciális szempontok – pl.: izolált szisztolés hipertónia, idős kor, lezajlott akut myocardialis infarktus stb. – alapján kiválasztott gyógyszer. A megfelelő szer kiválasztható a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása alapján. De azon szerek hatását is mérlegelni kell, amelyek a stroke szekunder prevenció, multicentrikus vizsgálatok során hatásosnak bizonyultak. A neurológus a kezelési stratégiát a két szempont mérlegelésével alakítsa ki az adott beteg esetében;

Az első választandó szer a vízhajtó, valamint az ACE-gátló. Az ACE-gátló adása még a normotenziósokban is mérlegelendő. Nincs teljes konszenzus az először választandó szerek vonatkozásában. Akik nem tudják szedni az ACE-gátlókat, azokat angiotenzinreceptor-blokkolókkal kezeljük, különösen, ha diabétesz vagy balkamra hipertrófia van jelen. Béta-receptor-blokkolók jönnek szóba coronariabetegségben vagy pangásos szívelégtelenség esetén. Az egyéb típusú vérnyomáscsökkentőkkel nem volt elegendő vizsgálat a stroke szekunder prevenciójával kapcsolatban. Hemodinamikai zavar esetén – és attól függően, hogyan tolerálja a beteg a vérnyomáscsökkentő kezelést – egyéni elbírálás szükséges. A Magyar Hypertónia Társaság ajánlása a kombinált antihipertenzív kezelést ajánlja.

3.2.2.4. A lipidszintcsökkentő kezelés

Ismert, hogy az LDL fontos szerepet játszik az atheroscleroticus eredetű plakk képződésében és az endothelialis gyulladásos folyamatokban. Noha a hyperlipidaemia kezelésének célja, hogy csökkentsük a plakkformációban szerepet játszó szubsztrátok mennyiségét, kiderült, hogy a sztatinok gyulladásellenes és endotheliumvédő hatással is rendelkeznek, amely független a lipidszintcsökkentő hatástól [pl. a sztatinok csökkentik a C-reaktív protein szintjét (JUPITER vizsgálat)].

Azoknál a betegeknél, akik korábban coronariabetegségben szenvedtek, mind az atorvasztatin, mind a szimvasztatin, mind a pravasztatin kedvező stroke-prevenációs hatását igazolták, anélkül, hogy a vérzéses stroke veszélye növekedne. A SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) vizsgálatban az atorvasztatinnal végzett terápia csökkentette az ismételt stroke veszélyét. A sztatin megvonása a stroke akut stádiumában növelheti a halálozást vagy a dependencia kockázatát. A fibrát- és a sztatinkezelés kombinációjának biztonságossága és hatékonysága stroke után nem tisztázott.

Nem sztatinokkal kapcsolatban is készült metaanalízis, amely azt igazolta, hogy az összkoleszterinszint 6 mmol/l alá való csökkentése fibrátokkal, niacinnal vagy diétával szintén csökkenti a stroke kockázatát.

A primer vascularis prevencióban a különböző sztatinokkal (szimvasztatin, pravasztatin, atorvasztatin, rozuvasztatin) szerzett kedvező megfigyelések, valamint a szekunder prevenció SPARCL tanulmány (80 mg atorvasztatinnal) előkészítették a 2008-as European Stroke Organisation ajánlását, miszerint „a stroke-ot és TIA-t követően sztatin kezelés ajánlott”. Az AHA/ASA 2008-as ajánlása pedig a SPARCL vizsgálatra hivatkozva intenzív lipidcsökkentő kezelést ajánl arteriocleroticus stroke és TIA után még abban az esetben is, ha nincs ismert cardiovascularis betegség (I, B).

A közelmúlt több mint 160 000 beteg adatait összefoglaló metaanalízise alapján pedig nemcsak az LDL-C, hanem a triglicerid csökkentésére és a HDL-C emelésére is törekedni kell a vérnyomáscsökkentő kezeléssel együtt.

Ajánlás

Arterioscleroticus stroke és TIA után sztatinot kell adni (I, B).

Mivel a post-stroke beteg nagy kockázatú, a koleszterin célérték <3,5 mmol/l, az LDL-C <1,8 mmol/l legyen.

A célérték mellett az LDL-C szint több mint 50%-os csökkentése is cél.

A célérték elérésére sztatin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, vagy nem kellő célérték elérése esetén a koleszterin felszívódását és szintézisét is gátló kombinációt kell alkalmazni.

3.2.2.5. A diabetes mellitus kezelésének szerepe a szekunder prevencióban

A vércukrot rendszeresen ellenőrizni kell. A PROactive vizsgálatban a stroke-on átesett II. típusú diabéteszben szenvedő betegek pioglitazonnal kezelt csoportja a halálozás és a major vascularis események szempontjából kedvezőbb kórfolyást mutatott. A pioglitazonkezelés csökkentette a fatális és nem fatális stroke, a cardiovascularis halálozás és a nem fatális myocardialis infarktus incidenciáját.

3.2.2.6. A hormonpótló kezelés és a vitaminok szerepe

Placebóval kontrollált vizsgálatban az ischaemiás stroke másodlagos megelőzése céljából adott ösztrogénpótló kezelés nem szignifikáns mértékben növelte a fatális stroke rizikóját, a nem fatális stroke-ok funkcionális kimenetele pedig kedvezőtlenebb volt.

Egy primer és szekunder prevenció vizsgálatokat feldolgozó metaanalízis szerint a béta-karotin növeli a cardiovascularis halálozást. Az E-vitamin-szupplementáció nem akadályozza meg a vascularis eseményeket. A zsírban oldódó antioxidánsok szedése növelheti a mortalitást. A fenti szerekeknek tehát nincs szekunder prevenció hatásuk, sőt kifejezetten károsak!

A homociszteinszintet csökkentő vitaminok (folsav, B₁₂, B₆) nem csökkentik a stroke-ok ismétlődésének kockázatát, és növelhetik a vascularis események számát.

3.2.2.7. Alvás alatti légzőszavarok

Az alvás alatti légzőszavarok a stroke rizikófaktorai, illetve következményei, s összefüggésbe hozhatóak a rosszabb hosszú távú kimenetellel és az emelkedett stroke-mortalitással. A stroke-betegek több mint 50%-a szenved alváshoz kapcsolódó légzőszavarban, a legtöbb esetben obstruktív alvási apnoében (OAA). Az alváshoz kapcsolódó légzőszavarok spontán megszűnhetnek, de kezelésre is szorulhatnak. Az OAA esetében a CPAP a választandó terápia. Az alvászavarok egyéb formáiban (pl. centrális) az oxigén- vagy a ventilációs terápia más formái is hatékonyak lehetnek.

Ajánlások

- A diabetes mellitust életmódbeli változtatással és egyénre szabott gyógyszeres terápiával kell kezelni a Magyar Diabetes Társaság irányelvei szerint;
- A stroke-on átesett, inzulinterápiát nem igénylő, II. típusú diabétesz esetében a kezelés a Magyar Diabetes Társaság ajánlása alapján történjen;
- Ajánlott a dohányzás elhagyása (III., C);
- Ajánlott a túlzott alkoholfogyasztásról való leszokás (IV., GCP);
- Az antioxidáns vitaminkiegészítés nem javasolt (I., A);
- Rendszeres testmozgás ajánlott (IV., GCP);
- Kevés só, kevés telített zsírsavat, de sok zöldséget, gyümölcsöt és rostot tartalmazó diéta ajánlott (IV., GCP);
- Másodlagos stroke-prevenció céljára nem indokolt a hormonpótló kezelés postmenopausában lévő nők esetében (I., A);
- Az emelkedett testtömegindexszel rendelkezőknek ajánlott a súlycsökkentő diéta (IV. C);
- A hormonpótló kezelés nem ajánlott a stroke szekunder prevenciójában (I., A);
- Az alvás alatti légzészavarok, mint pl. az obstruktív alvási apnoe, folyamatos pozitív nyomású lélegeztetéssel történő kezelése ajánlott (III., GPC);
- A nyitott foramen ovale (PFO) endovaszkuláris zárása kriptogén stroke és magas rizikójú PFO esetén (IV., GCP).

3.3. Műtét

Az agyérbetegségek egy részének kezelésében koponyaműtét vagy érrekonstrukció (endovaszkuláris) beavatkozás szükséges. Ilyenek az intracranialis aneurysmaruptura, az állományvérzések egy része, valamint az extra- vagy intracranialis nagyérszűkület [endarteriotomia, percutan transzluminális angioplasztika (PTA) stenteléssel].

3.3.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Az ellátás függ az agyérbetegség típusától és a szükséges beavatkozástól. Carotis-endarteriotomia érsebészeti/idegsebészeti osztályon történhet, míg egyéb intracranialis beavatkozást igénylő műtétek idegsebészeti osztályon. Az ellátás szintje függ attól is, hogy milyen idegsebészeti/érsebészeti beavatkozásra van akkreditációja az egyes idegsebészeti, érsebészeti osztálynak, klinikának.

Tervezhető érrekonstrukció előtt a betegek angiológiai és egyéb, a beavatkozás előtt szükséges átvizsgálása történhet járóbetegként, a cerebrovaszkuláris szakrendelés keretében, ezt követően a beteget érsebészeti/idegsebészeti konzultációra kell küldeni. Endovaszkuláris beavatkozás idegsebészeten vagy stroke-centrumban, lehetőleg intenzív osztályos háttérrel történhet.

3.3.2. Általános intézkedések

Subarachnoideális vérzés esetén indokolt, hogy a tünetek kialakulása után a beteg minél hamarabb olyan intézménybe kerüljön, ahol megoldható a subarachnoideális vérzés diagnosztikája. Optimális feltételek fennállásakor, igazolt diagnózis esetén a subarachnoideális vérzés akut szakában (<48 óra) a beteget a lehető leghamarabb aneurysma ellátására alkalmas idegsebészeti intézetbe kell szállítani, az adott intézettel folytatott előzetes konzílium, konzultáció alapján, az aktuális lehetőségek függvényében. (Az egyes neurológiai intézetek a velük munkakapcsolatban álló idegsebészeti osztályokkal, a helyi lehetőségek ismeretében kössenek írásbeli megállapodást a subarachnoideális vérzésben szenvedő beteg akut diagnosztikájával, obszervációjával és műtéti ellátásával kapcsolatos tevékenységek felosztásáról.) Amennyiben a beteget általános idegosztályra, stroke-centrumba szállítják subarachnoideális vérzés, vagy olyan állományvérzések esetén, amelyek idegsebészeti beavatkozást igényelhetnek, idegsebészeti konzílium kérése szükséges.

Az agyvérzések és a subarachnoidális vérzések esetén az általános és speciális feladatok, diagnosztika, idegsebészeti elhelyezés, a konzervatív kezelés lehetőségei a „3.2.1.2.9. Állományvérzések kezelése” és a „3.2.1.2.10. A subarachnoidális vérzés konzervatív kezelése” fejezetekben leírtak szerint történik.

3.3.3. Speciális ápolási teendők

Valamennyi, műtétet is igénylő agyi érbetegség ápolási ellátása szorosabb pulzus-, vérnyomás-, tudatműködés-monitorozást igényel, mert az élettani paraméterek változása újabb neurológiai vagy idegsebészeti teendőket igényelhet. Tudatzavar, vizeletretenció esetén húgyhólyagkatéter, a gyógyszerek bejuttatására nasogastricus szonda levezetése szükséges. Mivel

aggyvérzéseknél hamar jelentkezik láz, gyakori lázmérés, láz esetén lázcsökkentés javasolt. Aggyvérzésnél orvosi javallatra erős fájdalomcsillapító is szükségessé válhat, a betegséghez társuló pszichomotoros nyugtalanság esetén pedig nyugtató adása.

3.3.4. Sebészeti kezelés

Általánosságban, az agyi érbetegségekből szükséges kezelési formákat az idegsebészeti protokollok, ajánlások, esetleg az osztályok folyamatleírásai tartalmazzák.

3.3.4.1. Az aneurysmaruptura okozta subarachnoidealis vérzés kezelése

Az aneurysma ellátásának elsődleges célja a reruptura megelőzése; másodlagos célja a vasospasmus kivédéséhez, ellátásához szükséges kezelési feltételek megteremtése. Az aneurysmát transcranialis vagy endovaszkuláris műtéti úton látják el. Ez idegsebészeti intézmény feladata, az ellátás irányelveit az idegsebészeti ajánlások tartalmazzák.

A műtét időpontjáról az idegsebész és/vagy neurointervenció szakember dönt. A végleges ellátást ideális esetben célszerű minél előbb elvégezni.

Térfoglaló haematomával járó első ruptura vagy reruptura esetén célszerű először kuratív szándékkal eltávolítani a haematomát, majd ezt követően preventív céllal feltárni és ellátni az aneurysmát. Ebben az esetben a műtét időzítését a térfoglaló vérzés súlyossága határozza meg.

3.3.4.1.1. Műtéti indikáció

Lásd a 3.2.1.2.10. és a 3.3.4.1. fejezeteket.

3.3.4.1.2. Műtéti előkészítés és érzéstelenítés

Az Idegsebészeti és az Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Szakmai Kollégiumok protokollja és ajánlása alapján történik.

3.3.4.1.3. Műtét

Az Idegsebészeti Szakmai Kollégium protokollja és ajánlása a mérvadóak.

3.3.4.2. Állományvérzések műtéti kezelése

A kamrába törő intracerebrális haematomák, illetve a liquorkeringést akadályozó vérömlenyek kezelésében elsődleges fontosságú a megfelelő liquordrenázs biztosítása. Amennyiben a haematoma eltűnésével a liquorkeringés nem rendeződik és növekvő kamratágulatot észlelünk, shunt-implantáció válhat szükségessé.

Kiterjedt, agykamrába törő intracerebrális haematoma, esetleges primer intraventricularis haematoma kezelésében a tünetek, a vérzés lokalizációja, egyedi elbírálás alapján, idegsebészettel konzultálva szóba jöhet a kamrát, kamrákat öntvényyszerűen kitöltő alvadék enzimatis feloldása plazminogénaktivátorral, urokinázzal. A kezelés nem a haematoma mielőbbi felszívódását célozza, hanem a liquorkeringés gyors helyreállításával a postictalis hydrocephalus kialakulásának veszélyét csökkenti.

Az intracerebrális haematoma minimálisan invazív sebészeti kezelése a haematoma stereotaxiás leszívása.

3.3.4.2.1. Műtéti indikáció

A beteg műtethetőségéről az idegsebésznek kell nyilatkoznia, ezért konzíliumot kell kérni. Az intracerebrális haematoma nyílt műtéttel végzett kiürítésének csak azokban az esetekben van létjogosultsága, amikor:

- a beteg állapotáért elsősorban a térszűkület tehető felelőssé; az úgynevezett elokvens áréak (centrális régió, beszédközpontok, mély törzsdúci régió) többé-kevésbé épek;
- a beteg fiatal;
- nincs súlyos társult betegség.

Ezek a feltételek többnyire csak a haematomával szövődött aneurysmarupturák, illetve a lebenyi arteriovenosus malformáció- vagy cavernomaeredetű vérzések esetében valósulnak meg. Nem jön szóba műtét azokban az esetekben, amikor a súlyos, eszméletlen állapot ictusszerűen alakult ki, és ez az állapot tartósan fennáll.

Típusos, capsularis, bazális ganglionvérzés eseteiben, ha nem áll fenn tudatzavar és az ép oldali végtagokat a beteg jól tudja mozgatni, műtét nem szükséges. Nem képez sebészeti indikációt a kicsi (<10 cm³), illetve az olyan vérzés, amely csupán minimális neurológiai tüneteket okoz, nem térfoglaló jellegű.

Ajánlás

Lebényvérzéseknél, ha a vérzés a kéregfelszínhez 1 cm-en belül helyezkedik el, térfoglalás esetén az evakuáció hagyományos craniotomiával megfontolandó (II., B);

A supratentorialis intracerebrális vérzés rutin evakuációja standard craniotomiával 96 órán belül nem ajánlott (III., A);

A műtėti beavatkozás idejére nincs evidencia; a nagyon korai craniotomia növeli az újrávérzés kockázatát; többen 12 órával a vérzés kezdete után javasolják, de kevés az adat (II., B); késői evakuáció után viszont elégtelen a javulás;

Kóma (a GCS-pontszám ≤ 4), nagy subcorticalis vérzés esetén az evakuáció ront, ezért nem javasolt (III., A);

Dekompressziós craniectomia végzésére kevés adat áll rendelkezésre, a javulás kérdéses, nem javasolt (II., C);

Bár a vérömlenybe a stereotaxiás urokináz/rt-PA infúzió adása 72 órán belül csökkenti a vérömlenyt és a halálozás kockázatát, az újrávérzés veszélye nagy és a funkcionális kimenetelt sem javítja, ezért alkalmazásának a hatása nem kiszámítható (II., B);

Bár teoretikusan a „minimally invasive clot evacuation” alkalmazható, a mechanikus eszközök és/vagy endoszkópos beavatkozások további klinikai vizsgálatokat igényelnek, jelenlegi alkalmazásuk, hatásuk nem ismert (II. b, B);

Ha a cerebelláris vérzés >3 cm, neurológiai progresszió vagy súlyosbodó tudatzavar van, agytörzsi kompresszió jelei és/vagy hydrocephalus alakul ki, a vérzés sebészeti eltávolítását el kell végezni, esetleg kamradrain behelyezése jöhet szóba (I., B). Ezért a beteg tüneteinek követése, tudatzavar kialakulása esetén sürgős koponya-CT és idegsebészeti beavatkozás szükséges.

3.3.4.2.2. Műtėti előkészítés és műtėti érzéstelenítés

Az általános és a lokális anaesthesia az Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Szakmai Kollégiumok ajánlásai alapján történik.

3.3.4.2.3. Műtét

Az Idegsebészeti Szakmai Kollégium protokollja és ajánlása a mérvadó.

3.3.4.3. Dekompressziós célú craniectomia az arteria cerebri media okklúziója következtében kialakult malignus agyödémában

A koponyán belül az agy-liquor-víz egységes folyadékteret alkot. Amennyiben emelkedik a koponyaűri nyomás, az agytörzs, valamint az agyidegek nyomás alá kerülnek; ez kezdetben visszafordítható, később irreverzibilis anatómiai elváltozásokat és funkciókiesést eredményez. A koponyaűr megnyitása csökkenti az intracranialis nyomást, megakadályozza a beékelődés kialakulását és időt ad a további kezelésre.

Az akutan kialakuló súlyos agyödéma viszonylag ritka szövödmény az ischaemiás stroke során. Leggyakrabban a nagy kiterjedésű vascularis laesiót kíséri agyödéma.

Ha ez az a. cerebri media elzáródása során alakul ki és jelentős koponyaűri nyomásfokozódást okoz, az a. cerebri media okklúzióját malignusnak tekintjük. Az a. cerebri media malignus okklúziójának klinikai tünetei kezdetben az a. cerebri media területi laesio tüneteinek felelnek meg; ehhez már korán társulnak az agytörzsi beékelődés kezdeti tünetei (anisocoria, hemiplegia, rosszabbodó tudatállapot, emelkedő vérnyomás, megváltozott légzés). A beékelődés kifejezett tünetei általában a stroke kialakulását követő 2–3. napon alakulnak ki. A betegnek mélyül a tudatzavara, legtöbbször légzési elégtelenség is kialakul, ami intubációt, gépi lélegeztetést, mérsékelt átmeneti hyperventiliációt is szükségessé tehet.

Nagy féltékei infarktusz esetén a korai állapot rosszabbodásának és halálnak a térfoglaló agyödéma a leggyakoribb oka. Az életet veszélyeztető agyödéma általában a stroke tüneteinek kialakulását követő 2–5. napon alakul ki, de a betegek akár 1/3-ánál neurológiai rosszabbodást lehet megfigyelni a tünetek kialakulását követő 24 órán belül is.

Az a. cerebri media malignus okklúziójának (MMO) diagnózisa felállításában a klinikai megfigyelésen kívül elengedhetetlen a koponya CT-vizsgálata. A CT-kritériumok: az a. cerebri media ellátási területének legalább 50%-át érintő, vascularis laesiót jelző hypodensitas, amelyhez az a. cerebri anterior és/vagy az a. cerebri posterior hypodensitasa csatlakozik. Az a. cerebri media elzáródásának lehetősége már a natív koponya CT-képen látható „hyperdens mediajel” alapján is felmerülhet. A mély struktúrák, a fehér- és szürkeállomány határának elmosódottsága, a középvonali áttolás, kitöltött bazális ciszternák, a sulcusok elsimulása, az intracranialis extracerebrális tér beszűkülése, a kamrakompresszió is látható a CT-felvételeken. A transcranialis Doppler-vizsgálat (TCD) az érintett erek elzáródására utal. Nagyon hatékonyan segíti a beteg megfigyelését, illetve a konzervatív terápia vezetését az intracranialis nyomásmérés: ha maximális dehidráció mellett tartósan 20 Hgmm feletti intracranialis nyomásértékeket tapasztalunk, indikált a dekompresszió.

Malignus arteria cerebri media ödémás beteg dekompressziós műtéteinek eredményét 3 európai randomizált klinikai vizsgálat, a DECIMAL (Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebri Artery Infarcts), a DESTINY (Decompressive Surgery for the

Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery) és a HAMLET (Hemicraniectomy after middle cerebri artery infarction with life threatening edema trial) elemezte.

A kontrollcsoporthoz viszonyítva a dekompresziós műtéten átesettek csoportjában több volt azoknak a száma, akiknek 1 év után a módosított Rankin-skála-értékük (mRS) <4, illetve mRS<3 volt (NNT 2 és 4), illetve több volt a túlélő is (NNT 2).

Nem növekedett azon betegek hányada sem, akik vegetatív stádiumban éltek túl a műtétet (mRS 5).

A fentiek alapján az a. cerebri media malignus okklúziójában szenvedő beteg dekompreszív célú craniectomiája minden olyan fiatal – 60 évesnél nem idősebb – beteg esetében szóba jön, aki nem szenved egyéb, a későbbi életesélyeket, rehabilitációt súlyosan befolyásoló betegségben, például: malignus tumorban, cardiopulmonalis dekompensációban, irreverzibilis máj- vagy vesekárosodásban stb.

Megkönnyíti a döntéshozatalt, ha a koponyaűri nyomásfokozódást ICP-monitorozással követjük, így lehetővé válik a gyors beavatkozás. A műtét feltétlenül indikált, ha az intracranialis nyomás tartósan 20 Hgmm fölé emelkedik. Az a. cerebri media malignus okklúziójában szenvedő betegeket lehetőleg a beékelődés kialakulása előtt kell megoperálni, de legkésőbb a beékelődési tünetek megjelenését követő 2 órán belül (amikor a beteg tudatállapotát tükröző Glasgow Coma Scale pontjainak száma még nem rosszabb 8-nál). A műtéti indikáció felállításának fontos szempontja a beteg rehabilitálhatósága.

