HIVATALOS ÉRTESÍTŐ 30. szám

A MAGYAR KÖZLÖNY MELLÉKLETE

2010. április 29., csütörtök

Tartalomjegyzék

VIII. Közlemények

Az Egészségügyi Minisztérium közleménye új, illetve módosított szakmai irányelvek, szakmai protokollok kiadásáról 6364

VIII. Közlemények

Az Egészségügyi Minisztérium közleménye
új, illetve módosított szakmai irányelvek, szakmai protokollok kiadásáról

TARTALOMJEGYZÉK

	Módosítás száma	
NEUROLÓGIA		
A Sclerosis multiplex kezelésről	2	IE
Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról	1	IE
Az elsődleges fejfájások klasszifikációjáról, a migrén epidemiológiájáról, a fejfájásban szenvedő betegek kivizsgálási stratégiájáról, az elsődleges fejfájások kezeléséről	0	IE
SZÜLÉSZET-NŐGYÓGYÁSZAT		
Meddőség ellátásról – assszisztált reprodukcióról – In Vitro Fertilizációról	1	P
Meddőségről: kivizsgálásról és a kezelés általános lehetőségeiről	1	P
UROLÓGIA		
Az urotraumatológiáról	1	IE
A vizeletinkontinenciáról	1	IE
A benignus prosztata hyperplasia kezeléséről	1	IE
A nem konplikált húgyuti fertőzések diagnosztikájáról és kezeléséről	1	IE
Az urológiai beavatkozások során alkalmazott perioperatív antibakteriális profilaxisról	1	IE
A prostatitis és a krónikus kismedenceifájdalom szindróma diagnosztikájáról és kezeléséről	1	IE
Uroszepszisről	1	IE
A vesedaganat sebészi kezeléséről	0	IE
A penis laphámrákról	0	IE
A heredaganatos betegek ellátásáról	0	IE
Az izominvazív és áttétes hólyagrák sebészi kezeléséről	0	IE
A prosztatatrák diagnosztikájáról, sebészi és hormonkezeléséről	0	IE
A non-invazív hólyagdaganat kezeléséről	0	IE
Neurológiai eredetű hólyagműködési zavarokról	0	IE
Az idősödő férfi betegségeiről	0	IE
A kőbetegség kezeléséről	0	IE

Magyarázat
IE – szakmai irányelv
P – szakmai protokoll

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A Sclerosis multiplex kezeléséről
(2. módosított változat)

Készítette: a Neurológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1 Az irányelv alkalmazási területe

A sclerosis multiplexet (SM) részben a betegség kórlefolyását módosító SM-re specifikus, törzskönyvezett készítményekkel, másrészt más betegségben regisztrált tüneti szerek alkalmazási területének megfelelő készítményekkel kezeljük. Az irányelv célja, hogy az Egészségügyi Minisztérium kezdeményezésére, összefoglalja a betegség kezelésének indikációit, a kezelés alkalmazásának szakmai és szervezeti feltételeit.

Célcsoportok:

– SM centrumok
– neurológusok
– szemészek
– rehabilitációs szakemberek
– OEP és egyéb egészségügyi biztosítók
– Egészségügyi Minisztérium

Az irányelvet összeállító bizottság felhívja a figyelmet arra, hogy az irányelvben szereplő gyógyszerek alkalmazása tekintetében minden orvos köteles ismerni a hatályos OGYI törzskönyvi előírásokat és az indikáción kívüli alkalmazás jogszabályi feltételeit (32/2008.) (X. 18) EüMim rendelete

1.2 Az irányelvet összeállító bizottság tagjai és a véleményezők

A dokumentumot összeállították: a SCLEROSIS MULTIPLEXES BETEGEK ORSZÁGOS EGYESÜLETE Orvosi Tanácsadó Testülete és az ECTRIMS /European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/.

Az irányelv véleményezése: Az irányelvet a Neurológiai Szakmai Kollégium miden tagja, és az Országos Neurológus szakfőorvos megkapta véleményezésre. Az irányelv gyakorlati alkalmazhatóságát formálisan nem teszteltük, az alkalmazás első 2 éve során nyert tapasztalatok alapján tartjuk indokoltnak a jelenlegi dokumentum felülvizsgálatát.

1.3 Az irányelv érvényessége

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

1.4 A kezeléssel kapcsolatos ismeretek (bizonyítékok) áttekintésének módszere

A bizottság az ajánlások összeállításához áttekintette a rendelkezésre álló szakirodalmi adatokat. A szakirodalom áttekintése során figyelembe vette a hozzáférhető nemzetközi irányelveket – National Institute for Clinical Excellence, American Academy of Neurology és az MS Council for Clinical Practice Guidelines, a Német Neurológiai Társaság neurológiai iránymutatásai (AWMF online), European Federation of Neurological Society (EFNS) –, valamint a Cochrane Könyvtárban és a MEDLINE adatbázisban az SM kezeléssel kapcsolatosan talált szisztematikus leírásokat. Az irányelv összeállításakor a bizottság nem értékelte újból egyenként a klinikai vizsgálatokat, hanem a talált szisztematikus összefoglalók elemzésére támaszkodott.

1.5 Az irányelvben a bizonyítékok szintjére és az ajánlások erejére alkalmazott jelölések

A jelenlegi klinikai irányelv a klinikai kutatás rendelkezésre álló legjobb bizonyítékai alapján tesz javaslatot az SM kezelésére. A bizonyítékok szintjét és az ajánlások erejét a European Federation of Neurological Societies (EFNS) által javasolt rendszer (Brainin és mtsai, 2004) szerint adjuk meg. A bizonyítékok szintjei és az ajánlás ereje a következő:

I. szintű bizonyíték: Megfelelő számú esetet magába foglaló, randomizált kontrollált klinikai vizsgálat, melyben az alkalmazott módszerek (megfelelő módon történő randomizálás, előre rögzített végpontok, egyértelműen definiált bevételi és kizárási

kritériumok, a vizsgálatból kiesők megfelelő elemzése, stb.) miatt kicsi a szisztematikus hiba (az ún. torzítás) lehetősége. I. szintű bizonyító ereje van az ilyen, kiváló módszertannal végzett vizsgálatok szisztematikus összefoglalóinak is.
II. szintű bizonyíték: Az eredmények jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből, vagy olyan jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, vagy olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, mely nem minden szempontból kifogástalan módszertannal készült.
III. szintű bizonyíték: Minden egyéb kontrollált vizsgálat (ideértve például az ún. „történelmi kontroll" csoport alkalmazását, vagy az önkontrollos vizsgálatokat is)
IV. szintű bizonyíték: Kontroll nélküli vizsgálatok, esetsorozatok, esetismertetések, szakértői vélemények.

A fentiek alapján az ajánlások ereje a következőképp határozható meg:
A): Az adott beavatkozás hatásossága egyértelműen bizonyított (azaz: legalább egy I. szintű vagy legalább két II. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá)
B): Az adott beavatkozás hatásossága valószínű (azaz: legalább egy II. szintű vagy legalább három III. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá)
C): Az adott beavatkozás hatásossága lehetséges (legalább két III. szintű vizsgálat meggyőző és egybehangzó eredménye támasztja alá)

1.6 A sclerosis multiplex definíciója
A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer különböző fokú demyelinisatióval és axonális károsodással járó krónikus gyulladásos megbetegedése. A leggyakoribb fiatal felnőttkorban kezdődő ideggyógyászati megbetegedés, mely az esetek közel kétharmadában 10-15 év kórlefolyás után maradandó rokkantsághoz és idő előtti nyugdíjazáshoz vezet.
Klinikailag két alapvető formája definiálható:
– a visszaeső javuló forma (amely az esetek jelentős részében másodlagos progrediáló formába megy át)
– és a primer progresszív forma.
A legutóbbi évek neuropatológiai kutatásai arra utalnak, hogy az említett klinikai formák hátterében négy elkülöníthető szövettani patomechanizmus állhat. A sclerosis multiplex egyik formájának sem tisztázott jelenleg még az etiológiája.

1.7 Panaszok, tünetek, általános jellemzők
A betegséget multifokális, a látóideg, az agytörzs, a kisagy ill. a gerincvelő károsodására jellemző panaszok, tünetek jellemzik. 30-40%-ban spinális tünetek dominálnak. Leggyakoribb az aszimmetrikus spasticus paraparesis. A betegség bármilyen központi idegrendszeri tünettel kezdődhet, ami lehet homályos látás (neuritis retrobulbaris), zsibbadás, izomgyengeség, szédülés, kettőslátás. A kórlefolyás szerint alcsoportok különíthetők el. Az SM első szakaszára a betegek 60-85%-ában jellemző a hullámzás: rosszabbodások és javulások követik egymást. Az újabb és újabb rosszabbodások (klinikai epizódok, relapszusok, shubok) után általában már maradványtünetek keletkeznek. Ez a *relapszusokkal és remissziókkal* jellemezhető periódus néhány évtől akár 10-20 éven keresztül is tart. Kezelés nélkül a betegek kb. 40%-a 10 év után *már másodlagos progresszív stádiumba* kerül, amikor a további kórlefolyás már shubok nélküli és a betegség a klinikai tünetek lassú fokozódásával súlyosbodik. A betegek 10-15%-ában a betegség tünetei nem shubokkal, hanem kezdettől fogva alattomosan, egyenletesen, maradandóan súlyosbodnak, melyet *primer progresszív* kórlefolyásként különítünk el. A *progresszív-relapszáló* forma (5-10%) szintén egyenletes rosszabbodással indul, de alkalmanként shubok is felismerhetők. A betegek 20–30%-ában az SM enyhén zajlik, 10–20%-ban malignus a betegség, a beteg az első tünettől számítva két éven belül tolószékhez vagy ágyhoz kötötté válik. A fennmaradó esetekben a betegek 10-15 év után mozgáskorlátozottá válnak, járásukhoz segédeszközt kell használniuk. Gyakori shubok, poli-szimptomás kezdet, a tartós funkciókiesés szignifikánsan gyakrabban jelent prognosztikusan kedvezőtlen kórlefolyást.
Shub definíciója: Shub (relapszus)-ról akkor beszélünk, ha legalább 30 napja stabil, vagy javuló állapotú sclerosis multiplexes betegnek a már meglévő (régi) tünetei súlyosbodnak vagy új tünet(ek) jelennek meg és azok legalább legalább 24 órán keresztül fennállnak.. Paroxysmalis tünetek (mint pl. tónusos görcsök) vagy meglévő tünetek fokozódása testhőmérséklet emelkedés, vagy infekció következtében nem tekinthetők shubnak (pseudoattack).

1.8 A betegség leírása, epidemiológia

Az SM prevalenciája változó, 25-224/100 000 lakos között van. Szegeden, illetve Csongrád megyében végzett, lektorált nemzetközi folyóiratban közölt epidemiológiai felmérés szerint 62-65/100 000. Ennek alapján Magyarországon az SM-ben szenvedő beteg száma 6-8000-re becsülhető, évente kb. 3-5/100 000, azaz országosan 3-500 új esetet diagnosztizálnak. Az SM több mint kétszer gyakrabban fordul elő nőkben, mint férfiakban.

Leggyakrabban 20 és 40 év között jelentkezik, megjelenése ritka 15 éves kor alatt, illetve 50 év felett. Multifaktoriális betegség. A betegség mechanizmusában genetikai és környezeti tényezők együttes kóroki szerepe feltételezhető. A teljes genom vizsgálatok csak a 6. kromoszóma MHC II lókuszával jeleztek kifejezett asszociációt.

II. Diagnózis

2.1 Anamnézis

Az SM diagnózisa a kórtörténet és a klinikai tünetek alapján felállítható. A részletes anamnézis felvételnél gondosan rá kell kérdezni a különböző funkciókat érintő tüntekre, panaszokra (hólyag-, bél-, szexuális funkció, fáradékonyság, kognitív hanyatlás). Kiderítendő, hogy, melyek voltak az első tünetek, mikor jelentkeztek és hogyan alakultak. Ebből következtetni lehet a betegség kórformájára és a betegség prognózisára is. Az SM potenciális diagnózisáról tájékoztatni kell a beteget (C).

2.2 Fizikális vizsgálatok

SM-gyanús tünetek esetén alapos klinikai neurológiai vizsgálatot kell végezni, beleértve a visusvizsgálatot is, továbbá fizikális belgyógyászati vizsgálatot is.

2.3 Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

Kontraszt anyaggal végzett koponya MRI vizsgálat.

2.4 Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

Gerinc és nervus opticus MRI vizsgálat, liquor immunológiai vizsgálat (oligoclonalis gammopátia jelenlétének vizsgálata izoelektromos fókuszálással). A szubklinikai disszeminációt kimutatása a kiváltott válaszok – visuális kiváltott válasz (VEP) – regisztrálásával, szemészeti vizsgálattal (látótér vizsgálat) történik.

2.5 Differenciális diagnosztikai szempontból szükséges vizsgálatok

Amennyiben az előző pontokban felsoroltak alapján a diagnózis nem egyértelmű, genetikai vizsgálatok, részletes elektrofiziológiai vizsgálat (SSEP, BAEP, ENG, EMG, EEG, transcranialis mágneses ingerlés), vírus szerológiai vizsgálatok szérumból, liquorból, speciális laboratóriumi vizsgálatok autoimmun-betegségek, leukodystrophiák, neuromyelitis optica irányába, intracranialis angiographia (MRA), n. suralis-, esetleg izom biopszia végzése indokolt lehet.

2.6 Elkülönítendő kórképek

- Neuromyelitis optica (Devic betegség)
- SM variánsok: opticus neuritis, izolált agytörzsi szindrómák, myelitis transversa, acut disseminalt encephalomyelitis (ADEM), acut necrotizáló haemorrhagias encephalomyelitis.
- Ritka SM variánsok: acut malignus SM (Marburg), Baló-féle koncentrikus sclerosis.
- Autoimmun kórképek: antifoszfolipid antitest szindróma, szisztémás lupus erythematosus, primer Sjögren szindróma, Behcet kór, polyarteriitis nodosa.

– Fertőző betegségek: Lyme kór, meningovascularis syphilis, HIV myelopathia, HTLV-1 myelopathia.

– Granulomatosus betegségek: sarcoidosis, Wegener féle granulomatosis.

– Gerincvelői szindrómák: gerincvelő kompresszió, cervicalis myelopathia, B 12-vitamin hiány.

– Genetikai betegségek: adrenoleukodystrophia, adrenomyeloneuropathia, mitokondriális encephalopathia, Leber féle opticus atrophia

– Vascularis betegségek: kardiális eredetű agyi embolizáció, CADASIL, érmalformációk, központi idegrendszeri vasculitis

– Neoplasiák: cerebralis, craniospinalis, gerincvelő tumor, központi idegrendszeri lymphoma.
– Egyéb: Arnold-Chiari malformáció, olivopontocerebelláris atrophia, platybasia, basalis impressio.

2.7 Diagnosztikai algoritmusok, kritériumok

A diagnózis az anamnesis és a klinikai tünetek gondos elemzésén alapszik. Bizonyítani kell a betegség időbeli és térbeli (központi idegrendszeren, fehérállományon belüli) terjedését klinikai vagy képalkotó (MRI) vizsgálattal. Ha a relapszus ismétlődött és a neurológiai fizikális vizsgálat legalább két funkcionális rendszer objektív károsodására utaló eltérést igazol, az SM klinikailag határozott diagnózisa felállítható. Primer progresszív forma esetében a klinikai tüneteket folyamatos, lassú progressziónak kell jellemezni legalább egy éven át. A klinikai, laboratóriumi (liquor), radiológiai (MRI) vagy elektrofiziológiai (visuális kiváltott válasz) vizsgálattal kimutatható, sclerosis multiplexre jellemző eltérések alapján a diagnózis már a korai időszakban is felállítható (1.táblázat, Módosított McDonald kritériumok). Az első SM-re utaló demyelinisatiós tünet (klinikailag izolált szindróma /CIS/, opticus neuritis, inkomplett myelitis transversa, agytörzsi vagy cerebellaris góc) után a klinikailag definitív SM kifejlődésének valószínűsége egyénenként változik.

Természetes kórlefolyást tanulmányozó vizsgálatok szerint a klinikailag izolált szindrómával (CIS) jelentkező betegek közül azok, akiknek MRI vizsgálata demyelinisatioval összeegyeztethető gócokat mutat és jelzi a térbeli disszeminációt, magas rizikójú betegeknek tekinthetők klinikailag határozott formájú SM kialakulása szempontjából. A betegség aktivitásának megítélése céljából három hónap különbséggel az MRI vizsgálatot ismételni kell. Vannak betegek akiknek (más okból indikált koponya MRI vizsgálata sclerosis multiplexre jellemző eltéréseket mutat, ugyanakkor sem anamnézisük, sem klinikai állapotuk nem utal sclerosis multiplex fennállására. Ezt a jelenséget a szakirodalom „radiológiailag izolált szindrómának (RIS) nevezi. Jelenleg nincsenek mérvadó adatok, amelyek alapján megítélhető lenne, hogy a „RIS"-ből milyen arányban alakul ki klinikailag határozott sclerosis multiplex.

Az SM diagnózishoz javasolt liquor alapvizsgálat magában foglalja:
– sejtszám meghatározás (<50 sejt/µl, liquor citológia: lymphocyták, esetleg plasmasejtek)
– összfehérje (jellemzően <0,6 g/L),
– hányados séma alapján történő albumin- és IgG meghatározás – a vér-liquor gát permeabilitás és a növekedett központi idegrendszeri lokális IgG szintézis mennyiségi kimutatásának értékelése,
– oligoclonalis IgG sávok (OGP) kimutatása (izoelektromos fókuszálás).

1. táblázat. SM diagnózis módosított McDonald kritériumok szerint

Klinikai epizód (relapszus)	Objektív klinikai tüneteken alapuló lézió(k)	Szükséges vizsgálatok a diagnózishoz
Relapszusokkal és remissziókkal jellemezhető kórforma		
2 vagy több	2 vagy több	Nem szükséges
2 vagy több	1	Térbeli terjedés igazolása MRI-vel[a] vagy Pozitív liquor[b] és 2 vagy több SM-re jellemző góc MRI-vel vagy Újabb klinikai epizód más funkcionális pálya károsodásával
1	2 vagy több	Időbeli terjedés igazolása MRI-vel[c] vagy Második klinikai epizód
1 monoszimptómás (Klinikailag izolált szindróma – CIS)	1	Térbeli terjedés igazolása MRI-vel[a] vagy Pozitív liquor[b] és 2 vagy több SM-re jellemző góc MRI-vel és Időbeli terjedés igazolása MRI-vel[c] vagy Második klinikai epizód

Primer progresszív kórforma		
0 (kezdettől progresszió)	SM-re gyanús neurológiai tünetek	Egy éve tartó folyamatos klinikai progresszió és Kettő feltétel a következőkből: a., pozitív koponya MRI (Térbeli terjedés igazolása:: MRI-vel 9 vagy több T2 agyi góc vagy 4 vagy több T 2 agyi gerincvelői góc pozitív VEP[d]-pel b., pozitív gerincvelői MRI (2 T2 góc) c., pozitív liquor[b]

a a térbeli disszeminációt bizonyításának teljesítenie kell a Barkhof (1997) és Tintoré szerinti (2000) kritériumokat

b pozitív liquorlelet oligoclonalis csíkokkal, ill. emelkedett liquor-IgG-index-szel

c MRI kritériumok időbeli terjedéséhez: kontrasztanyagot halmozó góc vagy T2-hyperintenziv góc $\geq$ 3 hónappal a klinikai shub után más lokalizációban, mint a megelőző shubnál *vagy* új kontrasztanyag-felvevő vagy T2-hyperintenziv góc egy második MRI-nél $\geq$ 3 hónap elteltével

d patológiás visuális kiváltott válaszok, amelyek az SM-re jellemzőek (P100 latenciamegnyúlás jó konfiguráció esetén)

III. Terápia

3.1 Nem gyógyszeres kezelés

Életmódra vonatkozó ajánlás

- A testhőmérséklet emelkedése az idegekben csökkenti az ingerületvezetési sebességét. Minden olyan hatás, ami az SM-es beteg maghőmérsékletét 37 °Celsius fölé emeli, a meglevő tüneteket kifejezettebbé teheti, vagy fiziológiás testhőmérsékleten nem észlelhető tünetek megjelenéséhez vezethet. A testhőmérséklet-emelkedés állapotrosszabbodást okozó hatása az esetek döntő többségében átmeneti, a testhőmérséklet rendeződése után elmúlik. A jelenséget „pseudo shub"-nak, vagy a jelenség leírója után „Uchthoff fenoménnek" nevezik. Kerülendő ezért a forró fürdő, szauna, stb. Lázas betegség esetén fokozottan kell törekedni a lázcsillapításra. Ha a lázas állapotban megjelent új tünet a testhőmérséklet normalizálódása után megszűnik, azt nem szabad shubként (relapszusként) értékelni.
- A betegség egyik gyakori tünete a kóros fáradékonyság. Tanácsos a fizikai kímélet, illetőleg gyógytorna, egyéb fizikoterápia során a teljesítőképesség maximum 80%-os igénybevétele, a terhelés mennyiségének és minőségének a beteg aktuális állapotához történő igazítása. Munkaképes betegnek sem ajánlott nehéz fizikai terheléssel járó, vagy éjszakai, illetve váltóműszakos munka.
- A pszichés stressz negatív hatású lehet.
- Diétaként a növényi olajokban gazdag, telített zsírsavakban szegény, rostdús, de könnyű, ún. mediterrán típusú étrend az emésztésre kifejtett hatása miatt kedvezőbb. A linolénsav, 17-23 g/nap dózisban csökkentheti a rokkantság progresszióját (A), a relapszus súlyosságát, tartamát. Linolénsavban gazdag: a halolaj, napraforgómag, kukorica, szója olaj; Ligetszépe olaj. Az immunstimuláló hatással rendelkező szerek csökkenthetik az immunmoduláló szerek immunszuppresszív hatását, ezért szedésük immunmoduláló kezelés mellett nagy dózisban nem ajánlott (Ginseng, Coenzyme Q10 – interferonok hepatotoxikus hatását fokozhatja, fokhagyma, Noni juice, Propolis, Selenium >60 mcg, B6 vitamin, E vitamin, C-vitamin – közepes dózisnál 90-120 mg/nap ne legyen több, Zn >10-15 mg/nap ne legyen több).

- Az infekciók relapszust triggerelhetnek. Az SM betegnek az influenza elleni védőoltást fel kell ajánlani (C). A szezonális influenza védőoltással végzett vizsgálatok nem igazoltak relapszust kiváltó hatást.
- Nincs bizonyíték arra, hogy a terhesség hosszú távon negatívan befolyásolná az SM lefolyását. A terhesség előtt álló SM beteget fel kell világosítani, hogy a terhesség alatt csökken, a szoptatás alatti periódusban átmenetileg megnő a relapszus rizikója (C). Szülés során az SM betegnél olyan, a fizikális és szülészeti körülményeknek megfelelő szülésvezetés és analgesia alkalmazandó, mely nem okoz félelmet a beteg számára (C).
- Műtéti beavatkozások kapcsán a stressz relatív rizikót jelent a műtéthez képest, ezért fontos a beteg megfelelő pszichés támogatása. A műtéti beavatkozásnak megfelelő anaesthesia választható. A felvilágosítás tartalmazza, hogy a relapszus rizikójának növekedése nem ismert (B).
- A fizioterápia célja a mozgás javítása, ajánlott minden járóképes (segédeszközzel vagy anélkül) SM betegnek (A) akár otthonában, akár ambulanter (A).
- Rosszul mozgó, ülőkocsihoz kötött betegek esélye decubitus kialakulására fokozott. Megelőzésére megfelelő ágy és ülőmatracok javasoltak (A).
- Tájékoztatni kell a betegeket (A), hogy van néhány adat olyan eljárások kedvező hatásáról SM-ben, melyet időnként alkalmaznak, de ezek alkalmazását nem támasztja alá elegendő bizonyíték (pl. mágneses kezelés, test masszázs, thai chi kiegészítő kezelés).

3.2 Gyógyszeres kezelés

3.2.1 Relapszusok kezelése

Glucocorticoid kezelésre a tünetek gyorsabban javulnak akut rosszabbodás esetén sclerosis multiplexben (I. szint). A nagy dózisú corticosteroid kezelés kedvező hatása hosszú távon nem bizonyított (II. szint). Nincs különbség a methylprednisolon, ACTH és dexamethason; az intravénásan vagy orálisan alkalmazott nagy dózisú methylprednisolon; 5 illetve 15 napig tartó methylprednisolon kezelés hatásában akut relapszusban (I. szint). A mellékhatások (arc-, boka-oedema, hangulatváltozás) gyakoribbak az ACTH kezelt csoportban. A rosszabbodás kezelése intravénás immunglobulinnal egy éves követés során nem hatásosabb a placebonál, viszont a mellékhatások gyakoribbak (I. szint). Egyetlen vizsgálat (I. szint) szerint a súlyos tünetekkel járó, szteroid kezelésre nem javuló relapszus kezelésében a plasmapheresis valószínűleg kedvező hatású.

Relapszus esetén, ha aktív kezelés mellett döntünk, javasolt a methylprednisolon kezelést minél hamarabb elkezdeni (A). Opticus neuritis-szel járó relapszust is nagy dózisú methylprednisolonnal javasolt kezelni, 500 mg – 1 g / nap dózisban intravénásan vagy per os, 3 vagy 5 egymást követő napon (A). A fokozatos leépítés kérdésében nincs konszenzus, a nagy dózisú kezelés az ötödik egy grammos adag után hirtelen is abbahagyható. A gyakori (évente több mint 3 alkalom) vagy elhúzódó (3 hétnél hosszabb) kezelést kerülni kell (C). A relapszus nagydózisú corticosteroid kezelésének megkezdése előtt mérlegelni kell a hatás-mellékhatások relatív kockázatát, és figyelembe kell venni, hogy a relapszus során kialakult neurológiai kórjele(k) spontán is remisszióba kerülhet(nek). Az akut relapszus kezelésben más szernek rutinszerű használata nem ajánlott (C).

3.2.2 A betegség aktivitásának és/vagy progressziójának csökkentése

A betegség klinikai lefolyása változatos. A betegség első éveiben a relapszáló-remittáló betegek előre kiszámíthatatlan időközökben gyorsan kialakuló neurológiai tünetekkel járó epizódokat szenvednek el, amelyeket remissziók követnek. Átlagosan egy beteg 3 évenként 2 exacerbációt szenved el, a betegség kezdetekor gyakrabban, évenként 2 relapszus is lehet. Az idő előre-haladtával egyre kevésbé teljes a relapszusokból a felépülés és rokkantság kezd kialakulni. A sclerosis multiplexben (SM) szenvedő betegek idegrendszeri károsodásának, a rokkantság követésére a Kurtzke nevéhez fűződő *Kiterjesztett Rokkantsági Skálát* (Expanded Disability Status Scale, EDSS) használjuk. A neurológus által végzett fizikális vizsgálat során nyolc funkcionális rendszert értékelve (motoros rendszer, kisagyi, agytörzsi működés, sensoros, hólyag és sphincter működés, látórendszer, psychés működés, spasticitas), a tünetek a súlyosság alapján pontozhatók. Egy nem lineáris tízes skálán szám jelzi a rokkantság súlyosságát 0-tól (normális neurológiai állapot) 10-ig (halál), félpontonként emelkedve.

Az SM súlyosságát nem csak a funkcionális értékelő skálák segítségével mérhetjük, hanem az exacerbációk előfordulásának gyakoriságával (exacerbációs ráta: egy betegcsoport egy év alatt jelentkező exacerbációjából számított, egy betegre eső átlagszám) és súlyosságával is.

Az interferonok, a glatiramer acetát és a natalizumab csökkentik a relapszusok kialakulását, a központi idegrendszeri gyulladást, a natalizumab és az interferon béta-1a lassítja a rokkantság kialakulását is (A).

Számos I. szintű vizsgálat szerint a cyclophosphamidnak (B) és plasmapheresisnek nincs (A), a methotrexatnak és cyclosporinnak valószínűleg van (C) progressziót lassító hatása progresszív SM-ben. A cyclosporin kezelés azonban nephrotoxicitása miatt nem elfogadott (B). Az azathioprin és intravénás immunglobulin valószínűleg (C) csökkenti a relapszusok számát relapszáló SM-ben (C), a progresszióra kifejtett hatása nem bizonyított (C).

3.2.2.1 Interferonok

Relapszusokkal-remissziókkal járó definitív sclerosis multiplexes betegeken az interferonok csökkentik a relapszusok éves gyakoriságát (I. szint), az exacerbációk súlyosságát. Az interferon béta-1a mérsékli a progressziót (I. szint). Ajánlott a kezelés járóképes (EDSS < 5,5) betegeken, a kezelést megelőző 2 évben (interferon béta 1a s.c. és interferon béta 1b) ill. 3 évben (interferon béta 1a i.m.) legalább 2 shubbal jellemezhető aktivitás esetén (I. szint). A kezelés optimális időtartamát a jelenlegi evidenciák alapján meghatározni nem lehet. Kontrollált vizsgálatok szerint 5 éves, nyílt vizsgálatok szerint 10-16 éves kezelés alatt is észlelhető az interferonok relapszus csökkentő hatása. Az interferonok adásának módja, frekvenciája különbözik. A hatás részben dózisfüggő, interferon béta-1b 8 millió NE subcutan másod naponta, interferon béta-1a 6 millió NE illetve 12 millió NE subcutan hetente háromszor adva hatásos. Az interferon béta-1a hatása nem fokozódik a hetente egyszer intramuscularisan alkalmazott 6 millió NE felett (I. szint).

Az interferon béta készítmények (CHAMPS, BENEFIT, ETOMS vizsgálatok) csökkentik a klinikailag határozott SM kialakulásának valószínűségét magas rizikójú CIS-betegcsoportban, ezért ebben a betegcsoportban már az első tünet jelentkezésekor javasolt a kezelés (I. szint).

Relapszusokkal járó szekunder progresszív SM-ben az interferonok csökkentik a relapszusok számát, az interferon-béta-lb a betegség progresszióját lassítja (ESP vizsgálat) (I. szint). Ajánlott a kezelés: ha a beteg képes 10 métert menni segédeszközzel vagy anélkül, legalább 2 relapszusa volt az elmúlt 2 évben, vagy a neurológiai tünetek minimális, de folyamatos progressziója észlelhető az utóbbi 2 évben. Relapszus mentes szekunder progresszív SM-ben az interferonok hatása nem bizonyított (NASP vizsgálat) (I. szint).

Az interferon kezelést abba kell hagyni sclerosis multiplexben: ha az interferonok által okozott mellékhatások nem tolerálhatók, terhesség tervezett vagy létrejött, a kezelés ellenére 12 hónap alatt 2 vagy több relapszus jelentkezett és jelentős maradványtünetekkel gyógyult, szekunder progresszív forma alakult ki és a folyamatos progresszió 6 hónapja fennáll, a beteg járásképtelenné vált (EDSS≥7,0) és ez az állapot 6 hónapnál hosszabb ideje észlelhető.

