

FOCUS MEDICINAE

Felelős szerkesztő:

Dr. Szolnoky Miklós

Szerkesztőbizottság:

Dr. Bencsik Krisztina

Prof. Czirják László

Dr. Futó Judit

Prof. Horváth Örs Péter

Dr. Kalmár Ágnes

Dr. Karabélyos Csaba

Dr. Mátrai Zoltán

Dr. Paál Mária

Dr. Pál Katalin

Szerkesztőbizottság**tanácsadó testülete:**

Dr. Kiss Attila

Dr. Komoly Sámuel

Prof. Lipták József

Prof. Mándi Yvette

Prof. Maródi László

Dr. Medgyesi György

Dr. Megyeri Pál

Dr. M. Tóth Antal

Dr. Nagy Kálmán

Prof. Pálóczi Katalin

Prof. Perner Ferenc

Prof. Péter Ferenc

Prof. Rozgonyi Ferenc

Prof. Sas Géza

Prof. Schuler Dezső

Dr. Siklós Pál

Dr. Szabó János

Prof. Szegedi Gyula

Dr. Szita János

Prof. Tekerés Miklós

Prof. Tímár László

Dr. Trestyánszky Zoltán

Prof. Tulassay Tivadar

Alapító:

Biotest Hungaria Kft.

Kiadja**és a nyomdai munkáért felelős:**

Dursusz Bt.

Szerkesztőség**és levelezési cím:**

Focus Medicinae

1118 Budapest,

Beregszász út 55/B.

ISSN: 1419-0478

Megjelenik:

három havonta

Előfizetési díj:

2000. évre 2000,- Ft.

Tartalomjegyzék

Bevezető	2
/Introduction/ <i>Prof. Péntes István</i>	
Mikrobiológiai monitorozás jelentősége az intenzív osztályon	3
/The importance of the microbiological monitoring in the intensive department/ <i>Dr. Heidemarie Wideck, Dr. Götz Geldner</i>	
Hematológiai betegek intenzív terápiájával szerzett tapasztalataink	7
/Our experiences with the intensive therapy of haematologic patients/ <i>Dr. Hauser Balázs, Dr. Benedek Szabolcs, Dr. Palicz Tamás, Dr. Soltész Ibolya, Prof. Péntes István</i>	
Hemodinamikai monitorizálás (PAK-COLD-ECHO)	20
/Haemodynamic monitoring/ <i>Prof. Peter Radermacher</i>	
Az intenzív terápiát igénylő betegek immunstátusza	23
/The immune status of the patients demanding intensive therapy/ <i>Dr. Manfred Weiss</i>	
Plazmaferézis az intenzív osztályon	29
/Plasmapheresis in the intensive department/ <i>Dr. Iványi Zsolt, Prof. Péntes István</i>	
A splanchnikus perfúzió klinikai vizsgálata	35
/The clinical investigation of the splanchnic perfusion/ <i>Dr. Peter Kiefer</i>	
Invazív gombaszepszis kezelésének nehézségei	39
/The difficulties in the therapy of the invasive fungal sepsis/ <i>Prof. Péntes István, Dr. Hermann Csaba, Dr. Hauser Balázs, Dr. Soltész Ibolya</i>	

HOZZÁSZÓLÁSOK

A thromboembolia mai kezelése	54
[Hozzászólás Prof. Sas Géza „Hypercoagulatioval járó állapotok az intenzív terápiás gyakorlatban (thromboemboliák, DIC)” cikkéhez] /The actual treatment of thromboembolia/ <i>Prof. Rák Kálmán</i>	
A thromboembolia mai kezelése	55
(Válasz Prof. Rák Kálmán hozzászólására) /The actual treatment of thromboembolia/ <i>Prof. Sas Géza</i>	

FOCUS MEDICINAE

Interdiszciplináris tudományos folyóirat

Tisztelt Olvasóink!

Örömmel adunk helyet különszámunkban egy nemzetközi szimpóziium anyagának. Tekintettel arra, hogy előadások anyagát tesszük közzé, eltekintettünk a Focus Medicinae bizonyos formai előírásaitól.

Szerkesztőbizottság

A korábbi évek hagyományának folytatásaként 1999. október 16-án került megrendezésre az Ulmi Egyetem Aneszteziológiai Klinikája és a Semmelweis Egyetem Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Klinikája közti közös szimpóziium „Szepszis 99” címmel.

Az elkövetkezendő oldalakon a két klinika saját kutatási eredményei mellett, a tárgyalta témák legújabb, irodalomban szereplő ismeretanyagához is hozzájuthat az olvasó.

A szimpóziium megrendezésében és az előadások nyomtatott formában való megjelenésében a **B.Braun Medical Magyarország Orvostechnológiai Kft.**, az **Egészségügyi Minisztérium (ETT)** és a **Biotest Hungaria Kft.** nyújtott támogatást, melyért ezúton is köszönetünket fejezzük ki.

Reméljük a téma után érdeklődők mindennapi munkáját segítették az összeállítással.

Prof. Pénzes István

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK:

A folyóiratban eredeti és áttekintő jellegű közleményeket, valamint folyóiratreferátumokat jelentetünk meg.

A kézirattal kapcsolatos formai követelmények (eredeti és áttekintő /review/ jellegű közlemények) a következők:

A kézirat sorrendje:

- magyar nyelvű cím, szerzővel együtt
- magyar nyelvű absztrakt
- magyar kulcsszavak
- angol nyelvű absztrakt
- angol kulcsszavak
- szöveg (csak magyarul)
- irodalomjegyzék (max. 30)
- táblázat(ok)
- ábrá(k), ábrajegyzék

Cím: a szerzők a munkahelyük megjelölésével szerepeljenek a közlemény címét követően.

Absztrakt: maximálisan 1 oldal terjedelmű legyen, az absztraktok esetén bekezdéseket ne használjunk, folyamatosan történjen a gépelés.

Kulcsszavak: 5-10 jellemző kulcsszót emeljük ki a szöveg elé, mindkét nyelven.

Szöveg: (az itt felsorolt követelmények természetesen az absztraktra is vonatkoznak)

1 oldal: 27-30 sor – 1 sor: 70 leütés

betűtípus: H-Arial, normál 12-es méretű, (a szöveg, amennyiben lehetséges Windows 3.1 vagy annál modernebb változatban készüljön)

maximális oldalszám: 10 (esetenként ettől eltérés lehet a szerkesztőbizottság döntése alapján)

kívánt oldalszám: 6-8 oldal (A/4)

helyesírás: ahol lehet magyar kifejezéseket és magyaros írásmódot használjunk

Irodalomjegyzék:

A hivatkozások száma ne haladja meg a 30-at. A szövegben az adott bekezdés végén levő, zárójelbe tett szám jelezze a citált publikációt. Az irodalomjegyzék első szerző szerinti ABC-rendben készüljön.

Formai kérések:

1. Szerzők megjelölése dőlt betűvel (elől családnév, utána keresztnév első betűje ponttal zárva. 3-nál több szerző esetén az első három szerző után *et al.* álljon.
2. A cikk teljes címe
3. A folyóirat hivatalos rövidítése (pl. New Engl.J.Med.), kötetszáma és oldalszáma, majd legvégül az évszám (pl. 73(1), 278-281, 1986)

Táblázat(ok):

A táblázatok Windows 3.1 vagy ennél újabb verzióval készüljenek, és legyenek címmel ellátva.

Ábrá(k):

Színes ábrákat és fotókat nem áll módunkban leközölni, az esetleges színes ábrák fekete-fehér kópiában jelennek meg.

Folyóiratreferátumok:

Ezek esetében csak a referáló nevét és a forrást kell feltüntetni, (felül magyarrá fordított cím, alatta a forrás pontos adatai, alul a referáló neve). A folyóirat-referátum a két gépelt oldal terjedelmet ne haladja meg, az előbbieken valamint az eredeti közleményeknél említett követelmények megtartása mellett.

Kérjük a szerzőket, hogy a cikkeket floppy-n adják le szerkesztőségünknek, és amennyiben mód van rá, nyomtatott formában is juttassák el azt a

Biotest Hungaria Kft. irodájába!

Cím: 1118 Budapest, Beregszász út 55/B

Mikrobiológiai monitorizálás jelentősége az intenzív osztályon

Dr. Heidemarie Wiedeck, Dr. Götz Geldner

Klinikai Anaesthesiológiai Részleg, Ulmi Egyetem Anaesthesiológiai Klinika

Bevezetés

A német kórházakban az infekciók gyakorisága 5,7 - 6,3% között van. Az évente ápolott 14-16 millió beteg közül következésképpen 800 ezer - 1 millió szenved valamilyen fertőzéstől, ők azok, akiknek a kórházi tartózkodása 10 napnál hosszabb időre nyúlik. Bár az összes kórházban kezelt betegnek csak 5-10 %-át kezelik intenzív osztályon, mégis az összes nosocomiális fertőzés 20-25%-a ezekben az egységekben lép fel, és a kis közösségekben zajló járványok többségét is intenzív osztályokon regisztrálták. A nosocomiális infekciók az intenzív osztályon kezelt betegnek nemcsak a morbiditását emelik, hanem fokozott mortalitáshoz is vezetnek.

Az 1995-ben közzétett Európai Prevalencia Tanulmány, az EPIC study (European Prevalence of Infection in Intensive Care) 17 országban 1417 intenzív osztályon 10038 beteget vizsgált, ezek közül 4501-nél (44,8%) állapított meg egy-vagy több infekciót, melyek 20,6%-át a betegek az intenzív osztályon szerezték. Németországban a leggyakoribbak a pneumóniák (46,9%) és az alsó légúti fertőzések (17,8%) voltak, ezeket követték a húgyúti fertőzések (17,6%), bakteriémiák (12%) és a sebfertőzések (6,9%) (1. ábra) (5,9).

A nosocomiális fertőzések fajtái és gyakorisága az intenzív osztályokon (EPIC study)		
	Európa	Németország
<i>A fertőzés fajtája</i>		
Pneumónia	57,4	46,9
Alsó légúti infekció	14,7	17,8
Bakteriémia	6,9	12,0
Sebfertőzés	6,3	6,9

1. ábra

A prevalencia ismerete mellett a profilaktikus és terápiás ténykedések jelentős részét képezik a fertőzésért felelős kórokozók azonosítása és a rezisztencia meghatározása.

A fertőzés mikrobiológiai diagnosztizálása ezért döntő szerepet játszik az intenzív terápiában. Ezért kell a mikrobiológiai diagnosztizálás és monitorozás módszereire figyelmet fordítani a leggyakrabban fellépő nosocomiális fertőzéseknel, a pneumóniáknál.

Diagnosztikus módszerek

Egy adott kórokozó gyors kimutatására, vagy legalább egy első tájékozódásra a legegyszerűbb, leggyorsabb és legkedvezőbb árú módszer a Gram festéssel készült kenet (2. ábra). A preparátum helyes értékelésének feltétele a jó technikai kivitelezés mellett a vizsgálok megalapozott ismerete és tapasztalata.

Mikrobiológiai monitorozás	
Gram festés	
Technika	
Interpretáció:	Baktériumok, Gombák
Indikáció:	Liquor Hemokultúra Tályog- vagy empyema punktátum Szövetnedv Bronchiális szekrérum

2. ábra

A Gram festés segítségével megkaphatjuk az első felvilágosítást a kórokozóról (baktériumok, gombák), továbbá tájékozódhatunk a fennálló vagy nem fennálló gyulladásról, pl. epithel sejtek. Gram festésű kenet készítése javasolt az alábbi vizsgálati anyagok esetén: liquor, hemokultúra, tályog- és empyema tartalom, szövetminta és váladék az alsó légutakból.

Minden fertőzés mikrobiológiai diagnosztizálásánál elsődleges cél a kórokozó igazolása tenyésztéssel (3. ábra). A kórokozó kimutatásának minőségében a célzott anyagvétel és a megfelelő szállítás döntő fontosságú. Például ezért kell a hemokultúra levételénél arra

Mikrobiológiai monitorozás	
A kórokozó kimutatása tenyésztéssel	
	Célzott mintavétel
	Megfelelő szállítás
	Tenyésztési módok
	A faj diagnózisa
	Antibiogram

3. ábra

ügyelni, hogy az a láz emelkedésének korai szakaszában, lehetőség szerint az antibiotikus terápia megkezdése előtt történjék. Ha az antibiotikus kezelés már elkezdődött, a hemokultúrát a következő gyógyszeradás előtt kell levenni, és vívőanyagként műgyantatartalmú táptalajt alkalmazni az antibiotikum inaktiválására. A mintavétel helye - artériás vagy vénás -, a mintavétel módja - punkció vagy behelyezett intravazális kanül -, még mindig vitatott kérdés a szakirodalomban. Az ajánlásokban azonban túlnyomórészt azt javasolják, hogy ha lehetséges két különböző helyen történjék a punkció, ha van behelyezett kanül, akkor egy minta innen származzon, egy pedig vénapunkcióból. Irodalmi adatok szerint nem befolyásolja a pozitív kórokozó-kimutatások számát, hogy a vérvétel vénásan vagy artériásan történik.

Általánosan elfogadott 24 óránként 2, maximum 3 hemokultúra vétele (mindig aerob/anaerob pár), amely a láz emelkedésétől kezdve 10-15 perces időközökben történik. Ennél az eljárásnál a pozitív hemokultúrák száma 10-25%.

Továbbiakban eldöntendő a vizsgálati anyag szállításának módja és ideje. A rövid szállítási idő biztosítja a hatékony mikrobiológiai diagnózist. Ha ez valamilyen gyakorlati ok miatt nem lehetséges, ügyelni kell a megfelelő tárolási hőmérsékletre (pl. vizeletnél 4 fokra hűtve, hemokultúránál 35-37°C) és bizonyos esetekben megfelelő vívőanyagot kell alkalmazni.

Ezenkívül szükséges, hogy a mikrobiológiai labor számára kielégítő klinikai információt adjunk, hogy az a megfelelő vizsgáló eljárást ki tudja választani. Kívánatos a kórokozó species szintjéig történő diagnosztizálása és antibiogram készítése.

Mikrobiológiai vizsgálatok	
Ésszerű antigén-kimutatások (feltételezett diagnózis esetén)	
<i>Vizsgálati anyag</i>	<i>Kórokozó</i>
Vizelet	Legionella
Széket	Rotavírusok Adenovírusok
Liquor	Pneumococcusok Meningococcusok
Szérum	Aspergillus, Candida (vitatott) Cryptococcus neoformans

4. ábra

A diagnosztikához a mikroszkópos és tenyésztési eljárások mellett rendelkezésünkre áll a szerológiai teszt is, ezek közül a Candida és Aspergillus mycosisok igazolására szolgáló teszt alig szabványosított és diagnosztikus értéke is vitatott (4. ábra). Ezért figyelembe kell venni a szerológiai antitest-kimutatásnál Candida fertőzés gyanúja esetén a beteg immunstátuszát. Ép immunitású betegek esetén a gomba-antigénre adott immunválasz szabályosan történik, de egy súlyosan immunosupprimált betegnél érthető módon késleltetetten

következhet be, így akut fertőzésnél még drasztikus titeresést is észlelhetünk. Eszerint immunosupprimált betegeknek invazív candidiasis esetén csak az esetek 20%-ában találtak kimutatható antitestet, míg ép immunitású betegeknek a titer emelkedése az esetek 70%-ában bizonyító erejű volt. A gomba-antigén-titer meghatározását a betegek ellenállóképességének esetleges zavarai nem befolyásolják. Candidiasisnál a gyengült ellenállóképességű betegek esetén a 2 antigéntest-érzékenységet 54%-ra értékelték, míg az ép immunitású pácienseknél az érzékenység csak 40% volt (6).

Infekció gyanúja esetén figyelembe kell venni a mikrobiológiai diagnózishoz szükséges legrövidebb időt (5. ábra). Arra alkalmas anyagnál a kenet mikroszkópos vizsgálata első meghatározásként mindig kivitelezhető kell, hogy legyen, hogy rövid időn belül legalább tájékoztató adatot kaphassunk a lehetséges kórokozóról, és súlyos fertőzésnél elkezdhesük a megfelelő antibiotikus terápiát. Tenyésztéssel a csíra identifikálása gyorsan növekvő baktérium esetén legkorábban 1 nap után, lassan növekvő csíránál leghamarabb 2-3 nap múlva lehetséges.

A mikrobiológiai vizsgálatokhoz szükséges idő (8)	
0 nap	Mikroszkópos tájékoztató vizsgálat
1 nap	Első tenyésztés leolvasása gyorsan növekvő baktériumoknál (Enterobaktériumok, Staphylococcus)
1-3 nap	Anaerobok
1-5 nap	Gombák (élesztő)
2-4 nap	A tenyésztés leolvasása lassan növekvő baktériumoknál (Legionella, Brucella, Haemophilus, Actinobacillus)

5. ábra

Az antimikrobás kezelés bevezetésének elengedhetetlen előfeltétele a kimutatott kórokozó leletének kritikus értelmezése: kompatibilis-e a lelet a beteg klinikumával, és kizárható-e a kontamináció?

Amennyiben lehetséges, a lelet értelmezésének nehézsége esetén célszerű konzultálni a mikrobiológussal.

Mikrobiológiai monitorozás nosocomiális pneumóniáknál

Bár a pneumónia a leggyakoribb nosocomiális fertőzés az intenzív osztályon ápolott betegeknél, kétséget kizáró és biztos diagnózisa a lélegeztetés során kialakult pneumóniának ezeknél a pácienseknél gyakran nehéz. Ugyanis a klinikai ismérvek, mint láz, leukocitózis, hallgatósági lelet, új infiltrátum a mellkas röntgensen, purulens tracheaváladék, a gázcsere romlása az alap- és kísérő betegségek által, valamint a terápiás beavatkozások révén nem egyértelműek, és a pneumóniának egyedülálló specifikus kritériuma nincs. A kórokozó kimutatása a sterilen vett tracheaváladékból nem bizonyító erejű pneumónia irányában, mert a tracheo-

bronchiális rendszer a tartósan lélegeztetett betegek nagy részénél kolonizálódik és a kolonizációt az infekciótól elkülöníteni a tracheaváladék vizsgálatával nem lehetséges. Így bizonyító erejű anyagvételi módot kerestek (6. ábra)(1,7). A fiberoszkópia alkalmazása, bár lehetőséget ad szemellenőrzés mellett célzott váladékvételre, a csíraspektrum az így vett mintákból messzemenően azonosnak bizonyult a vakon leszívott tracheaváladékkal és ennek okán nem alkalmas a kolonizáció és a fertőzés elkülönítésére. Védett hörgőkefe (DHBK) segítségével lehetőség nyílik mintavételre a tüdő perifériájá-

Mikrobiológiai monitorozás	
Diagnosztika: nosocomiális pneumónia	
Trachea-szekréta (TS)	
Fiberobronchosocopia	
Broncho-alveoláris-lavage (BAL)	
Védett hörgőkefe (DHBK)	
Transthoracalis finomtű-biopszia (FP)	

6. ábra

ról. Ez a módszer kétségtelenül költséges és a kefe kifogástalan elhelyezése tapasztalatot igényel. Az infekció a kolonizációtól kvantitatív csíraszámállással elkülöníthető, de ha a minta nagysága túl kicsi (0,001 ml) fennáll a fals negatív eredmény veszélye. A broncho-alveoláris-lavage (BAL) esetén is a kórokozó kvantitatív meghatározásával lehetséges a kolonizáció és az infekció differenciálása, ha mégis baktériumok kerülnek be az oda vezető bronchusokból, fennáll a téves pozitív eredmény lehetősége. Ennek ellenére Johannson és munkatársainak vizsgálatai azt bizonyítják, hogy a BAL-nak mint anyagvételi módszernek az érzékenysége és specifitása a legnagyobb (7. ábra). A BAL és a DHBK bronchoszkópos technikája a kvantitatív csíraszámállással együtt megbízhatóan lehetővé teszik a nyákminta levételét az alsó tüdőtraktusból (2).

Mikrobiológiai monitorozás				
Diagnosztika: nosocomiális pneumónia				
	TS	DHBK	BAL	FP
Érzékenység	++(+)	+(+)	++(+)	+
Specifitás	+	++(+)	++	++
Ráfordítás	-	++(+)	++	(+)
Szövődmények	-	+(+)	+	+++

7. ábra

Ennek ellenére marad néhány tisztázandó kérdés:

1. A bronchoszkópos technika drágasága és potenciális veszélyei miatt az intenzív osztályokon kezelt betegek esetén további tanulmányoknak kell tisztázni, hogy a beteg jóléte szempontjából mi a leghasznosabb.

2. Az eddig ismert adatok alapján nem világos, hogy pl. a BAL és a DHBK eredményei alapján foganatosított változtatások az antibiotikus terápiában befolyásolják-e ezeknek a betegeknek a morbiditását vagy mortalitását.
3. A fiberoszkópos vizsgálatok tapasztalatot igényelnek, és a kvantitatív csíraszámállás mint tenyésztési mód nem áll mindenütt rendelkezésre.
4. Össze kell hasonlítani a költség-haszon arányát más technikákkal.

Mindezt összefoglalva: a lélegeztetett betegeknél a nosocomiális pneumónia diagnózisa dilemma marad a klinikus számára.

Figyelembe véve az előzőekben elhangzottakat a következő módszer ajánlható:

Pneumónia gyanúja esetén, ha megfelelő klinikai jelek alátámasztják, lélegeztetett betegeknél a mikrobiológiai monitorozás elsősorban a tracheaváladék vételeire korlátozódjon. Mint George egy vizsgálatban bizonyítani tudta: a lélegeztetés során kialakuló tüdőgyulladás az esetek 93,5%-ában előzi meg kolonizációt, és a kórokozó, amennyiben igazolni tudjuk, túlnyomóan a felső légutakból származik (4).

A mikrobiológiai diagnosztika mindig direkt kenettel kezdődjön megfelelő anyag esetén, aminek eredménye rövid idő alatt rendelkezésre áll. Pozitív lelet esetén elkezdődik az antibiotikus kezelés, amit a kórokozó tenyésztéssel történt kimutatása után adott esetben módosítani kell.

Ha a diagnózis nem állítható fel teljes biztonsággal, mint pl. tüdőkontúzió, vagy ARDS esetén, illetve a pneumóniát kell kizárni tisztázatlan szepszisznel, akkor el kell a BAL-t végezni. Ha a BAL során nyert váladék steril, vagy a bakteriális index 5 alatt van, a bakteriális eredetű pneumónia kizárható. Ez igaz akkor is, ha az anyagvétel már elkezdett antibiotikus terápia alatt történt, a BAL-t azonban adott esetben meg kell ismételni, ha a pneumónia gyanúja továbbra is fennáll.

Mint a bevezetőben említettük, a nosocomiális fertőzések gyakorisága az intenzív osztályokon 20-25 % között van. Ez vezet, - mint ahogy azt különböző munkacsoportok kimutatták - a kórházi kezelés időtartamának és költségének jelentős növekedéséhez, ami Németországban egyes esetekben 80000 DM-t is kitehet (8. ábra). Hogy ez az incidencia hogyan csökkenthető, az utóbbi évek hevesen vitatott kérdése.

Ennek a diszkusszióknak jelentős pontja az a kérdés, hogy a nosocomiális fertőzések rutin mikrobiológiai vizsgálatokkal korán felismerhetők és ezáltal gyorsabban kezelhetők lehetnek, és így ezeknek az infekcióknak az incidenciáját kedvezően befolyásolhatnánk. Erre definitív adatok nem találhatóak az irodalomban.

Szemléljük meg a mikrobiológiai diagnosztika költségét a szerzők klinikáján (18 ágyas intenzív osztály), egy korlátozott, rutinszerű mikrobiológiai monitorozással (hetente 1-szer tracheaváladék és vizeletvizsgálat a lélegeztetett betegeknél). Az összköltség így 1998-ban

180000 DM-t tett ki. A mikrobiológiai diagnosztika költségcsökkentése csak az egyes vizsgálómódszerek kritikus felülvizsgálatával lehetséges.

A kórházi kezelés időtartamának meghosszabbodása nosocomiális fertőzés miatt (3)				
Szerzők	Év	Betegszám	Infekció	KH-nap
Poulsen és mts (DK)	1985–88	291	Sebfertőzés	5,7
Coello és mts (GB)	1988	67	összes	8,2
Pittet és mts (USA)	1988	86	szepszis	24
Coello és mts (E)	1989	196	Z.n. CCE	9,5
Kappstein és mts (D)	1988/9	78	Pneumónia	10,1

8.ábra

A következő pontokra különös figyelmet kell fordítani:

1. Csak értelmes mikrobiológiai vizsgálatot végeztessünk. Pl. rutin tenyésztés kérése anaerobokra, gombákra, vagy Legionellára értelmetlen. Kenet vizsgálata tenyésztés helyett sebből vagy drainből a várható kontamináció miatt csekély támpontot ad a kezelés számára. Nincs értelme 24 órán belül 3-nál több hemokultúrát levenni.
2. Hibásan levett, vagy rosszul tárolt mintát ne vizsgáltassunk.
3. Nem szükséges a rutinszerű rezisztencia-meghatározás olyan kórokozónál, melynél nincs ilyen probléma, lásd *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*.

4. A mikrobiológiai lelet kritikusan fontos a terápia megkezdése előtt. Ez magában foglalja az igazolt kórokozó patogenitásának a kérdését, az esetleges kontaminációt, és hogy a lelet kompatibilis-e a klinikai tünetekkel.
5. A még vitatott bizonyítási módokat különösen kritikusan kell szemlélni. Ez áll a szerológiai vizsgálatokra *Candida* fertőzés gyanúja esetén.
6. Ami még ma sem igazolt: rutinszerű tenyésztések a nosocomiális fertőzés csökkenéséhez vezetnek-e és kedvezően befolyásolják-e az intenzív osztályokon kezelt betegek mortalitását és morbiditását.

Irodalomjegyzék:

1. Bergmans D.C., Bonten J.M., van Thiel F. et al.: Cross-colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax*, 26, 1042-1059, 1998
2. Flaherty J.P., Weinstein R.A.: Infection control and pneumonia prophylaxis strategies in the intensive care unit. *Sem. Resp. Inf.*, 5, 191-203, 1990
3. Gastmeier P., Brauer H., Hauer T. et al.: How many nosocomial infections are missed if identification is restricted to patients with either microbiology reports of antibiotic administration? *Infect. Cont. Hosp. Epidemiol.*, 20, 124-127, 1999
4. George D.L., Falk P. S., Wunerink G. et al.: Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158, 1839-1847, 1998
5. Gross P.A.: Epidemiology of hospital-acquired pneumonia. *Sem. Resp. Inf.*, 2, 2-7, 1987
6. Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V. et al.: International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South Africa for the SENTRY Program. *J. Clin. Microbiol.*, 36, 1886-1889, 1998
7. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al.: Nosocomial infections in coronary care units in the United States. *Am. J. Cardiol.*, 82, 789-793, 1998
8. Theuretzbacher U., Seewald M.: *Mikrobiologie im klinischen Alltag*. Verlag W. Kohlhammer Stuttgart Berlin Köln, 1999-10-22
9. Weber D. J., Raasch R., Rutala W.A.: Nosocomial infections in the ICU the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest*, 115, 34-41, 1999



Hematológiai betegek intenzív terápiájával szerzett tapasztalataink

Dr. Hauser Balázs,* Dr. Benedek Szabolcs,** Dr. Palicz Tamás** Dr. Soltész Ibolya,***
Prof. Péntes István*

* Semmelweis Egyetem Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Klinika, Budapest,

** Semmelweis Egyetem III.sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest,

*** Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet Patológiai Osztály, Budapest

*Malignant tumours vary much ... but they are always ultimately fatal ... wether the condition be treated or not.
(Romanis and Mitchener 1937)*

A malignus tumorok sokfélék ... de a kimenetelük mindig végzetes ... akár kezeljük őket, akár nem.

Few diseases are more tragic than acute leukemia, as it is invariably fatal and it often affects lives which seem full promise ... any improvement is usually evanescent and (treatment) rarely does more than protract a painful situation (Price 1937)

Kevesebb betegség tragikusabb, mint az akut leukémia, mert ez mindig fatális és gyakran ígérettel teli életeteket érint ... bármilyen javulás gyorsan múló és a kezelés ritkán tesz mást, mint elnyújtja a szenvedést.

Dr. Sz. A. emlékére

A hematológiai betegségek kezelésében az elmúlt évtizedek óriási haladást hoztak. Korábban biztosan halálos betegségek váltak gyógyíthatóvá, gyakran gyógyulást, a valódi hosszú távú túlélést megvalósítva, míg más esetekben is elfogadható életminőséget biztosítva a kezelés után. A fenti eredmények azonban igen agresszív terápia (kemoterápia, irradiáció, sebészi terápia, stb.) következményei, melyek önmagukban is jelentős morbiditás forrásai lehetnek.

Hematológiai betegek intenzív osztályos kezelést igényelhetnek az alapbetegség manifesztációja vagy szövődésének, az alkalmazott kezelés mellékhatásai miatt vagy esetleg az egyidejűleg fennálló egyéb betegségeik következtében. Az intenzív osztályos felvétellel leggyakrabban légzési elégtelenség vagy sokkos állapot (általában széptikus) miatt kerül sor (14).

Célul tűztük ki a multidiszciplináris intenzív osztályunkon kezelt betegek adatainak, terápiájának, kezelési eredményeinek feldolgozását és a tapasztalatok irodalmi adatokkal való összevetését.

Beteganyag, módszer

1996.01.01. és 1999.10.01. között, 45 hónap alatt a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Tanszékén majd Klinikáján 55 beteget kezeltünk hematológiai alapbetegséggel. Multidiszciplináris intenzív osztályunk 3 budapesti hematológiai osztály intenzív terápiás háttéréként szolgál. A vizsgálat során a betegek kórlapjait és lázlapjait áttekintve retrospektív módon gyűjtöttünk adatokat a hematológiai alapbetegségekre, az intenzív osztályos kezelés indikációjára, a mikrobiológiai eredményekre, a kezelési szempontokra, valamint a morbiditási, mortalitási adatokra vonatkozóan. Számba vettük a diagnosztika és a terápia során felmerült problémákat is.

Eredmények, megbeszélés

A betegek átlagéletkora 52,7 év (17-84) volt. Némek szerinti megoszlás: 29 férfi és 26 nő. 25 beteget vesztettünk el, így az átlagos mortalitás 45%-nak adódott.

Az alapbetegségek megoszlását az 1. táblázaton tüntettük fel.

A kezelt betegek alapbetegség szerinti megoszlása	
Hematológiai alapbetegség	Betegszám
Akut myeloid leukémia (AML)	12
Akut lymphoid leukémia (ALL)	2
Krónikus myeloid leukémia (CML)	4
Krónikus lymphoid leukémia (CLL)	6
Hodgkin kór	6
Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	15
Myelodysplasia szindróma (MDS)	3
Polycythaemia vera (PV)	2
Myeloma multiplex (MM)	5
A fentiekből csontvelőtranszplantáció után:	3

1. táblázat

Az intenzív osztályos felvétel indikációját a 2. táblázatban foglaltuk össze. Megjegyezzük, hogy a 3 reszuscitált betegből 2 később az ITO-n exitált, a harmadiknál a NHL progressziója miatt légúti elzáródás lépett fel és a beteget 2 sikeres újraélesztést követően stabil állapotban intubálva helyeztük át másik intézetbe tracheostomia és további sugárterápia céljából.

Az intenzív osztályos felvételre vagy a hematológus kérése alapján az intenzívvel történt megbeszélést követően vagy sürgősség miatt (reszuscitáció-t követően) került sor.

Az intenzív osztályos felvétel indikációi	
Ok	Betegszám
Légzési elégtelenség, szepszis	42 (76%)
Vérzéses szövődmények	3 (5%)
felső GI vérzés, ulcus duodeni	2
agyvérzés	1
Angina pectoris	2 (4%)
Posztoperatív obszerváció	5 (9%)
Reszuscitáció	3 (5%)

2. táblázat

A légzési elégtelenség miatt felvett 42 beteg közül 38 esetben (az esetek több, mint 90%-ában) pneumóniát tételeztünk fel, egy betegnél tüdőembólia, kettőnél mellkasi folyadékgyülem, egy esetben pericardiális tamponád okozta a légzési elégtelenséget.

Az átlagos intenzív osztályos kezelési idő 8,6 nap volt, ezen belül a légzési elégtelen betegeket 8,3, a pneumóniásokat 8,5 napig kezeltük.

19 betegünk volt neutropéniás (abszolút neutrofilszám <math>< 500/mm^3</math>) az observatio idején, az ő esetükben a mortalitás 47% -nak adódott.

A *diagnosztikus stratégiát* az alábbiakban foglaljuk össze.

- Minden beteg esetében részletesen áttekintettük az eddigi *kórtörténetet* (a rendelkezésre álló dokumentáció és a betegtől valamint a családtagoktól felvett anamnézis segítségével).
- Naponta részletes *fizikális vizsgálatot* végeztünk. E két módszer jelentőségét külön ki kívánjuk emelni, mivel a hematológiai dokumentáció igen fontos a korábbi tenyésztések, antibiotikus terápia, a korábbi hematológiai terápia, az immunszuppresszió foka, fennállásának mértéke tekintetében. A fizikális vizsgálat során figyelemmel kell lenni olyan eltérésekre, melyek segíthetnek az infekció forrásának megállapításában (bőr, szájnyálkahártya, perianális régió, intravasculáris katéterek, hallgatózási lelet, stb.).
- A *mellkas röntgen* fontos eszköz a pulmonális állapot felmérésében, bár neutropéniás betegek esetében sokszor nem mutat értékelhető eltérést.
- A *vérgáz vizsgálat* (amennyiben az alvadási státusz lehetővé teszi artériás vizsgálat végzését) a hypoxia mértékről ad felvilágosítást.
- Az *EKG* az intenzív osztályos felvétel rutin része, diagnosztikus információt adhat a myocardiumra háruló teherrel és az esetlegesen fennálló károsodásról.
- Ezután az összes szóbajóhető helyről *mintavétel* történik (pl.: hemokultúra, vizelet és légúti váladék - köpet vagy tracheaszívadék, bronchoszkópos vizsgálat és BAL segítségével akár többször ismételve). Új antibiotikus terápiát csak a tenyésztések levétele után kezdtünk. Minden esetben küldtünk anyagot szerológiai vizsgálatra is.

Terápiás stratégiánk 4 pilléren nyugodott: *antimikrobás terápia*, *hematológiai terápia* (lehetőleg a beteget konzul-

táló, esetleg a korábban kezelő hematológussal megbeszélve), szükség esetén *respirátor* terápia, és az intenzív osztályon szokásos *szupportív* terápia.

A feltételezett fertőzőes eredetet a 38 esetből 22 esetben (58%) mikrobiológiai módszerekkel nem sikerült igazolni. A pozitív tenyésztési eredmények (16 beteg, 42%) 15 esetben bakteriális, 6 esetben gombás és 3 esetben vírusos fertőzést igazoltak, az esetek többségében kevert infekció formájában. A pozitív bakteriális leletek közül 8 betegnél Gram pozitív, 8 esetben Gram negatív, 2 betegnél atípusos kórokozót is identifikáltunk.

A kezdeti antibiotikus terápia felvételkor neutropéniás, septicus sokkos beteg esetében ún. „katasztrófa-kombinációból” állt, mely egy carbapenem, egy aminoglikozid antibiotikumot tartalmazott, vancomycinnel és az anamnézis alapján szükség esetén makroliddal (általában erythromycinnel) kiegészítve. Ez biztosította a szóbajóhető Gram pozitív és negatív spektrum és szükség esetén az atípusosok lefedését. Nem neutropéniás esetekben, amikor sokk nem állt fenn, a kezdő kombináció általában ceftazidimet és aminoglikozidot foglalt magába, szükség esetén clindamycinnel kiegészítve.

Az intenzív osztályon kezelt 55 beteg ellátása során felmerült diagnosztikus, terápiás és etikai problémák

Diagnosztikus problémák

- Betegvizsgálat
- A neutropénia eredete
- A légzési elégtelenség oka, eredete
- A láz oka (FUO)
- A fertőzés eredete (otthoni/kórházi)
- Az állapotfelmérés és a score rendszerek értéke
- A csontvelőtranszplantáción átesett beteg
- Csontvelőbiopszia az intenzív osztályon

Terápiás problémák

- Antibiotikus terápia
- Szteroidok használata
- Lélegeztetési stratégia
- Hematológiai kezelés az intenzív osztályon
 - Citosztatikus kezelés
 - Hemoszubsztitúció
 - Kolónia stimuláló faktorok (G-CSF, GM-CSF) használata
 - Immunglobulinok használata

Infektológiai problémák

- Ápolási problémák
- Pszichés problémák

Etikai problémák

- Mortalitási adatok
- Kit/Mikor/Meddig kezeljünk?, Érdemes-e?
 - A terápia korlátozásának kérdései
- Cost/benefit
 - A terápia ára
 - Az intenzív terápia határai

3. táblázat

Amennyiben gombás fertőzés gyanúja felmerült az anamnézis vagy a klinikai kép alapján vagy valamilyen laboratóriumi-mikrobiológiai módszerrel igazoltuk azt, akkor a már kezdeti terápiát kiegészítettük antifungális kezeléssel, általában *amphotericin B*-vel.

Antivirális terápiát csak erre utaló pozitív lelet esetén indítottunk.

Légzéztámogatásra non-invazív légzéztámogatást (leggyakrabban csutorás IPPV, illetve maszkos CPAP, Hayek oszcillátor, jet ventiláció) vagy intubációt és intermittáló pozitív nyomású lélegeztetést (IPPV) alkalmaztunk. Az átlagos lélegeztetési idő invazív IPPV esetén 5,2 nap volt, míg non-invazív módszerek használata esetében 8,4 nap volt, de sokszor alkalmaztuk a kettőt szekvenciálisan. Az IPPV-re szoruló betegek esetén a mortalitás 73% volt.

A szupportív terápiás lehetőségek közül megvizsgáltuk az osztályunkon gyakran alkalmazott *szteroid terápiát*. Gyakorlatunkban néhány napig alkalmazott magasabb dózisú *methylprednisolon* lökés után hosszú ideig építjük le a szteroid dózisát. Légzési elégtelen betegek közül 29 részesült szteroid terápiában, míg 13 nem. Az irodalomban a szteroidok ismert mellékhatásaként említik a gombás fertőzésekre való fokozott hajlamot (1). A szteroidos csoportban (25 beteg) 5, a szteroidot nem kaptak között (13 beteg) 1 gombaszepszist észleltünk. Ugyanakkor szteroid adásakor az átlagos mortalitás 41% volt, a szteroid terápiában nem részesültek 69%-os mortalitásával szemben.

A kísérőbetegségek jelentősége közül ki kell emelni, hogy 2 ISZB-s betegnél az osztályos kezelés során AMI alakult ki, közülük az egyik beteg exitált.

Betegeink kezelése során felmerült diagnosztikus, terápiás és etikai problémákat a 3. táblázatban soroljuk fel.