Kisgyi lágyulás esetén a ventriculostomia és a dekompresziós műtét végzése megfontolandó, habár a randomizált klinikai vizsgálatok által szolgáltatott bizonyítékok hiányoznak. Ugyanúgy, mint a térfoglaló hemisphaerialis infarktusoknál, a műtétet a beékelődés tüneteinek megjelenése előtt kell végezni. A prognózis a túlélők között nagyon jó lehet, még a műtét előtt komatózus betegek esetén is.

3.3.4.3.1. Műtéti indikáció

A műtétekről az idegsebész dönt a neurológussal történő konzultáció után.

Ajánlások

A sebészeti dekompresziós terápia 60 év alatti, malignus MCA infarktust elszenvedő betegek esetén ajánlott, a stroke-tünetek kezdete után 48 órán belül (I., A);

Amennyiben a műtét szóba jön, műtét előtt ozmoterápia alkalmazható az intracranialis nyomás csökkentésére (III., C);

Térfoglaló infarktus esetén hypothermiás terápiára ajánlás jelenleg nincs (IV., GCP);

Ventriculostomia vagy sebészi dekompreszió megfontolandó a nagy, agytörzset komprimáló cerebelláris infarktusok esetén (III., C).

3.3.4.3.2. Műtéti előkészítés és műtéti érzéstelenítés

Az általános és a lokális anaesthesia az Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Szakmai Kollégiumok ajánlásai alapján történik.

3.3.4.3.3. Műtét

A műtét az Idegsebészeti Szakmai kollégium ajánlása, protokollja és műtéttechnikai eljárása szerint történik.

3.3.4.3.4. Posztoperatív teendők

A csontdefektust belátható időn belül pótolni kell. Optimális esetben, ha a koponyaűri térszűkítés megoldódott (általában 6–8 hét múlva), a calvaria rekonstrukciója (cranioplastica) indokolt.

3.3.4.4. A carotis szűkület és intracranialis stenosis kezelése endarterectomiával és endovascularis beavatkozással

Tünetmentes betegek

Mindenekelőtt javasoljuk képalkotó (CT vagy MRI) végzését klinikailag tünetmentes carotis stenosisban is, annak eldöntésére, hogy van-e ipsilateralis tünetmentes infarktus. Amennyiben igen, a beteg többé nem tekinthető „tünetmentes” carotis stenosisnak és a „tünetes” betegek irányelvei szerint kell haladni.

A tünetmentes betegekkel kapcsolatos megfigyelések és ajánlások nem egyszerűek.

Az aszimptomatikus carotis sztenózis műtéti megoldásával foglalkozó vizsgálatok arra a következtetésre jutottak, hogy a műtét csökkenti az ipsilaterális stroke és bármilyen stroke incidenciáját, a carotis műtét abszolút haszna azonban csekély, évente kb. 1%. Ezért csak azokban a centrumokban fontolandó meg a műtét, ahol a perioperatív komplikációs ráta kisebb mint 3%. A magas stroke rizikójú csoportba tartozó betegeknek (80% feletti szűkülettel rendelkező férfiak, akiknek a várható élettartama több mint

5 év) származhat előnye a megfelelő centrumban végzett műtétből. A sztenózis súlyosságát a NASCET kritériumoknak megfelelően kell meghatározni.

Amaurosis fugax esetén CEA végzése még enyhébb carotis stenosis esetén is javasolt, különösen, ha exulcerált felszínű a plakk, mely 10-szer nagyobb stroke kockázatot jelent. Enyhe vagy közepesen súlyos intracranialis és súlyos extracranialis stenosis kombinációja esetén a CEA szintén megfontolandó.

A Neurológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Stroke Társaság a European Stroke Organisation alábbi ajánlását fogadja el:

Ajánlás

Carotis endarterectomy nem ajánlott tünetmentes stenosisban (NASCET 60-99%), kivéve azokat, akiknek nagy a stroke rizikója (Class I, Level C).

Carotis angioplastica stenttel vagy anélkül nem ajánlott tünetmentes carotis stenosisban (Class IV, GCP).

A beteg szedjen aspirint a sebészi beavatkozás előtt és után (Class I, Level A).

Tünetes betegek

Carotis endarterectomy másodlagos stroke-prevencióként

Stroke vagy TIA után a carotisendarterectomy hatásos rizikócsökkentő beavatkozás, ha a stroke-kal azonos oldali arteria carotis interna szűkülete 70%-nál nagyobb: nyolc műtétet kell végezni ahhoz, hogy a következő két év során megelőzzünk egy stroke-ot. (Az 50–69% közötti carotis stenosis esetén a műtét ugyan átlagosan 29%-kal csökkentette az ismétlődő stroke relatív kockázatát, de a különbség a gyógyszerrel kezelt csoporthoz képest csak marginálisan volt szignifikáns; 20 műtét szükséges ahhoz, hogy két év alatt egy stroke-ot megelőzzünk.)

A CEA elvégzéséből származó előny alacsonyabb lacunaris stroke esetén. Leukaraiosis esetén magasabb a perioperatív kockázat. Az ellenoldali arteria carotis interna elzáródás nem kontraindikációja a CEA elvégzésének, de nagyobb a perioperatív kockázat.

Carotis angioplastica és stent

Az eddig elvégzett vizsgálatok nem bizonyították az angioplasztika szuperioritását az endarteriectomiával szemben. A leginkább értékelhető SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) vizsgálatban 1200 beteg vett részt. A nemzetközi érsebész gyakorlattal szemben mindkét csoportban magas volt a 30 napon belül kialakuló ipsilateralis stroke, illetve a halálozási ráta 6,8 % volt CAS és 6,3 % CEA esetén (abszolút különbség 0,5 %; 95 % CI: –1,9 %-tól +2,9 %-ig; p=0,09).

A CREST (Carotid revascularization endarterectomy versus stent) vizsgálat eredményéről 2010 februárjában az International Stroke konferencián számoltak be. 2600 amerikai beteg végpontjait hasonlították össze. A CAS és a CEA eredményei hasonlóak voltak, de a beavatkozások körüli stroke előfordulása szignifikánsan magasabb volt CAS esetén (Hazard ratio 1,79, 1,14-2,82, p=0,01).

Az ICSS 1800 európai beteg adatait elemezve a stroke, halálozás, vagy a beavatkozással kapcsolatos myocardium infarctust előfordulását stentelés esetén gyakoribbnak találták, a vizsgálatot azonban számosan kritizálták.

Az intracranialis artériák szűkületének stentelése

A szimptomás, >50%-os intracranialis stenosis esetén a stroke ismétlődésének rizikója magas: 12% egy, 15% két év után. Stentelés után a stroke ismétlődése 5–7% egy, és 8% két év után. A súlyos stenosisok ($\geq 70\%$) nagyobb kockázattal járnak, mint a közepesen súlyos stenosisok (50%-tól <70%). Számos nem randomizált vizsgálat igazolta az intracranialis stentelés kivitelezhetőségét, de a restenosis rizikója magas. Nincs olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, mely elemezte volna az angioplastica és/vagy stentelés hatékonyságát intracranialis stenosis esetén. Az intracranialis artériák stentelésének indikációjakor mindenképpen vizsgálni kell a kollateralisok működését (MR-angiográfia). Megfelelő kollateralisok mellett még a súlyos szűkületet sem biztos, hogy stentelni kell a magas (10 %) szövődménygyakoriság miatt.

Az a. vertebralisok szűkületének stentelése

A SSYL VIA vizsgálat igazolta, hogy technikailag az a. vertebralisok extracranialis szakaszának stentelése is kivitelezhető alacsony periproceduralis rizikóval, de – különösen az eredésnél – a restenosis kockázata igen magas.

Egyéb, esetleges idegsebészeti beavatkozást igénylő kórképek

Extra-intracranialis anastomosis lehetősége mérlegelhető:

jó általános állapotú betegekben, akikben az intermittáló neurológiai tünetek a kollaterális keringés instabilitását valószínűsítik, Moya-moya betegségben, súlyos arteria cerebri media és anterior stenosisban, óriás aneurysmában.

3.3.4.4.1. Műtét előtti átvizsgálás:

az a. carotis szűkülete súlyosságának megítélésére legalább két, azonos eredményt adó nem invazív módszert kell alkalmazni (ultrahangvizsgálat, MRA, CTA), vagy DSA-vizsgálatot kell végezni; a carotis endarterectomia, illetve az endovascularis beavatkozás előtt közvetlenül (legkésőbb az azt megelőző napon) ismételt duplex ultrahangvizsgálat végzése ajánlott, az időközben esetleg kialakult carotis occlusio kizárására;

mivel az endovascularis beavatkozás egyik legnagyobb veszélye az eszköz felvezetése során kialakuló embolisatio, ezért kiemelkedő jelentőségű a plakk felszínének ultrahangvizsgálata (mobilis-e a plakk? a plakk felszíne fokozott embóliaveszélyre utal-e? szubklinikus microembolisatio?);

az ultrahangvizsgálat lehetőleg stroke-központban történjen, illetve a nyaki ultrahangvizsgálat területén tapasztalattal és lehetőleg neuroszonológiai jártassági igazolással rendelkező szakember végezze;

a stenosis súlyosságának meghatározására a NASCET-módszer alkalmazása javasolt;

ne végezzenek carotisrekonstrukciót az agyállomány, a nyaki és az intracranialis erek képalkotó vizsgálata nélkül;

kiterjedt friss kéri infarktus fennállása esetén nem ajánlott korai műtét;

ha a betegnél korábban tranzienis ischaemiás attack vagy minor stroke zajlott (kis CT-eltérés), és állapota neurológiailag stabil, a beteg neurológiai állapotától függően a carotisrekonstrukció lehetőleg minél hamarabb, ideális esetben 2 héten belül elvégzendő; Minél később történik a carotis-rekonstrukció, annál kisebb az öt éves stroke-rizikót csökkentő hatás;

tervezett koronarográfia, valamint a perifériás erek obliteratív betegsége miatti angiográfiás vizsgálat előtt is javasolt nyaki ultrahangvizsgálat végzése;

kétoldali szignifikáns stenosis vagy egyik oldali stenosis és ellenoldali elzáródás fokozott rizikónak tekintendő. Ilyenkor különösen fontos a domináns félteke állapotának vizsgálata. A cerebrovascularis rezervkapacitás vizsgálata is ajánlott (SPECT- vagy TCD-vizsgálat jön szóba, pl. a BHI-vizsgálat). Ha egyéb szempont nem módosítja, akkor kétoldali stenosis esetén a rekonstrukció a lehető leghamarabb azon az oldalon végzendő, ahol a rezervkapacitás <10%. A beavatkozás biztonságosságát tovább javítja, ha a beavatkozás előtt embóliadetektálást végeznek, valamint a vascularis rezervkapacitás megítélésére transcranialis Dopplerrel légzés-visszatartásos vizsgálat történik (breath holding index, BHI), ezért az ilyen irányú fejlesztések szakmai szempontból támogatandók. A BHI-vizsgálat ugyanis kétoldali szignifikáns stenosis esetén segíthet eldönteni, melyik oldalon merült ki a cerebrovascularis rezervkapacitás.

3.3.4.4.2. Műteti és endovascularis kezelés indikációja

A carotis rekonstrukciót minden esetben stroke-kezelésben jártas neurológus által végzett vizsgálat előzze meg. A neurológus – mérlegelve a kórelőzményt, a neurológiai vizsgálat eredményét, a laboratóriumi és egyéb klinikai adatokat, a képalkotó vizsgálatok eredményét – véleményt nyilvánít, hogy a carotis rekonstrukciót indokoltnak tartja-e vagy sem. Noha az alábbiakban részletezett European Stroke Organisation ajánlás a carotis stentet viszonylag szűk területeken javasolja, a carotis rekonstrukció technikájának kiválasztása a beavatkozást végző orvos felelőssége.

Mivel a carotis stentelése után a beteg monitorozása szükséges, különös tekintettel a vérnyomásra, ezért a betegeket a stroke-, intenzív vagy szubintenzív osztályon kell obszerválni legalább 24 óráig. Opcióként (különösen hiperperfüziós szindróma gyanúja esetén) TCD-monitorozás javasolt.

Műtét előtti gyógyszerelés

Mind tünetmentes betegeknél, mind TIA, vagy stroke után a tervezett beavatkozás előtt aneszteziológus vizsgálata szükséges. Az aszpirin vagy clopidogrel szedést nem kell abbahagyni a carotis műtét miatt, ha a clopidogrel szedését mégis felfüggesztik, terápiás LMWH adása javasolt. Carotis endarterectomia után a betegek követése, gondozása javasolt, nyaki UH és TCD, valamint neurológiai vizsgálat legalább 6 havonta.

Stentelés előtti vizsgálatok és gyógyszerek, amennyiben a beavatkozásra neurológiáról kerül a beteg

Lássa aneszteziológus, majd az általa javasolt vizsgálatok és gyógyszeres kezelés, egyeztetés a beavatkozás időpontjáról (TIA, illetve minor stroke után a beavatkozás lehetőleg 2 héten belül történjen meg).

A beavatkozást megelőző napon vérkép, ionok, vesefunkciók, CK, hemostasis vizsgálat.

A thrombocytaaggregáció-gátlás a beavatkozás előtt négy nappal (acetilszalicilsav 100 mg/nap plusz clopidogrel 75 mg/nap). Ha az előbbi előkészítés elmaradt, a beteg a beavatkozás előtti este és a beavatkozás reggelén kapjon 100 mg aspirint és 300 mg clopidogrelt (ASA allergia kizárandó).

A betegek az egyéb gyógyszereiket (ha az aneszteziológus másként nem rendelkezik) megkaphatják – kivéve a biguanidszármazékokat (metformin) és az alvadásgátló gyógyszereket. Enyhe hypertonia esetén a reggeli vérnyomáscsökkentők kihagyhatók.

A beavatkozás előtti kontroll-INR-nek 1,7 alatt kellett lennie.

A beavatkozást megelőző négy órában a betegek már nem fogyaszthatnak táplálékot. A jó hidráltság biztosítására reggel 500 ml infúzió (Salsol) adása javasolt, ügyelve a kardiális terhelhetőségre.

Diabeteses betegek beavatkozási idejének megtervezése különös körülményt igényel.

Ajánlások

Carotisendarterectomia (CEA) végzése szükséges 70–99%-os interna stenosis esetén (I., A); TIA vagy minor stroke után. A CEA csak olyan centrumokban ajánlott, ahol a perioperatív komplikációs ráta (stroke összes típusa és halálozás) kisebb, mint 6% (I., A);

A CEA az utolsó ischaemiás esemény után minél hamarabb elvégzendő, ideális esetben 2 héten belül (II., B);

A CEA olyan betegnél is indikált lehet, akinek 50–69% stenosisa van; ez leginkább a közelmúltban féltkei tüneteken átesett férfi alcsoporthoz lehet előnyös (III., C); CEA 50–69% stenosis esetén csak olyan centrumokban végzendő, ahol a perioperatív komplikációs ráta (minden stroke és halálozás) kisebb, mint 3% (I., A);

A CEA elvégzése nem ajánlott 50%-nál kisebb stenosis esetén (I., A);

A betegeknek a műtét előtt és után thrombocytaaggregáció-gátló szert kell szedniük (I., A);

A carotis perkután transluminális angioplastica és/vagy sztentelés (CAS) végzése csak egyes válogatott betegek esetében ajánlott (I., A); a súlyos szimptomás arteria carotis stenosisban szenvedő betegek következő alcsoporthoz ajánlott a stent: ha a CEA végzése kontraindikált, sebészeti nem hozzáférhető helyen lévő szűkület, korábbi CEA utáni restenosis és posztirradiációs stenosis (IV., GCP); az endovascularis kezelés megfontolandó azoknál a betegeknél, akiknek szimptomás intracranialis stenosisuk van (IV., GPC);

Ajánlott, hogy a carotis rekonstrukciót végző osztály dolgozzon ki előre rögzített és a nemzetközi tapasztalatokat figyelembe vevő kritériumrendszert, amellyel saját peri- és posztoperatív szövődmény rátáját folyamatosan, objektív módon követni tudja. Ajánlott, hogy ennek legyen része a posztoperatív időszakban elvégzett CT vizsgálat is.

Coronariaműtét és a stroke mint szövődmény.

Hangsúlyozzuk, hogy nemcsak a carotis stenosis jelent rizikótényezőt, hanem az alábbi szempontokat is figyelembe kell venni coronariaműtét előtt, amikor a várható stroke veszélyt megbecsüljük (Northern New England Cardiovascular Disease Study Group). Az egyes rizikófaktorok szummálódnak és még hozzájuk adódik az egy- vagy kétoldali carotis stenosis veszélye is: míg pl. a 80 év feletti, 40%-nál kisebb ejekciós volumenű, diabeteses beteg hozzávetőleges stroke veszélye kb. 2,5-3 % és minden egyes további rizikó (pl. női nem, kreatinin > 2mg/l, sürgősséggel végzett műtét) már újabb 1,5%-kal növeli a stroke veszélyt. Így halmozott rizikó esetén a stroke-veszély (carotis stenosis nélkül is) elérheti a 4-5 %-ot. Ehhez társulnak a rizikót befolyásoló további tényezők:

coronariaműtét megelőző TIA vagy stroke után 8,5 %

coronariaműtét egyoldali >50 % carotis stenosisal 3 %

coronariaműtét kétoldali >50 % carotis stenosisal 5 %

coronariaműtét carotis occlusióval 7 %

coronariaműtét tünetes vertebrobasilaris stenosisal 6 % (Mayo Clin Proc, 2004).

Látható, hogy a coronariaműtétet csatlakozó legnagyobb stroke-veszélyt az jelenti, ha a betegnek már volt cerebrovasculáris eseménye. (Ezért is javasoljuk – még tünetmentesekben is – a megelőző képzővizsgálatot – ha a coronariaműtét sürgőssége

engedi –, hogy a szubklinikus stroke-ra fény derüljön). Az 5 % feletti stroke rizikót magasnak, a 7 % felettit nagyon magasnak minősítik.

A döntést individuálisan kell meghozni, melyet sok egyéb tényező befolyásolhat: a sebész gyakorlata, érzéstelenítés módja (általános anaesthesiában, vagy az utóbbi időben Magyarországon is megjelent helyi érzéstelenítésben végzik-e a beavatkozást?).

A műtéti sorrendet szívűtét esetén a beteg szív állapota adja meg. Instabil angina, háromág-érbetegség, 30% alatti ejekciós frakció esetén kombinált, együlékes műtét mérlegelhető, amelyben először a carotisrekonstrukciót végzik el. Sürgős életmentő szívűtét esetén a szívűtét az első.

Stabil kardiális állapot, elektív szívűtét, alsó végtagi bypass műtét tervezésekor a carotis rekonstrukció lehet az először javasolt műtét. Több mint 4300 coronaria és billentyűműtét nemrég megjelent retrospektív analízisével azt állapították meg (1,8 % stroke szövődémmel), hogy míg a szimultán végzett CEA+coronaria bypass műtétek stroke-szövődémmé 15% volt, addig a csupán coronariaműtétet végzőknél nem volt stroke szövődés. A döntés itt is a beavatkozást végző felelőssége.

Kétoldali súlyos carotis stenosis esetén melyik oldal műtétje történjen meg?

A következő lehetőségek adódnak tünetmentes betegnél:

a nagyobb szűkület élvez elsőbbséget;

azonos súlyosságú szűkület esetén a domináns oldal élvez elsőbbséget;

tünetekkel rendelkező betegnél a releváns (tünetképző) oldal műtete élvez elsőbbséget.

A műtét előtt elvégzett breath holding index (BHI), esetleg SPECT-vizsgálat kérdéses esetben segíthet a műtéti oldal eldöntésében; e vizsgálatokkal kideríthető, melyik oldalon szűkület 10% alá a vascularis rezervkapacitás.

Ha két oldalt kell operálni, a két műtét között 1 hónap szünet javasolt;

Elzáródás előtti, fenyegető súlyos kétoldali szűkület esetén 5 nap is lehet a várakozási idő;

A műtétről és a műtéti technikáról az érsebész dönt.

Ellenoldali carotis occlusio esetén a keresztkeringés vizsgálata (time-off-flight MR angiográfia fontos információt adhat a Willis-kör funkciójáról), vagy opcióként TCD vizsgálat javasolt. Ezekkel megbízhatóbban alátámasztható a műtéti indikáció.

3.3.4.4.3. Posztoperatív és endovascularis beavatkozás utáni teendők:

endarteriectomia és stent beültetését követően legalább 1 hónapig clopidogrel és acetilszalicilsav adandó, majd monoterápia indokolt (IV., GCP);

a betegeket a beavatkozás után a neurológusnak és a beavatkozást végzőnek is ellenőriznie kell. A neurológus a beteget gondozásba veszi, ami az ultrahangos vizsgálatok 6 havi ismétlését is jelenti.

3.3.4.4.4. Fizikai aktivitás

A fizikai aktivitás és a beteg terhelhetősége az idegsebészeti, érsebészeti beavatkozás természetétől és a beteg rokkantsági fokától, az egyéb kísérő betegségektől függ. Általánosságban elmondható, hogy a felsoroltaktól függően a korai mobilizálás elősegíti a szövődémények elkerülését (tüdőgyulladás, mélyvénás trombózis, felfekvés). A későbbiekben az állapottól és a képalkotó eljárások eredményétől függően kerülhet sor – rehabilitációs konzíliumot követően – a beteg rehabilitációjára, lehetőleg komplex rehabilitálhatóságot biztosító intézetben.

A séta, a könnyű torna, a mobilizálás mindenképpen szükséges valamennyi beteg számára. A munkába állás a tünetektől és a betegségtől függően különböző lehet, optimális esetben 3–6–12 hónap, de lehetséges, hogy a beteg a rokkantsága miatt nem tudja folytatni munkáját.

3.3.5. Betegoktatás

Első lépésként ismertetni kell a beteggel a vele történt beavatkozás eredményét, amennyiben a betegség súlyossága ezt lehetővé teszi. El kell magyarázni, hogy mitől óvakodjon, mi az, ami ronthatja a betegségét. Így például agyvérzés esetén a magas vérnyomás kontrollja, szükség esetén a gyógyszerelés pontossága fontos.

Agyvérzéseknél fontos a megfelelő gyakoriságú székelés. Aneurysmaműtétek után óvakodjon a nehéz fizikai munkától, teheremelésről, valamint az erős haspréstől.