Mellékhatások: Többségük az immunmoduláns hatás következménye. Hőemelkedés, esetleg láz, izomfájdalom, gyengeség érzés, fáradtság, hidegrázás, izzadás, fejfájás, hányinger a kezelés kezdetén az injekció beadásakor jelentkeznek és további injekciók adásakor is megismétlődhetnek. Az influenza-szerű tünetek a kezelés kezdetén alkalmazott dózisredukcióval és/vagy paracetamol, ibuprofen adásával jól kezelhetők. Esetleges társuló szívbetegség esetén az influenza-szerű tünetek további megterhelést jelentenek a szívműködés szempontjából. Alkalmazásuk kezdetén lymphopenia, leukopenia, granulocytopenia és májenzimek (transaminasok) átmeneti emelkedése észlelhető. A mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága a kezelés alatt csökken. Interferonok mellett teljes vérkép, májfunkciók időszakos ellenőrzése ajánlott.

Az interferon béta-1b alkalmazásakor a depresszió mélyülése gyakoribb volt. Az interferonok alkalmazásakor álmatlanság, metrorrhagia, menorrhagia, mérsékelt alopecia előfordulhat. Nem tudni, hogy a kezelés alatt ritkán előforduló epilepsziás rohamot az SM, vagy a kezelés mellékhatásként okozza-e, ezért epilepsziás előzményben alkalmazása óvatosságot igényel.

A lokális injekciós reakció, lokális fájdalom, erythema, gyulladás, bőrnekrózis gyakoribb az interferonok subcutan adásakor (INF beta-1b, IFN beta 1a), mint intramuscularis alkalmazáskor (IFN béta-1a). Az injekciók autoinjectorral történő adása a subcutan injekciók lokális szövődményét jelentősen csökkenti.

Tolerancia, toxicitás: Az interferon beta készítmények fehérje természetű anyagok, ezért a szervezet ellenanyagokat termelhet ellenük. II. és III. szintű vizsgálatok szerint az interferon béta kezelés társul neutralizáló antitest termeléssel (A). A neutralizáló antitestek (NA) általában a kezelés megkezdése után 6-24 hónap között jelennek meg a vérsavóban és idővel az antitestek szintje csökken. Az antitest pozitivitás gyengíti a kezelés visszaesésekre gyakorolt hatását. Incidenciájuk különbözik, gyakoribb subcutan alkalmazás során (B), (38-47% interferon béta-1b, 12-24% subcutan interferon béta-1a, 5-22% intramuscularis interferon béta-1a kezelés esetében). Az intramuscularis interferon béta-1a kevésbé immunogén a többi interferon béta készítményhez képest (A). A betegek egy részében folyamatos kezelés mellett a NA eltűnnek, ennek a különbségnek a folyamatosságát nehéz meghatározni (B). Bár a folyamatosan magas titerben (>100 to 200 NU/mL) mérhető NA-hez a radiológiai és klinikai paraméterekben mérhető hatás csökkenés valószínűleg kapcsolható (B), az American Academy of Neurology szerint még nincs elegendő információ arra vonatkozólag, hogy mikor kell NA meghatározást végezni, hogy milyen tesztet és hány alkalommal

végezzünk, ill. milyen titer szint köthető a hatásosság csökkenéshez (C). Az európai ajánlás szerint (EFNS ajánlása) szerint a kezelés megkezdése után 12 és 24 hónappal NA szűrővizsgálatot kell végezni és pozitív esetben speciális tesztekkel kell a NA szintet mérni (A). Amennyiben a NA pozitivitás 3 és 6 hónap különbséggel ismételt vizsgálattal folyamatosan fennáll, a kezelést meg kell szakítani (A).

Gyógyszerinterakciók: az interferonok és más gyógyszerek kölcsönhatásai nem tisztázottak. Kis számú betegcsoporton végzett vizsgálatok szerint biztonsággal kombinálhatók glatiramer acetáttal, azathioprinnal, cyclophosphamiddal, methotrexattal, mitoxantronnal. Nem befolyásolják az orális fogamzásgátlók hatékonyságát. Fokozott óvatosság szükséges az olyan készítményekkel, melyek kiürülése nagymértékben függ a máj cytochrom P450 rendszerétől (pl. antiepileptikumok).

Ellenjavallatok részletes felsorolása az OGYI törzskönyvben található. Szakmai szempontok alapján a kezelés nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek az elmúlt három év (i.m. interferon béta-1a) ill. két év folyamán kettőnél kevesebb shubjuk volt. Ha a beteg nem reagál megfelelően a kezelésre (ha a mozgáskorlátozottság 6 hónapon keresztül folyamatosan progrediál). Primer progresszív SM-ben, relapszus nélkül zajló szekunder progresszív SM-ben az interferonok nem hatásosak. Annak ellenére, hogy nincs adat arról, hogy milyen mellékhatást gyakorol az interferon béta a magzatra, adása terhességben nem javasolt. Súlyos depresszió, öngyilkossági gondolatokkal foglalkozó betegek esetében az interferonok alkalmazása nem biztonságos.

3.2.2.2. Glatiramer acetát

Relapszusokkal-remissziókkal járó definitív sclerosis multiplexes betegekben a glatiramer acetát (copolymer-A) az interferonokhoz hasonló mértékben csökkenti a fellépő relapszusok gyakoriságát (A), MRI vizsgálatok alapján lehetséges, hogy lassítja a progressziót (C). Nyílt vizsgálatok szerint hatását éveken át kifejti (C). A kezelés megfontolására relapszáló-remittáló SM beteg alkalmas (A). Szekunder progresszív SM-ben nem bizonyított a hatása. Ajánlott járóképes (EDSS < 5,0; azaz 100 métert, vagy annál hosszabb távolságot segítség nélkül megtesz) betegeknek,, a kezelést megelőző 2 évben legalább 2 shubbal jellemezhető aktivitás esetén naponta 20 mg dózisban, subcutan adott formában (I. szint). A relapszus csökkentő kedvező hatás hosszú távon, 15 éves kezelés során is fennáll (III. szint).

A glatiramer acetate (PreCISe) is csökkenti a klinikailag határozott SM kialakulásának valószínűségét magas rizikójú CIS betegcsoportban, ezért ebben a betegcsoportban már az első tünet jelentkezésekor javasolt a kezelés (I. szint).

A kezelés megszakítása javasolt: ha a glatiramer acetate okozta mellékhatások nem tolerálhatók, terhesség tervezett, 12 hónap alatt 2 relapszus jelentkezik és jelentős maradvány tünetekkel gyógyul, szekunder progresszív forma alakul ki, a beteg járásképtelenné (EDSS≥7,0) válik és ez az állapot 6 hónapnál hosszabb ideje már fennáll.

Mellékhatás: Lokális injekciós reakciók, erythema, beszűrődés, hosszú távon lipoatrophia fordul elő. A szisztémás reakciók előfordulása közvetlenül az injekció beadását követően jelentkezhet: kipirulás, mellkasi szorító fájdalom, dyspnoe, palpitatio és szorongás, mely spontán szűnik, 30 másodperctől 30 percig tarthat, az injekció ismételt adásakor ismét jelentkezhet.

Tolerancia: ritkán a szisztémás reakciók nem tolerálhatók.

Gyógyszerinterakciók: a glatiramer acetate és más gyógyszerek kölcsönhatásai nem tisztázottak. Kis számú betegcsoporton végzett vizsgálatok szerint biztonsággal kombinálható interferon bétával, intravénás immunglobulinnal.

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYI törzskönyvben található. Szakmai szempontok alapján kiemeljük, hogy annak ellenére, hogy nincs adat arról, hogy milyen mellékhatást gyakorol a glatiramer acetate a magzatra, adása terhességben nem javasolt.

3.2.2.3. Natalizumab

Relapszusokkal-remissziókkal járó definitív sclerosis multiplexes betegeken a natalizumab csökkenti a betegség aktivitását (I. szint A), markánsan csökkenti a relapszusok éves gyakoriságát (I. szint A), mérsékli a progressziót, a betegség súlyosságát (I. szint A). Más immunmoduláns készítményekkel összehasonlítva a natalizumab relatíve hatásossága pontosan nem meghatározható (C). Szekunder progresszív sclerosis multiplexben hatékonyságát nem ismerjük (C). Bár az intramuscularis interferon béta 1a terápiában részesülő betegek kiegészítése natalizumabbal, mint kombinációs kezelés hatásosságfokozódást eredményezett (I. szint, B), nincs elegendő információ az együttadás hasznáról, ha a natalizumab kezelést egészítjük ki interferon béta készítménnyel (C). A natalizumab felelős lehet a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) rizikó növekedéséért (lásd alább), ezért csak a relapszáló-remittáló SM betegek szelektív csopotjának javasolt. A natalizumab, mint önálló kezelés javasolt olyan betegeknek, akik más elsőnek választott – IFN-béta vagy glatiramer acetát – immunmoduláns kezelésre nem megfelelően reagálnak (a natalizumab kezelést megelőző 1 évben legalább 1 shubbal, MRI felvételen 9 T2 vagy 1-nél több Gd halmozó lézió meglétével jellemezhető a betegség aktivitása), vagy a kezelés mellékhatásait nem tolerálják. A natalizumab elsőnek választható kezelés, ha a betegség kezdettől gyors és súlyos lefolyású (egy év alatt 2 relapszus kettő vagy annál több funkciókárosodással és

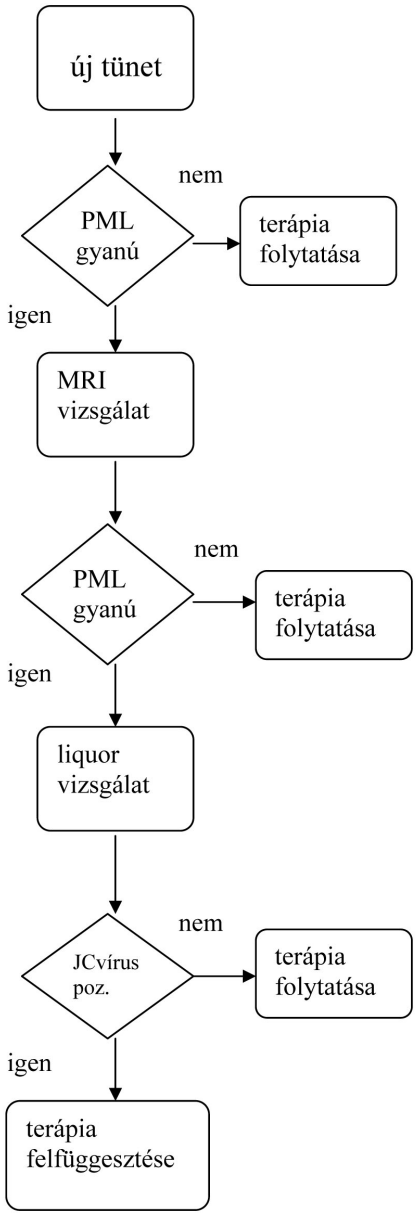
MRI felvételen 1-nél több Gd halmozó lézió vagy megnövekedett T2 góctérfogat). Állapotukat tekintve olyan betegeknek ajánlott, akik shub-közötti periódusban járóképesek (EDSS ≤ 5,5; azaz 100 métert, vagy annál hosszabb távolságot segítség nélkül meg tudnak tenni) és a shub-közötti periódusban nem progrediálnak (azaz nem szekunder progresszív fázisban vannak ráhelyezett shubokkal). Adagolása havonta 300 mg dózisban, intravénásan javasolt, más immunmoduláló gyógyszerrel nem kombinálható (kivétel: shubok esetén szteroid lökésterápia adható)! A betegek közvetlenül átállíthatók az INF-béta vagy glatiramer-acetát terápiáról natalizumab kezelésre, amennyiben nincs a korábbi kezeléshez kapcsolható laboratóriumi eltérés pl. neutropénia, májfunkció károsodásra illetve infekcióra utaló eltérés. A terápia megkezdése előtt lehetőleg egy (maximum 3) hónapon belül végzett MRI vizsgálat szükséges. A betegek rendszeres ellenőrzése speciális centrumban indokolt, hogy az esetleges PML-re gyanús jeleket időben felfedezzék és a szükséges kiegészítő vizsgálatokat (MRI és liquor vizsgálat) elvégezzék. A kezelést fel kell függeszteni, ha PML-re utaló tünetek jelennek meg, amíg annak kockázatát ki nem zárják (1. ábra). A potenciális haszon és kockázat újrabecslése fontos. A kezelés megszakítása javasolt: ha natalizumab okozta túlérzékenység lép fel, terhesség tervezett.

Mellékhatás: enyhe lefolyásúak, pl. fejfájás, fáradékonyság, húgyuti fertőzés, ízületi fájdalom. Alacsony a hiperszenzitivitási reakciók előfordulása (1.1%) és alacsony kockázatú a depresszió és más rosszindulatú betegségek előfordulása. Natalizumab kezelt betegekben a PML kialakulásának rizikója megnő, kombinációs kezelésben (A), monoterápiában (C). A PML rizikója I. szintű vizsgálatok szerint 1eset/1000 kezelt betegre becsülhető átlagosan 18 hónap kezelés után. Eddig összesen 26 PML eset kialakulását diagnosztizálták több, mint 60000 natalizumab kezelt esetből. I. szintű vizsgálatban három natalizumabbal kezelt betegnél alakult ki PML, melyből kettő volt SM beteg: mindkettő i.m. interferon beta 1a-val kombinációs kezelésben részesült, és egy volt Crohn beteg, aki korábban immunszupressziv kezelést kapott. A kezelés más oppurtunista fertőzések rizikóját is emelheti (C).

Tolerancia, toxicitás: natalizumab elleni antitestek a betegek 9%-ánál jelennek meg és 6% -uknál tartósan megmarad (I. szint). Az állandósult antitest pozitivitás csökkenti a hatékonyságot és az infúzióhoz kapcsolódó mellékhatások valamint túlérzékenységi reakciók fokozott előfordulását okozhatja. Az antitest pozitívitás a terápia első 3 hónapjában alakul ki. Hiperszenzitivitást a kezelt betegek 4%-ában figyeltek meg (I. szint). Az összes eset 1,3%-a súlyos, 0,8%-a anaphylactoid reakció.

Gyógyszerinterakciók: natalizumab és és más gyógyszerek kölcsönhatásai nem tisztázottak.

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYI törzskönyvben található: Interferon béta vagy glatiramer acetát készítménnyel nem alkalmazható kombinációs kezelésben. Natalizumabbal vagy bármely vivőanyaggal szembeni túlérzékenység (4 %), akiknél nagyobb a kockázat oppurtunista fertőzésekre, immunszupresszív kezelésből következően immunhiányos állapotúak (mitoxantron, ciklofoszfamid), PML vagy oppurtunista fertőzés alakult ki; ismert, aktív rosszindulatú daganatos betegségben szenvedőkben, kivéve azok, akiknek basaliomájuk van; túlérzékenységi reakció, perzisztáló natalizumab-ellenes antitestek jelenléte, terhesség, jelentős májkárosodás esetén nem javasolt.



1. ábra Algoritmus natalizumab kezelés során új neurológiai tünetek jelentkezésekor

3.2.2.4 Mitoxantron

Sclerosis multiplexben végzett vizsgálatok szerint (II. és III. szint) csökkenti a relapszusok számát (B), lassíthatja a rokkantság fokozódását progresszív relapszáló és szekunder progresszív SM-ben (B) (MIMS vizsgálat), 3 havonta 12 mg/m^2 dózisban, intravénás rövid infúzióban 18-55 éves korban, progrediáló tünetek (18 hónap alatt legalább 1,0 pont EDSS növekedés), közepes fokú mozgáskorlátozottság esetén (EDSS: 3,0-6,0). A kisebb dózisnak – 5 mg/m^2 – nincs hatása a relapszusra, azonban a progressziót mérséklő hatás érvényesül. A betegség korai szakaszában potenciális toxicitása alkalmazását korlátozza. Cardiológiai monitorozás 100 mg/m^2 kumulatív dózis elérésekor kötelező. A gyakori shubbal és progresszióval zajló esetekben választható, korlátozott ideig adható. Immunmoduláns (interferon, glatiramer acetate, natalizumab) kezelésre nem reagáló betegek kezelésében megfontolandó.

Mellékhatás: Mellékhatásai között a hányinger, a hajhullás, felső légúti infekciók, menstruációs zavar, amenorrhoea, leukopenia, emelkedett gamma-glutamiltranszpeptidáz (GTP) szerepel.

Tolerancia: Súlyos leukopénia esetén stimulációs faktor adására lehet szükség.

Toxicitás: hosszútávon kardiotoxikus, kumulatív dózisa nem lehet nagyobb, mint 120-140 mg/m^2. Két-három évig alkalmazható biztonsággal echocardiographiai kontroll mellett. *A malignitás kockázata növekszik, elsősorban akut myeloid leukémia alakulhat ki hónapok-évek múlva a kezelést követően, a rizikóját 1:200-300-ra becsülik.*

Ellenjavallat: részletes felsorolása az OGYI törzskönyvben található. Szakmai szempontok alapján a következőket emeljük ki: mitoxantronnal szembeni túlérzékenység, súlyos myelon-szuppresszió, súlyos szívelégtelenség. Terhesség idején történő biztonságos alkalmazása nem bizonyított. Jelentős koncentrációban választódik ki az anyatejjel a kezelést követően 28 napig, ezért a kezelés megkezdése előtt fel kell függeszteni a szoptatást.

3.2.3 A Neurológiai Szakmai Kollégium ajánlásai SM kialakulás, aktivitás és progresszió csökkentésére (ajánlás: A, bizonyítékok szintje: I.)

Az első vonalbeli immunmoduláns szerek ajánlott adagjai:

- Avonex (béta interferon 1a): 30 μg, 6 millió NE intramuscularisan, hetente egyszer
- Betaferon (béta interferon 1b): 250 μg, 8 millió NE subcutan, másnaponta
- Copaxone (galtiramer acetát): 20 mg subcutan, naponta
- Rebif (béta interferon 1a): 44 μg, 12 millió NE subcutan, hetente háromszor

Béta interferon ajánlott:

- SM kialakulására magas rizikójú betegcsoportnál az első demyelinisatiós eseményt (CIS) követően
- Relapszáló-remittáló aktív SM (Avonex: legalább 2 relapszusa volt az elmúlt 3 évben, Betaferon, Rebif: legalább 2 relapszusa volt az elmúlt 2 évben)
- EDSS: < 5,5
- Betaferon indikált: olyan szekunder progresszív SM-ben, ha a beteg képes 10 métert menni segédeszközzel vagy anélkül, legalább 2 relapszusa volt az elmúlt 2 évben, a neurológiai tünetek minimális, de folyamatos progressziója észlelhető az utóbbi 2 évben

Glatiramer acetát (GA) ajánlott:

- SM kialakulására magas rizikójú betegcsoportnál az első demyelinisatiós eseményt (CIS) követően
- Relapszáló-remittáló aktív SM (legalább 2 relapszusa volt az elmúlt 2 évben)
- EDSS: < 5,5

Meg kell szakítani a béta interferon kezelést:

- Ha terhesség tervezett, vagy kialakult, továbbá laktáció alatt
- Ha az interferonok által okozott mellékhatások nem tolerálhatók,
- 12 hónap alatt 2 vagy több relapszus jelentkezik és jelentős maradvány tünetekkel gyógyul,
- szekunder progresszív forma alakul ki és a folyamatos progresszió 6 hónapja fennáll,
- a beteg járásképtelenné (EDSS≥7,0) válik és ez az állapot 6 hónapnál hosszabb ideje észlelhető

Meg kell szakítani a GA terápiát:

- Tervezett, vagy létrejött terhesség esetén, továbbá laktáció alatt.
- A glatiramer acetát okozta mellékhatások nem tolerálhatók,
- 12 hónap alatt 2 vagy több relapszus jelentkezik és jelentős maradványtünetekkel gyógyul,
- szekunder progresszív forma alakul ki
- a beteg járásképtelenné (EDD≥7,0) válik és ez az állapot 6 hónapnál hosszabb ideje már fennáll
- ha gyorsan progrediáló funkciórosszabbodás lép fel

Mérlegelendő a kezelés megszakítása, vagy módosítása (általános szempontok)

- Amennyiben ugyanannyi, vagy több shub jelentkezik időarányosan az első 2 éves kezelési periódus alatt, mint az immunmoduláló kezelés megkezdése előtt, vagy egy év alatt egy súlyos relapszus jelentkezik, a felépülés részleges, vagy MRI felvételen Gd halmozó vagy szaporodó T2 gócok vannak (ilyen esetekben individuális megítélés alapján más kémiai szerkezetű immunmoduláló szerre váltás indokolt)
- Amennyiben a suboptimális terápiás válasz interferon kezelés mellett emelkedett neutralizáló antitest titerrel társul a szérumban (más kémiai szerkezetű immunmoduláló szerre váltás indokolt).
- Amennyiben egy adott immunmoduláló szerrel történő kezelés során a beadás módjához kapcsolható mellékhatás jelentkezik – de egyébként a kezelés hatásos –, indokolt lehet másik immunmoduláló szerre váltani.
- Amennyiben egyéb, nem tolerálható mellékhatás miatt kényszerülnek az adott béta interferon terápia megszakítására, másik béta interferon készítmény adása nem indokolt. Ilyen esetekben glatiramer acetat adása mérlegelhető. Glatiramer acetát mellékhatás esetén interferonokra történő átállás jöhet szóba.

Natalizumab ajánlott havonta 300 mg dózisban, intravénásan:

- válogatott, relapszáló-remittáló aktív SM betegek számára, akik az elsőnek választott – IFN-béta vagy glatiramer acetát – immunmoduláns kezelésre nem megfelelően reagálnak:
  - egy év alatt egy súlyos relapszus jelentkezik, a felépülés részleges, vagy MRI felvételen Gd halmozó vagy szaporodó T2 gócok vannak,
- relapszáló-remittáló aktív SM betegek számára, ha az elsőnek választott – IFN-béta és glatiramer acetát – által okozott mellékhatások nem tolerálhatók
- kezdettől gyors és súlyos lefolyású relapszáló-remittáló SM-ben elsőnek választható kezelés
  - egy év alatt 2 relapszus kettő vagy annál több funkciókárosodással valamint legalább egy kontrasztanyag halmozó lézió, vagy szignifikáns T2 lézió volumen növekedés igazolható az előzetesen készült MR-felvételhez képest
- EDSS ≤ 5,5

Meg kell szakítani a natalizumab terápiát:

- Tervezett, vagy létrejött terhesség esetén, továbbá laktáció alatt.
- Allergiás reakció fellépte után igazolt natalizumab-ellenes neutralizáló antitest pozitív betegeknél anaphylaxiás sokk veszélye miatt.
- Progresszív multifokális leukoencephalopathia kialakulása esetén.

2. táblázat. Bizonyítottan hatékony kezelések a relapszusok csökkentésére és a funkciókárosodás késleltetésére Sclerosis multiplexben

Kezelés	Indikáció (SM kórforma)	Alkalmazásmód	Gyakoriság	Ajánlott tesztek
Immunmoduláló kezelés				
Interferon beta-1b (Betaferon)	Relapszus-remisszió, Szekunder progresszív forma még relapszussal Klinikailag izolált szindróma ismételt MRI-vel igazolt progresszióval	250 µg sc.	Másnaponta 1x	Májfunkció, rutin haematológia
Interferon beta-1a (Avonex)	Relapszus-remisszió Klinikailag izolált szindróma ismételt MRI-vel igazolt progresszióval	30 µg im.	Hetente 1x	Májfunkció, rutin haematológia
Interferon beta-1a (Rebif)	Relapszus-remisszió	44 µg sc.	Hetente 3x1	Májfunkció, rutin haematológia
Glatiramer acetate (Copaxone)	Relapszus-remisszió Klinikailag izolált szindróma ismételt MRI-vel igazolt progresszióval	20 mg sc.	Naponta 1x	Májfunkció, rutin haematológia
Natalizumab (Tysabri)	Relapszus-remisszió, Rapidan progrediáló relapszus-remisszió kórforma Interferon bétára vagy glatiramer acetátra nem megfelelően reagálók Csak monoterápiában alkalmazható	300 mg iv.	Négyhetente 1x	Kontrasztos agyi MRI a kezelés megkezdése előtt PML-re utaló tünetek esetén kontroll MRI, liquor vizsgálat JC vírus tesztre
Immunszuppresszív kezelés				
Mitoxantrone (Novantrone)	Progrediáló relapszus-remisszió, relapszus-progresszív, szekunder progresszív	12 mg/m^2/iv Kumulatív dózis az élet során 140 mg/m^2	Három havonta	A terápia megkezdése előtt balkamra funkció ejekciós frakció vizsgálata, EF < 50%, terápia kontraindikált. Ejekciós frakció és rutin haematológiai paraméterek vizsgálata minden kezelés előtt.

3.3. Tüneti kezelés

Az alábbiakban az egyes tünetek kezelésére leggyakrabban használt gyógyszereket tüntettük fel. A betegek állapota szerint lehet választani a lehetőségek közül.

3.3.1 Spaszticitás

A spasmus oldását baclofennel (p.o. 30-60 mg/nap max: 120 mg/nap, intrathecalis pumpában 300–800 µg/nap), tizanidinnel (maximális 25-36 mg/nap) javasolt kezdeni (A), esetenként benzodiazepin, dantrolen is hatásos lehet (C). Lokálisan a kiválasztott izomcsoport bénítására botulinus toxin (1500 U) adása megfontolható (B), amennyiben a gyógyszeres kezelés nem eredményes. A botulinus toxin kezelés rutinszerű használata nem indokolt.

Egyéb lehetőségek:

- Tolperison (C)
- Igen súlyos esetekben fenol injekció (C), vagy sebészeti beavatkozás – adductorok átmetszése, rhizotomia.
- Azokat a betegeket, akiknek gyógyszeres kezelés mellett legalább hetente 1x incontinentia jelentkezik, tanácsos a kérdéssel foglalkozó specialistához küldeni (C). Medence torna (A), a medencefenék izmainak elektromos stimulációja (B) jöhet kiegészítésként szóba.

3.3.2 Kóros fáradékonyság

- Amantadin naponta 200 mg dózisban mérsékelten hatásos a kóros fáradékonyság csökkentésére (A)
- Antidepresszívumok depresszió társulásakor (C) ajánlottak

3.3.3 Fájdalom

- A neuropathiás fájdalom carbamazepinnel, gabapentinnel, amitriptylinnel, pregabalinnal kezelhető (A). Egyéb típusú fájdalomcsillapításra evidenciák nincsenek, változó esetszámú betegcsoporton kedvező hatásról számoltak be:
- Az SM-mel összefüggő akut nociceptív és/vagy neuropathiás fájdalom esetén
  Carbamazepin (neuralgiform fájdalom esetén)
  Benzodiazepinek
  Baclofen, tizanidine, tolperison
  Gabapentin, pregabalin
  Az SM-mel összefüggő krónikus (neuropathiás) fájdalom
  Antidepresszívumok
  Carbamazepin (neuralgiform fájdalom esetén)
  Baclofen
  Gabapentin, pregabalin
  Fizikoterápia (TENS)
  Esetleg korrekciós orthopediai, funkcionális idegsebészi beavatkozások
- Musculosceletalis fájdalom, amennyiben csökkent mozgás, kóros tartás miatt, másodlagosan alakul ki
  TENS (A)
  Antidepresszánsok (A)
  Rutinszerűen alkalmazott ultrahang kezelés, lézer kezelés, anticonvulsív gyógyszerek nem ajánlottak (A)
  Intakt kognitív funkciók esetén psychoterápia (A)
  Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) (C)
- A paroxysmalis tünetek (pl. dystonia) következtében kialakuló fájdalom
  Carbamazepin
  Baclofen
  Phenitoin
  Valproát
  Barbiturát
  Acetazolamid
- A spaszticitás következtében kialakuló fájdalom
  (lásd a spaszticitás kezelésénél)

3.3.4 Hólyag dysfunkció

- Vizelettárolási zavarban az incontinentiát oxybutyninnal (3x5 mg/nap), amennyiben éjszaka is jelentkezik desmopressinnel (oralisan 100-400 µg, intranasalisan 10-40 µg dózisban, naponta csak egyszer alkalmazható) kezelik (A), egyéb szerek hatása nem bizonyított.
- Antikolinerg szerek:
  Oxybutynin (A)
  Tolterodin
  Emepron
  Imipramin
  Desmopressin (A)
- Vizeletürítési zavarokban
  Alfa blokkolók:
    Doxazosin
    Alfuzosin
    Prazosin
    Terazosin
    Fenoxibenzamin
  Izomrelaxánsok:
    Baclofen
    Tizanidin
    Diazepam
    Dantrolen
  Kolineszteráz bénítók:
    Charbacol
    Pyridostigmine
    Neostigmine
    Betachol
  Tiszta intermittáló önkatéterezés (C)
- Gyógyászati segédeszközök

3.3.5 Tremorok

- Gyógyszeres lehetőségek kis számú esetismertetések alapján
  Carbamazepin
  Clonazepam
  Primidone
  Propranolol
  Clozapin
  Gabapentin
- Sebészi
  sztereotaxiás műtét: thalamotomia, mély agyi stimuláció
- Fizikális
  súly alkalmazása (500 g-os „fittness mandzsetta")

3.3.6 Szexuális dysfunkció

- Sildenafil az erectilis dysfunkciót 25-100 mg dózisban férfiaknál javítja (A).
- Apomorphin
- Alprostadilum – intracorporális injekció
- Papaverin – intracorporális injekció
- Prosztaglandin E
- Síkosítók

- Eszközök
- Psychoterápia

3.3.7 Depresszió
- Kognitív, viselkedésterápia (A)
- Antidepresszívumok

3.3.8 Erőltetett patológiás (kényszer-sírás, nevetés) és emocionális instabilitás
- Tricyclikus (B) és szelektív szerotonin reuptake gátló antidepresszívumok (C)

3.3.9 Epilepsziás roham
- Anticonvulsivumok

3.4 Műtét
Az alapbetegség műtéttel nem kezelhető.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

- A betegség krónikus jellegénél fogva elengedhetetlen a beteg pszichés támogatása (A). Ez magában foglalja a betegségből eredő funkcióromláshoz való alkalmazkodás személyre szabott, együttes kidolgozását, a beteg coping stratégiáinak fejlesztését. A szupportív kezelés javítja az SM-es beteg életminőségét, csökkentheti a kórházi kezelések számát és időtartamát, valamint kedvezően befolyásolja a beteg kezelések iránti compliance-ét. A feladat multidiszciplináris team-et igényel, melynek hatékonyságát növelheti, ha a szakemberek és a betegek civil szervezetei között harmonikus együttműködés alakul ki.
- Az SM kezelésének komplexitása indokolja, hogy az SM-ben szenvedő betegek ellátása speciális centrumban történjék. SM gyanúja esetén is a beteget minél hamarabb (6 héten belül) speciális centrumba kell küldeni.
- Rehabilitáció: Speciálisan felkészült centrumokban végzendő.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

5.1. Az SM centrum személyi feltételei
- A rendelést legalább két, a rendelés vezetésére tartós megbízással rendelkező neurológus szakorvos lássa el, hogy a helyettesítés, a folyamatos munka megoldható legyen. (Ahol csak egy szakorvos van, ott szükség esetén helyettesítő centrum elérhetőségét kell biztosítani .)
- Állandó személyzet tagja az orvosok mellett az SM ellátásban gyakorlattal rendelkező szakápoló.
- Biztosítani kell, hogy a kezelésbe rendszeresen bevonható legyen gyógytornász, rehabilitációs szakember, pszichológus, valamint a beteg állapotától és szociális helyzetétől függően szociális munkás.