Diagnosztikus problémák

Hematológiai betegek immunrendszere

Hematológiai betegségben szenvedők fokozottan ki vannak téve fertőzésveszélynek, egyrészt az alapbetegségről, másrészt a terápiából származó rizikófaktoroknak. Az alapbetegség rizikófaktorait feloszthatjuk az immunrendszernek az alapbetegség által okozott zavarai szerint. Így megkülönböztetünk főleg a humorális immunitást (myeloma multiplex, CLL), főleg a celluláris immunitást (lymphomák) és főleg a neutrofil funkciókat érintő (akut leukémiák) betegségeket. Mindegyik formánál jellegzetes kórokozókat találunk. A humorális rendszert érintő esetekben tokos baktériumokat, a celluláris rendszert érintő esetekben intracelluláris kórokozókat, míg a neutrofileket érintő betegségeken extra-celluláris Gram pozitív és negatív kórokozókat, valamint gombákat (12, 18) (4. táblázat).

Hematológiai betegek esetében a fertőzés és gyulladás fizikális tüneteit az abszolút neutrofilszám (ANC) jelentősen befolyásolja. A neutropéniás hematológiai betegek károsodott immunvédekezése miatt az infek-

Maligntás és a hozzá kapcsolódó fertőzés

(12, módosítva)

Maligntás	Immuneltérés	Kórokozó
Myeloma multiplex	Hypogammaglobulinaemia	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis
Krónikus lymphoid leukémia	Hypogammaglobulinaemia	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis
Akut (myeloid vagy lymphoid) leukémia	Granulocytopenia, bőr és nyálkahártyaléziók	Extracelluláris Gram pozitív és Gram negatív baktériumok, gombák
Hodgkin kór	Abnormális T sejt funkció	Intracelluláris patogének (Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium)
Non-Hodgkin lymphoma és ALL	Szteroid kemo-terápia, T- és B sejt diszfunkció	Pneumocystis carinii
Hairy-cell leukémia	Abnormális T sejt funkció	Intracelluláris patogének (M.tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, M.avium)

4. táblázat

ció sokszor egyetlen jele a láz, mivel az immunrendszer sokszor képtelen a gyulladás egyes szokásos tüneteinek generálására (exszudátum, ulceratio, fissura). Ugyanakkor más lokális tünetek, mint például az erythema, lokális érzékenység a gyulladás megbízható jelei maradnak alacsony neutrofilszám mellett is (4).

A terápiából származó rizikófaktorok közül kiemelendők a bőr nyálkahártya rendszer integritásában bekövetkező károsodások. Közülük kiemelhetjük az intenzív osztályos rutin beavatkozásokat (intubáció, vénabiztosítás, stb.), a terápiás beavatkozások (citosztatikus kezelés) illetve a diagnosztikus beavatkozások következményeit (biopsziák) (4) (5. táblázat). Itt kell megemlíteni az alábbiakban részletezett neutropéniát is.

Bőr és nyálkahártya defektusok (4)

A mucosafelület károsodása
Endotracheális tubus
Nasogastricus szonda
A gastrointestinalis és a légúti epithel barrierék citotoxikus kezelés által okozott károsodása
Endoszkópos diagnosztikus beavatkozások
A bőr és függelékeinek károsodása
IV kanülök
Perifériás kanülök
Centrális kanülök
Hólyagkatéter
Biopsziás helyek
Csontvelő
Nyirokcsomó
Bőr

5. táblázat

Neutropénia

Neutropénia esetén az abszolút keringő neutrofil granulocytaszám (ANC – absolute neutrophyl count) 500/mm³ alatt van. Súlyosság szempontjából további felosztások léteznek, 100 alatti ANC esetén a fertőzésveszély extrém magas. A kezelt malignus hematológiai betegek esetében az infekciójáramot legjobban az ANC mutatja. A neutropénia okai között elsősorban a citosztatikus kezelést kell megemlíteni, de felmerülhet a szepszis indukálta direkt myelopathia valamint az egyéb gyógyszerek okozta myelopathia, malnutrició, autoimmun folyamatok, hemodialízis, stb. is (25). A neutropénia differenciáldiagnosztikája során szóba kerülő okokat a 6. táblázat sorolja fel. Szepszis esetében a jelenség pontos mechanizmusa jelenleg nem ismert, de fontos eldönteni, hogy az alapbetegség vagy más okozza.

A szerzett neutropénia okai (25)

Infekciók
Gyógyszerek
Dózisfüggő mechanizmus
Idiosyncrasián alapuló
Immunogén hátterű
Csontvelő infiltráció vagy obliteráció
Táplálkozási hiány
Autoimmun betegségek
Splenomegália
Hemodialízis

6. táblázat

A jelenség differenciáldiagnosztikájához mindenképpen tanácsos hematológus segítségét kérni. Hematológiai betegek esetében a neutropénia differenciáldiagnosztikájához a részletes hematológiai anamnézist és a perifériás kenetet használhatjuk fel. Az anamnéziséből kiemelendő a hematológiai alapbetegség és az utolsó citosztatikus terápia óta eltelt idő. Nyilván ha a beteg a közelmúltban kapott utoljára kezelést, akkor ez jól magyarázhatja a neutropéniát. Amennyiben hosszabb idő telt el az utolsó kezelés óta, akkor a kenetet használhatjuk fel a differenciáldiagnosztikára. Amikor a kenetben balra tolt vérképet, a neutrofilek toxikus granulációját és eosinopéniát észlelünk, akkor ez inkább infekciós, szepikus eredet mellett szól, míg a fentiek hiánya és blasztok jelenléte a hematológiai eredetet, a betegség progresszióját támasztja alá.

A direkt myeloszuppresszió kivül egy másik szóba jöhető mechanizmust tárt fel Drost neutrofil granulocytákkal végzett kísérlete. Megállapította, hogy szepszisben a keringő neutrofilek rigiditása talán citokin mediált úton megnövekszik, így a kapillárisokon való áthaladás több időt vesz igénybe, nagyobb lesz a marginális pool, relatíve csökken a keringő neutrofilek száma (9). Azonban a kapillárisokban veszteglő neutrofilek hosszabb ideig érintkeznek a kapilláris endothellel, ott elpusztulhatnak, illetve belőlük több citokin szabadulhat fel lokálisan, így ez lehet a szepszisben kialakuló

Hematológiai beteg fizikális vizsgálata (4)

Megfontolandó leletek		
Szerv/ szervrendszer	Anamnézis	Fizikális vizsgálat
Szem	Homályos látás Kettőslátás Látásvesztés Fájdalom	Sclera elváltozások Icterus Haemorrhagia Lokális oedema Conjunctiva elváltozások Fokális erythema Petechiák Retina Haemorrhagia „Cotton wool” exsudátumok (pl. Candida endophthalmitis)
Bőr	Kiütések Pruritus (fokális vagy diffúz) Anamnézisben gyógyszerreakció Fokális fájdalom /duzzanat IV kanülök helyei	Centrális vénás kanülök A bevezetés helyén erythema/fájdalom Az alagútban erythema/fájdalom A kilépés helyén erythema/fájdalom Perifériás IV kanülök Helyi érzékenység Helyi erythema Exsudátum a bevezetés helyén Bőrkiütések Papula/Macula/Vesicula Ulceratio Fokális nekrotikus területek (pl. ehytyma gangrenosum) A kiütések megszólása
Felső légutak	Fülfájdalom Orrdugulás Sinus érzékenysége Orrvérzés	Külső hallójáratok Dobhártya erythema
Alsó légutak	Köhögés Légúti váladékok felszaporodása Dyspnoe Hemoptysis Mellkasi fájdalom	Tachypnoe Tachycardia Hyperpnoe Lokális craepitatio Konzolidáció
Felső gastro-intestinális rendszer	Odynophagia Dysphagia Protézis viselése Anamnézisben herpes stomatitis	Gingivális vérzés Pseudomembranosus elváltozás a buccális és gingivális felszíneken és a nyelven Mucosalis erythema Mucosalis ulceratio Fokális fájdalom Korábban meglévő periodontitis
Alsó gastrointes-tinális rendszer	Hasi fájdalom Constipatio Diarrhoea±vérzés Defecationál perianális fájdalom Sárgaság	Fokális hasi fájdalom Jobb felső kvadráns (pl. epeutak) Jobb alsó kvadráns (pl. coecum/colon ascendens) Bal alsó kvadráns (pl. diverticulum betegség) Perianális elváltozások Helyi érzékenység Helyi/diffúz erythema Fissurák Ulceratiók Aranyér

7. táblázat

kapilláris károsodás, ARDS egyik lehetséges mechanizmusa. Ehhez kapcsolódik az az élettanból ismert tény, hogy a neutrofilek koncentrációja 40-80-szor nagyobb a pulmonális erekben, mint a szervezet más részein (8). A fentiek ismeretében a fokozott pulmonális pool lehet a sepszisben létrejövő neutropénia egyik oka.

Betegvizsgálat

A betegvizsgálatban kiemelkedő jelentőségű az anamnézis (különös tekintettel a hematológiai anamnézisére és a társbetegségekre), az igen alapos, naponta elvégzett fizikális vizsgálat (4) (7. táblázat), a mikrobiológiai diagnosztika és a képpalkotó eljárások. Egyes klinikai tünetek jellemzőek bizonyos kórokozókra, így az empirikus antibiotikus terápiát ezek alapján tudjuk irányítani. A lázas neutropéniás beteg klinika vizsgálatához ajánlott módszereket a 8. táblázat, míg a jellegzetes klinikai tünetcsoportokhoz társuló valószínű kórokozót a 9. táblázat mutatja (20).

Lázás, neutropéniás beteg vizsgálatára ajánlott eljárások (20)

Klinikai (fizikális) vizsgálat

Típusos klinikai tünetek (lásd a 9. táblázatot)

Naponta ismételve, amíg a láz vagy más dokumentált infekciós jel meg nem szűnik

Mikrobiológiai diagnosztika

Hemokultúrák vétele az antibiotikus terápia megkezdése előtt (1-2 pár különböző perifériás helyekről, egy másik pár a centrális vénából)

Naponta ismétlendő, ha nincs eredmény

Vizelettenyésztés, húgyúti infekcióra utaló tünetek esetén

Széket tenyésztés és *Clostridium difficile* enterotoxin kimutatása hasmenés esetén

Nekrotizáló bőrléziók esetén fontoljuk meg a bőrjelenségekből származó váladék tenyésztését.

Katétereltávolítás esetén küldjük el a katéter végét tenyésztésre

Fiberoptikus bronchoszkópia és bronchoalveolaris lavage pulmonális infiltrátum esetén. A vizsgálat a következők figyelembe vételével folyik.

Az infiltrátumot a malignus alapbetegség okozza

Patogén baktériumok (*mycobacterium*, *Legionella* spp.)

Gombák

Pneumocystis carinii

Radiológiai diagnosztika

Mellkas-röntgen

Perzisztáló láz és normális mellkasi kép esetén tüdő CT javasolt

Paranasális sinusok (UH, ha elérhető)

Hasi ultrahang hepatosplenikus candidiasis jelei esetén vagy más hasi lokalizációk esetén indokolt.

Megjegyzések

A diagnosztikus ténykedéseink nem hátráltathatják az empirikus antibakteriális terápia elindítását

A diagnosztikus tünetek súlyos fertőzés esetén nagyon diszkrétek lehetnek.

A mikrobiológiai eredmények szolgálják az antimikrobás terápia hatékonyságának igazolását, a kezelés megváltoztatásának alapját és az epidemiológiai dokumentáció alapját.

8. táblázat

Jellemző klinikai jelekhez társuló tipikus kórokozók (20)

Klinikai tünetek	Típusos patogének
Erythema/fájdalom a vénás behatolási kapun	Koaguláz-negatív Staphylococcusok
Mucosális ulceratiók	Herpes simplex virus, <i>Candida</i> spp., α -hemolizáló Streptococcusok (hemokultúra)
Többszörös pontszerű bőrelváltozások	Gram pozitív coccusok, <i>Corynebacteria</i> , <i>Candida</i> spp.
Nekrotizáló bőrelváltozások	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> spp.
Retina infiltrátumok	<i>Candida</i> spp.
Diarrhoea, meteorismus	<i>Clostridium difficile</i>
Enterocolitis, perianális lézió	Polimikrobális (anaerobok is)
Pulmonális infiltrátumok \pm sinusitis	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucoraceae</i>
Intersticiális pulmonális infiltrátumok	<i>Pneumocystis carinii</i> , viridans Streptococcusok
Intersticiális pulmonális infiltrátumok + retinális haemorrhagia	Cytomegalovirus

9. táblázat

Típusos szindrómák

Hematológiai betegek lázas állapotának hátterében általában néhány típusos szerv érintettsége áll, melyek fertőzései általában az adott szervet kolonizáló kórokozóból származnak. A leggyakrabban érintett szervrendszerek közé tartozik a bőr (biopsziás helyek, vénás behatolási helyek, stb.), a gastrointesztinális rendszer (oropharynx, gingiva, fogak, oesophagus, bél, perirektális szövetek), és a légzőrendszer (sinusok, középfül, nasopharynx, bronchusrendszer, tüdőparenchyma) (4), ugyanakkor gondolni kell a központi idegrendszeri (meningitis, encephalitis), cardiovascularis (endocarditis, thrombózisok), endokrin (adrenalitis), musculosceletális (vasculáris compresszió által okozott gangréna), és re-noureterális infekciók lehetőségére is (12).

A citosztatikus terápiához kapcsolódó oropharyngealis mucositis és oesophagitis jellegzetes kórokozói a candidák és a herpes simplex virus (HSV). A gingivából származó fertőzések esetén jelentős az anaerobok szerepe is. Ki kell emelni azt, hogy ezek a fertőzések is életveszélyesek lehetnek, különösen az általuk okozott fájdalom miatti táplálkozási képtelenség és következményes malnutritio miatt. Megelőzésükben szerepe van a citosztatikus kezelés során és után alkalmazott baktericid, vírusellenes és fungicid tartalmú szájfertőtlenítő oldatoknak, illetve a profilaktikusan alkalmazott Acyclovirnek és az orális azol készítményeknek.

Az enterális kórképek közül kiemelendő a *Clostridium difficile* enterocolitis és a typhlitis (neutropéniás enterocolitis, nekrotizáló enterocolitis, ileocoecalis szindróma). Előbbit vizes hasmenés és hasi fájdalom jellemzi, oka a széles spektrumú antibiotikus kezelés (különösen az

epében jól kiválasztódóak) miatt károsodó anaerob bélflóra. Igazolása legegyszerűbb a *C. difficile* toxin kimutatásával. Terápiája per os Metronidazol vagy Vancomycin.

A typhlitis potenciálisan életveszélyes betegség, melynek predilekciós helye a caecum. Súlyossága az enyhe lokális gyulladástól a fulmináns bélfal nekrozisig és perforációig változik. Patogenezisében az ischaemiás bélfalon keresztüli baktériuminvázio bírhat jelentőséggel. Tünetei közül kiemelendő a hasi fájdalom és a láz, de hasi distensio, hányinger, hányás és diffúz vizes vagy véres hasmenés szintén gyakori. A betegek nagy része konzervatíván kezelhető, de „akut has” képe esetén (perforáció, masszív GI vérzés, obstrukció, pneumatosis cystoides intestinalis) sebészeti beavatkozásra van szükség.

A perirektális infekciók általában kicsiny hám és nyálkahártya-sérülésekből származnak, de könnyen életet veszélyeztetővé válhatnak. Gyanújelei: lokális érzékenység, perirektális induratio vagy erythema fluktuálással és/vagy szöveti nekrozissal együtt vagy anélkül. Általában kevert flóra szerepel benne. Az optimális kezelést tekintve, különösen a sebészeti beavatkozást illetően megoszlanak a vélemények.

A légzési elégtelenség differenciáldiagnosztikája

A légzési elégtelenség differenciáldiagnosztikája igen szerteágazó és nehéz probléma. Az esetek jelentős részében fertőzések eredet igazolható, de ehhez jó minőségű mintavétel, fejlett technika és megbízható mikrobiológiai laboratóriumi háttér kell. A nem infekciós okok közül első helyen kell említeni az alapbetegség progresszióját, pulmonális manifesztációját. Ennek igazolása azonban akut esetben igen nehézkes lehet. Szóba jöhet még gyógyszerhatás, (egyres gyógyszerek direkt pulmonális toxicitás révén akár ARDS okozói is lehetnek), vérkészítmények hatása, különös tekintettel az esetleges granulocita vagy masszív erythrocyta transzfúzióhoz kapcsolódó TRALI-ra (transzfúzióhoz kapcsolódó akut tüdőkárosodás), valamint az esetlegesen fennálló krónikus pulmonális betegség (COPD) akut exacerbációja. A nem infekciós okok felsorolása a 10. táblázatban található (18).

Immunszupprimált betegek nem infekciós eredetű tüdőinfiltrátumainak leggyakoribb okai (18, módosítva)

Diffúz infiltrátumok

Intersticiális pneumonitis citotoxikus terápia miatt
 Cardiogén tüdőoedema
 Lymphangitis carcinomatosa
 A tüdő leukémiás infiltrációja
 Szekunder alveoláris proteinosis
 Nem cardiogén (akut alacsony nyomású) tüdőoedema (diffúz alveoláris károsodás – kemoterápia utáni leukémiás sejtízis, transzfúzió utáni leukoagglutinációs reakció)

Fokális infiltrátumok

Pulmonális metastasis
 Atelectasia
 Tüdőinfarktus (tüdőembólia)
 Irradiációs pneumonitis

10. táblázat

A fentiek különválasztásánál elsődleges az infekciós ok eldöntése, hiszen ez az életet leginkább veszélyeztető forma. A levett tenyésztési anyagok vizsgálatai közül a leoltásokon kívül ki kell emelni a hazánkban sajnos akut esetben ritkán alkalmazott, viszont rövid idő alatt értékes és jól hasznosítható információt nyújtó Gram festést, mely légzési elégtelenséget okozó alsó légúti fertőzéseknek akut, gyakorlott klinikus által akár helyben az intenzív osztályon is elvégezhető vizsgálat. A levett mintákat fénymikroszkóp alatt natívan is meg lehet vizsgálni, ekkor például gombafonalakat igazolhatunk.

A köpet vizsgálata egyes kórokozók esetén különböző értékű. Hasznos bakteriális kórokozók, többfajta gomba, néhány vírus esetén, de bizonytalan Chlamydia, Aspergillus, CMV kapcsán, gyakorlatilag nem értékelhető Nocardia, Candida, HSV és Adenovirus infekció során (21).

A tenyésztések végzéséhez elengedhetetlen egy megbízható, megfelelő tempóban dolgozó, lehetőleg 24 órán át működő mikrobiológiai laboratórium. A tenyésztési eredmények értékelésénél problémát okozhat a kolonizáció/fertőzés elkülönítése. Azonban immunszupprimált beteg esetében minden mikrobiológiai leletet komolyan kell venni, és az antibiotikus kezelést úgy módosítani.

A hematológiai betegek tüdőfertőzéseinek differenciáldiagnosztikájában progresszív kivizsgálást alkalmazunk, mely során a nem invazív vizsgálatok (köpet, stb.) sikertelensége esetén fordulunk az invazív vizsgálatokhoz (BAL, transzbronchiális biopszia, nyílt tüdőbiopszia). Ezek segítségével nemcsak a fertőzéseket, hanem egyéb patológiai folyamatot is diagnosztizálhatunk (11. táblázat) (21).

Tüdőfertőzések kimutatásának diagnosztikus stratégiája (21)

Beavatkozás	Kimutatható
Hypertóniás NaCl-al indukált köpet	Pneumocystis carinii (PCP)
Direkt Gram festés, tenyésztés, citológia	baktériumok, gombák, Mycobacterium pneumoniae, tumor
BAL festés, tenyésztés, citológia	mint fent + PCP, alveoláris haemorrhagia
Transzbronchiális biopszia	mint fent + diffúz alveoláris sérülés, fibrózis
Nyílt tüdőbiopszia	mint fent

11. táblázat

A nem fertőzések eredetű elváltozások vizsgálatában elsődleges szerep jut a képalkotó vizsgálatoknak (mellkasi, hasi CT hasi UH) és a biopsziának, mely igazolhatja az idegen szövetet, a leukémiás beszűrődést, stb.

A mellkasi infiltrátum differenciáldiagnosztikáját a 12. táblázat foglalja össze (12).

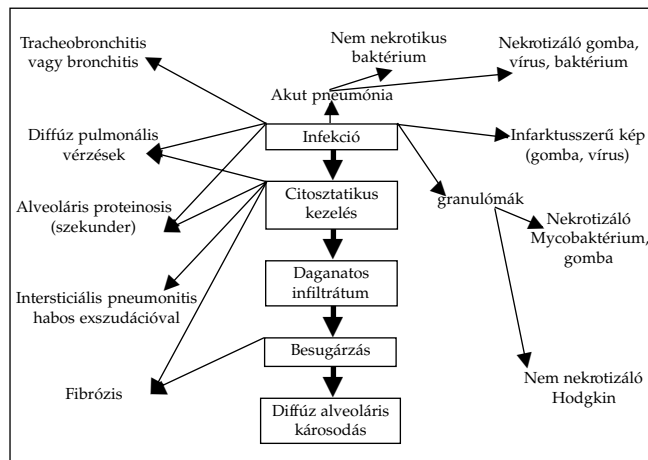
A mellkasi infiltrátumok differenciáldiagnózisa immunszupprimált betegekben (12)		
A pneumónia okai		
Infiltrátum	Infekció	Nem infekció
Lokalizált	Közönséges baktériumok, melyek pulmonális fertőzéseket okoznak, Legionella, Mycobacterium	Lokális vérzés vagy embolia, tumor
Noduláris	Gombák (Aspergillus, Mucor fajok), Nocardia	Recidív tumor
Diffúz	Vírusok (különösen CMV), Chlamydia, Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Mycobacteria	Kongesztív szívelégtelenség, irradiációs pneumonitis, gyógyszerindukálta tüdőkárosodás, diffúz alveoláris vérzés

12. táblázat

Az invazív vizsgálatoknak és a biopsziának sajnos gyakran határt szabhat az eszközök illetve a gyakorlott kéz távolsága és a betegnél fennálló súlyos véralvadási zavar.

A szerzők korábbi anyagából készült összeállítás során retrospektíven megvizsgálták egy nagyforgalmú speciális pulmonológiai intézet betegeinek klinikai és boncolási adatait.

10 év alatt 10866 elhunyt betegből 8220 került boncolásra, akikből 82 eset (az összes boncolási anyag 1%-a) szenvedett immunsuppresszióhoz vezető (rendszerint hematológiai) alapbetegségben. A 82 esetből 72-nél (88%) véleményeztek pulmonális szövődményt: leggyakrabban infekciót (50%), és daganatos infiltrációt (19%). Előfordult még tüdőoedema, pulmonális haemorrhagia, tüdőembólia, embólia illetve gomba által okozott tüdőinfarktus, irradiatio, és gyógyszer toxicitás. A jellegzetes patológiai leletek és a kiváltó okok kapcsolatát az 1. ábra foglalja össze.



1. ábra: A patológiai lelet és a klinikai kép összevetése pulmonális infiltrátum esetén

A légúti fertőzések eredete

A légúti fertőzéseket definíció szerint felosztjuk közösségben szerzett és kórházi kórokozókra. A malignus hematológiai betegekben bár ugyanezt a felosztást megtehetjük, azonban a tenyésztési eredmények alapján az otthonról hozott pneumóniák esetében is az immunszupprimált állapotnak megfelelő saját, illetve kórházi törzseket fogjuk látni. Az empirikus antibiotikus kezelésnél erre figyelemmel kell lenni.

Az ismeretlen eredetű láz (Fever of Unknown Origin - FUO) differenciáldiagnosztikája

Immunszupprimált betegen a lázas állapot differenciáldiagnosztikájában a fertőzéses eredet elkülönítése különös fontosságú. A betegvizsgálati részben említett eljárások segítségével általában az esetek 30-40%-ában sikerül infekciós ágens kimutatni, sokszor azonban fennálló infekció esetén sem tudjuk a kórokozót meghatározni. A leggyakrabban előforduló kórokozót a 13. táblázatban tüntettük fel (15). Kritikus állapotú betegen a láz differenciáldiagnosztikájára az Amerikai Infektológiai Társaság (IDSA) alakított ki egy igen részletes és terjedelmes útmutatót (26).

Neutropéniás betegek lázas epizódjainak gyakori kórokozói (15)
Gram pozitív coccusok és bacillusok
Staphylococcus
Koaguláz pozitív (S.aureus)
Koaguláz negatív (S.epidermidis és mások)
Streptococcus
S.pneumoniae
S.pyogenes
Viridans csoport
Enterococcus faecalis/faecium
Corynebaktérium fajok
Gram negatív bacillus és coccusok
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Gombák
Aspergillus
Candida spp.
Vírusok

13. táblázat

Hematológiai betegen gyakran a láz az egyetlen infekciós jel, azonban a lázas állapot háttérben sokszor a fertőzéstől független folyamatok állnak, melyek között meg kell említeni a malignus alapbetegség pulmonális manifesztációját, vérkészítmények transzfúzióját, az alapbetegség központi idegrendszeri manifesztációját által okozott centrális lázat és az úgynevezett „drug fever”-t (gyógyszerláz), vagyis a különböző gyógyszerek által kiváltott emelkedett testhőmérsékletet. A gyógygy-

szerlázért felelősek lehetnek, sok egyéb mellett, a citokinek, egyes antimikrobás anyagok, stb. (27,28).

Megfelelő antibiotikus terápia ellenére 3 napon túl fennálló láz differenciáldiagnosztikáját a 14. táblázat foglalja össze (4).

Széles spektrumú antibiotikus terápia ellenére 72 órán túl fennálló lázas állapot differenciáldiagnózisa (4)

A láz oka nem bakteriális folyamat
 – Virus infekció (HSV, CMV)
 – Gombás fertőzés (candidiasis, invazív aspergillosis)
 – Nem fertőzőes eredetű láz (vérkészítmények, gyógyszerek)
 Bakteriális infekció, mely rezisztens az antibiotikus kombinációra
 Második vagy következményes infekció alakult ki
 A bakteriális infekció nem reagál a kezelésre, mert az antibiotikum szérum/szöveti szintje nem megfelelő
 Az infekció egy nem drenált góccal kapcsolatos (abscessus vagy beültetett anyagok (vénás kanülök))

14. táblázat

Score-rendszerek, az állapot megítélése

Hematológiai malignitás miatt az intenzív osztályra kerülő betegek, különösen a csontvelőtranszplantáltak mortalitása igen magas. A intenzív osztályokon használatos score-rendszerek (APACHE II, SAPS, stb.) hematológiai, neutropéniás, különösen csontvelőtranszplantált betegek állapotfelmérésére nem használhatóak megfelelően. Egy francia vizsgálat szerint (16) az APACHE II score <35 esetén alulbecsülte a mortalitást, ezen érték felett már jól közelítette a valós mortalitási adatokat. A használatos score-rendszerek közül egyedül a Knauss szerinti OSF érték (organ system failure - elégtelenül működő szervrendszerek száma) mutatott jó korrelációt a mortalitással (3,17).

Csontvelőbiopszia az intenzív osztályon

A csontvelőbiopszia invazív vizsgálat, mely alapvető helyet foglal el a hematológiai betegségek diagnosztikájában. Szerepe az intenzív osztályon némileg korlátozott, de adott esetben igen fontos, perdöntő lehet (lásd a neutropénia differenciáldiagnosztikája). Felhasználhatjuk hematológiai diagnózis hiányában annak megállapítására, illetve citosztatikus terápia után perzisztáló neutropénia vagy szepszisben kialakult neutropénia illetve ismert okú neutropénia mellett fennálló lázas állapot esetén a csontvelő állapotának megítélésére.

Terápiás problémák

Antibiotikus terápia

Lázás neutropéniás beteg antibiotikus terápiaja minden alkalommal különleges kihívás a beteget kezelő orvos számára. A kezelést a tenyésztések levétele után

empirikusan, az anamnézis, a fizikális vizsgálat és röntgenfelvétel, alapján kell elindítani. A kezdeti (pozitív) tenyésztésből általában kb. 50%-ban Gram pozitív, kb. 40%-ban Gram negatív kórokozó tenyészik ki, míg az 5 nap utáni tenyésztésekből az esetek több, mint a felé-

Ajánlás neutropéniás beteg ismeretlen eredetű láza esetén az antimikrobás kezelésre (IDSA'97) (15)

Kezdeti antibiotikus terápia: az alábbiak közül egy

- Ha Vancomycin szükséges:
Vancomycin+Ceftazidime
- Ha Vancomycin nem szükséges:
Monoterápia: Ceftazidime vagy Imipenem (cefepime vagy meropenem)
Duoterápia: aminoglikozid+antipseudomonas β -laktám

Ha a kezelés kezdetétől számított 3 napon belül a beteg lelézatalanodik:

- Ha az etiológiát nem sikerült tisztázni:
Alacsony rizikó esetén: váltsunk orális antibiotikumra (Cefixime vagy Quinolon)
Magas rizikó esetén: folytassuk az eddigi antibiotikumokat
- Ha az etiológia tisztázott: kezeljük céltottan.

Perzisztáló láz a kezelés első 3 napja során:

- Újabb részletes vizsgálat a 4-5. napon
Ha nincs változás: folytassuk az antibiotikumokat, ha a tenyésztések negatívak, fontoljuk meg a Vancomycin abbahagyását.
Ha a betegség progresszív: váltsunk antibiotikumot
Ha lázas az 5-7. napon: egészítsük ki Amphotericin B-vel antibiotikumváltással vagy anélkül.

Az antibiotikum terápia időtartama:

Láztalan a 3. napra:

- Ha a 7. napra az abszolút neutrofilszám $\geq 500/\text{mm}^3$:
7 nap múlva hagyjuk abba.
- Ha a 7. napon az abszolút neutrofilszám $< 500/\text{mm}^3$:
Alacsony rizikó: hagyjuk abba, ha 5-7 napig láztalan
Magas rizikó: folytassuk az antibiotikumokat.

Perzisztáló láz:

- Ha az abszolút neutrofilszám $\geq 500/\text{mm}^3$: 4-5 nap múlva hagyjuk abba, ha az abszolút neutrofilszám $< 500/\text{mm}^3$: újabb részletes vizsgálat.
- Ha az abszolút neutrofilszám $< 500/\text{mm}^3$: folytassuk 2 hétig, vizsgáljuk át ismét részletesen, majd hagyjuk abba az antibiotikumot, ha nem találtunk gócot.

Antivirális szerek használata: Rutinszerűen nem ajánlott

Kolónia stimuláló faktorok használata: Rutinszerűen nem ajánlott, fontoljuk meg néhány esetben, ha a betegség progressziója várható.

Megjegyzés: A Vancomycin terápia elkezdése szempontjából magas rizikójúnak tekintjük a beteget, ha súlyos mucositisé van, korábban quinolon profilaxist kapott, MRSA vagy penicillin-cefalosporin rezisztens kórokozóval kolonizált, katéter szepszise van vagy hypotóniás (sokkos)

15. táblázat

ben gomba nő ki. Ez kiemeli az antifungális terápia jelentőségét. Pulmonális infekciók gyanúja esetén egyes ajánlások szerint az azonnali gombaellenes terápia (*amphotericin B*) indokolt (20).

Az alkalmazott induló kombináció mindig baktericid hatású, lehetőleg széles spektrumú, parenterális, megfelelő dózisu antibiotikum legyen (15). A kezdeti kombináció általában lefedi a Gram negatívokat (különösen a *Pseudomonas*-t) és gyanú esetén a Gram pozitívokat. A 15. táblázatban ismertetjük az IDSA 1997-es, jelenleg is érvényben lévő ajánlását (15).

Perzisztáló lázas állapot esetén a terápia 5. napján az összes fizikális, klinikai és tenyésztési lelet alapos újraértékelése szükséges, és a 16. táblázaton feltüntetett szempontok szerint javasolt módosítani az empirikus kombinációt.

Megfontolások az antibiotikus kezelés módosítására az 5. napon (4)	
Progresszív nekrotizáló mucositis/gingivitis	Anaerob lefedése (<i>metronidazol</i>)
Progresszív ulceratív mucositis/gingivitis	Antivirális (<i>acyclovir</i>)
Dysphagia	Antifungális (±antivirális) terápia pseudomembranosus pharyngitis esetén
Cellulitis vagy gyulladáso elváltozások a vénás kanülok helyén	Antistaphylococcus terápia (<i>vancomycin</i>)
Intersticiális pulmonális infiltrátumok	TMP/SMX±erythromycin Bronchoalveoláris lavage megfontolása
Fokális pulmonális infiltrátumok	ANC emelkedik? Megfontolandó tüdőbiopszia Empirikus <i>amphotericin B</i>
Hasi góccok	Typhlitis Diverticulitis Anaerobok lefedése Perirektális fókus

16. táblázat

A pozitív mikrobiológiai lelet esetén az antibiotikum érzékenységen kívül az antibiotikus terápia egyéb szempontjai is előtérbe kerülnek. Ezek közül megemlítjük a gyógyszer penetrációját a kérdéses területre, a gyógyszer

Az antimikrobás terápia választásának kritériumai mikrobiológiailag dokumentált infekciók esetében (20)
Az izolált patogén in vitro érzékenysége
Farmakokinetikai szempontok (megfelelő penetráció az infekció fókusába)
Toxicitási profilok
A beteghez kapcsolódó kontraindikációk
Személyes tapasztalat a standard rezsimekkel
Farmakoökonomiai faktorok

17. táblázat

toxicitási profilját, a beteghez kapcsolódó kontraindikációkat (a beteg kora, kísérőbetegségei, együtt szedett gyógyszerei, stb. miatt). Figyelembe vehető a standard rezsimekkel kapcsolat személyes tapasztalat. Napjainkban egyre fontosabbak a gyógyszerekkel kapcsolatos gazdasági kérdések is (17. táblázat) (20).

A „szteroid-kérdés”

A kortikoszteroidok használata széptikus betegek, illetve ARDS esetén sokat vitatott szempont az intenzív terápiaiban. A szteroidok ismert immunosuppresszív hatása kérdésessé teszi használatukat alapbetegségük vagy kemoterápiájuk folytán immunosupprimált betegek esetén. Ugyanakkor több malignus hematológiai betegség kezelési protokollja tartalmaz szteroidot. A fentiek alapján felmerül a kérdés, hogy az intenzív osztályon kinek, mikor és milyen dózisban adjunk szteroidot.

A szteroidok története az ötvenes években kezdődött, amikor szinte csodaszernek számítottak, bizonyított hatás nélkül. A 70-80-as években a nagy dózisu (30mg/kg *methylprednisolon*) szteroid lökésterápia szepszis vagy ARDS esetén egy elfogadott kezelési mód volt. Később, körülbelül 10 éve több vizsgálat kimutatta, hogy a nagy dózisu szteroiddal rövid ideig alkalmazott lökésterápia rontotta a mortalitást a súlyos széptikus, ARDS-es betegekben (6,22).

Az elmúlt 2 évben több tanulmány is napvilágot látott, mely a hosszabb ideig alkalmazott farmakológiai dózisu szteroidoknak ARDS esetében a mortalitásra illetve a széptikus sokk esetén a sokkos állapot hosszára kifejtett kedvező hatásokról számolt be (5,23).

A szteroidok hatásai az alábbiakban foglalhatóak össze:

- módosítják a fagocyták funkcióját,
- a lymphocyták lízisét okozzák,
- dózisu függően csökkentik a lymphocytaszámot (akár 50-75%-kal is),
- gátolják több gyulladáso citokin (prostaglandinok, leukotriének) felszabadulását,
- gátolják a nem specifikus immunválaszt,
- csökkentik az MHC II (HLA-DR) expresszióját,
- emelik a neutrofilszámot (a neutrofilek élettartamának meghosszabbításával),
- eozinofil és thymocytá apoptózist indukálnak,
- gátolják a T sejtek IL-2 kibocsátását,
- gátolják a makrofágok proinflammatorikus citokin produkcióját.

Ismert, hogy a stresszre adott csökkent glukokortikoid-válasz fokozott morbiditással és mortalitással jár (2,7).

A szteroidok adásának elméleti hasznosságát korábban főleg a hypothalamo-hypophyseo-adrenalis szabályozás zavarával, feltételezett relatív mellékveseelégtelenséggel hozták összefüggésbe. Ma a lehetséges magyarázatok közül inkább a intracelluláris szteroidreceptor, valamint a szteroidok adrenoceptorokra kifejtett hatásának fontosságát emelik ki.

A válaszreakció

A szervezetet ért agresszió hatására gyulladással válaszreakció, a véralvadási rendszer, az immunrendszer és a hypothalamo-hypophyseo-adrenalis tengely aktiválódásával (glukokortikoidok felszabadulásával) járó adaptív stresszválasz alakul ki, mely gyakran nem megfelelően regulált, és sok tekintetben inkább káros, mint hasznos a szervezet számára. A szervezet védekező reakció halózatát a glukokortikoidok szinte minden szinten gátolják, megvédve így a szervezetet a túlzott reakciótól. A glukokortikoidok elnyújtottan kialakuló hatása lehetővé teszi, hogy a szervezetben megfelelően heves válaszreakció alakuljon ki, és csak a megfelelő ideig álljon fenn. A szteroidok ebbe a reakciósorba a citokintermelés csökkentésével avatkoznak be.

A szteroidok befolyásolják a catecholamin-szintézis több lépését és az adrenoceptorok számát és működését is. Az adrenalin a hypothalamo-hypophyseo-adrenalis rendszer aktiválódásával párhuzamosan szabadul fel. A catecholaminok és a glukokortikoidok fontos szerepet játszanak a szervezetet ért stressz esetében az értónus fenntartásában.

A szervezet túlzott védekező válasza és a szteroid rezisztencia

Szepszis és ARDS esetén általában nem a primer kiváltó faktor, hanem a szervezet extrém válaszreakciója határozza meg a kimenetelt. A nem túlélők esetén a keringésben lévő gyulladással citokinek koncentrációjának folyamatos emelkedését észlelték a túlélőkhöz viszonyítva. Ugyanakkor fokozott cortisol, ACTH és CRH koncentrációt is észleltek. Kimutatták, hogy a citokinek megváltoztatják a szteroidreceptorokat és ezáltal a szövetekben szteroidrezisztencia jön létre. A citokinek eltávolításával vagy a citokinprodukciónak csökkentő szteroid adagolással a szteroidrezisztenciát meg lehetett szüntetni (24).

A túlzott citokin aktivitás csökkenti a cortisolnak a glukokortikoid receptorhoz való kötődését, és így a célszervek szteroidrezisztenciáját okozza, megakadályozva így a cortisol hatását a szervezet diszregulált védekezőreakciójára. Prolongált szteroidkezelés szükséges a célszerveknek az endogén szteroidokra adott válaszképességének megfelelő kompenzációjához (6).

Briegel 1999-ben publikált vizsgálatában kis betegszámokon figyelte a hydrocortison stresszdózisának hatását szeptikus sokkban hosszú ideig tartó lépcsőzetes dózisleépítéssel (5), melynek eredményeként a szteroiddal kezelt betegekben bár nem javult a mortalitás, de az igényelt vazopresszorok mennyisége és a vazopresszorterápia szükségességének ideje csökkent. Ennek hátterében a prolongált szeptikus sokk során deszenzitized adrenoceptorok restaurációja, és megnövekedett catecholaminhatás állhat. A szteroidok hatásai között kell még megemlíteni, hogy gátolják az indukálható nitrogén-oxid szintetáz (5).