3.3.6. Diéta

Az ischaemiás stroke kezelésekor részletezett étrend megfelelő a műtétek után is. Általánosságban az úgynevezett mediterrán diéta javasolható; könnyű vegyes étrend, amely a nátriumbevitel megszorításával jár, koleszterinszegény (zsírszegény) étrend. A testsúlynövekedés mindenképpen kerülendő.

3.4. Egyéb terápia (pszichoterápia, gyógyfoglalkoztatás stb.)

A beteg pszichés vezetése az osztályra kerüléstől kezdve fontos. A kommunikációs, kognitív deficit és a depresszió jelenlétének felmérése ajánlott. A hangulat kezelésére farmakoterápia és nem gyógyszeres intervenciók alkalmazása szükséges.

A pszichoterápia része a beteg várható javulásának elmagyarázása, hogyan és hová kell járni ellenőrzésre, mire figyeljen, hogyan kerülheti el a betegség visszatérését. A kórházban a betegségtől függő tornakezelés történjen (korai mobilizálás, kezdetben csak passzív torna).

Fizioterápia és foglalkoztatási terápia alkalmazása ajánlott, de ennek optimális módszere tisztázatlan. Az első néhány napban történő mobilizálást a betegek jól tolerálják. Jobb a prognózis, ha a terápiát a stroke-ot követő 20–30 napon belül kezdik el. Az elbocsátást követően, a stroke lezajlása után egy éven át tartó folyamatos rehabilitáció a kontrollcsoporthoz képest csökkenti a funkcionális rosszabbodás rizikóját és javítja a mindennapi élethez szükséges feladatok ellátásának képességét.

A beszéd- és nyelvterápia segíthet optimalizálni a biztonságos nyelést, és segíthet a kommunikációban. Dietetikus, szociális munkás és betegoktatásra szakosodott nővér is kiegészítheti a stroke kezelésében segítők munkáját.

3.5. Az ellátás megfelelőségének indikátorai. A szakmai munka eredményességének mutatói

Az adott személyi és tárgyi szakmai minimumfeltételeknek való megfelelés;

Az akut thrombolysisek száma és szövődmenyrátája;

Thrombolysis esetén a stroke kezdetétől számítva mennyi idő múlva kerül thrombolysisre, a beérkezéstől számítva mikor kezdődik a thrombolysis: „door-to-needle idő”;

30 napos és egyéves mortalitás;

Ideg- és érsebészeti osztályokon előre rögzített és a nemzetközi tapasztalatokat figyelembe vevő kritériumrendszer alapján a saját peri- és posztoperatív szövődmenyrátá folyamatos és objektív követése;

A beteg állapotának objektív mérése standardizált skálák segítségével (pl.: NIHSS, mRankin, Barthel-index vagy egyéb ADL-tesztcsoportok);

Betegelégedettségi vizsgálatok.

3.6. Lehetséges szövődmények, megelőzésük és kezelésük

Aspiráció és pneumónia

A bakteriális pneumónia a stroke-betegek egyik legfontosabb komplikációja, melynek leggyakoribb oka az aspiráció. Az aspiráció gyakran fordul elő tudatzavar és/vagy nyelészavar esetén. A szájon át történő táplálást fel kell függeszteni addig, amíg nem győződünk meg a beteg ép nyelési funkciójáról, amit kis mennyiségű víz nyeletésével és felszólításra végzett köhögésvizsgálattal ellenőrizhetünk.

A nasogastricus szondán vagy perkután enterális gastrostomán (PEG) át történő etetés megelőzheti az aspirációs pneumónia kialakulását, viszont a folyékony tápanyag visszaáramlása, a hypostasis, a csökkent köhögési inger és az immobilizáció növeli a tüdőgyulladás veszélyét. A beteg gyakori forgatása és a légzéztorna megelőzheti ezt a fajta tüdőgyulladást. A profilaktikusan adott levofloxacin (500 mg/100 ml/nap 3 napon át) nem volt jobb, mint az optimális ápolás és az infekciók prevenciója, és rosszabb kimenetellel járt 90 napon túl (OR: 0,19; 95% CI: 0,04–0,87; p: 0,03).

Mélyvéna trombózis és tüdőembolia

A mélyvéna trombózis (MVT) és a pulmonalis embolisatio (PE) kockázata csökkenthető a korai rehidrációval és mobilizációval. Habár a kompressziós harisnyák alkalmazása hatékony a vénás thromboemboliák megakadályozásában sebészeti betegeknél, a hatékonyságuk stroke utáni állapotban nem bizonyított.

Stroke-betegeknél a szubkután adott LMWH csökkenti mind az MVT (OR: 0,34; 95% CI: 0,19–0,59), mind a pulmonalis embolisatio incidenciáját (OR: 0,36; 95% CI: 0,15–0,87), anélkül, hogy növelné az intracerebrális (OR: 1,39; 95% CI: 0,53–3,67), illetve extracerebrális (OR: 1,44; 95% CI: 0,13–16) vérzéses komplikációk kockázatát (NNT 7, illetve 38 az MVT, illetve PE esetében), míg az

alacsony dózissal, nem frakcionált heparin csökkentette a trombózis rizikóját (OR: 0,17; 95% CI: 0,11–0,26), de nem volt hatása a pulmonalis embolisációra (OR: 0,83; 95% CI: 0,53–1,31). Az intracerebrális vérzés kockázata nem emelkedett szignifikánsan (OR: 1,67; 95% CI: 0,97–2,87). Ennek ellenére MVT-re vagy PE-re magas rizikóval rendelkező betegek esetén (immobilizáció, obesitas, diabetes mellitus, korábbi stroke) profilaxisként szubkután adott alacsony dózissal heparin (5,000 NE naponta kétszer) vagy LMWH javasolt.

Decubitus

A decubitusra hajlamos betegek esetén a támasztó felszínek, a gyakori forgatás, az optimalizált tápláltsági állapot és a keresztcsont feletti bőr ápolása jelentik a prevenciót. Az incontinens beteg bőrét szárazon kell tartani. Levegővel vagy folyadékkal töltött matracok alkalmazása javasolt a különösen magas rizikóval rendelkező betegek esetén.

Epilepsziás rohamok

Az ischaemiás stroke akut fázisában parciális vagy szekunder generalizálódó rohamok alakulhatnak ki. Standard intravénás vagy orális antiepileptikumok alkalmazása javasolt az epilepsziás rohamok kezelésének általános irányelvei alapján. Nincs bizonyíték arra, hogy a primeren, profilaktikusan adott antikonvulzív terápia hasznos lenne.

Agitáltság

Az agitáltság vagy zavartság a stroke valamennyi fázisában előfordulhat. Lehet az akut stroke következménye, de kialakulhat egyes komplikációk kapcsán, mint pl. láz, kiszáradás vagy fertőzés. A lehetséges ok megfelelő kezelése előzően meg bármiféle szedációt vagy antipszichotikus terápiát. Ha mégis szükséges, agitáltság esetén haloperidol vagy átmenetileg clozapin javasolható, idősek is jól tolerálják. A meprobamat kumulálódhat. Alvászavar esetén cinolazepam, zopiclon, zolpidem vagy nitrazepam adható.

Elesések

Stroke után gyakoriak az esések (akár 25%) akut állapotban (anosognosia esetén felkel, elesik, leesik az ágyról), a beteg rehabilitációja során és hosszú távon is. A súlyos sérülés incidenciája 5%, melybe beletartozik a csípőtörések nagyobb száma is (4x több mint az adott korcsoportban), mely rosszabb prognózist jelent. A mozgás, a kalcium kiegészítése, a biszfoszfonátok javítják a csont erősségét és csökkentik a csonttörések arányát a stroke-betegeknél. Intézményi ellátás esetén a csípővédők alkalmazása csökkenti a törések incidenciáját a magas rizikó csoportokban, viszont otthoni környezetben a bizonyítékok kevésbé meggyőzőek.

Incontinentia és húgyúti fertőzések

A legtöbb kórházban szerzett húgyúti infekció a katéter alkalmazásához köthető. Az intermittáló katéterezés nem csökkentette az infekció kialakulásának kockázatát. A húgyúti fertőzés diagnosztizálása után megfelelő antibiotikus kezelést kell alkalmazni. A bakteriális rezisztencia kialakulásának elkerülése végett a profilaktikus antibiotikum adása kerülendő.

A stroke utáni vizeletincontinentia gyakori, különösen idősebb, rokkant és szellemileg károsodott túlélőknél. A legutóbbi becslések alapján az akut stroke-populációban a vizeletincontinentia prevalenciája 40–60%, a betegek 25%-a elbocsátáskor és 15%-a egy év múlva is incontinens. A vizeletincontinentia a rossz funkcionális kimenetel erős előrejelzője, még az életkorra és a funkcionális statusra történt korrekció után is.

Az eddigi vizsgálatok nem szolgáltatottak megfelelő minőségű adatot, hogy ajánlást lehessen tenni a stroke utáni incontinentia megfelelő kezelésére. A probléma felmérése, a fizikális gondozás és kezelés mind a fekvő, mind a járó betegek continentiáján javított. A terápiára irányuló vizsgálatok és intervenciók száma és minősége nem elegendő ajánlás felállításához.

Dysphagia és etetés

Az oropharyngealis dysphagia az unilaterális hemiplegiával járó stroke-ok felében is kialakulhat. A dysphagia prevalenciája a stroke akut fázisában a legmagasabb, s kb. 15%-ra csökken 3 hónap alatt. A dysphagia az egészségügyi komplikációk és összhalálozás egy jelentős részéért felelős.

A szájon át történő táplálékbevitel megvonása vagy korlátozása ronthatja a katabolikus állapotot, amely súlyos akut betegséget okozhat. Az alultápláltság aránya becslés szerint bekerüléskor 7–15%, mely két hét után 22–35%-ra emelkedik. Az elnyújtott

rehabilitációra szoruló betegek esetében ez a prevalencia az 50%-ot is elérheti. Az alultápláltság rossz funkcionális kimenetelt és emelkedett mortalitást eredményezhet. Ennek ellenére a minden stroke-beteg számára adott rutin szupplementáció nem javította a kimenetelt és nem csökkentette a komplikációkat.

Nincsen olyan megfelelően tervezett klinikai vizsgálat, mely a malnutritio tekintetében magas rizikójú stroke-betegek szupplementációjának vizsgálatát célozná. Az elhúzódó dysphagiával rendelkező betegek számára az enterális táplálás megoldásaként az NG és PEG segítségével történő etetés jön szóba. Egy korai (átlagban 48 órával a stroke után) és halasztott (1 hét) nasogastrialis táplálást összehasonlító vizsgálatban nem találták szignifikánsan jobbnak a korán elkezdett NG-táplálást, bár a korai NG-csoportban tendenciózusan kevesebb halálozás volt.

Egy hasonló vizsgálatban, ahol az NG- és a PEG-táplálást hasonlították össze a stroke-ot követő 30 napon belül, a PEG-táplálás nem volt előnyösebb az NG-nél, sőt károsnak találták. A PEG-gel történő etetést hosszú távú dysphagia esetén is vizsgálták. Két vizsgálat (összevonva $n=49$) is összehasonlította a PEG- és az NG-táplálást, és nem szignifikáns tendenciát talált a PEG-etetés javára a jobb táplálkozás tekintetében. Az életminőséget felmérő vizsgálatok nem találták jobbnak a PEG-táplálást.

Fájdalom és spasticitás

A post-stroke vállfájdalom (PSVF) gyakori, különösen azoknál a betegeknél, akiknél károsodott a karfunkció vagy rossz a funkcionális status, a PSVF rosszabb kimenetelt eredményez. A pareticus végtag passzív mozgatása prevenció hatású lehet.

Az elektromos stimuláció gyakran alkalmazott kezelési eljárás, de ennek hatékonysága nem bizonyított. Egy Cochrane-összefoglaló a vállsubluxatio kezelésében alkalmazott ortézisek javasolásához elégtelen mennyiségű adatot talált, de van egy tendencia, miszerint az érintett végtag kötözése jótékony hatású.

Lamotigin és gabapentin alkalmazása megfontolandó neuropátiás fájdalom esetén. Úgy tűnik, jól tolerálhatóak, de a kognitív mellékhatásukat figyelembe kell venni. A krónikus stádiumban fellépő spasticitás negatívan befolyásolhatja az ADL-t és az életminőséget. A tartási és mozgás terápia, a relaxációs terápia, sínek és támasztékok használata elterjedt, de ezek hatékonyságára meggyőző bizonyíték nincs. A botulinum toxinnal történt kezelés hatékony a karok és lábak izomtónusának javításában, de a funkcióbeli javulás kevésbé vizsgált. Az orális szerek szedése limitált a mellékhatások miatt.

Centrális fájdalom

Centrális fájdalom esetén (thalamus, agytörzskárosodás) a triciklikus antidepresszánsok közül a clomipramin (Anafranil), vagy SSRI szerek jönnek szóba. Az utóbbiak ugyan kevésbé hatékonyak, ezért inkább az antiepileptikumokkal történő kombináció az ajánlott.

A stroke neuropszichiátriai következményei

Az orvosi gondolkodás rendszerint az agyi érkatasztrófák patofiziológiai aspektusára, a neurológiai tünetekre koncentrál, és a stroke késői, pszichológiai konzekvenciái általában kevesebb figyelmet kapnak. Ez annak ellenére így van, hogy az agyi érkatasztrófák jelentős része pszichiátriai természetű következményekkel is jár, amelyek adott esetben több nehézséget okoznak orvosnak, betegnek és a beteg családjának egyaránt, mint maguk a „klasszikus” neurológiai tünetek.

Az agyi érkatasztrófákat követő leggyakoribb pszichés tünetegyüttesek:

depresszió (12–67 %), dementia (5–20 %), szorongásos zavarok (20–27 %), poststroke személyiségváltozás.

Poststroke depresszió

Az agyi érkatasztrófák leggyakoribb, egyben terápiás szempontból leginkább befolyásolható pszichológiai következménye a depresszió. Eltekintve az agyi károsodás lokalizációjától és a depresszió lehetséges összefüggésétől, a beteg helyzete a környező szociális mezőben egyértelműen hátrányosan változik. A rokkantság ténye, a mozgásteljesítmény romlása, az aphasia okozta kommunikációs zavar, a kísérő szomatikus komplikációk sora, stb. egyaránt negatív hatást gyakorolnak. A beteg szociális veszteségek sorát szenvedni el. Korábbi – családi, munkahelyi, társasági – szerepeinek képtelen megfelelni, frusztrálódik, érzelmi megrázkódtatások sora éri. A hangulatzavar a betegnek a családban betöltött szerepét még inkább aláássa, a depressziós beteg szenzitív, túlérzékeny válik, ami a megváltozott szociális pozíciók visszatérő, hibás interpretálásához vezet. Ez újabb circulus vitiosusokat indíthat el. A stroke-ot követően jelentkező depressziót szokás lebecsülni, vagy természetes jelenségnek tekinteni, noha – következményeit tekintve – a súlyos szövődmények minden kritériumával rendelkezik. Akadályozza, gyakran kudarcra ítéli a rehabilitációt, kimutathatóan rontja a stroke mortalitását, és fokozza a szomatikus komplikációk megjelenésének veszélyét

is (tehát konzekvenciáit tekintve ugyanúgy viselkedik, mint egy mélyvénás thrombosis, aspirációs pneumonia, vagy a stroke bármely más, súlyos szomatikus szövődménye).

A poststroke depresszió következményei:

- akadályozza, gyakran kudarcra ítéli a rehabilitációt;
- rontja a stroke kimenetelét;
- fokozza a szövődmények számát, a mortalitást;
- növeli a hospitalizáció időtartamát/költségeit;
- nehezíti a beteg visszailleszkedését eredeti szociális közegebe;
- romlik az együttműködés;

Poststroke dementia – vaszkuláris dementia

Agyi érkatasztrófát követően gyakran észleljük a beteg intellektuális készségeinek gyors hanyatlását. Az előrehaladott életkor egyebekben is a vaszkuláris dementia kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője, egy lezajlott stroke pedig önmagában is kilencszeresére növeli a szellemi hanyatlás rizikóját. A stroke-ot követően jelentkező dementia többnyire a cerebrovaszkuláris betegség következménye, noha előfordul, hogy egyéb, tünetekkel azidáig nem járó (degeneratív vagy más) betegség is szerepet játszik a cognitiv hanyatlás fölgyorsulásában. A poststroke demencia prevalenciáját az irodalmi adatok 6–32% között adják meg. Az értékek összefüggést mutatnak a vizsgált populációval, a diagnosztikai kritériumokkal és a stroke, valamint a neuropszichológiai vizsgálat között eltelt idővel. A poststroke dementia rizikója a stroke utáni első hónapban a legmagasabb, kb. a betegek 20%-át érinti. A stroke-ot elszenvedett betegeknél a késői demencia kockázata is magasabb, mint a kontrollpopulációban. A stroke-ot kísérő dementia negatívan befolyásolja a beteg életkilátásait, a funkcionális kimenetelt, kialakulásának fontosabb rizikófaktorai a magas életkor, a stroke-ot megelőzően igazolható kognitív érintettség, a cukorbetegség, a pitvarfibrilláció.

Radiológiai szempontból a néma agyi infarktus, a globális, illetve a medialis temporalis lebeny atrophíája és a fehérállományi elváltozások jelentik a fokozott kockázatot. Korábbi stroke, a stroke ismétlődése szintén növeli gyakoriságát. Korreláció mutatható ki ugyanakkor a stroke súlyosságával. A poststroke demenciával diagnosztizált betegek mintegy harmada Alzheimer-kórban szenved. Gyakran az agyi érkatasztrófát követően észlelhető tünetek korábban már kompenzált formában fennálló, de mindaddig szubklinikus szellemi hanyatlás jelenségeire rakódnak. Ebből a szempontból számos kardiovaszkuláris és metabolikus kórállapot (hipertónia, kardiális dekompenzáció, diabétesz, veseelégtelenség, stb.) szerepe említhető, de korábban szubklinikus Alzheimer-kór, koponyatrauma vagy egyéb központi idegrendszeri károsodás (epilepszia, Parkinson-kór, multiszipisztémás degeneratív kórállapotok, alkohol- és drogfüggőség, stb.) is állhatnak az időben az agyi érkatasztrófát követően megjelenő elbutulás hátterében. A stroke-betegek többségénél vagy vaszkuláris, vagy kevert (vaszkuláris és Alzheimer) típusú dementia alakul ki, az utóbbi a betegek mintegy harmadát érinti. A szó szoros értelmében vett „poststroke dementia” és az általánosan használt „vaszkuláris dementia” fogalmi között egyértelmű diagnosztikai kritériumok hiányában jelentős az átfedés. Vaszkuláris dementia hátterében a klasszikus leírás alapján multiplex agyi vaszkuláris károsodás, diffúz fehérállományi iszkémia, illetve esetenként egyetlen, „stratégiai” lokalizációban (thalamus, a. cerebri anterior ellátási területét érintő laesio, parietalis lebenyt és a gyrus cingulit érintő laesio) elhelyezkedő infarktus áll. A vaszkuláris dementia és az Alzheimer-kór elkülönítésére a hétköznapi gyakorlatban jól használható a Hachinski-skála. A szellemi hanyatlás hátterében 7 pont fölött nagy valószínűséggel vaszkuláris ok áll.

A poststroke depresszió kezelése

A 80-as években, az úgynevezett második generációs antidepresszánsok kifejlesztése során a cél az volt, hogy a hagyományos antidepresszáns hatás megőrzése mellett a mellékhatások lehetőség szerint a minimumra csökkenjenek. E törekvés egyik fő irányát a mind szelektívebb szerotonin reuptake-gátlók (úgynevezett SSRI-csoport) megjelenése jelentette. A másik fontos eredmény a MAO-A reverzibilis gátlószereinek (RIMA vegyületek) kifejlesztése volt.

A kezelés várható időtartama / prognózis

A poststroke depresszió kezelésére vonatkozó randomizált vizsgálatok általában viszonylag rövid ideig (néhány hét – egy-két hónap) tartottak. A hosszú távú kezeléssel, a kezelés javasolt időtartamáról egyértelmű következtetések nem állnak rendelkezésre. Poststroke depresszióban a gyakorlatban a farmakoterápia elhagyását általában fél-egy év eredményes kezelést követően szokás megkísérlni.

Ajánlások

A stroke után kialakuló infekciókat megfelelő antibiotikumokkal kell kezelni (IV., GCP);
Az antibiotikumok profilaktikus alkalmazása nem ajánlott, és a levofloxacin káros lehet akut stroke-betegek esetében (II., B);
Ajánlott a korai rehidráció és a kompressziós harisnyák alkalmazása a vénás thromboemboliák incidenciájának csökkentésére (IV., GCP);
A korai mobilizálás ajánlott számos stroke-ot követő komplikáció, mint pl. aspirációs pneumónia, MVT és decubitusok elkerülésére (IV., GCP);
Az alacsony dózisu, szubkután alkalmazott heparin vagy az alacsony molekulásu heparinok alkalmazása megfontolandó az MVT vagy pulmonalis embólia kialakulására nagy rizikóval rendelkező betegek esetén (I., A);
Antiepileptikumok alkalmazása ajánlott a stroke-ot követő, ismétlődő epileptiform roszszullétek megelőzésére (I., A);
Antiepileptikumok profilaktikus alkalmazása nem ajánlott azon, a közelmúltban stroke-on átesett betegeknek, akinek nem volt epilepsziás rohama (IV., GCP);
Az elesés kockázatának felmérése minden stroke-beteg esetén szükséges (IV., GCP);
A kalcium-/D-vitamin-kiegészítés ajánlott az esésekre nagy rizikóval rendelkező stroke-betegek esetén (II., B);
Biszfoszfónátok (alendronát, etidronát és risedronát) alkalmazása ajánlott azon nőbetegek esetén, akiknek korábban csonttörése volt (II., B);
Stroke-betegek esetén ajánlott a vizeletincontinentia felmérése és szakember általi kezelése (III., C);
Ajánlott a nyelés vizsgálata, de egyelőre elégtelen mennyiségű adat áll rendelkezésre az ajánláshoz (III., GCP);
Az oráisan adható táplálékkiegészítők csak a nem dysphagiás, alutáplált, leromlott általános állapotú stroke-betegek esetén ajánlottak (II., B);
A nasogastricus szondán át történő táplálást korán meg kell kezdeni a dysphagiás stroke-beteg esetén (II., B);
Nem ajánlott a stroke-ot követő 2 héten belül a perkután enteralis gastrostomiával (PEG-gel) történő táplálás (II., B);
Poststroke neuropátiás fájdalom esetén antidepresszánsok és antikonvulzívumok adása ajánlott (III., B);
Botulinum toxin adása megfontolandó a poststroke spasticitas kezelésére (III., B), bár ennek funkcionális hatékonysága bizonytalan.

3.6.1. Az ápolás-kezelés megfelelőségének indikátorai

Csonttörések, ficamok száma az esések következtében;
Decubitusok száma;
MVT és pulmonalis embóliák száma.