Munkájukat a Neurológiai Szakmai Kollégium által jóváhagyott klinikai irányelvek alapján végzik.

5.2 Az SM centrum tárgyi feltételei
- Minimális rendelési idő (általános neurológiai rendeléstől elválasztottan) heti 6 óra.
- Az illetékes egészségügyi intézmény az Országos Egészségbiztosítási Pénztárral megállapodik az SM szakrendelés működtetéséről és annak rendelési idejéről.
- A rendelés szakszerű dokumentációt vezet.
- Rendelkezik neurológiai osztályos háttérrel.

VI. Irodalomjegyzék

1. ABN guidelines for treatment of multiple sclerosis with β-interferon and glatiramer acetate (2007)
2. American Academy of Neurology (2000). The Role of Corticosteroids in the Management of Acute Monosymptomatic Optic Neuritis. URL: http://www.aan.com
3. American Academy of Neurology (2000). The Usefulness of Evoked Potentials in Identifying Clinically Silent Lesions in Patients with Suspected Multiple Sclerosis URL: http://www.aan.com
4. American Academy of Neurology (2002). Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. URL: http://www.aan.com
5. American Academy of Neurology (2002). Immunization and Multiple Sclerosis: A Summary of Published Evidence and Recommendations. Utility of MRI in Suspected MS. URL: http:// www.aan.com
6. American Academy of Neurology (2003). The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. URL: http:// www.aan.com
7. American Academy of Neurology (2003). Utility of MRI in Suspected MS. URL: http:// www.aan.com
8. Andersson M, Alvarez Cermeno J, BernadiG, (1994) Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus riport. J Neurol Neurosurg Psychiatry; *57*: 897-902.
9. Barkhof F, Polman CH, Radue EW et al (2007) Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. Arch Neurol. *64*:1292-1298.
10. Beck RW, Cleary PA, Anderson Jr MM, et al (1992) A randomised controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis: the Optic Neuritis Study Group. N. Engl. J. Med. *326*: 581-588.
11. Bencsik K, Rajda C, Füvesi J et al. (2001) The prevalance of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad county, Hungary. Eur Neurol *46*: 206-209
12. Bencsik K, Rajda C, Klivényi P, et. al. (1998) The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged, Acta Neurologica Scandinavica, *97*: 315-319.
13. Boster A, Edan G, Frohman E et al (2008) Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. Lancet Neurol. *7*:173-183.
14. Boz C, Oger J, Gibbs E, Grossberg SE; Neurologists of the UBC MS Clinic (2007) Reduced effectiveness of long-term interferon-beta treatment on relapses in neutralizing antibody-positive multiple sclerosis patients: a Canadian multiple sclerosis clinic-based study. Mult Scler. *13*:1127-1137.
15. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee (2004). Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations. Eur J Neurol. 2004;11:577-581.
16. Bowling AC, Stewart TM. Dietary supplements and multiple sclerosis. A health professional's guide. Demos Medical Publishing kiadó New York 2004.
17. Brown BA. (2009) Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. Ther Clin Risk Manag. *5*:585-94.
18. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. (2001) Effect of early interferon Treatment On conversion to definite Multiple sclerosis (ETOMS): a randomized study. Lancet *357*:1576-1582.
19. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al; PreCISe study group (2009). Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet *374*:1503-11.
20. Coyle PK. Switching algorithms: from one immunomodulatory agent to another (2008) J Neurol. *255 Suppl 1*:44-50.
21. Csépány T. Sclerosis multiplex. In: Bánki MC, Bereczki D. Hatóanyagok – készítmények – terápia. Fókuszban a neurológia és a pszichiátria. Melinda Kiadó, Budapest, 2006;41-56.
22. Csépány T, Bereczki D (2004): Immunmoduláns kezelés sclerosis multiplexben. Ideggyógyászati Szemle*57*:401-416.
23. Csépány T, Illés Zs: Sclerosis multiplex. In: Csépány T, Illés Zs. Klinikai neuroimmunológia. Matyus-BENTEN kiadó. 2005;51-142.
24. Devonshire V, Duquette P, Dwosh E, et al. (2003) The Immune system and hormones: review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS. International MS Journal *10*: 45-50
25. Dwosh E, Guimond C, Duquette P, et al. (2003) The interaction of MS and pregnancy: a critical review. International MS Journal *10*: 39-42

26. European Study Group on interferon β-1b in secondary progressive MS. (1998) Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon β-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis Lancet *352*:1490-1497.
27. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001331
28. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. Copaxone Study Group. (2006) A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. Mult Scler. *12*:309-20.
29. Ford CC, Goodman AD, Johnson K et al. (2010) Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis : results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate Mult Sclerosis on January 27, doi:10.1177/1352458509358088
30. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P et al (2008) Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology *71*:766-773.
31. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP et al (2002) Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice guidelines. Neurology *58*:169-178.
32. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B et al (2007) Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology *68*:977-984.
33. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. and the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS) (2002). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. Lancet *360*:2018-2025
34. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. (2009) Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. *8*:254-60.
35. http://www.aan.com/professionals/practice/index.cfm
36. http://www.medical-tribune.hu
37. http://www.nationalmssociety.org/sourcebook-early.asp
38. http://www.update-software.com/publications/cochrane/
39. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. AFFIRM and SENTINEL Investigators. (2009) The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol. *256*:405-15.
40. IFNB Multiple sclerosis study group, University of British Columbia MS/MRI analysis group. (1995) Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology *45*:1277-1285.
41. IFNB Multiple sclerosis study group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology *43:*655-661.
42. Illés Zs. Az immunmodulációs terápiák. In: Illés Zs. Sclerosis multiplex és autoimmunitás az ezredfordulón. PTE Neurológiai Klinika kiadó 2003:205-268.
43. Jacobs LD, Beck RW, Simon JG, et al. (2000) Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med *343*:898-904.
44. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-la for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol *39*:285-294.
45. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. (1995) Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III. multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology *45:*1268-1276.
46. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. (2000) Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Mult Scler *6:*255-266.
47. Kappos L, Freedman MS, Polman CH et al BENEFIT Study Group (2007) Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet *370*:389-397.

48. Kappos L, Polman C, Freedman MS et al on behalf of the BENEFIT Srudy Group (2005). Betaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT) clinical results. Mult Scler *11*:Suppl1:S10.
49. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL (2005) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis N Engl J Med *353*:369-374.
50. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology *33*:1444-1452
51. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
52. Langer-Gould A, Atlas S (2005) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab N Engl J Med *353*:375-381.
53. Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K et al. (2000) Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. Brain *123*: 308-317
54. Lublin FD, Reingold SC, for the National Multiple Sclerosis Society (USA) (1996) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology *46:*907-911.
55. Lucchinetti CF, Bruck W, Rodriquez M et al. (1996) Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. Brain Pathology *6*: 259-274.
56. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann Neurol *50*: 121-127.
57. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (2004) Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application. J Neurol. *251*:1329-39. Review.
58. Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
59. National Institute for clinical excellence (NHS): Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical guideline 8. November 2003.
60. National Multiple Sclerosis Society. Disease Management Consensus statement.
61. Pálffy G. (1983) A sclerosis multiplex prevalenciája Pécsett. Ideggyógyászati Szemle *36*: 12-17.
62. Paty DW, Li DK, the UBC MS/MRI Study Group and the INFB Multiple Sclerosis Study Group. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology *43*:662-667.
63. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al (2006) AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.N Engl J Med 354:899-910.
64. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al (2005) Diagnostic criteria for muntiple sclerosis: 2005 revision to the „McDonald criteria." Ann Neurol *58*:840-846.
65. PRIMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. (1998) Randomized, double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet *352*:1498-1504.
66. Putzki N, Yaldizli O, Bühler R, et al. (2010) Natalizumab Reduces Clinical and MRI Activity in Multiple Sclerosis Patients with High Disease Activity: Results from a Multicenter Study in Switzerland. Eur Neurol. *63*:101-106.
67. Rajda C, Bencsik K, Vécsei L; Magyarországi Sclerosis Multiplex Centrumok Orvosi Tanácsadó Testület tagjai (2008) A natalizumab alkalmazása sclerosis multiplexben. Ideggyogy Sz. *61*:204-208.
68. Rice G PA, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
69. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al (2006) SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 354:911-923.
70. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
71. Soerensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al (2005) For the EFNS Task Force on Anti-IFN- β Antibodies in Multiple Sclerosis: Guidelines on use of anti-IFN-β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on Anti-IFN-β Antibodies in Multiple Sclerosis. Eur J Neurology *12*: 817-827.

72. Taus C, Solari A, D'Amico R, Branãs P, Hyde C, Giuliani G, Pucci E. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
73. The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β-la Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. (2001) PRIMS-4: Long-term efficacy of interferon β-la in relapsing MS. Neurology *56*:1628-1636.
74. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F et al (2000) Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper Ann Neurol *47* :831-835.
75. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R et al (2005) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease N Engl J Med *353*:362-368.
76. Vécsei L, Komoly S (szerk.): Sclerosis multiplex. Therapia kiadó 2003.
77. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al (2006) Evaluation for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. N Engl J Med *355*:924-933.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról
(1. módosított változat)

Készítette: a Magyar Epilepszia Liga vezetősége a Csecsemő- és Gyermekgyógyászati, a Geriátriai, valamint a Neurológiai Szakmai Kollégiummal egyeztetve

I. Alapvető megfontolások

Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról szóló irányelv *az Egészségügyi Közlöny 2008. évi 3. számában, 2008. február 21-én megjelent megjelent Irányelvek módosítása.*

A Magyar Epilepszia Liga (továbbiakban MEL) orvos-szakmai ajánlása, mely a Csecsemő- és Gyermekgyógyászati, a Geriátriai valamint a Neurológiai Szakmai Kollégiummal lett egyeztetve és jóváhagyás után a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaságnak és a Magyar Neuroradiológiai Társaságnaknak tájékoztatásul megküldve.

Változások a korábban kiadott szakmai irányelvekhez képest:
– Változások előzetes tervezete a korábban kiadott szakmai irányelvekhez képest:
1. Az „epilepszia" betegségen kívül a címben is szerepel az epilepsziás rohamok kifejezetés, kifejezve, hogy az ajánlás kitér az olyan epilepsziás rohamokra is, melyek mögött nincs epilepszia
2. Figyelembe vételre kerültek a legutóbbi Irányelvek megjelenése óta megjelent különböző nemzeti és nemzetközi irányelvek, randomizált vizsgálatok és egyéb vizsgálatok eredményei.
3. Figyelembe vételre kerültek az Irányelvek megjelenése óta törzskönyvezett antiepileptikumok szerepe.
4. Állást foglalás történt a generikus készítmények használatáról.
5. Javaslatot került megfogalmazásra az epilepszia, ill. epilepsziás rohamok sürgősségi ellátásáról, illetve az ellátás kompetenciaszintjeiről.
6. Javaslat került megfogalmazásra az antiepileptikumok osztályozására választási sorrendjük szerint.
7. Egységesítésre kerültek a gyermek- és felnőttkori ajánlások.
A fontosabb változások és a mindennapi gyakorlat számára fontosabb ajánlások kiemelésre kerültek.

Az irányelv célja
Jelen szakmai irányelv az epilepszia ellátás kereteit, feltételrendszerét és általános ajánlásait tartalmazza a korszerű hatékony ellátás szervezési és finanszírozási feladatainak megvalósításához. A kézirat összeállításának időpontjában rendelkezésre álló tudományos és szakmai tapasztalatok körültekintő mérlegelésének, valamint a nemzetközi ajánlásoknak a hazai viszonyokra történő adaptálásának eredménye. Fejlesztésének célja az epilepszia-ellátás standardjainak kialakítása, fejesztési irányainak és ütemének meghatározása, az ellátás minőségbiztosításának elősegítése. Jelen irányelv tartalmazza az epilepszia ellátás gyermek- és felnőttkori alapelveit, kiváltva ezzel a korábbi évek külön gyermek- és felnőtt-szakmai irányelvét.
Az anyag összeállításakor a szerzők az irodalomjegyzékben felsoroltakon kívül felhasználták a MEL 1996 és 2008-as konszenzus anyagát. A szakmai irányelv összeállításában szponzor nem működött közre.

A tudományos bizonyítékok jelölése a jelen szakmai irányelvben
Az irányelv megállapításainak és ajánlásainak tudományos megalapozottságát a TUDOR munkacsoport ajánlásainak figyelembevételével (TUDOR Munkacsoport: Az egészségügyi, szociális és családügyi minisztérium szakmai irányelve a bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek fejlesztéséhez. Egészségügyi Közlöny, 2004. 56; 699-745), egyszerűsített formában jeleztük.

Az irányelvben szereplő adatok gyűjtésére felhasznált forrásanyag osztályozása Jelmagyarázat
RM (metaanalízis) randomizált – kontrollált vizsgálatokból készült metaanalízis
NN (nyílt klinikai vizsgálat) nagy betegpopuláción (n> 500) végzett nyílt, prospektív naturalisztikus vizsgálat
GL (útmutató – guideline) legalább három nemzeti és/vagy nemzetközi szakmai
Irányelvben / Útmutatóban egybehangzóan szereplő állítás
RK (randomizált, kontrollált vizsgálat) randomizált kontrollált vizsgálat
SZV (szisztematikus vizsgálat) tudományos igényű vizsgálat, de nem *NN* és nem *RK*
EA (esettanulmány vagy anekdotikus közlés) esetismertetés(ek)re, vagy jelentős szakemberek publikált vélekedésére alapozott megállapítás
Az irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján:
Jelmagyarázat
A Az ajánlás alapja *RM* és/vagy (*NN*és*RK*) és/vagy (*RK*és*GL*)
B Az ajánlás alapja [*NN* és (*SZV* vagy *EA*)], illetve [RK*és (*SZV* vagy *EA*)] vagy [*GL* és (*SZV* vagy *EA*)]
C Az ajánlás alapja *GL* vagy *NN* vagy *RK*
D Az ajánlás alapja *SZV* és/vagy *EA*

Az epilepsziaellátás nagyrészt a felnőtt és gyermekneurológia keretein belül történik, de miután felnőtt-és gyermek ideggyógyászati, pszichiátriai, klinikai neurofiziológiai, neuroradiológiai, klinikai pszichológiai és neuropszichológiai ismereteket igényel, egyre inkább határterületi speciális ellátásként (epileptológia) szerveződik világszerte és hazánkban is. Magyarországon a gyermekpopulációban 1%, a felnőtt népességben 0.5% körüli prevalenciával számolva *SZV*, hozzávetőleg 50-60 ezer epilepsziás beteg él *EA*. A megbetegedés természete miatt több éves, de gyakran az élettartam jelentős részére kiterjedő ellátás szükséges, számos pszichoszociális és rehabilitációs vonzattal. Az ellátás a diagnosztikai fázisban eszközigényes, egész tartama alatt változóan gyógyszerigényes. Esetenként pszichopedagógiai, gyógypedagógiai (fejlesztő), pszichológiai és neuropszichiátriai jellegű járóbetegellátás is szükséges.

1. Az irányelv alkalmazási területe

Az epilepszia progresszív ellátása az alapellátás (primer) – járó- és fekvőbeteg (neurológiai, gyermek-neurológia vagy gyermek-pszichiátriai) szakellátás (szekunder) és az epilepszia szakrendelő/centrum hálózat (tercier ellátási szint) keretében történik.

Az irányelv az epilepsziás betegek legszélesebb körű szakellátására vonatkozó ajánlásokat tartalmazza, de nem határozza meg részletesen az epilepsziás tünettel rendelkező, azonban más szakterülethez tartozó alapbetegséggel rendelkező páciensek ellátási standardjait. A MEL a hazai epilepszia ellátás magas színvonalának megőrzése érdekében – a gondozási feladatok multidiszciplinaritása miatt – a nemzetközi irányelvekhez hasonlóan önálló szakmai kód megszerzését tartja célszerűnek, valamint szükségesnek látja az epilepsziás betegellátáson belül a 2. pontban részletezett intézményi kereteben a hivatalosan elfogadott progresszivitási szintek meghatározását.

1.1. Az alapellátás feladatköre (Ajánlás 1 → B)

1.1.1.Rohamellátás

Az epilepsziás rohamok oxyológiai kezelését (alapellátás és mentőegységek feladatait) a 8.sz. mellékletben foglaltuk össze, ehelyütt általános irányelveket ismertetjük.

1./ Az akut fizikai és biológiai sérülésveszély elhárítása
2./ Rohammegfigyelés és adatszolgáltatás a szakellátás számára
3./ Spontán nem szűnő roham oldása (diazepam rectalisan vagy i.v.: *RK*)

1.1.2. A beteg további ellátása lezajlott rosszullét után

1./ Hetero- és autoamzésis, tájékozódó betegvizsgálat.
2./ A roham esetleges kiváltó okának felderítése, ismert beteg esetén a gyógyszerbevétel ellenőrzése
3./ A tudatállapot és esetleges maradványtünetek ellenőrzése és rögzítése.
4./ Ismételt roham vagy annak veszélye esetén preventív kezelés (diazepam rectalisan v. i.v., ill.clonazepam i.v., *RK*)

1.1.3. Sürgősségi kórházi beutalás
1./ Roham kapcsán történő sérülés vagy annak gyanúja esetén
2./ A roham rövid időn belüli ismétlődése vagy a tudatzavar tartós fennállása
3./ Status epilepticus vagy annak veszélye esetén
4./ Új neurológiai vagy általános (pl. láz) tünetek jelentkezése, vagy fennmaradása
5./ Veszélyeztető pszichiátriai tünetek, intoxikáció gyanúja, pszichogén krízisállapot
6./ Első konvulziv roham
7./ A megszokottól eltérő rohamlefolyás (mérlegelést igényel)

1.1.4. Epilepszia ellátásában specializált ambulancia, ill. osztályra beutalás nem sürgősséggel
1./ Kórismézés és a kezelés beállítása
2./ Az epilepszia diagnózis revíziója
3./ Krónikus pszichés zavarok

1.1.5. Az ellátás befejezése

EDDIG NEM ISMERT BETEG ESETÉN
1./ Neurológiai/epileptológiai szakvizsgálat szervezése
2./ Átmeneti betegállomány

ISMERT EPILEPSZIÁS BETEG ESETÉN
1./ Nem szokásos történések, ill. a hosszmetszeti értékelés alapján eredménytelen terápia esetén neurológiai / epileptológiai szakvizsgálat szervezése
2./ A rohammal összefüggésbe hozható orvosi eltérések további vizsgálata, szükség esetén kezelése
3./ Segítségnyújtás szociális, vagy pszichogén krízisállapot, konzultáció nagy jelentőségű életesemény esetén.
4./ Nem epilepsziás természetű rosszullét után a rohammechanizmusnak megfelelő szakvizsgálat és ellátás (pl. kardiológiai, pszichiátriai stb.) megszervezése.
5./ Kapcsolatfelvétel a gondozó orvossal és lehetőség szerint visszautalás a gondozó intézménybe, ahol a beteget és betegségét a legjobban ismerik.

1.2. Az ambuláns szakellátás feladatköre (lehetőség szerint epilepszia szakrendelés keretében) (Ajánlás 2 → B)

1.2.1. Diagnosztikai tevékenység (részletesen lásd a II. – kivizsgálás – fejezetben)

EDDIG NEM ISMERT BETEG ESETÉN
Általános és neurológiai vizsgálatok a rohamok etiológiájának tisztázására

ISMERT ÉS KEZELT BETEGEK ESETÉN
1./ Kivizsgálás a tüneti kép változása esetén
2./ Vizsgálatok eredményesebb terápia kialakítása érdekében
3./ Vizsgálatok a társuló vagy következményes tünetek meghatározására
4./ Vizsgálatok a krónikus gyógyszeres kezeléssel kapcsolatosan
5./ Vizsgálatok pszichogén vagy egyéb nem epilepsziás rohamok kiszűrésére

1.2.2. Terápiás tevékenység (részletesen lásd a III. fejezetben)

EDDIG NEM ISMERT BETEG ESETÉN
1./ A beteg és hozzátartozóinak részletes tájékoztatása a betegségről és a kezelésről
2./ Az antiepileptikus kezelés beállítása, hatékonyságának ellenőrzése
3./ A hosszú távú gondozás megszervezése és egyeztetése (háziorvos/szakrendelő/centrum)

ISMERT ÉS KEZELT BETEGEK ESETÉN:
1./ Az optimális terápia kialakítása
2./ Műtéti kezelés mérlegelése és műtéti kivizsgálás kezdeményezése
3./ Nem gyógyszeres és nem sebészi (kiegészítő) kezelések mérlegelése (pl. VNS, ketogén diéta, akaratlagos rohamgátlás stb.)
4./ A kísérő és következményes tünetek kezelése
5./ Pszichogén nem epilepsziás rohamok kezelésének megszervezése
6./ Véleményezés pályaválasztási / munka- és gépjárművezetői alkalmassági kérdésekben
7./ A kezelés megszüntetésének tervezése és ellenőrzése
8./ Gondozási tevékenység (ld. a IV. és V. fejezetben)
9/ Csecsemő- gyermekkorban a motoros, pszichomotoros fejlődés követése, fejlesztési javaslat és annak ellenőrzése.

1.3. A regionális epilepszia centrumok feladatköre (Ajánlás 3 → C)
– Feladata az epilepszia komplex ambuláns és osztályos ellátása a területéhez tartozó betegpopulációban.
– Speciális kérdésekben konzíliumot ad, ill. állást foglal a háziorvos/szakrendelő megkeresésére:
1./ Bonyolultabb diagnosztikai, vagy terápiás kérdésekben, beleértve a műtéti előtti kivizsgálás kérdését. Ez utóbbi miatt szoros kapcsolatot tart fenn a hazai epilepszia-műtéti centrumokkal.
2./ Komorbid állapotok ellátásában (a társszakmákkal szoros munkakapcsolatban)
3./ Pszichopatológiai tünetek esetén
4./ Tanulási nehézség, társuló részképesség zavar, egyéb neuropszichológiai problémák esetén
5./ Családtervezési, genetikai kérdésekben
6./ A betegek sorsdöntő életeseményei esetén.
– Hatósági ügyekben megkeresésre orvosi vizsgálatot végez és szakvéleményt ad – Gondozási tevékenységet lát el (ld. az V. fejezetben)
– Rehabilitációs tervet alakít ki és segítséget nyújt a program kivitelezésében (ld. a IV. fejezetben)
– Részt vesz a betegellátás módszertani fejlesztésében és a képzésben.
(Megjegyzés: Az egyes feladatok megoszlása az ellátás különböző szintjein a személyi adottságok és érdeklődés, valamint a tárgyi és intézményi feltételek szerint különbözhetnek.)

2. A szakmai irányelv bevezetésének és alkalmazásának alapfeltételei

Az irányelv a betegellátás jelenlegi hazai rendszeréhez illeszkedik. Az ellátás minőségbiztosítása érdekében meg kell határozni az irányelv alkalmazásához szükséges munkafeltételeket.
A MEL az epilepszia ellátás intézményi rendszerének a nemzetközi elvárásoknak is megfelelő színvonalú működését az egészségbiztosítás felé Epilepszia szakrendelők, illetve Regionális epilepszia centrumok feltételrendszerének kidolgozásával segítette elő. Továbbá ezen specializált szakellátóhelyek működéséhez illesztve meghatározta a magas szintű ellátáshoz szükséges személyi garanciákat az Epilepsziában járatos orvos (EJO) és Epilepszia specialista (ESP) kategóriák biztosításával. A MEL feladatának tekinti a fenti személyi és intézményi hálózat gondozását, aktualizálását, képzését és minőségbiztosítását.

2.1. Személyi feltételek (Ajánlás 4 → C)
2.1.1. Epilepsziában járatos orvos (EJO)
– Szakorvosi képesítés az alábbi tárgyak egyikéből: neurológia, pszichiátria, gyermekgyógyászat, gyermek neurológia, gyermekpszichiátria.
– Szakmai tapasztalat: epilepszia szakrendelőben vagy centrumban eltöltött legalább három év gyakorlat, vagy legalább két év epilepszia gondozói munka.
– EEG jártasság

2.1.2. Epilepszia specialista (ESP)
– Neurológiai vagy gyermekneurológiai szakorvosi képesítés.
– Epilepszia szakrendelőben vagy centrumban eltöltött legalább öt év gyakorlat.

– EEG jártasság
– Hazai epileptológiai konferencián rendszeres részvétel, aktív oktatói tevékenység (graduális ás/vagy, posztgraduális képzés), szaklapokban publikálás.

2.2.Intézményi feltételek (Ajánlás 5 → B)

2.2.1. Epilepszia szakrendelő
a. Epilepsziában járatos orvos (EJO).
b. EEG asszisztens.
c. Pszichiáter, szakpszichológus, gyógypedagógus, szociális munkás, laborasszisztens, neuroradiológus kollegákkal való kooperáció a lehetősége.
d. Epilepsziagondozó (ambulancia), elkülönített ambuláns rendelési idő.
e. EEG (min. 16 csatorna, rutin EEG).
f. CT, MRI elérhetősége.
g. Labor: szérum gyógyszerszint vizsgálatok.

2.2.2. Regionális Epilepszia Centrum
a. Epilepszia specialista (ESP).
b. Munkakapcsolat pszichiáter, klinikai szakpszichológus, neuropszichológus, gyógypedagógus (pszichopedagógus, logopédus), neuroradiológus, klinikai neurofiziológus, labor és gyermekneurológus szakemberekkel.
c. EEG szakasszisztens.
d. Epilepsziagondozó, elkülönített ambuláns rendelési idő.
e. EEG: minimum 16 csatornás EEG, long term EEG és/vagy video-EEG
f. CT és MRI (neuroradiológus konzultáció lehetőségével).
g. Laborháttér: alapvető szérum gyógyszerszint vizsgálatok, hozzáférhetőség speciális laborvizsgálatokhoz.
h. Fekvőbeteg háttér, sürgősségi és intenzív ellátás biztosítása vagy elérhetősége.
i. Rehabilitációs kapacitás saját vagy kooperációs szervezésben

3. Definíció
Az epilepszia krónikus központi idegrendszeri kórállapot. Fő klinikai jellemzői az ismétlődő, rövidebb-hosszabb rohamszerű események (epilepsziás rohamok), amelyek általában spontán lépnek fel és önmaguktól szűnnek. Az epilepszia kialakulása olyan kórfolyamatok következménye, amik az idegsejtek ingerlékenységének tartós és kórosan fokozott megváltozását okozzák. Ha a klinikai jelenséget, illetve a rohamkészséget átmenetileg fokozó tényezők provokálják (láz, akut idegrendszeri betegség, mint gyulladás, trauma, görcsre hajlamosító anyagcsere vagy elektrolit-eltérések), alkalmi provokált rohamról beszélünk, melyet az epilepsziától el kell különíteni. Epilepszia betegségnek tartjuk, ha az epilepsziás rohamok felismerhető provokáló ágens nélkül, ismétlődve lépnek fel. Az epilepszia diagnózisa egyetlen nem-provokált roham alapján is kimondható, ha nagy a valószínűsége a roham ismétlődésének (például epileptogén lézió, egyértelmű genetikai prediszpozíció, egyértelmű EEG eltérések esetén) (Ajánlás 6 → B).
Az egyes szindrómák jelentősen különböznek egymástól az etiológia, a patomechanizmus, a rohamformák, a klinikum, a kezelhetőség és a prognózis tekintetében.

4. Panaszok, tünetek, általános jellemzők
4.1. Epilepsziás roham
Megjelenését az epilepsziás góc anatómiai lokalizációja és patofiziológiai mechanizmusa határozza meg. Az epilepsziás kórfolyamat legmarkánsabb tünete. Az epilepszia súlyosságát legfőképpen (de nem kizárólagosan) a rohamgyakoriság, és részben a rohamforma határozzák meg. A betegség általános terhét befolyásolja még a rohamok napszaki eloszlása, halmozott jelentkezése, az általános sérülésveszély, valamint a roham időtartama és az azutáni restitució minősége és tartama *NN*.
Az egyszerűsített rohambesorolás a következő.
Parciális rohamok. az agykéreg valamely körülírt területének a kezdeti kóros aktivációja hozza létre. Fő típusai: elemi (szimplex) parciális rohamok és összetett (komplex) parciális rohamok (utóbbi lényege a zavart tudatállapot).

Generalizált rohamok. Körülírt anatómiai góc nem igazolható. Fő típusai: absence, mioklónusositt egy roham, klónusos roham, tónusos roham, tónusvesztéses roham, tónusos-klónusos (grand mal) roham. Másodlagosan generalizált rohamok. A parciális rohamból a terjedés során generalizált forma fejlődik ki.

4.1.1. Az epilepsziás rohamok etiológiai felosztása

Amennyiben a roham súlyos, központi idegrendszeri (pld. sinus trombózis, encephalitis) vagy egyéb szervi, a központi idegrendszert érintő (pld. hipokalémia) betegség résztünete, akkor akut szimptómás epilepsziás rohamról beszélünk. Amennyiben ismert, magas epileptogén hatással bíró provokáló faktor (pld. alkoholmegvonás, láz: 3 hónapos-5 éves kor között) mellett jelentkezik, akkor provokált rohamról beszélünk. Amennyiben nem tudunk semmilyen *akut* etiológiát kimutatni, akkor izolált rohamról beszélünk, mely előfordulhat önmagában, de lehet epilepszia részjelensége is. Krónikus neurológiai rendellenesség (mint például tumor) okozta epilepsziás rohamok az ún. krónikus szimptomás rohamok, ilyenkor egyértelműen epilepsziáról beszélünk (szimptomás epilepszia).

Megjegyzés: A provokált rohamokat korábban „alkalmi" rohamoknak is hívták, de ez a kifejezés félrevezető, mert egyes nomenklatúrák sokszor egyszeri nem-provokált rohamot értenek alatta, mivel ez volt az eredeti definíciója (Gelegenheitsanfall).