A szteroidok hatását elemző vizsgálatokban a gombaszepszis, gombás fertőzésre utaló bármilyen jel kizáró

ró kritérium. A szteroidok immunszuppresszív hatása különösen elősegíti a fungális infekciók kialakulását. Az immunszuppresszív hematológiai betegek esetében a szeptikus sokk mechanizmusa hasonló a többi betegéhez, de különösen gyakori a gombás fertőzés előfordulása miatt, ezért a más beteganyagon végzett vizsgálatok kedvező eredményei ellenére a hematológiai betegeknek a szteroidokat csak különös óvatossággal ajánlott alkalmazni. Külön szempontként értékelhető az, hogy ezeknél a betegeknek a csökkent SIRS (szisztémás inflammatorikus válaszreakció) része a csökkent immunválasznak.

Mindemellett az esetleg adandó szteroid fajtája és adagolása sem egyértelmű. A korábban említett, a szteroid hasznos hatásait kimutató vizsgálatokban Briegel 100 mg-os bolus után szeptikus sokkban 0,18 mg/kg/h-ás, majd a sokkos állapot megszűnése után 0,08 mg/kg/h-ás fenntartó infúziót adott, majd ezt építte le fokozatosan 24 mg/nap adaggal kb. 10 nap alatt (5). Meduri 7 napja fennálló ARDS esetén 2 mg/kg *methylprednisolont* adott 32 napon keresztül (23). Jelenleg tehát a pontos adagolást megállapító és azt igazoló vizsgálatra várnunk kell, de az eddigi eredmények alapján jelenleg egy kezdeti nagyobb dózis után a hosszú ideig tartó lecsengés tűnik a legjobbnak.

Lélegeztetési stratégiák

Mivel a hematológiai betegek leggyakrabban légzési elégtelenség, illetve szepszis miatt kerülnek az intenzív osztályra, ezért a betegek nagy többsége részben valamilyen típusú gépi légzéstámogatásban. A betegek egy része fiatal, egyéb kísérőbetegségek nélkül. Az intubáció egy újabb kaput nyit a nosocomiális fertőzések előtt. A fenti két okból kifolyólag, ha csak mód van rá, a legkevésbé invazív, de még hatásos módszer használata ajánlott az intubáció lehetőség szerinti elkerülésével. Irodalmi adatok alapján is a non-invazív gépi lélegeztetési módok sikeresen alkalmazhatóak például csontvelőtranszplantáltak súlyos légzési elégtelensége esetén (13). A non-invazív lehetőségek között szóba jön a maszkos CPAP illetve a csutorás IPPV. Mindkét módszer terápiás effektusa igen jó és a betegek is jól tolerálják, különösen a csutorás IPPV-t.

Az intubáció indikációjának felállítását elsősorban a klinikai képen múlik. Amennyiben a beteg tiszta tudatú, jól kooperál, jól együttműködik a gépekkel, akkor alkalmas a non-invazív módszerek alkalmazására. A csutorás IPPV-hez a beteg teljes kooperációja szükséges, míg a maszkos CPAP alkalmazása átmenetileg megkísérelhető a kevésbé kooperáló betegen is. Ha a beteg sokkos, súlyosan hypoxiás, zavart, nem kooperál, akkor indokolt intubálni és kontrollált vagy asszisztált gépi lélegeztetést kezdeni. Nyilván az érkezéskor rossz állapotú beteget azonnal intubálni kell és így lélegeztetni, míg a non-invazív módszerek jobb állapotú betegnél kísérelhetőek meg azzal, hogy nem megfelelő terápiás effektus esetén itt is gyakran kényyszerülünk intubációra. Tudni kell azonban, hogy az intubáció és a gépi lélegeztet-

tetés, mind a szeptikus szövődmények, mind a mortalitás szempontjából jelentős rizikótényezőnek számítanak. Különösen igaz ez csontvelőtranszplantáción átesett betegekre, akiknél az invazív gépi lélegeztetés közel 100%-os mortalitással jár (16).

Hematológiai terápia az intenzív osztályon

Citosztatikus terápia

Kritikus állapotú hematológiai betegeknél a citosztatikus terápia nem indokolt, mert a túlélésre gyakorlatilag nincs reális esély.

Immunglobulinok

Az immunglobulinok hasznosak olyan betegek gyógykezelésében, amikor az alapbetegség önmagában a humorális immunitás csökkenésével, hiányával jár (pl. IgG hiány, myeloma multiplex, CLL, lymphomák). Az ilyen betegek súlyos szeptikus állapota, szeptikus sokkja indokolja a terápia azonnali bevezetését. Más esetben nincs egyértelmű ajánlás az alkalmazásukra (20).

Hemoszubsztitúció

Az intenzív terápiát igénylő hematológiai betegek hemoszubsztitúciójának elvei nem különböznek az intenzív osztályon kívül szokásostól. A betegek legnagyobb része csak a transzfúziológussal történt megbeszélés alapján, különös elővigyázatossággal kaphat vérkészítményt. A megfelelő hematokrit biztosítása az intenzív osztályon ápolat hematológiai betegek esetében a megfelelő oxigén-szállítás biztosítása céljából rendkívül fontos.

A neutropénia kezelésére korábban adott granulocytá transzfúziók jelenleg már nem indikáltak, a kolónia stimuláló faktorok jelenlegi rutin alkalmazása mellett nincs szerepük a terápiában.

A thrombocyták alkalmazása jelenleg szintén kisse visszaszorulóban van, csak manifeszt vérzés vagy extrém thrombocytopenia esetén indokolt adása. Nagy az átvihető fertőzési kockázata és rendkívül drága az alkalmazása, úgyhogy az alkalmazási kritériumok egyre szigorodnak (10).

Fontos szempont, hogy azon betegek, akiknél a kezelés során csontvelőtranszplantáció lehetősége felmerül, az előzetes immunizáció minimálisra való csökkentése céljából csak egyedileg előkészített vérkészítményekben részesüljenek.

Stimuláló faktorok

A megfelelő neutrofilszám a fertőzések elleni védekezés legfontosabb eleme. Amíg a beteg neutropéniás, sokkal nagyobb az esély a fertőzésekre. A kolónia stimuláló faktorok használata ma a hematológiai gyakor-

lat rutin eleme. Alkalmazhatóak a neutropénián kialakult infekció, szepszis kezelésére és profilaxisként a várható neutropénia idejére. Alkalmazásuknak a kórházi költségekre kifejtett hatása ellentmondásos, azonban a mortalitásra gyakorlatilag nincs pozitív hatásuk (10,11,15,20).

Egyre több készítmény van forgalomban két hatóanyaggal: G-CSF (granulocytá kolónia stimuláló faktor), GM-CSF (granulocytá-monocytá kolónia stimuláló faktor). Alkalmazási lehetőségükben nincs lényeges különbség. A G-CSF a csontvelőből kilöki az érett granulocytákat, míg a GM-CSF egy korábbi ponton stimulálja érésüket és egyben a monocyták érését is fokozza, ezért egyesek szerint gombás infekciók esetén előnyösebb a hatása. A kolónia stimuláló faktorok lehetséges szerepe nem hematológiai betegek fertőzéseiben jelenleg élnék kutatás tárgya (31,32).

Ápolási problémák

A hematológiai betegek ápolása speciális nővéri ismereteket kíván. A hematológiai szakasszisztens elismert szakképesítés. Az intenzív terápiás szakasszisztensek képzésük során kapnak hematológiai ápolástani ismereteket, azonban ezen betegek intenzív osztályos ápolása a jelenlegi helyzetben fokozott terhet ró az intenzív osztályra. A hematológiai gyógyszerek, citosztatikumok előkészítése, a kapcsolódó munkavédelmi szabályok betartása plusz szervezést, külön erőfeszítést igényel. A szabályok betartása sokszor nehezen valósítható meg. A neutropéniás betegekkel, immun-supprimáltakal kapcsolatos izolációs, higiénés rendszabályok az intenzív osztályokon személyi, tárgyi és építészeti okokból sajnos sokszor nem oldhatóak meg. Így bár a beteget kritikus, életveszélyes állapota (pl. légzési elégtelenség) miatt a megfelelő helyen kezeljük, ugyanakkor az intenzív osztályok infektológiai környezetéből adódóan számos extra veszélynek tesszük ki, mely immun-supprimált, neutropéniás állapotban életveszélyes infekciós szövődeményeket okozhat. Ez alapján felmerül az onkohematológiai betegek ellátására vállalkozó intenzív osztályokon a megfelelő személyi és tárgyi feltételek kialakításának szükségessége (egy nővér – egy beteg, egyágyas szobák, kettős zsilip, esetleg állandó pozitív nyomás a szobában, stb).

Az ápolási gondok között kell megemlíteni azt is, hogy az ilyen betegeknél egyes minimálinvazív beavatkozásoktól is tartani kell a fertőzésre való fokozott hajlam vagy az alvadási zavarok miatt. Például neutropéniás hematológiai betegnél ne végezzünk rektális hőmérőzést a következményes nyálkahártyasérülés, esetleges vérzés vagy sérülés elkerülése céljából.

A citosztatikumok adagolása mellett speciális ápolási szempont az is, hogy a kanülszepszis lehetőségének minimalizálása érdekében a többlumenű centrális katéterekben az antibiotikumok rotációs adagolása javasolt. Ezen azt értjük, hogy bizonyos rendszer szerint a kanül mindegyik szárán keresztül történik antibiotikum adagolása.

Pszichés problémák

A hematológiai betegek sokszor tiszta tudatúak az intenzív osztályon, tiszta tudattal próbálnak szembenézni a fenyegető halállal. A betegek általában már eddig is hosszú időt töltöttek kórházban a hematológiai kezelésük kapcsán és az intenzív osztályos kezelés után is szükségük lesz hospitalizációra. Így külön problémát jelent a családdal való kapcsolattartás, az izoláció, a depresszió. Az intenzív osztályok tervezésénél erre a szempontokra is figyelni kell, illetve a beteg ellátásánál szükség szerint pszichiáter, pszichológus és pap segítségét is igénybe kell venni.

Intenzív osztályaink jelenleg a felmerülő hospice szempontoknak nem felelnek meg. A beteget ellátó intenzív osztályos személyzetre is óriási pszichés nyomás hárul. A hematológiai betegek gyakran igen fiatal, a kezelőszemélyzettel egy korosztályú betegek, akiknek a kezelése és halála, a tehetetlenség érzése pszichésen jelentősen megterheli a személyzetet is. A felmerülő pszichés kiégés (burn-out syndrome) megelőzésére a személyzet pszichés gondozásával kiemelten kellene foglalkozni. (Ez természetesen nemcsak a hematológiai betegeket ellátó intenzív osztályok dolgozóira vonatkozik!)

Etikai, gazdasági kérdések

A hematológiai betegségek terápiája gazdasági szempontból a legdrágábbak közé tartozik. Ugyanakkor ismert, hogy az intenzív osztályos szövődmények esetén rendkívül magas mortalitással kell számolnunk. Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy érdemes-e, gazdaságos-e az ilyen betegek intenzív osztályos kezelése. A 18. táblázaton egy 1993-as amerikai vizsgálat adatai láthatóak a malignus hematológiai betegek intenzív osztályról való távozása esetén az egy évre kalkulált intenzív terápiás költségre vonatkozóan (29). Az adatsorból kitűnik, hogy a magas kórházi mortalitás mellett a kórházból kikerülők hosszú távú túlélése is igen alacsony, és minél rövidebb ideig él a beteg, annál magasabb az intenzív osztályos kezelés költsége. Ugyanakkor azt is világosan látnunk kell, hogy a betegek egy része számára az intenzív osztályos gyógykezelés valóban életmentő és a továbbiakban jó életminőséggel élhetnek.

A malignus hematológiai betegek intenzív terápiájának kimenetele és ára (29)		
Túlélés	%	Az egy éves túlélés kalkulált ára
		189 339 \$
ITO-n elhunyt	50%	1 032 070 \$
<3 hó		338 094 \$
3-6 hó		366 256 \$
6-12 hó		315 537 \$
>12 hó	14%	49 128 \$

18. táblázat

A fentiek alapján felmerül a kérdés, hogyan lehetne meghatározni azon betegek körét, akik számára az intenzív terápia valós haszonnal jár az elkerülhetetlen vég elodázása helyett. Sajnos a túlélést valószínűsítő paraméterek összessége nem ismert. Többen vizsgálták a túlélést befolyásoló tényezőket. Az APACHE II >26 érték vagy több, mint 4 szervrendszer elégtelensége, vagy a 30 napnál tovább fennálló neutropénia 100%-os mortalitással járt (19). Swan-Ganz katéter használata, noradrenalin adagolása és a gépi lélegeztetés szükségessége szoros korrelációt mutatott a kórházi mortalitással. Csontvelőtranszplantációt követően az invazív gépi lélegeztetés szükségessége több, mint 94%-os mortalitást okozott (16). A hosszú távú túlélést azonban sem az APACHE II érték, sem az akut betegség etiológiája vagy súlyossága, sem az elégtelenül működő szervek száma nem jelezte megbízhatóan előre.

Egy másik égető kérdés az intenzív terápiás erőforrások határa és annak aktivitása valamint az, hogy gépre kell-e tenni a szeptikus sokkos, légzési elégtelen, májelégtelen, veseelégtelen csontvelőtranszplantált beteget? Természetesen ha a beteg döntési képességeinek birtokában van, akkor az önrendelkezése a legfontosabb tényező. Azonban egy terápia elkezdése vagy felfüggesztése az orvosi iudícium kérdése is. Nehéz meghúzni a határvonalat, hogy mikor történik értelmes életfenn tartó intenzív terápia és mikor a terápiás siker lehetősége nélküli haldoklás-hosszabbítás. A terápia határainak kérdése mindig a kezelő team összes tagjának (intenzív orvos, onkohematológus, nővér) és a beteg valamint a család egyetértésével kell, hogy eldőljön.

Összegzés

A lázas neutropéniás hematológiai betegek prognózisában perdöntő a csontvelő állapot és a láz oka. Elhúzódóan neutropéniás betegek, hyporeaktív /areaktív csontvelő esetében gyakorlatilag semmilyen (még a legszélesebb spektrumú, legújabb, stb.) antibiotikus terápia sem fog segíteni. Ha viszont a neutropénia javul, akkor sokszor a láz is hamar megszűnik, vagy a szeptikus állapot is könnyebben kezelhető.

Bár az intenzív terápiát igénylő hematológiai betegek prognózisa összességében igen rossz, kezelésük igen sokba kerül, azonban a betegek egy része gyógyult, a hosszú távú túlélés valós reményében hagyja el az intenzív osztályt, így számukra az intenzív terápia valóban életmentő. Sajnos jelenleg még nem rendelkezünk olyan score rendszerrel, mely megbízhatóan jelezne a betegség kimenetelét, így a malignus hematológiai betegek intenzív osztályos felvétele mindaddig indokolt, amíg az akut betegségből való felépülés lehetőségének hiánya vagy a malignus betegség kezelhetetlensége nem igazolható. Ennek eldöntésére és az intenzív osztályos terápia hematológiai szempontból történő vezetésére a hematológus és az intenzív között nagyon szoros együttműködésre van szükség.

Az intenzív osztályon történő terápia során jelentős pszichés megterhelés éri mind a beteget, mind a sze-

mélyzetet, ezért a pszichés gondozással kiemelten kell törődni.

Irodalomjegyzék:

1. Bartlett J.G.: 1994 Pocket book of infectious disease therapy. Williams & Wilkins, Baltimore, 166, 1994
2. Belligan G.J.: Infection in the immunocompromised host: Immune dysfunction associated with critical illness. In: Webb A., Shapiro M., Singer M., Suster F. (ed): Oxford textbook of critical care Oxford University Press, 898-902, 1999
3. Blot F., Guiguet M., Nitenberg G. et al: Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. Eur. J. Cancer, 33, 1031-1037, 1999
4. Bow E.J.: Approach to infection in patients receiving cytotoxic chemotherapy for malignancy. In: Hall J.B., Schmidt G.A., Wood L.D.H. (ed): Principles of critical care McGraw-Hill, New York, 747-771 1999
5. Briegel J., Forst H., Haller M. et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective randomized, double-blind, single-center study. Crit. Care Med., 27, 723-732, 1999
6. Carlet J.: From mega to more reasonable doses of corticosteroids: A decade to recreate hope. Crit. Care Med., 27, 04, 1999
7. Chapman M., Peake S.: Infection in the immunocompromised host: Drug induced depression of immunity. In: Webb A, Shapiro M, Singer M, Suster F (ed): Oxford textbook of critical care Oxford University Press, 894-898, 1999
8. Dourschunk C.: Neutrophil rheology and transit through capillaries and sinusoids. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 129, 1693-1695, 1999
9. Drost E.M., Kassabian G., Meiselmab I. et al: Increased rigidity and priming of polymorphonuclear leukocytes in sepsis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159, 1696-1702, 1999
10. Fetscher S., Mertelsmann R.: Supportive care in hematological malignancies: hematopoietic growth factors, infections, transfusion therapy. Curr. Opin. Hematol., 6, 262-273, 1999
11. Fetscher S., Mertelsmann R.: Supportive care in hematological malignancies. Curr. Opin. Hematol., 6, 271-286, 1998
12. Finberg R.: Infections in patients with cancer. In: Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. (ed): Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York, 537-543, 1998
13. Gruson D., Hilbert G., Portel L. et al: Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. Eur. Respir. J., 13, 883-887, 1999
14. Hinds C.J., Martin R., Quinton P.: Intensive care for patients with medical complications of haematological malignancy: is it worth? Schweiz. Med. Wochenschr., 128, 467-473, 1998
15. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin. Inf. Dis., 25, 551-573, 1997
16. Jackson S.R., Tweeddale M.G., Barnett M.J. et al: Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. Bone Marrow Transplant., 21, 697-704, 1998
17. Knauss W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al: Prognosis in acute organ-system failure. Ann. Surg., 11, 685-693, 1985
18. Light R.B.: Pneumonia. In: Hall J.B., Schmidt G.A., Wood L.D.H. (ed): Principles of critical care McGraw-Hill, New York, 27-852, 1999
19. Lloyd-Thomas A.R., Wright I., Lister T.A. et al: Prognosis of patients receiving intensive care for life threatening medical complications of haematological malignancy. Br. Med. J., 296, 1025-1029, 1988
20. Maschmeyer G., Hiddemann W., Link H. et al: Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. Ann. Hematol., 75, 9-16, 1997
21. Masur H.: Pneumonia in the immunosuppressed patient. In: Shomaker C. (ed): Textbook of critical care WB Saunders, Philadelphia, 1269-1278, 1995
22. Matot I., Sprung C.L.: Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? Crit. Care Med., 26, 627-630, 1998
23. Meduri G.U., Headley A.S., Golden E. et al: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. JAMA, 280, 159-165, 1998
24. Meduri G.U., Kanangat S.: Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: Time for a critical reappraisal. Crit. Care Med., 26, 630-633, 1998
25. Nathwani A.C., Goldstone A.H.: The neutropenic patient: Pathophysiology. In: Webb A., Shapiro M., Singer M., Suster F. (ed): Oxford textbook of critical care Oxford University Press, 676-678, 1999
26. O'Grady N.P., Barie P.S., Bartlett J.G. et al: Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Clin. Inf. Dis., 26, 1042-59, 1998
27. Pizzo P.A.: Fever in immunocompromised patients. N. Eng. J. Med., 341, 893-900, 1999
28. Pizzo P.A.: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N. Eng. J. Med., 328, 1323-1332, 1993
29. Schapira D.V., Studnicki J., Bradham D.D. et al: Intensive care, survival and expense of treating critically ill cancer patients. JAMA, 269, 783-786, 1993
30. Stoltz D.A., Bagby G.J., Nelson S.: Use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute infectious diseases. Curr. Opin. Hematol., 4, 207-212, 1997
31. Weiss M., Moldawer L.L., Schneider E.M.: Granulocyte colony-stimulation factor to prevent the progression of systemic nonresponsiveness in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Blood, 93, 425-439, 1999



Hemodinamikai monitorizálás (PAK-COLD-ECHO)

Prof. Peter Radermacher

Klinikai Anaesthesiológiai Részleg, Ulmi Egyetem Anaesthesiológiai Klinika

A több, mint negyed évszázados bevezetése óta a pulmonális artériás katéter (PAK) az intenzív osztályos, keringési elégtelenségekben szenvedő betegek diagnosztikájának és a terápia vezetésének rutin eszközévé vált. A PAK használatát az utóbbi időben azonban sokan megkérdőjelezték (3,10). Egy sokat vitatott tanulmány, mely a nem orvosi újságokban is jelentős visszhangot váltott ki, a PAK használata esetén jelentősen emelkedett mortalitást talált, részben nyilvánvalóan a nyert diagnosztikus információk illetve azokból nyert terápiás konzekvenciák elégtelen ismerete miatt (4,6). Jelen referátum a PAK kritikai értékelésére vállalkozik a lehetséges klinikai alternatívák megítélésével együtt.

Milyen paraméterek mérhetők a PAK segítségével?

A PAK alapvetően a kisvérköri nyomások folyamatos követését teszi lehetővé, de intermittálva, vagy részben akár folyamatosan is a hemodinamikai és az oxigenizációs paraméterek (pl.: perctérfogat, kevertvénás oxigénszaturáció) mérése is lehetséges (1. táblázat).

A perctérfogat és a nyomások ismeretében matematikai eszközökkel további paraméterek vezethetők le, melyek fiziológiai illetve klinikai jelentősége legalább részben kérdéses (11). A betegek monitorozása terén a PAK legfontosabb szerepe a pulmonális artériás vagy a kevertvénás oxigénszaturáció meghatározása. Ahogy a következő kiegészítől látható:

$$SvO_2 = SaO_2 - \frac{VO_2}{CO \cdot Hb \cdot 1.39}$$

A kevertvénás oxigénszaturáció egy olyan paraméter, mely egyformán magában foglalja a keringési és a pulmonális komponenseket és ezzel az oxigénháztartás intra-, és extrapulmonális meghatározóinak kölcsönhatását is (1. ábra). Szenszitivitása a transzkután, pulzoximetriával mért artériás oxigénszaturációhoz képest jelentősen nagyobb, mivel a hemoglobinnal-oxigén-disszociációs görbe meredek szárát méri. Nem szabad azonban azt a korlátozó ténytet figyelmen kívül hagynunk, hogy a kevertvénás oxigénszaturáció a keringés részkeireinek súlyozott középértékét képviseli, a különböző szervek cirkulációját, különösen a szív és a máj keringését nem lehet elkülöníteni tőle.

Mindezek ellenére a kevertvénás oxigénszaturáció folyamatos fiberoptikus meghatározása az intenzív osztályos betegek monitorizálásának értékes figyelmeztető paramétere.

A PAK alternatívái I: Echo

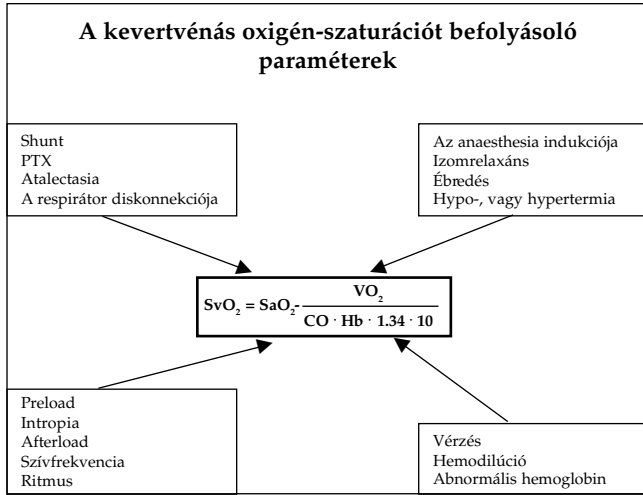
Habár a PAK-t a kezdetektől fogva a szívfunkciók megítélésére használták, ebben az összefüggésben egy alapvető „mankót” továbbra sem szabad figyelmen kívül hagyni. A töltőnyomások (tehát a centrális vénás és a pulmonális kapilláris éknyomás) legfeljebb az előterhelés meghatározásának pótparaméterei lehetnek, mivel az előterhelés volumenre és nem nyomásra utal. Hasonló módon a perctérfogattól és az artériás középnyomásból kiszámolt szisztémás ellenállást a balkamrai utóterhelés, tehát a miokardium falfeszülés nem kielégítő helyettesének tekinthetjük. Ez a probléma elsősorban az intenzív osztályos betegeknél bír különleges jelentőséggel, mivel a miokardium nyomás-volumen viszonyát (compliance) az alkalmazott vazóaktív szerek (vazodilatátorok, catecholaminok, stb.) jelentősen megváltoztatják, így ugyanazon töltőnyomások eltérő diasztolés töltöttségi állapotot jelentenek. Ezen felül a töltőnyomásokra többé-kevésbé kifejezetten rakódik rá a gépi lélegeztetés miatt emelkedett intrathoracalis nyomás is, tehát az igazi transzmurális töltőnyomás általában nem határozható meg. A PAK ezen hátrányát echocardiographia (különösen transoesophagealis-TEE), (5) segítségével lehet megkerülni. Egy összehasonlító vizsgálat során a TEE által kiegészített PAK információk alapján a betegek közel felénél kellett a terápiát mó-

A PAK segítségével nyert információk

- ⇒ Folyamatos pulmonális artériás nyomásértékek
- ⇒ Folyamatos CVP értékek
- ⇒ Intermittáló PCWP értékek
- ⇒ Intermittáló/folyamatos perctérfogat értékek
- ⇒ Intermittáló jobbkamrai ejekciós frakció értékek
- ⇒ Intermittáló jobb kamrai szisztolés és diasztolés volumenek
- ⇒ Intermittáló/folyamatos kevertvénás oxigén szaturáció értékek
- ⇒ Intermittáló kevertvénás vérgáz értékek

1. táblázat

dosítani (9). A TEE a szív morfológiai diagnosztikája mellett megengedi a perctérfogat meglehetősen pontos mérését és a máj átáramlásának meghatározását a májvénák ábrázolása segítségével. Hátránya a jelentős költség, a megfelelő kiképzés szükségessége és az intermitáló alkalmazás. Végül a többi nem invazív módszerhez hasonlóan az oxigenizációs paraméterek mérése nem lehetséges.



1. ábra

A PAK alternatívái II: COLD

Eltekintve a PAK által mért nyomások korlátozott használhatóságát az előterhelés meghatározásában, a transzpulmonális kettős indikátordilúció (COLD) (13) segítségével mért perctérfogat és intrathoracalis vérvolumen egy ideje megbeszélés tárgyát képezi. Az alapelve egy hideg színezőanyag, indocianinzöld (ICG) befecskendezése a jobb kamrába és a hígítási görbe detektálása a disztális aortában. A „hideg indikátor” szabadon diffundál intra-, és extravazálisan, míg a színezőanyag intravasculárisan marad. A hígítási görbékből kiszámítható az átlagos tranzitidő és az exponenciális lecsengési idő, majd ezek segítségével a perctérfogat és az intrathoracalis vérvolumen meghatározása lehetséges (2. ábra).

A PAK és a COLD segítségével mért perctérfogatértékek egymásnak tökéletesen megfelelnek, az injekció és a detektálás közti hosszabb út miatt a COLD során a termodilúciós görbék a PAK-nál nyert görbékhez képest mindig szélesebbek és kisebb amplitúdójúak (12). A kardiális előterhelés meghatározására az intrathoracalis vérvolumen a pulmonáris kapilláris éknyomásnál lényegesen alkalmasabb (7,8), a TEE által nyert információk minősége, elsősorban korábbi szívbetegségek esetén azonban nem elérhető. A kettős indikátordilúciós módszer érdekes kiegészítő haszna az ICG felezési idejének meghatározása (3. ábra). Az ICG felezési idejének meghatározása nemcsak a máj átáramlására, hanem az exkretórikus anyagcsere aktivitás mérésére alkalmas, így a COLD a májfunkciók szemikvantitatív monitorozását is lehetővé teszi.

Kettős indikátordilúció (hő, festékanyag)

Átlagos tranzitidőből származó térfogatok

$MTt * CO = A$ dilúcióban résztvevő összes üregek térfogata

RHEDV = $MTt (TDpa) * CO (TDpa)$ 1 2 3 4 5

ITBV = $MTt (DDart) * CO (TDart)$

ITTV = $MTt (TDart) * CO (TDart)$

EVLW = ITTV - ITBV

Exponenciális lecsengési időből származó térfogatok

DSt * CO = a dilúcióban résztvevő legnagyobb üreg térfogata

RVEDV = $DSt (TDpa) * CO (TDpa)$

PBV = $DSt (DDart) * CO (TDart)$

PTV = $DSt (TDart) * CO (TDart)$

EVLW = PTV - PBV

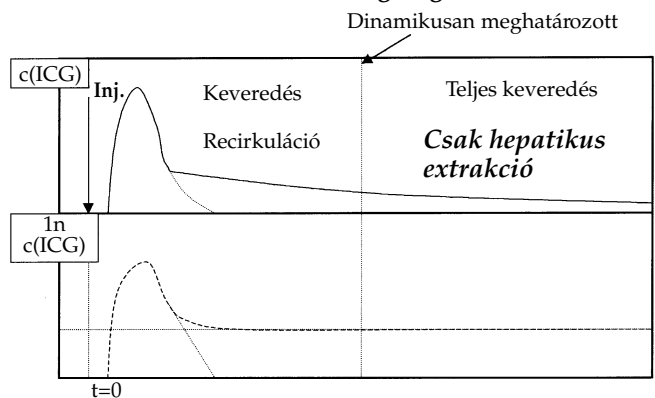
A MTt és a DSt kombinációja

GEDV = ITTV - PTV

Jelmagyarázat:
 Körök: 1- jobb pitvar, 2 - jobb kamra, 3 - a tüdő folyadékterei, 4 - bal pitvar, 5 - bal kamra
 MTt: átlagos keringési idő, DSt: exponenciális lecsengési idő, CO: perctérfogat, TD: termodilúció, DD: festékdilúció, pa: pulmonális artéria, art: szisztémás artéria (aorta), RHEDV: jobb szívfél végdiasztolés volumen, ITBV: intrathoracalis vérvolumen, ITTV: intrathoracalis totál volumen, EVLW: extravasculáris tüdővíztartalom, RVEDV: jobbkamrai végdiasztolés volumen, PBV: pulmonális vérvolumen, PTV: pulmonális totál volumen, GEDV: globális végdiasztolés volumen

2. ábra

Az indocianinzöld felezési idejének meghatározása a COLD rendszer segítségével



$TBV = a (IGC) / c (IGC)(t=0)$
 $PDR (IGC) = \ln 2 * 100 / t_{1/2} (IGC)$
 $CB (IGC) = TBV * PDR$

Jelmagyarázat: ICG: indocianinzöld, TBV: teljes vérvolumen, PDR: plazma clearance, CB: vér clearance

3. ábra

Következtetések

Az aktuális vita ellenére az intenzív betegek monitorozásában a PAK-nek továbbra is helye van. Kiegészítésként a TEE és a COLD is rendelkezésünkre áll más hemodinamikai és/vagy oxigenizációs paraméterek meghatározására.

Irodalomjegyzék:

1. Axler O., Tousignant C., Thompson C.R. et al.: Comparison of transesophageal echocardiographic, fick, and thermodilution cardiac output in critically ill patients. *J. Crit. Care*, 11, 106-16, 1996
2. Connors A.F.Jr, Speroff T., Dawson N.V. et al.: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*, 276, 889-97, 1996
3. Dalen J.E., Bone R.C.: Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *JAMA*, 276, 916-8, 1996
4. Gnaegi A., Feihl F., Perret C.: Intensive care physicians' insufficient knowledge of righthear catheterization at the bedside: time to act? *Crit. Care Med.*, 25, 213-20, 1997
5. Hinder F., Poelaert J.I., Schmidt C. et al.: Assessment of cardiovascular volume status by transoesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 15, 633-40, 1998
6. Iberti T.J., Fischer E.P., Leibowitz A.B. et al.: A multicenter study of physicians' knowledge of pulmonary artery catheter. *JAMA*, 264, 2928-32, 1990
7. Lichtwarck-Aschoff M., Zeravik J., Pfeiffer U.J.: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med.*, 18, 142-7, 1992
8. Lichtwarck-Aschoff M., Beale R., Pfeiffer U.J.: Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular enddiastolic volume as indicators of cardiac preload. *J. Crit. Care*, 11,180-8, 1996
9. Poelaert J.I., Trouerbach J., De Buyzere M. et al.: Evaluation of transesophageal echocardiography as a diagnostic and therapeutic aid in a critical care setting. *Chest*, 107, 774-9, 1995
10. Reinhart K., Radermacher P., Sprung C.L., Pa catheterization - quo vadis? Do we have to change the current practice with this monitoring device? *Intensive Care Med.*, 23, 605-9, 1997
11. Versprille A.: Pulmonary vascular resistance. A meaningless variable. *Intensive Care Med.*, 10, 51-3, 1984
12. von Spiegel T., Wietasch G., Bursch J. et al.: Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization? *Anaesthesist*, 45, 1045-50, 1996
13. von Spiegel T., Hoeft A.: Transpulmonary indicator methods in intensive medicine. *Anaesthesist*, 47, 220-8, 1998



Megrendelőlap (Focus Medicinae)

Alulírott postai úton megrendelem a **Focus Medicinae** című kiadványt évre, példányban. A folyóirat éves előfizetési díja: 2000,- Ft

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: Dursusz Bt.
1106 Budapest, Juhász u. 47/A.
Telefon/Fax: 262-8688

Az intenzív terápiát igénylő betegek immunstátusza

Dr. Manfred Weiss

Klinikai Anaesthesiológiai Részleg, Ulmi Egyetem Anaesthesiológiai Klinika

Bevezetés

Az intenzív terápiás ellátást igénylő betegek különösen veszélyeztetettek az infekciókkal szembeni elégtelen védekezés valamint a pro- és antiinflammatorikus immunválasz zavarai végett (2,8). A "Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)", a szepszis, a szep-tikus sokk valamint a sokszervi elégtelenség (MOD, multiorgan dysfunction) szintén gyakrabban jelentkezik az intenzív osztályon kezelt betegeken, igen magas letalitással (1., 2. ábra) (4,6).

Az intenzív osztályos kezelést igénylő betegek immunstátusza

(M. Weiss)

- Szepszis, SIRS, CARS, MARS
- Az intenzív terápiás ellátást igénylő betegek infekció elleni aspecifikus védelme
 - Granulocytá funkció
 - Az I típusú Fc-Receptorok (CD64) granulocytafelszíni expressziója
 - Fagocitózis
 - Oxigén szabadgyök képzés
 - Monocytá funkció
 - Endotoxin-indukálta monocytá (G-CSF és TNF- α) cytotoxin produkció
- A túlélők és elhunytak aspecifikus infekció elleni védelme
- A szep-tikus betegek immunstimulációjának lehetőségei

1. ábra

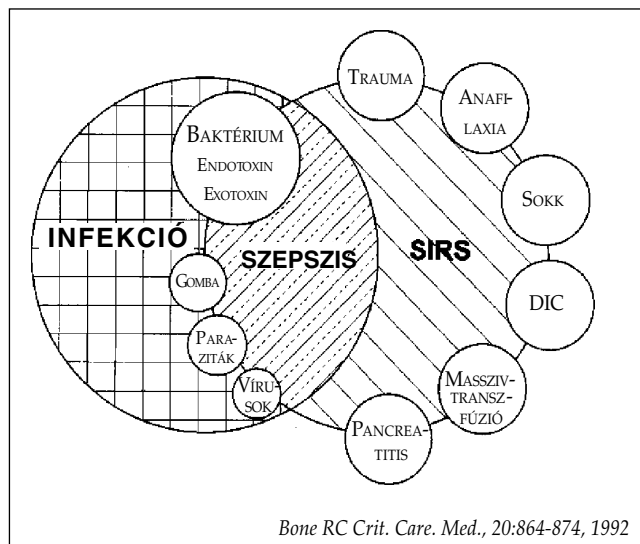
Szepszis

- Infekcióra adott szisztémás válasz
 - Hőmérséklet >38 °C vagy <36 °C
 - Szívfrekvencia >90 / min
 - Légzési frekvencia >20 / min vagy PaCO₂ <32 Hgmm
 - Fehérvérszám >12000 /mm³, <4000 /mm³ vagy $>10\%$ éretlen (pálcaalakú) sejtek

Bone RC (1992) Crit Care Med 20:864-874

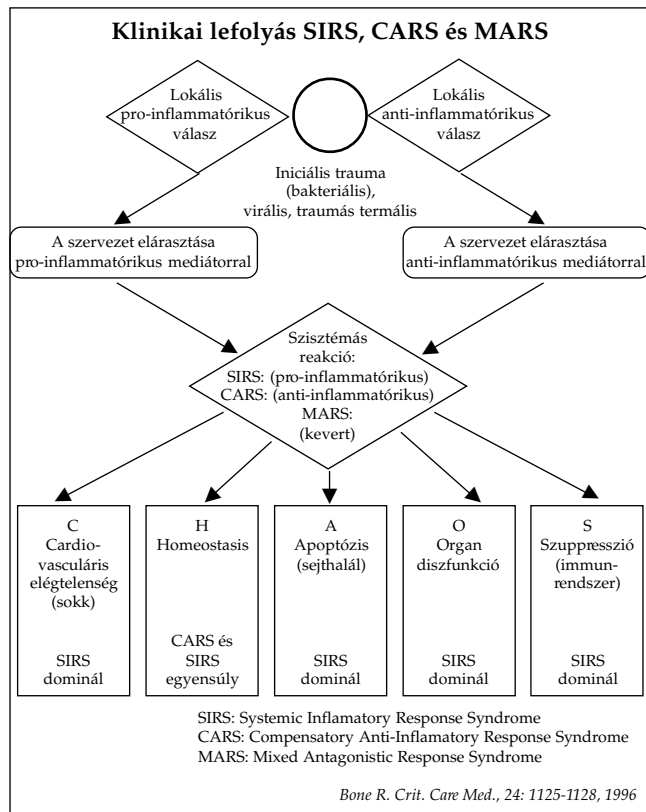
2. ábra

A szepszis definíció szerint akkor áll fenn, ha a szervezet bakteriális, gomba, virális infekcióra szisztémás gyulladással reagál (3. ábra). A SIRS ("Systemic Inflammatory Response Syndrome") általános fogalom, ide tartozik a nem mikrobák által kiváltott gyulladással válaszreakció (4. ábra)(1). Egészen a közelmúltig általánosan elfogadott volt, hogy a szepszis valamint a SIRS, perzisztáló kontrollálatlan gyulladással alapul (2). Szaporodnak azonban a bizonyítékok arra, hogy a szervezet a hyperinflammációs reakcióra kompenzatórikus antiinflammációs válasszal reagál (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome "CARS"). A CARS tartós immunszuppressziót okoz, melynek időtartama jelenleg nem ismert. Az sem tisztázott, hogy a pro- és antiinflammatorikus időszakok periodikusan váltakoznak-e (MARS "Mixed Antagonistic Response Syndrome") (2).