IV. Rehabilitáció

A stroke rehabilitációjával kapcsolatban irányadónak tekintjük a Magyar Rehabilitációs Szakmai Kollégium (stroke-rehabilitációs ellátás [felnőtt] klinikai irányelvet, amely az amerikai irányelv adaptált változata: lásd irodalomjegyzék), az ESO 2008 ajánlásait és a Magyar Stroke Társaság együttes javaslatait.

A rehabilitáció fogalma, célja, a szükségességének paraméterei

Rehabilitáción azt a szervezett tevékenységet értjük, amelyet a társadalom biztosít a huzamosan vagy véglegesen fogyatékos vagy rokkant embereknek, hogy megmaradt képességeikkel ismét elfoglalhassák helyüket a közösségben. A rehabilitáció orvosi, nevelési, foglalkozási és szociális intézkedések tervszerű, együttes és összehangolt, az egyénre szabott alkalmazása, amiben a rehabilitálandó tevőleges részvétele nélkülözhetetlen (WHO).

A stroke-rehabilitáció egyik döntő célja annak elérése, hogy a beteg képes legyen ellátni magát, javuljanak a motoros funkciói, képes legyen helyzetváltoztatásra, illetve járásra (önállóan vagy segédeszközzel), valamint javuljon a beszédzavara, a kommunikációkészsége és kognitív funkciói. Lényeges célkitűzés, hogy a rehabilitáció során elősegítsük a hemipareticus beteg visszailleszkedését a családba, a közösségbe; a munkaképes korúaknál elérjük a munkavégző képesség visszanyerését. A rehabilitáció értelme a beteg életminőségének (és a beteg és hozzátartozója, illetve ellátója élettel való elégedettségének) a javítása.

A megfelelő ápolás az akut szaktól egészen az otthoni ápolásig döntően befolyásolja a betegség kimenetelét. A rehabilitáció szempontjából lényegesebb a funkcionális állapot – például önellátási képesség –, mint az anatómiai laesio nagysága, lokalizációja.

Az akut szakban a preventív (bronchopneumonia, decubitus, mélyvénás trombózis, tüdőembólia) és ápolási tevékenységek (alapápolás, kezelő ápolás) vannak előtérben. A későbbiekben, a beteg állapotának stabilizálódása után, a javulás megindulásakor egyre inkább előtérbe kerül az aktivizáló ápolás. Ennek során a megmaradt, illetve fejleszthető képességek ismeretében próbáljuk az önellátást visszaállítani.

Az agyérbetegségek okozzák a legösszetettebb, a betegek mindennapi tevékenységével legtöbbször interferáló fogyatékossgot: elsősorban a motoros funkciók zavarát, amellyel még számos más, deficitet okozó eltérés is párosulhat. A stroke-betegség sajátosságai miatt az akut szak ellátása után hatékony rehabilitációnak kell következnie: a kórképet kísérő rokkantság nemcsak egészségügyi, hanem szociális, sőt társadalmi vonzattal rendelkezik.

A stroke-osztályon végzett optimális kezelés (beleértve a thrombolysist is) és ápolás ellenére 3-ból kevesebb mint 1 beteg épül fel teljesen. A legnagyobb mértékű javulás az akut szakot követő 1–3. hónapban várható. A vascularis eredetű agyi károsodás miatt hemipareticussá vált betegek mintegy 85%-ának a járása és felső végtagi funkciója károsodik, 68%-nak a fizikai ereje csökken, 37% igényel segítséget önmaga ellátásához, mintegy 29%-nál áll fenn kisebb-nagyobb egyensúlyzavar. Egy év után ezeknek a betegeknek csupán 73%-a tekinthető alapszinten önállóan. A betegek 51%-a fizikailag, 67%-a mentálisan érez elmaradást az általa remélttől.

Funkcionális szemléletű akut kórházi ellátás

A funkcionális szemlélet a betegséget (jelen esetben a stroke-ot) elszenvedett egyén különböző funkcióit (nyelés, vizelet, székelés, hely- és helyzetváltoztatás, kognitív funkciók, stb.) felmérni, megőrizni, visszanyerni, fejleszteni szándékozó megközelítésmód. A Magyarországon jelenleg szokásos akut ellátás során ezek még nincsenek a figyelem előtérében, holott a betegek szükségleteit tekintve nagyon fontosak. A funkcionálisan orientált ellátás a fenti célok érdekében magában foglalja a szövődmények megelőzése és elhárítása céljából teendő intézkedéseket is.

A funkcionálisan orientált akut ellátás révén egyes enyhébben bénultak kórházi keretek közötti rehabilitációja kihagyhatóvá válhat, más bénultak az osztályos rehabilitációra kedvezőbb állapotban érkeznek, így a betegek a rehabilitációs osztályról is jobb eredményt elérve fognak távozni, illetve a rehabilitációs osztályon ugyanaz az eredmény rövidebb idő alatt is elérhető lesz.

Nemcsak a kedvező kimenetel, hanem adott esetben az életben maradás esélyeit is javítja a korrekt ellátás. Egyre több tanulmány eredménye utal arra, hogy a speciális stroke-egységek kedvezőbb eredményeket tudnak elérni ezen a téren, mint a hagyományos belosztályok.

A rehabilitációs team összetétele

A stroke-betegek rehabilitációja interdiszciplináris tevékenység. A beteg szükségleteiből adódóan fogyatékossgorientált, multidiszciplináris team megközelítéssel lehet megfelelő eredményt elérni. A team tagjai: a beteg és legszorosabb családtagjai; orvosok, nővérek, gyógytornász, foglalkoztató terapeuta, logopédus, neuropszichológus, szociális munkatárs, esetenként konduktor, fizioterápiás asszisztens, gyögmasszőr; külső (osztályon kívüli) munkatársak, esetenként ortetikus, dietetikus. Sajnos a kórházon kívüli rehabilitációs team szinte sosem teljes. A gyógytornász szerepe ugyan nagyon fontos, de a gyógytornász nem azonosítható a rehabilitációval.

Rehabilitációs konzílium, betegutak

A rehabilitációs konzíliumot rehabilitációs szakorvos végzi, természetesen a konzíliumot kezdeményező orvos, a páciens és családja lehetőség szerinti bevonásával. Rehabilitációs konzílium történhet a betegség több szakaszában is. Optimális, de sajnos ritkán előforduló esetben a rehabilitációs szakorvos az ellátó kórház konziliáriusaként szinte végigkíséri a beteget a hiperakut szakasz utáni időtől kezdve. A legfontosabb az akut ellátás vége előtti konzílium. A legfőbb tényező a beteg állapota, amit nem statikusan, hanem időtávlatban kell tekintetni: van-e javulás, illetve milyen ütemű. Amennyiben rehabilitációs osztályra vételük szükséges, akkor arra minél hamarabb kerüljön sor! Ellenkező esetben a szükséges korrekciókra nem optimális időben kerül sor, a spontán járóképessé váló beteg kedvezőtlen járásmódot alakít ki stb. A betegutat meghatározó tényezők közé tartozik az is, mennyi idő telt el az ictus óta. Szerepe lehet még a beteg és családtagjai szándékának, a családi háttérnek, a lehetőségeknek (rehabilitációs szolgáltatások léte, elérhetősége, kapacitás, kapacitásleköltöttség).

A rehabilitációra való alkalmasság

A rehabilitáció végkimenetelének fontos jelzője a stroke súlyossága. Mérlegelni kell, hogy a beteg az akut ellátás végeztével mennyire mobilis, személyes teendői terén mennyire önálló. Megfelelő-e a szellemi igénybevehetősége és a fizikai terhelhetősége a számára szükséges rehabilitációs programba vonáshoz.

Kevés adat mutat arra, hogy az aktív rehabilitáció a súlyosan rokkant betegeknél is hatékony. Azoknak, akik nem tudnak aktívan részt venni, a passzív mozgítás javasolt a kontraktúrák és decubitusok kialakulásának megakadályozására.

A rehabilitáció időzítése, tartama és intenzitása

A rehabilitáció optimális időzítése jelenleg tisztázatlan. A „korai” és „késői” kezdetű rehabilitációkat összehasonlító vizsgálatok azt mutatták, hogy jobb a prognózis, ha a terápiát a stroke-ot követő 20–30 napon belül kezdik el. A stroke több korai komplikációja az immobilitáshoz köthető (mélyvénás trombózis, felfekvések, kontraktúrák, székrekedés és hypostaticus pneumonia), ezért érthető, hogy a mobilizáció a korai rehabilitáció alapvető komponense.

Az első mobilizálás optimális időpontjáról nincs egységes állásfoglalás, de az első néhány napban történő mobilizálást a betegek jól tolerálják. A jelenleg futó, első 24 órában megkezdett rehabilitációt elemző AVERT vizsgálat előzetes eredményei alapján az azonnal megkezdett terápia jól tolerálható, és a szövődmények, mellékhatások száma nem nőtt.

Az elbocsátást követően a stroke lezajlása után egy éven át tartó folyamatos rehabilitáció a kontrollcsoporthoz képest csökkenti a funkcionális rosszabbodás rizikóját, és javítja a mindennapi élethez szükséges feladatokat (activities of daily living – ADL) ellátásának képességét. A metaanalízis által feldolgozott vizsgálatok különböző intervenciókat foglaltak magukban (foglalkoztatási terápia; fizioterápia; multidiszciplináris csoportok), ezért nem lehet konkrét ajánlást tenni azzal kapcsolatban, melyik az optimális módszer.

Ajánlások

Ajánlott az akut stroke-beteg koordinált, multidiszciplináris rehabilitáció céljából történő stroke-osztályos felvétele (I., A);

Ajánlott a korai rehabilitáció (III., C);

A stroke-osztályról történő korai hazabocsátás lehetséges az enyhe vagy közepesen súlyos tünetekkel rendelkező stabil stroke-beteg esetén, ha a rehabilitációt stroke-ban járatos multidiszciplináris team közösségi szinten folytatja (I., A);

Az elbocsátást követően a rehabilitáció folytatása a stroke lezajlását követő első évben ajánlott (II., A);

Ajánlott a rehabilitáció hosszának és intenzitásának növelése (II., B).

A stroke-rehabilitációs program részterületei

Gyógytorna

A gyógytorna lényegében ingerkezelés, amelyet a mozgáson keresztül alkalmaz a gyógytornász és/vagy konduktor. A cél az aktív mozgás beindítása és a kóros mozgásformák megszüntetése. A gyógytorna során a terapeuta az agy reziduális kapacitását használja ki. Az úgynevezett Bobath-módszer alkalmazása során a periféria felől adott és sűrűn ismételt mozgásingerekkel emlékképet hozunk létre az agyban, amelyek a gyakorlás hatására felerősödnek, automatikussá válnak. A beteg az emlékkép felidézésével aktív mozgást indít meg. A gyógytorna egy időben több szervrendszert érint (izomrendszer, idegrendszer, érrendszer stb.).

A gyógytorna felosztható passzív, aktív vezetett, aktív, valamint egyéni és csoporttornára. A fokozatosság elvének betartása mellett a feloldali bénult betegek esetén kihagyhatatlan mozzanatok: az úgynevezett „helyes fektetés”, majd a fordulás, hidalás, felülés, ülés, állás, az álló helyzetben végzett testsúlyáthelyezés (járás-előkészítés), a törzsirányítási képesség visszanyerésének elősegítése, valamint a segédeszközökkel végzett járásgyakorlatok (testközeli segédeszközök: ortézisek, testtávoli segédeszközök: járókeret, bot). A beteg jó erőnléte később lehetővé teszi a járótavolságok növelését, akadályok (lépcső, emelkedő, lejtő, küszöb, stb.) leküzdését és optimális esetben a segédeszköz nélküli járást. A járás megtanulása mellett döntő fontosságú a rendszerint súlyosabban bénult felső végtag aktív mozgásának javítása, amely az önállóság, a finom mozgások erősödését célozza. Amennyiben a felső végtag aktív mozgásai csak szerények, s a végtag funkcióképtelen marad, a cél az egykezes életmód megtanítása a betegnek.

Önellátás

A rehabilitációs program során az aktív mozgások erősödésével mód nyílik arra, hogy a beteg a mindennapos élettevékenység terén megfelelő gyakorlással önállóvá váljék. Ez a rehabilitáció egyik fő célja. Ennek eléréséhez a nővérnek, esetleg a konduktornak megfelelő fogások alkalmazásával meg kell tanítani a beteget (annak aktív közreműködése mellett) az önálló öltözködésre, tisztálkodásra, étkezésre, WC-használatra, borotválkozásra, fésülködésre, stb. Mindehhez segítséget nyújtanak a különböző kényelmi (segéd)eszközök is. Célszerű a tanításba bevonni a hozzátartozót is.

Fizio-, fizioterápia

Kiegészítő eljárások. A kezelések célja a fájdalomcsillapítás, a vérkeringés javítása, az értágítás, a spasmusoldás. Mindegyik passzív kezelést jelent, a beteg aktív közreműködését nem teszi szükségessé. Feladatuk, hogy csökkentsék a rehabilitációt hátráltató körülményeket. Leggyakrabban az elektroterápia (szelektív ingeráram, diadinamikus áramkezelés, pain killer, TENS, FES, stb.), a hőkezelés (cryoterápia, hidegkezelés a spasmus oldására), a masszázs (az izomzat fellazítása a gyógytorna előkészítésére, a vérkeringés javítása) jön szóba.

Logopédia

A domináns félteke fronto-temporo-parietalis régiójának sérülése esetén a hosszúpályatünetek mellett a betegek 20–25%-ánál különböző típusú és súlyosságú afázia alakul ki. Előfordulhat tisztán szenzoros vagy tisztán motoros afázia, esetleg a kettő együtt; társulhat hozzájuk többek között írásképtelenség, számolási nehezítettség, olvasási képtelenség is. Mindezek – a beteg kommunikációképességét akadályozva – nehezítik a rehabilitáció folyamatát.

A beszédzavarok kezelését a logopédus végzi. Tesztek alkalmazását, írásgyakorlatokat, artikulációs gyakorlatokat, bizonyos minták ismétlését (képek, képsorok, hangok, tárgyak, olvasás-számolás stb.) végzi és végezteti. Az afáziák kezelése hosszú időt vesz igénybe, gyakran 1-2 évig is eltarthat.

Pszichológia

A stroke kapcsán pszichés zavarok előfordulásával is számolnunk kell. A betegek egy részénél már a stroke előtt is kimutatható kisebb-nagyobb mértékű kognitív zavar, ami a stroke után valószínűleg fokozódik. A másik igen gyakori pszichés zavar a poststroke-depresszió; számos statisztika szerint akár a betegek 40–60%-át is érintheti. Mind a dementia, mind a depresszió súlyosbítja a féloldali bénult beteg indítékszegénységét, inaktivitását, s ez gátat szabhat a rehabilitáció sikerének. Ilyen esetekben jelentős szerepet játszik a neuropszichológus, részben azért, hogy különböző tesztekkel diagnózist állít fel, részben úgy, hogy az elengedhetetlen gyógyszeres terápia mellett neuropszichológiai módszerekkel kezeli a beteget. Ma számos hatásos antidepresszáns áll rendelkezésre a depresszió csökkentésére.

A rehabilitációs program speciális területe a neglectszindróma kezelése; fennállása jelentősen akadályozhatja a program sikerét. A szubdomináns félteke károsodása esetén a hemiparetikus beteg nem vesz tudomást bénult oldaláról, nem észleli annak funkciókiesését, az onnan jövő ingerekre nem reagál. A hosszan tartó vagy maradandó neglectszindróma esetén a beteg nem tanítható meg sem a járásra, sem az önellátásra. A pszichológus különböző neuropszichológiai módszerekkel igyekszik csökkenteni a tüneteket. Rehabilitáció szempontjából kedvezőbb állapot a vizuális neglect, amelynek hátterében bal oldali látótérkiesés áll. A gyógytornász, nővér, gyógyfoglalkoztató célja, hogy a beteg a figyelmét a bal oldalára koncentrálja.

Szociális munkatárs

A szociális munkatárs a rehabilitációs csoport tagja, kapcsolatot tart a beteg hozzátartozóival, intézi a szociális ügyeket (segély, nyugdíj, önkormányzattal vagy egyéb szervekkel tárgyal, szociális otthoni elhelyezést bonyolít, hazabocsátáskor a szociális gondozó biztosítását intézi stb.). Segítséget nyújt a segédeszközök beszerzésében is.

Segédeszközök

A féloldali bénult beteg különböző eszközök használatára szorulhat, amelyek megkönnyítik az önellátást, a helyzetváltoztatást, a járást, korrigálják és pótolják a funkciózavart. Segédeszközöket a rehabilitációs program során végig alkalmazunk. A rehabilitációs osztály technikai felszereltségének nagy részét ezek teszik ki (kerekes székek, betegállító készülék, erősítő kerékpár, bordásfal, gurulómankó, járófolyosó, úgynevezett gyakorló tábla, labdák, botok, erősítő szerek, stb.). A beteg közvetlen eszközei közé tartoznak a testtávoli segédeszközök (járókeretek, három-, illetve egy pontos botok), valamint a testközeli (fájós

váll, petyhüdt felső végtag esetén vállheveder, sling; spasticus könyök, térd, kezujjak funkciójának javítására, valamint hiperextendáló térdre, lógó lábfej, n. peroneus paresis ellensúlyozására különböző ortézisek).

Akadálymentesítés (lakásadaptáció)

A stroke-on átesett hemiparetikus beteg nem tud minden akadályt leküzdeni helyzetváltoztatása során. Az akadályok elhárítását a rehabilitációs program alatt meg kell tanulnia. A biztos helyzetváltoztatás megkönnyíthető számára környezetének átalakításával (lakásadaptáció). Már a rehabilitációs osztályon rendelkezésre kell állniuk azoknak a berendezési tárgyaknak, amelyek alkalmazása a beteg otthonában is szükséges: fali kapaszkodók; rámpák elhelyezése a lépcsők lehetőség szerinti kiiktatására; a küszöbök eltávolítása; kerek székből is elérhető ajtókilincsek; harmonikaajtó; ágy-asztal-WC körül legalább 1,5 méter sugarú széles terület hagyása; vészcsengő elhelyezése; csúszásgátló szőnyegek; nem süppedős és nem mély ágyak kemény betéttel, stb.

Gátló vagy hátráltató tényezők, szövődmények

Szövődmények fellépése esetén átmenetileg vagy véglegesen fel kell függeszteni a programot, a beteg ebben az időszakban fizikailag és szellemileg nem terhelhető. Leggyakoribb hátráltató körülmény a paretikus térd hiperextenziója, olykor merevsége. Gyakran észleljük a bénult oldalon a lógó lábfejet. Ortézisek javítanak a helyzeten. A plegiás, petyhüdt lógó felső végtag húzza a vállízületet, ez járás közben rontja a beteg egyensúlyát, és subluxatióhoz, szekunder gyulladásos tünetekhez vezet. Ennek eredménye a nehezen befolyásolható, úgynevezett fájós váll szindróma. Preventív céllal jól alkalmazhatók a vállhevederek. A bénult végtagokban kialakult spasmusok, kontraktúrák szintén akadályozzák a beteg terhelhetőségét, mobilizálását. A kontraktúrák oldására többféle ortézist fejlesztettek ki. A rehabilitációt hátráltató tényezőként értékelhető a széklet- és vizeletincontinentia is. Állandó katéter behelyezése kerülendő, helyette célravezető incontinentiabetétek alkalmazása; a javuló mentális funkciójú, mozgásképességüket visszanyerő féloldali bénult betegek hólyagedzés után ismét megtanulhatják uralni széklet- és vizeletürítési funkcióikat.

A program során súlyos szövődmények, leggyakrabban szívelégtelenség, heveny szívizominfarktus léphet fel. Nemritkán észlelhető mélyvénás thrombosis a pareticus alsó végtagban, amely akár halálos kimenetelű tüdőemboliához vezethet. A kialakuló pneumóniák hátterében általában a dysphagiás beteg aspirációja áll. A nem megfelelően mobilizált, ágyban nem megfelelően forgatott betegnél (főként a nyomásnak kitett helyeken, például: glutealis, sacralis, trochanter régió, sarok) decubitus alakulhat ki. A bénult oldalon az izomzatban, az ízület mellett, jelentős fájdalommal járó paraarticularis ossificatio (PAO) jelentkezhet, ami gátolhatja a beteg mobilizálását.

V. Gondozás

A stroke lezajlását követően 3-6 havonta a beteget célszerű gondozási ellenőrzésre visszahívni. A stroke-betegek gondozása során a gondozást végző neurológus/vaszkuláris neurológus biztosítja a meghatározott szemléletű kezelés folyamatosságát. Ennek során diagnosztikai munkát végez, a kórkép biológiai, pszichoterápiás és szocioterápiás kezelését folytatja, szociális szinten segítségadást nyújt. Ellenőrzi az ismert kockázati tényezők megfelelő kezelését és eredményességét (hipertónia, diabétesz, zsíryanycsere-zavar, nyaki nagyrészűkület, vérkép, máj- és veseműködés, stb.; antikoaguláns kezelés esetén ellenőrzi a hajlandóságot a pontos gyógyszeresedésre és a rendszeres laborvizsgálatok elvégzésére); ellenőrzi a célértékek elérését (szükség esetén életmód-korrekciót javasol), valamint felkutatja az esetleges új kockázati tényezők megjelenését, követi a tisztázatlan etiológiájú kóreseteket. Segít a szocializációs zavarok feltárásában, az esetleg megbomlott családi egyensúly újraképzésében. A beteg kezelőorvosát a szakma szabályai szerinti tanácsokkal, javaslatokkal látja el. Hangsúlyozandó ugyanakkor, hogy gondozási feladatait csak a beteg kezelőorvosával, a családorvosával együtt képes hatékonyan ellátni, aki a beteg szükséges gyógyszereit a szakorvos ajánlására támaszkodva biztosítja, közvetlen felügyeletét ellátja, laboratóriumi ellenőrzését elvégzetteti, szükség esetén kiegészítő vizsgálatokra és kezelésre irányítja.

A stroke-gondozás célja a lezajlott stroke utáni felépülés elősegítése, valamint az ismétlődő vaszkuláris esemény meghatározott szemléletű prevenciója. Utóbbi érdekében a kockázati tényezők és a vaszkuláris prevenció ismert gyógyszeres kezelése megvalósulásának, illetve a kezelés eredményességének ellenőrzése képezik a gondozás és megelőzés sarokpontjait.