4.2. Az epilepszia szindróma

Az epilepszia klinikai megjelenése az etiológia és a patomechanizmus eredményeként, a rohamforma, az EEG jelenségek, a társuló neurológiai és pszichopatológiai tünetek, valamint a kezelhetőség és a prognózis alapján kategorizálható. Ezért a klinikai kép jellegzetes szindrómákba sorolható. A jelenleg használatos klasszifikációt 1985-ben dolgozta ki a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga. A besorolás kizárólag a lokalizáció és az etiológia alapján történt. Ennek a rendszernek a végpontjait a parciális (lokalizációhoz kötött) és a generalizált jelenségek képezik. Az etiológia tengelye pedig az idiopátiás (genetikailag meghatározott) epilepsziák és a tüneti (szerzett) kórformák között húzódik. Az 1981/1985/1989-ben publikált konszenzusra épülő nemzetközi klasszifikáció a betegséggel kapcsolatos új ismeretek birtokában nehézkesen alkalmazható, illetve bizonyos betegségek besorolását nem teszi lehetővé. Ezért a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga új klasszifikációt dolgozott ki, ami vélhetően a közeljövőben bevezetésre kerül.

Megjegyzés: Az „idiopátiás" kifejezés ebben a klasszifikációs rendszerben nem azt jelenti, hogy nem tudjuk az okát, hanem azt, hogy „önmagában álló", ami a szó eredeti jelentése is, azaz az epilepszián kívül nincs más neurológiai betegség, és az oka valószínűleg genetikailag determinált. Ha nem tudjuk az okát, akkor beszélünk kritpogén epilepsziáról.

4.3. Epilepszia betegség

Az epilepszia betegség, mint fogalom egy olyan patológiás folyamatot jelent, amelynek meghatározó (de nem egyetlen) eleme az agy epilepsziás működészavara. Az epilepszia etiológiai és szindromatológiai szempontból egyaránt heterogén (azonos kórok klinikailag különböző formákban megnyilvánulhat, illetve ugyanazon szindrómák hátterében különböző etiológiai tényezők is állhatnak). Bizonyos esetekben, főleg speciális kórok esetén a tünetek önálló betegség formájában jelennek meg.

4.4. Status epilepticus

Az agykéreg körülírt területének, vagy egészének tartós működészavara, folyamatosan (legalább 30 percig) fennálló, vagy teljes feltisztulás nélkül, elhúzódó vagy ismétlődő epilepsziás rohamok formájában. Az epilepsziás betegek 0,5%-ánál fordul elő *RM*. A halmozott rohamok mindig status epilepticus veszélyével járnak. Gyakorlatilag bármely rohamtípus (ld. 4.1) jelentkezhet status epilepticusként.

Konvulzív status epilepticus. Ismétlődő vagy elhúzódó motoros rohamtünetek (általában generalizált tónsusos-klónusos rohamok), amelyek vagy szünet nélküliek, vagy a rohamok között a tudat, illetve kontaktuskészség nem áll helyre. A generalizált tónusos-klónusos status epilepticus életveszélyes kórállapot.

Nem-konvulzív status epilepticus. Egymást követő, vagy folyamatosan fennálló szenzoros tünetekkel járó egyszerű parciális, komplex parciális, illetve az absence rohamok. Az (iktális) elektromos epilepsziás működészavar klinikailag nem görcsjelenségekben, hanem memóriazavarban, homályállapotban, emlékezetkiesésben nyilvánul meg. Ezért felismerése sokszor nehéz (legtöbbször pszichiátriai zavarnak imponál). Kezeléssel dacoló, tehát különösen veszélyes, ún. rezisztens status epilepticusról van szó, ha a rohamállapot fennállása két vagy három antiepileptikum alkalmazása ellenére egy órán túl fennmarad.

5. A betegség leírása

5.1. Érintett szervrendszer
Az epilepszia az agy betegsége. Alapját az idegsejtek kórosan fokozott ingerlékenysége képezi.

5.2. Genetikai háttér
A szerzett és genetikai tényezők patoplasztikus szerepe az epilepsziákban is keveredik, a tüneti epilepsziákban az előbbiek az elsődlegesek. Az idiopátiás epilepsziák genetikai meghatározottságúak, a génhiba lehet örökletes, vagy de novo mutáció eredménye. Az öröklődésmenet általánosságban nem ismert. Bár jelenleg körülbelül 30 féle monogénes epilepsziás szindrómát ismerünk, a monogénes kórformák ritkák, az idiopátiás epilepsziák kevesebb, mint 1%-át alkotják *SZV*. Ebben a csoportban a genetikai rendellenesség sokszor komplex – strukturális vagy metabolikus zavart eredményez és az epilepszia „csak társul" ezekhez a betegségekhez. Az epilepszia nem önálló kórkép, hanem egy összetett betegség részjelensége. Ezek a kórképek általában monogénesek, ezért az öröklődés szempontjából kiemelt jelentőségűek.

5.3. A betegség epidemiológiája *RM*
Incidencia: 0.4-1.0‰. Csecsemő- és gyerekkorban a legnagyobb, ekkor meghaladja az 1‰ (ezreléket), csecsemőkortól a serdülőkorig csökkenő tendenciával. Mivel az epilepszia gyakran évtizedekig tart, ezért a kumulatív incidencia az életkor vége felé eléri a 3-5.0%-ot. A gyermekkori csúcsot a késői (> 60 év) követi.
Prevalencia: pontprevalenciája az összpopulációban átlagosan 0,5-1,0%.
Morbiditás: Az epilepszia a népesség 0.3-0.6%-át érinti a fejlett ipari országokban, azaz feltételezhető, hogy Magyarországon 50-60.000 epilepsziás beteg él. A kórkép jelentőségét emeli, hogy epilepsziás rohamok a népesség 5%-ában, epilepsziás roham gyanúját keltő paroxizmális történések viszont a gyermekek 10%-ban jelennek meg.
Mortalitás: Rohammentes betegeknél lényegében megegyezik a normál populációéval. A nem-rohammentes betegek élettartama 5-10 évvel megrövidül, de ez epilepszia szindrómától függően más és más. A betegek ~0.1-0.5%-nál fordul elő a betegséghez közvetlenül kapcsolódó halál, aminek leggyakoribb okai a rohamokból eredő sérülésveszély, a status epilepticus és a hirtelen epilepsziás halál *SZV*. A gyermekkori mortalitás elenyésző.
Megjegyzés: a hazai adatok – megfelelő epidemiológiai vizsgálat hiányában – becsléseken alapszanak, melyek figyelembe veszik a fejlett, ill. közép-kelet európai országok epidemiológiai közleményeit.

5.4. Jellemző életkor és nem
Az epilepsziás szindrómák indulása, illetve az etiológiai tényezők többsége életkorfüggő. Az epilepszia a gyermekkor első számú neurológiai betegsége. Az újszülött-, csecsemő-, gyermek-, serdülő-, felnőtt- és időskorhoz jellegzetes betegségtípusok köthetők. Az epilepsziák első tüneti megjelenése 60-70%-ban 0-18 éves kor közé esik. Idős korban az epilepszia lényegesen gyakoribb, mint fiatal felnőtteknél. * SZV*.
Összességében azonos arányban érinti a nőket és a férfiakat, de néhány epilepszia szindróma esetében jelentős nemi különbségek mutathatók ki. * SZV*.

6. Kiváltó tényezők
A betegség kialakulásában örökletes és szerzett faktorok egyaránt szerepet játszanak, a klinikai tünetek (roham) megjelenésében akut/szubakut külső vagy belső hatások érvényesülhetnek. E tényezők aránya jelentősen különbözik az egyes szindrómák esetén. Az idiopátiás epilepsziákban (az összes szindróma ~20-25%) az örökletes, a tüneti/kriptogén epilepsziákban (az összes szindróma ~75-80%) a szerzett (sérüléses) tényezők az elsődlegesek *MA*. A heveny rohamprovokáló tényezők szerepével – egyénenként változó mértékben – minden esetben számolni kell.

7. Kockázati tényezők
7.1. Örökletes tényezők
A tüneti/kriptogén epilepsziák kb. 1% kockázatot jelentenek az utódra nézve. Az idiopátiás epilepsziák öröklődési mechanizmusa általánosságban nem ismert. Egy érintett családtag esetén az utód kockázata 4-5-szörös, mindkettő esetén 8-10-szeres (kb. 5-10%) *NN*.

7.2. Szerzett tényezők
Minden, az agyat érő károsító hatás hajlamosít epilepszia kialakulására. Magas epileptogén kockázatot jelentenek: corticalis dysgenesisek, hippocampalis sclerosis, agytumorok egy része, egyes neurometaboliás betegségek. Közepes epileptogén kockázatot jelentenek: perinatális sérülések, agyi érkatasztrófák, traumás agysérülések, agyi infekciók, illetve egyes genetikai rendellenességek, mint például a fakomatózisok.

7.3. Akut rohamprovokáló tényezők
Bizonyos külső hatásokkal mindenkinél ki lehet váltani epilepsziás rohamot, Vannak olyan – a szokásost meghaladó – biológiai körülmények, amelyek arra érzékeny (ún. fokozott rohamkészségű, vagy csökkent rohamküszöbű) embereken szórványosan elő is idézhetnek epilepsziás rohamot. „Epilepszia-specifikus" akut hatások: láz (3 hónapos-5 éves kor között), alváshiány, szaggatott fényingerlés, alkohol/ drog megvonás *NN*

II. Diagnózis

A kórismézés kérdéskörei: i./ Eldöntendő, hogy epilepsziáról, akut szimptomás, vagy provokált rohamról van szó ii./ Ha epilepsziát állapítunk meg, besorolás a megfelelő szindrómába és iii./ a háttérben álló ok meghatározása.

1. Az auto- és heteroanamnézis speciális elemei (Ajánlás 6 → B)
Hetero- és autoanamnézis felvétele a pácienstől (gyermekkorban a szülőtől is) és a roham szemtanúitól A heteroanamnézis az epilepszia és az epilepsziás roham diagnózisában kulcsszerepet tölt be. A betegek autoanamnesise során a prodroma- illetve auratünetek, a roham alatti tudatszint, a memóriaműködés tisztázása.
Kívánatos a rohamtünetek részletes elemzése. Mivel az orvos a rohamot közvetlenül ritkán látja, hasznos segítség a rohamról otthon készített videofelvétel (akár telefonba épített kamerával is).
A kórelőzmény feltétlen elemei:: familiaritás, korábbi, agyi sérülést okozó betegségek, manifesztációs kor, a roham fellépésének körülményei, esetleges kiváltó tényezők, kezdeti tünetek, rohamlefolyás, postictális tünetek. Indirekt rohamjelek (nyelvharapás, enuresis). Ha többféle roham jelentkezik, valamennyi részletes leírása szükséges.
Fontosak a perinatális adatok, a pszichomotoros fejlődés, lehetséges alapbetegségek, kiváltó okok, rohamleírás, részletes betegségtörténet, benne az eddigi gyógyszerelés története, gyógyszerallergia, stb.

2. A vizsgálati status rögzítése (Ajánlás 7 → B)

2.1. Neurológiai és neurokognitív státusz felvétele
A fizikális vizsgálattal észlelhető neurológiai kórjelek információt adhatnak a betegséget okozó agyi folyamatra és/vagy az epilepsziás rohamot követő funkciózavarra (pl. postictalis ún.Todd paresis), esetleg egyéb betegségek, illetve az agykárosodás egyéb jeleinek felismeréséhez. Indirekt rohamjelek (nyelvharapás, enuresis) jelenléte nemrég lezajlott epilepsziás rohamot tükrözhet.

2.2. Pszichés státusz felvétele
Közvetlenül a rohamot követő vizsgálat tájékoztat az esetleges tudat- és emlékezetzavar meglétéről, illetve megszűnéséről. A járulékos pszichés zavarok feltérképezése a komplex betegellátás feltétele. (A paroxizmálisan fellépő tartósabb motivációs zavar, illetve kognitív deficittünetek non-konvulzív status epilepticusra utalhatnak.)

2.3. Belgyógyászati státusz felvétele
A fizikális vizsgálattal észlelhető eltérések segíthetik egyes akut szimptomás, illetve provokált rohamok (alkoholmegvonás, metabolikus zavarok, stb.) kiváltó tényezőinek, valamint belgyógyászati társbetegségek, egyéni gyógyszerválasztási szempontok felismerését.

2.4. Csecsemő és gyermekkorban: pszichomotoros fejlettség pontos felmérése

3. Általánosságban elvégzendő diagnosztikai vizsgálatok

3.1. Szerológiai és haematologiai laboratóriumi vizsgálatok (Ajánlás 8 → A)
Teljes vérkép, Na, K, Ca, Mg, P, vércukor, májfunkciót tükröző enzimek (GOT, GPT, GGT), alkalikus foszfatáz, karbamid, kreatinin.
Gyermekkori epilepsziák esetén speciális vizsgálatok is szükségessé válhatnak: pl. szérum ammónia, laktát, piroszőlősav, Astrup, speciális vizsgálatok neurometaboliás betegség irányában, genetikai (kromoszóma és DNS) vizsgálatok. Gyulladásos idegrendszeri betegség gyanújakor liquorvizsgálat is szóba jöhet.

3.2. EEG vizsgálatok speciális (minimális) követelményei (Ajánlás 9 → A)

3.2.1. A standard EEG vizsgálat
16 csatornás regisztráció, több montázs használata, szaggatott fényingerlés (fotostimuláció) alkalmazása, egycsatornás EKG regisztráció lehetőségével. Minden EEG laboratóriumban kívánatos szakképzett EEG asszisztens, illetve minősített elektroencephalográfus (leletező) jelenléte. Negatív skalp-EEG nem zárja ki az epilepsziát, és klinikai tünetek nélkül kóros EEG alapján nem diagnosztizálható epilepszia.

3.2.2.Speciális EEG vizsgálatok
Alvásmegvonást követő tartós regisztráció, 12-24 órás EEG monitorvizsgálat, ún. rohamprovokációs EEG tesztvizsgálat (pszichogén nem epilepsziás rohamok igazolására), Video-EEG regisztráció
3.2.3. Az EEG vizsgálatok indikációi (Ajánlás 10 → C)
1./ Epilepsziás működészavar kimutatása. A rohamot követő 24 órán belül elvégzett standard EEG jelentősen növeli a diagnózis pontosságát (*NN*).
2./ Epilepszia típusának (epilepszia szindróma) tisztázása
3./ Az epilepszia esetleges etiológiájára utaló eltérések kimutatása
4./ Egyes esetekben terápiás, ill. gyógyszerhatás monitorozása
5./ Ismeretlen okú állapotrosszabbodás okának felderítése a következő esetekben: a rohamok gyakoriságának érthetetlen okú emelkedése, a rohamspektrum változása, pszichogén nem epilepsziás rohamok társulásának gyanúja, szubklinikai elektromos rohamtevékenység gyanúja, új vagy progrediáló idegrendszeri kórjelek, bármilyen epizodikus vagy elhúzódó tudatzavar, nem magyarázható kognitív hanyatlás és/vagy magatartászavar, pszichotikus állapot stb.

3.2.3.1. Az EEG vizsgálatok relatív kontraindikációi (Ajánlás 11 → C)
1./ Mivel az (1) az epilepszia a legstigmatizálóbb betegségek egyike (2) az EEG az egyik leggyakoribb tévesen interpretált (legtöbbször „túlinterpretált") orvosi diagnosztikai eljárások egyike (3) Az epilepszia téves diagnózisának oka leggyakrabban az EEG „túlinterpretálása", ezért:
Amennyiben a paroxizmális eseményt követően roham epilpsziás jellege valószínűtlen (például vasovagális syncope), az EEG vizsgálat nem javasolt. *GL*
2./ Az alvásmegvonásos EEG nem javasolt, amennyiben alvásmegvonásra szenzitív (idiopátiás generalizált) epilepszia fennállása egyértelmű már a klinikum, képalkotó eljárás és a rutin EEG vizsgálatot követően is. A relatív kontraindikációt a roham ismétlődésének veszélye jelenti *GL*

3.2.4. Speciális, egyénre szabott vizsgálatok:
– szokásos protokolltól eltérő fényingerlés, hangingerlés, egyéb behatások okozta átmeneti agyi működésváltozás vizsgálata,
– fotoszenzitivitás megítélése,
– ún. reflex-epilepsziák vizsgálata,
– transiens kognitiv deficit vizsgálata
– munka- és gépjárművezetői alkalmasság és esetén speciális EEG eljárásokat lehet alkalmazni.

Újszülötteknél, csecsemőknél, illetve csökkent kooperációjú gyermekeknél speciális EEG regisztrációs protokollt kell alkalmazni. Gyermekeknél célszerű, ha ébrenléti és spontán alvásban is történik EEG regisztrálás. Nem kooperáló, mentálisan retardált gyermekben pedig kivételesen gyógyszeresen indukált alvásban is történhet a vizsgálat.

3.3. Képalkotó vizsgálatok (Ajánlás 12 → A)
A kötelező vizsgálat célja az agyi strukturális károsodások kimutatása és az epileptogén lézió azonosítása. (Kivételt csak az idiopátiás generalizált – pl. absence-) epilepsziák típusos esetei képeznek, ahol a képalkotó vizsgálatoktól eltekinthetünk.) Segítséget nyújt az epilepszia klasszifikációjához, a prognózis megítéléséhez, öröklődő formákban a genetikai tanácsadáshoz. Műtét előtt a megoldás tervezéséhez nélkülözhetetlen. Speciális protokollok használata szükséges.

3.3.1. Koponya CT és koponya UH
Általában csak sürgősségi vizsgálatként javasolt, iktális trauma, vagy epilepsziás tünetet okozó neurológiai betegség igazolására. Gyermekkorban a jelentős sugárterhelés is hátrányt jelent.. Csecsemőkorban a koponya UH is informatív lehet.

3.3.2. Koponya MR.
Minden lokalizációhoz-kötött epilepsziában elvégzendő. Az idiopátiás generalizált epilepsziák, illetve benignus gyermekkori epilepsziák klinikai diagnózisa esetén elvégzése egyéni megítélést igényel. Speciális vizsgálati protokollt kell alkalmazni az epileptogén léziók morfológiai vizsgálatára. Az epilepszia protokoll szerint elkészített felvételek értékelése neuroradiológiai jártasságot igényel. Csecsemők és fiatal vagy kooperálni nem tudó gyermekek esetén a koponya MRI vizsgálatot aneszteziológiai felügyelettel, altatásban javasolt végezni.

3.4. A vizsgálatok utáni véleményalkotás, terápiás és követési terv
Amennyiben neurológiai alapbetegség állapítható meg, úgy mind az epilepsziás rohamokat, mind az alapbetegséget kezelni kell. Provokált alkalmi roham esetén a provokáló tényező kiiktatása az elsődleges. Az ismételt, nem-provokált alkalmi roham általában antiepileptikum beállítást igényel. Egyetlen nem-provokált roham esetén az antiepileptikum kezelés megkezdése általában nem szükséges, de a roham ismétlődési kockázatának függvényében és az individuális helyzettől függően mérlegelni lehet.

4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, illetve vizsgálatok speciális populációkon

4.1. A műtéti kezelés mérlegelését megelőző vizsgálat (Ajánlás 13 → B)
Az epilepszia preoperatív kivizsgálása során nagyfelbontású, megfelelő –epilepsziában jártas- szakember által leletezett koponya MR vizsgálat javasolt. Egyéni esetekben elvégzendő vizsgálatok: funkcionális és más „kvantitatív" MR technikák, MR-spektroszkópia, agyi SPECT és PET vizsgálat, angiográfia.

4.2. Speciális vizsgálatok gyermekkori epilepsziás encephalopathiákban (Ajánlás 14 → B)
A gyermekkori epilepsziás encephalopathiák (Ohtahara szindróma, West-szindróma, Dravet szindróma, Lennox-Gastaut szindróma, Landau-Kleffner szindróma és az Elektromos Status Epilepticus Alvásban (ESES)) csecsemő- illetve koragyermekkorban keletkeznek. Diffúz v. többgócú működészavarok, amelyek oka az agy morfológiai vagy funkcionális károsodása. Az agy fejlődését kóros irányba befolyásolják. Ezeknél a betegeknél a strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok korai és kiterjedt alkalmazása szükséges. A kivizsgálás továbbá kiterjed a genetikai, endokrinológiai és neurometabolikus módszerekre is.

4.3. Neuropszichológiai vizsgálat (Ajánlás 15 → B)

4.3.1. A vizsgálatok indikációi.
1./ kognitív deficit tünetek gyanúja vagy jelentkezése és tanulási nehézség esetén
2./ epilepszia műtéti kivizsgálása
3./ szakértői tevékenység keretében.

4.3.2. A vizsgálatok célja

Általános értelmi szint és esetleges részleges deficitek igazolása, személyiség, aktuális pszichopatológiai állapot, kezesség és beszédközpont megállapítása (megfelelő kiegészítő technikákkal), rohamok és interiktális EEG jelenségek hatásának kimutatása stb.

4.4. Klinikai pszichológiai, rehabilitációs, gyógypedagógiai vizsgálat

1./ pszichopatológiai tünetek jelentkezése során (epilepsziával kapcsolatos /szövődő/ pszichopatológiai tünetek, epilepsziától független tünetek, pszichogén, nem epilepsziás rohamok)

2./ pszichoterápiás és rehabilitációs lehetőségek felmérése

Beilleszkedési, munka- illetve tanulási, vagy speciális magatartási zavar esetén, továbbá életminőséget, teljesítményt befolyásoló hangulatzavar fennállásakor pszichológiai vizsgálat segítheti a lelki zavarok felismerését és ellátást *GL*.

Sajátos nevelési igényű, részképesség zavarral/zavarokkal bíró vagy értelmi sérült epilepsziás gyermek gyógypedagógiai vizsgálata szükséges. A korai fejlesztés elkezdése valóban a lehető legkorábban történjen. A gyermek mellett gondot kell fordítani a család megfelelő edukációjára. Az epilepsziás gyermeket oktató/nevelő óvodapedagógusokkal, tanárokkal, fejlesztő pedagógusokkal való folyamatos kapcsolat kívánatos.

5. Differenciál diagnosztika

5.1. Nem epilepsziás paroxizmális jelenségek

Epilepsziás tünetet utánzó paroxizmális klinikai tünetek. A leggyakoribb jelenségek újszülött és csecsemőkorban az agytörzsi liberációs jelenségek, a reszketés, az affectív apnoe és a Sandifer szindróma gyermek- és felnőttkorban vasovagális vagy egyéb syncope, pszichogén nem epilepsziás rohamok (PNER), pánik attak, (hiperventillációs) tetániás jelenségek, , cerebrovasculáris történések, extrapyramidális, alvás alatti és egyéb paroxizmális mozgászavarok, migrén, kataplexiás roham stb. *NN*

5.2. Provokált és akut szimptómás rohamok

Az idegrendszer acut sérüléséhez vagy betegségéhez kötöttek, illetve az anyagcsere vagy az elektrolitháztartás anomáliái (pl. hypoglycaemia, hyperammonaemia, hyponatraemia stb) provokálják. Amennyiben azok visszatérő jelleggel jelentkeznek, el kell különíteni az epilepsziától. A visszatérő „provokált roham" azonban antiepileptikum beállítást igényel, amennyiben a provokáló tényező nem kerülhető el (pl. komplikált vagy gyakori lázgörcs, többműszakos munkakör, stb.)

6. Diagnosztikai algoritmusok (Ajánlás 16 → C)

6.1. Alapkérdések

A kórismézés során négy alapkérdést kell megválaszolni:

1. Epilepsziás természetű-e a roham?
2. Ha epilepsziás, akkor akut szimptomás, provokált (alkalmi), izolált nem-provokált, vagy ismétlődő nem-provokált (tehát epilepszia keretében jelentkező) rohamról van-e szó?
3. Ha epilepsziával van dolgunk, akkor milyen epilepszia szindrómáról lehet szó?
4. Van-e az epilepszia hátterében kezelést igénylő egyéb központi idegrendszert érintő kórfolyamat?

A vizsgálati terv a fenti kérdésekre adott válaszok vagy a válaszok hiányának függvénye. A „kötelező" vizsgálatokat fentebb taglaltuk.

6.2. Epilepszia diagnózisakor besorolás a megfelelő szindrómába

A betegek ellátásának standardjai ma az ILAE 1989-es klasszifikációjához kapcsolódnak (annak ellenére, hogy ez ma már sok pontban vitatható, mivel a betegek 20-30%-a nem osztható be egyértelműen a megadott típusokba, illetve számos érv jelent meg a „lokalizációhoz kötött" és „generalizált" szindrómák éles szétválasztása ellen). Az osztályozás bázisa a rohamforma, az EEG, az etiológia, az életkori kezdet és a lokalizáció, valamint a kimenetelt. A főbb szindrómák az alábbiak:

Generalizált epilepsziák
1. Idiopátiás formák életkorfüggő kezdettel
1.1. Neonatalis idiopátiás konvulziók
1.1.2. Benignus familiáris újszülöttkori rohamok
1.1.3. Ötödik napos rohamok
1.2. Csecsemőkori benignus mioklónusos epilepszia
1.3. Kisgyermekkori absence epilepszia
1.4. Serdülőkori absence epilepszia
1.5. Juvenilis mioklónusos epilepszia
1.6. Ébredési grand mal epilepszia
1.7. Egyéb, generalizált tónusos-klónusos rohammal járó epilepsziák
2. Tüneti vagy kriptogén generalizált epilepsziák
2.1 West-szindróma
2.2. Lennox-Gastaut szindróma
2.3. Epilepszia mioklónusos asztatikus rohamokkal
2.4. Epilepszia mioklónusos absence-okkal
2.5. Korai mioklónusos encephalopathia
2.6. Korai csecsemőkori encephalopathia (Ohtahara-szindróma)
Lokalizációhoz kötött (más elnevezéssel fokális vagy parciális fokális epilepsziák)
1. Idiopátiás parciális epilepsziák
1.1. Benignus gyermekkori epilepszia centrotemporalis tüskékkel
1.2. Benignus gyermekkori occipitalis epilepszia
1.3. Panayiotopoulos szindróma
1.4. Egyéb benignus gyermekkori fokális epilepsziák
2. Tüneti parciális epilepsziák
Frontális, parietalis, occipitalis, temporalis lebenyepilepsziák
Epilepsziák, melyekről nem lehet meghatározni, hogy generalizáltak vagy fokálisak
1. Súlyos csecsemőkori mioklónusos epilepszia (Dravet szindróma)
2. Epilepszia folyamatos tüskehullám-mintával alvás alatt (ESES)
3. Szerzett epilepsziás afázia (Landau-Kleffner-szindróma)
4. Tüneti epilepsziák generalizált rohamokkal
Speciális epilepsziaszindrómák
Szituációhoz kötött görcsök, stimulus szenzitív epilepsziák

III. Terápia

Az epilepszia betegség terápiája gyógyszeres, sebészi és egyéb elemekből áll. A kezelés alapvető célja a roham-mentesség elérése és az életminőség javítása. Ma már körülhatárolhatók olyan epilepsziaszindrómák, amelyekben a műtéti terápia meghaladja a farmakoterápia eredményeit. Speciális esetekben pszichoterápiás eljárások (stresszkezelés, szorongáscsökkentés, rohamgátló magatartás terápia *SZV*), biológiai (pl. bio-feedback *SZV*), illetve kombinált sebészeti-biológiai módszerek (pl. nervus vagus stimuláció *RM*) egészítik ki a kezelést. Összességében elmondható, hogy az epilepszia jól kezelhető betegség, a betegek 70-75%-a rohammentessé válik a megfelelő antiepileptikumok hatására. A gyógyszer-rezisztens betegek 30-40%-nál a műtéti kezelés szüntetheti meg a rohamokat. Különösen jó prognózist mutatnak az idiopátiás generalizált epilepsziák (a betegek több mint 90%-a rohammentes lesz megfelelő gyógyszeres kezelés mellett).

1. Gyógyszeres kezelés
Az epilepszia betegség fő terápiás módszere a gyógyszeres kezelés. Az antiepileptikumok hatását klinikai szempontból tudjuk elsősorban megítélni. Kivételt képeznek bizonyos epilepszia szindrómák, ahol az EEG eltéréseket is figyelembe kell venni. A gyógyszermellékhatások klinikai, neuropszichológiai és sokszor laboratóriumi ellenőrzést igényel. Fontos a krónikus

mellékhatások megelőzése és kiküszöbölése, valamint a biztonságos családtervezés. A kezelés hatékonyságának mérésére új paraméter, az életminőség mérése is bevezetésre került *NN*.

1.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Az epilepszia gyógyszeres kezelésének irányítása minimális igényként gyermekneurológus, neurológus ajánlott szinten epileptológus szakember feladata. Az ellátás szintjei az I. fejezetben részletesen ismertetésre kerültek.

1.2. Antiepileptikumok

Jelenleg Magyarországon törzskönyvezett vagy közvetlenül törzskönyvezés előtt álló antikonvulzív gyógyszerhatóanyagok: acetazolamid, ACTH, diazepam, eslicarbazepin (ESL), ethosuximid (ESM), felbamát (FBM), fenitoin (PHT), fenobarbitál (PB), gabapentin (GBP), karbamazepin (CBZ), klobazam (CLB), klonazepam (CLO), lamotrigin (LTG), levetiracetam (LEV), mesuximid (MES)nitrazepane (NTZ), oxcarbazepin (OXC), pregabalin, primidon (PRM), rufinamid, steroid, sulthiam, (STM), tiagabin (TGB), topiramát (TPM), valproát (VPA), vigabatrin (VGB), zonisamid (ZNS).

1.3. Kontraindikációk

Abszolút kontraindikációk: A gyógyszerrel szemben ismert allergia, ill. idioszinkráziás reakciók. Ez azonban csak akkor képez abszolút kontraindikációt, ha az ok-okozati összefüggés fennállása igen valószínű. Lamotrigin esetében amennyiben az allergia gyors és/vagy magas dózisú titrálás mellett jelentkezett (különösen, ha mindez valproát mellett alakult ki), úgy egy későbbi időpontban a gyógyszer ismételt adása megkísérelhető igen alacsony dózis igen lassú titrálásával.

Relatív kontraindikációk: Valamennyi antiepileptikum alkalmazása körültekintést igényel terhesség és szoptatás alatt. Az epilepsziás roham anyai és magzati károsító hatása nagyobb, mint az antiepileptikumokkal kapcsolatos veszélyeztető tényezők (fejlődési rendellenesség, szopási nehézség, stb. *EA*). A gyógyszeres antiepileptikus kezelést folytatni kell terhesség és szoptatás idején is, de ismerni kell az adott gyógyszer alkalmazási előiratában szereplő adatokat, valamint alkalmazni kell a terhességgel/szoptatással kapcsolatos szakmai ajánlásokat és speciális teendőket *GL*. Az egyes antiepileptikumokra vonatkozó egyéb relatív ellenjavallatokat a gyógyszer alkalmazási előíratai tartalmazzák.

Speciális, epileptológiai kontraindikációk: Az antiepileptikumok többsége nem alkalmazható minden epilepsziás formakörben, mert egyes szerek bizonyos szindrómákban hatástalanok, sőt rohamot provokálhatnak.