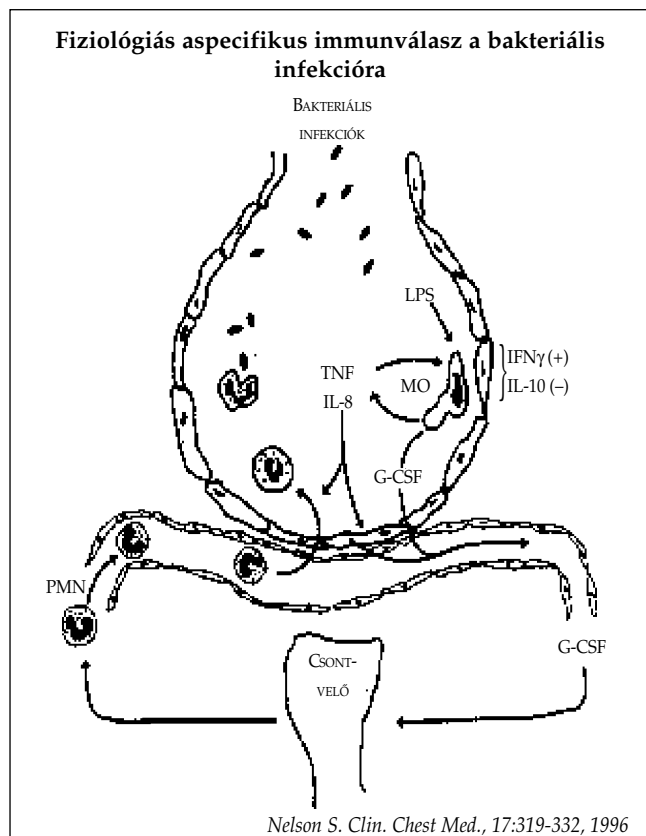
3. ábra:

Az intenzív terápiát igénylő betegek esetében gyakran nem dönthető el, hogy a szep-tikus sokk klinikai képe mögött egyáltalán infek-tív ágens áll-e. Amennyiben a szep-tikus shock háttérében infek-tív tényező áll, a kó-rokozó identifikálása, az adekvát antibiotikus terápia mellett kulcskérdés annak felismerése, hogy a beteg immunrendszere az infekcióra reagálni képes vagy a "CARS" stádiumban van. Amennyiben a beteg a kiváltó kó-rokozóra rövidebb proinflammatorikus szak után anergiával reagál, annak ellenére, hogy a kó-rokozó még



4. ábra: Véleményünk szerint Apoptózis és Organ diszfunkció esetén MARS „dominancia” áll fenn (a szerkesztők).

nem eliminálódott, a perzisztáló szepszis valamint a progrediáló többszervi elégtelenség kialakulásának veszélye rendkívül nagy (5. ábra).



5. ábra

Kérdésfelvetés

Az aspecifikus védelmi rendszer első vonalában a granulocyták és a monocyták állnak. Ennek megfelelően vizsgálatunk során 250 operáción, illetve traumán átesett, intenzív terápiát igénylő beteg granulocyta és monocyta funkcióját vizsgáltuk az intenzív osztályon való tartózkodás alatt. A tanulmány célja annak vizsgálata volt, hogy tisztázzuk, a vizsgált betegeknek van-e, és ha van, mennyi ideig tartó effektív immunvédelme.

Methodika

A granulocyták funkcióképességét “flowcytometria” segítségével monitoroztuk az I típusú Fc receptor (Fc γ RI; CD64) sejtfelszíni expressziója, E.coli fagocitózis valamint az E.coli által indukált szabadgyökképzés alapján.

A monocyták endotoxin, Gram^o baktérium reaktivitását ex-vivo teszrendszer segítségével vizsgáltuk (3). A vizsgálat során a beteg véreből nyert minta endotoxinnal együtt kerül 24 órán keresztül inkubációra. Ezt követően a legfontosabb proinflammatorikus faktor a TNF- α valamint a granulocyta kolónia stimuláló faktor (G-CSF) szintje került meghatározásra. Fiziológiásan a bakteriális invázió G-CSF képzést indukál (5). A G-CSF az őssejtek fokozott proliferációját, a granulocyták érési folyamatát serkenti, valamint azok funkcióját javítja (8,9).

Eredmények

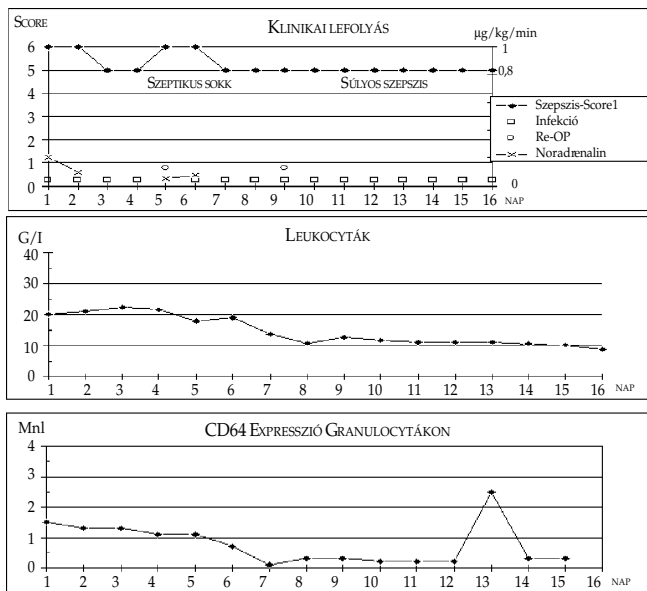
Leukocyta szám, G-CSF szérum koncentráció, CD64 granulocyta felületi expresszió és endotoxin indukálta monocyta G-CSF és TNF- α produkció ex-vivo teszrendszerben vizsgálva

A granulocyták valamint a monocyták reakciókészsége septicus sokk előtt, alatt és után, két beteg példáján kerül bemutatásra (6., 7., 8., 9. ábra).

Az egyik, elfertőződött csípőprotézis miatt intenzív kezelést igénylő hölgy beteg granulocytái megfelelő immunválaszt adtak. A septicus sokk ideje alatt a fehérvérsejtszám, a CD64 felületi marker szám emelkedett volt, és a septicus sokk megszűntével mindkét paraméter normalizálódott. A beteg intenzív osztályos ápolása teljes ideje alatt pozitív G-CSF provokációs teszt volt észlelhető az ex-vivo teszrendszer segítségével. Az ex-vivo teszrendszerrel vizsgált TNF- α produkció stimulálhatósága a septicus sokk időszaka alatt megszűnt, és csak annak szanálását követően állt helyre (6., 7. ábra).

Egy másik, szintén elgennyedt csípőprotézise miatt intenzív ápolásra kerülő beteg granulocyta és monocyta funkciója kerül demonstrációra a második példa keretében. A beteg 55 napos ápolást követően elhalálozott. A beteg szervezete a kezdeti stádiumban a septicus sokk fellépésére a G-CSF szérumkoncentráció, a fehérvérsejtszám valamint a CD64 felületi marker emel-

G-CSF szérumszintek és CD64 expresszió (felülfertőzött csípőprotézis talaján kialakult szepszis)

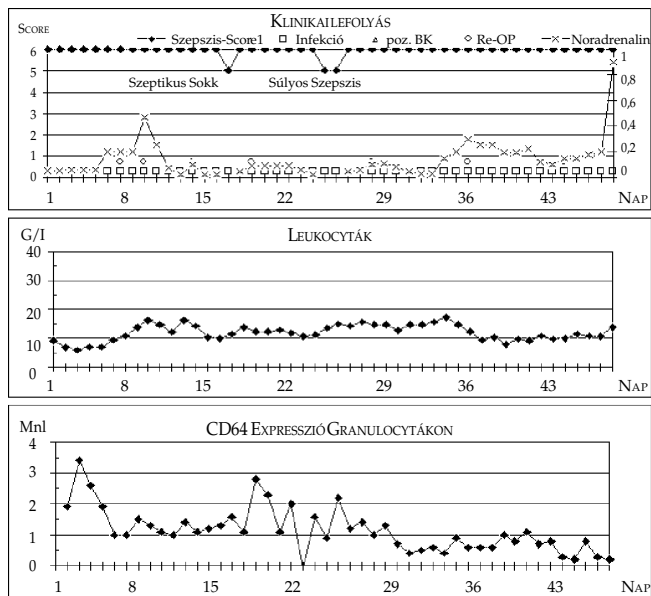


6. ábra

kedésével reagált, azonban a reakció nem volt tartós. A beteg intenzív osztályos tartózkodása alatt az ex-vivo tesztrendszerben mindvégig észlelhető volt az endotoxin provokációra fellépő G-CSF termelés, azonban a TNF- α csak rövid ideig volt megfigyelhető (8., 9. ábra).

A granulocyták szeptikus sokk során kialakuló csökkent aktivációja nagyobb betegcsoporton is megfigyelhető. 192 monitorizált betegből 22 beteg volt 3 napnál hosszabb ideig szeptikus sokkban. A 10 túlélő és a 20 elhalálozott beteg többségében a CD64 felületi marker expressziója alapján meghatározott granulocyta funk-

G-CSF szérumszintek és a granulocyta CD64 expresszió (felülfertőzött csípőprotézis talaján kialakult szepszis)



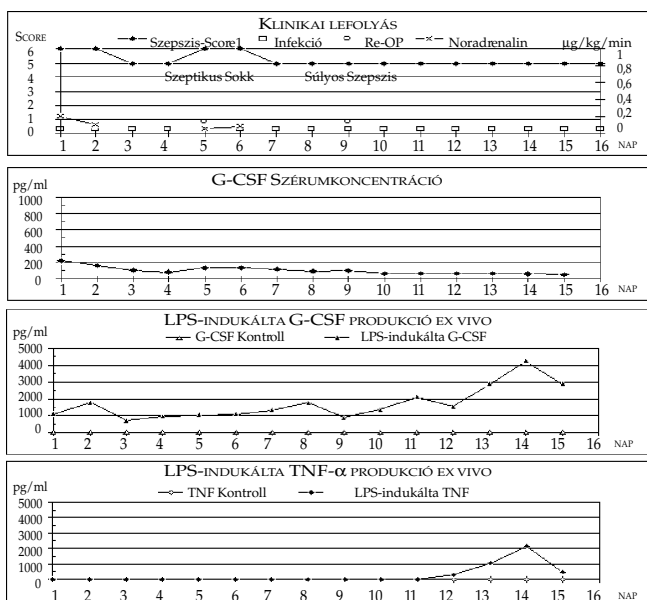
8. ábra

ció csak rövidebb ideig, 3 napig aktiválódott. A szeptikus shockban elhunytak hiányzó, illetve túl rövid granulocyta aktivációja a kiváltó mikroorganizmusok csökkent eltávolításához vezet, hozzájárulva a perzisztáló szeptikus sokk kialakulásához (10. ábra).

E.coli fagocitózis

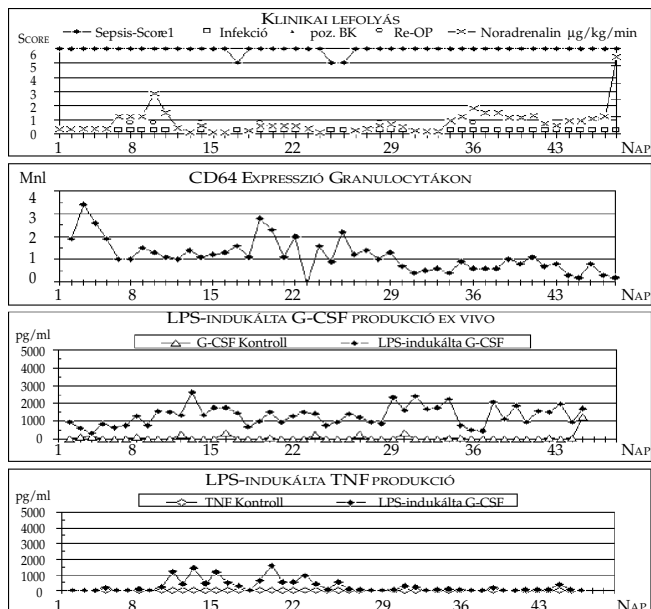
Vizsgálatunk során 18 intenzív osztályon ápolott szeptikus sokkban szenvedő beteg monocyta E.coli fagocitózis vizsgálatát végeztük el "flowcytometria"

LPS-indukálta ex vivo citokinprodukción (felülfertőzött csípőprotézis talaján kialakult szepszis)



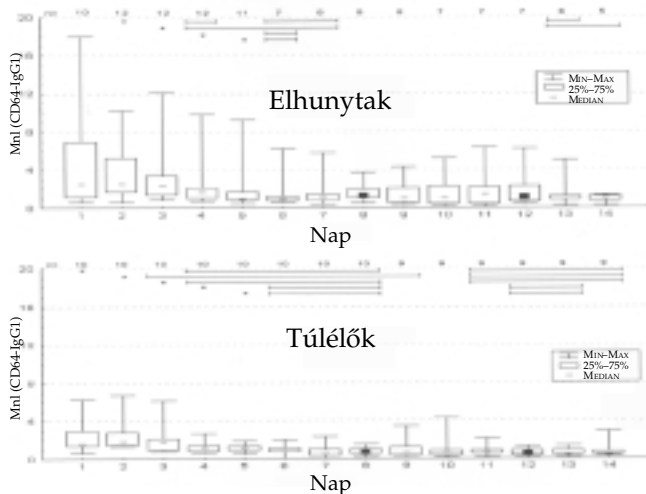
7. ábra

LPS-indukálta ex vivo citokinprodukción (felülfertőzött csípőprotézis talaján kialakult szepszis)



9. ábra

CD64 expresszió granulocytaon szeptikus sokkos intenzív terápiás ellátást igénylő betegeknél



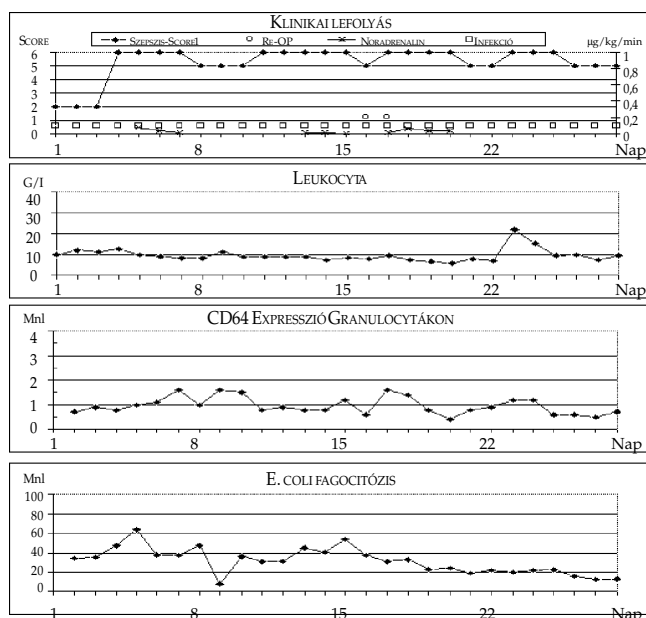
10. ábra

segítségével (11. ábra). A 8 túlélő közül 6-ban magas fagocitózis aktivitás volt mérhető (12. ábra). A 10 elhalálozott közül 5-ben ezzel szemben erősen csökkent aktivitás volt igazolható.

E.coli indukálta granulocytá oxigén szabadyökök képzés

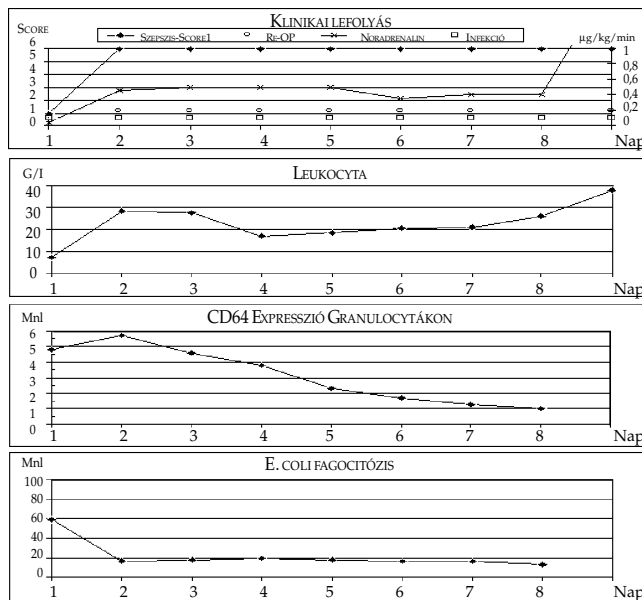
Az intenzív osztályon kezelt 14 szeptikus sokkban szenvedő beteg granulocytá szabadyökökképző aktivitása "flowcytometriás" vizsgálat segítségével került meghatározásra (13. ábra). A 7 túlélő közül 4 esetben volt igazolható magas szabadyökökképző aktivitás (14. ábra). A 7 elhalálozott közül ezzel szemben 5-ben erősen csökkent szabadyökökképző aktivitás volt mérhető.

CD64 expresszió és fagocitózis szeptikus sokkban, nekrotizáló pancreatitisben szenvedő beteg



11. ábra

CD64 expresszió és fagocitózis szeptikus sokkban, szenvedő páciens pleurális empyemával



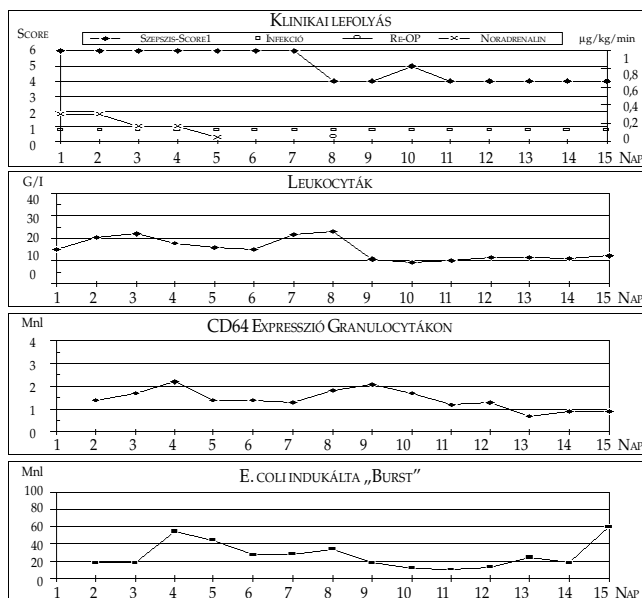
12. ábra

A szeptikus sokk alatt mért granulocytá és monocytá funkció értékek összefoglalása (15. ábra)

Az intenzív terápiát igénylő szeptikus sokkban szenvedő betegeket vizsgálva "flowcytometria" alapján a CD64 felületi marker expressziót, E.coli fagocitózis képességet és az E.coli által indukált szabadyökök képzést vizsgáltuk.

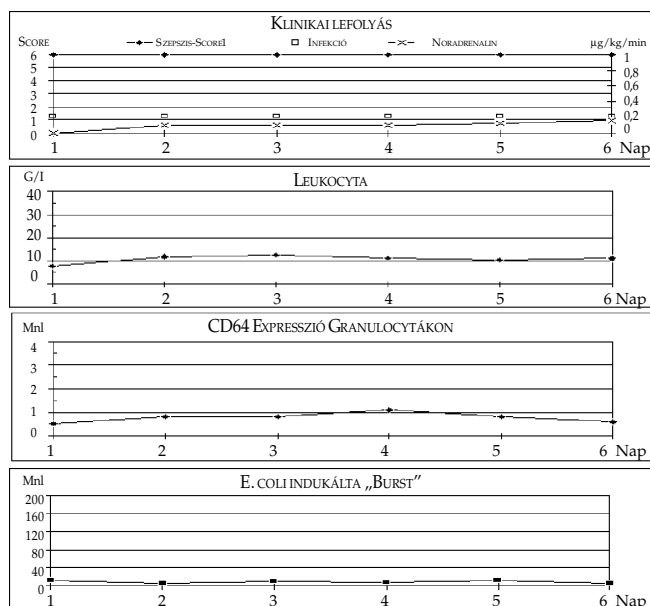
A mért értékek szerint magas, normális és alacsony granulocytá funkció is előfordult.

CD64 expresszió oxidatív „Burst” vékonybél perforáció talaján kialakult peritonitis, szeptikus sokk



13. ábra

**CD64 expresszió és oxidatív „Burst”
ulcusperforációt követő gyomorperforáció mellett**



14. ábra

Az ex-vivo tesztrendszer segítségével mért monocyta funkciós teszt szerint a monocyták endotoxin indukálta TNF- α produkciója erősen csökkenhet, míg a G-CSF produkció az esetek többségében megtartott. A CD64 felületi marker aktivitás alapján mért granulocyta funkció mind a túlélők, mind az elhunytak esetében leggyakrabban csak átmeneti aktiválódást mutatott.

**A septicus sokk során mért granulocyta-mono-
cyta funkció értékeiből levont következtetés (16. ábra)**

A granulocyta és monocyta funkciók septicus sokkban szenvedő betegeken

Granulocyta funkció

- ↕ A CD 64 I. típusú receptorok expressziója granulocytán
- ↕ Fagocitózis
- ↕ Szabadgyök produkció

Monocyta funkció

Endotoxin indukálta citokin produkció

- ↕ G-CSF
- ↓ TNF- α

15. ábra

**A septicus sokk alatt észlelt granulocyta és
monocyta funkciók**

- Granulocyta funkció ↕
- Monocyta funkció ↕
- Túlélők = elhunytak
- Immunmodulációs terápia vezetéséhez immun monitorozás is szükséges

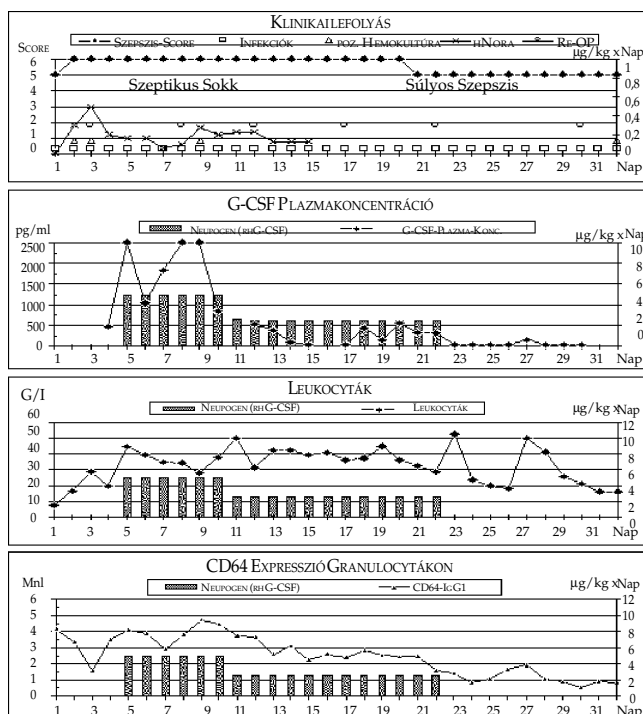
16. ábra

A granulocyta valamint a monocyta funkció a septicus sokk során a túlélők, és az elhunytak között is lehet emelkedett, normális szinten lévő, illetve csökkent. Ebből következően e betegcsoportban az immunmodulációs terápia bevezetése előtt mindenképpen meg kell határozni a beteg immunstátuszát.

Terápiás lehetőségek (17., 18. ábra)

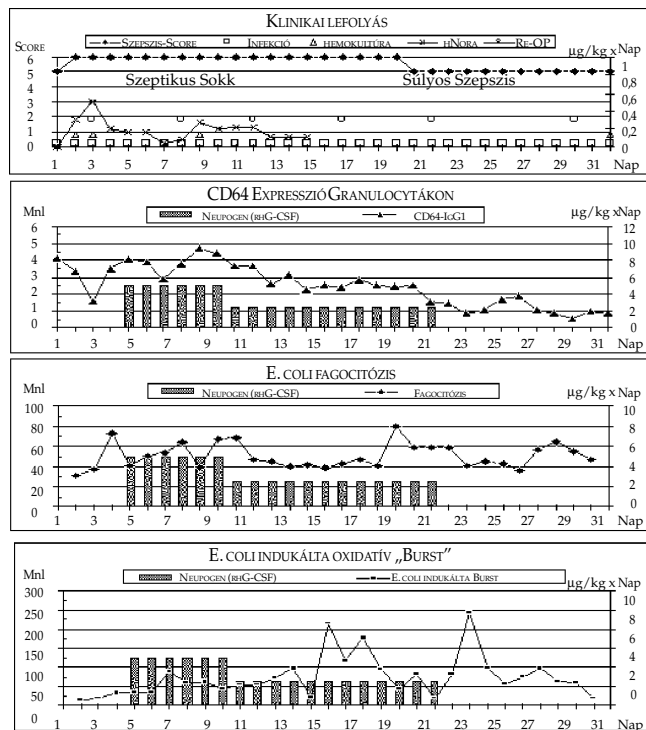
A septicus sokk keretében kialakuló igazolt csökkent immunvédekezés G-CSF adagolásával helyre álltható. Egy staphylococcus sepszisben szenvedő nyolcéves beteg csökkent granulocyta funkcióját korrigálni lehetett humán rekombináns G-CSF (rhG-CSF) adagolásával. A beteg a septicus sokkot túlélte. RhG-CSF adagolása mellett a fehérvérsejt szám emelkedés, a CD64 felületi marker expressziójának fokozódása, a fagocitózis és a szabadgyökképzés fokozódása, tartósan fenntartható (19. ábra).

**G-CSF plazmakoncentrációja és a CD64 expresszió
pyoarthrosban szenvedő beteg rhG-CSF terápiaja alatt**



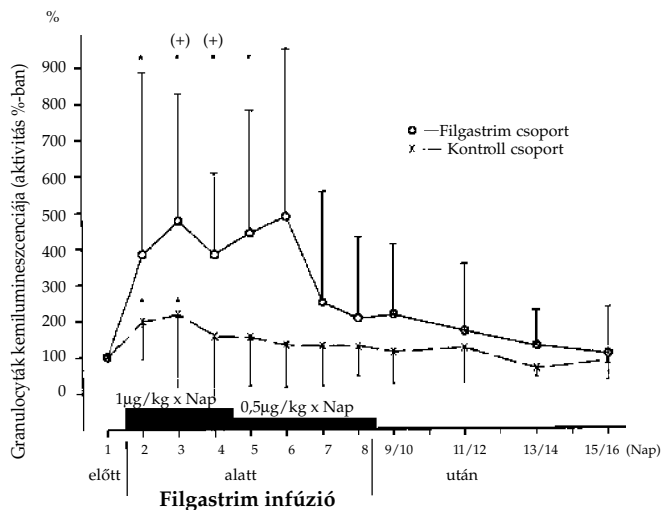
17. ábra

**CD64 expresszió és granulocytafunkció
pyoarthrosban szenvedő beteg
rhG-CSF terápiája alatt**



18. ábra

**A neutrofil granulocyták oxigén szabadgyök
képzésének összehasonlítása a „Filgastrim-csoport”
(rhG-CSF) és a kontroll csoport között**



átlag±SD. Filgastrim csoportok = 10; Kontroll csoportok = 10;
*P<0.05 Első nappal összehasonlítva; (+) P<0.05 csoportok között.
Weiß, M. J. Crit. Care, 10:21-26, 1995

19. ábra

Intenzív osztályos ápolást igénylő, magas szepszis rizikójú betegek körében, 20 fős vizsgálat során igazolták, hogy rhG-CSF adagolásával a granulocyták aktivitás csökkenése megelőzhető, és a fehérvérsejtszám emelkedése valamint a szabadgyökképzés fokozható (7).

Végkövetkeztetések (20. ábra)

A közeljövőben a septicus betegek terápiája során a kiváltó mikroorganizmus és annak antibiotikus érzékenységének meghatározása mellett, elengedhetetlen lesz az immunstátusz adekvát megítélése is. Ez annál is fontosabb miután manapság már rendelkezésre állnak olyan immunmoduláns gyógyszerek (rhG-CSF), melyek segítségével a betegek zavart immunműködése helyreállítható, restaurálva ezzel a normális immunvédekezést.

Az rhG-CSF terápia lehetőségei intenzív terápia ellátást igénylő betegek esetében

- **Profilaxis:** magas szepszis rizikó esetén
- **Terápia:** perzisztáló infekció, súlyos szepszis, alacsony G-CSF szérumszint esetén
 - A granulocyták számának emelése
 - A CD64 granulocytá felszíni expressziójának fokozása
 - Fagocitózis fokozása
 - Oxigén szabadgyök képzés
 - In vivo hiányzó monocytá provokálhatóság

20. ábra

Irodalomjegyzék:

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med., 20, 864-874, 1992
2. Bone R.: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med., 24, 1125-1128, 1996
3. Hartung T., Docke W.D., Gantner F., Krieger G., Sauer A., Stevens P., Volk H.D., Wendel A.: Effect of granulocyte colony-stimulating factor treatment on ex vivo blood cytokine response in human volunteers. Blood, 85, 2482-2489, 1995
4. Martin M.A., Pfaller M.A., Wenzel R.P.: Coagulase-negativ staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. Ann. Intern. Med., 110, 9-16, 1989
5. Omori F., Okamura S., Shimoda K., Otsuka T., Harada M., Niho Y.: Levels of human serum granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor under pathological conditions. Biotherapy, 4, 147-153, 1992
6. Vincent J.L., Chamblou R.: Sepsis trials. Curr. Opin. Anaesthesiol., 9, 146-156, 1996
7. Weiss M., Gross-Weege S., Schneider M., Neidhardt H., Liebert S., Mirow N., Wernet P.: Enhancement of neutrophil function by in vivo treatment for prophylaxis of sepsis in surgical intensive care patients. J. Crit. Care., 10, 21-26, 1995
8. Weiss M., Moldawer L.L., Schneider E.M.: Granulocyte colony-stimulating factor to prevent the progression of systemic non-responsiveness in SIRS and sepsis. Blood, 93, 425-439, 1999
9. Weiss M., Schneider E.M.: Rekombinanter, humaner Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor (rhG-CSF) zur Therapie von Patienten mit SIRS oder Sepsis mit transienter bzw. persistierender Immundysfunktion (MARS, CARS). Intensivmed. Notfallmed., 35, 22-33, 1998

Plazmaferézis az intenzív osztályon

Dr.Iványi Zsolt, Prof.Pénzes István

Semmelweis Egyetem Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Klinika, Budapest

A ferezis olyan eljárás, melynek során speciális eszköz segítségével meghatározott vérösszetevő (plazma/sejt) kerül a vérből eltávolításra, majd a visszamaradt véralakító a donor szervezetébe jut vissza (4).

Abel és tsai. 1914-ben állatkísérletek során fejlesztették ki az első centrifugális elven működő plazmaszeparációs eljárást. 1950-es években jelent meg a Cohn frakcionátor mely leukocytá aferezisre is alkalmas volt, azonban klinikai felhasználásra sosem került.

1963-ban Emil J. Freireich és George Judson (IBM) fejlesztették ki a leukocytá gyűjtésére, szeptikus neutropeniás betegek gyógyítására, az első klinikumban is használatos feretizáló eljárást (8).

Az első gép hamar módosításra került és lehetővé vált a véralakító szelektív gyűjtése. Innen már csak kis lépés volt a ferezis folyamatának automatizálásáig. (Allen Latham, Haemonetics Co.). A nagypermeabilitású membránok 1979-es megjelenésével lehetővé vált a spontán membrán-plazmaszeparáció (immunbetegségek, paraproteinaemiák). Megjelentek a szelektív technikák is (kaszád filtráció, kryoprecipitáció, adszorpciós technikák, stb.)(9). Az elvégzett ferezisek száma az elmúlt években lényegesen nőtt: míg 1981-ben a „Canadian Aferesis Group” 3189 plazmacserét (Plasma Exchange (PE)) regisztrált 1995-ben több mint kétszer annyi, 7430 PE került kivitelezésre.

A ferezissel kezelt betegségek száma az 1981-ben észlelt 70-ről 1991-re 33-ra csökkent, jelezve a mindinkább körvonalazódó indikációs területet. Egy amerikai biztosítótársaság 1995-ben megjelent interneten is hozzáférhető ajánlása (4) szerint a plazmaferézis mindössze 13 betegségcsoportban ajánlott (finanszírozott). Ez a szám egy 1998-ban publikált közleményben 5-re csökken (2). A PE-vel kezelhető betegségek jellege (rapid, életet veszélyeztető, ritka betegségek) miatt kettős vak, multicentrikus, kontrollált, prospektív vizsgálat gyakorlatilag nem áll rendelkezésre és előreláthatólag nem is lesz ilyen. Jóllehet az indikációs kör mindinkább körvonalazódik, a technika kivitelezését (gyakoriság, időtartam) illetően továbbra sincs minden tekintetben konszenzus. Magyarországon az OEP az „Aferezis Bizottság” által kidolgozott indikációs lista alapján fogadja el és finanszírozza a plazmaferézis indikációját / elvégzését. A plazmaferézist az eltávolított plazma volumenétől függően nevezzük plazmacserének (teljes plazma térfogat = 40 ml/ttkg) vagy plazmaferézisnek. A plazmaferézis lényege, hogy a beteg vérének szeparációs

technika segítségével sejtes alkotóira és plazmára bontják. A plazmafrakciót a benne oldott patogén molekulákkal együtt eltávolítják és albuminnal vagy FFP-vel helyettesítik, avagy további tisztítási folyamatot követően reinfundálják. Minthogy a plazmafrakcióval eltávolított fehérjéknek mindössze egy százaléka patológiás (1. táblázat), a figyelem mindinkább a zárt „closed loop” plazmaferézis felé fordul, ahol a patogén molekulák szelektív eltávolítását követően a plazmavolumen reinfundálásra kerül. Az elképzelés nem új, Terman már 1978-ban leírta, és a 90-es években ugrásszerűen nőtt az immunadszorpciós technikák száma (9).

70 kg-os ember esetén (Htk 40%), 40 ml/ttkg csere-térfogat mellett eltávolított fehérjefrakciók

Albumin	110 g
Globulin+ egyéb	40 g
Patogén anyagok	2 g

1. táblázat

A primer szeparációs technikák lehetnek:

1. centrifugális szeparátor-tartály technika
folyamatos: centrifuga
2. membrán szeparátor

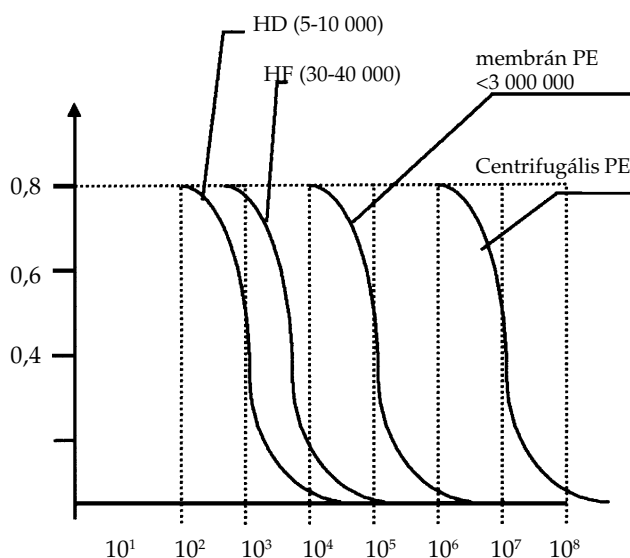
A membrán szeparátor előnyei, hogy kisebb plazma volumen szükséges (150 ml vs. 300 ml), olcsóbb, kisebb, halkabb és sejtmentes plazmát biztosít, thrombocytá szám csökkenés nélkül.

Hátránya a 3.000.000 dalton molekula-permeabilitási felső határ.

A bevezetőben említett betegségekben a plazmaferézis előnye a többi vértisztító eljárásához képest az, hogy segítségével szinte tetszőleges méretű patogén molekula eltávolítható. A potenciálisan patológiás molekulák mérete jórészt igen nagy, (2. táblázat), egyéb technikákkal eltávolításuk nem lehetséges.

További probléma, hogy a patogén anyagok, melyek önmagukban dializálhatóak vagy filtrálhatóak lennének, gyakran komplexet képeznek önmagukkal, szolubilis receptoraikkal, proteinekkal, és ennek következményeként az egyébként dialízissel (HD) vagy filtrációval (HF) eltávolítható anyagok csak ferezissel válnak eltávolíthatóakká. Az intenzív osztályon használatos vértisztító eljárások molekulatömeg szerinti eliminációs képességét foglalja össze az 1. ábra.

Az egyes vértisztító eljárások és különböző molekulasúlyú anyagok



1. ábra

A plazmaferézis előnye a többi technikával szemben, hogy a fehérjékhez kötött molekulákat is képes eltávolítani, így a plazma clearance gyakorlatilag meg egyezik a feretizált plazmamennyiséggel nagy protein kötődésű molekulák esetén is.

Az adott anyag plazmakoncentrációja elméletileg a $C/C_0 = e^{-N}$ képlet segítségével számolható, ahol N a lecserélt plazma térfogat (normálisan 40 ml/ttkg) szám, C az adott molekula koncentrációja a plazmacserét követően, C_0 pedig az adott anyag ferezist megelőző koncentrációja. E szerint $C = C_0 \cdot e^{-N}$ melynek N szerinti deriváltjának

Az egyes molekulák molekulatömege

Név	Molekulatömeg
IgG	150 000
IgM	950 000
b-lipoprotein	2 500 000
Endotoxin	100 000
Lipid A	2 000
TNF	17 000
TNF-Sr	75 000
Il-10	35-40 000
Il-1	17 000
Il-2-R	55-75000
Il-6-R	23-30000
Aktív komplement	600-1000

A fentiekben felsoroltak magas hányada rögtön más nagyobb molekulával (α_2 -makroglobulin), vagy kisebb (szolubilis receptor, polimer, stb.) molekulával kapcsolódik, így még akkor sem lehet dialízissel/filtrációval eltávolítani, ha egyébként az adott anyag méreténél fogva dializálható /filtrálható lenne.

2. táblázat

abszolút értéke $N=1,5$ fölött gyorsan csökken, az effektivitás romlását jelezve. Ennek megfelelően a racionális feretizált térfogat 1-1,5 plazmatérfogat között van. A kiváló clearance ellenére a ferezis befejezését követően a szövetekhez kötött és a vérpályán kívül elhelyezkedő antitestek és komplementek hamar (6-7 óra alatt) bediffundálnak a vérplazmába, „korai rebound” jelenséget okozva (8). További lehetőségként merül fel az immunglobulinok eltávolításának következtében kialakuló B-lymphocytá stimuláció, mely 7-14 napon belül az eltávolított immunglobulint pótolja, sőt kompenzatórikus túlermelés is kialakulhat (késői rebound). Annak ellenére, hogy az utóbbi elmélet tudományos alapjai elmentmondásosak (5,8,10), mégis ez alapján javasolt a ferezist követő immunszuppresszív kezelés.

Az egyszerű plazma-szeparációs technika kiegészítésére egész sor új metodika került az idők során kifejlesztésre. A kiegészítő technikák célja a plazmaferézis szelektivitásának fokozása.

A hagyományos plazmaferézis során eltávolított proteinek mindössze 1-2%-a patogén molekula, az eltávolított fehérjék kb. 98%-a fölöslegesen kerül eltávolításra. A szelektív vértisztító eljárások ezt próbálják kiküszöbölni. Ezek az eljárások éppen szelektivitásuk miatt azzal a veszéllyel járnak, különösen azon betegségekben ahol a patofiziológiai folyamat nem tisztázott, hogy a járulékos patogén tényezők nem kerülnek eltávolításra, s a „túlszelektivitás” veszélye áll fenn (pl. szepszis, GBS, MAHA, etc.). A szelektív technikák osztályozása a szelektív tényezők szerint történik (10).