VI. Irodalomjegyzék

1. A Magyar Stroke Társaság és a Neurológiai Szakmai Kollégium szakmai irányelvei a cerebrovasculáris betegségek megelőzéséről, diagnosztikájáról és ellátásáról Tényekre támaszkodó ajánlások 2005. Agyérbetegségek. 2004;10(4):2–31.
2. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a cerebrovasculáris betegségekről. Egészségügyi Közlöny. 2008;3: 1249–1289. http://www.stroketars.hu/docview.aspx?r_id=3136303537&web_id=&mode=1
3. Az ischaemiás stroke és tranzienis ischaemiás attack ellátásának szakmai irányelvei 2008. A European Stroke Organisation (ESO) Végrehajtó Bizottsága és az ESO Szerző Bizottsága által készített szakmai irányelvek magyar fordítása. http://www.stroketars.hu/docview.aspx?r_id=3136393035&web_id=&mode=1
4. Recommendations for Stroke Management. In: European Stroke Organisation (ESO) hivatalos honlapja: eso-stroke.org. <http://www.esostroke.org/recommendations.php?cid=9&sid=1>
5. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. Cerebrovasc Dis. 2003;16:311–337.
6. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. Cerebrovasc Dis. 2008;268:311–337.
7. Larry B. Goldstein et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke. 2006;37:1583–1633.
8. Harold P. Adams et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. Stroke. 2007;38:1655–1711.
9. Joseph Broderick et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults. Stroke. 2007;38:2001–23.
10. AHA/ASA-Endorsed Practice Guidelines Management of Adult Stroke Rehabilitation Care. A Clinical Practice Guideline. Stroke. 2005;36(9):2049–56.
11. Kiss I. (szerk.) A hipertóniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. Hetedik, módosított és kiegészített kiadás. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2006;11:204–263.
12. The Cochrane Library. <http://www.cochrane.org>
13. Vasculáris neurológia (szerk.: dr. Nagy Z.). B+V Lap- és Könyvkiadó, Budapest, 2006.
14. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee: Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage. Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2006;22:294–316.
15. Hacke W et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. The New England Journal of Medicine. 2008;359:1317–1329.
16. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. The Lancet Neurology. 2009;8 (5):453–463.
17. Pexman, WJH, Barber PA, Hill MD, Sevrick R J, Demchuk AM, Hudon ME., Hu WY and Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. AJNR Am J. Neuroradiol 2001;22:1534–1542.
18. Latchaw EL et al. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke. A Scientific Statement From the American Heart Association. Stroke. 2009;40:3646–3678.
19. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a cerebrovasculáris betegségek ellátásáról. 2. Módosított változat. Egészségügyi Közlöny. 2010;LX(7):1605–1666.
20. CREST. Int J Stroke. 2010;5(1)40–46.
21. ICSS. Lancet Neurol 2010;9:353–362.

VII. Mellékletek

7.1. Az alábbi érintett társszakmákkal a konszenzus a szakmai irányelvvel kapcsolatban létrejött.

Idegsebészeti Szakmai Kollégium, Radiológiai Szakmai Kollégium, Érsebészeti Szakmai Kollégium, Aneszteziológiai és Intenzív terápiás Szakmai Kollégium, Oxiológiai-sürgősségi honvéd- és katasztrófaorvostani Szakmai Kollégium

7.2. Dokumentáció, bizonylat

7.3. A szakmai protokoll érvényessége: 2013. június 30.

Módosítása szükséges hamarabb, ha a diagnosztikát, kezelést alapvetően befolyásoló, bizonyítékokon alapuló felfedezés, vizsgálati eredmény kerül elfogadásra.

Szponzorálás:

A protokoll összeállítását senki nem szponzorálta, vagy befolyásolta, az a jelenleg érvényes európai, amerikai, skandináviai irányelvek és a magyarországi vezető stroke centrumok szakmai gyakorlatát is figyelembe véve született.

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja az időskori makula degeneráció kezeléséről (2. módosított változat)

Készítette: a Szemészeti Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Rövidítések jegyzéke

AAO: American Academy of Ophthalmology

AMD: Age-related Macular Degeneration (időskori makula degeneráció)

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (a ranibizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló tanulmány neve)

AREDS: Age Related Eye Disease Study (az antioxidáns vitamin és nyomelem supplementációt vizsgáló klinikai vizsgálat neve)

CNV: choroidal neovascularisation (szubretinális érújdonképződés)

ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (a cukorbetegség retinopátiájának kezelését vizsgáló tanulmány neve)

GA: Geografikus (térképszerű) Atrófia

MARINA: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (a ranibizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló tanulmány neve)

OCT: Optical Coherence Tomography

PDT: PhotoDynamic Therapy (fotodinamikus kezelés)

PED: Pigment Epithel Detachment [a pigmentepithel (szerózus) leválása]

PPP: Preferred Practice Pattern

RPE: Retinális PigmentEpithelium

SST: Submacular Surgery Trial (a sebészi kezelés lehetőségeivel foglalkozó vizsgálat neve)

TAP: Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy (a verteporfin kezelés hatásosságával foglalkozó egyik nemzetközi vizsgálat neve)

VIP: Verteporfin in Photodynamic Therapy Trial (a verteporfin kezelés hatásosságával foglalkozó egyik nemzetközi vizsgálat neve)

VISION: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (a pegeptanib hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló tanulmány neve)

Bevezetés

E terápiás útmutató célja az időskori makula degeneráció osztályozásának, vizsgálómódszereinek, kezelési lehetőségeinek, és a gondozás, szűrés szempontjainak gyakorlati szempontú, irányelvszerű áttekintése. A szerző igyekezett a gyakorlat szempontjából hasznosítható, az Evidence Based Medicine (Bizonyítékra Alapozott Gyógyítás) elvei szerinti releváns ismereteket

összegyűjteni, támaszkodva a közelmúltban frissített és nemzetközileg irányadónak elfogadott amerikai és európai ajánlásokra (AAO 2008, Chakravarthy 2006) és a közelmúlt legfontosabb összefoglaló irodalmi közléseire (Liu 2004, Ambati 2003, de Jong 2006).

Ez a terápiás irányelv a 2010 januári állapotokat tükrözi. Tekintettel a gyors fejlődésre különösen a terápiás területeken, a későbbiekben új irányelvek kiadása, illetve egyes részek javítása szükségessé válik.

Definíció

Az időskori makula degeneráció a sárgafolt (macula lutea) betegsége, mely típusosan 50 éves életkor után jelentkezik. A diagnózist az alábbi szemfenéki jelenségek valamelyikének megléte esetén állíthatjuk fel (AAO 2008):

- Drusenek
- A retinális pigmentepithel (RPE) eltérései, mint hypopigmentáció vagy hyperpigmentáció
- Az RPE foveát érintő térképszerű atrófiája
- Neovaszkuláris makulopátia: chorioideális érújdonképződés (CNV) jelenléte

Jelentőség

A betegség jelentőségét az adja, hogy a fejlett országokban ez a felnőttkori szerzett vakság legfontosabb oka (Ferris 1983). Hazánkban a vaksági statisztikákban vezető helyen szerepel, részaránya 22-25% (Gottlieb 1982, Vastag 1983, Németh 2005). Kezelése nem tekinthető megoldottnak.

Bár a betegek 80%-a a nem neovaszkuláris formával bír, mégis a neovaszkuláris állapotok okozzák a betegség miatti látásromlások 90%-át (Ferris 1984).

A legfontosabb rizikótényező az életkor: 50 éves kortól 75 éves korig a prevalencia megháromszorozódik (Klein 1992). Az előrehaladott formák incidenciája hasonlóan meredeken nő. Észlelhető különbség a rasszok között is: a betegség fehér bőrszín esetén gyakoribb (Schachat 1995, AREDS 2005). A legfontosabb (befolyásolható!) rizikótényező a dohányzás: újabb adatok szerint a látásromlás kockázatát a dohányzás akár négyszeresen is fokozhatja, a hatás dóziszfüggő, leszokás esetén az fokozatosan csökken (Thorton 2005, Khan 2005, Tan 2007, Klein 2008)

Pathogenezis

A kórkép pathogenezise nem pontosan ismert, ezért igen intenzív kutatások tárgya (Zarbin 2004). Valószínű genetikai faktorok mellett (Haddad 2006) szerepet játszhat az oxidatív stressz, a retinális pigmentepithelium öregedése és a szemgolyó keringésének haemodinamikai változása is (Ambati 2003). A neovaszkuláris formák kialakulásában a vaszkuláris endothetliális növekedési faktornak (VEGF) van kulcsszerepe (Ferrara 2004, Ambati 2003). Az elmúlt évek kutatásai lehetséges genetikai hátteret találtak: a komplementrendszer működésében szerepet játszó egyes genetikai mutációk az AMD kockázatának jelentős emelkedésével járnak (Klein 2005, Edward 2005, Haines 2005, Gold 2006, Yates 2007).

A látásromlás lehetséges okai

A betegek látását időskori makula degenerációban legtöbbször a betegség érújdonképződéses („nedves”) formája rontja meg (Ferris 1984). Az érújdonképződés (CNV) megjelenése az exszudatív jelenségek miatt a látás gyors romlását okozza, a neovaszkularizáció minden esetben heggel, leggyakrabban durva hegesedéssel gyógyul. A hegesedési folyamat legtöbb esetben az érújdonképződés kialakulása utáni első két évben lezárul, a látásromlás az első évben a leggyorsabb. Két év után egy irreverzibilis látásromlást okozó heg alakul ki, melyet az érintett területen a pigmentepithel, a choriocapilláris és a retina kiterjedt károsodása jellemez (Sarks 1976). Az állapot ezután általában stabil: denz centrális scotoma mellett a betegek perifériás látása megmarad. A betegek látásélessége ritkán marad a jogi értelemben vett vakság határa felett.

A betegek kisebb részének (20%, Ferris 1984) látása a fovea centrális alá terjedő geografikus atrófia miatt romlik meg, a látásromlás lassabb, mint a nedves formáknál. Az atrófiás területeket a retinális pigmentepithel és a choriocapilláris együttes sorvadása jellemzi. A betegek látása akkor romlik meg hirtelen és jelentősen, amikor az általában extrafoveálisan kezdődő atrófiás folt eléri a foveát. A végső látásélesség az atrófiás folt méretétől függ leginkább, a parafoveális ép területek valamennyi foveális funkciót átvehetnek.

A drusenek magukban komoly látásromlást ritkán okoznak. Foveaközeli, illetve a fovea alatti drusenek okozhatnak színlátáseltérést, homályosabb látást és járhatnak enyhe metamorphopsiával (torzlátással) is. Tekintettel arra, hogy a metamorphopsia az érújdonképződés kialakulásának egyik legjelentősebb tünete, ilyen esetben minden rendelkezésre álló

eszközzel ki kell zárni az érújdonképződés jelenlétét, miután a két állapot (az érújdonképződés forma és a drusenek CNV nélkül) kockázata jelentősen eltérő.

A retinális pigmentepithel foveát érintő szerózus leválásainál előfordul, hogy a beteg csak a szemüveg dioptriájának megváltozását (hypermetrop irányba) veszi észre, gyakran jár ezzel az állapottal azonban micropsia, vagy metamorphopsia. Bár előfordul a pigmentepithel leválásnak érújdonképződést nem tartalmazó változata is (avaszkuláris PED), a pigmentepithel leválásokat mégis célszerű a magas kockázatú nedves formákhoz sorolni (még akkor is, ha az elérhető módszerekkel érújdonképződést bizonyítani nem tudtuk), miután a várható természetes lefolyás ahhoz hasonló.

Kitűzhető terápiás célok

1. Primer prevenció: küzdelem a betegség akár enyhe formáinak kialakulása ellen. Legfontosabb bizonyítottan hatásos lehetőség a dohányzás tilalma. További számításba jövő lehetőség az általános kardiovaszkuláris rizikó csökkentése. Az egészséges étrendre való törekvésnek jelentősége lehet, primer prevencióként vitaminkészítmények, antioxidánsok adásának hasznosságára (negatív szemfenéki kép esetén) bizonyíték nincs, azok potenciális mellékhatásait mérlegelni kell.
2. Csökkenteni annak a veszélyét, hogy jelentős látásromlással fenyegető állapotok (pl. CNV) alakuljanak ki. Ismerni kell ehhez, hogy mely szemfenéki állapotok esetén kell reálisan jelentős látásromlással fenyegető állapotok kialakulására számítani.
3. A várható jelentős további látásromlással fenyegető állapotokban (exszudatív formák aktív érújdonképződéssel) a látásromlás veszélyének, mértékének, sebességének csökkentése.
4. A kialakult látásromlás megszüntetése, a látás javítása: áttörést jelent az anti-VEGF terápiák térhódítása. A ranibizumab az aktív CNV-s betegek 30-40%-ánál érdemi (3 soros) látásjavulással kecsegtet. Hasonló javulás a heges és a fovea alá terjedő atrófiás komponenst tartalmazó formáknál jelenleg nem remélhető.

Osztályozás

A betegségnek számos klasszifikációja létezik az irodalomban. Az általánosan használt száraz – nedves AMD osztályozás elfogadható, legnagyobb hibája azonban az, hogy nem ad információt a meglévő vagy várható látásromlásról (a geografikus atrófia a száraz csoportba tartozik), továbbá nem ad támpontot a betegeket fenyegető kockázat megítéléséhez. Az AREDs terminológia ezzel szemben az „előrehaladott” AMD csoportba sorolja a betegség mindkét, súlyos látásromlást okozó fajtáját, a neovaszkuarizációval járó formákat és a „száraz” geografikus atrófiát is.

A gyakorlatban az AREDs osztályozásának használata javasolt (AREDS 2001). Ez a klasszifikáció a klinikai rutin számára jól felhasználhatóan elkülönít bizonyos eltérő kockázatú csoportokat (AREDS 2005, 1. táblázat). Ennek azért van jelentősége, mert különböző típusú druseneket tartalmazó szemek között a látásromlás kockázata szempontjából akár 33-szoros különbség is lehet, és ez az elkülönítés egyszerű szemtükri vagy biomikroszkópiás vizsgálattal elvégezhető.

	Szemfenéki jelek	Látásélesség	Kockázat a látásromlásra	Kezelés szükségessége
AMD hiánya (AREDS 1. kategória)	nincsenek pigmentepithel eltérések és közepes vagy nagy drusenek kevés kis drusen (<63 µm)	jó	alacsony	–
Korai AMD (AREDS 2. kategória)	nagyszámú apró drusen (<63 µm) vagy legalább 1 közepes méretű drusen (63-124 µm) vagy pigmentepithel eltérések	jó	alacsony	–
Intermediér AMD (AREDS 3. kategória)	nagyszámú közepes méretű drusen (63-124 µm) vagy legalább 1 nagy drusen (≥125 µm) vagy centrumot el nem érő geografikus atrófia jelenléte	jó	magas	Táplálékkiegészítők (AREDS)

	Szemfenéki jelek	Látásélesség	Kockázat a látásromlásra	Kezelés szükségessége
Előrehaladott AMD (AREDS 4. kategória)	1. A pigmenthám réteg térképszerű atrophíája, mely a fovea központját is érinti 2. Neovaszkuláris maculopathia – Chorioidea neovaszkularizáció (CNV) – szerozus és/vagy vérzéses neuroretina/RPE leválás – lipoid exsudációk – szubretinális és szub RPE fibrovaszkuláris proliferáció – disciformis heg	károsodott	magas	Lézer, anti-VEGF, PDT

1. táblázat: Az AMD osztályozása az AREDS szerint.

Látható, hogy a betegség diagnózisának kimondásához kizárólag a druseneket és a pigmentepithel hyperpigmentációját, hypopigmentációját vagy geografikus atrófiáját, illetve a szubretinális érújdontépzódásra utaló szemfenéki jeleket vesszük figyelembe, más szemfenéki jelenségek a definíció szerint nem értelmezhetőek. Hasonlóan nincs a betegségnek látásélesség kritériuma sem.

A drusenek méretének (apró, közepes, nagy) azért van jelentősége, mert a látásromlást okozó előrehaladott formák kialakulásának szempontjából alapvetően eltérő kockázatot jelentenek (AREDS 2001, 2005). Nagy drusenek a 125 mikronnál nagyobb druseneket tekintjük. Természetesen ezt réslámpás biomikroszkópos vagy szemtükri vizsgálattal objektív módon mérni nem lehet. A méret szempontjából referenciának (125 mikron) a v. centralis retinae valamely főágának átmérőjét kell tekinteni a látóidegfő pereménél. A közepes méretű drusen 63-125 mikron átmérőjű, referencia ugyanígy a véna. Kiszámú, 63 mikronnál kisebb drusen („kemény” drusen) nem tekintendő az AMD részjelenségének (Bird 95, Sharks 1999).

Osztályozás szempontjai előrehaladott AMD (AREDS 4. kategória) esetében

Centrumot elérő geografikus atrófia

Ilyen esetekben a centrális látás károsodott. Érdemi látásjavító kezelés nem lehetséges, fontos azonban annak ismerete, hogy ezeken a szemeken is kialakulhat még érújdontépzódás, mely a látást tovább ronthatja. Ha mindkét szemben centrumot elérő geografikus atrófiát találunk, CNV kialakulásának kockázata viszonylag alacsony (2 év alatt 2%, 4 év alatt 11%). Ha az egyik szemben neovaszkuláris AMD, a másikon geografikus atrófia van, az atrófiás szemben a nedves forma kialakulásának esélye 2 év alatt 18%, 4 év alatt 34% (Sunness 1999).

Neovaszkuláris AMD

A neovaszkuláris („nedves”) AMD-t klinikailag és angiográfiásan a következő jelenségek jellemezhetik

- Chorioideális érújdontépzódás az angiográfián
- A neuroretina vagy a pigmentepithelium szerózus vagy vérzéses leválása
- Szubretinális vagy szub-RPE érproliferáció
- Fibrovaszkuláris (gyakran kerek, disciform) heg

A nedves AMD osztályozása gyakorlati szempontú. Legfontosabb szempontja a különböző terápiás beavatkozásokra adott eltérő válasz, ami az egyes terápiás lehetőségek indikációit is meghatározza.

Az egyes alcsoportok természetes lefolyását és a kérdéses terápiától remélhető eredményeket prospektív, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatokból ismerjük. [MPS 1982-94, TAP 1999-2002, VIP 2001, Gragoudas (VISION) 2004, Brown (ANCHOR) 2006, Rosenfeld (MARINA) 2006].

Az osztályozás kulcsa a fluorescein angiográfia. Az angiográfia értékelésének elveit az egyes klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban részletesen közölték (MPS 1991b, TAP&VIP 2003) és az alapelvekkel és nomenklatúrával kapcsolatosan nemzetközi konszenzus van. Exsudatív makuladegenerációval kapcsolatos bármilyen terápiás döntés meghozásához megfelelő minőségű fluorescein

angiográfiás felvételek és az angiográfiás fogalmaknak mélyreható ismerete szükséges. A betegség lefolyásával és állapotával kapcsolatban egyéb vizsgálóeljárások segítségével további hasznos információkhoz lehet jutni (indocyanine-zöld angiográfia, Optikai Koherencia Tomográfia), de a terápiás döntéseinket alapvetően a fluorescein angiográfia határozza meg (Chakravarthy 2006). Az optikai koherencia tomográfia elterjedésével jelentőségének növekedése várható, az anti-VEGF terápiák esetében az újramegoldás szükségességének elbírálásában ma már jelentős szerepe van (Fung 2007, Krebs 2005).

Az osztályozás a szemfenéki neovaszkuláris lézió eltérő angiográfiás jellegzetességekkel bíró komponenseinek (okkult vagy klasszikus CNV) jelenlétén, ezek egymáshoz és a foveához való viszonyán, a társult vérzés és az egyéb eltérések méretén alapul.

1. A foveához való viszony szempontjából a neovaszkuláris léziókat 3 csoportra osztották (MPS 1982, 1991b). A három csoport jelentősen eltérően reagál a lézer fotokoagulációra (a lézerkezelés látáskárosító hatása szempontjából), ez meg is határozza a lézer fotokoaguláció indikációját:

- Extrafoveális: A CNV bármely részlete 200 mikronra vagy annál távolabb van a fovea közepétől.
- Juxtafoveális: A CNV foveához legközelebbi pontja attól 1-199 mikron távolságra van.
- Szubfoveális: A CNV a foveola alá terjed.

2. A méret megítélésénél a papilla területe (disc area, MPS) tekintendő referenciának. (Vigyázni kell arra, hogy a gyakran használt „két papillányi” kifejezést használhatjuk távolság és terület jelölésére is; egy-két papilla átmérőjű kerek lézió területe 4 papillányi, 3 papilla átmérőjű 9 papilla területnyi!) A mai korszerű digitális funduskamerákon az ennek megítéléséhez szükséges planimetriás lehetőség általában megvan. A méretnek az egyes kezelésektől várható terápiás eredmény és az indikáció felállítása szempontjából is jelentősége lehet (PDT).

3. Az érújdonképződés angiográfiás jellegének (okkult vagy klasszikus típusú CNV) mind az eltérő természetes lefolyás, mind pedig az egyes terápiákra (PDT) adott eltérő válasz miatt van jelentősége.

4. A neovaszkuláris lézió egyéb komponenseinek (vérzés, hegek, pigmentepithel leválás, stb.) megléte vagy azok mérete az egyes beavatkozásokat kontraindikálhatja.

A neovaszkuláris lézió egyes komponenseinek definíciója a megfelelő tanulmányokban (MPS 1991b, TAP&VIP 2003) található.

Az MPS klasszifikáción túl további klinikai entitások különíthetők el [polypoid chorioiditátia (Ciardella 2004), retinális angiomatózus proliferáció (Yanuzzi 2001)]. Ezek első megfigyelésében kiemelt szerepe volt az indocyanine- zöld angiográfiának. Pontos jelentőségük és a terápiákra való esetleges eltérő válaszuk tisztázást igényel.

Pigmentepithel leválások

Külön említenünk kell a pigmentepithel leválásokat definíciós kérdések és terápiás problémák miatt is.

Szövektanilag pigmentepithel leválásnak tekintendő minden olyan jelenség, amikor az RPE a Bruch membrántól körülírtan előemelkedik a két réteg között lévő bármilyen anyag miatt (szerózus folyadék, vér, neovaszkuláris szövet vagy a drusenek eosinofil anyaga).