1.4. Gyógyszerkölcsönhatások

Több szer együttes alkalmazásánál, egyes antiepileptikumok esetén számolni kell (antiepileptikum antiepileptikum, illetve antiepileptikum-egyéb szer) gyógyszer-interakciók lehetőségével. A kölcsönhatások több szinten valósulhatnak meg. A két legjelentősebb a metabolizmus változása (enzimindukció és annak gátlása), illetve a fehérjekötés mértékének változása (szabad- és kötött arány módosulása). A farmakokinetikai tulajdonságok megváltozása módosíthatja a szerek (antiepileptikumok és más gyógyszerek) hatékonyságát. A gyógyszer-interakciók következményes farmakokinetikai változásai laborvizsgálatokal (szérum gyógyszerszint mérés) mutathatók ki, de a gyógyszerszint-mérés csak irányadó, hiszen sokszor a gyógyszer metabolitja okozza a gyógyszerinterkaciót, és a szabad frekciót (fehérjéhez nem kötött antiepileptikum) mérésére is csak ritkán van lehetőség. A nem-lineáris kinetika miatt különösen fontos a fenitoin gyógyszerszintjének meghatározása, és klinikailag szintén hasznos a carbamazepin és annak metabolitjának a carbamazepin-epoxid, valamint a clobazam-norclobazam meghatározása is.

Magas interakciós potenciállal rendelkező antiepileptikumok:

Májenzim-indukció révén: fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin

Magas fehérjekötés miatt: fenitoin, valproát

Az antiepileptikumok és más gyógyszerek számának robbanásszerű növekedése miatt, a gyógyszerkölcsönhatások teljes skáláját nem részletezzük, hiszen az új antiepileptikum egymással, ill. más új, nem-antiepileptikumokkal történő interakcióját nem vizsgálták megfelelően. Klinikailag releváns farmakológiai interakciók:

– fenobarbitál, fenitoin igen erős, a karbamazepin erős májenziminduktor hatása miatt kölcsönhatásba léphetnek egymással, illetve más enziminduktor gyógyszerekkel (kiemelendő a szintén instabil farmakokinetikájú kumarin-számrazékok)

– fenitoin-valproát a fehérjekötésért való kompetíció miatt, a fenitoin-karbamazepin a májenziminduktor hatás miatt kiemelendő interakció.

– a carbamazepin mutathat autóindukciót, azaz a májenzim-indukció révén saját lebontását fokozhatja

– a clobazam és lamotrigin emeli a karbamazepin-epoxid szintjét

– a sulthiam emeli a phenitoin szintet
– a valproát emeli a lamotrigin szintjét

1.5. Kiegészítő gyógyszeres kezelés speciális szindrómákban (Ajánlás 15 → B, C)
1.5.1. ACTH
West szindróma, Landau-Kleffner szindróma és elektromos status epilepticus alvásban ún. ESES) szindróma kezelésében, szteroid vagy (West szindróma esetén) vigabatrin alternatívájaként, valamint terápia rezisztens epilepszia mioklónus-asztatikus rohamokkal és Lennox-Gastaut szindróma speciális eseteiben.
1.5.2. Immunglobulin.
West szindrómában alkalmazható vigabatrin és ACTH hatástalansága esetén. Rasmussen encephalitisben és – extrém ritkán – terápiareisztens epilepsziában „ultima ratio".
1.5.3. Karboanhidrázenzim-gátlók.
Benignus gyermekkori fokális epilepsziák, valamint katameniális epilepsziák kiegészítő kezelése.
1.5.4. B-6 vitamin (piridoxin), ritkábban piridoxal foszfát
Speciális újszülött- vagy csecsemőkori (piridoxinfüggő) rohamok kezelése, illetve West szindrómában bevezető vagy kísérő gyógyszerelésként.
1.5.5. Immunszupresszív kezelés
Rasmussen encephalitis esetén (a parenchimát roncsoló folyamat fékezésére)

1.6. A farmakoterápia gyakorlati szempontjai (Ajánlás 16 → A, B)

1.6.1. A kezelés célja, prognózis, farmakorezisztencia.
Általánosságban elmondható, hogy a kezelés célja a tartós (teljes) rohammentesség biztosítása. A farmakorezisztencia relatív fogalom. Akkor tekintjük terápia rezisztensnek a betegséget, ha az epilepszia szindrómának megfelelő kezelés során kipróbálásra kerül legalább 2-4 elsővonalbeli, megfelelő adagban történő antiepileptikum – monoterápiában vagy kombinációban – történő kipróbálása sem eredményez hatásos rohamkontrollt (*NN*).
A műtéti kezelés lehetőségére már az első két bázis szer kudarca után gondolni kell, különösen, ha műtétileg kezelhető epilepsziáról van szó (lásd az epilepszia műtéti kezelése című fejezetet).

1.6.2. Az első gyógyszerbeállítás indikációja, elvei.
Antiepileptikus gyógyszeres kezelés bevezetésének feltételei:
1. igazolható az epilepszia diagnózisa,
2. a tartós gyógyszerszedés várható előnyei felülmúlják a hátrányokat,
Első roham után nem indítunk mindig tartós gyógyszeres kezelést, mivel az első nem-provokált roham az esetek egy részében nem ismétlődik és a hosszú távú remisszió a rohamismétlődés után kezdett gyógyszerelés esetén sem rosszabb (Evidencia szint: (*RK*) – Már az első roham után elkezdett kezelés mellett szólnak: malignus epilepszia szindróma, epileptogén lézió, kiterjedt és aktív epilepsziás működészavarra utaló interiktális epileptiform EEG-eltérések, (kivéve egyes benignus gyermekkori fokális epilepszia), elhúzódó súlyos roham, veszélyeztető munka- és életkörülmények, individuális hozzáállás a beteg részéről, 3 év alatti életkor, valamint ha az előzményben lázgörcs szerepel. A döntést a szakmai szempontok figyelembe vételével, a beteggel és gyermek esetében a szülőkkel megbeszélve, közösen hozzuk meg. (Evidencia szint: (*NN*) – Megbeszéljük a fokozott megfigyelést és az életmód korlátjait

1.6.3. A gyógyszeres kezelés technikája. (Ajánlás 17 → C)
Kezdetben mindig monoterápia ajánlott. Az antiepileptikumot kis dózisban kezdjük adni, majd az adagot fokozatosan emeljük. Egyes esetekben el kell érni a terápiás tartomány felső határát, melyet a klinikai tünetek határoznak meg. Az antiepileptikumoknál csak az állandó vérszint biztosít megfelelő rohamvédelmet, ezért a napi gyógyszerbevétel számát a felszívódás üteme és a felezési idő határozzák meg. A késleltetett felszívódású (retard) készítményeket rendszerint előnyben kell részesíteni. Általában a legelőnyösebb a napi kétszer (reggel és este) történő gyógyszerbevétel, de zoniamid és fenobarbitál esetében napi egyszeri bevétel is javasolható. A gyógyszerbevételek száma jelentősen befolyásolja a compliance-t. Amennyiben hatástalan az első szer, akkor a kezelést alternatív monoterápiával (az első antiepileptikum helyett másik szer alkalmazása) vagy

biterápiával (az első szer mellé második szer hozzáadása) lehet folytatni. A kétféle terápiás stratégia hatékonysága között eddig még nem mutattak ki különbséget, ezért második lépésként mindkettő választható. Amennyiben a második monoterápiás szer is hatástalan, akkor általában kombinált kezelést kell alkalmazni. Az antiepileptikum cseréje, csökkentése, elhagyása megvonásos roham veszélye miatt fokozatosan történjék. Váltásnál az első szert akkor kezdjük csökkenteni, ha a második szer már várhatóan kifejti rohamgátló hatását. Azonnali váltás teljes dózissal csak kevés szernél lehetséges (CLO-CLB, CBZ-OXC). Hármas kombináció csak ritkán, terápiarezisztens esetekben szükséges.

1.6.4. Terápiás algoritmusok.

Az epilepsziás rohamok oxyológiai kezelését (háziorvos és mentőegységek feladatait) a 8. sz. mellékletben foglaltuk össze, ehelyütt a tartós antiepileptikus kezelés általános irányelveit ismertetjük.

A gyógyszerválasztást az epilepszia szindróma és/vagy a rohamtípus határozzák meg, egyénre szabott potenciális mellékhatások figyelembe vétele (Evidencia szint: (*RK*) – További fontos szempont a rendelkezésre álló és a beteg számára elérhető kínálat. Ez utóbbit mindenkor az aktuálisan törzskönyvezett gyógyszerek listája a gyógyszer-rendelhetőséget meghatározó hatályos rendelkezések és a támogatás határozzák meg.

Több, az epilepszia kezelésére használt gyógyszer egy bizonyos életkor alatt nincs törzskönyvezve (FBM: 14 év, LGS-ben 4 év; GBP: 6 év, CLB: 6 hó; LTG: 2 év; LEV: 1 hó; OXC: 6 év; pregabalin: csak felnőtteknek; rufinamid: LGS: 4 év; sulthiam: csak BCTE-re on-label, életkori kötöttség nélkül; TPM: 2 év; ZNS: 16 év, a többi antiepileptikum életkori korlátozás nélkül rendelhető), illetve vannak olyan régen használatos, egyes esetekben elsőként választandó gyógyszerek (pl. ACTH, prednisolon), melyek epilepszia kezelésére egyáltalán nem is kerültek törzskönyvezésre. Emiatt fontos hangsúlyozni, hogy egyes esetekben, a kockázat és haszon gondos mérlegelése és a beteg/szülők megfelelő tájékoztatása után szükség lehet egyes gyógyszereknek a törzskönyvezettnél fiatalabb életkorban történő (off-label) alkalmazására (evidencia szint: (*EA*) – Az off-label probléma az egész medicinát érinti, helyretétele generális, a jelen protkoll kereteit meghaladó kérdés.

A legutóbb publiktált átfogó RKV (SANAD – Marson és mtsai 2007) szerint generalizált vagy nem-kategorizálható epilepsziában a valproát, lokalizációhoz-kötött epilepsziában a lamotrigin vagy karbamazepin az első választandó szer. Speciális populációk esetén, illetve az új molekulákkal szerzett tapasztalatok folyamatos bővülése miatt azonban az evidenciák csak kiindulási alapnak tekinthetők.

Az első választandó gyógyszerre nem reagáló (rezisztens) epilepszia esetében az egyetlen széles körben elfogadott RKV vizsgálat alapján két antiepileptikumra rezisztens temporális lebeny epilepsziában, ha lehet, a műtéti kezelést kell mérlegelni (Wiebe és mtsai., 2001). Megfelelő RKV vizsgálatok hiányában nem világos, hogy mi a kövező lépés, ha a beteg nem reagál az első antiepileptikus kezelésre. Nem világos, mely gyógyszereket kell alkalmazni, kombinációban vagy monoterápiában. Az első antiepileptikumra rezisztens epilepszia kezelése jelenleg nem alapvető EBM evidenciák, hanem az epileptológusok tapasztalata, „expert opinon" alapján történik, mely elsősorban az adott „másodiknak választott" gyógyszer vélt vagy valós előnyeit és hátrányait veszi figyelembe az adott epilepszia szindrómában. A gyógyszerválasztásban azonban jelentős szerepet játszanak a beteg egyedi sajátossági, különösen az életmód, életkor, nem és a komorbiditás. Mindezeken felül a gyógyszerválasztást jelentősen befolyásolja, hogy a gyógyszer milyen régen van a piacon és milyen a beteget terhelő költsége. A hatás-mellékhatás, nemzetközi ajánlások meta-analízisek és randomizált kontrollált vizsgálatok alapján az antiepileptikumok választása az alábbi szempontok alapján javasolt:

Javaslat az antiepileptikumok választására (Ajánlás 18 → A, B, C)

<u>A . Első választandó szerek:</u>

karbamazepin (fokális epilepsziában), lamotrigin (fokális epilepsziában), valproát (generalizált vagy nem-kategorizálható epilepsziában)

<u>B/I. Az A csoportbéli szerek valamelyikével nem kezelhető (azokra nem reagáló, ill. mellékhatások miatt azokat nem toleráló) betegeknél a jelen evidenciák szerint leginkább az alábbi szerek választhatók:</u>

1. egyéb, nem alkalmazott A csoportbeli szerek: lamotrigin, carbamazepine, valproat
2. levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat, klobazam, fenitoin, zonisamid

B/II. Polirezisztens epilepsziában (A és B/I csoportban 1-1 gyógyszerre rezisztens esetekben) további választható szerek: gabapentin, klonazepam, fenobarbitál, pregabalin, vigabatrin, acetazolamid, tiagabin, felbamat, primidon, sulthiam, ethosuximid, mesiximid

C. Speciális helyzetekben és ritka epilepszia szindrómákban *elsőként is választható* szerek:
1. Fogamzó képes nőknél: lamotrigin vagy levetiracetam is választható elsőnek bármelyik epilepszia szindrómában (ilyenkor valproát adása nem ajánlott)
2. Időskori epilepszia (> 60 év), polimorbiditás, gyógyszerinterakció veszélye, öröklött metabolikus betegség esetén: lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, valproát
3. Csecsemőkorban speciális esetekben levetiracetam, topiramat
4. West szindróma: vigabatrin, ACTH
5. Absence epilepszia: succinimid származékok
6. Mioklónusokkal járó epilepsziában: levetiracetam, klonazepam,
7. Lennox-Gastaut szindrómában: levetiracetam, lamotrigin, topiramat, rufinamid, felbamat
8. Akut rohamgátlásra: rektálisan adott diazepam
9. Landau-Kleffner, ESES szindróma: ACTH, sulthiam
10. Benignus centrotemporalis epilepsziában: valproát, sulthiam, oxcarbazepine (*SZV*, *EA*)
11. Súlyos csecsemőkori myoclonus epilepszia (Dravet): valproát, clobazam, stiripentol, topiramate (*SZV

Rövidítés K: csak kombinációban, adjuváns szerként

Kevés vizsgálati bizonyíték támasztja alá a kombinációk előnyeit a monoterápiával szemben. A legújabb antiepileptikumok kombinációinak tartós hatásával kapcsolatban még kevés a tapasztalat. Az előnyösnek tűnő kombinációk (Ajánlás 19 → D):
1./ Idiopátiás generalizált epilepsziákban: VPA+LTG, VPA+LEV, LTG+LEV
2./ Parciális epilepsziákban: CBZ+CLB, PHT+SUL
1.6.5. A gyógyszeres kezelés tartama és befejezése. (Ajánlás 20 → C)
Az antiepileptikus kezelés ajánlott tartama individuálisan döntendő el, a rohammentesség elérése után általában néhány év, csecsemőkorban ennél lhet lényegesen kevesebb. . A kezelés végén a gyógyszercsökkentés nagyon lassan (hónapok alatt) történjen. A gyógyszeres kezelés tartama szempontjából az epilepsziák három csoportba sorolhatók:
1./ Bizonyos epilepszia szindrómák (pl. benignus újszülöttkori és csecsemőkori formák, gyermekkori absence epilepszia, benignus parciális epilepsziák, stb.) meggyógyulnak egy idő után és elhagyható lesz az antiepileptikum *NN*.
2./ Olyan formakörök, ahol a gyógyszerek tartós rohammentességet eredményeznek, de a kezelést akár élethosszig kell folytatni, mert a gyógyszerelhagyás rohamrecidívát okoz. Ilyenek pl. idiopátiás generalizált epilepsziák, kivéve a gyermekkori absence epilepszia, egyes tüneti/kriptogén parciális epilepsziák. *NN*.
3./ Az epilepsziák számos csoportjában nem prognosztizálható előre pontosan, hogy a gyógyszerelhagyás okoz-e recidívát.
Felnőtteknél globálisan 50%, gyermekeknél 25% visszaesési kockázattal jár a gyógyszerelhagyás *RM*. Javítja az esélyeket: kimutatható epileptogén lézió *hiánya*, jó intellektus, egyféle rohamtípus, sikeres monoterápia, provokált rohamok túlsúlya, hosszú rohammentesség.
4./ Az interiktális epileptiform EEG aktivitás parciális epilepsziában és gyerekkorban jobban, felnőttkorban gyengébben függ össze az epilepszia klinikai aktivitásával. Idiopátiás generalizált epilepsziákban csak a gyógyszermentes állapotban végzett EEG mérvadó, mert pl. a VPA elnyomja a kisüléseket *SZV*.

1.6.6. Azonos hatóanyag tartamú antiepileptikumok cserélhetősége (generikus vs. eredeti készítmény kérdése) (Ajánlás 21 → B)
(i) egy adott gyógyszerre rohammentes vagy közel rohammentes betegnél a kiszerelés cseréjének kockázata a bioekvivalencia mellett is fennálló +/- 20%-os hatáskülönbség. Mivel ezeknél a betegeknél egyetlen új roham is jelentős egészségügyi és pszicho-szociális változásokat indíthat be, a gyógyszer cseréjét lehetőleg kerülni kell.
(ii) Az elnyújtott hatású (retard) kiszerelések klinikai szempontból nem ekvivalensek a nem-retard készítményekkel.
(iii) A nehezen kezelhető betegek esetében az azonos hatóanyagú gyógyszerek különböző kiszerelései között minden valószínűség szerint nincsen jelentős terápiás különbség, ilyenkor a kiszerelések cseréjének nincsen akadálya.

(iv) Az újonnan beállított epilepsziás betegek esetében nem tartjuk lényegesnek a gyógyszer gyártmányát megfelelő engedélyek és bioekvivalencia vizsgálatok esetében. Fontos azonban, hogy olyan gyógyszert válasszunk, melynek hosszú távú ellátása – már amenniyre ez megítélhető – biztosítottnak tűnik.
(v) A fentiek miatt a gyógyszerek cseréje esetén a beteg *epilepsziában jártas* kezelőorvosával történő konzultáció javasolt (A beteg háziorvosa, gyógyszerésze nem kompetens ebben a kérdésben.)

1.7. Speciális gondozási teendők a farmakoterápia alkalmazásakor

1.7.1. Antiepileptikum vérszint-meghatározás. (Ajánlás 22 → B)
Elősegíti az optimális gyógyszerelés fenntartását. A terápiás tartomány kijelöli azt a szérumkoncentrációt, amelyen belül általános viszonyok között megfelelő hatékonyság várható toxikus tünetek jelentkezése nélkül. A vizsgálat értékelésének fontos eleme a vérvétel időzítése. Új szer beállításakor a vizsgálatot a stabil állapot (ún. steady state) elérése után kell elvégezni. Nem kellő gyógyszerhatás esetén a vérvételt a várható minimum idejére kell időzíteni (a reggeli gyógyszerbevétel előtti idő). Ha toxikus mellékhatásra van gyanú, akkor a vérvételt a várható csúcsidőben kell időzíteni. Az antiepileptikum szint meghatározás sokszor segíthet a compliance megítélésében. A vérszint vizsgálat a gyógyszer szérumban mérhető koncentrációját jelenti. Ez mind a szabad, mind a fehérjéhez kötött hatóanyagot magába foglalja, holott a hatásosságáért a szabad frakció a felelős. Politerápia esetén, mikor az egyes molekulák versengenek a plazmafehérjékhez való kötődésért, megváltozhat a szabad/kötött frakciók aránya. Mindezt a mindennapi gyakorlatban is figyelembe kell venni, a vérszinteket nem mindig lehet mereven kezelni. Szabad frakció mérésére hazánkban csak korlátozottan van lehetőség. Terhességben, veseelégtelenségben, idős korban a szabad/kötött frakciók aránya megváltozik. Ilyenkor kiváltképp igaz, hogy nem a vérszint értékek, hanem a klinikailag észlelhető hatás/mellékhatás az irányadó. Fontos tudni, hogy a hatásos sávot statisztikai úton állapították meg, individuálisan ennél alacsonyabb vagy magasabb szint is hatásos lehet egyes betegeknél.
A csecsemő- gyermekkor fejlődési sajátságai (metabolikus és kiválasztási funkciók változása) miatt gyakoribb illetve kiterjedtebb gyógyszerszintmeghatározásra lehet szükség.
A vizsgálat indikációi:
1./ Abszolút indikációk: gyógyszertoxicitásra utaló panaszok és tünetek, gyógyszer-interakciók gyanúja, PHT kezelés, biológiai változások (kor, testméret, terhesség, máj- és vese-betegségek, stb.) alkalmával dózis korrekcióhoz, status epilepticus kezelése során.
2./ Relatív indikációk: egyensúlyi állapot vérszint tükrének megállapítása, elégtelen hatás okának tisztázása, dózis- illetve gyógyszerváltoztatások követése, pszichopatológiai tünetek és kognitív deficit jelentkezése, compliance ellenőrzése.

1.7.2. Antiepileptikumok nem kívánatos hatásai, diagnosztikus és terápiás teendők
Az antiepileptikumok mellékhatásait két csoportra oszthatjuk: dózistól független (oka általában allergiás, idioszinkráziás reakció) és dózisfüggő mellékhatások. Utóbbiakból elsősorban a „közös" idegrendszeri mellékhatásokat emeljük ki: álmosság, koncentráció-, és memóriazavar, hányinger, hányás, egyensúlyzavar, szédülés és diplopia. Neurológiai vizsgálattal ilyenkor sokszor nystagmust látunk. A dózisfüggő központi idegrendszeri mellékhatások elkerülése céljából az antiepileptikumok többségét – az OXC, LEV és GBP kivételével – a végső adag negyedével – ritkán (LTG, TPM, ZNS) a tizedével – kell elkezdeni és csak lassan, fokozatosan szabad emelni.
Bár a legtöbb antiepileptikumnak *lehet hematológiai-, vagy májkárosító hatás*a, ezek a mellékhatások igen ritkák. A májban metabolizálódó antiepileptikumok szedése (pl. CBZ, VPA, PHT) mellett gyakran észlelünk kisebb-nagyobb, (az antiepileptikum elhagyását követően) reverzibilis gamma-GT és más májenzim emelkedést. Ez általában stagnál, nem májkárosodás jele, hanem az egyes antiepileptikumok enzim-induktor hatását tükrözi. Fontos elkülöníteni a tényleges májkárosodástól, melyre az enzimértékek folyamatos – különösen a GOT, GPT, ALP szignifikáns – növekedése hívja fel a figyelmet. Ilyenkor belgyógyászati, hepatológiai kivizsgálásra van szükség. A hematológiai eltérések is gyakran ártalmatlanok, nem mindig indokolják az adott kezelés felfüggesztését, ennek ellenére mindig gondolnunk kell ennek a lehetőségére, ezért bizonyos antiepileptikumoknál rendszeres laborkontroll szükséges.
Allergiás jelenségek. Minden antiepileptikum mal előfordulhatnak. A célszerv elsősorban a bőr. Bizonyos antiepileptikumok között (CBZ-OXC *SZV*) keresztallergia lehet. A gyógyszert el kell hagyni, az egyéb kezelés a tünetek súlyosságtól függ.
*Szervspecifikus krónikus mellékhatások *EA*.* Gyógyszerspecifikusak, krónikus kezelés kapcsán alakulnak ki (hónapok, évek, évtizedek alatt), nem vagy csak kevéssé dózisfüggők. Valamennyi szervet érinthetik, de a leggyakoribbak a máj, a vérképző

szervek, az endokrin rendszer, a központi idegrendszer, a perifériás idegek, a csont, a kötőszövet és a reproduktív szervek. A krónikus mellékhatások általában enyhék, sokszor csak laboratóriumi eltéréseket okoznak. A megelőzésre és a korai észlelésre kell hangsúlyt fektetni. A teendők a tünetek súlyosságától, az érintett szervrendszertől és a károsodás mértékétől függnek.

*Kiszámíthatatlan (idioszinkráziás) mellékhatások *EA**. Ritkák, a kezelés bármelyik időszakában jelentkezhetnek, a lamotrigint kivéve nem dózisfüggők, egy részük súlyos, életveszélyes is lehet. CBZ, OXC (allergiás bőrreakciók, Stevens-Johnson szindróma), ESM (rash), PHT (allergiás bőrreakció, Stevens-Johnson szindróma), FBM (agranulocytosis, aplasticus anaemia, májelégtelenség), VPA (rash, Stevens-Johnson szindróma, valproát encephalopátia, pancreatitis, véralvadási zavar), LTG (allergiás bőrreakciók, rash, Stevens-Johnson szindróma), ZNS (allergiás bőrreakciók, rash, Stevens-Johnson szindróma) alkalmazása során relatíve gyakoribbak.

Az idioszinkráziás reakciók kockázatának csökkentésének módjai: (Ajánlás 23 → C)

1./ Lassú gyógyszertitrálás, különösen LTG és CBZ esetén.

2./ Hematológiai betegség vagy az immunrendszer zavara esetén kerülni kell a FBM-ot és csak különös óvatossággal alkalmazható a VPA és a LTG.

3./ A nagy rizikójú betegek biomarkerek (speciális enzimaktivitás mérése) vagy genetikai markerek (HLA-tipizálás) segítségével kiszűrhetők.

1.7.3. Antiepileptikumok mellékhatásainak megelőzése (Ajánlás 19 → B)

1./ minél kevésbé toxikus antiepileptikum alkalmazása,

2./ egyéni kockázatok felmérése (kórelőzmény, rizikócsoportba tartozás, egyéb betegség, várható gyógyszer-interakciók),

3./ monoterápiára való törekvés,

4./ a legkisebb hatásos dózis alkalmazása,

5./ a beteg felvilágosítása a lehetséges nem kívánatos hatásokról,

6./ rendszeres klinikai és szükség szerint egyéb (laboratóriumi, műszeres) monitorozás.

1.7.4. A laboratóriumi ellenőrzés igénye a kezelés során (Ajánlás 24 → C)

1./ Minden életkorban javasolt a kezelés kezdetén a vérképzés, májműködés, vesefunkció vizsgálata.

2./ A későbbiekben az adott készítmény alkalmazási előirata szerint, de évente legalább egy alkalommal célszerű „rutin" laboratóriumi vizsgálatot végezni.

4./ VGB kezelésnél félévente látótérvizsgálat szükséges.

5./ Gyermekkorban célzott szakkonzílium szükséges a következő szituációkban: VPA szedés és hasi panaszok (GOT, GGT, amiláz, hasi ultrahang), nem típusos panaszok jelentkezése toxikusabb antiepileptikumok, politerápia esetén, egyéb toxikus gyógyszerek szedése, hepatosplenomegalia, a folyadékháztartás bármilyen okú zavara stb.

6./ Csecsemőknél gyakoribb ellenőrzés szükséges.

7./ Célzott laboratóriumi (valamint egyéb műszeres) vizsgálatok emellett bármilyen antiepileptikum-okozta szervi károsodás vagy működészavar gyanújában indokoltak.

1.8. Status epilepticus kezelése

1.8.1. Általános elvek

Az epilepsziás rohamok és status epilepticus oxyológiai kezelését (háziorvos és mentőegységek feladatait) a 8.sz. mellékletben foglaltuk össze, ehelyütt általános irányelveket ismertetjük.

A súlyos, generalizált konvulziv status epilepticus esetén potenciálisan életveszélyes állapot. Mortalitása 10-30%, mely elsősorban az etiológiától függ *RM*. Megfelelő ellátás mellett a status epilepticus mortalitása csak akkor magas, ha súlyos alapbetegség áll mögötte. A status epilepticus sürgős intenzív ellátást igényel, lehetőleg neurológiai vagy általános intenzív osztályon, epilepsziában jártas szakember bevonásával. Az aspecifikus intenzív és az antikonvulzív ellátást az adott lehetőségek szerint már az észleléskor el kell kezdeni.

1.8.2. Terápiás algoritmusok (Ajánlás 25 → B)

1./ A vitális funkciók folyamatos biztosítása

2./ Azonnali antikonvulzív lökéskezelés a status epilepticus megszűntetésére rövid hatáskezdetű szerrel: (egyes vizsgálatok a leghatékonyabbnak a Magyarországon nem elérhető lorazepamot (0,1 mg/kg i.v.) tartják). A diazepam (0,15-0,30 mg/kg – hígítatlanul!), illetve clonazepam (0,025 mg/kg). A benzodiazepam adagját többször lehet ismételni. A légzésdepresszió

veszélye lassú beadás esetén alacsony (*RK*), de mindenképpen fel kell készülni az esetleges légzésleállásra. Az intramuszkulárisan adott benzodiazepin status epilepticus kezelésére hatástalan, de amennyiben véna nem áll rendelkezésre, akkor 20-30 mg (gyermekekben 0,5-0,7 mg/Kg) rektális diazepam oldat is jó terápiás effektust biztosít. Ha az első benzodiazepin bólusra a rohamok nem állnak le, akkor a benzodiazepin ismétlésével párhuzamosan intravénás fenitoin (500-1000 mg), (ahol elérhető: foszfenitoin), valproát (600-1200 mg), vagy levetiracetam (250-2500 mg) jön szóba. Ezek hatása azonban jóval később (15-60 perc után) jelentkezik, mint a benzodiazepineké. Egyes vizsgálatok szerint felnőttekben az iv. valproát előnyösebb a fenitoinnál (*SZV*). Gyerekkorban a második szer benzodiazepam után fenitoin 15-30 mg/kg i.v. max 50 mg/perc sebeséggel. Harmadik szer a phenobarbital 10-15 mg/kg i.v. 10 perc alatt. Ezt EEG monitorozás kísérje. Amennyiben a status epilepticus *nem* ismert epilepsziás betegnél alakult ki, akkor iv. glükóz és B1, B6 vitaminokat adjunk a terápia kezdetekor. *GL*. Újszülöttben első választandó szer phenobarbital 20 mg/kg i.v. 10 perc alatt, majd fentartó adag. Terápiást hatást újszülöttben 40 microg/ml vérszint felett várhatunk.

3./ A rohamvisszatérés megelőzésére és a tartós antiepileptikus védelem kialakítására a per os fenntartható terápia elindítását mérlegelni kell.

4./ A status epilepticushoz vezető esetleges akut etiológiai tényező kimutatása és kezelése (általános belszervi, neurológiai, neuroinfektológiai, neuroradiológiai, illetve toxikológiai megközelítés, ismert, gyógyszert szedő epilpesziás betegnél a szedett gyógyszer(ek) vérszintjének mérése, az esetlegesen kihagyott gyógyszer pótlása.)

5./ Ismert epilepsziás beteg esetén a korábbi kezelés szerepének értékelése, a fenntartó kezelés biztosítása már az akut szakban: szondán át a beteg szokásos gyógyszere, ha a státusz esetleges gyógyszerkihagyás miatt következett be illetve parenterálisan PHT, VPA, LEV esetleg PHB, rectalisan CBZ.

6./ A szövődmények (hyperthermia, kardio-respiratorikus insufficiencia, aspiráció és annak szövődménye, renalis tubularis insufficiencia, kapcsán) kezelése.