- Aspecifikus adszorpció:** szelektív tényező a molekula töltése. Az aspecifikus adszorpció céljára használt anyagok és ligandjaik összefoglalását a 3. táblázat mutatja. A módszer lényege, hogy az eltávolítani kívánt anyagot inert mátrixhoz kapcsolt, töltéssel rendelkező molekula köti meg szelektíven, de nem specifikusan.
- Immunadszorpció:** szűrő tényező a biológiai aktivitás. A technika lényege, hogy az inert mátrixhoz antitestek kapcsolódnak, melyek specifikusan kötik ligandjaikat. Ennek megfelelően egyes molekulák szelektíven eltávolíthatóak.
- Kaszád filtráció:** szűrő tényező a molekula mérete. Lényege, hogy a primer plazmaszeparációt követően a plazmát mikrofilteren keresztül ismételtelen megszűrjük, a mikrofilter membránja az albuminnál nagyobb molekulákat szűri csak ki, így fennáll a veszély, hogy a kisebb molekulatömegű mediátorok nem kerülnek eltávolításra. Az IgM eltávolítására viszont kiválóan alkalmas.
- Nonspecifikus precipitáció:** szűrő tényező a fizikokémiai tulajdonság (precipitálhatóság), lényege, hogy a plazmában oldott anyagokat kémiai vagy fizikai úton precipitálják, majd a képződött precipitátumot mikrofilter segítségével eliminálják. A két leggyakrabban alkalmazott precipitáló tényező a hűtés (kryoprecipitáció) ill. a Heparin (LDL).

Adszorpció hemoperfúzió anyagai	
Dextrán-szulfát és DNS kötő oszlop	LDL, ATIII, C3a, Antifoszfolipid, antitest DNS antitest, stb.
Rizikó: Komplement aktiváció	
IMPH-350/IMTR 350 (polivinyl alk.+ +fenylalanin, tryptofán)	antiDNS EA, Immunkomplex, Fibrinogén antifoszfolipid EA., Reumafaktor
Rizikó: oszlop-kapacitás 2,5 l (hamar kimerül)	
Protein A: Staphylococcus aureus fal pr.	IgG _{1,2,4'} , IgM (IgG ₃ csak kis mennyiségben)
Rizikó: Ig hiány, fogékonyság fertőzésre	

3. táblázat

Indikációk és eredmények

Mint az a bevezetőben is említésre került, az elmúlt 30 év alatt a plazmaferézis illetve a plazmacsere indikációs köre mindinkább kikristályosodik. Az elfogadott indikációs körben a plazmacsere klinikai effektusa nem kétséges.

A „PE” effektivitását a 4. táblázat mutatja. A biztosan elfogadott indikációk mellett (5. táblázat) azonban számos olyan indikációs terület létezik, melyben a plazmaferézis kis betegcsoporton történt vizsgálat alapján hatékonyan ígérkezik, ugyanakkor nagy beteganyaggon végzett prospektív randomizált, kontrollált vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A jelenleg legtöbb vitatott betegség, az egyik legnagyobb beteglétszámot magába foglaló csoport a szepikus betegek csoportja. A plazmaferézis és plazmacsere, a klinikai tapasztalat hiányában, és nem utolsósorban ára miatt csak elkeseredett helyzetben, gyakran csak „ultimum refugium”ként kerül alkalmazásra, ezért kontrollált vizsgálatok etikai megfontolásból szinte kivitelezhetetlenek.

Így a tiszta indikációs kör várhatóan csak lassan fog bővülni annak ellenére, hogy kis beteganyaggon végzett megfigyelések nem egy esetben támasztották alá a PE effektivitását különböző betegségekben.

Plazmaferézis effektivitása egyes betegségekben	
Betegség	effektivitás
GBS	A respirátor kezelés rizikója 1/2-re csökken, késői progrediáló eseteket is meggyógyíthat
TTP	Mortalitás 80%-ról 10%
Goodpasture sz.	Mortalitás 80%-ról 13%
Myasthenia G.	napokon belül pár hetes teljes tünetmentesség
Szepszis	Ellentmondásos adatok (Mortalitás 87%-ról 36%)

4. táblázat

A plazmaferézis elfogadott indikációi	
1995-ben interneten amerikai egészségbiztosító által közzétett anyag:	
1.	Myasthenia Gravis
2.	Hyperviscositas szindróma
3.	Thrombotikus Thrombocytopeniás Purpura
4.	Életveszélyes rheumatoid arthritis
5.	Goodpasture szindróma
6.	Antibázalmembrán antitest mediálta glomerulonephritis
7.	Kezelésre nem reagáló életveszélyes polyneuropathia
8.	Kezelésre nem reagáló scleroderma
9.	Kezelésre nem reagáló polymyositis
10.	Guillain-Barré-Strohl szindróma
11.	Szisztémás Lupus Erythematosus
1998-ban a Kidney Internationalben megjelent indikációk	
Hematológiai:	TTP / HUS/HELLP Goodpasture szindróma
Neuromuszkuláris:	Guillain-Barré-Strohl szindróma Myasthenia gravis
Potenciális:	Szepszis

5. táblázat

- Mikroangiopathiás hemolitikus betegségekben (MAHA) TTP, HELLP, HUS a plazmaferézis effektivitása egyértelműen igazolt. (2,10,11).** E betegségek jellemzője az endothel funkciózavara miatt kialakuló disszeminált thrombocytá adhézió, mikrothrombusok kialakulása, intravasculáris hemolízis, szekunder vérzékenység, DIC majd MOF. Okként több tényező szerepe is felmerül: kis fehérjemolekulák, Ca²⁺ aktivált cisztin-proteáz, Willebrand-faktor multimerék, stb.... A plazmacsere elméleti alapját a Willebrand faktor multimerék csökkentése jelenti. A plazmaferézis alkalmazásával az eredeti 80%-os hat hónapos mortalitás 22%-ra volt csökkenthető. Klinikánk által jelenleg használt protokoll naponta 40 ml/ttkg plazma aferezisét jelenti a tünetek javulásáig, de minimum egy hétig. Újabb adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a gyógyulás nem definitív, a betegek 27%-ában 10 éven belül recidíva észlelhető (11).
- Guillain-Barré-Strohl szindróma (3,7,8)** mely általában banális infekciót (az esetek 30%-ában EBV, CMV), vakcinációt követő, gyorsan progrediáló akut parálízis, és amely általában caudál felől craniál fele terjed. A betegek harmadában alakul ki légzési elégtelenség. A betegséget az autonóm idegrendszer zavarai is kísérik (arrhythmia, vegetatív zavarok, RR ingadozás, etc.). E betegségben a plazmacsere effektivitásának első leírása 1978-ra nyúlik vissza. A betegség patofiziológiai alapjai mindmáig nem teljesen tisztázottak. Patológiai leletként jellemző az elszórt foltos gyulladáshoz demyelinizált góccok jelenléte a perifériás idegeken. A folyamatban mind a celluláris, mind a humorális autoimmun tényezők is részt vesznek. Az autoimmun folyamat csökken-

tésére alkalmazott plazmacsere effektivitását több nagy vizsgálat is igazolta. A respirátor dependens állapot kialakulását PE alkalmazásával közel 50%-al lehetett csökkenteni (42,6% versus 21, 4%). A terápiás rezsim 5 plazmaferézist (40 ml/ttkg) jelent 2 napos időközökben.

A betegség kezelésére alkalmazható továbbá a gaszdózisú (400 mg/ttkg) intravénás immunglobulin (IvIg) is. A két terápiás metodika eredménye közti különbség folyamatos élénk vita tárgya. Konkrét „hard” adat mind a mai napig nem áll rendelkezésre.

A plazmaferézist lehetőleg a klinikai tünetek megjelenését követő 10 napon belül meg kell kezdeni. Egyes szerzők a PE-vel egyidőben adagolt IvIg kedvező hatását találták (3,7). E megfigyelés elfogadásához további bizonyítékok szükségesek. Kedvező esetben a betegség négy héten belül regrediál. A kórlefolyás 4 fő típusa különíthető el.

- I. gyors progresszió - jó terápiás válasz
 - II. gyors progresszió - jó terápiás válasz recidívával
 - III. lassú progresszió - jó terápiás válasz de hosszabb kezelés szükséges
 - IV. gyors progresszió - rossz terápiás válasz, később ismételt PE szükséges lassú regresszióval
3. **Myasthenia gravis:** (8,10) az acetilkolin észteráz inhibitorokkal kontrollálhatatlan betegségben a két hét alatt elvégzett 5 kezelés (40 ml/ttkg) jó effektusú, azonnali tranziens javulást okoz.
 4. **A Goodpasture szindróma:** (2,10) patofiziológiai essenciája a közönséges antigének által kiváltott autoantitest képzés az alveoláris és renális bazálmembrán ellen. A szindróma mortalitása a PE kezelés bevezetése előtt 80% volt, míg az autoantitestek plazmacserével történő eltávolítását követően egyidejű szteroid-immunszuppresszív terápia mellett 13%-ra esett (10). Figyelemmel kell lenni arra, hogy relapszus akkor is előfordulhat ha a keringésben már az autoantitestek nem detektálhatóak.
 5. A PE effektivitása **hyperviscositás szindrómákban** (paraproteinaemiák) nem szorul külön magyarázatra.
 6. **Szepszis** során elméletileg a citokinek, a felszabaduló káros anyagok (MDF, endothelin, etc.) eltávolításával a plazmaferézis igen effektív. Az elméleti megfontolásokat a gyakorlat nem támasztja egyértelműen alá (1,6,12). A szeptikus sokk mortalitása PE alkalmazását követően egy 11 fős beteganyagban 87%-ról 36%-ra esett (6. táblázat)(1). Ugyanakkor egy másik vizsgálat során (12 fős beteganyag) nem sikerült terápiás effektust kimutatni a PE alkalmazását köve-

tően (6). E jelenségnek oka lehet a szepszis különböző immunfázisaiban végzett kezelés eltérő hatása a pro-, illetve antiinflammatorikus faktorokra. Abban azonban általában egyetértés van, hogy a szeptikus sokk késői szakaszában a PE lényegesen nem befolyásolja a kimentelt. (A plazmaferézissel eltávolítható mediátorok listáját a 2. táblázat foglalja össze).

A plazmaferézisnek, mint minden terápiás eljárásnak szövődményei is vannak. A szövődmények incidenciája azonban rendkívül kicsi. 10 évvel korábbi adatokat vizsgálva a súlyos szövődmények incidenciája 0,8% volt ami napjainkra 0,3%-ra csökkent. Az elmúlt 3 évben mindössze három halálesetről érkezett jelentés a „Canadian Apheresis Group” nyilvántartásába (8).

A leggyakoribb szövődmények között az FFP adagolással kapcsolatos allergiás ill. infekciós szövődmények szerepelnek (láz, hidegrázás, hemodinamikai instabilitás, stb.).

Annak ellenére, hogy a modern rendszerek már csak 2-300 ml vért tartalmaznak extrakorporálisan, a kompenzációs lehetőségeitől megfosztott, zavart hemodinamikai státuszú betegek keringése gyakran 2-300 ml intravasculáris folyadékvesztéstől is dekompenzálódik.

A többi szövődmény inkább csak esettanulmányok témája: a koagulációs paraméterek elcsúszása, diffúz trombózis, a duplalumenű centrális vénás kanül által okozott vénasérülés (akár súlyos vérzést is okozhat).

Minden betegségre egyértelműen nem bizonyított, de Sclerosis Multiplexben szenvedő betegek plazmaferézisét követően kb. 7 nappal az immunglobulinok kompenzatorikus emelkedése figyelhető meg (a ferezist követően azonnal megkezdett citotoxikus / immundepresszív terápia kivédi) mely akár az alapfolyamatra is káros hatással lehet.

Klinikánkon 1997 és 1999 június között 23 beteget részesítettünk plazmaferézis terápiában.

A betegek megoszlása a következő volt: 7 beteg szeptikus sokkban, 9 beteg MAHA-ban (2 TTP, 7 HELLP), 4 beteg Guillain-Barré szindrómában, 1 beteg Goodpasture szindrómában, 2 Myasthenia gravisban szenvedett. A 4 GBS (Guillain-Barré-Strohl szindróma)-ban szenvedő beteg közül 2, a betegsége kezdetét ill. az akkor sikertelenül alkalmazott plazmaferézist követően több mint 6 héttel került klinikánkra. Egy HELLP-ben szenvedő beteg súlyos, kamrába törő intracerebrális vérzéssel került felvételezre praktikusán az agyhalál állapotában.

Az idejében megkezdett PE terápia következtében, az 1 intracerebrális bevérzéssel felvett beteg kivételével valamennyi MAHA diagnózissal osztályunkon ápolott beteg otthonába távozott.

A négy GBS beteg közül kettő a klasszikus tünetekkel, laboreredményekkel érkezett osztályunkra.

A két naponként (öt alkalommal) végzett 40 ml/ttkg volumenű ferezis terápiára gyors javulás következett be. (I. csoport). Két betegünk azonban tetraparetikus állapotban érkezett, s korábban (több mint 6 héttel a felvételt megelőzően) sikertelen PE terápián estek át. Tekintettel arra, hogy a diagnózis egyik esetben sem volt kétséges és a betegek állapota nem

A plazmaferézis és a CAVH hatása a szeptikus sokk mortalitására	
Terápia	Mortalitás
Konvencionális kezelés	80%
Folyamatos arteriovenózus hemodialízis (CAVH)	50%
PE	36%

6. táblázat

javult „ultimum refugium” ismételt plazmaferezis „kúrát” végeztünk. A kúra 10. (5.dózis) napján mindkét betegnél szerény, de egyértelmű javulás volt megfigyelhető, ami benttartózkodásuk alatt lassan, de egyértelműen javult. A két beteg további 3, illetve 4 hónapi ápolást követően hagyta el az osztályt, az áthelyezés pillanatában mindkét beteg segítségével, de mobilis és lélegeztetőgép independens volt. Az irodalmi hivatkozásokban gyakran található utalás arra, hogy a GBS terápiájának kulcseleme a korai ferezis. Nem áll rendelkezésünkre irodalmi anyag a késői ismételt PE széria jelentős javulást hozhat.

Az osztályunkon végzett PE hatékonyságát tekintve megfelelt a nemzetközi irodalomnak. Az azonban figyelemre méltó, hogy az egyszer már PE-vel szemben terápia refrakter GBS esetekben esetleg egy késői ismételt PE széria jelentős javulást hozhat.

A myasthenia gravis terápiájában gyors javulást észleltünk. Miután a kezelt betegek nem kórházunkban kerülnek további gondozásra, az utánkövetés nehezen volt megoldható, így a recidíva rátát, illetve a remissziós időtartamot nem sikerült ellenőriznünk.

A Goodpasture szindrómában szenvedő páciens két standard kezelést követően, nagy volumenű tüdővérzés közben exitált.

A szeptikus betegek közül 5 beteg hunyt el annak ellenére, hogy a ferezis következtében a tudati és fizikális állapotuk átmenetileg egyértelműen javult.

A pancreatitisben szenvedő betegek esetében a plazmaferezis indikációját pancreatitis indukálta szepszisben két szervégtelenség megjelenése, a szepszis klasszikus kritériumai:

- FVS > 10 000 G/l,
 - maghőmérséklet > 38,5 °C,
 - a szepszis klinikai képeinek együttes megléte,
- valamint a szisztolés vérnyomás < 100 Hgmm, pulzus > 100/min, gépi lélegeztetés indikációja vagy 25/min feletti légzési frekvencia, oligoanuria, thrombocytaszám < 100 000 G/l, vagy BE < -10 közül három tényező egyidejű megjelenése képezte.

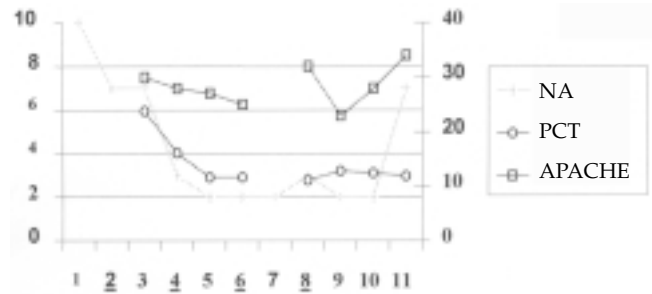
A klinikai kép objektívizálásához a beteg állapotának súlyosságát gyakorlatilag permanensen követő szérumszintet használtuk. A szepszis klinikai képeinek megfelelőnek tartottuk a fentiek szerint, ha az infekciós góc és a fenti tünetek mellett a szérumszint 2 ng/ml felett volt.

A ferezist követően többek közt a Horowitz kvóciens nőtt, a presszoramin igény és nyugtalanság csökkent. A kis esetszám mellett, figyelemre méltó következetességgel következett be ez a ferezist követő, egy-két napig tartó állapotjavulás. Egy-két nap időnyereség a gyorsan progrediáló folyamatok esetén életmentő lehet. Egy pancreatitisből kiinduló szepszisben szenvedő beteg, egyidejű hipertrigliceridaemiában is szenvedett, melynek látványos megoldása volt a PE. A második kezelésre gyakorlatilag teljes mértékben normalizálódott a vér lipid tartalma.

A plazmaferezis hatását szepszisben két beteg kórtörténetén keresztül kívánjuk bemutatni:

1. B.I. 58 éves férfibeteg (2. ábra) felvételére a progresszív betegellátás keretében került sor szeptikémia,

A plazmaferezis szepszisben B.I. 58 é.



Az aláhúzott napokon végeztünk plazmaferezist

2. ábra

szeptikus sokk, terápia rezisztens keringési elégtelenség miatt. Anamnesisében 4 nappal felvételét megelőzően icterus kialakulása miatt végzett Vater papilla excíziót és pancreas farok rezekciót végeztek, pancreatico-jejunostomia képzésével. A közvetlen posztoperatív szakban nagymennyiségű vérzés mellett keringésösszeomlás lépett fel, melyet reanimáció és reoperáció követett. A reoperáció során splenectomiát végeztek és a vérzés tamponálására kényszerültek. Megérkezése után észleltük szeptikus állapotát, tudata fluktuáló volt, keringését csak extrém dózissal (10 µg/ttkg/min Arterenol) presszoramin alkalmazásával tudtuk fenntartani, procalcitonin szintje 23,8 ng/ml volt. A beteg kezelésének 2. napján oliguriás lett. Kombinált antibiotikus terápiát kezdtünk, a beteg lélegeztetőgéppel oxigenizálható volt. Akut pancreatitis és súlyos szeptikus (lásd. fenti kritériumok) állapota miatt plazmaferezist, azotémiája miatt hemodialízist végeztünk felváltva. A beteg vitális paraméterei ezt követően lényegesen javultak, a presszoramin dózisa csökkenthető volt, a szérumszint 11,1 ng/ml-re csökkent (ennél nagyobb arányú csökkenés nem volt elérhető sugallva a kedvezőtlen kimenetelt), a metabolikus acidózis csökkent, a kontaktuskészség javult. Kezelésének 6. napján a reoperációt követően a benthagyott tamponok eltávolításra kerültek. A következményes szivárgó vérzés miatt ismételt operációra került sor. Kezelésének 8. napján ismét szivárgó vérzés lépett fel, a beteg tenziója instabillá vált, a presszoramin dózist emelni kellett és a kezelés 9. napján terápia rezisztens keringés összeomlását követően beállt a halál.

2. S.M. 38 é. hölgy beteg (3 db kép), gravis szeptikus sokk állapotában, kiterjedt purpurákkal, légzési elégtelenség jellegzetes tünetei közt került felvételre. Gépi lélegeztetést igényelt, keringése csak nagy dózissal presszoramin alkalmazásával volt tartható, procalcitonin szintje 222 ng/ml. Betegségének hátterében v.s. promielocytás leukémia állt, ezért az alapbetegség és a szeptikus állapot miatt plazmaferezist kezdtünk. Az első ferezist követően a beteg keringése a presszoramin dózisének jelentős csökkentése mellett is fenntartható volt, a procalcitonin



szint 73,6 ng/ml-re csökkent. A második ferezis után pedig a presszoraminok gyakorlatilag teljes mértékben elhagyhatóak voltak.

Összefoglalás

Összefoglalva megállapíthatjuk tehát, hogy a plazmaferézis megfelelő indikációval rendkívül hasznos terápiás eszköz a kritikus állapotú betegek kezelésében. A sajátos beteganyag miatt a PE terápiára kontrollált vizsgálatot nem lehet tervezni. Ezért fontos a klinikai tapasztalatok gyűjtése, azok megfelelő interpretációja és a megfelelő következtetések levonása.

Tapasztalataink szerint a GBS kezelése sikerrel kecsegtethet akkor is ha a betegség lassan progrediál és a konvencionális terápiával már egy sikertelen kísérlet történt. Több mint 6 héttel a betegség kezdetét követően alkalmazott PE terápiát követően hónapokig tartó lassú de egyértelmű remisszió kezdődött.

Irodalomjegyzék:

1. Barzilay E. et al: Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for multiple organ failure patients. *Crit. Care Med.* 17, 634-637, 1989
2. Berlot G. et al: Plasmapheresis in the critically ill patient. *Kidney International*, Vol.53., Suppl. 63, 178-181, 1989
3. Brill V. et al: Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre sy. *Neurology*, 46, 100-103, 1996
4. *Bulletin* No. S-11C March-13, 1995, Pheresis therapy.
5. Dau P.C.: Increased antibody production in peripheral blood mononuclear cells after plasma exchange therapy in multiple sclerosis. *Neuroimmunology*, 62, 197-200, 1995
6. Nieter B. et al: Plasma austausch bei septisch-toxischen Krankheitsbildern. *Nieren Hochdruckkrankheit*, 20, 155-159, 1991
7. Plasma exchange / Sandoglobulin Guillain-Barre's Syndrome. *Lancet*, 349, 225-230, 1997
8. Rock G., Buskard N.A.: Therapeutic plasmapheresis. *Curr. Opin. Hematol.*, 3, 504-510, 1996
9. Samtleben W. et al: Plasma therapy at Klinikum Grosshadern: a 15 year. *Artif. Org.*, 20(5), 408-13, 1996
10. Schneider K. M.: Plasmapheresis and immunoadsorption: different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Intern.*, Vol. 53., Suppl. 64, 61-65, 1998
11. Schumak Kh. et al: Late relapses in patients succesfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.*, 122, 569-572, 1995
12. Stegmayr B.G.: Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Pur.*, 14(1), 94-101, 1996



A splanchnicus perfúzió klinikai vizsgálata

Dr. Peter Kiefer

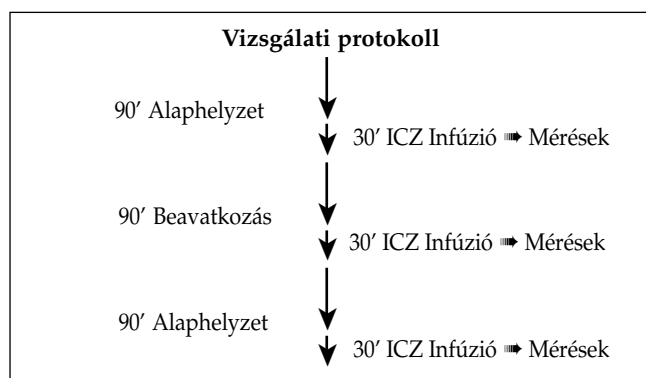
Klinikai Anaesthesiológiai Részleg, Ulmi Egyetem Anaesthesiológiai Klinika

A splanchnicus perfúzió fontos szerepet játszik a kritikus állapotú betegek patofiziológiájában. Az inadekvát splanchnicus perfúzió a sokszervi elégtelenség (multi organ failure) kialakulásához és fenntartásához vezethet. Szeptikus állapotú betegeknél a perctérfogat és ezért a splanchnicus perfúzió is emelkedett. A megemelkedett perfúzió ennek ellenére csak részlegesen tudja kielégíteni a megemelkedett metabolikus szükségletet, különösen a splanchnicus keringés területén. A splanchnicus perfúziót nemcsak az alapbetegség, hanem a terápia során a lélegeztetés, a catecholaminok adása is befolyásolja. Vizsgálatunk célja az volt, hogy a szeptikus betegek kezelése során megfigyeljük, hogy mely gyógyszer hogyan befolyásolja a vérátáramlást a splanchnicus rendszerben.

Néhány olyan vizsgálat eredményét szeretném ismertetni, mely során a hepatosplanchnicus perfúziót vizsgáltuk a lélegeztetés, catecholaminok és egy szintetikus prosztaciklin (Iliomedin, Schering, Germany) származék adása során.

A splanchnicus rendszer vérátáramlását minden vizsgálatnál steady state **indocianinzöld** módszer segítségével végeztük. A vena jugularis internán keresztül Swan-Ganz katétert helyeztünk az egyik májvénaiba. A katéteren keresztül folyamatosan indocianinzöld infundálása történt, mely csak a májon keresztül, az átáramlás mértékétől függően metabolizálódik. Az infúzió sebességéből és az arterio-hepatovenózus gradiensből kiszámítható a splanchnicus perfúzió. A gyomormucosa pCO_2 meghatározása és ebből a pCO_2 gradiens kiszámítása további adatként szolgál a splanchnicus perfúzió becsléséhez.

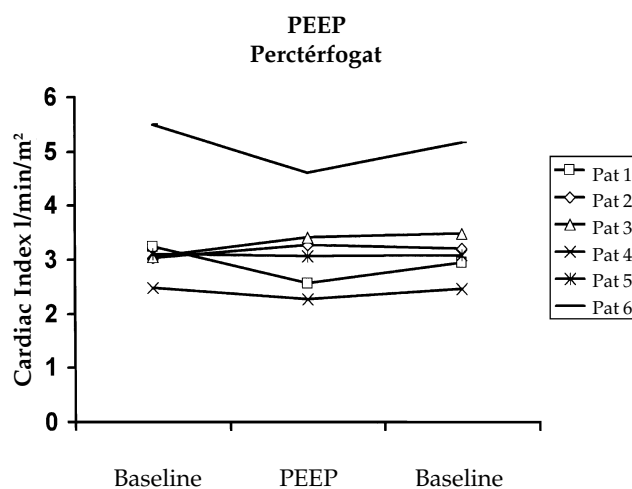
A vizsgálatokat a következő protokoll szerint végeztük (1. ábra):



1. ábra

A mérés kezdetét követő első 90 percben nem történt manipuláció. A 90. percben végeztük az 1. mérést. Ezt követően különböző jellegű beavatkozások történnek (PEEP, vazopresszorok adása, stb.), majd újabb 90 perc után következett a 2. mérés. Az ismételt alaphelyzet kialakítását követő 90. percében történt a 3. mérés. A mérési intervallumok utolsó 30 percében végeztük az **indocianinzöld** (ICZ) infundálását. 20, 25, 30 perccel az ICZ infúzióját követően vérvétel történt a hepaticus artériából és vénából. A számításokhoz a három vérminta átlagértékét használtuk fel.

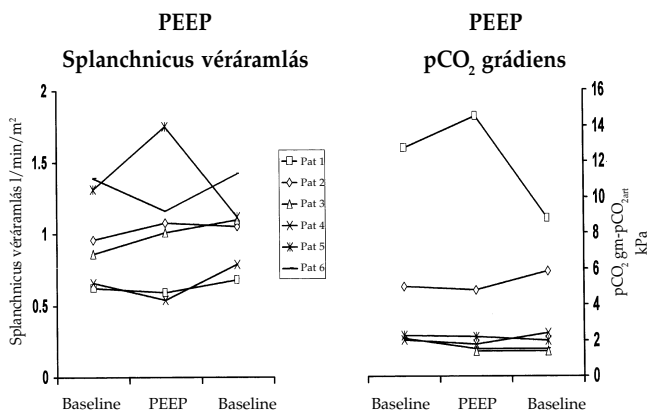
PEEP alkalmazása során a megemelkedett intrathoracalis nyomás a vénás visszaáramlást csökkenti, és ezáltal a perctérfogat is csökken. A csökkent perctérfogat a splanchnicus perfúzió csökkenését eredményezi (2. ábra).



2. ábra

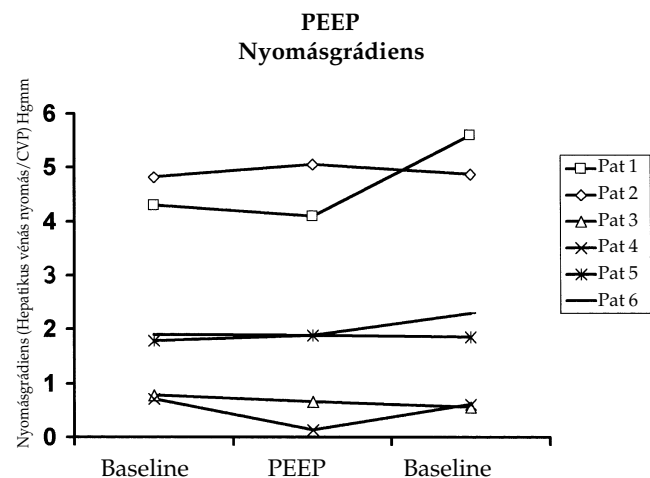
6 ARDS-ben szenvedő betegnél, akik a terápia során nem igényeltek catecholamint, vizsgáltuk a **PEEP** $5H_2Ocm$ -es emelkedésének hatását a splanchnicus keringés szempontjából. A **PEEP** értékét $10H_2Ocm$ -ről $15H_2Ocm$ -re növeltük. A mérések során a percvolumen szignifikáns változását nem észleltük. 2 betegnél enyhe percvolumen csökkenést mértünk, a többi betegnél gyakorlatilag nem volt változás (3. ábra).

A továbbiakban sem a splanchnicus vérátáramlás, sem pedig az arteria-gyomormucosa pCO_2 gradiens szignifikáns változását nem lehetett kimutatni. A betegek egy részénél a javuló splanchnicus vérátáramlást és a pCO_2 gradiens csökkenését lehetett megfigyelni. A



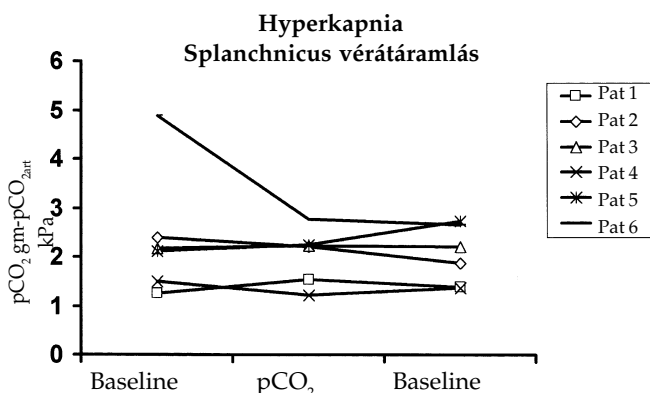
3. ábra

perctérfogat és a splanchnicus perfúzió változása, valamint a pCO₂ grádiens nem mutatnak egymással korrelációt (4.ábra).



4. ábra

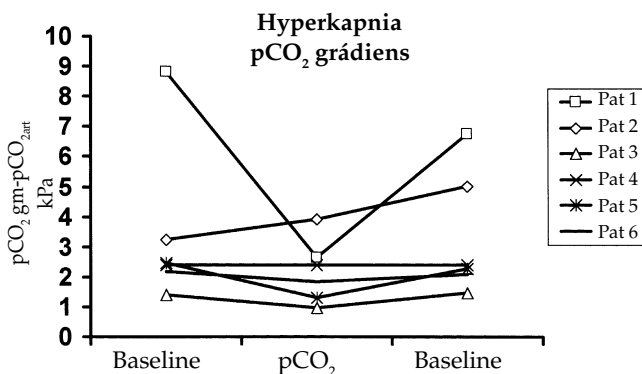
A perctérfogat és a splanchnicus perfúzió állandóságát a máj vénás nyomása és a centrális vénás nyomás közötti grádiens biztosítja, mely megfelelő töltővolumen esetén nem bír jelentőséggel. Matuschack és mtsai-nak, valamint Brieza és mtsai-nak vizsgálatai szerint a 15H₂Ocm-es PEEP alkalmazása során kialakuló splanchnicus perfúzió csökkenés volumensubsztitúció segítségével helyreállítható.



5. ábra

A **permisszív hyperkapnia** az ARDS terápiájában általánosan elfogadott kezelési irányelv. Az emelkedett pCO₂-nek hemodinamikai szempontból több hatása ismert, mint például a kivérköri vazokonstriktio vagy a cerebrális erek vazodilatációja (5.ábra).

6 ARDS-ben szenvedő betegnél vizsgáltuk a pCO₂ 15%-os emelkedése során a splanchnicus perfúziót. A kívánt **hyperkapniát** a holttér növelésével érték el, a légzési térfogat és a légzési frekvencia azonos maradt, így a splanchnicus perfúzió légzésvolumen és frekvenciafüggő változásait kiküszöböltük. A splanchnicus perfúzió területén nem észleltünk szignifikáns változást (6. ábra). A 6 beteg közül 5 betegnél a pCO₂ emelkedése során a pCO₂ grádiens csökkenését észleltük.



6. ábra

A **katecholaminoterápia** az intenzív terápia egyik sarokköve. Az általános hemodinamikai státusz stabilizálása mellett a katecholaminoknak jelentős befolyása van a regionális perfúzióra, mely a globális hemodinamikai paraméterekből nem számítható ki (7.ábra).

	Phenylephrin		
	NA	PE	NA
Szívindeks (l/min/m ²)	4,3 (4,0-7,0)	4,3 (3,9-6,2)	4,2 (3,9-6,9)
MAP (Hgmm)	72 (68-79)	72 (67-77)	73 (66-76)
Szívfrekvencia	107 (79-136)	102 (77-124)	109 (82-137)

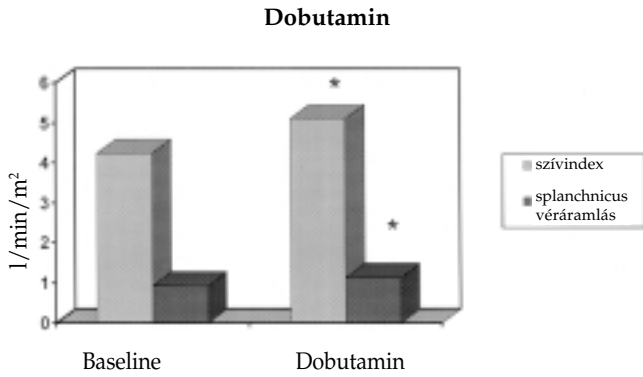
7. ábra

6 szeptikus sokkban szenvedő betegnél alkalmaztunk **noradrenalint** (α-mimetikus hatás, β-mimetikus komponenssel), illetve **phenylephrint** (tisztá α-mimetikus hatás).

A **phenylephrin** adagolása úgy történt, hogy a globális hemodinamikai paraméterek azonosak maradtak.

A splanchnicus perfúzió vizsgálata során jelentős, szignifikáns perfúzióesés volt észlelhető, mely miatt a 6 beteg vizsgálatát követően a további vizsgálatoktól eltekintettünk.

Vizsgálatainkból úgy tűnik, hogy a β-mimetikus komponens a splanchnicus perfúzió fenntartásában lényeges szerepet játszik.



8. ábra

12 szeptikus sokkban szenvedő betegnél vizsgáltuk a **dobutamin** β_1 -mimetikus hatását a splanchnicus perfúzió szempontjából. Az arteriális középnyomás fenntartását (>60Hgmm) folyamatos **noradrenalin** adagolásával biztosítottuk (8.ábra).

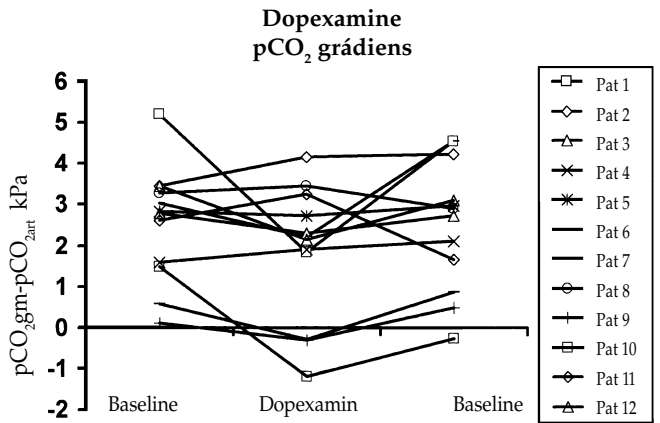
A **dobutamin** hatásra történő 20-30%-os percvolumen emelkedés a splanchnicus perfúzió szignifikáns emelkedését okozta. A pCO_2 gradiens változása nem bizonyult szignifikánsnak.

A **dopexamin** β_2 és dopaminerg D1, D2 hatással rendelkező catecholamin. Állatkísérletes modellekben, illetve humán szívsebészeti beavatkozásoknál a **dopexamin** emeli a perctérfogatot, illetve a vérátáramlás redistribúcióját okozza a splanchnicus rendszerben. A **dopexamin** a szeptikus betegek terápiája során ideális catecholaminnak tűnik.

A korábbi protokollnak megfelelően végezve a vizsgálatot, a perctérfogat emelkedését észleltük, mindenek előtt a frekvencia növekedése által (9.ábra).

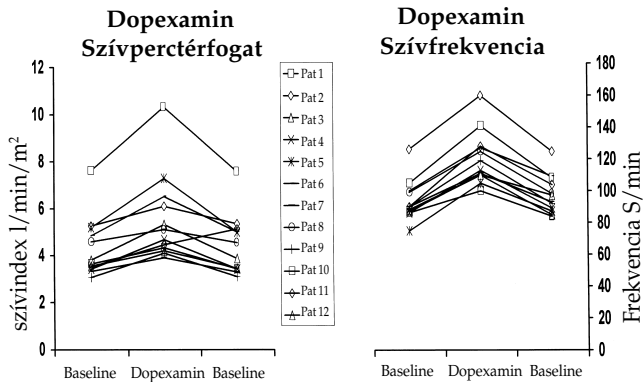
A perctérfogat emelkedése a splanchnicus perfúzió szignifikáns növekedését mutatta. Ez a növekedés nem a splanchnicus terület térfogatának redistribúcióját okozza, hanem a frakcionált vérátáramlás szignifikáns csökkenése által (10.ábra).

A pCO_2 gradiens nagy egyéni variációkat mutat szignifikancia nélkül (11. ábra).

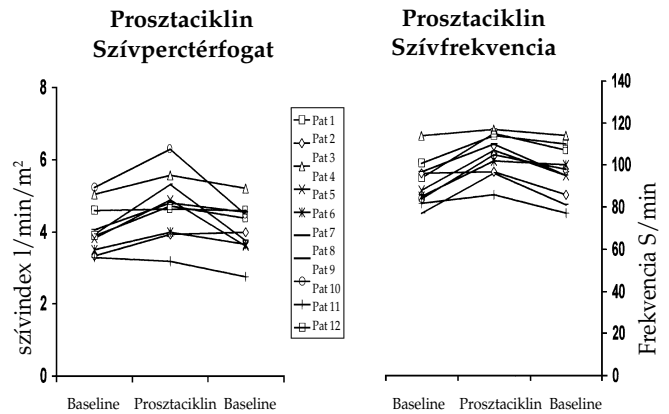


11. ábra

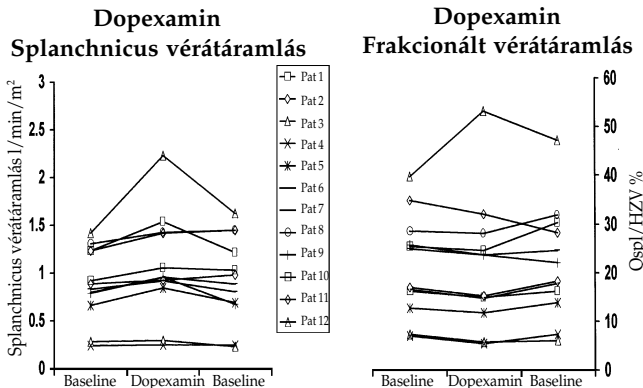
A szintetikus **prosztaciklin** egy új, nem receptorfüggő vazodilatátor. A már ismert protokoll szerint vizsgáltuk szeptikus sokkos betegeknek a **prosztaciklin** hatását a splanchnicus perfúzióra.