- Pigmentepithel leválás chorioretinopathia centralis serosában
Természetesen nem tekintjük AMD részjelenségének a chorioretinopathia centralis serosában megfigyelhető kisebb-nagyobb méretű szerózus pigmentepithel leválásokat, melyek mind biomikroszkópiával, mind pedig fluorescein angiográfiával vagy OCT-vel jól ábrázolhatóak (Kérényi 2000, Pregun 2004).
- Vaszkularizált pigmentepithelium
Az AMD angiográfiás terminológiájában az okkult CNV egyik fajtája a „vaszkularizált pigmentepithelium”, melynek esetében a pigmentepithel és a Bruch membrán között neovaszkuláris szövet van. Célszerű ezt a biomikroszkóposan is megfigyelhető jelenséget a funduskép leírásában „az RPE körülírt megvastagodása” névvel jelölni, az angiográfián pedig az MPS terminológia szerinti „vaszkularizált pigmentepithelium” (= okkult CNV) elnevezés használata javasolt.
- Szerózus pigmentepithel leválás
A pigmentepithel leválás alatti szerózus folyadékgyülem esetén a pigmentepithel szerózus leválása kifejezés lenne célszerű, az angolszász szakirodalom ezt illeti „pigment epithel detachment” (PED) kifejezéssel. Az esetek egy részében ez együtt jár angiográfiával detektálható szubretinális érújdonképződéssel, azonban egyes esetekben a folyadék forrása (feltételezhető a hyperpermeabilitás) alapos fluorescein vagy ICG angiográfiával sem deríthető fel (avaszkuláris PED).

– Drusenoid pigmentepithel leválás

Amennyiben nagyméretű drusenek konfluálnak, kialakulhat akár papillánál is nagyobb területű, ún. drusenoid pigmentepithel leválás. Ezeket vérzés, exszudatum vagy szubretinális (a receptorréteg és a pigmentepithel közötti) folyadékgyülem nem kíséri. Szélük általában nem olyan éles, mint a szerózus pigmentepithel leválásoké, a kettő között éles határvonalat húzni azonban nem mindig lehet.

A drusenoid pigmentepithel leválások elvben sokáig stabilak lehetnek, azonban mindenképpen a látásromlás szempontjából magas kockázatú intermedier AMD (AREDS 3) csoportba tartoznak, gyakori tehát az érújdonképződés (vagy a geografikus atrófia) kialakulása.

Az OCT technológia elterjedésével a pigmentepithel leválás detektálása lényegesen könnyebbé vált, fontos azonban a megfelelő terminológia használata. Nagyobb méretű drusenek az OCT metszeten pigmentepithel leválásként ábrázolódnak, a leírásokban vagy a leírások értelmezésénél ezt szem előtt kell tartani.

A pigmentepithel leválások prognózisa és kezelése

A vaszkularizált pigmentepitheliumot mint okkult CNV-t kell tekinteni, és annak megfelelően kell kezelni.

Szerózus pigmentepithel leválások természetes lefolyása kedvezőtlen: bár a szemek akár néhány évig is aránylag jó látásélességet megőrizhetnek, hosszú távon a folyadék felszívódása után geografikus atrófia marad vissza, más esetekben pedig szubretinális érújdonképződés lesz nyilvánvaló annak minden következményével. A pigmentepithel leválások spontán, lézer fotokoaguláció vagy PDT hatására megrepedhetnek, ez foveális érintettség esetén rapid és irreverzibilis látásromlással jár. A PED lézer kezelése nem hozott a természetes lefolyásnál kedvezőbb eredményt (Retinal pigment... 1982, Barandones 1992). A fotodinámiás kezelés szigorú feltételei általában nem teljesülnek (feltétel, hogy a teljes lézió több mint 50%-a okkult vagy klasszikus CNV legyen és az PED esetén nagyon ritkán teljesül). Összességében, a pigmentepithel szerózus leválásai esetén megfelelően bizonyítottan előnyös terápia nem áll rendelkezésre (Chakravarthy 2006).

A kockázatok elemzése

A beteget fenyegető kockázat elemzésénél a betegség előrehaladott formáiban (AREDS 4) a várható további látásromlás kockázatát és a különböző kezelésekre várható választ kell értékelni az angiográfiás jellegzetességek alapján. Az ennél enyhébb állapotokban [AMD szempontjából egészséges szemek, enyhe és intermedier AMD (AREDS 1-3)] a látást közvetlenül fenyegető formák (AREDS 4) kialakulásának kockázatát kell mérlegelni.

A várható természetes lefolyás a betegség nedves formáiban igen súlyos: klasszikus érújdonképződés esetén 5 év alatt a kezeletlen esetek 60%-a szenved el súlyos (legalább 6 soros) látásromlást, az MPS vizsgálatba be nem vonható esetekben (tisztán okkult és nem jól definiálható kevert CNV-k esetén) a súlyos látásromlás 2-3 év alatt 40%-ban várható (AAO2008). (2. táblázat)

AREDS kategória	Alcsoport	Kockázat látást közvetlenül fenyegető forma (AREDS 4) kialakulására	Jelentős további látásromlás kockázata
Nincs AMD (AREDS 1)		Igen alacsony	
Enyhe AMD (AREDS 2)		1,3% (5 év)	
Intermedier AMD (AREDS 3)		18% (5 év)	
	Nagy drusen csak az egyik szemben	6,3% (5 év)	
	Nagy drusen mindkét szemben	26% (5 év)	
	GA vagy CNV a másik szemben	43% (5 év)	
Előrehaladott AMD (AREDS 4)	GA mindkét szemben	CNV kialakulása valamelyik szemben: 11% (4 év)	Friss esetek, 3 soros további látásromlás CNV nélkül: 50% (2 év)

AREDS kategória	Alcsoport	Kockázat látást közvetlenül fenyegető forma (ARDS 4) kialakulására	Jelentős további látásromlás kockázata
	Egyik szemén GA, másikon nedves AMD	CNV kialakulása a GA-s szemén: 34% (4 év)	
	Extrafoveális CNV		Súlyos (6 sor) látásromlás 5 év alatt: 62%
	Juxtafoveális CNV		Súlyos (6 sor) látásromlás 5 év alatt: 61%
	Szubfoveális CNV		3 soros látásromlás: 59-67% (2 év) 6 soros látásromlás: 26-47% (2 év)
	Okkult CNV általában		40% (2-3 év)

2. táblázat: Kockázatok az egyes alcsoportokban

A kezelések eredményességének mérése

A betegek látása számos szempontból értékelhető. A nemzetközi gyakorlatban a látás változásának megítélésére a legjobb korrigált távoli látásélességet használják, szabványos ETDRS olvasótáblán mérve. Mérsékelt látásromlásnak a látásélesség 3 soros vagy azt meghaladó romlását tekintik, ez a beteg diszkriminációs látószögének megduplázódását jelenti. Súlyos látásromlásnak a hat soros vagy azt meghaladó változást tekintik, ez a diszkriminációs látószög megnégyszereződése. Fontos tudnunk, hogy a 3, illetve 6 soros látásromlást a hazánkban általánosan használt Kettessy-féle olvasótáblán számítva hibás, vagy legalábbis az irodalmi adatokkal össze nem hasonlítható adatokat kapunk. Megoldás lehet logaritmikus léptékű ETDRS tábla használata vagy az ilyen jellegű számításokhoz a Kettessy-féle (vagy bármely más) táblán mért decimális látásélesség átszámítása logMAR értékre, ennek 0,1-es változása felel meg egy sor változásnak (Ferris 1982).

Tudományos szempontból stabilnak a látásélességet akkor szokás tekinteni, ha a látásélesség változása (javulása vagy romlása) 3 soron belül marad, javulásnak a 3 ETDRS soros vagy azt meghaladó javulást nevezzük. (Természetesen a mindennapi gyakorlatban a betegek jogosan érezhetik drámai látásromlásnak a 2 soros látásélesség csökkenést vagy jelentős javulásnak a két soros javulást is, de a fentieket a tudományos vizsgálatok olvasásakor, értelmezésekor figyelembe kell venni.)

A korrigált távoli látásélesség mellett számos további paraméternek jelentősége lehet a betegek állapotának és az egyes terápiák értékének megítélésében, ilyenek például a közeli látásélesség, az olvasási sebesség, a kontrasztérzékenység, az életminőség vagy a kezelések költséghatékonysága (Rein 2006, Coleman 2008, Seres 2006).

Az egyes terápiás lehetőségek eredményeinek összehasonlítását nehezíti, hogy bár az ETDRS látóélesség-tábla használata a kutatásokban általános, az egyes vizsgálatok között jelentős különbség lehet a beválasztási kritériumokban, az eltérő kiindulási látásélességben, a követési idő hosszában vagy például a megengedett más kezelésekben. Ez magyarázza azt a különbséget, ami a klinikai vizsgálatokban természetes lefolyást megtestesítő kontroll (placebo) csoportok eredményei között van. Példa: fotodinámias kezelés hatásosságát vizsgáló TAP tanulmányban 0,1-0,5 látásélességű predomináns módon klasszikus CNV-jű betegeket vizsgáltak (TAP 1999, 2001), míg a pegaptanib hatását vizsgáló VISION vizsgálatban a beválogatás látásélesség korlátja két sorral alacsonyabb látásélességet ($20/320 = 0,0625$) is megengedett (Gragoudas 2004). Ez az alsó látásélesség-korlát közel esik a betegség természetes lefolyása alapján várható látásélességhez. Ilyen alacsony alsó korlát esetén az ehhez közeli szemek már nemigen romlanak a legjobb távoli látásélesség szempontjából, nehezen elképzelhető a 6 sort meghaladó látásromlás is, ennek arányát (és a 3 soros látásromlás arányát is) a vizsgálat alulbecsüli. Az összehasonlítást ebben az esetben az is nehezíti, hogy a VISION vizsgálatban az akkor már törzskönyvezett fotodinámias kezelés alkalmazása megengedett volt a vizsgálat során, így az eredményt ez mind a placebo csoportban, mind pedig a pegaptanib kezelt csoportokban befolyásolhatta, így módon a kezelési eredmény ilyen szempontból pegaptanib- Visudyne PDT kombinált kezelés eredményének is tekinthető.

Összefoglalva: irányelv szintjén az egyes kezelések hatásosságáról csak önmagukban, az azokkal foglalkozó klinikai vizsgálatok eredményei alapján az azokban használt kontroll csoportokhoz képest lehet nyilatkozni. Két terápia egymáshoz képest várható hatásossága és köztük „erősorrend” felállítása csak akkor lehetséges, ha azokat egyazon klinikai vizsgálatban „fej fej mellett” hasonlították össze [ilyen például az ANCHOR vizsgálat a PDT és a ranibizumab összehasonlítására (Brown 2006), a ranibizumab és a ranibizumab + PDT összehasonlítás vagy a ranibizumab és a bevacizumab hatását összehasonlító, e sorok írásakor folyamatban lévő vizsgálat (NEI-CATT)].

II. Diagnózis

Diagnosztika

A betegek vizsgálata során a következő kérdéseket kell megválaszolnunk:

- Van-e a betegnek AMD-je?
 - Diagnosztikai kétely esetén fluorescein angiográfia lehet szükséges (a beteg panaszai vagy bizonytalan eredetű, exszudatív AMD-re utaló szemfenéki jelek esetén). Nem tisztázott eredetű vérzés, exszudátumok, oedema, szubretinális folyadék, cystoid makula oedema esetén az angiográfia vagy OCT vizsgálat lehet szükséges diabeteses retinopathia, makularis vénaágelzáródás, juxtafoveális telangiektázia stb. elkülönítésére.
- Van-e „nedves” AMD? (Fenyeget-e jelenleg közvetlenül látásromlás?)
 - Nem: száraz AMD áll fenn. Eldöntendő, hogy a látásromlás kockázata szempontjából a beteg melyik kockázati csoportba esik (korai vagy intermedier AMD, AREDS 2-3), ez alapján eldönthető az esetlegesen szükséges táplálékkiegészítő terápia. Ezt a szemfenékvizsgálat alapján kell eldönteni, fluorescein angiográfia ehhez nem szükséges.
 - Geografikus atrófia esetén mind a további sorvadás, mind pedig érújdonképződés kialakulása miatti további látásromlásnak jelentős kockázata van. Megfelelő vitamin / táplálékkiegészítő szedése megfontolandó.
 - Igen: nedves AMD szemfenéki jelei láthatóak. Fluorescein angiográfiát kell végezni, hogy a neovaszkuláris lézió jellegzetességei alapján
 - becsülni tudjuk a várható természetes lefolyást.
 - ki tudjuk választani a beteg számára esetleg felmerülő optimális kezelési stratégiát.
 - Jól körülhatárolt extrafoveális lézió fluorescein angiográfián:

Sürgősen lézer fotokoagulációt kell végezni. Ezt követően a beteg szoros kontrollja szükséges az esetleges recidíva megfelelő időben való észlelése céljából. Nem ismeretes olyan kontrollált vizsgálati eredmény, mely ilyen esetekben az anti-VEGF terápia elsőbbségét igazolná.
 - A neovaszkuláris lézió szubfoveálisan (juxtafoveálisan) terjed, vagy nem jól körülhatárolt:

Meg kell vizsgálni, hogy a beteg anti-VEGF kezeléstől vagy fotodinámias kezeléstől előnyt élvezhet-e?

Ne végezzünk fluorescein angiográfiát, ha

- a diagnózis a szemfenéki kép alapján egyértelmű és nyilvánvaló, hogy az angiográfiának nincs terápiás következménye (biztosan alkalmatlan minden rendelkezésre álló kezelési lehetőségre, pl. régi disciformis heg gyenge látásélességgel).
- biztosak vagyunk a további terápia szükségességében, de azt nem tudjuk végezni: továbbküldés esetén a fogadó centrumok friss, saját készítésű fluorescein angiográfiát preferálhatnak és az angiográfiát valószínűleg megismétlik. (Kivétel lehet: angiográfiás felvételsorozat elküldhető a friss, teljes, jó minőségű nagy felbontású digitális képeken, pl. CD-n. Célszerű ezt a fogadó intézettel előre egyeztetni, hogy a beteget ne tegyük ki a felesleges ismételt angiográfiás procedura kockázatainak.)

Alapvető vizsgálati technikák

Szemfenék vizsgálat

A betegség alapjelenségeinek felderítésére szolgál, melyek a következők: vérzés, exszudátumok, pigmentepithel eltérések és atrófiás területek, a neuroretina szerózus leválása (szubretinális folyadék), pigmentepithel megvastagodás, pigmentepithel leválás. Az utóbbi 3 eltérés csak sztereó képben végzett vizsgálattal érzékelhető, ezek jelenléte egyenes szemtükri vizsgálattal nem bírálható el felelős módon. Lehetséges jó megoldás kontakt üveggel vagy non-kontakt lencsével (pl. 90D) végzett réslámpás biomikroszkópia.

Fluorescein angiográfia

Az angiográfiás jelenségek MPS klasszifikációja 30 fokos látószöggel készített sztereó angiográfiás felvételeken alapul (MPS 1991b). Mono képben az ott definiált és általánosan elfogadott fogalmak egy része biztonsággal nem értelmezhető, így elvileg nem nyilatkozhatunk felelősen az okkult membránokról és az esetlegesen blokkoló vérzés vastagságáról.

A sztereó angiográfia minden funduskamerával elvégezhető, gyorsan megtanulható és digitális kamerák esetén lényeges többletköltséget sem jelent.

Az angiográfiák megfelelő értékelése nehéz és a nómenklatúra beható ismeretét feltételezi. Az értékelés nehézségét reprodukálhatóságának viszonylag alacsony volta jelzi (Kaiser 2002).

Optikai Koherencia Tomográfia (OCT)

Az OCT ma a retina vizsgálatának alapvető eszközévé vált. Különleges lehetőséget ad a szubretinális folyadék és a retina valódi ödemájának megfigyelésére és a retina keresztmetszeti szerkezetének ábrázolására. Az anti-VEGF kezelések hatásának követésére kiválóan alkalmas (McDonald 2007, Kaiser 2007), segítséget nyújt az újramegzetések szükségességének elbírálásában is (Fung 2007, Krebs 2005).

Fundus autofluoreszcencia

A szemfenéki autofluoreszcencia jelensége régóta ismert, az időskori makula degeneráció diagnosztikájában hasznosítható minőségű felvételek azonban csak a korszerű digitális kamerákkal és a pásztázó lézeres készülékek segítségével készíthetők. Jelentősége a sorvadásos folyamatok kiterjedésének és foveához való viszonyának tisztázásában és a progresszió megítélésében lehet (vonRückmann 1997, Fleckenstein 2010).

III. Kezelés

Terápiás lehetőségek

Az elmúlt 30 évben lefolytatott epidemiológiai és egyes terápiák hatását vizsgáló randomizált klinikai vizsgálatok igen fontos adatokat szolgáltatnak a betegség természetes lefolyásával és a kezelések hatásosságával kapcsolatban (Leibovitz 1980, AREDS 2001, TAP 1999-2002, VIP 2001, Gragoudas 2004, Brown 2006, Rosenfeld 2006). A terápiás lehetőségeket és a gondozás elveit a 3. táblázat foglalja össze.

Terápia	Indikáció	Követés rendje
Obszerváció: (lézeres, műtéti vagy gyógyszeres kezelés nem szükséges) ^[A1]	- Nincs az AMD-nek klinikai jele (AREDS 1.) - Korai AMD (AREDS 2.) - Előrehaladott AMD: kétoldali geografikus atrófia vagy disciform heg	Mint bármely más egészséges felnőtténél ^[A:III] Fundusfotó vagy fluorescein angiográfia nem szükséges ^[A1]
Antioxidáns terápia az AREDS-ben leírtaknak megfelelően ^[A1]	- Intermedier AMD (AREDS 3.) - Előrehaladott AMD (AREDS 4) a másik szemén	- Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) ^[A:III] - Panaszmentes esetben ellenőrzés 6-24 havonta, panasz esetén azonnal ellenőrzés ^[A:III] - Fluorescein angiográfia CNV gyanúja esetén
Lézer fotokoaguláció (MPS) ^[A1]	- Extrafoveális klasszikus CNV - Juxtafoveális klasszikus CNV	- Kontroll fluorescein angiográfia a lézer fotokoaguláció után 2-4 héttel, majd 4-6 héttel később az eredménytől függően ^[A:III] - Újrakezelés szükség szerint - Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) ^[A:III]

Terápia	Indikáció	Követés rendje
Ranibizumab intravitreális injekció ^[A:I]	– Szubfoveális CNV	– 4 hetente szemészeti vizsgálat és újramezelés ^[A:III] – Endophthalmitis vagy látóhártyaleválás gyanújelei esetén azonnal kontroll ^[A:III] – Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) ^[A:III]
Fotodinámiás kezelés verteporfinnal (TAP, VIP) ^[A:I]	– Szubfoveális CNV, amennyiben a CNV a teljes lézió legalább 50%-át kiteszi és az érújdonképződéses rész legalább 50%-a klasszikus típusú (predomináns módon klasszikus CNV)	– 3 havonta fluorescein angiográfia az újramezelés szükségességének elbírálására ^[A:III] – Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) ^[A:III]
Pegaptanib intravitreális injekció ^[A:I]	12 papilla területnél kisebb szubfoveális CNV, amennyiben – predomináns módon klasszikus CNV – kisebb részben klasszikus vagy tisztán okkult CNV, ha a szubretinális vérzés a teljes lézió kevesebb, mint 50%-a és – vérzés, lipid exsudátum jelenléte vagy az elmúlt 12 hétben a látásélesség legalább 3 soros romlása	– 6 hetente szemészeti vizsgálat és újramezelés ^[A:III] – Endophthalmitis vagy látóhártyaleválás gyanújelei esetén azonnal kontroll ^[A:III] – Rendszeres monokuláris önellenőrzés (Amsler rács) ^[A:III]

3. táblázat: Terápiás lehetőségek összefoglalása és a gondozás rendje (Az AAO módszertani levele alapján, módosítva). Az evidenciaszintek jelölése az AAO ajánlása alapján (AAO 2008), részletes magyarázat a szöveg végén található.

A betegség megelőzése

Epidemiológiai vizsgálatokból tudjuk, hogy a betegség incidenciája alapvetően alacsony, ezt legjobban az életkor határozza meg (ez értelemszerűen nem befolyásolható mint rizikófaktor). További (nem befolyásolható) rizikótényező a rassz (fehér bőrszín esetén a betegség gyakoribb). A legfontosabb befolyásolható (és befolyásolandó) rizikófaktor a dohányzás. (AREDS 2005) Nincs olyan tudományos adat, mely a szemfenék szempontjából egészséges populáció esetén bármilyen preventív terápia hatását ilyen alacsony incidenciával tudományosan alátámasztaná. Ennek megfelelően ép (makula degeneráció jelenségeitől mentes) szemfenék esetén aktív primer preventív kezelés (a dohányzás mellőzésén túl) nem szükséges.

Vitaminok, táplálékkiegészítők

Régóta gyanítják, hogy antioxidáns vitaminoknak és nyomelemeknek előnyös hatása lehet időskori makula degeneráció egyes formáiban. Ezzel kapcsolatosan a legfontosabb gyakorlati tudományos ismeretet az AREDS vizsgálat nyújtja (AREDS 2001), melyben 4757 beteget kezeltek faktoriális randomizáció szerint antioxidáns vitaminokkal, cinkkel, az utóbbi kettő kombinációjával vagy placeboval. A követési idő 6 év volt. Amellett, hogy alapvető fontosságú tudás birtokába jutottunk az egyes állapotok természetes lefolyásával kapcsolatban (lásd előbb), igazolódott, hogy a magas kockázatú állapotokban (AREDS 3) az antioxidáns vitaminok és a cink együttes adása az exsudatív formák kialakulásának és a látásromlásnak a kockázatát jelentős mértékben csökkentette. A kétféle kezelés kombinációja hatásosabb volt, mint azok külön-külön.

Ennek megfelelően:

- Egészséges szemfenék vagy csak kisszámú apró drusen esetén a látásromlással fenyegető formák kialakulásának kockázata igen alacsony, kezelés nem szükséges (valójában ez nem is tekintendő AMD-nek, AREDS 1. kategória).
- Enyhe AMD (AREDS 2. kategória) esetén (kis és közepes drusenek, enyhe pigmentepithel eltérésekkel vagy anélkül) esetén a látásromlással fenyegető előrehaladott AMD kialakulásának 5 éves rizikója 1,3%. Ilyen alacsony kockázat esetén a vitamin suplementáció előnyös hatását igazolni nem lehet, adásuk szükségtelen.
- Közepesen súlyos (intermedier, AREDS 3. kategória) AMD esetén a betegeknek nagyszámú közepes méretű drusen vagy legalább 1 nagy (>125 micron) drusen látható a fundusukon. Amennyiben a nagy drusen csak az egyik szem

figyelhető meg, a látásromlással fenyegető formák kialakulásának 5 éves veszélyét 6,3%-nak, mindkét szemén nagy drusenek esetén ezt a kockázatot 26%-nak találták. Ezekben az esetekben antioxidáns hatású vitaminok és cink szedését a vizsgálatban alkalmazott dózisban kifejezetten előnyösnek találták a látásromlás kockázatnak csökkentésére. Ezekben az állapotokban tehát antioxidáns vitaminok és cink szedése javallt, az AREDS vizsgálatban leírtaknak megfelelően.