7./ További terápiás lépések rezisztens status epilepticus esetén (Ajánlás 26 → B)

A fenti terápiás megközelítésre nem megszűnő, refrakter status epilepticust neurintenzív osztályon, teljes narcosissal (rövid hatású barbituráttal, midazolammal vagy propofollal) kell kezelni, legalább 24 órán keresztül EEG-vel ellenőrzött burst-suppression EEG minta mellett. A propofol előnyösebbnek tűnik, mint a rövid hatású barbiturát (SZV). Mivel a refrakter status epilepticus sokszor téves diagnózis, hiszen pszichogén nem-epilepsziás roham is állhat mögötte, ezért a refrakter status kezelésekor mindenképpen szükséges epilepszia specialista bevonása. A teljes narkózis alatt iv., kúp esetleg per os (nasogastrikus szondán át) antiepileptikus kezelést kell kezdeni, mely legtöbbször valproát, levetiracetam, carbamazepin.

1.8.3. Az akut kezelés mellékhatásai *SZV*

Hypotensio (26-34%), hypoventilatio (10-17%), szívritmuszavar (2-7%), propofol-szindróma.

1.9. Akut / alkalmi (provokált, akut szimptomás) rohamok kezelése (Ajánlás 27 → A)

1.9.1. Újszülöttkori alkalmi rohamok kezelése

1./ A metabolikus zavar korrigálása, és oki kezelés.

2./ A roham oldása: a metaboliás és elektrolitzavarok korrigálása mellett elsőként választandó szer a phenobarbital. A második, illetve harmadik vonalbeli szerek vonatkozásában számottevőek a szakmai ajánlások eltérései, így fenitoin, lidocain, benzodiazepin, phenobarbital, refrakter neonatalis rohamok esetén piridoxin és pirodoxálfoszfát alkalmazása is lehetséges. Hozzáférhető a pirodoxin dependens görcsrohamok molekulargenetikai diagnosztikája, következésképp antenatális piridoxn terápia bevezetésével az újszülöttkori görcsök ezen tipusa megelőzhető.

Neonatalis görcsrohamok kezelésekor szem előtt tartandó az egyes antiepileptikumok életkorfüggő hatásmechanizmusa. Agressziv antiepileptikus gyógyszeres terápia alkalmazása különösen indokolt hypoxiás-ischaemias encephalopathia, cerebrális haemorrhagia, cerebralis malformatio, központi idegrendszeri infekció, neonatalis epilepszia szindróma fennállása esetén. Terápiás cél a további roham generálás és a későbbi központi idegrendszeri funkció károsodások megelőzése. Megfontolásra javasolt specifikus neuroprotektiv hatásu antiepileptikum a topiramate.

Jelenleg koraszülötteken jelentkező görcsrohamok kezelését tekintve kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Görcsrohamok esetén jelenleg az érett ujszülöttekével megegyező terápiás szakmai ajánlás alkalmazása javasolt szem előtt tartva a metabolikus funkciók fokozott éretlenségével kapcsolatos sajátosságokat.

3./ Tartós görcsgátló kezelés csak a rohamok tartós ismétlődése esetén indokolt neonatalis görcsrohamok esetében, általában átmenetileg phenobarbital alkalmazásával, továbbiakban egyéb, csecsemőkori formakörnek megfelel gyógyszeres kezelés javasolt.

1.9.2. Lázgörcs kezelése

1. a lázas görcsrohamoknak csecsemő és gyermekkorban két formáját különböztetjük meg, az egyszerű lázgörcsöt és a komplikált lázgörcsöt. A klinikai kritériumokon alapuló elkülönitésnek terápiás és prognosztikai relevanciája van. Az egyszerű lázgörcs generalizált tónusos – klónusos rohamnak felel meg, a rohamtartam kevesebb, mint 10 perc.

a, Az egyszerű lázgörcs jóindulatú betegség, azaz elsősorban lázcsillapitást igényel.

2./ Elhúzódó (>5 min) lázgörcs oldására rectalis diazepam adása javasolt. Terápiás sikertelenség esetén intravénás akut görcscsillapitási protokol alkalmazása javasolt.

3. Profilaktikus terápia komplikált lázgörcs vagy görcs halmozódás esetén indokolt. Terápiás cél az újabb elhúzódó lázgörcsök megelőzése a következő két terápiás opció egyikének alkalmazásával: a tartós – folyamatos antikonvulziv terápia valproát adása; b, intermittáló terápia alkalmazása lázcsillapító és diazepam együttes adása. E terápiás opciók igazoltan csökkentik a lázgörcs recidiva rátáját. Tartós karbamazepin, fenitoin terápia a lázgörcs ismétlődését tekintve hatástalannak bizonyult. Jelenleg nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az újabb antiepileptikumok ezirányú hatásosságáról.

1.9.3. Felnőttkori provokált és akut szimptomás rohamok kezelése

1./ A kiváltó tényező megszűntetése, oki kezelés.

2./ Ismételt rohamok esetén, vagy magas rizikójú betegségek fennállásakor átmeneti antiepileptikus gyógyszerelés alkalmazható.

1.9.4. Alkoholmegvonásos rohamok kezelése

90%-ban krónikus alkoholfogyasztás mellett az italozás felfüggesztését követő 48 órában alakul ki. 24 órás megfigyelés javasolt, különösen oda kell figyelni a megvonásos szindróma (delírium, predelírium) kialakulására, észlelésekor annak megfelelő ellátását kell kezdeményezni. Mind az akut rohamgátlásra, mind a megvonásos szindróma kezelésére benzodiazepin (hazánkban diazepam) javasolt. Krónikus antiepileptikum beállítás – megfelelő vizsgálatok hiányában – nem javasolt. Alkohol-megvonáshoz kapcsolt status epilepticus kezelése megegyezik a status epilepticus általános kezelésével.

2. Nem gyógyszeres, nem sebészeti terápiás lehetőségek

2.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Nem gyógyszeres terápiás eljárások epilepszia centrumban, vagy epilepszia szakrendelő és az adott módszer alkalmazásában jártas intézmény együttműködésével történhetnek.

2.2. Általános intézkedések

A nem gyógyszeres kezelési eljárások a gyógyszeres, és/vagy a műtéti terápia kiegészítői.

2.3. Speciális ápolási teendők

Szükségességét és szintjét a beteg körülményei, állapota, illetve a terápiás célkitűzés szabja meg.

2.4. Fontosabb kezelési módok (Ajánlás 28 ⟶ D)

2.4.1. Diétás kezelés

Alkalmazásának feltételei./ a diéta ellenjavallatát képező anyagcsere- vagy egyéb betegség hiánya. Módszerek. Ketogén diéta, mely hazánkban jól hozzáférhető és biztonsággal alkalmazható csecsemő és kisegyermekkorban. Ismert továbbá a többszörösen telítetlen zsírsav diéta, közepesen hosszú láncú trigliceridekben gazdag diéta, Atkins diéta. Az utóbbiak gyermekkori alkalmazásáról megfelelően kontrollált vizsgálatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

A ketogén diéta a magas zsír, adekvát fehérje és minimális szénhidrát bevitelen alapul, lényegi kalória megszorítás nélkül. Farmakoterápia-rezisztens csecsemő és kisgyermekkori epilepsziák kiegészítő kezelésére ajánlott*EA*. A gyógyszeres, illetve

epilepszia műtéti terápiával nem ill. nehezen befolyásolható csecsemőkori és kisgyermekkori epilepszia szindrómák, így pl. epilepsziás encephalopathiák vonatkozásában a ketogén diéta alkalmazása relatíve indikált. Alkalmazásával igazoltan javulhat a rohamtartam, a rohamgyakoriság, a rohamok súlyossága, a beteg életminősége. A ketogén diéta abszolút indikált egyes anyagcserebetegségekben, így újszülöt, illetve kora csecsemőkorban görcsrohamokkal manifesztálódó glükóz transzporter -1 enzimhiány (GLUT-1D) és piruvát-dehidrogenáz-komplex (PDHD) hiány állapot esetén. Ketogén diéta során a potenciális mellékhatások átmenetiek és jól kezelhetőek, különösen bevezető éhezés esetén. Alkalmazásának ellenjavallata jelent a piruvát-karboxiláz-defektus, a zsirsav-oxidációs zavar és egyes szerves aciduriák.

2.4.2. Rohamok megelőzése magatartásterápiás módszerekkel

Alkalmazásának feltételei:

1./ a beteg motiváltsága, 2./ a roham előtt figyelmeztető jelenségek fennállása, és/vagy a roham alatt, illetve legalább a kezdetén fennmaradó kontaktusképesség.

Módszerek: 1./ Rohamkontroll a roham leállítására alkalmas tapasztalati eljárások elsajátításával, illetve éberségi szint változtatással.

2./ Kiváltó (trigger) tényező semlegesítése habituációval vagy deszenzitizációval, illetve progresszív relaxacióval vagy autogén tréninggel. 3./ Biofeedback technikák. 4./ Relaxációs módszerek.

2.5. Betegoktatás *GL*, *EA*

A nem gyógyszeres kezelési módszerek tervezett tematikájú, pszichológiai tényzőkkel is foglalkozó szervezett módon történő betegoktatási folyamatot igényelnek – pszichoedukációs módszer. A hatékony együttműködés és a legeredményesebb hatás elérése céljából a beteg hozzátartozójának bevonása is ajánlott.

3. Műtéti kezelés

A bizonyítékokon alapuló tanulmányok alapján a farmakorezisztens epilepsziás betegek negyede-fele műtéttel sikeresen kezelhető.

3.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

A műtéti kezelés előkészítése az Epilepszia Centrumok feladata. Az epilepszia sebészet speciális igényei miatt *a teljes preoperatív kivizsgálást ajánlott multidiszciplináris Epilepszia Műtéti Centrumokban végezni*. , melyek nagy gyakorlattal rendelkeznek az epilepszia sebészeti kivizsgálás (minimum évi 20 db) és epilepszia műtét (minimum évi 5 db) területén.

3.2. Általános intézkedések, műtét előtti kivizsgálás (Ajánlás 29 → C)

Az epilepszia-sebészeti kivizsgálás alapvető tárgyi feltételei: a rutin epileptológiai vizsgálatok eszköztárán felül a nagyfelbontású, a feltételezett fókuszra centrált MRI, a 24 órás folyamatos videó-EEG monitorozás és a neuropszichológiai vizsgálat.

Személyi feltétele az epilepsziában és műtéti kivizsgálásban jártas (gyermek)neurológus, idegsebész, neuroradiológus és neuropszichológus (Műtéti Véleményező Bizottság), a folyamatos videó-EEG monitorozáshoz megfelelő személyi (EEG asszisztensi, nővéri, epileptológiai és intenzív terápiás) háttér.

Bonyolultabb esetekben a műtét előtti kivizsgálás kiterjedhet a legszélesebb körű képalkotó (fMR, PET, iktális és interiktális SPECT kombinációja, MR-volumetria, T2-relaxációidő mérés, MR-spektroszkópia) és elektrofiziológiai (intracranialis illetve subduralis, foramen ovale elektródákkal történő invazív) módszerek alkalmazására.

3.3. Speciális ápolási teendők *GL*

A műtéti indikáció felállítását megelőzően a műtét előtti kivizsgálás a betegek intenzív video-EEG monitorozását foglalja magába centrumonként kismértékben változó protokollok szerint. Ezalatt a betegek intenzív észlelést igényelnek, mert a rohamfelvételek nyerése érdekében átmeneti antiepileptikum csökkentésre is sor kerülhet. Ekkor kell mérlegelni és beállítani a műtétet követő fenntartó antiepileptikus (és egyéb kezelést) is.

3.4. A műtéttel gyógyítható epilepsziák *MA*

A leggyakoribb sebészileg gyógyítható epilepszia felnőttkorban a temporális lebeny epilepszia, a betegek 60-90%-a gyógyul meg a műtétet követően. Léziós extratemporális neokortikális epilepsziákban ez az arány 50-80%, gyermekkori hemispheriális epilepsziáknál 70-80%.

Ezekben az epilepsziákban amennyiben két-három, megfelelően választott antiepileptikum 1-1.5 éven belül nem hoz rohammentességet, el kell indítani az epilepszia-sebészeti kivizsgálást (Ajánlás 30 → B).

Egyéb epilepsziákban a sebészi kezelés mérlegelésének feltételei:

1./ A racionális gyógyszeres kezelés lehetőségeit kimerítették.

2./ Megfelelő kooperáció biztosítható.

3./ A műtét várhatóan jobb életfeltételeket biztosít.

4./ A rohamokért felelős terület, az epileptogén area meghatározható (palliativ ill. funkcionális műtétekre nem érvényes).

5./ Az epileptogén área rezekálható neurológiai, neuropszichológiai deficit előidézése nélkül, illetve a deficit kialakulásának kevésbé rontja e beteg életminőségét, mint a műtét nélkül fennálló rohamok.

3.5. Az epilepszia műtéti kezelési formái. (Ajánlás 31 → A, B)

3.5.1. Temporalis lebeny epilepszia műtét

Elülső temporális részleges lobektómia a leggyakoribb műtéti eljárás. Eltávolításra kerülnek: a temporális lebeny csúcsa és a laterális temporális cortex egy része, felnőttek esetében a csúcstól számított 1-3 cm távolságig, valamint a mesiotemporális struktúrák: az uncus, amygdala és a hippocampus feje és teste és az alatta fekvő gyrus parahippocampalis része. Electrocorticographiás kontroll nem szükséges.

3.5.2. Extratemporalis epilepszia műtét.

A műtét kiterjesztése az epilepsziasebészeti kivizsgálás eredményétől függően individuális, nagysága a tiszta lezionectomiától a totális lobectomiáig terjedhet. Ha nincs képalkotó eltérés, az epileptogen regió meghatározásában iktális és interiktális SPECT, valamint az interiktális PET is tájékozódást nyújthat. Ezekben a nem-léziós, extratemporális esetekben skalp, subdurális vagy intrakraniális elektródákkal video monitorozással egyidejűleg vizsgálva lehetőség szerint meg kell állapítani rohamok kiinduló zónáját és a műtét során nem rezekálható területeket is, elektormos ingerléssel végzett funkcionális agyi térképezéssel, melynek sokszor előfeltétele az fMR vizsgálat is. A műtét az esetektől függően postrezekciós electrocorticographiás kontroll mellett történik. Amennyiben a tervezett minimális reszekciót követően az intraoperativ electrocorticogram perilezionalis tüske-aktivitást mutat, agyi diszgenezisek esetében ezt a területet is lehetőség szerint reszekálni kell.

3.5.3. Hemispherotómia.

Olyan esetben, amikor a lézió multilobárisan kiterjedt és az epileptogén area is kiterjedt ill. multifokális, de egy féltekére korlátozódik. Feltétele az ellenoldali motoros funkciók jelentős károsodottsága (felső végtag distális plegia vagy súlyos paresis) és a beszédfunkció reprezentációja vagy reorganizációs lehetősége (fiatal életkor) az ellenoldalon. Indikációk: Rasmussen encephalitis, hemimegalencephalia, Sturge-Weber kór, stroke, kiterjedt perinatalis, vagy postencephalitises noxa.

3.5.4.Részleges callosotomia.

Palliativ műtét, ami a tónusos axiális v. tónusvesztéses sérülésveszéllyel járó rohamok csillapítása céljából.

3.5.5. Vagus ideg ingerlő készülék beültetés.

Új neuromodulációs kezelésmód. Elsősorban gyógyszerekre kifejezett rezisztens, műtéti kezelésre sem alkalmas betegeknél jön szóba. A bal oldali vagus ideg krónikus ingerlése vagus ideg stimulátorral. A betegek 5-25%-a válik rohammentessé.

3.6. Betegoktatás (Ajánlás 32 → C)

Mivel az epilepsziaműtét nem életmentő beavatkozás, elvégzéséhez a beteg (és hozzátartozójának) beleegyezése és szoros együttműködése szükséges. Ezért a műtéti kimenetel és rizikó valószínűségét – egyes epilepszia szindrómáktól függően – a beteg elé kell tárni a végső döntést a haszon-kockázat arány figyelembevételével, alapos tájékoztatás után kell meghozni. Rendszeres pszichoedukációs tréning javasolt mind a műtétet megelőzően, mind utána.

3.7 Epilepszia műtét utáni rehabilitáció
Az epilepszia műtéten átesett betegek tartós és komplex (mozgásszervi, pszichés, gyógypedgógiai, szociális) rehabilitációja szükséges.

4. Egyéb terápiás eszközök: pszichoterápia, gyógyfoglalkoztatás

4.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje
A kezeléseket ajánlatos epilepszia szakrendelő vagy centrum ellátási keretében végezni.
A klinikai pszichológus speciális terápiás feladatai: stresszkezelés, compliance erősítés, szociálizációs és adaptációs nehézségek megoldása, krízis intervenció, társuló pszichés zavarok ellátása, habilitáció és rehabilitáció *GL*.

4.2. Pszichoterápiás tevékenység (Ajánlás 33 ⟶ C)
A pszichoterápia leggyakoribb javallatai a betegség zajlása során:
1./ epileptológiai betegség folyamat során fellépő krízis-állapotok (a betegség diagnosztizálásakor, a gondozás során, jelentős életvezetési válságok esetén, esetleg a gyógyuláskor),
2./ pszichopatológiai tünetek megjelenésekor,
3./ ha a beteg-család rendszer diszfunkcionálissá válik,
4./ pszichogén, nem epilepsziás rosszullétek esetén,
5./ a pszichoszociális helyzet, az életminőség javításának céljából,
6./ speciális pszichoterápiás feladat a rohamok önszabályozásának elősegítése, melynek célja a rohamok megjelenése szempontjából alacsony és magas rizikójú szituációk felismerése, a rohamok számának csökkentése, illetve a beteg által észlelt roham-előjelek alapján a rohamok leállítása.
A pszichoterápiás beavatkozás időtartama egy-két alkalomtól több éves kezelésig terjedhet. Alapvetően fontos a pszichoedukációs módszer alkalmazása: a betegek és hozzátartozóik több napon át tartó, csoportos formában történő oktatása a betegséggel kapcsolatos korszerű ismeretekről, melynek során a beiktatott csoportterápiás jellegű ülések módot adnak az emocionális feldolgozásra is.

IV. Rehabilitáció – V. Gondozás

1. Rehabilitáció
Az epilepsziás betegek habilitációját és rehabilitációját elsősorban a betegség következményeképpen kialakuló személyiségfejlődési zavarok, pszichopatológiai tünetek, a kognitív-mnesztikus deficittünetek és a z állapot stigmatizáltsága teszik szükségessé. A prevenció, rehabilitáció és pszichoszociális ellátás megfelelő működése jelentősen csökkentheti a pszichiátriai és pszichológiai szövődmények miatti osztályos felvételek számát, az orvoshoz fordulás gyakoriságát és jelentősen növelheti mentális egészséget.

1.1. Iskola
1.1.1. Általános elvek
Az epilepsziás megbetegedések kétharmada 0-14 év között kezdődik, ami a személyiség és kognitív funkciók fejlődésének, az ismeretek megszerzésének egyik legaktívabb szakasza. Az epilepszia önmagában nem jelent értelmi problémát. Ennek ellenére a csökkent értelmi képességűek aránya 11-15% az epilepsziás gyermekpopulációban *NN*, ugyanakkor átmenetileg vagy tartósan tanulási és/vagy viselkedési zavar a betegek 50 %-ban észlelhető *SZV*. Ez abból ered, hogy a betegek jelentős részében az epilepsziáért felelős agyi károsodás halmozott sérülést okoz (cerebrális paresis, mentális károsodás, látás-halláscsökkenés) Az átmeneti rohamhalmozódás, az antiepileptikumok kognitív mellékhatásai, a környezeti tényezők (család, óvoda, iskola) jelentősen befolyásolhatják a gyermek fejlődését, a tanuláshoz, a közösséghez való viszonyulását, és személyiségének alakulását. Általános elv, hogy minden epilepsziás gyermek számára biztosítani kell a képességeinek megfelelő iskola típust (normál iskola, speciális tantervű iskola, alternatív iskolák, magántanuló).
1.1.2. Képzési formák a betegség súlyosságának megfelelően *GL*, *EA*
Tartós rohammentesség esetén. Az elvárások képességeiknek megfelelő. Életviteli megszorítások gyakorlatilag nincsenek.

Ritka rohamok, vagy átmeneti roham halmozódás esetén. Hiányzást a legszükségesebb minimumra csökkenteni. Megfelelő kapcsolattartás, felvilágosítás az iskolában, – rövid roham esetén ne rögtön kórházba küldjék a gyermeket.
Gyakori rohamok: lehetőség szerint biztosítani kell az iskolalátogatást, a gyermeket be kell vonni a közösségi munkába még magántanulás esetén is. Terhelhetőségét állapota és a rohamprovokáló tényezők szabják meg. Hosszabb kórházi tartózkodás esetén biztosítani számára az oktatást.
1.1.3. A rehabilitációs program elemei (Ajánlás 34 → D)
1./ A gyermek képességeinek, pszichés státuszának részletes felmérése a gyógyszerbeállítás előtt, és követése a kezelés során, főként ha a szülő vagy iskola problémát jelez. Felmérést végző: legoptimálisabb a komplex gondozást végző intézet, Nevelési Tanácsadó, Szakértői Bizottság- konzultálás szükséges a kezelő orvossal.
2./ Korai életkorban induló epilepszia esetén induláskor, majd évente szükséges a felmérés.
3./ Egyénre szabott fejlesztés.
4./ Pozitív önértékelés kialakítása.
5./ Életviteli korlátozás a gyermek epilepszia jellemzőinek megfelelően: vegyen részt az iskolai tornaórán, de úszáson közvetlen felügyelettel. Számítógép, TV csak akkor korlátozott, ha gyógyszerszedés mellett is rohamot provokál, rohammentes gyermek a gyógyszer szedése mellett közösséggel kirándulhat, rohamok esetén alkalomtól függően.
6./ Törekedni kell, hogy a gyermeket egyenértékűen kezeljék. Ennek érdekében szükség esetén az iskolával szoros kapcsolattartás javasolt, melynek célja: a kedvezőtlen változások időbeli felismerése, a problémák, téves hiedelmek kialakulásának megelőzése, az átmeneti, nehezebb helyzetek körültekintő kezelése, a gyermek képességeinek megfelelő elvárás a tanár és szülő részéről minden területen.
7./ A gyermekközösségben rohammentes gyermek esetében is tanácsos a betegség fennállását közölni, de ezt a helyi szempontok figyelembevételével kell mérlegelni.

2. Pályaválasztás (Ajánlás 35 → D)
A pályaalkalmasság megítélését az aktuális szakiskola, vagy a Pályaalkalmassági Intézet orvosa végzi, de ki kell kérnie a gondozó orvos szakvéleményét A fontosabb adatok a következők: epilepszia szindróma, várható prognózis, tünetmentes időszak, a rohamok gyakorisága, formája, napszaki jelentkezése, a beteg személyisége, compliance. Szükség lehet a pályaalkalmasságot elbíráló orvossal történő konzultáció a munka jellegének, esetleges veszélyhelyzetek ismerete miatt.
1./ A kisgyermekkorban vagy iskolás korban induló epilepsziánál a betegség prognózisának, a gyermek adottságainak, érdeklődési körének és a várható elhelyezkedési lehetőségnek figyelembe vételével kell megkezdeni a pályára irányítást az iskola befejezése előtt legalább 2 évvel.
2./ Gimnázium elvégzése kedvező lehet a választás idejének kitolására.
3./ Szakmunkás tanulók esetében a 9-10. osztály időt adhat a végleges döntéshez.
4./ A korlátozás csekély: terápia mellett tartósan tünetmentes beteg, tudatzavar hiánya /enyhe elemi rohamok, csak provokáló tényezők jelenlétében mutatkozó rohamok, speciális rohamformák / oligoepilepszia, csak alváshoz kötött, ritka rohamok esetében.

3. Munkaképesség csökkenés elbírálása
3.1. Alapvető megfontolások
Az Orvosszakértői Intézet orvosai számára az epileptológusnak olyan véleményt kell adnia, ami komplex módon tartalmazza a betegség, a várható prognózis és a munkaképességet befolyásoló adatokat. Ezek a következők: az epilepszia fennállásának ideje, az epilepszia típusa, a rohamforma (eszméletvesztés, kontaktusképtelenség, görcsös állapot, inadequat magatartás, rohambevezető és roham utáni tünetek), napszaki eloszlás, sérülésveszély, rohamgyakoriság, gyógyszeres kezelés, psychés status (mentális elmaradás, egyéb kognitív tünetek, psychiatriai komorbiditás), releváns vizsgálati leletek, egyéb betegségek, compliance, szükség esetén a szociodemográfiai adatok *SZV*.

3.2. Súlyossági csoportok (Ajánlás 36 → D)
3.2.1. Súlyos csoport
67-1oo% munkaképesség csökkenést szenvedett csoportba tartoznak azok a betegek, akiknél nagy a rohamfrekvencia, a rohamok megjelenési formája súlyos, psychopathológiai tünetek társulnak, azaz az epilepsziával összefüggésbe hozható életminőség romlása súlyos.

1./ Progrediáló neurológiai tünetek mellett jelentkező tüneti rohamok (pl. stroke, tumor, degenerativ kórformák).
2./ Súlyos neurológiai deficit tünet,- fejlődési rendellenesség, mentális deficit-rohamokkal.
3./ Terápiarezisztens epilepszia szindrómák.
4./ Az epilepsziával összefüggésbe hozható súlyos pszihopatológiai tünetek jelenléte.
3.2.2. Mérsékelten súlyos csoport
4o-67% közötti munkaképesség csökkenés javasolható azoknál a betegeknél, akiknél az epilepszia az életminőséget befolyásolja, de nem rontja súlyos fokban. Rehabilitált munkakör betöltésére alkalmasak.
1./ Egyensúlyban tartható szimplex vagy komplex parciális rohamok
2./ Egyensúlyban tartható idiopathiás generalizált epilepszia szindrómák.
3./ Epilepszia szindrómák mérsékelt pszihopatológiai tünetekkel.
4./ Egyensúlyban tartható epilepszia szindrómák más betegségekkel társulva.
3.2.3.Enyhe súlyosságú csoport
Enyhe súlyossági csoport. 4o% alatti munkaképesség csökkenés. Alacsony a rohamrizikó és az epilepsziával összefüggésbe hozható életminőség változás enyhe. Eredeti vagy rehabilitált munkakör betöltésére alkalmasak.
1./ Tudatzavar hiánya, enyhe elemi rohamok.
2./ Tartós tünetmentesség.
3./ Csak provokáló tényezők jelenlétében mutatkozó rohamok.
4./ Speciális rohamformák/ oligoepilepszia, alváshoz kötött rohamok.

3.3. Munkaalkalmasság megítélése alkalmi rohamok esetén (Ajánlás 37 → C)
1./ Önmagára vagy másokra veszélyeztető munkakör betöltésénél 1 éves megfigyelési idő szükséges.
2./ Alkohol-és gyógyszerfüggőségben szenvedő betegeknél az alkalmasság megítélése addiktológus feladata.
3./ Belgyógyászati betegséghez kapcsolódó alkalmi rohamok esetén belgyógyászati szakvizsgálat és véleményezés szükséges.
4./ Egyéb alkalmi rohamok (pl. alvásmegvonást követő) esetén egyedi megítélés szükséges az ismétlődés lehetősége alapján.

4. Gépjárművezetési alkalmasság
4.1. Alapvető megfontolások
A jelenleg hatályos jogszabályok alapján (/13/1992. (VI.26.) NM rendelet) az ismételt epilepsziás roham észlelése, vagy aktív epilepszia betegség ismerete bejelentési kötelezettséggel jár, a továbbiakban a mindenkori hatályos jogszabály szerint kell eljárni.
Mivel a gépjárművezetői egészségügyi alkalmassági engedélyt a családorvos állítja ki, a nem egyértelmű esetekben az epilepszia szakellátás véleményének beszerzése javasolt. A szakvéleményt minősített szakorvos állítsa ki.
Az alkalmasság véleményezésében az alábbi kettős elvnek kell érvényesülni: a baleseti rizikó felmérése és az egyenértékű társadalmi helyzet elismerése.

4.2. Alkalmi (provokált, izolált, akut szimptomás) konvulzió (Ajánlás 38 → C)
1./ Izolált provokált roham és a kivizsgálás nem igazolt epilepszia betegséget: 1 év várakozási és megfigyelési idő, amennyiben a provokáló tényező elkerülhető.
2./ Rohamrecidiva esetén, provokáló tényezők jelenlétében: ismételt 1 éves várakozás szükséges.
3./ Alkohol-, és drogfüggőség-okozta alkalmi rohamoknál addiktológus, belgyógyászati eredetű rohamoknál belgyógyász szakvéleménye is szükséges.
4./ Ismételt roham esetén az egészségügyi alkalmasság felülvizsgálata 1-2 évente ajánlott, amelynek során az alkalmi rohamprovokáló tényezők hiányát is vizsgálni kell.

4.3. Epilepszia betegség (Ajánlás 39 → C)
A 13/1992-es VI.26 NM törvény értelmében a benignus epilepszia formakörökben az antiepileptikus gyógyszeres kezelés esetén a szakértői véleményezés egyedi megítélés alapján történik. Ennek az alapjai a következők: az epilepszia típusa, a gondozási követés, és együttműködés adatai, tudatzavarral és mozgáskontrol elvesztésével járó rohamok jelenléte vagy hiánya.

4.3.1. Idiopátiás generalizált epilepsziák
Benignus lefolyás, gyógyszeres antiepileptikus kezelés esetén, egyéni megítélés alapján 1 év rohammentesség után megadható az 1. csoportú jogosítvány.
4.3.2. Fokális (más néven lokalizációhoz-kötött vagy parciális) epilepszia szindrómák
Gyógyszeres kezelés, rendszeres gondozás, egyéb, pl. pszihopatológiai tünetek hiánya és normál EEG vizsgálati lelet esetén rendszerint 1 év tünetmentesség után megadható az 1. csoportú jogosítvány.
4.3.3. Nem rohammentes betegek
A jelenlegi rendelkezés értelmében, ha az epilepsziás beteg ha nem rohammentes, akkor sem 1. sem 2. csoportú vezetőnek nem javasolható. Egyedi elbírálás lehetősége az 1. csoportban:
1./ csak alvás alatt jelentkező rohamok,
2./ tudati alterációval nem járó és a gépjárművezetést egyéb módon sem akadályozó ritkán fellépő rohamformák.
4.3.4. Gyógyult epilepszia csoport
3 év gyógyszeres, 2 év gyógyszermentes tünetmentesség után a beteg gyógyultnak tekinthető, egyedi elbírálás alapján 2 csoportú jogosítványt kaphat (ez utóbbi személyszállítás kivételével).

4.4. Speciális járművek
Személyszállításra érvényes hivatásos gépjárművezetői alkalmasság tünetmentes epilepszia betegség esetén sem adható meg. Alkalmi konvulziók esetében sem javasolható, az esetlegesen fennmaradó fokozottabb görcskészség miatt *GL*.