9. ábra



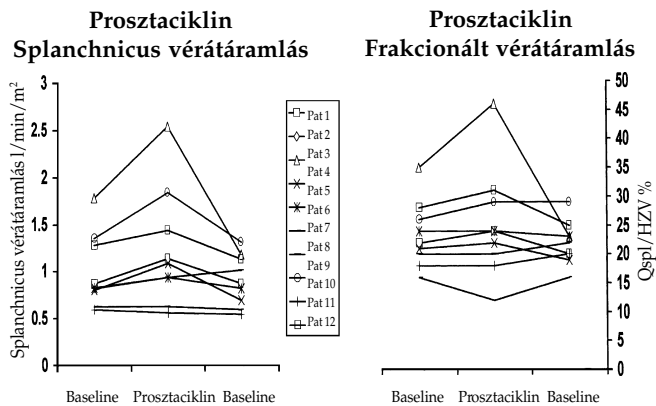
12. ábra



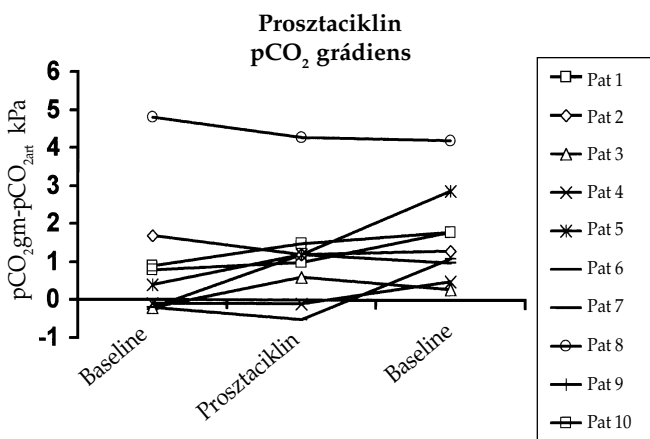
10. ábra

A **prosztaciklin** dozírozása során a perctérfogat 10-20%-os emelkedését értük el. Egy betegnél a perctérfogat kezdeti növekedését a perctérfogat csökkenése követte. A perctérfogat növekedése együtt jár a középarteriális nyomás és a frekvencia enyhe, klinikailag nem releváns csökkenésével (12.ábra).

A splanchnicus perfúzió szignifikánsan emelkedik. Másokkal ellentétben a frakcionális vérátáramlás csak egy betegnél mutatott enyhe csökkenést, míg a többi betegnél részben állandó maradt vagy jelentéktelen emelkedést mutatott (13.ábra).



13. ábra



14. ábra

A pCO₂ gradiens nem mutatott szignifikáns változást. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdeti pCO₂ gradiens 1kPa-nál nagyobb volt, a gradiens csökkenése következett be **prostaciklin** adagolását követően (14. ábra).

A fenti vizsgálatok eredménye az alábbiakban foglalható össze:

1. 15H₂Ocm-ig a **PEEP** emelése lényeges változást nem okoz a splanchnicus perfúzió változásában.
2. A **permisszív hyperkapnia** a splanchnicus perfúziót nem befolyásolja.
3. A **katecholaminterápia** során a β-mimetikus komponens lényeges szerepet játszik a splanchnicus perfúzióban
4. Jelenleg a **dobutamin** és az **arterenol** képezi a sepsis standard terápiáját
5. A **dopexamin**nak nincs preferált hatása a splanchnicus perfúzióra
6. A **prostaciklin** alternatívát jelenthet a katecholamin terápia során



Megrendelőlap (Focus Medicinae)

Alulírott postai úton megrendelem a **Focus Medicinae** című kiadvány számát, példányban 600,- Ft/pld. áron.

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni:

Dursusz Bt.
1106 Budapest, Juhász u. 47/A.
Telefon/Fax: 262-8688

Invazív gombaszepszis kezelésének nehézségei

Prof. Pénzes István*, Dr. Hermann Csaba*, Dr. Hauser Balázs*, Dr. Soltész Ibolya**

* Semmelweis Egyetem Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Klinika, Budapest

** Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest

Az utóbbi időben a gombafertőzések incidenciájának emelkedése észlelhető, melynek oka az immunkomprimált betegek növekvő száma (41). Magas a gombafertőzések kockázata az intenzív osztályos betegek körében, a hematológiai malignus illetve rákos betegek (különösen őssejttranszplantáción átesettek, illetve leukémiások) esetén az elhúzódó neutropénia, a szteroid terápia, a centrális vénás kanülök elterjedése és a széles spektrumú antibiotikus kezelés korai használata miatt (61). A leggyakoribb patogének a *Candida* és *Aspergillus* speciestek, de gyakoribbá váltak a ritkább organizmusok (Mucorales, *Fusarium* speciestek) által okozott fertőzésekről szóló beszámolók is (39,41,61).

Egyre gyakrabban találkozhatunk candidiasissal a kórházban kezelt betegeknél. A disszeminált candidiasis gyakorisága a 80-as években 11-szeresére nőtt (0,013-ról 0,15-re 1000 kórházi felvételre számolva)(32). A 80-as években az USA kórházaiban a nosocomiális patogének 6,2 %-a *Candida* volt (26). A *Candida* species a kórházi betegek hemokultúrájából leggyakrabban kitenyésztett organizmusok között az 5., az intenzív betegeknél a 4. helyen áll (26,35,50). A pozitív *Candida* eredmények ritkán laboratóriumi kontaminációk.

Egy 1997-ben megjelent tanulmányban (34), 1986-1995 közti időszak (1986-1989 és 1990-1995) nosocomiális infekcióit értékeli (tízezres nagyságrendű esetekkel).

A *respirátoron szerzett pneumonia* kórokozói között a patogén gombák gyakorisága az első időszakban 5% volt, ami a második vizsgálati periódusban 6,4%-ra emelkedett.

A centrális vénás katéterekhez társuló fertőzések közül gomba 12,3%-ban, illetve 11%-ban fordult elő.

A hólyagkatéterhez társuló húgyúti infekció kórokozói közül patogén gombát 22,1%, illetve 29,3%-ban diagnosztizáltak.

A kitenyésztett gomba leggyakrabban *Candida albicans*, illetve egyéb *Candida* species volt, de *Aspergillus* species és ritkábban előforduló gombákat is találtak.

Több, mint 150 *Candida* species ismert, de a néhány jelentős humán patogént leszámítva, más species által okozott fertőzést ritkán jelentettek (5,25). A klinikai candidiasisok jelentős részéért a *Candida albicans* felelős, de manapság egyre növekvő gyakorisággal figyelnek meg non-*albicans* *Candida* fertőzést (67,89,92). Amennyiben ez beigazolódik, aggasztóak lehetnek a non-*albicans* speciesteknél tapasztalt gyakoribb komplikációk, az antifungális rezisztencia és a nagyobb mor-

talitás (64). Az 1. táblázat a leggyakoribb *Candida* speciesteket mutatja, a fertőzésre hajlamosító tényezők és az antifungális rezisztencia felsorolásával.

A *Candida* speciestek a normál bőr-, és bélflóra tagjai. Kevés élesztőgomba normálisan is jelen van, de antibiotikus kezelés hatására, illetve immunszupprimált állapotban szaporodnak (5,25). *Candida* speciestek gyakran találhatóak a köpetben, a női genitális traktusban, és katéteres betegek vizeletében. A fertőzések leggyakrabban endogének. A fungaemiát rendszerint *Candida* kolonizáció, vagy szuperficiális infekció előzi meg (69,85). *Candida* keresztinfekciókból eredő kis járványokat egyre gyakrabban jelentenek az intenzív osztályok (29,84). Az intenzív osztály személyzete gyakran hordoz *Candida* speciest, mely a keresztinfekciók forrása lehet (79). A szívsebészeti műtő kontaminációjából származó járványt (sternotomiás sebek infekciója) két alkalommal is leírtak. Az első esetben 8 betegnél lépett fel *C. tropicalis*

A klinikai szempontból fontos <i>Candida</i> speciestek		
Species	Hajlamosító tényezők	Antifungális rezisztencia
<i>C. albicans</i>	A leggyakoribb fertőzést okozó <i>Candida</i> species	Néha <i>amphotericin B</i> rezisztencia. Primer és szekunder <i>fluocytosin</i> rezisztenciát is jelentettek, A legtöbb HIV és néhány daganatos beteg rezisztens <i>fluconazol</i> -ra.
<i>C. tropicalis</i>	Neutropeniás betegek. A többi speciessel szemben a kolonizáció itt leggyakrabban fertőzést is jelent.	Néha <i>amphotericin B</i> rezisztencia.
<i>C. glabrata</i>	Relatív alacsony virulencia; betegek szolid tumorral; GI sebészet; húgyúti infekciók	Parciális <i>fluconazol</i> rezisztencia Néha <i>amphotericin B</i> rezisztencia.
<i>C. parapsilosis</i>	iv. katéterek; TPN; iv. drogélvezők	Néha <i>fluconazol</i> rezisztencia.
<i>C. krusei</i>	Neutropeniás betegek; lehetséges a kapcsolat <i>fluconazol</i> profilaxissal	Primer <i>fluconazol</i> rezisztencia
<i>C. lusitanae</i>	Immunszupprimált betegek	<i>amphotericin B</i> rezisztencia (primer és szekunder)

1. táblázat

fertőzés (48). Egy takarítónő ujjain és oropharynxában hordozta a kórokozót. A gyanúba került személy eltávolítását követően a járvány megszűnt. A második járványnál szintén egy takarítónő okozta a *Candida albicans* sebfertőzést (66). A feltételezett járvány esetei közti összefüggés bizonyítására bonyolult molekuláris laboratóriumi vizsgálatok szükségesek.

Az *aspergillosis* összes formáját nézve a leggyakrabban kórokozó az *Aspergillus fumigatus* (85%), majd *Aspergillus flavus* (5–10%), *Aspergillus niger* (2–3%) és az *Aspergillus terreus* (2–3%). Egyéb *Aspergillus* specisek is okoznak fertőzést. (22)

A nyugati világban az *aspergillosis* incidenciája nő a kortikoszteroidok használata és a korábban fatális betegségek jobb kezelése (pl. AIDS) következtében. Japánban és Észak-Amerikában 1980 és 1988 között a gombás fertőzések 30%-át *Aspergillus* okozta (6). Franciaországban 1978 és 1992 között az összes boncolás során a gombás fertőzések gyakorisága 1,5-ről 6%-ra nőtt, melyen belül az *Aspergillus* a korábbi 17% helyett 60%-ban volt a kórokozó (41). Münsterben a leukémiás gyermekekben 4,5%-ban fordult elő invazív *aspergillosis* 1987 és 1991 között (75).

Patogenezis

A *Candidák* elleni normális védekezési mechanizmusok magukba foglalják az intakt kültakarót (bőr, nyálkahártyák), a normál endogén flórát és a polymorfonukleáris sejteket (25). Azok a betegek, akiknek lymphocytaszáma csökkent (pl. AIDS), vagy lymphocyt-funkciójuk rossz (pl. krónikus mucocutan candidiasis), fogékonyak bőr és nyálkahártya candidiasisra. Valószínűleg a *Candida* törzsek adhéziós karakterisztikája a legfontosabb a különböző szövetek és szervek *Candida* kolonizációja és fertőzése szempontjából (25,53). A kórházi betegek *Candida* fertőzését elősegítő faktorokat sorolja fel a 2. táblázat.

A kórházi betegek *Candida* fertőzésére hajlamosító faktorok

Antibakteriális terápia
iv. katéterek és nyomásmérők
Korábbi *Candida* kolonizáció
TPN
Gépi lélegeztetés
Haemodialízis, peritoneális dialízis
Műbillentyű beültetése
Kiterjedt hasi-, és szívűtét
Szervtranszplantáció (elsősorban máj, tüdő)
Malignus daganatos betegségek
Daganatellenes kemoterápia
Neutropénia
Kortikoszteroid terápia
iv. drogabúzus
Koraszülött csecsemő
Más betegek *Candida* fertőzése ugyanazon intenzív osztályon (keresztinfekció)
A gyógyító személyzet kontaminációja
Hyperalimentális oldatok kolonizációja
Súlyos égések

2. táblázat:

Intenzív, széles spektrumú antibiotikus terápia (az antibiotikumok száma és az alkalmazásuk ideje is lényeges) elnyomja a normál flórát és a *Candidák* proliferációját segíti elő, elsősorban a gastrointestinalis traktusban. A gastrointestinalis traktus a candidiasis gyakori forrása. Ezt a tényt számos állatkísérletben és humán tanulmányban igazolták (15).

A komplikált gastrointestinalis sebészeti beavatkozáson átesett betegek peritoneális és disszeminált candidiasisának kockázata magas, egyrészt a sebészeti trauma által okozott viscerális mucosa integritás sérülése, másrészt az antibiotikumok alkalmazása által elősegített *Candida* túlszaporodás következtében (11). Saját tapasztalatunk szerint ebből a szempontból különösen a nyelőcsőrák miatti radikális műtéten átesett betegek veszélyeztetettek.

Citotoxikus kemoterápián átesett, antibiotikus kezelésben részesült betegek disszeminált candidiasisra fokozottan hajlamosak a *Candidák* túlszaporodása és a bélnyálkahártya károsodása miatt.

Szeptikus thrombophlebitisben *Candida* infekció forrásaként elsősorban a bőr jön szóba, de hematogén út (iv. katétereken található fibrinthrombusok vagy a TPN során alkalmazott tápoldatok kontaminációja) is lehetséges, de teljes parenterális táplálással kapcsolatos *C. parapsilosis* járványt is leírtak (35).

Súlyos égések estén *Candidák* gyakran a mucosális felszínre és az égett bőr predominantán szervezetükébe válnak, ha a normál flórát széles spektrumú antibiotikus kezeléssel kiirtják. Ezeknél a betegeknél sikeres antibakteriális terápiát gyakran követ *Candida* szuperinfekció (25).

Az invazív *aspergillosis* kialakulásának kockázati tényezői közül a legjelentősebbek (37,38,59,62):

- súlyos neutropénia ($<100 \cdot 10^6/L$)
- elhúzódó neutropénia (>12 nap)
- a neutrofil funkciók zavara (leggyakrabban makrofág funkciózavarral és egyéb celluláris immundeficienciával jár) a krónikus granulomatosis betegségeknek megfelelően
- szuprafiziológiás kortikoszteroid terápia
- graft-versus-host reakció
- a transzplantátum rejekciója
- feltételezett CMV fertőzés transzplantált betegeknél
- előrehaladott AIDS.

Kevésbé fontos faktorok:

- diabetes mellitus
- influenza
- alkoholizmus
- koraszülöttség
- Cushing-kór
- nagyfokú *Aspergillus* expozíció (pl.: marihuana szívása, farmerek)
- COPD szteroiddal kezelve

Az előzetes kolonizáció is veszélyes lehet egyes betegcsoportoknál (nazális kolonizáció akut leukémia kemoterápiája előtt).

Az antibiotikus terápia az invazív *aspergillosis* kialakulásának egyik legfontosabb kockázati tényezője. A

kortikoszteroidok gátolják a pulmonális makrofágok killer tevékenységét. A kortikoszteroidok direkt módon emelik az *A. fumigatus* és az *A. flavus* növekedési ütemét.

A candidiasis klinikai manifesztációja

Az orális, oesophageális és vaginális candidiasis klinikai manifesztációját és terápiáját már többen részletesen tárgyalták és a legtöbb klinikus ismeri (5,25). Malignus tumoros betegeknek a gastrointestinalis rendszer nyálkahártyáján (a szájüregtől az anusnyílásig bárhol) *Candida* léziók keletkezhetnek. Endoszkópia, sebészeti beavatkozás vagy boncolás során pszeudomembránnal rendelkező vagy nem rendelkező fekélyek (fehér plakkok) figyelhetők meg. A *Candida* fekélyek ritkán perforálhatnak is a nyelőcsőben, gyomorban, vékonybélben és vastagbélben.

Disszeminált candidiasis

Disszeminált candidiasis diagnosztikáját a következő tényezők *nehéztik* meg: a vérből nyert minták tenyésztésének relatív érzéketlensége; a kereskedelmi forgalomban elterjedt nem tenyésztésen alapuló (szerológia) diagnosztikus tesztek alacsony szenzitivitása; az egyéb helyekről (köpet, vizelet, széklet, bőr, sebek) nyert pozitív tenyésztések alacsony prediktív értéke (25,26).

A legtöbb publikált tanulmány arra utal, hogy a hemokultúrák szenzitivitása disszeminált candidiasis esetén is kisebb 50 %-nál, még speciálisan a *Candidák* kimutatására kifejlesztett tenyésztési technikák (lízis/centrifugálás, kétfázisú üveg, stb.) alkalmazásával is (51,88). Egy közelmúltban készített tanulmányban a hemokultúrák 13 %-a (18 a 135-ből) volt csak pozitív szövettanilag igazolt mély candidiasisban (88). Az irodalomban már leírtak egy sor ígéretes, gombaantigén illetve metabolit kimutatásán alapuló diagnosztikus technikát (12,88). Kellő szenzitivitás eléréséhez gyakran ismételt vizsgálatok szükségesek, de ezek a gyakorló orvosok számára elérhetetlenek.

A disszeminált candidiasisra leginkább fogékony betegek: daganatos (különösen akut leukémia), sebészeti (különösen szervtranszplantációk után), szívsebészeti, GI sebészeti és égett betegek.

Az iowai egyetem tanulmányában a nosocomiális candidiasis legfontosabb kockázati tényezői a következők voltak (91):

- a gombafertőzés előtt kapott antibiotikumok száma
- a véren kívül egyéb helyről kimutatott *Candida* speciesek
- megelőző haemodialízis
- Hickman katéter

A candidaemiával foglalkozó legtöbb tanulmány az iv. katéterek szerepének jelentőségét hangsúlyozza. *Candidaemia* fontos orvosi és gazdasági problémát jelent.

Wey és mtsai tanulmányában az összes nosocomiális haematogén fertőzés 10 %-a candidaemia volt 38 %-os morbiditással és 57 %-os mortalitással (90). A candidaemiát túlélő betegek kórházi kezelése szignifikánsan

hosszabb volt (átlagosan 70 nap a 40 nappal szemben). Fraser és tsai hasonlóan magas mortalitást (57 %) jelentettek, a halálesetek 23 %-a a candidaemia detektálásától számított első 48 órában következett be. A magas mortalitással a magas APACHE II pont, a 2 napnál tovább tartó candidaemia és a gyorsan fatális kimenetelhez vezető alapteregség állt összefüggésben (33).

A disszeminált candidiasisban szenvedő betegeknél általában számos szervrendszer érintett: leggyakrabban a vese, az agy, a myocardium és a szem, egyekben pedig a máj, lép, bőr, GI traktus, tüdők, és más szervek. Az irodalomban közölt disszeminált candidiasisoknál a halál előtt felállított diagnózis gyakorisága alacsony volt (a legtöbb cikkben 50 %-nál kevesebb). Számos kísérlet (különböző tenyésztési technikák és szerológiai módszerek) történt a diagnosztika hatékonyságának növelésére jelentős eredmény nélkül. A disszeminált candidiasisok kezelésének kulcsa még mindig a klinikai gyanú és az empirikus terápia.

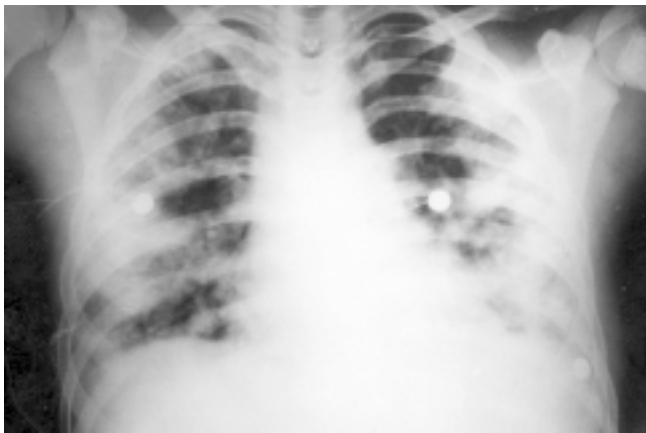
Disszeminált candidiasisban noduláris, erythematosus bőrléziók jelentkezhetnek, melyek már a haematogén disszeminációra utalnak. Mivel az elváltozás nem specifikus, biopszia és szövettani vizsgálat nyújtja a legbiztosabb diagnózist. Disszeminált candidiasissal kapcsolatban erythema gangrenosum és purpura fulminánshoz hasonló léziókat is leírtak (5,25). Nodularis bőrléziókkal járó akut myositis is egy jól dokumentált manifesztáció.

Központi idegrendszeri candidiasis

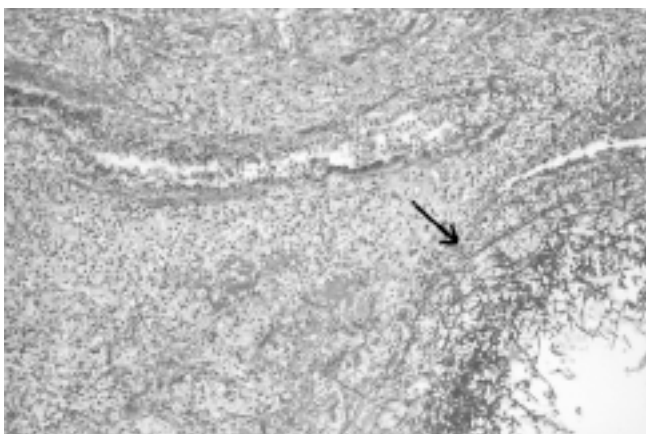
Disszeminált hematogén candidiasisban *Candida* meningitis és parenchymális mikrotályogok jelentkezhetnek, klinikai manifesztációja meningitis vagy meningoencephalitis (36). Diagnózist hemokultúra és/vagy liquor tenyésztés adhat. *Candida* meningitis kamradrén fertőződése, lumbálpunkció, fejtrauma, idegsebészeti beavatkozás vagy bakteriális meningitis után jelentkezhet. Újszülötteknél és AIDS-ben szenvedő betegeknél fokozott a *Candida* meningitis kockázata. A terápia *amphotericin B*-t és *flucytosint* foglal magába. Az azolok szerepe bizonytalan, de a magas liquor-szint és a *Cryptococcus* valamint *Coccidioides immitis* meningitis terápiájával szerzett tapasztalatok miatt a *fluconazol* fontos alternatíva lehet *Candida* meningitis esetén.

Tüdőcandidiasis

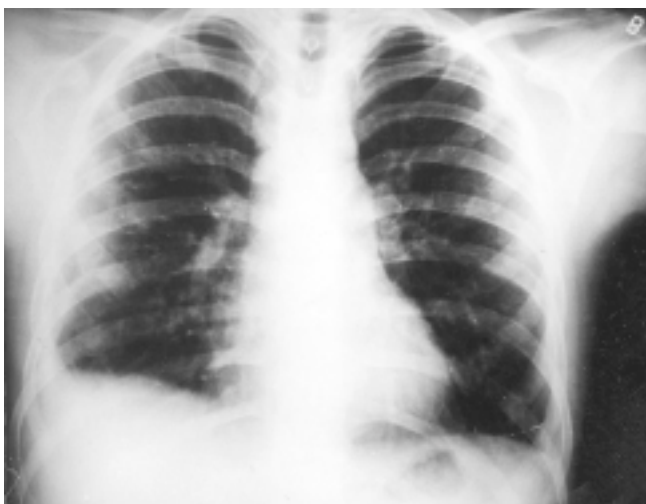
Candida törzsek gyakran kimutathatók a köpetben (3-84 % a populációtól és a vizsgálómódszertől függően), de pneumonia forrásaként ritkán bizonyíthatók. *C. albicans* és *C. tropicalis* mutatható ki elsősorban pneumonia esetén, a többi speciést csak ritkán találták (13). *Candida* pneumonia endobronchiális aspiráció (primer pneumonia) vagy haematogén disszemináció következtében alakulhat ki (1.sz.eset). Az előbbi lokális vagy diffúz bronchopneumonia, az utóbbi diffúz noduláris infiltrátum képében jelentkezik (43). Nekrotizáló pneumoniát, tüdőtályogot, mycetomát, tranziens infiltrátumot és *Candida* okozta szekunder empyemát is leírtak



1.sz. eset: S.J. 32 é ♂. 1 éven keresztül csaknem folyamatosan kezelték pneumonia miatt. A pneumonia hátterében achalasia okozta krónikus aspiráció állt. Szeptikus sokkban került felvételre. Mellkasfelvételen mindkét oldalon kifejezett infiltráció látható



1. sz. eset: Hemodinamikai állapotának stabilizációja után az achalasia műtéti megoldására került sor, melynek kapcsán a tüdőből szövettani vizsgálatra anyagvétel történt. A szövettani vizsgálat eredménye: candidiasis pleuropulmonális



1. sz. eset: Tartós antimycotikus (amphotericin B + fluorocytosin) kezelés után gyógyult, a tüdőben lévő infiltráció felszívódott

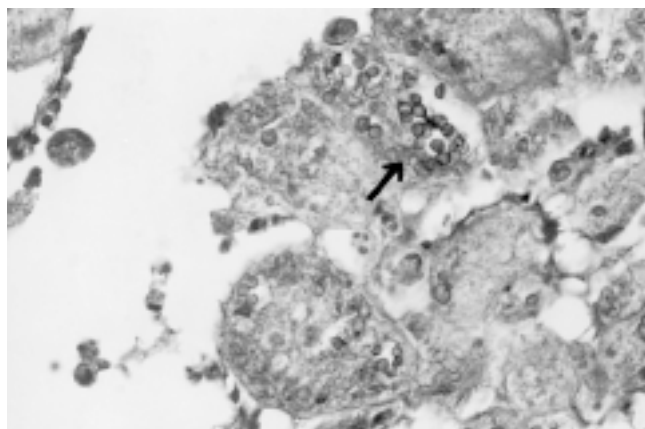
(13,78). A Candida pneumonia többszörös pulmonális nodulusainak kimutatására a CT a mellkasfelvételhez képest szenzitívebb. Mycetoma az Aspergillus pneumoniahoz hasonlóan a neutropeniás betegek Candidiasis

okozta tüdőgyulladás esetén is korábbi üregekben vagy nekrotizált tüdőszövetben alakul ki. A Candida pneumonia klinikai és radiológiai tünetei nem specifikusak. A rutin köpet-, vagy BAL tenyésztés a diagnózisra nem alkalmas, transthoracalis mintavétel (tenyésztés) vagy szövettani vizsgálat szükséges (65). Malignus tumorban szenvedő betegek boncolása során csak 2,1 %-ban találtak Candida pneumoniát. Ezek a páciensek az alapbetegségük miatt már végstádiumhoz közel voltak, a Candida pneumonia egy preterminális esemény volt. Haron és mtsai 31, boncolással igazolt Candida pneumoniát írtak le rákos betegeknél, és a fertőzés a betegek 84 %-nál direkt kapcsolatban állt a halálos kimenetellel (43). Egy nemrég leközölt, nosocomialis candidiasisról szóló tanulmány a postmortem vizsgálatoknál leggyakrabban tüdőérintettséget talált (33).

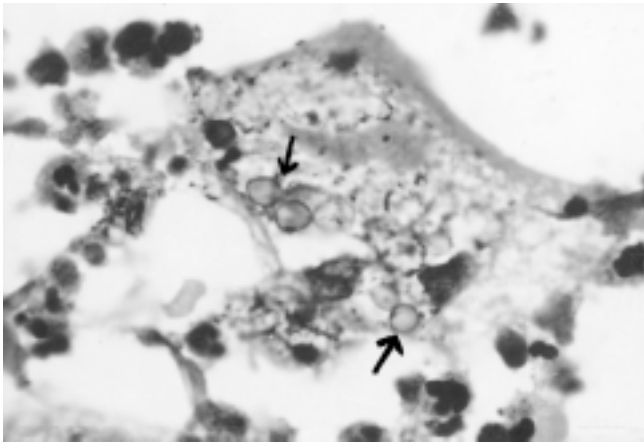
A pulmonális candidiasis gyakran feltételezett, de ritkán bizonyított immunkomprimált és/vagy géppel lélegeztetett betegeknél. A leggyakoribb kép: perzisztens láz, széles spektrumú antibiotikus kezelés, mellkasfelvételen látható elváltozások, Candida törzsek kimutatása köpetből és tracheaváladékból. A gyakori oropharyngeális kolonizáció miatt az invazív pulmonális Candida fertőzés diagnózisa, a szöveti invázió kimutatása nyílt, vagy transzbronchiális biopsziával (2.sz.eset).



2.sz. eset: B.L. 45 é ♀. Dg.: SLE. Tartós immunszuppresszív kezelés. Antibiotikus kezelésre nem reagáló kétoldali tüdőinfiltrátummal került felvételre



2.sz. eset: Nyitott tüdőbiopszia szövettani vizsgálatának eredménye: Cryptococcosis pulmonalis



2.sz. eset: *Cryptococcus*, HE 400x, *Cryptococcus* Grocott 1000x)
Tartós antimycotikus kezelésre (amphotericin B + fluoroctosin) gyógyult.

Egy tanulmányban immunkomprimált betegek tüdőinfiltrátumánál gyakran kimutatták a *Candida*-t, de egy esetben sem sikerült a patogén szerepét bizonyítani (68). A BAL vagy a védett hörgőkefe kvantitatív tenyésztési kritériumai még nem elfogadottak a *Candida* tüdőinfekciókra. Amennyiben immunkomprimált betegek tüdőinfekciójánál BAL segítségével nyert minta tenyésztése során *Candida* nő ki, a *Candida* pneumoniát feltételes diagnózisként elfogadhatjuk. Ilyen betegeknél a coagulopathia gyakran kontraindikálja biopszia elvégzését. A pozitív hemokultúra is esetleg csak másodlagos *Candida* fertőzésre utal, mert immunkomprimált betegeknél gyakori a ko-infekció és a szuperinfekció.

A tüdőcandidiasis elsődleges terápiája *amphotericin B* *flucytosinnal* együtt, vagy nélküle. Nem tudni, hogy az azolszármazékok alkalmasak-e a tüdőinfekció gyógyítására.

Kardiális candidiasis

Az irodalomban jól ismert a *Candida* endocarditis, myocarditis és pericarditis (25). Disszeminált candidiasisban gyakori a diffúz myocarditis hypotenzióval, sokkal, EKG eltérésekkel. Gombás endocarditist leggyakrabban *Candida* okoz különösen műbillentyűk beültetése, hosszan alkalmazott iv. katéterek és iv. drogabúzus esetén (63). A nagy vegetációk embolizációja jellemző a *Candida* endocarditisre. Antifungális terápiával kombinált sebészeti kezelés a lényeg, mivel a gyógyszeres terápia mortalitása önmagában magas. Számos eset tanulmányt közöltek azonban a *Candida* endocarditis (elsősorban jobb szívfélben) sikeres *fluconazol* kezeléséről.

Húgyúti candidiasis

A húgyúti candidiasis incidenciája az öregedő populáció, a diabetes növekvő prevalenciája, a Foley katéterek alkalmazásának elterjedése, és a széles spektrumú antibiotikus kezelés miatt nő. Nosocomiális húgyúti infekció esetén a *C. albicans* a 4. leggyakoribb izolá-

tum és intenzív osztályon kezelt betegeknél 25%-ban a húgyúti infekció oka (50). A legtöbb *Candida* izolátum nem jelent veseinváziót. A kvantitatív vizelettenyésztésekkel nem lehet egyértelműen elkülöníteni a kolonizációt az invazív fertőzéstől (23). Ultrahang, CT, vagy iv. pyelogramm kimutathat gombás gócot, papillanekrózist, perinephricus tályogot, vagy emphysematosus pyelonephritist, és a cisztoszkópia demonstrálhatja a hólyagmucosa gombás eredetű penészszerű bevonatát (25). A legtöbb pozitív tenyésztéssel rendelkező betegnél csak kolonizáció vagy egyszerű cystitis áll fenn, de invazív vese-candidiasis is jelentkezhet ascendáló módon, vagy gyakrabban haematogén disszemináció útján. A vese az egyik leggyakrabban érintett szerv disszeminált candidiasisban. A posztkatéterizációs aszimptomatikus candidúria leggyakrabban jóindulatú és spontán szűnik, de tartós fennállása esetén kezelni kell, főleg neutropéniás és vesetranszplantált betegeknél.

A renális infekciót leggyakrabban iv. *amphotericin B*-vel kezelik, de *fluconazol* értelmes alternatíva. A *Candida* cystitis *amphotericin B* irrigálással, rövid idejű iv. *amphotericin B*-vel, orális *flucytosinnal* vagy *fluconasollal* kezelhető. A rövid (5-7 nap) orális *fluconazol* manapság a leginkább preferált terápia (28,30,49).

Vasculáris fertőzés

Perifériás és centrális vénás *Candida* phlebitist is leírtak már. A legjellemzőbb a tartós candidaemia és az iv. bemenetnél thrombotizált véna. A perifériás szeptikus *Candida* phlebitis klinikai manifesztációja megtévesztően benignusnak tűnhet, így sebészeti feltárás szükséges a fertőzött véna eltávolítása és a folyamat kiterjedésének megállapítása céljából.

A *Candida* fertőzés gyakori TPN során. Az infekció leggyakrabban a katéter mellett ascendál, de lehetséges a TPN oldatok intrinsic kontaminációja is, elsősorban *C. parapsilosis* által. A katéter beszúrásának helyén használt lokális antibiotikus krém predisponálhat a bőr *Candida* kolonizációjára (és egyúttal a katéter fertőzésre is). Általánosságban, az iv. katéter fertőzés terápiája az eszköz eltávolítása, de alkalmanként sikeres gyógyszeres terápiáról is beszámoltak prolongált candidaemia kapcsán (55).

Intraabdominális candidiasis

Gyakran számoltak be *Candida* peritonitisről GI sebészet után, illetve folyamatos ambuláns peritoneális dialízis (CAPD) kapcsán. CAPD esetén fellépő *Candida* fertőzés terápiája a dialíziskanül eltávolítása (25). Bár a múltban a sebészeti betegeknél a peritoneumról izolált *Candida*-kat gyakran nem vették figyelembe, manapság az irodalom azt sugallja, hogy sok ilyen betegnél progresszív gombás peritonitis alakulhat ki, elsősorban ismételt műtétek, pancreatitis vagy pancreassebészet, vagy már a kezdeti tenyészetben invazívan növekvő *Candida*-k esetén (11). Biliáris candidiasis gyakori epeúti drainek esetén malignus alapteregségénél, de nem túl ritkán bakteriális cholangiitis terápiáját is komplikálhatja (25). Máj-

lép candidiasist (más néven krónikus disszeminált candidiasist) kemoterápia által okozott neutropeniás betegeknél írtak le (55). Perzisztens láz, hasi fájdalom, magas ALP a tünet, diagnózist CT vagy MRI segítségével vizualizált léziók, és alkalmankénti finomtű biopszia és tenyésztés hozhat. Hosszan alkalmazott antifungális kezelés válhat szükségessé. Nem ritkán a hosszú ideig alkalmazott *amphotericin B* is sikertelen lehet. Ígéretes eredményekről számoltak be *fluconazol* és liposzomális *amphotericin B* alkalmazásával (2).

Okuláris candidiasis

Candida egyrészt direkt inokuláció (sebészi, trauma), vagy haematogén úton fertőzheti meg a szemet (25). Haematogén *Candida* endophtalmitist egyre gyakrabban találnak, és ha azt nem azonnal kezelik, vaktséghez vezethet (26). Szédült vagy súlyosan beteg intenzív osztályon kezelt páciens nem mindig képes a vizuális panaszait elmondani. Minden disszeminált candidiasis gyanúja esetén ophtalmoscopiát kell végezni. Okuláris candidiasis esetén azonnali szemészeti konzílium javasolt.

Candidaemia

A candidaemia kezelésének megközelítése az elmúlt 20 évben változott. Korábban elsősorban a „benignus” (pl.: katéter indukálta, terápiát nem igénylő) candidaemiát próbálták a nagy kockázatútól elkülöníteni, míg mostanában a betegek nagy része antifungális kezelésben részesül (26). Számos faktor felelős ezért a változásért:

- (1) a candidaemia által érintett páciensek alapbetegségei súlyosabbak, életkoruk magasabb lett;
- (2) még a „benignus” candidaemia is szignifikáns mortalitással jár;
- (3) a „benignus” candidaemia késői komplikációit fedezték fel: endophtalmitis, osteomyelitis, arthritis, endocarditis;
- (4) kevésbé toxikus vegyületek állnak rendelkezésre (*fluconazol*, liposzomális *amphotericin B*).

Kezelés nélkül is biztos túléléssel járó benignus candidaemia előfordul, de nincs megbízható klinikai vagy laboratóriumi módszerünk, mely prospektíve képes ezeket az eseteket a magas kockázatúaktól elkülöníteni.

Az iv. katéterek eltávolítása alapvető a candidaemiás betegek kezelésében, mert ez megnövelheti a terápiás siker valószínűségét és csökkentheti a mortalitást. Újabb hemokultúrák szükségesek, mivel a katéter eltávolítását követően is perzisztáló candidaemia komplikált lefolyásra utalhat, és a pozitív eredmények a terápia hosszát is diktálhatják.

Tüdőaspergillosis

A kezdeti radiológiai elváltozások idején a betegek 30%-ának még nincs klinikai tünete. Csak a neutropeniás betegeknél jelentkezik magas láz. A mellkasi fáj-

dalom gyakori, de nem specifikus. Bronchospasmus is felléphet, elsősorban korábbi légúti betegeknél. Haemoptoe nem súlyos, de főleg AIDS esetén akár fatális is lehet (70). Dyspnoe elsősorban diffúz betegségénél jelentkezik, PTX is kialakulhat. A magas légzésszámtól, tachycardiától és láztól eltekintve az invazív aspergillosisnak nincs specifikus jele. A tüdőhallgatás során legtöbbször még pleurális dörzsölés hallható.

A diffúz betegségben szenvedők hypoxiások, hypokapniások. A fehérvérsejtszám legtöbbször normális. A szérum bilirubin és májfunkciós tesztek esetenként emelkedettek, de nem specifikusak. Disszeminált betegségénél a DIC-hoz hasonló alvadási zavar látható.

A pulmonális aspergillosis radiológiai képe extrém heterogén (60,77). Noduláris árnyékok üregekkel vagy nélkülük és alveoláris konszolidáció látható. AIDS és krónikus nekrotizáló aspergillosis esetén vastag-, vagy vékonyfalú kavernák a felső lebenyben tipikusak. Invazív aspergillosisra jellemző a pleurális alapú ékformájú beszűrődés, mely CT-vel látható legjobban. Súlyosan immunokomprimált betegeknél az alsó lebeny finom árnyékoltsága a jellemző.