- Amennyiben a beteg egyik szemén már kialakult a betegség látásromlást okozó formája (érújdonképződéses forma vagy geografikus atrófia), a másik szemén a látásromlást okozó formák kialakulásának 5 éves valószínűsége igen magas, 43%. A megfelelő összetételű vitamin-cink kombináció adásától a rizikó jelentős csökkenését tapasztalták.

Előrehaladott AMD (AREDS 4, neovaszkularis formák és geografikus atrófia) eseteit az AREDS tanulmány nem vizsgálta. Megbízható tudományos adat nem utal arra, hogy ezeknek a táplálékkiegészítőknek az előrehaladott állapotokra előnyös hatása lenne.

Milyen vitamint adjunk?

Hazánkban számos kombinált vitaminkészítmény kapható, melyek összetétele legtöbb esetben igen jelentősen eltér az AREDS vizsgálat által ajánlott kombinációtól. Két termék kivételével az összetétel és a hatóanyagtartalom a Centrum tablettá összetételéhez hasonló. Ennek jelentősége azért van, mert az AREDS tanulmány minden betegének megengedték, hogy függetlenül attól, hogy milyen kísérleti szert (vitamint, cinket, ezek kombinációját vagy placebót) kap, szedje a Centrumot (Whitehall-Robbins Healthcare, USA), és a betegek 2/3-a élt is ezzel a lehetőséggel. A statisztikai vizsgálat során az AREDS-ben az eredményeket teljesen függetlennek találták attól, hogy a beteg szedte-e a Centrumot, ez alapján az a következtetés vonható le, hogy a Centrum (és így az ahhoz hasonló hatóanyagtartalmú szerek) nincsenek érdemi, az AREDS vitaminkombinációhoz hasonló befolyással a betegség menetére. Néhány hazánkban kapható vitaminkombináció összetételét a 4. táblázat tartalmazza:

	AREDS	Trophosan Visiobalance	Ocuvite PreserVision	Centrum A-Z	Vitalux plus 6	Ocuvite Lutein	Béres Egészségtár Szemerő Lutein FORTE filmtabletta
C-vitamin	500 mg	500 mg (100%)	452 mg (90%)	60 mg (12%)	60 mg (12%)	60 mg (12%)	60 mg (12%)
E-vitamin	400 IU	400 IU (100%)	400 IU (100%)	30 IU (7,5%)	30 mg (30 IU) (7,5%)	8,4 mg 8,4 IU (2,1%)	10 mg (cca 10 IU) (2,5%)
beta carotin	15 mg	7,5 mg (50%)	15 mg (100%)	1,8 mg (12%)	0	0	2,4 mg (16%)
Cink (oxid)	80 mg	80 (100%)	70 mg (87%)	15 mg (19%)	10 mg (12,5%)	5 mg (6,3%)	7,5 mg (9,4%)
Réz (oxid)	2 mg	2 mg (100%)	1,6 mg (80%)	2 mg (100%)	0,25 mg (12,5%)	2 mg (100%)	0,7 mg (35%)
Lutein		6 mg			6 mg	6 mg	3 mg
Zeaxantin						0,52 mg	1,23 mg

IU: nemzetközi egység (International Unit)

1 IU E vitamin = 1 mg;

1 IU A vitamin = 0,3 µg retinol vagy 0,6µg β-karotin (Tímár 2001)

4. táblázat: Az AREDS vitaminkészítmény és néhány hazánkban kapható kombinált vitaminkészítmény összehasonlítása (napi adagok, zárójelben a hatóanyag tartalom a referenciának tekintett AREDS hatóanyag százalékában)

Fontos tudni továbbá, hogy az AREDS formula nagy dózisban tartalmaz β-karotin-t, ami dohányosokon a tüdőrák kialakulásának kockázatát és a mortalitást növeli (The alpha-tocopherol.... 1994, Omenn 1996,). Az E-vitamin napi 400 IU-nál nagyobb mennyiségű fogyasztásának biztonságosságával kapcsolatban szintén aggályok merültek fel (Miller 2005). Ennek megfelelően

dohányosoknak nem javasolt a β -karotin szedése és az AREDS jellegű vitaminokat nem szabad más vitaminkészítményekkel kombinálni. Egyes országokban a dohányosoknak külön részükre kifejlesztett, β -karotin-t nem tartalmazó, de minden más paraméterében az AREDS-nek megfelelő vitamint is forgalmaznak.

A lutein és a zeaxanthin a makula xanthophyl fontos alkotóeleme. Egyes kutatások arra utalnak, hogy magasabb szintjük védő hatású lehet a makuladegenerációval szemben. Olyan nagyszabású és direkt klinikai végpontú vizsgálat, mely lutein és a zeaxanthin protektív hatását az AREDS vizsgálatához hasonlóan bizonyítaná, nem ismeretes. A jelenleg rendelkezésre álló tudományos információk alapján előnyös hatásuk nem igazolt (Trumbo 2006). Pontos klinikai értékük meghatározásához további kutatások szükségesek (Ahmed 2005). Az ezzel foglalkozó nagyszabású klinikai vizsgálat folyamatban van (AREDS 2), az első eredmények 2013-ban várhatóak (Chew 2007).

MPS-szerinti lézer kezelés

Az argon (vagy krypton) lézer fotokoaguláció előnyös hatását az MPS (Macular Photocoagulation Study) vizsgálatai igazolták (MPS 1982-1994). Manapság, fotodinámiás kezelés és anti-VEGF szerek birtokában szubfoveális és juxtafoveális CNV esetében már nem végezzük, jól körülírt, extrafoveális esetekben azonban lézer kezelést kell végezni (Chakravarthy 2006). Ezt azért fontos hangsúlyozni, mert a sikeres lézer kezelés után, ha nem alakul ki szubfoveális recidíva, a betegség extrafoveálisan marad és a betegeket a lézer által okozott scotoma csak csekély mértékben zavarja. A PDT és a pegaptanib kezelés nem képes a CNV növekedését megállítani (TAP 2001 és Gragoudas 2004), így ilyen kezeléseket után extrafoveális-juxtafoveális CNV esetén hosszú távon szubfoveális terjedéstől kell tartani.

A lézer fotokoagulációhoz használható különböző lézerhullámhosszok között extrafoveális esetekben terápiás szempontból lényeges különbség nincs, alkalmazható az argon lézer mellett krypton, frekvenciakettőzött Neodímuim-YAG vagy infravörös dióda lézer is.

A lézer kezelést helyi, szemcseppes érzéstelenítésben, kontakt biomikroszkópiás lencsével, 72 óránál nem régebbi angiográfia alapján kell elvégezni (MPS 1982, AAO 2008). A kezelés során a teljes neovaszkuláris léziót konfluens módon koagulálni kell. Tekintettel a gyakori recidívára, a betegeket gyakran ellenőrizni kell, extrafoveális recidíva esetén további lézer kezelés, szubfoveális (juxtafoveális) terjedés esetén PDT vagy anti-VEGF terápia végzendő, ha annak indikációs feltételei teljesülnek.

Jól körülhatárolt extrafoveális CNV

Ilyen esetekben kezelés nélkül 5 év alatt a betegek 62%-a szenved el jelentős látásromlást. Az extrafoveális lézer fotokoagulációval ez a veszély 48%-ra csökkenthető, minden ilyen esetben lézer fotokoagulációt kell végezni (MPS 1982, 1991). Sajnos a recidívaarány magas (5 éves követésnél 54%), emiatt a betegek szoros kontrollja, gondozása elengedhetetlen. A recidívák mind az extrafoveális, mind pedig a juxtafoveálisan kezelt csoportban általában (90%) a heg fovea felőli részén jelentkeznek. (MPS 1991a, 1994a)

Juxtafoveális, jól körülhatárolt CNV

Ilyen esetekben a lézerrel kezelt és a kezeletlen betegek látásromlás kockázata között csak abban az alcsoportban volt kimutatható szignifikáns különbség, akik nem szenvedtek kardiovaszkuláris betegségben (MPS 1994a). Hosszú távú követésnél (5 év) a terápiás eredményt jelentősen rontotta az igen nagyszámú recidíva vagy perzisztencia (80%). A csekély terápiás előny és a magas recidívaarány miatt ezekben az esetekben ma már leggyakrabban VEGF-gátló vagy fotodinámiás kezelést végzünk.

Subfoveálisan terjedő CNV

A fovea lézeres kezelése a beteg látásélességének azonnali csökkenését okozza. Az MPS vizsgálatban ennek ellenére hosszú távon azok a betegek jobban jártak, akiknél a kezelt terület 2 papilla területnél kisebb volt (MPS 1994b). Tekintettel az azonnali, az orvosi beavatkozás közvetlen következményeképp elszenvedett látásromlásra, ezekben az esetekben azonnali látásromlást nem okozó beavatkozásokat kell választani (VEGF gátlók, fotodinámiás kezelés).

Fotodinámiás kezelés

A fotodinámiás kezelés lényege a retinán belül szelektív fototrombózis létrehozása (Miller 1999). Ez úgy lehetséges, hogy a vénásan beadott verteporfin festék szelektív módon feldúsul a CNV-ben, és a megfelelő hullámhosszú és megfelelően dozírozott lézerbesugárzás hatására a CNV elzáródik a környező retina és chorioidea érhalózat minimális károsodása mellett.

A verteporfinnal végzett fotodinámiás kezelés hatásosságát és biztonságosságát a TAP és a VIP vizsgálatok igazolták (TAP 1999, 2001, VIP 2001) ezeket a hazai tapasztalatok alátámasztják (Seres 2003, 2005). Legjelentősebb hatás a „predomináns módon

klasszikus" érújdonképződések esetén észlelhető, a törzskönyvet nemrégiben ennek megfelelően módosították (Visudyne alkalmazási előirat, EMEA).

A PDT kezelés után igen gyakori a CNV recidívája, a kezelést 3 havonta ismételni lehet. A kezelés ismétléséről fluorescein angiográfia alapján kell dönten, festékszívargás esetén újbóli kezelés végzendő. A szigorú újakezelési protokolltól való eltérés a kezelés végeredményét rontja és a betegek látásának megóvását veszélyezteti (Seres 2005).

Kísérletek történtek az eredeti szigorú protokoll módosítására (gyakoribb kezelés, más infúziós és lézer paraméterek). Eddig egyik módosító javaslat előnyös hatását sem sikerült igazolni. Vizsgálatok folynak a PDT más gyógymódokkal való kombinációjával is. A kombinációs kezeléstől jobb terápiás választ (akár látásjavulást) és a szükséges újakezelések számának csökkenését remélik (Spaide 2005, Augustin 2006 a, b). A fotodynamiás kezelés ranibizumabbal való kombinációja randomizált klinikai vizsgálatban a várakozásokkal ellentétben nem bizonyult előnyösebbnek (Do 2009).

Anti-VEGF kezelések

Az érújdonképződések kialakulását, növekedését és az újonnan képződött erek permeabilitását bonyolult és nem teljes egészében ismert biokémiai mechanizmus szabályozza. Ebben kulcsszereplőnek tűnik a vaszkuláris endotheliális növekedés faktor (Ambati 2003). A VEGF a szervezetben általánosan jelen van, fontos regulációs hatása van az érhalózat fejlődésre és annak fenntartására. Bár a VEGF szisztémás hatásait fokozott aggodalom kísérte, az első, szisztémásan adható törzskönyvezett VEGF gátló (Ferrara 2005) jól tolerálhatónak bizonyult és a kolorektális daganatok kezelésének igen fontos gyógyszer.

Ranibizumab

A ranibizumab a pegaptanibhoz hasonlóan intravitreálisan adható VEGF gátló szer, mely nem szelektív módon gátolja a VEGF összes izomerjét. Indikációs köre széles, hatásosnak bizonyult mind klasszikus, mind okkult, mind pedig kevert típusú CNV-k esetében. A készítmény törzskönyvezéséhez szükséges klinikai vizsgálatok eredményei igen kedvezőek: a klinikai vizsgálatokban referenciaként tekintett 3 soros látásromlást a betegek 90-95%-a kerülte el 12, illetve 24 hónapnál, továbbá a betegek 33-40%-ánál 3 sornyi látásjavulást tapasztaltak [Brown (ANCHOR) 2006, Rosenfeld (MARINA) 2006]. Törzskönyvi előírása szerint 3, egy hónap különbséggel adott bevezető adag után a további injekciók szükségessége a beteg állapota alapján döntendő el. Az injekció leggyakrabban havonta adható.

A készítmény 2007 februárja óta törzskönyvezett, hazánkban a patikai forgalomban kapható, egészségbiztosítói finanszírozása jelentősen korlátozott.

Alkalmazása során az intravitreális injekciók minden potenciális veszélyét (lencsesérülés, ablato retinae, endophthalmitis) mérlegelni kell. Nem ismeretes jelenleg az sem, hogy a készítmény adását meddig kell folytatni, melyek a terápia abbahagyásának kritériumai.

Pegaptanib

A pegaptanib (Macugen, Pfizer) intravitreálisan adható VEGF antagonist, a VEGF 165-ös izomerjét blokkolja szelektíven. Hatását időskori makula degeneráció exszudatív formáira multicentrikus, prospektív, randomizált tanulmány vizsgálta és hatásosnak találta a betegeket fenyegető látásromlás kockázatának csökkentésében. A kezelés után a betegek átlagos látásélessége ugyan tovább romlott (hasonlóan a PDT-hez), de a látásromlás lényegesen kisebb mértékű volt a kezelt, mint a placebo csoportban. A kockázatcsökkentő hatás mértéke hasonló a PDT-hez, fontos kiemelni azonban, hogy nem találtak különbséget az egyes angiográfiás alcsoportok (okkult-klasszikus, kisméretű-nagyméretű CNV) között. Ez alapján a pegaptanib kezelés indikációja bővebb, a „nedves” AMD-s betegek sokkal nagyobb része remélhet tőle előnyt és a kezelés indikálása is egyszerűbb. A készítmény az Egyesült Államokban 2004 végén, 2006 elején pedig az Európai Unióban is törzskönyvezésre került a kedvező egy éves eredmények alapján (Gragoduas 2004, Pfizer 2006).

A pegaptanib a jelenleg érvényes alkalmazási elvek szerint 6 hetente adandó intravitreális injekció formájában.

Alkalmazása – tekintettel a ranibizumab jelentősebb klinikai hatására – nem széleskörű.

Bevacizumab

A bevacizumab a ranibizumabhoz hasonlóan a VEGF összes izomerjét gátolja, egyes daganatos betegségek kezelésére intravénás injekció formájában törzskönyvezve van. Törzskönyvi engedélyében szemészeti indikáció vagy intravitreális adásmód nem szerepel, ennek megfelelően adása „off-label” használatnak minősül. Anekdotikus közlések intravitreális adásától a

ranibizumabéhoz hasonló hatásosságról számoltak be (Rosenfeld 2005, Michels 2005, Spaide 2006). A ranibizumabbal való összehasonlítást célzó nagy klinikai vizsgálat folyamatban van (NEI CATT trial).

Kombinációs kezelések

Az anti-VEGF terápiák, a fotodinámiás kezelés, a triancinolon-acetát vagy más gyógyszeres kezelések együttes alkalmazására próbálkozások történtek hatékonyság növelése céljából. Tekintetbe véve azt, hogy a beavatkozások sorrendje, dózisa, a köztük eltelt idő és az újratekésítés gyakorisága/kritériumai szempontjából igen nagyszámú variáció képzelhető el, ezekkel kapcsolatban irányelvbe foglalható evidencia csak jól meghatározott kombinációs protokollok egy vizsgálaton belüli, „fej-fej melletti” összehasonlításától remélhető (Stone 2006). A ranibizumab és a verteporfin-PDT kombinációjának hatását randomizált vizsgálatban nem találták előnyösnek (Do 2009), a többi kombinációval hasonló, bizonyító erejű vizsgálatot nem publikáltak.

Egyéb terápiás próbálkozások

Logikus és ígéretes terápiás lehetőségnek tűnt a betegség exszudatív formáiban a retina alatti CNV vagy vér műtéti kivonása. Randomizált vizsgálatban ez a fajta műtéti kezelés nem bizonyult előnyösnek. (Ormerod 1994, SST 2004a, 2004b).

Drusenek lézer kezelésével (pontosabban a makuláj alacsony energiájú „grid pattern” lézer kezelésével) a drusenek regresszióját írták le (Sigelman 1991, Frenneson 2003), azonban ez a látásromláshoz vezető CNV kialakulásának veszélyét a várakozásokkal ellentétben nem csökkentette (Choroideal Neovascularisation... 2003, Owens 2006). Alkalmazása ennek megfelelően nem javasolt.

Transzpupilláris termoterápiával számos közlemény, esetismertetés, kis beteglétszámon végzett tanulmány foglalkozott kedvező eredményekről beszámolva (Reichel 1999, Kovács 2000, Stolba 2006), mások a beavatkozás előnyös hatását kétségbe vonták (Spaide 2005). A közelmúltban befejezett multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálat az eredeti kitűzött vizsgálati végpont szempontjából a kezelést hatástalannak találta (Reichel 2005).

A CNV kontakt irradációját hazai (Berta 1995, 1997), az interferon alkalmazását nemzetközi randomizált vizsgálatokban nem találták előnyösnek (Pharmacological therapy 1997, Spaide 1998). A hazánkban sok helyen alkalmazott értágító, keringésjavító kezeléseknek a nemzetközi irodalomban nemigen van nyoma, alkalmazásuknak tudományos alapja nincs.

Az AAO módszertani levele (AAO2008) szerint az alábbi kezelési próbálkozások terápiás ajánlásba foglalásához még nincs elég tudományos adat:

- Más (nem AREDS szerinti) antioxidáns kezelések (pl. lutein, Ginkgo biloba kivonat)
- Gyógyszeres terápiák (anecortave acetate, bevacizumab, triamcinolon-acetát)
- Profilaktikus lézerkezelés magas kockázatú (intermediér) AMD-ben
- Fotodinámiás kezelés kombinálása más beavatkozásokkal
- Fotodinámiás kezelés a verteporfin-tól eltérő szerekkel
- CNV tápláló erek szelektív lézerkezelése nagysebességű ICG videoangiográfia alapján
- Apheresis membrane differential filtration-nal
- Transzpupilláris termoterápia
- Strontium 90 beta irradáció ranibizumabbal (Cabernet study)
- Sebészeti módszerek

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

A betegek szűrése, gondozása

Kockázatok ismerete és elemzése

A szűrővizsgálatok célja az, hogy a veszélyeztetett populációból kiszűrjünk a betegeket. Az AMD szempontjából nyilvánvalóan nem a teljes lakosságot, hanem csak az idősebb populációt van értelme szűrni. Irodalmi ajánlások szerint ez a panaszmentes, idősebb populáció évenkénti szűrését (tág pupillás szemfenékvizsgálat) jelenti (AAO2008).

Gondozásról akkor beszélünk, ha már a konkrét személlyel kapcsolatban ismert a betegség valamilyen formája. A gondozás gyakoriságát a megállapított kockázatok alapján kell mérlegelnünk.

Minden AMD beteg gondozásának részét kell, hogy képezze a beteg felvilágosítása a sürgős ellenőrzést igénylő tünetekről, panaszokról (látásromlás, foltlás, torzlás), tájékoztatás az önellenőrzés lehetőségeiről [naponta mindkét szemmel külön olvasási próba, Amsler rács (Schuchard 1993)] és a helyes életmódról (étrend, dohányzás).

Azoknál az állapotoknál, ahol a lényeges progresszió éves valószínűsége 5% alatt van, panaszmentesség esetén elegendőnek tűnik az évenkénti kontroll (AREDS 2. kategória, kétoldali geografikus atrófia). Ha olyan állapotot találunk, ahol ez a kockázat ennél magasabb, fél éves vagy ennél gyakoribb ellenőrzést is előírhatunk.

Az egyes terápiás protokollok is megszabhatnak gondozási rendet: ranibizumab és pegaptanib adása esetén az injekció is meghatározott időintervallumokként adandó, szükséges lehet azonban a betegek ellenőrzése az injekciók után az intravitreális adásmódból adódó lehetséges szövődmények miatt.

Fotodinámiás kezelés után a kontrollok 3 havonta történnek mindaddig, amíg két egymás után következő alkalommal nem találunk inaktív állapotot, ekkor a gondozási periódust (újabb panasz hiányában) növelni lehet (6 hónap) (Verteporfin roundtable 2002, 2005).

Az ajánlások összefoglalója

A klinikai evidenciák értékelése

Az ajánlások alábbi összefoglalójában megjelöltük az egyes elemek jelentőségét és bizonyítottságát, az Amerikai Szemészeti Akadémia (AAO) ajánlásának alapján (AAO2008).

Az alkalmazott jelölés két részből áll: a betűjel a klinikai jelentőséget, a római szám a bizonyítottság fokát jelöli az alábbiak szerint:

Fontosság a betegellátás szempontjából:

A: Nagyon fontos

B: Mérsékelt fontosság

C: Jelentős, de nem kritikus fontosságú

Tudományos bizonyíték minősége szempontjából:

- I. Legalább egy, megfelelően lefolytatott, jól megtervezett, randomizált, kontrollált tanulmány vagy ilyen tanulmányok metaanalízise
- II. A második szinten a bizonyíték az alábbiak valamelyikéből származik:
 - Jól megtervezett, kontrollált de nem randomizált vizsgálat eredménye
 - Jól megtervezett kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálat, lehetőség szerint több központ részvételével
 - Többszörös követéses vizsgálat beavatkozással vagy anélkül
- III. A harmadik szint az alábbiak valamelyikét feltételezi:
 - Leíró vizsgálatok
 - Esetismertetések
 - Szakértők/szakértői csoportok véleménye

Ennek megfelelően például az ^[A:II] a klinikai gyakorlat szempontjából nagy jelentőségű megállapítást jelöl, melyet megfelelő, publikált tudományos bizonyíték támaszt alá, bár nem randomizált kontrollált vizsgálat.