4.5. Speciális esetek
Egyedi megítélés szükséges *EA*, *GL*:
1./ csak gyógyszerátállítás alatt jelentkező rohamok,
2./ tartós tünetmentesség utáni gyógyszercsökkentés esetén jelentkező roham,
3./ oligoepilepszia,
4./ olyan fokális rohamok, melyek nem járnak tudati alteráltsággal, mozgáskontroll-vesztéssel,
5./ csak aura a rohamjelenség.

5. Rendszeres időszakos szakorvosi ellenőrzés
Az epilepsziás beteg hatékony kezelése több szempontból a hagyományos (pszichiátriai betegségek, egyes belgyógyászati betegségek ellátásából ismert) beteggondozás módszereit igényli. Hasonlóságának lényege, hogy az eredményes kezelés és megfelelő életminőség eléréséhez a beteggel és személyes környezetével folytonos és szoros partnerkapcsolat kialakítása szükséges. Az epilepszia ugyanis a beteg életének összes területén kifejti hatását, alapvetően befolyásolja egzisztenciális előmenetelét és magánéletének alakulását. Továbbá megfelelő intézményi háttér híján a betegek rehabilitációs programja is jelenleg többnyire csak a gondozás keretein belül történhet. A gondozás a beteg és az őt gondozó epileptológus (mindig azonos orvos!) közötti folyamatos, hosszú távú kapcsolatot feltételez, amelynek keretében a találkozások előre tervezése a gondozás feladata.
A gondozás elvileg bármelyik ellátási szinten megvalósulhat. Az epilepsziás gyermek gondozását lehetőség szerint gyermekideggyógyász végezze szorosan együttműködve a gyermek alapellátását végző orvossal. Az eredményes gondozás magában foglalja
1./ az epilepszia betegség és kezelésének,
2./ a beteg alapszemélyiségének,
3./ személyes és tárgyi – anyagi környezetének,
4./ általános és aktuális lelkiállapotának,
5./ konfliktuskezelési képességének és megküzdési stratégiáinak ismeretét *GL*.
Az eredményes gondozás feltételezi a gondozó orvos személyes vagy közvetlen munkatársainak ismereteit vagy tapasztalatát az alábbi területeken: neurológia, pszichiátria, pszicho- és szocioterápia, neuropszichológia *EA*. A leghatékonyabb betegellátás során a betegség alakulásának értékelése a fenti tényezők figyelembevételével történik és fordítva: a külső életesemények és belső (testi és lelki) történések értékelése az epilepszia alakulásának elemzésével valósul meg. A betegek gondozásának keretén belül történhetnek meg a legeredményesebben az alkalmassági véleményezések és egyéb konzultációk, valamint a rehabilitációs programok kialakítása.

6. Megelőzés

Az epilepszia kialakulása jelen ismereteink és lehetőségeink alapján nem előzhető meg. Az epilepsziás betegeknél a rohamok ismétlődésének az esélye az alábbiak megvalósításával minimalizálható *GL*.

1./ Megfelelő kivizsgálás és pontos diagnózis.

2./ Az epilepszia formakörnek megfelelő gyógyszeres kezelés (gyógyszerválasztás, dózis).

3./ Jó orvos-beteg kapcsolat, megfelelő beteg compliance.

4./ Az ismert rohamprovokáló tényezőkről és az elkerülésükről történő betegfelvilágosítás

5./ A társuló betegségek, szövődmények, a gyógyszeres kezelés hatásainak folyamatos elemzése és szükség szerinti legkorábbi kezelése.

A társuló pszichológiai-pszichiátriai zavarok megelőzéséhez szükséges preventív szemlélet gyakorlatához pszichológiai szűrés, korai egyéni vagy családi pszichológiai konzultáció, a korai fejlesztési szükségletek felmérése és kielégítése, a pszichoedukációs módszerek, pálya korrekciós tanácsadás, szociális és jogi konzultáció tartozik.

7. Lehetséges szövődmények

7.1. Epilepsziás rohamok.

A rohamok többsége váratlanul, minden előjel nélkül lép fel, és gyakran jár tudatzavarral. A roham körüli idő fokozott veszélyt jelent a betegre nézve: részlegesen vagy teljesen korlátozza a cselekvőképességét, sérülésveszéllyel jár, bizonyos szituációk esetén (pl.: gépjárművezetés, bizonyos munkatevékenység) veszélyeztetheti a környezetét.

7.2. Kognitív zavarok.

Bizonyos csecsemő- és gyerekkori epilepszia betegségeknél (ún. epilepsziás encephalopátiák) a gyakori rohamok és/vagy az aktív interiktális epilepsziás tevékenység hátráltatja a tanulási folyamatokat és károsan befolyásol bizonyos kognitív funkciókat *NN*. Tartós fennállás esetén a kognitív károsodás irreverzibilis lehet, ami végleges mentális deficittünetek kialakulásához vezethet. Temporális lebeny epilepsziában a hippocampalis károsodás arányában tapasztalunk memória zavart a nem dominás féltekében a téri és vizuális, a domináns féltekében a verbális emlékezet érintett *RK*:. Landau-Kleffner szindrómában szerzett epilepsziás aphasia alakul ki és a sokszor ehhez társuló alvásban észlelt status electricus esetében globális mentális leépülés is *NN*.

7.3. A gyógyszeres kezelés szövődményei.

A gyógyszeres kezelés esetleges szövődményeit (akut, toxikus mellékhatások, allergiás jelenségek, kiszámíthatatlan mellékhatások, krónikus szervspecifikus mellékhatások) az egyes készítmények alkalmazási előiratai tartalmazzák.

7.4. A szövődmények kezelése (Ajánlás 40 → C)

Az ellátás általában az adott szakterület irányelvei szerint történik. A fokozott sérülés- és balesetveszély elhárítása az alapvető ismeretek elsajátításának, a terápia hatékonyságának, illetve a betegségtünetekhez történő alkalmazkodás lehetőségének függvénye. Amennyiben a szövődményeket az epilepsziát előidéző, illetve fenntartó agyi kórfolyamat idézi elő, neurológiai illetve pszichiátriai rehabilitáció szükséges. Terápiás algoritmus antiepileptikum okozta szövődmények esetén:

1./ az akut/szubakut tünetek azonnali ellátása, a biológiai diszfunkció monitorozása

2./ az antiepileptikum elhagyása (esetleg csökkentése)

3./ átmeneti akut rohamgátló kezelés beállítása (diazepam i.v./rektálisan vagy clonazepam i.v.)

4./ új antiepileptikum beállítása (felépüléséig az akut kezelés fenntartásával).

7. 5. A kezelés várható időtartama, prognózis *RM*.

Az epilepszia kezelése évekig tart, esetenként a beteg élete végéig.

Az életkorfüggő epilepsziák jelentős részében több éves fennállás után spontán gyógyulás várható. Az epilepsziás betegek kb. 70-80%-a gyógyszeres terápiával tünetmentessé tehető.

A gyermekek 75-80%-a a tartós (2-5 éves) gyógyszerszedés után meggyógyul, és még további kb. 5%-uk is rohammentessé tehető, de esetenként a gyógyszerek szedése náluk nem hagyható abba.

A prognózis szempontjából az epilepszia betegségek négy csoportba sorolhatók.
1./ Kiváló prognózis. Ezekben a szindrómákban (pl.: benignus újszülöttkori és csecsemőkori formák,Benignus centro-temporalis epilepszia,stb.) ritkák a rohamok, nem mindig igényelnek gyógyszeres kezelést és a betegek spontán remisszióba kerülnek (meggyógyulnak egy idő után).
2./ Jó prognózis. Ezekben a szindrómákban (pl.: gyermekkori absence epilepszia, stb.) a gyógyszeres kezelés szükséges, ez tartós rohammentességet eredményez és a betegség remisszióba kerül egy idő után, és elhagyható a gyógyszer.
3./ Kezelésfüggő prognózis. Ezekben a formakörökben (pl: idiopátiás generalizált epilepsziák, kivéve a gyermekkori absence epilepszia, egyes tüneti/kriptogén parciális epilepsziák, stb.) a gyógyszeres kezelés általában tartós rohammentességet eredményez, de a betegség nem gyógyul meg és a kezelést élethosszig kell folytatni (a gyógyszerelhagyás rohamrecidívát okoz).
4./ Rossz prognózis. A gyógyszeres kezelés ellenére is jelentkeznek epilepsziás rohamok (terápiarezisztens formák).

8. Az ellátás megfelelőségének indikátorai
8.1. Outcome indikátorok
8.1.1. Alapvető megfontolások
A jelenleg forgalomban lévő antiepileptikumok rohamgátló hatásuk ellenére – nem képesek az epilepsziás kórfolyamat megszűntetésére *SZV*. Egyes epilepszia típusokban (pl. Landau-Kleffner szindróma) a rohamok tartósan szünetelhetnek vagy ritkán jelentkezhetnek, és a betegség egyéb tünetei (pl. beszédzavar vagy elmegyógyászati tünetek) állnak előtérben. A betegség krónikus természete és a tünetekkel járó szociális hátrányok miatt a rohammentesség elérése lelki krízisállapottal járhat *EA*.
8.1.2. A terápiás hatékonyság mutatói
A kezelés biztos klinikai hatékonyságát a teljes rohammentesség elérése jelenti. Az epilepszia gyógyulása akkor feltételezhető, ha az 1-3 évig tartó gyógyszerelés melletti rohammentesség a gyógyszer leépítése után is 2 évig fennmarad *MA*, *GL*.
A gyógyszerhatékonysági vizsgálatokban a hatékonyságot a 75, illetve 50%-os rohamfrekvencia-csökkenéssel jellemzik, a beteg életminősége szempontjából azonban ennél reálisabb mutató a teljes rohammentesség elérése
Az antiepileptikumok hatékonyságának korszerű mutatója az ún. relatív terápiás potenciál. Ez a rohamgátló hatás mellett a szer mellékhatás-profilját is tekintetbe veszi. Az újabb antiepileptikumok magasabb relatív terápiás potenciállal rendelkezhetnek. Ezt elsősorban kedvezőbb mellékhatás profiljuk okozza *MA*.

9. Minőségi indikátorok

9.1. Dokumentáció

9.1.1. Kezelési és gondozási dokumentáció
Az ellátás minőségbiztosításának alapja
1./ a szakmai irányelvek alkalmazása,
2./ a gyógyszeres és egyéb kezelések alkalmazási előiratainak betartása. Az ellátás során a döntések minőségbiztosítását a rendszeres és pontos ellátási dokumentáció, az elvégzett vizsgálatok leletének archiválása, az esetleges mentális és egyéb pszichopatológiai tünetek neuropszichológiai és pszichometriai vizsgálattal történő rögzítése jelenti.
Az életminőség változása validált kérdőívvel (pl. QOLIE-31) dokumentálható *SZV*.

9.1.2. Beteg dokumentáció
Az epilepszia ellátás interdiszciplináris jellege miatt az ÁNTSZ hatályos rendelkezései, valamint az OEP előírásainak figyelembevétele mellett az ellátás minőségének biztosítására az alábbi kiegészítő adatrögzítési módszerek javasoltak:
1./ rohamnaptár és gondozási könyv
2./ betegségazonosító és elsősegély adatlap / betegkártya (magyar nyelvű)
3./ betegigazolvány utazáshoz (angol nyelvű)

9.2. Compliance
A kezelés minőségileg legfontosabb szubjektív paramétere, egyben minőségi mutatója a beteg (és az orvos) együttműködési készsége. Ennek elemei az ellenőrzéseken történő részvétel, a gyógyszerszedés pontossága (szérumszint méréssel ellenőrizhető

RM), az előírások (esetleges korlátozások) betartása, a kölcsönös és feltétlen bizalom, valamint a rohamkiváltó tényezők kerülésével kapcsolatos erőfeszítések *NN*.

VI. Irodalomjegyzék

Az Irányelv fejezeteihez tartozó főbb szakirodalmi hivatkozások az egyes fejezeteknek megfelelően

I. Alapvető megfontolások

1. Nikl J. Az epileptogenezis és a megelőzés kérdései tüneti epilepsziákban. Ideggyógyászati Szemle 2004;57:164-173.
2. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsia. 2004 Jan;45(1):1-3.
3. Beran RG. Med Law. 2003;22(1):155-84.
4. Sullivan LR, et al. Am J Electroneurodiagnostic Technol. 2005 Mar;45(1):49-60.
5. Davis J, et al. Implementation strategies for a Scottish national epilepsy guideline in primary care: results of the Tayside Implementation of Guidelines in Epilepsy Randomized (TIGER) trial. Epilepsia. 2004 Jan;45(1):28-34.
6. Harding G, et al; Epilepsy Foundation of America Working Group. Photic- and pattern-induced seizures: expert consensus of the Epilepsy Foundation of America Working Group. Epilepsia. 2005 Sep;46(9):1423-5.
7. Brathen G et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2005 Aug;12(8):575-81.
8. Morton B, Richardson A, Duncan S. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Feb;77(2):199-202.
9. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. J Child Neurol. 2005 Dec;20 Suppl 1:S1-56; quiz S59-60.
10. Mayor S. NICE guidance on epilepsy recommends specialist diagnosis. BMJ. 2004 Oct 30;329(7473):995.
11. Smith RA, Phillips R. How can paediatric epilepsy services best be delivered in secondary care? Seizure. 2004 Jul;13(5):308-16.
12. Boon P, et al. Recommendations for the treatment of epilepsies in general practice in Belgium. Acta Neurol Belg. 2008;108:118-30.
13. Diener et al. Guidelines for diagnostics and therapy in Neurology. 4th revised edition.
14. Clemens B., Hollódy K. Az epilepszia szindrómák EEG atlasza. 2005.

II. Diagnózis

1. Janszky J. Az epilepszia diagnózisa. Ideggyógyászati Szemle 2004;57:157-163.
2. Kelemen A. és mtsai: Az epilepszia genetikája. Ideggyógyászati Szemle 2004;57:141-151.
3. Pearce KM, Cock HR. An audit of electroencephalography requests: use and misuse. Seizure. 2006 Apr;15(3):184-9.
5. Becker A, Noachtar S, Reithmann C, Brandt T, Steinbeck G. [Syncope and epileptic seizures]. Internist (Berl). 2005 Sep;46(9):994, 996-1000, 1002-5.
6. Cuthill FM, Espie CA. Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures: a systematic review. Seizure. 2005 Jul;14(5):293-303.
7. Chassagnon S. Rev Neurol (Paris). 2004 Jun;160 Spec No 1:5S98-105.
8. Ferrie CD, Livingston JH, Clarke MA. RCPCH guideline appraisal on EEG after first seizure. Arch Dis Child. 2004 Jan;89(1):90-1.
9. Metabolic evaluation of infantile epilepsy: summary recommendations of the Amalfi Group J Child Neurol. 2002 Dec;17 Suppl 3:3S98-102.
10. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. Acta Neurol Scand. 2002 Jul;106(1):1-7.

III. Terápia

1. Galvan Manso M, Arellano M, Sans A, Sanmarti FX, Gomez L, Vernet A, Campistol J. A ketogenic diet: is this a valid alternative in refractory epilepsy Rev Neurol. 2001 Dec 1-15;33(11):1010-4.
2. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. Neurology. 2002 Sep 24;59(6 Suppl 4):S31-7.

3. Koo B, Ham SD, Sood S, Tarver B. Human vagus nerve electrophysiology: a guide to vagus nerve stimulation parameters. J Clin Neurophysiol. 2001 Sep;18(5):429-33.
4. Békés J., Rásonyi Gy., Czikora Gy.,: Pszichoedukációs program epilepsziás betegek számára. Rehabilitáció 2000;1:7-9
5. Rajna P. és mtsai: Pszichoterápia epilepsziában. Psychiatria Hungarica, 17/6: 554-574, 2002
6. Szupera Z. Az epilepszia gyógyszeres kezelése. Ideggyógyászati Szemle 2004;57:174-188.
7. Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy N. Engl J Med 2000 342: 314-319.
8. Halász P. Az epilepszia farmakoterápiája. Motesz Magazin 2004;3-4:23-30.
9. Perucca E. NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults. BMJ. 2004 May 29;328(7451):1273-4.
10. Mayor S. NICE gives guidance on use of new antiepileptic drugs in children. BMJ. 2004 May 8;328(7448):1093.
11. French et al, Epilepsia. 2004 May;45(5):410-23. Erratum in: Epilepsia. 2004 Nov;45(11):1299.
12. French et al, Epilepsia. 2004 May;45(5):401-9.
13. French et al, Neurology. 2004 Apr 27;62(8):1252-60.
14. French et al, Neurology. 2004 Apr 27;62(8):1261-73.
15. Bergey GK. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:161-8.
16. Hitiris N, Brodie MJ. Curr Opin Neurol. 2006 Apr;19(2):175-80.
17. Sanchez-Alvarez JC, et al Rev Neurol. 2005 Jun 16-30;40(12):743-50.
18. Prasad AN, Seshia SS. Status epilepticus in pediatric practice: neonate to adolescent. Adv Neurol. 2006;97:229-43.
19. Payakachat N, Summers KH, Barbuto JP. J Manag Care Pharm. 2006 Jan-Feb;12(1):55-60.
20. Serrano-Castro PJ et al. The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: III. Antiepileptic therapy in special situations. Rev Neurol. 2005 Jun 1-15;40(11):683-95.
21. Sanchez-Alvarez JC, et al. Rev Neurol. 2005 May 16-31;40(10):619-25.
22. Meierkord et al., EFNS guideline of the management of status epilepticus Eur J Neurol. 2006 13: 445-450; Meierkord et al., EFNS guideline of the management of status epilepticus Eur J Neurol. 2010 in press.
23. Yamano T, Fujiwara T. No To Hattatsu. 2005 May;37(3):245-9.
24. Panayiotopoulos CP et al. Epilepsia. 2004 Dec;45(12):1646-9; author reply 1649-51.
25. Semah F et al. Epileptic Disord. 2004 Dec;6(4):255-65.
26. Scherer A; Epilepsy Foundation. New guidelines on the treatment of epilepsy with the new antiepileptic drugs, from the Epilepsy Foundation. Epilepsy Behav. 2004 Aug;5(4):433-4.
27. Rajna P.: Generikumok alkalmazása az epilepszia gyógyszeres kezelésében LAM, 15(7): 537-548,2005
28. Halász P, Vajda J, Czirják S. Az epilepszia műtéti kezelése. Ideggyógyászati Szemle 2004;57:189-205.
29. Engel J Jr et al. Neurology. 2003 Feb 25;60(4):538-47.
30. Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. Epilepsia. 2004 Jun;45(6):695-714.
31. Wiebe S. CNS Spectr. 2004 Feb;9(2):120-2, 126-32.
32. Engel J Jr et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Epilepsia. 2003 Jun;44(6):741-51.
33. Bellomo R, Bagshaw SM. Evidence-based medicine: Classifying the evidence from clinical trials – the need to consider other dimensions. Crit Care 2006;10:232.
34. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007;369:1016-26.
35. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007;369:1000-15.
36. Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P., Eliasziw, M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-318.
37. Meador KJ, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009; 360:1597-605.
38. Patsalos PN, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008;49(7):1239-76.
39. Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, Parra J, van Huffelen AC, Moons KG. Decision-making in temporal lobe epilepsy surgery: the contribution of basic non-invasive tests. Seizure. 2008;17:364-73.

40. Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2006;47 Suppl 5:16-20.
41. Noachtar S, et al, Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. Neurology. 2008;70:607-16.
42. Brathen G. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2005;12:575-81.
43. Singapore Ministry of Health. Epilepsy in adults. Singapore: Singapore Ministry of Health; 2007 Jan
44. Elovaara I, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: Eur J Neurol. 2008 Sep;15(9):893-908.
45. American Epilepsy Society. The substitution of different formulations of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy. November 29, 2007; http://www.aesnet.org
46. Kálmánchey R., Stephenson J.B.P.: Gyermekneurológiai útmutató. Medicina Budapest 2009
47. Kalviainen R.: Status epilepticus treatment guidelines. Epilepsia, 2007; 48S, 99-102.
48. Szabó L. és mtsai: Szerzett gyermekkori epilepsziás beszédzavar kezelése adrenocorticotrop hormonnal. Ideggyógyászati szemle 2008; 61, 409-416.
49. Basura S. Clinical features and management of piridoxin-detendent and piridoxin responsive seizures. Eur. J. Pediatr. 2009; 168, 697-709.
50. Yasuhisa T. High- dose vitamine B6 treatment in West-syndrome. Brain & Dev. 2001; 23, 654-657.
51. Gaily E, Jonsson H, Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. Epilepsia 2009;50:206–16.; Wheless JW, Carmant L, Bebin M, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. Epilepsia 2009;50:195–205.
52. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2007; 68: 402-408.
53. Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, et al. Treatment with sulthiame (Ospolot) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. Neuropediatrics. 2003;34(2):105–109.
54. Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. Epilepsia. 2000;41(10):1284–1288.
55. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet. 2000 Nov 11, 356(9242):1638-42.;
56. Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. Epilepsia. 2008 Feb;49(2):343-8.)
57. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F.: Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). Neurology. 1997 Oct;49(4):991-8.;
58. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). Neurology. 1993 Mar;43(3 Pt 1):478-83.).
59. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, ea: The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. Pediatrics. 1996 Aug;98(2 Pt 1):216-25.,
60. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, ea: Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. Pediatrics. 1990 Jun;85(6):1076-85.).
61. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T.: A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985 Jul;48(7):639-44.;
62. Thilothammal N, Banu K, Ratnam RS.: Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. Indian Pediatr. 1996 Jul;33(7):549-55.; Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Epilepsia. 1998 Sep;39(9):952-9.).
63. Bourgeois BF. Antiepileptic drugs in pediatric practice. Epilepsia. 1995, 36 Suppl 2:S34-45.; Blumer JL. Off-label uses of drugs in children. Pediatrics. 1999 Sep 104(3 Pt 2):598-602; Trevathan E. Epilepsy syndrome-specific anti-epileptic drug therapy for children. Lancet, 2000 (356): 1623-1624;

64. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. Pediatr Neurol. 2008 Aug 39(2):77-9.; Elger CE, Hoppe C. Informed consent in off-label use and incapacitated persons. Epilepsia. 2009 Dec 50 Suppl 12:79-80.
65. Off-label drug use. Harv Ment Health Lett. 2006 Dec;23(6):7.).

IV. Rehabilitáció és gondozás

1. Rajna P., Sztaniszláv D., Baraczka K.: Szérumszint vizsgálatok a korszerű antiepileptikus kezelés irányitásában. Ideggyógy.Szle 38.: 122-134, 1985
2. Bulau P; Arbeitskreis zur Verbesserung der Eingliederungschancen von Personen mit Epilepsie. Rehabilitation (Stuttg). 2001 Apr;40(2):97-110.
3. Wilkins A, Emmett J, Harding G. Characterizing the patterned images that precipitate seizures and optimizing guidelines to prevent them. Epilepsia. 2005 Aug;46(8):1212-8.
4. Beran RG. Analysis and overview of the guidelines for assessing fitness to drive for commercial and private vehicle drivers. Intern Med J. 2005 Jun;35(6):364-8.
5. Chassagnon S. Rev Neurol (Paris). 2004 Jun;160 Spec No 1:5S315-26.
6. Shevell M, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2003 Feb 11;60(3):367-80.
7. Working group of the International Association of the Scientific Study of Intellectual Disability. Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. Seizure. 2001 Sep;10(6):401-9.
8. Gumnit RJ, Walczak TS; National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. Epilepsia. 2001 Jun;42(6):804-14.
9. Rajna P., Veres J., Szirmai R.: Placebohatás gyógyszervizsgálatokban részt vevő farmakorezisztens epilepsziás betegeknél. Clin. Neurosci/Ideggyógy Szle; 2001:54:365-371,
10. Acta Neurol Scand Suppl. 2003;180:5-15. Epilepsy: from consensus to daily practice. Ben-Menachem E, Scheepers B, Stodieck S.
11. Matchar DB, Rosenberg JH, Carter S. Commentary: a new era in epilepsy care. Guidelines address first steps in diagnosis and treatment. Postgrad Med. 2005 Dec;118(6):18-21.
12. Ferrie CD, Livingston JH. Epilepsy and evidence-based medicine: a vote of confidence in expert opinion from the National Institute for Clinical Excellence? Dev Med Child Neurol. 2005 Mar;47(3):204-6.
13. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. Lancet Neurol. 2004 Oct;3(10):618-21.
14. Gunter MJ, Brixner D, von Worley A, Carter S, Gregory C. Impact of a seizure disorder disease management program on patient-reported quality of life. Dis Manag. 2004 Winter;7(4):333-47.
15. Lám J. és mtsai: Quality of life of patients with epilepsy (Hungarian survey). Seizure. 10(2):100-6, 2001
16. Rajna P, Sólyom A, Veres J.: A magyarországi felnőtt epilepsziabetegek pszichoszociális körülményei. Ideggyógyászati Szemle 2004;57:206-213.
17. Baran B., Farkas M., Rajna P.: Anxiety in epilepsy: based on two case reports. Clin.Neurosci, Ideggy. Szemle, 2002;55/9-10: 303-310.
18. Rajna P. és mtsai: Epilepszia és depresszió. Neuropsychopharmacologia Hungarica, 2002;IV/2; 63-70.
19. Tugendhaft P et al. Acta Neurol Belg. 2005 Mar;105(1):14-7. Guidelines for recognition and treatment of the psychoses associated with epilepsy.
20. Koch-Stoecker S. Epilepsia. 2002;43 Suppl 2:19-24. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines.
21. Kampman MT. Epilepsia. 2005 Aug;46(8):1286-92.
22. Foy R, Penney G, Greer I. The impact of national clinical guidelines on obstetricians in Scotland. Health Bull (Edinb). 2001 Nov;59(6):364-72.
23. Baumer JH; "Paediatric Accident and Emergency Research Group". Evidence based guideline for post-seizure management in children presenting acutely to secondary care. Arch Dis Child. 2004 Mar;89(3):278-80.
24. Hirtz D et al. Neurology. 2003 Jan 28;60(2):166-75.

25. Armon K, et al. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. Emerg Med J. 2003 Jan;20(1):13-20.
26. Wilson et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can. 2003 Nov;25(11):959-73.

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

VII. Mellékletek

1. sz. melléklet: Gyakori társbetegségek

1. Epilepsziához társuló pszichiátriai zavarok és ellátásuk *SZV*

A pszichiátriai zavarok komorbiditásának élethossz prevalenciája 6%, a populációs vizsgálatokban 30%, az epilepszia szakrendeléseken előforduló populációban 50%, (hazai adatok szerint 48%). A suicid rizikó a normál populációhoz képest 10-szeres. Az epilepszia mellett jelentkező pszichopatológiai tünetek (PPT) ritkán állnak közvetlen kapcsolatban az epilepszia zajlásával (iktális vagy periiktális PPT).

Az epilepsziával közvetett kapcsolatban álló PPT eredhetnek az epilepszia etiológiáját képező agyi károsodásból, az epilepsziát is meghatározó biológiai tényezőkből, az epilepszia pszichológiai és szociális hátrányaiból, valamint a gyógyszeres vagy egyéb kezelések mellékhatásaiból.

Epilepszia mellett észlelhetünk olyan PPT-et is, amelyek függetlenek a betegségtől.

A PPT minden formája, valamint gyógyszeres kezelésük esetenként prokonvulzív tényezőnek számít, tehát a PPT eredményes gyógyítása az antiepilepsziás kezelésnek is része.

A pszichiátriai betegségek közül több (pl. alkohol- és drogfüggőség, bipoláris affektív zavar, primer demenciák stb.) esetében gyakrabban lépnek fel epilepsziás jelenségek.

Alkati, személyiségi adottságok talaján néhány antiepileptikum (pl. fenobarbital, vigabatrin, lamotrigin, topiramat) a pszichopatológiai tünetek megjelenését fokozhatja.

1.1. Az ajánlott intézményi háttér az epilepsziás és pszichopatológiai tünetek leggyakoribb összefüggéseinek tükrében (Ajánlás 41 → C)

Az akut ellátás neurológiai /epileptológiai intézményben javasolt (pszichiátriai elérhetőség /konzultáció lehetőségével) akkor, ha:

1./ A PPT iktálisak vagy periiktálisak

2./ A PPT összefüggésbe hozhatók az antiepileptikus kezeléssel, vagy bármilyen posztiktális jelenséggel/szövődménnyel

3./ A PPT esetleges epilepsziás természetének véleményezéséhez tartósabb megfigyelés (pl. video-EEG monitorozás) szükséges

Az akut ellátás pszichiátriai intézményben javasolt, ha:

1./ A PPT interiktálisak

2./ A PPT függetlenek az epilepszia betegségtől

3./ Közvetlen veszélyeztető állapot esetén

4./ Közvetett veszélyeztető állapot esetén, amennyiben egyéb intézményben a kezelés feltételei elégtelenek

5./ Olyan terápiás javallat alapján, amely csak elmeosztályon történhet (pl. ECT)

A PPT tartós kezelése történhet az ellátás bármelyik szintjén, a társszakmák rendszeres konzultációjával.

1.2. Az iktális és periiktális PPT kivizsgálása és kezelése (Ajánlás 42 → C)

Diagnosztikai feladatok.

1./ Az epilepszia szindróma (betegségfolyamat) részletes meghatározása a kórelőzmény alapján

2./ A PPT azonosítása a BNO-10 ill. DSM-IV kritériumok szerint

3./ Az epilepsziához társuló jellegzetes tünetegyüttesek (pl. interiktális dysthymiás zavar, impulzus dyscontrol szindróma stb.) azonosítása

4./ Az epilepsziás mechanizmus aktuális állapotának meghatározása (az EEG tevékenység elemzése éber állapotban és alvásban, az EEG reaktibilitásának vizsgálata)
5./ Az antiepileptikus kezelés lehetséges befolyásának vizsgálata (szérumszint-mérés), terápiás feladatok.
1./ Az antiepileptikus kezelés módosítása a PPT kiküszöbölése céljából (dózis optimalizálás, kombináció csökkentés, kedvezőtlen pszichotróp hatású antiepileptikumok lecserélése)
2./ Szükség esetén további terápiás terv a PPT gyógyítására (pszichoterápia, pszichofarmakonok szocioterápia)
3./ Rehabilitációs terv készítése és kivitelezése
4./ A szokásos pszichotrop gyógyszerek (antidepresszívum, antipszichotikum stb.) lehetőség szerinti kerülése
5./ Alternáló PPT
6./ A PPT és az epilepsziás jelenségek epizódikusan váltakozva állnak fenn.