Az invazív aspergillosis elején a negatív MRTG gyakorisága 10 %, így a korai diagnózis felállításában a CT játszhat fontos szerepet. A CT felvételen kicsi nodulusok, pleurális bázisú, éles szélű árnyékok, illetve a halo jel a jellemző. Amennyiben üregek képződnek, levegő-félhold jelenik meg. A fenti elváltozások elsősorban aspergillosisra jellemzőek, de Mucorales, Trichosporon, Blastomyces és Fusarium speciesek is okozhatnak hasonlókat (9).

Akut invazív Aspergillus rhinosinusitis

Csaknem kizárólag leukémiás betegeknél fordul elő citosztatikus terápiát követően, illetve csontvelő transzplantáció után, aplasztikus anaemiában, AIDS-ben (22). Gyorsan progrediálhat (pl. neutropeniás betegeknél) vagy krónikussá válhat (pl.: AIDS-ben). Klinikai tünetek: láz, köhögés, epistaxis, fejfájás, sinus-, vagy szemfájdalom, duzzadt orr, fogfájás. A száj illetve az orr vizsgálata során fekélyek, ill. hyperaemiás, nekrotizált, vagy sötét nyálkahártya látható. A röntgen a sinus fedettségét mutatja. A CT vizsgálat alapvető a betegség kiterjedésének (csontinvázió) megítélésében. Gyakran tör be a szájba, orbitába és az agyba.

Cerebrális aspergillosis

A disszeminált aspergillosis legsúlyosabb következménye (7,42). Csontvelő-, illetve májtranszplantáción átesett betegek esetén a kockázat különösen magas. Általában stroke képében jelentkezik lázzal kísérvé, de a mentális status megváltozása és görcsök is gyakoriak. A legtöbb betegnél egyéb helyen is kimutatható aspergillosis, általában a tüdőben, de alkalmanként a fülben és a sinusokban. A CT vagy hypodens területeket mutat (embóliás infarktuszok), vagy kör alakú halmozódást (tályog). Differenciáldiagnózisként *Candida*, *Nocardia*, il-

letve bakteriális eredet jön szóba, de *Cryptococcus*, toxoplazmosisra és lymphómára is kell gondolni. A liquor-lelet abnormalis, de nem specifikus.

Az aspergillosis *diagnosztikájában* a CT vizsgálat, bronchosopia (szövettanhoz, tenyésztéshez és antigén detektáláshoz adhat anyagot), biopszia és szövettan, tenyésztés (immunszupprimált betegeknél pozitív lelet igen szignifikáns), szerológia, Aspergillus DNA kimutatása jön szóba (9,16,20,24,46,72,76,80,82,87).

Az invazív aspergillosis kezelése

Az invazív aspergillosis granulocytopeniás betegekben 95 %-os mortalitással jár (86). A rossz terápiás eredmények javításához pontosabb diagnózisra, de leginkább az agresszív gombaellenes kezelés gyors megkezdésére van szükség (3. 4. táblázat).

Invazív aspergillosis kezelésének indikációja neutropénia ($< 500 \cdot 10^6/L$) esetén

Bármely a következők közül

- Aspergillus izolálása a következő helyekről: orr, vér, BAL stb.; vagy a gombafonalak vizualizálása BAL-ból vagy biopsziából
- Új infiltrátum a mellkasfelvételen
- A mellkas CT által mutatott alábbi infiltrátumok:
 - halo vagy levegő-félhold
 - pleurális bázisú éles határú lézió
 - pleurális bázisú lézió + PTX
- Perzisztáló láz (> 7 nap), mely nem reagál antibiotikumra és az alábbi tünetek közül bármelyikkel jár:
 - mellkasi fájdalom
 - száraz köhögés
 - arc/sinus fájdalom
 - orrvérzés
 - rekedtség
 - aspergillosisra utaló új bőrlézió
- Minden hirtelen intracranialis történés, stroke lázzal vagy anélkül
- Pozitív Aspergillus antigén teszt vagy emelkedett szérumbin fibrinogén

3.táblázat

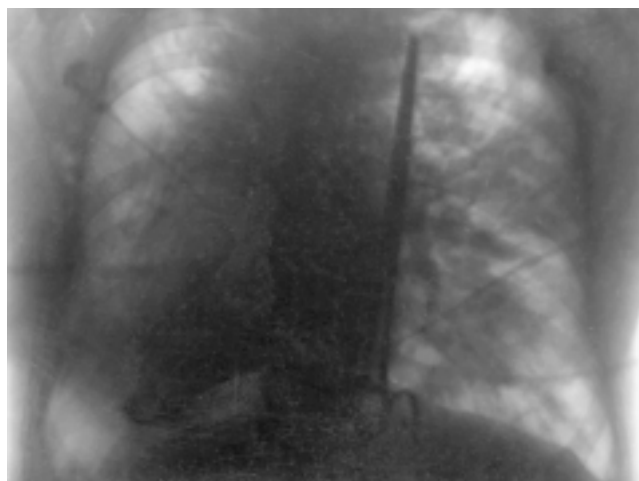
A terápia késői kezdete fatális lehet. A legtöbb betegben a gomba a tüdőt és a sinusokat támadja meg. Az extrapulmonális disszemináció az esetek 25 %-ában figyelhető meg (3.sz.eset)(17).

Az invazív aspergillosis diagnózisának gyanúja azonnal fel kell, hogy merüljön nagy kockázatú, lázas és/vagy légzési tünetekről (köhögés vagy tipikus pleurális fájdalom noduláris infiltrátumokkal) panaszkodó betegeknél. A CT mutathat jellegzetes elváltozásokat: halo-tünet, noduláris infiltrátumok félhold alakú levegővel. Aspergillus okozta légúti betegségnél a CT lehet fals negatív is, a diagnózist a bronchosopia erősítheti meg. Aspergillus fertőzés gyanúja esetén a gombaellenes terápiát azonnal meg kell kezdeni. A diagnózis bizonyítását azonban meg kell kísérelni. Mivel a bronchos-

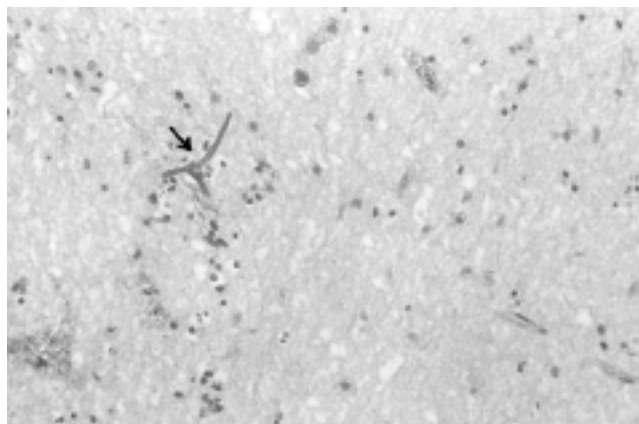
Az invazív aspergillosis kezelésének elsőként és másodikként választott szerei

Szer	Kezdő dózis	Megjegyzés
<i>amphotericin B desoxycholat</i>	0,8-1,5 mg/kg /nap iv.	Elsőként választandó, de nagy a sikertelenség aránya; <i>cyclosporinnal</i> szignifikáns interakció
<i>itraconazol</i>	3x200 mg 4 napon át, majd 2x200 mg po.	Hatásos, ha a beteg táplálható és nem szed P-450-et serkentő szereket; <i>cyclosporinnal</i> szignifikáns interakció; szérum-szint monitorizálása az optimális kezelés szempontjából szükséges
<i>amphotericin B kolloidális diszperzió</i>	4-6 mg/kg/nap iv.	Kevésbé nefrotoxikus, mint az <i>amphotericin B desoxycholat</i>
Liposzomális <i>amphotericin B</i>	1-5 mg/kg/nap iv.	Kevésbé nefrotoxikus, mint az <i>amphotericin B desoxycholat</i>
<i>amphotericin B lipid komplex</i>	5 mg/kg/nap iv.	Kevésbé nefrotoxikus, mint az <i>amphotericin B desoxycholat</i>

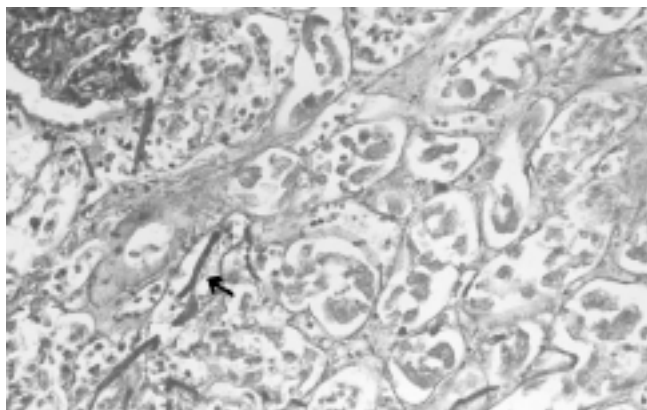
4.táblázat



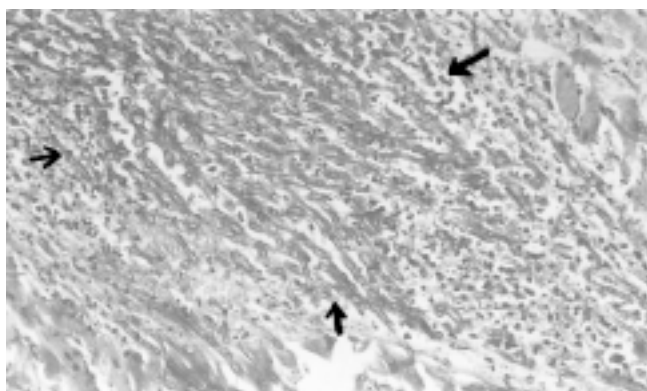
3. eset: N.L. 16 é ♂. Dg.: Burkitt lymphoma St.p.chemotherapiam, ARDS. Mellkasfelvételen csaknem teljes fedettség látható. 18 napos respiráltatás után exitus.



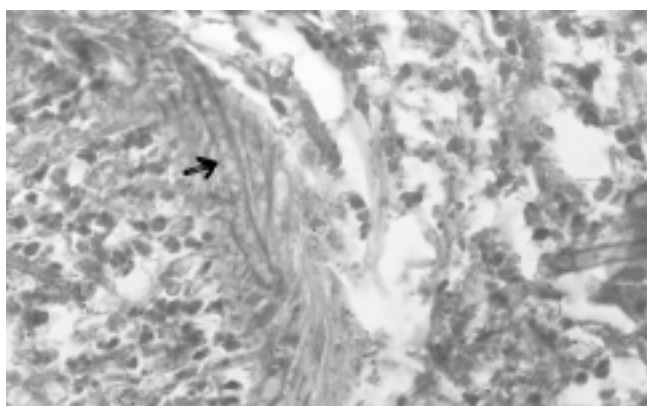
3. eset: Kórszövetteni vizsgálat: Aspergillus okozta szepszis; gombafonál az agyban.



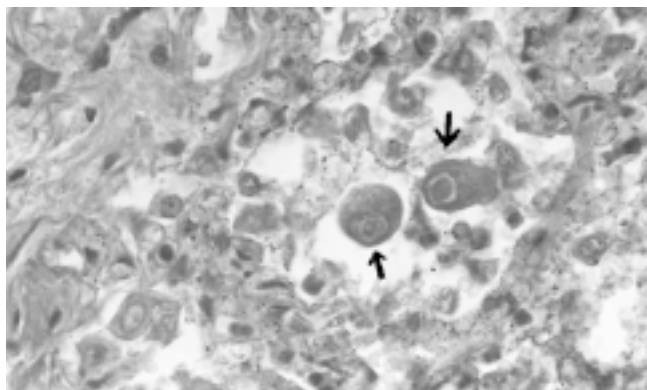
3. eset: Kórszövettan: Aspergillus okozta szepszis; gombafonál a vesében



3. eset: Kórszövettan: Aspergillus okozta szepszis; gombafonál a szívben



3. eset: Kórszövettan: Aspergillus okozta szepszis; gombafonál az érben



3. eset: Kórszövetteni vizsgálat: Aspergillus okozta szepszis; a tüdőben CMV is volt a gombafonál mellett

copia gyakran nem képes az invazív aspergillosis bizonyítására, a noduláris infiltrátumok percutan vagy transzbronchiális biopsziája javasolt, szükség esetén nyitott mintavétel is indokolt. Súlyosan neutropeniások és thrombocytopeniások betegek biopsziája a thrombocytaszám rendeződését követően elvégezhető, de a terápia megkezdése nem halasztható. Centrálisan lokalizált invazív aspergillosis esetén a fertőző góc azonnali rezekciója kísérrelendő meg, mivel nagy a kockázata a bronchusok, a trachea vagy a nagyerek felé történő invázió által okozott halálos kimenetelnek (21).

Az invazív aspergillosis kezelésének kulcsa a konvencionális *amphotericin B*. A pulmonális aspergillosis 50%-ban reagál a gyógykezelésre, a cerebrális aspergillosis gyakran fatális. Az *amphotericin B* ajánlott dózisa 1-1.5 mg / ttkg. A lipid formátumú *amphotericin B* kevésbé toxikus, de az optimális dozírozása még nem tisztázott, ezen formánál a nagyobb dózis tűnik hatásosabbnak (57).

Az orális Itraconazol az Amphotericin B-hez hasonló eredményeket hozhat invazív pulmonális aspergillosisban, ha az adekvát szérumszintet fenntartják (18). Ha a vérszint alacsony, a válasz is kevésbé optimális. Az Aspergillus ellen tudottan hatásos *voriconazol* multiricetrikus kipróbálása jelenleg zajlik. Neutropeniások betegeknél az *amphotericin B* mellett növekedési faktorok (pl. G-CSF, GM-CSF) alkalmazása is megfontolandó a neutropénia idejének csökkentése és a fagocitafunkció javítása céljából. G-CSF és szteroid mobilizálta granulocyták transfúziója is esetleg előnyös lehet (45).

Az invazív aspergillosis mortalitása 50-100%, a kimenetelt befolyásoló tényezőket az 5. táblázat foglalja össze (74).

Az invazív aspergillosis kimenetelét befolyásoló tényezők		
Faktorok	Javít	Ront
A beteg	A neutropénia javulása A leukémia remissziója Szív-, vagy vese-transzplantáció	Perzisztáló neutropénia Leukémia relapszusa Csontvelő-, májtranszplantáció AIDS
Az organizmus és betegség	Nem fumigatus vagy flavus infekció	A.fumigatus vagy flavus infekció Magas és perzisztáló antigén titer Magas szérum fibrinogén (> 9 g/L)
Szervi manifesztáció	Fokális pulmonális betegség (perifériás) Bőr aspergillosis	Nagyereket érintő fokális betegség Diffúz pulmonális betegség Súlyos hemoptoe Cerebrális aspergillosis
Terápia	Korai kezdet Sikertelenség esetén váltás Megfelelő sebészi beavatkozás	Késői diagnózis/terápia Alacsony vagy detektálhatatlan Itraconazol szint

5.táblázat

A nagy eltérés oka a beteganyagban keresendő. Leukémia esetén a komplett remisszió elérése a túlélés szempontjából kritikus. A cerebrális aspergillosis mortalitása immunkomprimált betegekben még mindig meghaladja a 96 %-ot. Proximális tüdőbetegségnél a súlyos hemoptoe sebészi megakadályozása nagyon fontos.

Invazív *Candida* fertőzések kezelése

A *Candida* fertőzés terápiájának komoly problémái: növekvő rezisztencia az elérhető gombaellenes szerekkel szemben és a non-albicans törzsek előretörése, melyek intrinsic módon rezisztensek az azolderivátumokkal szemben (27).

A candidaemia mortalitása 40-60 %. Minden betegnek, akinél a hemokultúrából *Candida*t mutattak ki, azonnal gombaellenes terápiában kell részesülnie a neutrofilek számára való tekintet nélkül (86).

Egy prospektív vizsgálatban a *fluconazol* és az *amphotericin B* egyformán hatásosnak bizonyult nem neutropeniás betegekben (3,73). Klinikailag stabil betegek számára, haematogén szóródásra utaló jelek nélkül, napi 400 mg *fluconazol* megalapozott, míg klinikai progresszió esetén 600-1200 mg/nap lehet adekvát. Az *amphotericin B* dózisa klinikai stabilitás esetén 0,5-0,7 mg/ttkg/nap, életveszélyes állapotokban 0,8-1,2 mg/ttkg/nap. Bizonyított *Candida* infekció esetén 5-*fluorocytosin* 100-150 mg/ttkg/nap dózisban indikált lehet (27). Az iv katéterek eltávolítására a patogének sokkal gyorsabban tűnnek el a vérből. A gombaellenes kezelésnek az utolsó pozitív tenyésztéstől számított 14 napig kell tartania.

Empirikus terápia intenzív kezelésre szoruló betegek gombás fertőzésének kockázata esetén

A neutropeniás daganatos betegek magas mortalitásának javításában a korai diagnózis kritikus szerepet játszik. Mivel a jelenleg rendelkezésre álló diagnosztikus technikák szenzitivitása és specificitása korlátolt, a gombaellenes szereket leggyakrabban empirikusan, az invazív gombafertőzés klinikai gyanúja esetén adják. A nukleinsav, ill. antigén detektáláson alapuló szenzitívebb diagnosztikus technikák kifejlesztése nagy jelentőséggel bír.

Antifungális gyógyszerek empirikus használata (elsősorban *amphotericin B*) neutropeniás betegek esetében antibiotikus kezelés ellenére fennálló elhúzódó lázas állapotban jól körülírt. Ezen betegeknél feltételezhető a gombás fertőzés, tenyésztési eredmény nélkül is.

Hematológiai (immunszupprimált), *neutropeniás* betegek kezelése kapcsán a széles spektrumú AB kezelés ellenére fennálló 3 napon túli lázas állapot esetén a 4. 5. napon a meglévő mikrobiológiai és klinikai leletek újraértékelése szükséges, és az 5-7 napon túl fennálló lázas állapot alkalmával a kezelés *amphotericin B*-vel való kiegészítése indokolt. (IDSA '97) (47).

Mivel az egyhetes antibiotikus terápiára nem reagáló, lázas, neutropeniás betegek harmadának *Candida* vagy *Aspergillus* okozta szisztémás mycosisa van, a te-

rápia *amphotericin B*-vel való empirikus kiegészítése elfogadott gyakorlat. Természetesen minden erőfeszítést meg kell tenni a szisztémás gombafertőzés igazolására vagy kizárására (bőrléziók biopsziája, mellkas, sinus rtg, CT, tenyésztések, szerológia, stb.) az *amphotericin B* alkalmazása előtt, mert az empirikus adagolás elkezdése lényegesen könnyebb, mint a felfüggesztése. Ugyanakkor a gyógyszer adása nem előzi meg a gombás fertőzés fellépését.

Az európai ajánlásban (58) ugyanezen állapot terápiájával kapcsolatban az alábbi fejtegetés olvasható.

A mikrobiológiailag korán dokumentált infekciókban a Gram⁺ kórokozók 50%-ban, míg a Gram⁻ -ok 40%-ban fordulnak elő. A késői tenyésztésekből (5 napon túli lázas állapot) a gomba>50%-os, Gram⁺:25%-os, Gram⁻:25%-os gyakorisággal izolálható. Pulmonális infiltrátum esetében a kórokozók megoszlása ettől jelentősen különbözik, ugyanis már a korai szakban a fonalas gombák domináltak. A kezdeti empirikus 3-as antibiotikus kombinációval az esetek 50%-ában láttak klinikai javulást, míg gombaellenes szerrel kiegészített terápia kapcsán 75%-ban lett „célzott” a nyitó kombináció.

Javaslatuk szerint: 72-96 óráig tartó sikertelen kezdeti AB kombináció esetén a terápia gombaellenes szerrel való kiegészítése indokolt. Pulmonális infiltrátum kapcsán a korai parenterális gombaellenes kezelés (fonalas gombákat is lefed!) javasolt.

Ismételten hangsúlyozni kell, hogy *neutropeniás betegek* esetében a megfelelő gombaellenes szer kiválasztására a klinikailag jelentős faktorokat kell figyelembe venni: alapbetegség, iv katéterek használata, a neutropenia súlyossága és fennállásának ideje, gombaellenes profilaxis korábbi alkalmazása, epidemiológiai szempontok. Stabil neutropeniás rákos betegek számára a *fluconazol* terápia megfelelő lehet, amennyiben korábban nem részesültek *fluconazol* profilaxisban és semmi nem utal invazív fertőzésre.

Non-albicans fertőzésre utaló bizonyítékok esetén a *fluconazol* érzékenység szignifikánsan alacsonyabb lehet, ezért *C. glabrata* v. *krusei* izolátumoknál *amphotericin B* a választandó szer, mivel ezek a speciesek intrinsic módon rezisztensek *fluconazol*ra.

Klinikai romlás esetén (haematogén szórásra utaló tünetekkel, vagy anélkül) *fluconazol* lehet az elsőként választandó szer, de sokan az *amphotericin B*–5-*fluorocytosin* kombinációt részesítik előnyben. A *fluconazol* és az *amphotericin B* kombinációjának hatásosságát vizsgálják jelenleg az USA-ban. Általánosságban 800 mg/nap *fluconazol* és legalább 0,7 mg/ttkg/nap *amphotericin B* dózis javasolt (27). A gombaellenes terápia a neutropenia megszűnéséig tartson a relapszusok megelőzése céljából. A nem neutropeniás betegeknel a terápia, mint már említettük, az utolsó pozitív tenyésztéstől számított 14 napig indokolt. Rekombináns G-CSF vagy GM-CSF indikált igazolt candidiasisban a neutropenia idejének csökkentése és a fagociták *Candida* ellenes funkcióinak javítása céljából. A gombaellenes kezelés mellett neutropenia illetve rossz granulocyt funkció esetén granulocyt transzfúzió is megfontolandó (45).

Hematológiai malignus és daganatos betegségek esetén invazív gombafertőzések kezelésére alkalmazott gombaellenes szereket a 6. táblázat foglalja össze (44).

Szomorú irodalmi adat, hogy a csontvelő-transzplantáltak szisztémás gombafertőzései praktikusán 100%-os mortalitásúak, míg egyéb hematológiai betegknél a mortalitás 13-100% között változik.

Mivel a candidiasis kimutatása céljából alkalmazott diagnosztikus technikák érzékenysége alacsony, *a nem neutropéniás, intenzív betegek* invazív candidiasisának igazi prevalenciája ismeretlen.

1990 óta a már bakteriális fertőzésüknek megfelelő antibiotikus kezelésben részesülő, *nem neutropéniás sebészeti és belgyógyászati intenzív osztályos betegek* esetében az általunk alkalmazott antifungális kezelés elveit az alábbiakban foglaljuk össze.

A betegek részletes felmérése:

- a láz okaként kizárunk alternatív fertőzéseket és nem infekciós eredetet
- hemokultúrák vétele, hasi, paranazális sinus CT (gégészeti vizsgálat után) készítése;
- mélyvénás trombózisok és tüdőembóliák keresése;
- az összes intravazális katéter cseréje;
- bronchosopia és bronchoalveolaris lavage gépi lelegeztetés és pulmonális infiltrátum esetén;
- a feltételezeten gyógyszerlázat okozó gyógyszerek elhagyása;
- egyéb diagnosztika a klinikai kép alapján.

Ha ezek az intervenciók nem szüntették meg a lázat, vagy az etiológiát kimutatni nem sikerült, akkor főleg ismert Candida kolonizáció esetén antifungális kezelést indítunk vagy *fluconazollal* (400 mg/nap) iv., vagy *amphotericin B*-vel (0.3-0.5 mg/ttkg) 3-5 napon át. Ha a betegség reagál a kezelésre, a terápiát 14 napon át folytatjuk *fluconazollal*, gyakran orálisan, vagy 300-500 mg összdózisú *amphotericin B*-vel. Amennyiben a betegek *fluconazolra* nem reagálnak, vagy ismert lett olyan élesztőgombás kolonizáció (*C. krusei*, *C. glabrata*), mely *fluconazolra* rezisztens lehet, *amphotericin B*-t adunk.

Hematológiai betegek mycotikus fertőzéseinek összegzése

A kezdet vagy az előfordulás ideje. Bármikor előfordulhatnak (a hematológiai kezelés előtt, alatt vagy után). Szubklinikus gombafertőzés kerülhet a felszínre neutropénia hatására. A gombás fertőzések tüneteire a kezelés teljes időtartama alatt különös tekintettel kell lenni.

Észlelés (detektálás). Immunszupprimált betegek infekcióinak legalább harmadrészéért gombák a felelősek. Leggyakrabban elhúzódó (>20 nap) neutropénia vagy krónikus immunszuppresszió esetén fordulnak elő. Mivel nehéz a korai definitív diagnózis, ezért a gyanúnak mindvégig fenn kell állnia.

Lokalizáció. Bár egyes gombafajtáknak jellegzetes eloszlásuk van (*Candida*- GI rendszer, *Aspergillus* – tüdő), az invazív mycosisok bármely szervben a test bármely részén megjelenhetnek. Malignus betegségben szenvedő

Invazív gombafertőzések kezelésére alkalmazott gombaellenes szerek hematológiai malignus, illetve daganatos betegségek esetén

Gyógyszer	Osztály	Érzékeny patogének	Napi dózis	Mellékhatás
Amphotericin B desoxycholat	Polyén	Empirikus terápia Candida, Aspergillus, Mucorales, Alacsony érzékenység: Fusarium Más: Cryptococcus Histoplasma Blastomyces	0,5-1 mg/ttkg 0,5-1 mg/ttkg 1-1,5 mg/ttkg 1-1,5 mg/ttkg	Vesetoxicitás, azotaemia, hányinger, hányás, thrombophlebitis, Akut reakció (rigor, hidegrázás, láz, tachypnoe)
Lipid-komplex Amphotericin B – Ambisome – ABCD – ABLC	Polyén	Candida Aspergillus	 1-7,5 mg/ttkg 1-7,5 mg/ttkg 1-5 mg/ttkg	Lásd. fenn de ritkábban Csontfájdalom Cave: leukostasis Gtx együttes alkalmazásánál
5-fluorocytosin	Fluorinált pyrimidin	Candida Aspergillus Cryptococcus	100-150 mg/ttkg/nap (másodlagos rezisztencia gyakori → kombinációs kezelés ajánlott)	Emelkedett LFT, hematotoxicitás hasmenés, hányinger, hányás
Fluconazol	Azol	Candida (intrinsic rezisztencia <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i>), Cryptococcus	200-400 mg/nap <i>C. tropicalis</i> v. <i>parapsilosis</i> : 600-800 mg/nap 600-800 mg/nap	Hányinger, hányás, hasi diszkomfort, hasmenés, kiütés, emelkedett LFT
Itraconazol	Azol	Candida Aspergillus Cryptococcus	Telítő: 600 mg 4 napon át, majd 400 mg (szérumszint kontroll!)	Hányinger, hányás, hasi diszkomfort, ödéma, allergiás kiütés, hypokalémia, emelkedett LFT
Voriconazol	Azol	Candida, Aspergillus Cryptococcus	1. nap: 6 mg/ttkg 12 óránként, majd 4 mg/ttkg 12 óránként	Látászavarok, Emelkedett LFT, erythema, kiütés
LFT – májfunkciós teszt, Gtx – granulocita transzfúzió				

6. táblázat

dőknel a bármilyen atipikus lokalizációjú (kp-i idegrendszer, orbita, lép, vesék, myocardium) fertőzés, fel kell, hogy vesse a gombás eredet lehetőségét. A diagnózis felállításához gyakran invazív módszerek szükségesek.

A disszemináció formája. A klinikailag jelentős gombás fertőzések kb. harmada disszeminálttá válik. Akut és krónikus formáik elkülönítése különös jelentőségű a terápia szempontjából.

Domináns kórokozók. Az invazív mycosisok gyakran polimikrobás fertőzések részei, előfordulhat kettős gombás fertőzés is (Aspergillus+Candida). Ugyanakkor általában mégis egyfajta gomba uralja a klinikai képet. Az időben történő kezelés pedig alapvetően befolyásolja a beteg prognózisát.

Mortalitás. A systemás mycosisok mortalitása 75%, a localis mycosisok mortalitása minimális. Ugyanakkor immunuszupprimált betegnél mind a szisztémás, mind a lokális formát a hematológiai kezelés minden szakaszában potenciális életveszélyként kell kezelni.

Terápiás alapelvek. Az invazív mycosisok sikeres terápiajához szisztémás, kombinált antifungális kezelés, a hematológiai és immunológiai státusz időbeni rendezése és egyes esetekben sebészeti kiegészítő kezelés szükséges. A sikertelen terápia leggyakoribb oka a perzisztáló neutropénia.

A terápia mellékhatásai. Tekintettel a gyakori pyrogén és nephrotoxicus valamint a ritkább myelosuppresszív, illetve aritmogén mellékhatásokra valamint az egyre gyakoribb rezisztenciára a nem megfelelő indikációval alkalmazott antifungális terápia a gyógyszeres „túlkezelés” legkerülendőbb formája.

A gombás fertőzések gyógyszerei

A konvencionális *amphotericin B*-t több, mint 40 éve használják, és a mai napig a bizonyított ill. klinikailag gyanított invazív gombafertőzések standard terápiaját képezi. A legutóbbi időkben új azolvegyületeket, és liposzomális, illetve lipid-komplex *amphotericin B* készítményeket sikerült előállítani és invazív gombafertőzésben szenvedő betegek egy részénél eredményesen alkalmazták őket (3,27,52).

Amphotericin B

Az *amphotericin B*-t 1953-ban fedezték fel, így számos tapasztalat létezik az in vitro és in vivo hatásosságáról, tolerálhatóságáról és az ellene fellépő rezisztencia kialakulásáról (83).

A makrociklikus polyén antibiotikum, az *amphotericin B* széles hatásspektrummal rendelkezik, mely magába foglalja az *Aspergillus* és a *Candida* specieket, melyek a hematológiai malignus betegségben szenvedő betegek gombafertőzéseinek kb. 90 %-áért felelnek (41). A szer ezen felül hatásos még a *Blastomyces dermatitidis*, a *Coccidioides immitis*, a *Cryptococcus neoformans*, a *Histoplasma capsulatum* és a *Mucorales* bizonyos speciei ellen. Az *amphotericin B* az érzékeny gombák membránjának ergosteroljához

kötődik elsősorban, mely által a barrierfunkció károsodik, a gombasejtek elvesztik alkotórészeiket, metabolikus zavarok, majd sejtihalál lép fel. A humán sejtek koleszteroljához való kötődés felelős az *amphotericin B* toxicitásáért.

Az orális alkalmazás során a biológiai hozzáférhetőség kevesebb, mint 5 %. A szokásos dózis (0,5-1 mg/ttkg) parenterális alkalmazásakor 1-2 mg/l szérumszint alakul ki. A szer eliminációs felezési ideje kb. 2 hét. A beadott dózis kevesebb, mint 10 %-a marad a vérben, *amphotericin B* csúcskoncentráció mérhető a májban, lépben, vesékben és a tüdőben. A cerebrospinális folyadékban csak minimális koncentráció mérhető. Ezidáig egyetlen metabolitot sem sikerült azonosítani, de feltételezhető, hogy az *amphotericin B* a májban metabolizálódik. A vizelettel és széklettel változatlan formában kis mennyiség (5-7 %) ürül (83).

Az *amphotericin B* mellékhatásai gyakoriak (7. táblázat). A legsúlyosabb mellékhatás a vesetubulusok károsodása, mely acidózishoz, kálium-, és magnéziumvesztéshez vezet. A kezelt betegek több, mint 50 %-ánál emelkedik a szérum kreatinin szint (31). A csecsemők és gyermekek kevésbé érzékenyek az *amphotericin B* vesekárosító hatására. Irreverzibilis vesekárosodást 4-5 gramm feletti összdózist (kumulatív) kapott betegeknél észleltek. A vesekárosodás az *amphotericin B* előtt adott iv. sóinfúzióval mérsékelhető (86). Az iv. *amphotericin B* azonnali mellékhatása: láz, hidegrázás, rigor, hányinger, hányás. Ezen mellékhatások az alkalmazás első napján a legkifejezettebbek, és valószínűleg TNF- α felszabadulásával állnak kapcsolatban. Az infúzióval kapcsolatos reakciók többsége átmeneti, és egymást követő *amphotericin B* dózisok esetén tolerancia fejlődik ki.

Vitás eredmények születtek a gyors (1-2 órás) *amphotericin B* infúzió biztonságosságáról (54). Csök-

Az amphotericin B alkalmazása kapcsán fellépő mellékhatások

Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások

Általánosan megfigyelt

Láz, hidegrázás, hányinger, hányás, myalgia, fejfájás, phlebitis

Ritkán megfigyelt

Anaphylaxia, kamrai arhythmia, hypotenzio, hypertenzio, akut tüdőödéma és vérzés

Nem infúzióval kapcsolatos mellékhatások

Általánosan megfigyelt

Veseelégtelenség, hypokalaemia, hypomagnesaemia, normocrom-normocytás anaemia

Ritkán megfigyelt

Thrombocytopenia, leukopenia, hepatotoxicitás, cardiomyopathiaja, hallásvesztés, perifériás neuropathiaja, más neurológiai mellékhatások

kent veseműködés esetén elhúzódó infúziós adagolás (4-6 óra) javasolt a kálium kiválasztásának zavara és a következményes kamrai ritmuszavarok elkerülése céljából. Az *amphotericin B* adagolásának irányelveit a 8. táblázat foglalja össze.

Az *amphotericin B* rezisztencia miatt hatástalan terápia ritkán fordul elő.

Az *amphotericin B* adagolásának irányelvei

- 5%-os elektrolitmentes cukoroldattal, kell elegyíteni
- Ne használjon in-line szűrőt; nincs szükség az infúzió leáryékolására
- Adjon 1 mg tesztdózist 20 ml-ben, 30 perc alatt premedikáció nélkül az anaphylaxia, ritmuszavarok kimutatása céljából
- A követő infúzióban hígítsa az oldatot 1 mg/ml töménységűre
- Lehetőleg centrális vénába adja a szert. Perifériás vénába történő infúzió esetén adjon 1000 egység heparint az infúzióhoz a phlebitis megakadályozása céljából
- 4-6 órán át adja az infúziót. Infúzióval összefüggő reakciót mutató betegeknél a lassabb adás a célszerű, a többiekénél a 4 óra elégséges
- Mérje fel a volumenstátuszt a terápia előtt; állítsa le a diuretikumokat; ha lehetséges, ne szorítsa meg a nátriumbevitelt
- Minden egyes dózis előtt adjon 500 ml 0,9%-os sóoldatot 1 órán át.
- Szubakut-krónikus fertőzésnél kezdjen 0,2 mg/ttkg dózissal és naponta emelje a beadott mennyiséget ugyanazon mértékkel a kívánt adag eléréséig. Csak akkor használjon premedikációt, ha szükséges
- Életet veszélyeztető fertőzéseknél a kívánt optimális napi dózist 24 órán belül adja be. Premedikációt kell adni az első dózis előtt
- Határozza meg a kiinduló CN/kreatinin szintet, elektrolitokat, magnéziumot, vérképet, májfunkciós teszteket. Naponta monitorozza a CN/kreatinin és elektrolit szinteket stabil állapot eléréséig, utána hetente 2-3x; hetente ellenőrizze a vérképet, magnéziumot; klinikailag indokolt esetben ellenőrizze a májfunkciós értékeket
- Premedikáció (amennyiben szükséges): *acetaminophen* (650 mg), *dyphenhydramin* (50 mg), *prochlorperazin* (25 mg); ha nem hatásos, 25-50 mg *hydrocortison* iv. azonnal; sz.e. 50 mg *meperidin*
- Amennyiben a kreatinin szint megkétszereződik, becsülje meg újra a volumenstátuszt, elektrolitokat határozza meg, növelje a nátriumbevitelt; ha a kreatinin szint csökken, folytassa a terápiát
- A terápia optimális időtartamát a gombás fertőzés különböző formái határozzák meg, a totál dózis 250 mg és 2 g között változhat a betegség súlyosságától, az immunszuppresszió fokától, az igazolt vagy gyanított szöveti inváziótól függően

Lipid-komplex *amphotericin B*

A konvencionális *amphotericin B* maradt a bizonyított, vagy feltételezett gombafertőzések standard terápiája a széles spektrumú (*Candida* és *Aspergillus* speciéseket is beleértve) gombaellenes hatása miatt. A toxicitás csökkentésére számos eszköz áll rendelkezésünkre, pl.: az *amphotericin B* dózisának lassú emelése, illetve a hagyományos *amphotericin B* elegyítése a parenterális táplálásra használt lipidoldatokkal (10). Az *amphotericin B* lipidemulziójának használatát azonban kritizálják, mivel az *amphotericin B*-t nehezen lehet zsírolatokkal elegyíteni (14).

Egy utóbbi időben megjelent randomizált vizsgálat összehasonlította a hagyományos és a liposzomális *amphotericin B*-t két különböző dózist alkalmazva (1, illetve 3 mg/ttkg). Az ismeretlen eredetű láz esetén a 3 mg/kg dózisban adott liposzomális *amphotericin B* hatásosabb volt a konvencionálissal szemben (71). Eddig azonban még sohasem hasonlították össze a hagyományos és a liposzomális *amphotericin B*-t igazolt invazív gombafertőzésben.

Konklúzióként elmondható, hogy a konvencionális és a liposzomális *amphotericin B* összehasonlítására újabb adatra van szükség. Jelenleg a liposzomális *amphotericin B* indikációja a fennálló vesebetegség, vagy az *amphotericin B*, illetve más gyógyszer okozta vese toxicitás (57).

Azol derivátumok

Az azolok potens gombaellenes szerek, melyek a 14- α -lanosterol demetilázt támadják meg, így az ergosterol képződését akadályozzák meg, metilált sterolok halmozódnak fel, és a sejtmembránhoz kötött számos funkció zavart szenved.

A gombaellenes triazolok közül a múltban a *fluconazol* használták legszélesebb körben. A *fluconazol* jól penetrál az emberi szövetekbe, így a központi idegrendszerbe is, és a vesén át ürül. Kiváló az orális biológiai hozzáférhetősége, a gyomorsavtól független. A *fluconazol* hatásos a *Candidák* ellen (kivételem: *C. glabrata* és *krusei*, melyek intrinszc rezisztenciával rendelkeznek) és nem hat a fonalas gombákra. Mellékhatások általában enyhék: hányinger, hányás, májenzimek átmeneti emelkedése (52).

Itraconazol a másik jól ismert triazol széles gombaellenes spektrummal, mely magába öleli a *Candidákat* és az *Aspergillusokat*. Az *itraconazol* enterális felszívódása inkomplett, függ az egyéntől és a gyomor savasságától. A szer koncentrációja a szövetekben magasabb, mint a szérumban. A máj metabolizálja, a vesén kevesebb, mint 1 % ürül. A legtöbb betegnél az *itraconazol* mellékhatásai enyhék: hányinger, fejfájás, hasi fájdalom, a májfunkciós értékek átmeneti emelkedése. Amennyiben a betegek párhuzamosan vinca alkaloidokat is kapnak, a *vincristin* okozta nefrotoxicitás kifejezettebb lesz (8). *cyclosporin A*-val (CSA) kezelt betegeknél a CSA szintjét szorosan monitorozni kell,

mivel a CSA is a cytochrom P-450-en keresztül metabolizálódik.