VI. Irodalomjegyzék

1. Ahmed SS, Lott MN, Marcus DM: The macular xanthophylls. Survey of Ophthalmology. 50(2):183-93, 2005.
2. American Academy of Ophthalmology, Age-related macular degeneration. Preferred Practice Pattern, Sept. 2008. Elérhető:http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=f413917a-8623-4746-b441-f817265eafb4. Hozzáférés: 2010-02-04

3. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119, 1417-1436.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1570-1574.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group: Risk Factors for the Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study AREDS Report No. 19. *Ophthalmology* 112:533-539, 2005.
6. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. *Surv Ophthalmol* 48:257-293, 2003.
7. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U: Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide Combination Therapy for Occult Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:638-645
8. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U: Verteporfin Therapy Combined with Intravitreal Triamcinolone in All Types of Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:14-22
9. Berta A., Vezendi L., Vámosi P.: Maculatáji szubretinális érújdonképződés irradiációja Ruthenium applikátorokkal. *Szemészet* 132;67-75 1995.
10. Berta A., Vezendi L., Vámosi P., and Damjanovich J.: Radiotherapy of exudative AMD with scleral plaques. in: Süveges I., Follmann P. / Szerk.: SOE'97, XIth Congress of the European Society of Ophthalmology, Budapest, June 1-5, 1977, 1105-1111 old., 1997.
11. Barondes MJ, Pagliarini S, Chisholm IH, et al. Controlled trial of laser photocoagulation of pigment epithelial detachments in the elderly: 4 year review. *Br J Ophthalmol* 1992;76:5-7.
12. Bird AC. Bressler NM. Bressler SB. Chisholm IH. Coscas G. Davis MD. de Jong PT. Klaver CC. Klein BE. Klein R. et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Survey of Ophthalmology.* 39(5):367-74, 1995.
13. Brown DM. Kaiser PK. Michels M. Soubrane G. Heier JS. Kim RY. Sy JP. Schneider S. ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine.* 355(14):1432-44, 2006.
14. Chakravarthy U, Soubrane G, Bandello F, Chong V, Creuzot-Garcher C, Dimitrakos II SA, Korobelnik JF, Larsen M, Mones J, Pauleikhoff D, Pournaras CJ, Staurenghi G, Virgili G, Wolf S. Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology.* 90(9):1188-96, 2006.
15. Chew EY. AREDS2 with Lutein/Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids: Update. Annual Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, May 2007.
16. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yanuzzi LA: Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 49:25-37, 2004.
17. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in fellow eyes with large drusen: updated findings from a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2003;110:971-978.
18. Do D.V.: Antiangiogenic Approaches to Age-Related Macular Degeneration in the Future. *Ophthalmology* 2009;116:S24-S26.
19. Coleman AL, Yu F. Eye-related medicare costs for patients with age-related macular degeneration from 1995 to 1999. *Ophthalmology* 2008;115:18-25.
20. Eckardt, C., Eckardt, U., Conrad, H.: Macular translocation with and without counter- rotation of the globe in patients with age- related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1999, 237, 313-25.
21. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-4.
22. Ferrara N: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress, *Endocr. Rev.* 25 (2004) 581-611.
23. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W: Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical & Biophysical Research Communications.* 333(2):328-35, 2005.
24. Ferris, F. L., Kassoff, A., Bresnick, G.H.: New visual acuity charts for clinical research. *Am. J. Ophthalmol.*, 1982, 94, 91-96.
25. Ferris, F. L.: Senile macular degeneration: a review of epidemiologic features. *Am. J. Epidemiol.*, 1983, 118, 132-51.
26. Ferris FL, 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.

27. Fleckenstein M, Adrion C, Schmitz-Valckenberg S, Gobel AP, Bindewald-Wittich A, Scholl HPN, Mansmann U, Holz FG: Concordance of Disease Progression in Bilateral Geographic Atrophy Due to AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, February 1, 2010; 51(2): 637 – 642.
28. Frennesson CI. Prophylactic laser treatment in early age-related maculopathy: an 8-year follow-up in a randomized pilot study shows a reduced incidence of exudative complications. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:449–454.
29. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:566-83.
30. Au Eong KG, Pieramici DJ, Fujii GY, Ng EW, Humayun MS, Maia M, Harlan JB Jr, Schachat AP, Beatty S, Toth CA, Thomas MA, Lewis H, Eckardt C, Tano Y, de Juan E: Macular translocation: unifying concepts, terminology, and classification *American Journal of Ophthalmology*. 131(2):244-53, 2001
31. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-62.
32. Gottlieb, E., Medgyaszai, A.: Vakok és csökkentlátók vizsgálatának 10 éves tapasztalatai. *Szemészet*, 1982, 119, 71-79.
33. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
34. Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM: The Genetics of Age-Related Macular Degeneration: A Review of Progress to Date. *Surv Ophthalmol* 51:316-363, 2006.
35. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-21.
36. de Jong PT: Mechanisms of disease: Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 355:1474-85, 2006.
37. Kaiser RS, Berger JW, MD, Williams GA, Tolentino MJ, Maguire AM, BA JA, Madjarov B, Margherio RM, Variability in fluorescein angiography interpretation for photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Retina* 22:683–690, 2002
38. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-75.
39. Kerényi Ágnes, Seres András, Nagymihály Attila, Süveges Ildikó: Indocyanin zöld angiográfiás vizsgálatok chorioretinopathia centralis serosaban. *Szemészet* 137:39-45, (2000).
40. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, Moore AT, Bird AC for the Genetic Factors in AMD Study. Smoking and age related macular degeneration. The number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation *Br J Ophthalmol* 2006;90:75–80.
41. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
42. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
43. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:115-21.
44. Kovács, B. Barabás, K.: A subfoveális chorioidea érújdonképződés transpupilláris thermoterápiája. *Szemészet*, 2000, 137, 3-8.
45. Krebs I, Binder S, Stolba U, et al. Optical coherence tomography guided retreatment of photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1184-7.
46. Leibowitz, H. M., Krueger, D.E., Maunders, L. R. és mtsai: The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults. *Surv. Ophthalmol.*, 1980, 24(Suppl.), 335-610.
47. Liu M and Regillo CD. A review of treatments for macular degeneration: a synopsis of currently approved treatments and ongoing clinical trials. *Curr Opin Ophthalmol* 15:221–226, 2004
48. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for age related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 1982, 100, 912-918.

49. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-14.
50. Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch. Ophthalmol.*, 1991, 109, 1242-1257.
51. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials *Arch Ophthalmol* 1994;112:500-9.
52. Macular Photocoagulation Study Group: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age- related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch. Ophthalmol.*, 1994, 112, 480-488.
53. McDonald HR, Williams GA, Scott IU, et al. Laser scanning imaging for macular disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1221-8.
54. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS: Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Twelve-Week Results of an Uncontrolled Open-Label Clinical Study *Ophthalmology* 2005;112:1035-1047
55. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med* 142: 37-46, 2005.
56. Miller, J. W., Schmidt- Erfurth, U., Sickenberg, M. és mtsai: Photodynamic therapy with vertoporphirin for choroidal neovascularisation caused by age- related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch. Ophthalmol.*, 1999, 117, 1161-1197.
57. Mruthyunjaya P, Stinnett SS, Toth CA. Change in Visual Function after Macular Translocation with 360° Retinectomy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Ophthalmology* 2004;111:1715-1724
58. National Eye Institute. CATT Trial. <http://www.nei.nih.gov/catt/>. Hozzáférés : 2010-02-04.
59. Németh J, Frigyk I, Vastag O Göcze P, Pető T. Elek I.: Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet* 142: 157-163, 2005.
60. Ng EW, Fujii GY, Au Eong KG, Reynolds SM, Melia BM, Kouzis AC, Humayun MS, de Juan E Jr, Pieramici DJ: Macular translocation in patients with recurrent subfoveal choroidal neovascularization after laser photocoagulation for nonsubfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 111(10):1889-93, 2004 Oct.
61. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
62. Ormerod, L. D., Puklin, J. E., Frank, R. N.: Long term outcomes after the surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age- related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1994, 101, 1201-10.
63. Owens SL, Bunce C, Branon AJ, Xing W, Chisholm IH, Gross M, Guymer RH, Holz FG, Bird AC, and the drusen laser study group: Prophylactic Laser Treatment Hastens Choroidal Neovascularization in Unilateral Age-Related Maculopathy: Final Results of the Drusen Laser Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:276-281.
64. Pfizer, press release. 2006 Febr. 2 (http://www.pfizer.com/pfizer/are/news_releases/2006pr/mn_2006_0202.jsp, hozzáférés 2006-02-13)
65. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group: Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch. Ophthalmol.*, 1997, 115, 865-72.
66. Pregun Tamás, Seres András: Chorioretinopathia centralis serosa különleges esete- esetismertetés. *Szemészet*, 141: 377-381, 2004. 78.
67. Reichel, E., Berrocal, A. M., Ip, M. és mtsai: Transpupillary thermotherapy of occult subretinal neovascularisation in patients with age- related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999, 106, 1908-1914.
68. Reichel E, MuschDC, BlodiBA, Mainster MA and TTT4CNV Study Group: Results From the TTT4CNV Clinical Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: E-Abstract 2311.
69. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1754-60.
70. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: a controlled trial of argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982;66:1-16.

71. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36:331–335, 2005.
72. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, MARINA Study Group: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 355(14):1419–31, 2006.
73. vonRückmann A, Fitzke FW, Bird AC: Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Feb;38(2):478–86
74. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *British Journal of Ophthalmology*. 60(5):324–41, 1976.
75. Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP: Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 83:358–68, 1999
76. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:728–35.
77. Schuchard RA. Validity and interpretation of Amsler grid report. *Arch Ophthalmol* 111:776–80, 1993.
78. Seres András, Papp András, Süveges Ildikó: Első tapasztalataink a verteporfinnel végzett photodinámias kezeléssel. *Szemészet* 140: 27–31, 2003.
79. Seres András, Borbándy Ágnes, Puskás István, Gulácsi László: Időskori maculadegeneráció hazai és olaszországi költségei. *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 43(6): 70–73, 2006.
80. Seres András, Papp András, Süveges Ildikó: Fotodinámias kezelés időskori maculadegenerációban. *Orvosi Hetilap* 146: (42) 2143–49, 2005.
81. Sigelman J. Foveal drusen resorption one year after perifoveal laser photocoagulation. *Ophthalmology* 1991; 98:1379–1383.
82. Slakter JS, Bochow T, D'Amico DJ, et al. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113:3–13, 2006.
83. Spaide, R. F., Guyer, D. R., McCormick, B. és mtsai.: External beam radiation for choroidal neovascularisation. *Ophthalmology*, 1998, 105, 24–30.
84. Spaide RF, Slakter J, Yannuzzi LA, Sorenson J, Freund KB: Large Spot Transpupillary Thermotherapy for Occult Choroidal Neovascularization. *Arch Ophthalmol* 123:1227–1273, 2005.
85. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic Therapy with Verteporfin Combined with Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide for Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112:301–304, 2005
86. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383–90.
87. Stolba U, Krebs I, Lamar PD, Aggermann T, Gruber D, Binder S : Long term results after transpupillary thermotherapy in eyes with occult choroidal neovascularisation associated with age related macular degeneration: a prospective trial. *British Journal of Ophthalmology*. 90(2):158–61, 2006.
88. Stone EM: A Very Effective Treatment for Neovascular Macular Degeneration *N Engl J Med* 355: 1493–95, 2006.
89. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group: Surgery for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Ophthalmic Findings. SST Report No. 11. *Ophthalmology* 111:1967–1980, 2004.
90. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group: Surgery for Hemorrhagic Choroidal Neovascular Lesions of Age-Related Macular Degeneration: Ophthalmic Findings. SST Report No. 13 *Ophthalmology* 2004;111: 1993–2006, 2004.
91. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Bressler NM, et al: The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106:910–9, 1999
92. Tan JS, Mitchell P, Kifley A, et al. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1089–95.
93. TAP and VIP study group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation with verteporfin: Fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment- TAP and VIP report no. 2. *Arch. Ophthalmol.*, 2003, 121, 1253–1268.
94. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029–35.

95. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I and Kelly SP: Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* (2005) 19, 935–944
96. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials. TAP report no 1. *Arch. Ophthalmol.*, 1999, 117, 1329-1345.
97. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials. TAP report no. 2. *Arch. Ophthalmol.*, 2001, 119, 198-207.
98. Trumbo PR and Ellwood KC: Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006, 84, 971-974.
99. Verteporfin in photodynamic therapy study group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation- VIP report No. 2. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001, 131, 541-560.
100. Verteporfin therapy of Subfoveal choroidal neovascularisation in patients with age-related macular degeneration. Additional information regarding baseline lesion composition's impact on visual outcomes. TAP report No. 3. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120, 1443-1454.
101. Tímár J: Zsíroldékony vitaminok. In: Fürst Zs: *Farmakológia. Medicina, Budapest*, p 729-732, 2001
102. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553-61.
103. Vastag, O., Sisák, J.: Vaksági statisztikánk elemzése. *Szemészet*, 1983, 120, 57-59.
104. Verteporfin roundtable: Guidelines for using verteporfin (Visudyne®) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *RETINA* 22:6–18, 2002
105. Verteporfin roundtable: Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 25:119–134, 2005
106. Visudyne alkalmazási előirat. European Medicines Agency.
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Visudyne/H-305-PI-hu.pdf>. Hozzáférés 2010-02-04.
107. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-34.
108. Zarbin MA.: Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 122:598-614, 2004

A szakmai protokoll érvényessége: 2013. június 30.

VII. Melléklet

A klinikai ajánlások összefoglalója (AAO2008 alapján, módosítva)

DIAGNÓZIS

Az AMD jellegzetes tüneteit és jeleit mutató beteg esetében a felnőtteknél szokásos teljes körű szemészeti vizsgálatot el kell végezni, különös tekintettel az AMD jellegzetességeire.

Anamnézis

- Tünetek ^[A:II]
 - Metamorphopsia
 - Látóélesség-csökkenés
- Gyógyszerek és táplálékkiegészítők szedése ^[A:III]
- Szemészeti és általános anamnézis ^[B:II]
- Családi anamnézis, különös tekintettel az AMD-re ^[B:II]
- Dohányzás ^[B:II]

Szemészeti vizsgálat

- A szemfenék sztereó biomikroszkópos vizsgálata ^[A:III]
- Fluorescein angiográfia

Az AMD-vel kapcsolatban a következő esetekben szükséges ^[A:I]:

- A beteg metamorphopsiát vagy más okkal nem magyarázható homályos látást panaszol
- A fundus biomikroszkópia a pigmenthám vagy a retina előemelkedését, vérzést, exsudátumot vagy szubretinális fibrózist mutat
- A CNV kiterjedésének, méretének, elhelyezkedésének és egyes léziókomponensek arányának megítélése szükséges. Lézer fotokoaguláció és PDT esetében az angiogram szükséges a kezelés kivitelezéséhez is
- Kezelések után a CNV perzisztenciájának vagy rekurrenciájának felderítése céljából
- A klinikai vizsgálat által nem megmagyarázható látásromlás esetén

CNV gyanúja esetén az angiográfiát olyan, alaposan kiképzett személy értékelje, akinek gyakorlata van az exszudatív AMD kezelésében ^[A:I].

Az angiográfiát végző rendelő/labor rendelkezzen megfelelő sürgősségi felszereléssel és protokollal az angiográfia kockázatainak minimalizálása és a szövődmények megfelelő kezelése céljából ^[A:III].

TERÁPIA

Az egyes állapotokban szükséges terápiás lehetőségeket a 3. táblázat tartalmazza (az evidenciaszintek jelölésével).

Az egyes terápiák kockázatait, előnyeit, lehetséges komplikációit a beteggel meg kell beszélni és írásos beleegyező nyilatkozat szükséges ^[A:III].

Azokban az esetekben, amikor a lézió az MPS kritériumok alapján fotokoagulációra, vagy a TAP és VIP kritériumok alapján fotodinámiás kezelésre alkalmas, a kezelést az angiográfiát követő 1 héten belül el kell végezni ^[A:I].

A BETEGEK KÖVETÉSE

A kezelés utáni kontroll vizsgálatok gyakoriságát a 3. táblázat mutatja. A kontrollvizsgálatnak egyaránt részét kell, hogy képezze mind az anamnéziszfelvétel, mind a klinikai vizsgálatok.

Anamnézis

- Tünetek, beleértve a látóélesség-csökkenést és a torzlátást ^[A:II]
- Változások a szedett gyógyszerek és táplálékkiegészítők szempontjából ^[B:III]
- Változások a szemészeti és általános anamnézisben ^[B:III]
- Változások a szokásokban (dohányzás) ^[B:II]

Szemészeti vizsgálat

- Látásélesség ^[A:III]
- A szemfenék sztereó biomikroszkópos vizsgálata ^[A:III]

A betegek követése exszudatív AMD miatti kezelések után

A fent leírt követési javaslaton túl azoknak a betegeknek, akik termális lézer kezelést, verteporfin fotodinámiás kezelést vagy anti-VEGF intravitrealis injekciót kaptak, rendszeres szemfenékvizsgálaton kell átesniük ^[A:III]. Egyes esetekben fundusfotó ^[A:III], illetve fluorescein angiographia ^[A:II] végzése szükséges.

- Termális lézer kezelés után 2-4 héttel fluorescein angiográfiával szükséges meggyőződni arról, hogy a kóros erek elzáródtak-e ^[A:II]. Ezután 4-6 héttel további klinikai vizsgálat és fluorescein angiográfia lehet szükséges a vizsgálat eredménye és a kezelőorvos véleménye alapján ^[A:II].
- Verteporfin fotodinámiás kezelést követően 3 havonta fluorescein angiográfia és annak eredményétől függően újramezelések lehetnek szükségesek stabil állapot eléréséig ^[A:III].
- Pegaptanib vagy ranibizumab kezelést követően klinikai vizsgálat és újramezelés szükséges 6, illetve 4 hetente az indikációnak megfelelően ^[A:III]. További vizsgálatok, mint optikai koherencia tomográfia (OCT) vagy fluorescein angiográfia lehet szükséges a klinikai kép alapján a kezelőorvos döntése szerint ^[A:III]. A betegeket fel kell világosítani az endophthalmitis lehetőségéről és jellegzetes tüneteiről; ilyen panasz esetén azonnali kontroll vizsgálat szükséges ^[A:III].

AZ AMD KEZELÉSÉNEK SZEMÉLYI ÉS TÁRGYI FELTÉTELEI

A szubretinális érújdonképződéses esetek kezelése nehéz és speciális képzettséget igényel, ilyen esetekben indokolt a beteget megfelelő gyakorlattal rendelkező kezelőhelyre továbbírányítani.

Személyi feltételek

Az AMD miatti intravitrealis gyógyszerek alkalmazásának indikációját fluorescein angiográfias tapasztalattal, a rendelkezésre álló új módszerek és lehetőségek teljes ismeretével rendelkező szakorvos állapíthatja meg.

Az AMD miatti intravitrealis injekciók beadására – a komplikációk minimalizálása, illetve időben történő felismerése miatt – nagy szemészeti centrumokban (egyetemi szemészeti klinikákon, vagy vitrectomiák végzésére kijelölt kórházi szemészeti osztályokon) dolgozó vitreoretinalis műtétek végzésében jártas szemész szakorvos jogosult.

Tárgyi feltételek

Az intravitrealis injekció beadása műtőben, vagy az intravitrealis injekciók beadására kialakított helyiségben történjen.

Az intravitrealis injekció ambulanter, vagy egynapos sebészeti beavatkozásként vagy kórházi ápolás keretében adható. A potenciális szövődmények ellátására, az intraocularis nyomás szükség szerinti monitorizálására fekvőbeteg háttérrel kell biztosítani.

A BETEGEK FELVILÁGOSÍTÁSA

Minden AMD-ben szenvedő beteget fel kell világosítani a betegség várható prognózisáról és a szemfenék állapotának figyelembe vételével tájékoztatni kell az alkalmazott kezelés várható eredményéről ^[A:III].

- Korai AMD (AREDS 2) eseteiben javasoljuk a betegeknek a rendszeres, tágított pupilla mellett végzett szemvizsgálatot annak érdekében, hogy az intermediér AMD kialakulását korán észlelni lehessen ^[A:III].
- Intermediér AMD esetén (AREDS 3, ilyenkor magas a látásromlás, illetve előrehaladott AMD kialakulásának kockázata) a betegeket tájékoztatni kell a CNV jellegzetes tüneteiről és arról, hogy ilyen tünet észlelése esetén sürgős vizsgálat és esetleg beavatkozás lehet szükséges ^[A:III].
- CNV kialakulása esetén, ha a betegnél a termális lézer fotokoagulációt, verteporfin fotodinámias kezelést vagy intravitreális anti-VEGF injekciót tervezünk, a beteget tájékoztatni kell a kezelés várható eredményéről, következményeiről a következőknek megfelelően ^[A:III]:
 - A kezelés csökkenti a súlyos látásromlás kockázatát, de ezt a kockázatot nem küszöböli ki teljesen.
 - A termális lézer fotokoaguláció végleges szkotómát okoz. Ennek elhelyezkedését, méretét és a centrális látásra való várható hatását el kell magyarázni.
 - A verteporfin PDT és a pegaptanib injekció csökkenti a mérsékelt és a súlyos látásromlás kockázatát, azonban a betegek többsége veszít valamennyit látásélességéből az első 2 év során. A látás javulása ritka. E kezelések hatásossága kizárólag a klinikai vizsgálatokban leírt alkalmazási gyakoriság mellett bizonyított (verteporfin PDT esetén 3 havonként újrakezelés, amennyiben a fluorescein angiográfián szivárgás észlelhető; pegaptanib esetén az injekció ismétlése 6 hetente). A pegaptanib esetén az injekciók abbahagyásának kritériumai nem pontosan ismertek.
 - Ranibizumab adása esetén a betegek többsége elkerülheti a látásromlást és jelentős részüknél javulhat is a látása, de nem mindenkinek. A kezelés hatásossága kizárólag a klinikai vizsgálatokban leírt alkalmazási gyakoriság mellett bizonyított (4 hetente intravitreális injekció szükséges), az injekciók abbahagyásának kritériumai nem pontosan ismertek.
 - Termális lézer fotokoaguláció esetén magas a kockázata, hogy a CNV nem záródik el teljesen vagy recidívál. Ez a kockázat a kezelést követő első évben a legmagasabb.
 - Mind a termális lézer fotokoaguláció, mind pedig a verteporfin PDT, mind pedig pegaptanib vagy ranibizumab injekciós kezelés esetén ismételt fluorescein angiográfiás vizsgálatok lehetnek szükségesek a betegség megfelelő követésére és az újrakezelések elbírálására.

A csökkent látású betegeket a látási rehabilitáció lehetőségéről fel kell világosítani és megfelelő rehabilitációs/ tanácsadó szolgálathoz kell irányítani ^[A:III].

A Hivatalos Értesítőt a Szerkesztőbizottság közreműködésével a Közigazgatási és Igazságügyi Minisztérium szerkeszti.
A szerkesztésért felelős: dr. Latkóczy Antal. A szerkesztőség címe: Budapest V., Kossuth tér 1–3.
A Hivatalos Értesítő hiteles tartalma elektronikus dokumentumként a <http://kozlony.magyarorszag.hu> honlapon érhető el.
Felelős kiadó: dr. Borókainé dr. Vajdovits Éva
A Hivatalos Értesítő oldalhű másolatát papíron kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó.
Felelős kiadó: Bártfai-Mager Andrea ügyvezető igazgató.