Voriconazol, egy új triazol gombaellenes szer, in vitro és in vivo hatásos a *Candida* és *Aspergillus* speciesek ellen (4). Orális és iv alkalmazás is lehetséges. Egy fázis II. vizsgálat klinikailag hatásosnak találta invazív aspergillosisban. Mellékhatások általában enyhék: látászavarok, májtoxicitás, bőrreakciók. Jelenleg egy fázis III. vizsgálatban hasonlítják össze a *voriconazol* és az *amphotericin B* hatását és biztonságosságát immunkomprimált betegeknél bizonyított vagy feltételezett invazív aspergillosisban.

Egyéb, ígéretes azolderivátumok (SCH56592, Ly303366) klinikai kipróbálása jelenleg a második fázisnál tart. Más azolderivátumok preklinikai tesztelése is zajlik (44).

5-fluorocytosin

Az *5-fluorocytosin* egy szintetikus fluorizált pirimidin, mely az érzékeny gombasejtekbe a citozin permeáz segítségével jut be. Intracellulárisan fluorouracillá alakul át, mely beépül az RNS-be és hibás fehérjék szintéziséhez vezet. A szer *Candida*, *Cryptococcus neoformans* és néhány *Aspergillus* speciessel szemben hatékony. Az *5-fluorocytosin* orális biológiai hozzáférhetősége jó, és a szérumfehérjékhez alig kötődik. Így koncentrációja a cerebrospinális folyadékban magas szintet ér el. Emberben a szer minimális mennyisége metabolizálódik, vagy változatlan formában a vesén ürül. Az ajánlott iv. dózis 100-150 mg/ttkg naponta. A szérumszint monitorozása javasolt, elsősorban csökkent vesefunkciók esetén.

Mellékhatások: emelkedett májfunkciós tesztek, hematotoxicitás, hasmenés, hányinger, hányás.

Az *5-fluorocytosinnal* szemben másodlagos rezisztencia gyorsan kifejlődik, elsősorban *amphotericin B*-vel kombinálva alkalmazzák.

Az *5-fluorocytosint* mélyen ülő *Candida* fertőzések és *Cryptococcus meningitis* kezelésére adják, az invazív aspergillosis esetén hatásossága kérdéses (86). Mivel a cerebrospinális folyadékba jól penetrál, központi idegrendszeri aspergillosisban is hatékony lehet.

Más gombaellenes szerek

Az elmúlt 5 évben számos ígéretes gombaellenes vegyületet fejlesztettek ki élesztő-, és penészgombák ellen, néhányuk hatásosságát és a biztonságát már klinikailag tesztelik.

Echinocandin B egy ciklikus lipodepsipeptid, melyet *Aspergillus* kultúrákból izoláltak. Manapság a szemisztetikus pneumocandinok, melyek a β -1,3 glukán szintetázhoz kötődnek, a sejtfalakban levő polimer glukán szintézisének potens inhibitorai. A gomba sejtek falában levő fő alkotórész, a β -1,3 glukán, hiánya megváltozott steroltartalomhoz vezet (40). *Pneumocandinok* széles hatásspektrumot mutatnak *Candida*, *Aspergillus* és *Pneumocystis carinii* ellen, de nem hatnak a *Cryptococcusokra* (1,56).

Nikkomycin Z egy másik sejtfal poliszacharid, a kitin vízdékony inhibitora. Jól hat a *Histoplasma capsulatum*, a *Blastomyces dermatitidis*, a *Geotrichum candidum* és a *Sporothrix* ellen, de mégis hatásos a *Candida albicans* szemben, és nem hat az egyéb élesztőgombákra. A kitin szintetáz inhibitorok klinikai használhatósága korlátozott a rossz farmakokinetika miatt, a felezési idő csak 2-3 óra (81).

Pradimicin egy dihidrobenzonaphtacenequinon, mely a gombák sejtfalának terminális D-mannozidját ismeri fel, és hatására a sejtfal integritása megbomlik. *Pradimicin* in vitro hat a *Candida*, az *Aspergillus*, a *Zygomycetes*, a *Cryptococcus neoformans* és részben a *Fusarium* speciesekre. In vivo egérben jól hatott disszeminált candidiasisban és aspergillosisban (44).

Sordaricin derivátumok egy új gombaellenes osztályt képviselnek, a 2. elongációs faktor gátlói. Igen hatásosak a *C. albicans*, a *C. tropicalis*, a *Pneumocystis carinii*, a *Histoplasma capsulatum* és a *Blastomyces dermatitidis* ellen, de nem hat az *Aspergillus fumigatus*, a *Fusarium*, a *Candida krusei* és a *Candida parapsilosis* speciesekre.

Egyéb új, ígéretes gombaellenes szerek válnak elérhetővé a közeljövőben (pl.: a DNS szintézis gátlása a topozomeráz, illetve a dehidrofolátreduktáz enzimeken keresztül).

A jövő perspektívái

Az immunszupprimált betegek fertőzéses eredetű morbiditásának és mortalitásának jelentős oka az invazív gombafertőzés. Az elmúlt időszak legfőbb fejlődései: az *amphotericin B* lipid vezikulumokba csomagolása, mely csökkenti a mellékhatásokat, és megengedi magasabb dózisok alkalmazását; nagyon effektív azolderivátumok kifejlesztése. Ráadásul más gombaellenes szerek (*echino-*, és *pneumocandin*, *nikkomycin Z*, *pradimicin*) tovább erősíthetik a gombaellenes arzenált. Rekombináns citokinek (G-CSF, GM-CSF) segítenek a neutropénia idejének csökkentésében és a neutrofil funkciók javításában. Citokin-mobilizált granulocyták transfúziója egy korlátozott betegkörben ígéretes hatásokat mutatott. Szenzitív diagnosztikus módszerek kifejlesztése segítheti a nagy kockázatú betegeknél az új terápiás stratégiák kidolgozását (pl.: PCR-/stratified/ preemptív gombaellenes kezelés).

Konklúzió

Az immunszupprimált, sebészeti és intenzív osztályos betegeknél megfigyelt gomba fertőzések gyakoriságának növekedése kihívást jelent a kezelésükben szerepet vállaló intenzív osztályos orvosok számára. A legnagyobb problémát a disszeminált gombafertőzések diagnosztikájának limitált volta, a non-albicans infekciók gyakoriságának emelkedése és az antifungális rezisztencia gyakoribbá válása jelenti. Ezen kihívások legyőzéséhez a klinikusokat új terápiás gyógyszerek és stratégiák segíthetik.

Irodalomjegyzék:

1. Abruzzo G.K., Flattery A.M., Gill G.J. et al.: Evaluation of water-soluble pneumocandin analogs L-733560, L-705589 und L-731373 with mouse models of disseminated aspergilosis, candidiasis and cryptococcosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39, 1077-1081, 1995
2. Anaissie E., Bodey G.P., Kantarijan H. et al.: Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am. J. Med.*, 91, 142-150, 1991
3. Anaissie E.J., Darouiche R.O., Abi-Said D.: Management of invasive candidal infections: Results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.*, 23, 964-972, 1996
4. Barry A.L., Brown S.D.: In vitro studies of two triazole antifungal agents against *Candida* species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40, 1948-1949, 1996
5. Bodey G.P.: ed. *Candidiasis*, 2nd ed. New York, Raven Press 1993
6. Bodey G., Bueltmann B., Duguid W. et al.: Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1, 99-109, 1992
7. Boes B., Bashir R., Boes C., et al.: Central nervous system aspergillosis. *J. Neuroimaging*, 4, 123-129, 1994
8. Böhme A., Just-Nübling G., Bergmann L. et al.: Itraconazole for prophylaxis of systemic mycoses in neutropenic patients with haematological malignancies. *J. Antimicrob. Chemother.*, 38, 953-961, 1996
9. Caillot D., Casanovas O., Bernad A., et al.: Improved management of invasive aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J. Clin. Oncol.*, 15, 139-147, 1997
10. Caillot D., Remy G., Solary E. et al.: A controlled trial of the tolerance of amphotericin B infused in dextrose or in intralipid in patients with hematologic malignancies. *J. Antimicrob. Chemother.*, 33, 603-613, 1994
11. Calandra T., Bille J., Schneider R., et al.: Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*, 16, (December):1437-1439, 1989
12. Christenson B., Wiebe T., Pehrson C. et al.: Diagnosis of invasive candidiasis in neutropenic children with cancer by determination of d-arabinitol/l-arabinitol ratios in urine. *J. Clin. Microbiol.*, 35, 636-640, 1997
13. Chu F.E., Armstrong D.: *Candida* species pneumonia. In Sarosi G.A., Davies S.F. eds. *Fungal Diseases of the Lung*. New York, Raven Press, 125-131, 1993
14. Clearly J.D.: Amphotericin B formulated in lipid emulsion. *Ann. Pharmacother.*, 30, 409-412, 1996
15. Cole G.T., Halawa A.A., Anaissie E.J.: The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to the bedside. *Clin. Infect. Dis.*, 22 (Suppl 2): S73-88, 1996
16. Denning D.W.: Diagnosis and management of invasive aspergillosis. In Remington J., Schwartz M.N. eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Blackwell, 277-301, 1996
17. Denning D.W.: Therapeutic outcome in aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.*, 23, 608-661, 1996
18. Denning D.W., Lee J.Y., Hostetler J.S. et al.: Mycoses Study Group Multicenter Trial itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *J. Med.*, 97, 135-144, 1994.
19. Denning D.W., Lee J.Y., Hostetler J.S. et al.: NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy of invasive aspergillosis. *Am. J. Med.*, 97, 135-144, 1994
20. Denning D.W., Mrinus A., Cohen J. et al.: Risk factors and outcome from invasive Aspergillosis (IA). 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Louisiana, 1996.
21. Denning D.W., Stevens D.A.: Antifungal and treatment of invasive aspergillosis: Review published cases. *Rev. Infect. Dis.*, 12, 114, 1990
22. Drakos P.E., Nagler A., Or R., et al.: Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 12, 203-208, 1993
23. Drutz D.J.: Fungal infections of the kidney and urinary tract. In Schrier RW. Gottschalk CW eds. *Diseases of the Kidney* 5th ed. Boston, Little, Brown, 929-957, 1993
24. Duthie R., Denning D.W.: *Aspergillus* fungemia. Two cases and review. *Clin. Infect. Dis.*, 20, 598-605, 1995
25. Edwards J.E.: *Candida* species. In Mandell GL, Bennett JE Dolin R Eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4th ed. New York, Churchill Livingstone Publishers, 2289-2306, 1995
26. Edwards J.E.: Invasive *Candida* infections: Evolution of a fungal pathogen. *N. Engl. J. Med.*, 325, 1060-1062, 1991
27. Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A., et al.: International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin. Infect. Dis.*, 25, 43-59, 1997
28. Fan-Havard P., O'Donovan C., Smith S.M., et al.: Oral fluconazole versus amphotericin B bladder irrigation for treatment of candidal funguria. *Clin. Infect. Dis.*, 21, 960-965, 1995
29. Finkelstein R., Reinhertz G., Hashman N.: Outbreak of *Candida tropicalis* fungemia in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hospital Epidemiol.*, 14, 587-590, 1993
30. Fisher J.F., Newman C.L., Sobel J.D.: Yeast in the urine: Solutions for a budding problem. *Clin. Infect. Dis.*, 20, 183-189, 1995
31. Fisher M.A., Talbot G.H., Maislin G. et al.: Risk factors for amphotericin B associated nephrotoxicity. *Am. J. Med.*, 87, 547-552, 1989
32. Fischer-Hoch S.P., Hutwagner L.: Opportunistic candidiasis: An epidemic of the 1980s. *Clin. Infect. Dis.*, 21, 397-904, 1995
33. Fraser V.J., Jones M., Dunkel J., et al.: Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 15, 414-21, 1992
34. Fridkin S.K. et al.: Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Inf. Dis. Clin. North Am.*, 11, 479-496, 1997
35. Fridkin S.K., Jarvis W.R.: Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 9, 499-511, 1996
36. Gelfand M.S.: Candidiasis: Implications for Intensivists and Pulmonologists Seminars in Respiratory and Critical Care Med., vol.18. No3., 1997
37. Gerson S.L., Talbot G.H., Hurwitz S.: Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.*, 100, 345-51, 1984
38. Gonzalez-Crespo M.R., Gomez-Reino J.J.: Invasive aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *Sem. Arth. Rheum.*, 24, 304-314, 1995
39. Grauer M.E., Bokemeyer C., Welte T. et al.: Successful treatment of *Mucor* pneumonia in a patient with relapsed lymphoblastic leukemia after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 12, 421, 1993.
40. Graybill J.: The future of antifungal therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 22, 166-178, 1996
41. Groll A.H., Shah P.M., Mentzel C. et al.: Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *Infect.*, 3, 23-32, 1996
42. Hagensee M.E., Bauwens J.E., Kjos B. et al.: Brain abscess following marrow transplantation: Experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center. 1984-1992. *Clin. Infect. Dis.*, 19, 402-408, 1994
43. Haron E., Vartivarian S., Anaissie E. et al.: Primary *Candida* pneumonia: Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine* 72, 137-142, 1993
44. Hebart H., Bokemeyer C., Löffler C. et al.: Management of Invasive Fungal Infections in Oncological Patients. *Onkologie*, 22, 192-197, 1999
45. Hester J.P., Dignani M.C., Anaissie E.J., et al.: Collection an fusion of granulocyte concentrates from primed with granulocyte stimulating factor sponse of myelosuppressed patients with est infection. *J. Clin. Apheresis*, 10, 188-193, 1995
46. Horvath J.A., Dummer S.: The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am. J. Med.*, 100, 171-178, 1996
47. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al.: 1977 guidelines for the use of Antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin. Inf. Dis.*, 25, 551-573, 1997
48. Isenberg H.D., Tucci V., Cintron F. et al.: Single-source outbreak of *Candida tropicalis* complicating coronary bypass surgery. *J. Clin. Microbiol.*, 27, 2426-2428, 1989
49. Jacobs L.G., Skidmore E.A., Freeman K. et al.: Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin. Infect. Dis.*, 22, 30-35, 1996
50. Jarvis W.R.: Epidemiology of nosocomial fungal infections with emphasis on *Candida* species. *Clin. Infect. Dis.*, 20, 1526-1530, 1995
51. Jones J.M.: Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 3, 32-45, 1990
52. Kauffman C.A., Carver P.L.: Antifungal agents in the 1990s. *Drugs*, 53, 539-549, 1997

53. Klotz S.A.: Fungal adherence to the vascular compartment: A critical step in the pathogenesis of disseminated candidiasis. *Clin. Infect. Dis.*, 14, 340-347, 1992
54. Kintzel P.E., Smith G.H.: Practical guidelines for preparing and administering amphotericin B. *Am. J. Hosp. Pract.*, 49, 1156-1164, 1992
55. Kulak K., Maki D.G.: Treatment of Hickman catheter-related candidemia without removing the catheter. Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, California, Washington, DC, American Society for Microbiology, 831 (Abstract), 1992
56. Kurtz MB, Bernard EM, Edwards FF et al.: Pneumocandins are effective model of pulmonary aspergillosis. *Antimicrob. Chemother.*, 39, 1784-1789, 1995
57. Martino P, Girmenia C.: Are we making progress in antifungal therapy? *Curr. Opin. Oncol.*, 9, 314-320, 1997
58. Maschmeyer G., Hiddemann W., Link H. et al.: Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann. Hematol.*, 75, 9-16, 1997
59. McWhinney P.H.M., Kibbler C.C., Hamon M.D. et al.: Progress in the diagnosis and management of aspergillosis in bone marrow transplantation: thirteen years experience. *Clin. Infect. Dis.*, 17, 397-404, 1993
60. Miller W.T. Jr., Sais G.J., Frank I. et al.: Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. Clinical and radiographic correlations. *Chest*, 105, 37-44, 1994
61. Morrison V.A., Haake R.J., Weisdorf D.J.: Non-Candida fungal infections after bone marrow transplantation: Risk factors and outcome. *Am. J. Med.*, 96, 497-503, 1994
62. Mouy R., Fischer A., Vilmer E. et al.: Incidence severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J. Pediatr.*, 114, 555-560, 1989
63. Nguyen M.H., Nguyen M.L., Yu V.L. et al.: Candida prosthetic valve endocarditis: Prospective study of six cases and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.*, 22, 262-267, 1996
64. Nguyen M.H., Peacock J.E., Morris A.J. et al.: The changing fact of candidemia: Emergence of non-Candida albicans species and antifungal resistance. *Am. J. Med.*, 100, 614-623, 1996
65. Ognibene F.P.: Diagnosis of fungal pneumonias. In Shelhamer J.H., moderator. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann. Intern. Med.*, 124, 585-99, 1996
66. Pertowski C.A., Baron R.C., Lasker B.A. et al.: Nosocomial outbreak of Candida albicans sternal wound infections following cardiac surgery traced to a scrub nurse. *J. Infect. Dis.*, 172, 817-22, 1995
67. Pfaller M.A.: Nosocomial candidiasis: Emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin. Infect. Dis.*, 22 (Suppl 2), 589-94, 1996
68. Pisani R.J., Wright A.J.: Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin. Proc.*, 67, 221-227, 1992
69. Pittet D., Monod M., Suter P.M. et al.: Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patient. *Ann. Surg.*, 220, 751-758, 1994
70. Pragano L., Ricci P., Nosari A. et al.: The Gimema Infection Program: Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukaemia in haematological complete remission. A retrospective study and review of the literature. *Br. J. Haematol.*, 89, 500-505, 1995
71. Prentice H.G., Hann I.M., Herbrecht R. et al.: A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br. J. Haematol.*, 98, 711-718, 1997
72. Reddy L.V., Kumar A., Kurup V.P.: Specific amplification of Aspergillus fumigatus DNA by polymerase chain reaction. *Mol. Cell Probes*, 7, 121-26, 1993
73. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. et al.: A randomized trial comparing fluconazol amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Group and the National Institute. *N. Engl. J. Med.*, 331, 1325-1330, 1994
74. Ribrag V., Dreyfus F., Venot A. et al.: Prognostic factors of invasive pulmonary aspergillosis in leukemic patients. *Leuk. Lymph.*, 10, 317-21, 1993
75. Ritter J., Roos N.: Special aspects related to invasive fungal infections in children with cancer. In Neunier F ed. *Clinical Infectious Diseases: Invasive Fungal Infections in Cancer Patients*, London, Philadelphia, Sydney, Tokyo, Toronto, Balliere Tindall, 179-204, 1995
76. Röhrlich P, Sarfati J, Mariani P et al.: Prospective sandwich enzyme linked immunosorbent assay for serum galactomannan: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 15, 232-237, 1996
77. Sallustio G., Pagano I., Barbera E.O.L. et al.: Pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies: clinicoradiologic correlation. *Rays*, 19, 465-478, 1994
78. Shelly M.A., Poe R.H., Kapner L.B.: Pulmonary mycetoma due to Candida albicans: Case report and review. *Clin. Infect. Dis.*, 22, 133-135, 1996
79. Strausbaugh L.J., Sewell D.L., Ward T.T. et al.: High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J. Clin. Microbiol.*, 32, 2299-2300, 1994
80. Styne D., Goris A., Sarfati J., Latgé J.P.: A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.*, 33, 497-500, 1995
81. Tariq V.N., Devlin P.L.: Sensitivity of fungimycin Z. *Fungal Genet. Biol.*, 20, 4-11, 1996
82. Tomee J.F., Mannes G.P., van der Bij W. et al.: Serodiagnosis and monitoring of Aspergillus infections after lung transplantation. *Ann. Intern. Med.*, 125, 197-201, 1996
83. Van Burik J.A., Bowden R.A.: Standard antifungal treatment, including role of alternative modalities to administer amphotericin B. *Bailliere's Clin. Infect. Dis.*, 289, 109, 1995
84. Vaudry W.L., Tierney A.J., Wenman W.M.: Investigation of a cluster of systemic Candida albicans infections in neonatal intensive care unit. *J. Infect. Dis.*, 158, 1375-1379, 1988
85. Voss A., Hollis R.J., Pfaller M.A. et al.: Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J. Clin. Microbiol.*, 32, 975-80, 1994
86. Walsh T.J.: Management of immunocompromised patients with evidence of an invasive mycosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 7, 1003-1026, 1993
87. Walsh T.J., Francesconi A., Kasai M.: PCR and single-strand conformational polymorphism for recognition of medically important opportunistic fungi. *J. Clin. Microbiol.*, 33, 3216-3220, 1995
88. Walsh T.J., Hathron J.W., Sobel J.D. et al.: Detection of circulating Candida enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.*, 324, 1026-31, 1991
89. Weems J.J.: Candida parapsilosis: Epidemiology, pathogenicity clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin. Infect. Dis.*, 14, 756-66, 1992
90. Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A. et al.: Hospital-acquired candidemia: The attributable mortality and excess length of stay. *Arch. Intern. Med.*, 148, 2642-2645, 1988
91. Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A. et al.: Risk factors for hospital-acquired candidemia. *Arch. Intern. Med.*, 149, 2349-2353, 1989
92. Wingard J.R.: Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology patients. *Clin. Infect. Dis.*, 20, 115-25, 1995



Hozzászólások

Prof. Rák Kálmán

A thromboembolia mai kezelése

(Egy vagy több konszenzus?)

[Hozzászólás Prof. Sas Géza *Hypercoagulatioval járó állapotok az intenzív terápiás gyakorlatban (thromboemboliák, DIC) cikkéhez*]

Az igényes és tartalmas lapként bemutatkozó FOCUS első számában több értékes írást olvashattunk. Szükség is van a sok új információ és adat közötti szakszerű eligazításra. Úgy vélem, hogy a gyakorló orvosok szempontjai az elsődlegesek, ezért fokozottan ügyelni érdemes az esetleges félreértések elkerülésére.

Az egyik dolgozat a *hypercoagulatio* (thromboembolia, DIC) ellátásának mindig aktuális kérdéseivel foglalkozik. Szerzője (Sas G.) tanulságos áttekintés után a kezelés gyakorlatát foglalja össze didaktikus szándékkal. Erre azért is szükség van, mert sokszor kritikus állapotok helyes ellátása a tét. A terápia öt kérdéskörét taglalja, szabad legyen mindegyikhez sorjában megjegyzést fűznöm.

1. "Kétségtelen, hogy az akut mélyvéna trombózis kezelésében a 'konvencionális' SK terápia élvez prioritást" – írja. Később: ha nincs ellenjavallat, s a beteg várhatóan vállalja a tartós antikoaguláns kezelést, az SK-ra esik a választás. – Az 1998-as, még aligha elavult, konszenzus nyilatkozat szerint a súlyos tünetekkel járó ("masszív") tüdőembólia és a phlegmasia coerulea dolens, a cava-t érintő, a vena renalis-t fenyegető alsó végtag trombózis a trombolízis javallata. A szerző is nagyon helyesen írta a dolgozat összefoglalójában: "A mélyvéna trombózis súlyos eseteiben trombolitikus (streptokinase) kezelést alkalmazunk, egyébként a heparinadás (i.v. vagy s.c.) képezi a bázis-terápiát." Ez utóbbi a helyes.
2. *Heparin-kezeléskor* a bolus (5000 E i.v.) adása után az s.c. Ca-heparinnal való folytatás az előnyös, ahogyan a szerző is írja, de talán nem a "napi 2 x 10-15 ezer egys." dózissal, hanem – ahogyan másutt Sas Géza is hangoztatja – a testsúlyra számított mennyiséggel (ez napi 500 E/kg két dózisban). A félidőben mért APTI 1,5-2,5-szeres legyen (az 1,5-2,0 helyett.)
3. "Az LMWH terápia alkalmazásának jogosultsága ma még csak azokban az esetekben fogadható el, ha a hagyományos heparinkezelés kapcsán thrombocytopenia alakul ki...". Ez nyilvánvaló lapsus, komoly zavart kelthet, helyreigazítást igényel. Az LMWH-k talán egyetlen ellenjavallata ma a heparin-túlérzékenység, ezen belül a nem ritka heparin-indukált thrombocytopenia. Évekkel ezelőtt még ajánlották az in vitro aggregációs vizsgálatot, annak eldöntésére, hogy valamelyik LMWH-készítménnyel a ke-

zelés folytatható-e, ma már valamennyi egyértelműen ellenjavallt. A szóbajövő szerek: hirudin, danaparoid (Orgaran), argatroban. Első számú ajánlat a hirudin.

Nem tűnik úgy, hogy az LMWH-k azért nyerték el egyre többhelyt és egyre általánosabban a konvencionális heparin helyét és szerepét, mert előnyeiket a gyógyszergyárak túlértékelik. Bebizonyosodott, hogy valóban jobb, előnyösebben adhatók, nem utolsó sorban kedvező az is, hogy nem igényelnek általában laboratóriumi ellenőrzést. Kétségkívül drágábbak, de sokan és sokhelyt elfogadják és kedvezőnek tartják a cost-benefit arányt. De – úgy vélem – igaz az is, hogy nem róható fel senkinek ma még, ha a thromboemboliák ellátásában konvencionális heparint használnak.

4. A trombózisos beteg *otthoni kezelése* biztosan nem ideális, oka, javallata kell, hogy legyen, de korántsem tudományos célú, kontrollált vizsgálat keretében, s főleg nem gyógyszergyári buzdításra kerül rá sor olykor. Ha valaki, valamiért nem juttatható intézetbe, miért ne kaphatna – sokszor életmentő – kezelést otthon? Vagy a valamiért a szokottnál korábban kibocsátott beteg (mert erről, tehát az "early discharge"-ról van általában szó) miért ne juthatna folytatólagosan heparin-készítményhez, ha arra szüksége van? Valamely alapbetegség vagy a trombózis-hajlam vizsgálata később, az akut szak lezajlása után szokott sorra kerülni.
5. A *kumarin-adagolás* korai kezdetét nem a költségkímélet, hanem a logika és az ésszerűség indokolja. Ha elfogadjuk, hogy a heparin (LMWH) adagolás tartama általában öt vagy öt-hét nap, s hogy a fedés a kumarin-készítménnyel négy-öt napos legyen legalább, s ezen a téren alig van vita, akkor indokolt, sőt szükségszerű az is, hogy az orális antikoagulánst (ná-lunk a Syncumart) az első vagy a második napon kezdjük adagolni. A szerző szerint a heparin-kezelés tartama "legalább négy-hét nap ... és a kezelés 4-6. napján elkezdjük a Syncumar adását". Mondjunk le a fedésről (büntetlenül nem lehet) vagy nyújtsuk meg a heparin-adagolást (akkor a 4-7 nap helyett minimalisan nyolc-tizenegy napig kell, hogy tartson). Más: a heparin a kezelés 4-7. napján kevésbé zavarja az INR-meghatározást, mint az első napokban?

Megengedhető, hogy a laboratóriumok "erősen heparin-szenzitív" thromboplastint használjanak? A vérvétel megfelelően időzíthető a heparin-kezelés bármelyik napján.

Azt szükséges hangoztatni, hogy a kellő heparinhatás elérése után és fenntartása mellett adjunk kumarint, a protein C-csökkenésnek köszönhető thrombogen (!) effektusa miatt, ezt azonban már korán, a kezelés tartós sikerének érdekében már az

első órákban el kell, hogy érjük. (Magunk az első nap délután vagy a második nap reggel kezdve napi négy mg Syncumart adunk, az INR-t a kezelés előtt, majd a harmadik naptól mérjük, s a heparint elhagyjuk, ha az a 4. és az 5. napon 2,0 és 3,0 között van. A dózist és a heparin-kezelés tartamát szükség szerint módosítjuk.) Ha tudjuk, vagy számítunk rá, hogy a heparin (LMWH) kezelés szokatlanul tartós lesz, helyesen járunk el, ha a Syncumart késleltetve (a mínusz 4-5. napon) indítjuk.

Felmerül a kérdés: megfelelő-e, használható-e az 1998-ban készült, de csak később, 1999-ben megfogalmazott, tehát aligha elavult ún. büki konszenzus, tehát a *magyar konszenzus nyilatkozat* ajánlása? Legutóbb, a Gyógyszereink c. lap mellékleteként széles körben terjesztett nyilatkozat szerzői hét centrumot, illetve munkacsoportot képviselnek, s ahhoz a szerző is a nevét adta. Bizonyos, hogy minden eljárásrend időnként kisebb-nagyobb módosítást igényel, tehát újabb konszenzusra kell jutni. Netalán kell (lehet) egyidejűleg egynél több ajánlás? Nem tűnik úgy, s a kérdés hazai és nemzetközi irodalma sem sugallja, hogy eljött volna az érdemi változtatás szükségének az ideje.

Prof. Sas Géza

A thromboembolia mai kezelése (Egy vagy több konszenzus?)

(válasz Prof. Rák Kálmán hozzászólására)

– címmel Rák Kálmán 5 pontban fűz megjegyzést a korábban a FOCUS MEDICINAE első számában megjelent közleményemhez (1). Mindenek előtt megköszönöm Rák professzor úr figyelmét és kritikai munkáját és azt, hogy lehetővé tette az előző dolgozat néhány pontjának kiegészítését. Sietek neki igazat adni: legalább két konszenzus van.

Az 1998-ban rendezett büki konszenzus-konferencián egy külföldi kongresszus miatt nem voltam jelen, azonban az anyag összeállítója, Blaskó György még az év végén elküldte nekem a Magyar Trombózis és Hemosztázis Társaság ennek alapján összeállított 15 oldalas ajánlását, hogy nézzem át az anyagot, és fejtsem ki róla a véleményem. Ezt az 1999. január 12-én kelt levélben meg is tettem, jelezve, hogy sok pontjával nem tudok egyetérteni. Például a proximális és a disztális trombózisok megkülönböztetését hiányoltam, és néhány aránytalanságra hívtam fel a figyelmet. Blaskó dr. válaszában kifejtette, hogy a nagy fáradtsággal összeállított anyagon már nem nagyon lehet módosítani. Mivel valóban tudtam, hogy nagy szükség van egy használható konszenzus-anyag mielőbbi megjelentetésére, és Blaskó György valóban komoly érdemeket szerzett annak összeállításában, belenyugodtam ebbe. A kezelési elvek végül is csak vázat alkotnak, attól eltérések nemcsak hogy lehetségesek, hanem olykor szükségesek is.

Nagy volt a meglepetésem, amikor a Gyógyszereink mellékleteként megjelent anyagot elolvastam; meg-

állapítottam, hogy az nem egyezik, sőt több pontban lényegesen különbözik a korábban nekem elküldött kéziratától. Feltételezem, hogy ez csupán technikai malőr következménye, talán egy korábbi munkapéldányt küldtek nekem véletlenül, mert minden egyéb eshetőség etikailag, sőt jogilag is elfogadhatatlan. Ilyen előzmények után tehát azt kell mondjam, hogy a Gyógyszereink mellékleteként megjelent konszenzus-anyaghoz a nevemet én nem *adtam*, hanem inkább *vették*, így az attól való eltérésért nem vagyok hibáztatható, annak néhány kitételével nem értek egyet.

A nekem korábban elküldött és a most megjelent anyag különbözőségét jól tükrözi a Syncumar-terápia kezdésének időpontjáról leírtak. A korábbiiban ez állt: "Nem ajánlott a heparin és a kumarin (acenokumarol) kezelés együttes elkezdése az ellenőrző labor-vizsgálatok megbízhatóságának veszélyeztetettsége miatt sem... A heparin-kezelés 2.-4. napja között kell kezdeni kis dózisban."

A Gyógyszereink mellékletében viszont ez olvasható: "A kumarin adását a heparin kezelés 1. vagy 2. napján – már bizonyított heparin-hatás mellett – lehet kezdeni." Tényleg, hány konszenzus is van? A magam részéről továbbra is kitartok a közleményemben mondottak mellett, részben az ott bővebben is kifejtett érvek alapján, részben pedig azért, mert én ott csak az *intenzív terápiás osztályon kezelt, tehát súlyos, legalább 7-9 napig heparinnal kezelt trombózisról* írtam.

Álláspontom nem egyéni; az egyhetes heparin kezelést majd utána a kumarinra való átállást javasolja a Brit. Med. J. szerkesztőségi közleménye is (2). Az orális alvadégtáplálásra való áttérést Syncumarral márpedig 3-4 nap alatt el lehet érni, így fölösleges azt az első napon kezdeni. Csak ismételni tudom, hogy a warfarin és az acenokumarol eltérő farmakokinetikája miatt az egyes nyugati ajánlásokban szereplő azonnali warfarin-kezdést nem lehet a hazai gyakorlatra fenntartás nélkül átvenni, mivel lassabban, de tartósabban ható warfarin nálunk nincs is gyógyszer-tári forgalomban (sajnos).

Érzékeny téma a nem-frakcionált és az LMW heparinok terápiás alkalmazásának kérdése. Rák Kálmán az álláspontomat lapsusnak és feltétlenül korrigálandónak tartja. A Gyógyszereinkben megjelent konszenzus bevezetőjében olvashatjuk, hogy azt egy adott ország egészségügyi ellátásának teherbírását figyelembe véve és beépítve kell kialakítani. Nálunk a lakosság jelentős része még az LMW heparinoknál sokkal olcsóbb és sokszor még annál is fontosabb gyógyszereket sem tudja megvásárolni, de a kórházak zöme is a gyógyszer-számla miatt van szinte permanens csőd-helyzetben.

Még a gazdagabb nyugaton is követelmény, hogy egy újabb és drágább gyógyszert csak akkor szabad a társadalombiztosítónak kifizetnie, ha az a régebbi olcsót hatásában jelentősen felülmúlja. Ehhez az elvhez nekünk különösképpen kell ragaszkodnunk, hogy legalább az életmentő gyógyszerekhez hozzájussanak a betegek, illetve a gyógyintézményeink. Az LMW heparinokkal folytatott terápia költsége 3-4-szeresen múlja felül a nem-frakcionált heparin kezelését. Rák Kálmán szerint az

LMW heparinokról bebizonyosodott, hogy valóban jobbak, előnyösebben adhatók, mint a nem-frakcionált heparin, és nem igényelnek általában laboratóriumi ellenőrzést, hogy az árukhoz képest mennyivel múlják felül hatásosságban és biztonságban az LMW heparinok a nem-frakcionáltat, szó szerint, fordítás nélkül idézem a "bizonyító" közlemények összefoglalójából a megállapításokat:

"Fixed-dose, subcutaneous low-molecular-weight heparin is as effective and safe as adjusted-dose, intravenous unfractionated heparin for the initial management of venous thromboembolism, regardless of whether the patient has pulmonary embolism or a history of venous thromboembolism" (3).

"Under the condition of this study, initial subcutaneous therapy with the low-molecular-weight heparin tinzaparin appeared to be as effective and safe as intravenous unfractionated heparin in patients with acute pulmonary embolism" (4).

Ez a két, az LMW heparin-gyártók által favorizált közlemény valóban alátámasztja azt, hogy az LMW heparinok sokkal hatékonyabbak és sokkal biztonságosabbak, mint a nemfrakcionált heparin? Kétségtelen, hogy a használatuk egyszerűbb, és vannak szituációk (amire még visszatérek), amikor valóban az elsőként választott szernek minősülnek. A laboratóriumi kontroll állítólagos szükségletlensége azon a tényen alapszik, hogy nincsen megbízható módszer a terápiás nyomon követésükre, bár nagyon is kellene egy egyszerű, in vitro módszer az LMW heparinok hatásának "in vivo" megítélésére (5).

Közleményem a trombózis intenzív terápiás ellátásával foglalkozott, és Magyarországon ma nincs olyan ITO, ahol, vagy annak közvetlen környezetében az APTI mérése nem lenne kivitelezhető. A laboratórium 24 órán keresztül való elérhetősége ugyanis a minimális működési feltételei közé tartozik. A "Gyógyszereink"-ben megjelent állásfoglalás is csak ott tartja megengedhetőnek az LMWH készítmények elsővonalbeli alkalmazását, ahol nincs meg a monitorozás lehetősége. Általánosságban is elmondható, hogy azoknak a gyógyintézményeknek sine qua non-ja az alapvető alvadási vizsgálatok elvégezhetősége, ahol rendszeresen kezelnek mélyvénás trombózisos beteget. Az APTI ezek közé tartozik. Az LMW heparinok kedvezőnek tartott cost/benefit számításait pedig olyan országokban végezték, melyekben a költségeket meghatározó tényezők (biztosítási és ártámogatási rendszer, és különösképpen az egészségügyi dolgozók fizetése stb.) nem hasonlíthatók össze a mienkével, következésképp számunkra irrelevánsak. Persze, akik megengedhetik maguknak, kezel-

jék LMW heparinnal a trombózisos betegeiket; a magyarországi gyógyintézmények többsége biztosan nem tartozik ebbe a kategóriába.

A trombolitikus kezelés vonatkozásában a saját álláspontom és a konszenzusban foglaltak közt nem látok ellentétet, a friss, súlyos alsóvégtagi (iliofemorális) trombózis mindkettőben szerepel. A heparin-indukált thrombocytopenia (HIT) kérdésében Rák Kálmán megjegyzését jogosnak tartom és elfogadom, mivel a közleményem megírása óta a hirudin (Refludan) a magyar gyógyszerpiacon is elérhetővé vált. Igaz azonban az is, hogy én nem a HIT kezeléséről, hanem a megelőzés akkori esetleges lehetőségéről írtam.

A trombózis otthoni kezelése (a beteg korai hazabocsátása) nem szerepelt egyik konszenzus nyilatkozatban sem, így tehát csak egyéni véleménykülönbségről van szó közöttünk e kérdésben.

A közleményemben felsorolt aggályaimat fenntartom, sőt, a Magyar Angiológiai Társaság 1999. évi gyulai kongresszusa óta azokat megerősítettnek érzem. Az e témában elhangzott előadás után ugyanis a családorvos kollégák kifejtették, hogy a technikai nehézségeken túlmenően nem hajandók felvállalni egy esetleges fatális tüdőembólia kockázatát.

Ez még az optimális heparin-kezelés mellett is bekövetkezhet, és akkor a hozzátartozók őket hibáztatják, és perelik a kórházba-küldés elmulasztása miatt. Kollégáink félelmét a meghurcolástól nem tartom alaptalannak. Ezzel szemben, ha már ismert, hogy a trombózis hátterében csak palliative kezelhető malignus megbetegedés áll, véleményem szerint a trombózis otthoni kezelése indokolt, és pedig valamelyik LMW heparin készítménnyel. A citostatikus kezelés analógiájára, az OEP-nek vállalni kellene ezekben az esetekben a kezelés teljes térítését.

Végkövetkeztetésem: ha nem valódi egy konszenzus, netán több is van belőle, akkor az inkább nonszenzus. Ezen azonban lehet, sőt, kell is változtassunk: "Rendezni végre közös dolgainkat!"

Irodalomjegyzék:

1. Sas G: Hypercoagulatioval járó állapotok az intenzív terápiás gyakorlatban (thromboemboliák, DIC). *Focus Medicinae*, 1, 3-8. 1999.
2. McCollum C: Avoiding the consequences of deep vein thrombosis. *Brit. Med. J.*, 317, 696, 1988.
3. *The Columbus Investigators*: Low-molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 337, 657-662, 1997.
4. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B et al: A comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 337, 663-669, 1997.
5. Béguin S, Welzel D, Al Dieri R, Hemker HC: Conjectures and refutations on the mode of action of heparins. The limited importance of anti-factor Xa activity as a pharmaceutical mechanism and a yardstick for therapy. *Haemostasis*, 29, 170-178, 1999.