1.3. A kivizsgálás és kezelés sajátosságai a főbb tünetegyüttesekben *SZV*.
1.3.1. Depresszió.
Az etiológia mindig multifaktoriális: az „endogén", az organikus és a reaktív-szituatív patomechanizmus részletes feltárása szükséges az optimális terápia alkalmazásához és a kimenetel becsléséhez. A nem alternáló formák esetén iktális/periiktális természetű zajlás kizárása szükséges. A pszichoedukáció és a pszichoterápia minden esetben része a kezelésnek. Pszichoterápia: valamelyik formáját minden esetben alkalmazni kell. Fő kezelési formaként ill. monoterápiaként egyéb PPT jelenlétében elsősorban az elfedő módszerek alkalmazása javasolt.
Farmakoterápia: a ciklikus antidepresszívumok kerülése javasolt (prokonvulzív hatás). Mivel az antiepileptikumok nagy része hat az affektív teljesítményre (pl. ismert és terápiásan hasznosított hangulatstabilizáló hatás, az antidepresszív kezelés bevezetése eleve kombinált terápiát jelent. Súlyos depresszióban (suicidium közvetlen veszélye, ill. stuporos állapot) egyéb terápia hatástalansága esetén ECT sem ellenjavallt.
1.3. 2. Pszichózis (PSZ).
Interiktális PSZ esetén mindig gondolni kell az epilepsziától független kóreredetre, valamint az antiepileptikumok hatására is (EEG, szérumszint-mérés, esetleg képalkotók, illetve az agyi keringés vizsgálata). A tüneti kép keresztmetszetileg többnyire schizophreniform, (a hosszmetszeti alakulás és a kimenetel eltérő). A típusos tünetegyüttesek kezelése alapvetően megegyezik az általánosan használt pszichiátriai módszerekkel (A kezelést pszichiáternek kell meghatároznia).
A típusos antipszichotikumok kerülése javasolt, mert (enyhe) prokonvulzív hatással rendelkeznek. A részleges vagy teljes betegségbelátás gyakrabban fordul elő, ezért az antipszichotikumok alkalmazása mellett epilepsziás PSZ esetén a pszichoterápiás módszerek hatékonyabbak lehetnek. Súlyos veszélyeztető állapottal (auto-, heteroagresszió, parancs-hallucinációk stb.) járó PSZ esetén a pszichofarmakológiai módszerek elégtelensége esetén ECT is alkalmazható.
1.3. 3. Szorongásos zavarok (SZZ).
Mivel az epilepsziás rohamoktól való félelem a betegség kötelező velejárója, a magasabb szorongáskészség minden betegnél jelen lehet. A SZZ kórismézésében gondosan el kell különíteni és önállóan kell kezelni az epilepszia fennállásával kapcsolatos megalapozott, vagy indokolatlan félelmeket (a beteg és környezetének tájékoztatása, illetve személyre szabott élethelyzet elemző konzultáció – ún. pszichoedukáció). A SZZ-t lehetőség szerint nem gyógyszeresen, hanem egyéb módszerekkel kell kezelni pl. feszültséglevezető életmód-programokkal, relaxációs technikákkal (okát lásd alább).
A SZZ összes formája epilepsziához is társulhat, kezelésük megegyezik az általános pszichiátriai módszerekkel. A benzodiazepin szerkezetű anxiolyticumok alkalmazásakor számolni kell azok (enyhe prokonvulzív) sedatohypnoticus és egyidejű (enyhe) antiepileptikus hatásával, valamint az antiepileptikumokkal történő interakcióval. Máj enziminduktor antiepileptikus kezelés esetén a benzodiazepin anxiolyticum alkalmazásakor a máj többletterhelésével kell számolni (időszakos laborkontroll, szükség esetén „májvédő" szerek).
1.3.4. Személyiségzavarok (SZE).
Mivel epilepszia-specifikus SZE nincs (bár temporalis és ritkábban frontális lebenyepilepsziákban jellegzetes személyiségjegyek társulása gyakoribb), a betegek orvosi megítélése megegyezik az általános pszichiátriai módszerekkel. A SZE alakulása általában független az epilepszia kimenetelétől.
A SZE felismeréséhez a (hetero- és auto-) anamnesztikus adatok mellett pszichometriai vizsgálat javasolt (általánosan elfogadott teszt: MMPI). A SZE jelenségei összességében nem igényelnek kezelést. Az életminőséget rontó elemek tüneti kezelése felmerül, a beteg motivációja és megfelelő kooperációja esetén. Ez többnyire a gondozás keretén belül alkalmazott

célzott pszichoterápiás vezetés, ritkábban farmakoterápia (pl. hyposexualitas esetén). A SZE egyes elemei megfelelő tudatosítás mellett az életminőségre pozitív hatással is lehetnek (pl. hyperpedantéria, hypergraphia stb.)

1.3.5. Alkoholizmus és egyéb kóros anyaghasználat.

Az alkoholbetegséghez és kábítószer élvezethez társuló epilepszia tünetei többnyire provokált (legtöbbször megvonásos) alkalmi jelenségek (ld. külön fejezetben). Az alkohol- és drogfogyasztás általában ellenjavallt epilepsziában (önálló prokonvulzív hatás, antiepileptikumokkal történő interakció, compliance gyengítés miatt).

1.3.6. Demencia (DEM).

Az epilepszia többnyire még terápiarezisztencia esetén sem vezet szellemi hanyatláshoz, ezért ilyen panaszok esetén gondos kivizsgálásra van szükség (epilepszia szakrendelés / centrum). A DEM igazolása esetén további differenciáldiagnosztikai vizsgálatok szükségesek az antiepileptikumok esetleges hatásának elemzésére, valamint az összes egyéb etiológiájú (pl. vascularis, metabolikus, toxicus stb.) DEM kizárására.

Amennyiben a pszichometriai (MMPI, Adenbrook, MAWI és célzott neuropszichológiai) vizsgálatok nem igazolják a DEM fennállását, elsősorban ún. depresszív pszeudodemencia, vagy pszichoreaktív állapot (lásd alább) valószínű. A DEM kezelésében az általánosan ajánlott neuropszichiátriai módszereket kell alkalmazni (beleértve a pszichoterápiás eljárásokat pl. memória tréning technikákat is).

1.3.7. Szomatizációs zavarok (SZO).

A SZO kórismézése során ki kell zárni az iktális epilepsziás jelenségekkel való esetleges összefüggést (pl. prodromális tünet, aura vagy egyszerű parciális rohamkezdet), a panasszal kapcsolatos szervi betegség fennállását, valamint az antiepileptikus kezelés szerepét. Másfelől az antiepileptikumokkal kapcsolatos váratlan vagy tartós panaszok esetén mindig gondolni kell SZO lehetőségére. A SZO kezelése lehetőleg nem gyógyszeres, hanem pszichoterápiás természetű (a pszichoterápiás kapcsolat kiépüléséig átmeneti szervi tüneti, vagy anxiolyticus kezelés alkalmazható).

1.3.8. Pszichogén nem epilepsziás rohamok (PNER).

Epilepszia betegségben is magas, a terápiarezisztens esetek kb. 20%-ában van jelen. A diagnózis és a kezelés az epilepszia szakrendelő/centrum feladata. Az epilepszia gyanújának kizárását követően a PNER kezelése nem epileptológiai szakfeladat, de a kezeléséhez szükséges pszichoterápia sikerességének feltétele az epileptológiai ismételt konzultáció lehetőségének biztosítása.

1.3.9. Alkalmazkodási zavarok – pszichoreaktív állapotok (ALZ).

Az epilepszia természetéből adódóan a lelki konfliktusok és negatív életesemények előfordulása gyakoribb, ugyanakkor a betegek megküzdési képessége csökkent. Ez kedvez az ALZ gyakoribb kialakulásának. Az ALZ pszichogén (vagy szociális) krízis-helyzethez vezet, mely többnyire akut ellátást igényel. Elmaradása heveny veszélyeztető állapotok (pl. szuicidium) vagy krónikus pszichés zavarok (pl. szorongásos zavar, depresszió stb.) manifesztációjához vezet.

Az ALZ leghatékonyabb ellátása a gondozás keretein belül történhet, krízis-intervenciós (pszichoterápiás) jártasságot igényel. Sok esetben rövid hospitalizáció növeli a kezelés hatékonyságát.

2. Leggyakoribb társbetegségek gyermekkorban

Cerebrális paresis, mentális károsodottság, érzékszervi fogyatékosság, magatartási és figyelemzavar, részképességzavar, tanulási nehézségek. Egyes neurodermatológiai kórképekben (pl. sclerosis tuberosa, Sturge-Weber kór stb.) az epilepszia komorbiditása közel 100%.

2. sz. melléklet: Érintett társszakmák

1. Szülészet – nőgyógyászat / andrológia

1.1. Szexuális diszfunkciók.

Az epilepsziás betegek kb. 10-30%-ánál jelentkeznek szexuális diszfunkciók (csökkent szexuális aktivitás és vágy, fertilitási zavarok, illetve merevedési és ejakulációs problémák, az orgazmus zavarai, ritkábban parafíliák) *SZV*. A szokásos etiológiai tényezők mellett az epilepszia betegség közvetlen hatását és a gyógyszeres kezelés esetleges mellékhatásait is figyelembe kell venni, melyek elsősorban enziminduktor gyógyszerek mellett lépnek fel (fenitoin, carbamazepin). Ezért. a szexuális diszfunkciók okának a feltárása a nőgyógyász / andrológus és az epileptológus együttműködését igényli.

1.2. Fogamzásgátlás (Ajánlás 43 ⟶ B)
Az epilepsziás nőbetegeknél bármelyik módszer alkalmazható. Mivel az enziminduktor antiepileptikumok fokozzák a hormonkészítmények metabolizmusát, és viszont az alábbi megfontolások szükségesek:
1./ amennyiben lehetséges, nem enziminduktor szert kell alkalmazni, vagy, ha ez nem lehetséges:
2./ magasabb ösztrogén tartamú (50-100 ug) hormonkészítményt kell alkalmazni,
3./ a biztos fogamzásgátló hatás a ciklus második felében történő hormonszint vizsgálattal igazolható,
4./ szükség esetén (szérum antiepileptikum szint csökkenése) korrigálni kell az antiepileptikum dózisát.
1.3. Teratogén kockázat.
Carbamazepin, fenobarbiturát, phenytoin, primidon, valproát kezelés esetén 2-3x magasabb a major fejlődési rendellenességek incidenciója, mint a normál populációban *RM*. A valproát tartalmú politerápia jelenti a legmagasabb kockázatot *RM*. A felbamat, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat, vigabatrin teratogenitásáról jelenleg még viszonylag kevés adat áll rendelkezésre *EA*. Ajánlás a teratogén kockázat minimalizációjára (Ajánlás 44 ⟶ B,C)
1./ minél kevesebb számú antiepileptikum adása (monoterápia),
2./ a legalacsonyabb hatékony dózis alkalmazása, és a magas plazmacsúcsok kerülése (elhúzódó felszívódású szerek alkalmazása, illetve a napi dózis dividálása),
3./ Szérum gyógyszerszint-mérés a terhesség előtt, és minden trimeszter végén,
4./ a terhességnek lehetőleg tervezettnek kell lenni, mert csak így optimalizálható a gyógyszeres kezelés (az antiepileptikum-okozta malformációk az I. trimeszterben alakulnak ki, ezért a terhességet megelőző és az I. trimeszter alatti gyógyszerexpozíció a legkritikusabb),
5./ Folsav pótlás. Minden fogamzóképes epilepsziás nőbetegnél lehetőség szerint folsavpótlást kell alkalmazni, de különösen a tervezett terhességet megelőzően 3 hónapig, majd a II. trimeszter végéig (napi 1-5 mg dózisban. (Ajánlás 45 ⟶ A)
6./ rutin AFP vizsgálat a 16-18. hét között,
7./ a 22-24. héten a malformációk kiszűrése célzott UH vizsgálattal (javasolt nőgyógyászati centrumban, megfelelő minőségű UH).

2. Anaesthesiologia
Anesztézia során számos ok következtében alakulhat ki epilepsziás roham: a per os gyógyszerbevitel felfüggesztése, kialvatlanság („alvásmegvonás"), krónikus szedatív szer vagy alkohol fogyasztás kimaradása, lehet az anesztetikum mellékhatása (a lokálanesztetikum véletlenszerűen vénába jutása is), illetve műtét után az összetört és szondán át bevitt gyógyszer felszívódása eltérhet a standard tablettáétól.
Ezen lehetőségek minimalizálásának érdekében fontos, hogy altatás előtt az epilepsziás beteg állandó gyógyszereit a szokásos bevételi időponthoz olyan közel vegye be, amennyire ezt az altató orvos engedélyezi. A premedikáció során általában benzodiazepin alkalmazása javasolt. Az antiepileptikumok szerumszintjeit és interkacióit figyelembe kell venni az anaesteziológiai beavatkozások során. Krónikus benzodiazepin kezelés esetén toleranciával kell számolni. Műtét után, ha az enterális (per os vagy szondán) gyógyszerbevitel nem megoldható, az állandó gyógyszerek parenterális bevitele javasolt, ennek hiányában rektális gyógyszerbevitel mérlegelendő (pl. carbamazepin, lamotrigine).

3. Fogorvosi kezelés
Főleg gyermekeknél egyes antiepileptikumok jellegzetes mellékhatásokat idézhetnek elő (pl. fenitoin – gingiva hyperplasia *RM*). Tartósabb vagy megterhelő kezelés előtt az antiepileptikus kezelést optimalizálni kell. A roham alatti sérülésveszély miatt mobil protézisek alkalmazása ellenjavallt *GL*.

4. Szemészet
A vigabatrin tartós szedése fokozatos koncentrikus látótér beszűküléshez vezethet *NN* Egy újabb, bár kis betegszámú nyílt vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy csecsemőkorban a vigabatrin okozta látótér szűkület ritkább, mint felnőtt korban.

5. Neuroradiológia
Az epilepszia etiológiájának meghatározásához szükséges. Speciális vizsgálati protokollok (hippocampalis sclerosis és fejlődési rendellenességek kimutatása)

6. Klinikai neurofiziológia: lásd diagnosztikai fejezet

7. Idegsebészet
Részletesen ld. a műtéti fejezetben.

3. sz. melléklet: Korfüggő tényezők

1. Gyermekkor
A betegség ellátásának gyermekkori sajátosságai az egyes fejezetekben kerültek ismertetésre.
1.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje
A diagnózis felállítása, a gyógyszeres kezelés és az életvezetés gyermekideggyógyász feladata, meghaladja a gyermekorvos kompetenciáját. A betegek jelentős részében a diagnózis felállítása illetve a kezelés ambulanter is elvégezhető. Acut (azaz más betegséghez csatlakozó) epilepsziás rohamok, valamint gyakori rohamok és status epilepticus esetében, illetve mütét előtti kivizsgáláskor az intézeti bentfekvés nélkülözhetetlen.
1.2. A betegellátás speciális felelőssége
A kórkép mortalitása gyermekkorban elenyésző. A kiszámíthatatlanul jelentkező, balesetveszélyes és egyes szindrómákban progresszív interiktális tünetekhez is vezető rohamok azonban nagymértékben rontják az életminőséget. Mivel ez az életkor az ismeretek megszerzésének, a készségek kifejlesztésének valamint a szocializációnak döntő fontosságú periódusa, a sikeres kezelés, a beteg rohammentesítése és meggyógyítása mentesítheti az egyént és a társadalmat az egész életre kiható következményektől *GL*.
1.3. A tüneti kép plaszticitása
A gyermekkori rohamformák részlegesebbek és változatosabbak (epilepsziás spasmus, myoclonus, tónusos, clonusos, tónusos-clonusos, atoniás, astaticus jelenségek, absence, szenzoros, vegetatív vagy affectiv tünetek), de a felnőttkori (pl. komplex parciális) rohamok is megjelennek (tudatbeszűküléssel, automatizmusokkal) *NN*. Gyermekkorban gyakoribb a másodlagos generalizáció *NN*.
1.4. Pályaválasztás
A pályaválasztás esetleges korlátozása gyakran a gyermekneurológus kompetenciája.
A gyermekkori epilepsziák nagyobb hányada a fiatal felnőttkor elérésig gyógyul, ezért célszerű a hosszabb tanulást választani és a végleges pályaválasztást minél későbbre halasztani.
Miután az epilepszia betegség legtöbb formájánál az alvásmegvonás provokáló hatású lehet, rohammentesség esetén is a nappali műszakos foglalkozás választása javasolt. Elkerülendőek azok a foglalkozások, ahol váltott műszakban kell dolgozni, vagy rendszertelen a munkavégzés.
Amennyiben az általános iskola után nincs lehetőség a továbbtanulásra, megfelelő compliance és rohammentesség esetén csak azokat a szakmákat célszerű korlátozni, melyek gyakorlása közben rohamprovokáló körülmények, vagy fokozott balesetveszély állhatnak fenn. Amennyiben nem rohammentes a beteg, szigorúbb korlátozások szükségesek. Minden esetben célszerű az egyéni mérlegelés és sokszor a tanintézettel való egyeztetés.

2. Időskor
Az időkorban fellépő epilepsziák részletes etiológiai kivizsgálást igényelnek az oki terápia lehetőségének megítélésére. A rohamgátló kezelés többnyire sikeres *NN*. A gyógyszerbeállításnál az időskori farmakokinetikai és -dinámiás sajátosságokra, valamint a gyakran előforduló polimorbiditásra (és nemritka polypragmasiára) kell tekintettel lenni. Ezért kisebb dózisokat és fokozatosabb, lassabb adagemelést kell végezni *GL*. A compliance biztosítására fokozott erőfeszítést kell tenni.

4. sz. melléklet: Terhesség, szülés, szoptatás

Az aktív szexuális életet elő serdülőknél fogamzásgátlásról gondoskodni kell. A gyógyszerbeállítás előtt neurológiai vizsgálat és enziminduktor hatású AE esetén gyógyszerszint vizsgálat is szükséges.

Esemény utáni tabletta használatakor a kölcsönös gyógyszer interakció miatt mind az AE, mind a fogamzásgátló serumkoncentrációja csökkenhet, ezért a graviditás esélye és/vagy a roham előfordulása valószínűbb lehet. Erre a serdülő figyelmét külön is célszerű felhívni.
Amennyiben egyéb ellenjavallat nincs, akkor az epilepsziás betegek vállalhatják a terhességet. Általában a terhesség nem jár rohamszám szaporulattal. Terhesség alatt, főleg a szülést megelőző időszakban az epilepsziásrohamnak anyai- és magzati veszélyeztető hatása lehet *EA*. Különösen a grand mal status epilepticus jelent magas kockázati tényezőt a magzatra. A szérum antiepileptikum szint csökken a II. és a III. trimeszter idején, és nő a szülés után *SZV*. Dózisnövelés általában nem szükséges, de egyéni esetben indokolt lehet. Az enziminduktor antiepileptikumok csökkentik a K vitamin szintet *SZV*, ami növelheti a vérzékenységet. Ez K1 vitaminpótlással csökkenthető. (A terhesség utolsó hetében 20 mg/nap per os az anyának, illetve az első két héten heti 1 mg im az újszülöttnek *GL*.)
A szülésvezetés módját a szülést vezető orvos határozza meg (a betegek szülhetnek természetes úton, az epilepszia önmagában nem indokol sem császármetszést, sem epidurális érzéstelenítést). Az antiepileptikumot szedő anyák szoptathatnak. Szoptatás alatt valamennyi rendelkezésre álló antiepileptikum adható. Amennyiben magas koncentrációt ér el az antiepileptikum az anyatejben (ezzel elsősorban fenobarbiturát és primidon esetén kell számolni), akkor szopási nehézség és aluszékonyság alakulhat ki az újszülöttnél *NN*. Ilyen esetben a szoptatás és a „tápszeres táplálás” váltogatása ajánlatos. Az alvásmegvonás (ami a szülés utáni időszak velejárója) fokozhatja a rohamkészséget, ezért az anyának megfelelő segítség adása szükséges.

5. sz. melléklet: Közvetlen vonatkozású HBCS kódok
(forrás: www.gyogyinfok.hu/magyar/fekvo.html)

** Főcsoport:	01 Idegrendszeri megbetegedések
*01P	001A Speciális intracranialis műtétek 18 év felett, nem trauma miatt
*01P	001C Speciális intracranialis műtétek 18 év alatt
01M	012C degrendszeri daganatok társult betegséggel 18 év alatt
01M	012D Idegrendszeri daganatok társult betegséggel 18 év felett
*01M	013A Degeneratív idegrendszeri betegségek komplex átvizsgálással
01M	013B Degeneratív idegrendszeri betegségek komplex átvizsgálás nélkül
01M	0171 Központi idegrendszer közepes rendellenességei és sérülései 18 év alatt
*01M	022A Epilepsia műtét előtti speciális kivizsgálása
01M	022E Status epilepticus és bizonyos általánosult epilepsiak, epilepsia syndromák 18 év alatt
01M	022F Egyéb epilepsiás rohamok
01S	022G Epilepsia sürgősségi ellátása
01M	023A Kisebb agyi sérülések, rendellenességek 18 év alatt
*01M	0280 Progresszív cerebralis laesio
*01M	013A Degeneratív idegrendszeri betegségek komplex átvizsgálással
01M	013B Degeneratív idegrendszeri betegségek komplex átvizsgálás nélkül
01M	060Z Idegrendszer egyéb betegségei súlyos társult betegséggel

5.1. BNO tartalom a főcsoportok szerint (BNO-10)
* 01 022A Epilepsia műtét előtti speciális kivizsgálása
BETEGSÉGEK
G 4000 Lokalizáció függő idiopathiás epilepsia lokális kezdetű rohamokkal
G4010 Lokalizáció függő tüneti epilepsia egyszerű parciális rohamokkal
G4020 Lokalizáció függő tüneti epilepsia összetett parciális rohamokkal
G4030 Általánosult idiopathiás epilepsia és epilepsiás syndromák
G4040 Egyéb általánosult epilepsiák és epilepsiás syndromák
G4050 Speciális epilepsiás syndromák
G4060 Grand mal rohamok k.m.n. (petit mal-lal vagy anélkül)
G4070 Petit mal k.m.n. grand mal rohamok nélkül
G4080 Egyéb epilepsia

G4090 Epilepsia, k.m.n.
G4100 Grand mal status epilepticus
G4110 Petit mal status epilepticus
G4120 Összetett részleges status epilepticus
ÉS BEAVATKOZÁSOK (LEGALÁBB 8 NAPON ÁT) 1207L EEG monitorizálás (24 órás) videóra
* 01 022E Status epilepticus és bizonyos általánosult epilepsiak, epilepsia syndromák 18 év alatt BETEGSÉGEK
G4040 Egyéb általánosult epilepsiák és epilepsiás syndromák G4100 Grand mal status epilepticus
G4110 Petit mal status epilepticus
G4120 Összetett részleges status epilepticus
G4180 Egyéb status epilepticus
G4190 Status epilepticus, k.m.n.

* 01 022F Egyéb epilepsiás rohamok
BETEGSÉGEK
G4000 Lokalizáció függő idiopathiás epilepsia lokális kezdetű rohamokkal
G4010 Lokalizáció függő tüneti epilepsia egyszerű parciális rohamokkal
G4020 Lokalizáció függő tüneti epilepsia összetett parciális rohamokkal
G4030 Általánosult idiopathiás epilepsia és epilepsiás syndromák
G4040 Egyéb általánosult epilepsiák és epilepsiás syndromák
G4050 Speciális epilepsiás syndromák
G4060 Grand mal rohamok k.m.n. (petit mal-lal vagy anélkül) G4070 Petit mal k.m.n. grand mal rohamok nélkül
G4080 Egyéb epilepsia
G4090 Epilepsia, k.m.n.
G4100 Grand mal status epilepticus
G4110 Petit mal status epilepticus
G4120 Összetett részleges status epilepticus
G4180 Egyéb status epilepticus
G4190 Status epilepticus, k.m.n.

* 01 022G Epilepsia sürgősségi ellátása
BETEGSÉGEK
G4000 Lokalizáció függő idiopathiás epilepsia lokális kezdetű rohamokkal
G4010 Lokalizáció függő tüneti epilepsia egyszerű parciális rohamokkal
G4020 Lokalizáció függő tüneti epilepsia összetett parciális rohamokkal
G4030 Általánosult idiopathiás epilepsia és epilepsiás syndromák
G4040 Egyéb általánosult epilepsiák és epilepsiás syndromák
G4050 Speciális epilepsiás syndromák
G4060 Grand mal rohamok k.m.n. (petit mal-lal vagy anélkül) G4070 Petit mal k.m.n. grand mal rohamok nélkül
G4080 Egyéb epilepsia
G4090 Epilepsia, k.m.n.
BEAVATKOZÁSOK
8592A Epilepsziás görcsroham gyógysz. megszűnt. és/v. eszméletveszt. kezel.
89830 Többparaméteres monitorizálás 6-20 óra időtartamban (órában jelölve)
34411 CT agykoponya kontrasztanyagos (átl. 80 ml)
34910 MRI vizsgálat 2 szekvenciáig natív
34911 MRI vizsgálat 2 szekvenciáig kontrasztanyagos (átl.10 ml) 34912 MRI vizsgálat további szekvuenciák (max. 4)

* 01 001C Speciális intracranialis műtétek 18 év alatt
BETEGSÉGEK
A főcsoportba tartozó bármely betegség

BEAVATKOZÁSOK
50147 Hemispherectomia

* 01 002A Nagy intracranialis műtétek 18 év felett, nem trauma miatt
BETEGSÉGEK
A főcsoportba tartozó bármely betegség, kivéve 001B,002B csoport diagnózisai!
BEAVATKOZÁSOK
50112 Decompr./expl. suboccipitasis cranio- craniectomia
50121 Cingulotomia, comissura, corpus callosum incisio
50140 Topectomia, gyrectomia, decorticatio cerebri
50141 Epileptogén focus és zóna excisioja
50142 Epileptogén focus és zóna excisioja ECG után
50146 Lobectomia cerebri

* 01 002C Nagy intracranialis műtétek 18 év alatt
BETEGSÉGEK
A főcsoportba tartozó bármely betegség
BEAVATKOZÁSOK
50112 Decompr./expl. suboccipitasis cranio- craniectomia
50121 Cingulotomia, comissura, corpus callosum incisio
50140 Topectomia, gyrectomia, decorticatio cerebri
50141 Epileptogén focus és zóna excisioja
50142 Epileptogén focus és zóna excisioja ECG után
50146 Lobectomia cerebri
50148 Cerebellaris glioma,metastasis,cysta eltávolítása

* 01 0280 Progresszív cerebralis laesio
BETEGSÉGEK
U9970 Laesio cerebri progressiva epilepsiamque
* 01 057Z Nagy, rutin intracranialis műtétek és gerinc műtétek súlyos társult betegséggel
A főcsoportba tartozó bármely betegség
BEAVATKOZÁSOK
50120 Praefrontalis leukotomia
50121 Cingulotomia, comissura, corpus callosum incisio
50140 Topectomia, gyrectomia, decorticatio cerebri
50141 Epileptogén focus és zóna excisioja
50142 Epileptogén focus és zóna excisioja ECG után
50143 Resectio fungus seu prolapsus cerebri
50144 Res.abscessus supratentorialis cerebri
50145 Res.abscessus cerebellaris
50146 Lobectomia cerebri
ÉS A SÚLYOS TÁRSULT BETEGSÉG FELTÉTELEI

* 01 059Z TIA, praecerebralis érelzáródások, epilepsiás roham, fejfájás súlyos társult betegséggel
BETEGSÉGEK
G4000 Lokalizáció függő idiopathiás epilepsia lokális kezdetű rohamokkal
G4010 Lokalizáció függő tüneti epilepsia egyszerű parciális rohamokkal
G4020 Lokalizáció függő tüneti epilepsia összetett parciális rohamokkal
G4030 Általánosult idiopathiás epilepsia és epilepsiás syndromák
G4040 Egyéb általánosult epilepsiák és epilepsiás syndromák

G4050 Speciális epilepsiás syndromák
G4060 Grand mal rohamok k.m.n. (petit mal-lal vagy anélkül)
G4070 Petit mal k.m.n. grand mal rohamok nélkül
G4080 Egyéb epilepsia
G4100 Grand mal status epilepticus
G4110 Petit mal status epilepticus
G4120 Összetett részleges status epilepticus
G4180 Egyéb status epilepticus
G4190 Status epilepticus, k.m.n.
ÉS A SÚLYOS TÁRSULT BETEGSÉG FELTÉTELEI

* A jelölt csoportok a 4. számú mellékletben meghatározott intézetekben kezelhetők, a szakmai feltételektől és igényektől függően mennyiségi korlátozással.
** A jelölt csoportoknál, ha az elvégzett beavatkozás nem orvosi indikációra történt, az adatlapon a térítési kategória mezőben '4' jelzéssel kell az esetet jelenteni, ezek az esetek az E-Alapból nem finanszírozhatók.
A külön jogszabály szerint a tevékenység végzésére működési engedéllyel rendelkező szolgáltató részére -a szakmai feltételektől és igényektől függően- mennyiségi korlátozás írható elő.
* A 14P 681D HBCs súlyszámát kell alapul venni a magzati élet védelméről szóló 1992. évi LXXIX tv. 16. § (2) bekezdése szerinti díj kiszámításánál.
S A 6-24 órán belül befejezett ellátásra vonatkozó HBCs, mely sürgősségi betegellátó osztályról jelenthető.

6. sz. melléklet. Egyéb megjegyzések

6.1. A Szakmai Irányelv fejlesztésének folyamata
A Szakmai Irányelv első munkaanyagát a MELvezetősége állította össze.
6.2. A bizonyítékon alapuló összesített tudományos adatok forrásai Adatbázisok: Cochrane Database of Systematic Rewievers
Clinical Evidence adatbázis (http://www.clinicalevidence.com)
Pharmindex adatbázis (http://www.pharmindex.hu)
Eredeti metaanalízisek: A gyógyszeres kezelésre vonatkozóan a hatékonyságra valamint a mellék- és kölcsönhatásokra a fenti adatbázisokból a Szakmai Irányelvhez metaanalíziseket készítettünk (ld. a megfelelő táblázatokat). Csak olyan adatot emeltünk át az irányelvbe, amelyről biztosra vehető, hogy a hazai betegpopulációra is azonos módon alkalmazható.

7. sz. melléklet. Kapcsolódó szakmai szervezetek, internetes oldalak.

A hazai epilepszia ellátás szakmai társasága a Magyar Epilepszia Liga (MEL). Aktivitásáról és minden eseményéről, mint résztulajdonos társaság, a Clinical Neuroscience / Ideggyógyászati Szemle hasábjain rendszeresen tájékoztatja az érdeklődőket. Emellett a hazai orvosképző és továbbképző folyóiratokban is megjelennek epilepszia tárgyú közlemények. A MEL-nek a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) honlapján (www.ILAE.com), valamint a www.epilepszia.hu címen van részleges web oldala. Epilepszia tárgyú információk még az alábbi honlapokon is olvashatók: www.webdoki.hu, www.doki.net, www.neuropszichiatria.sote.hu, www.gyerekepilepszia.hu.
Szervezetek:
Magyar Epilepszia Liga
Magyar Epilepsziások Jövőjéért Egyesület
Békés Megyei Epilepsziával Élők Szervezete Gyula
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Epilepsziával Élők Szervezete Miskolc
Csökkent Munkaképességűek és Rokkantnyugdíjasok Érdekvédelmi Egyesülete Sopron
Déli Fény Epilepsziával Élők Dél-Dunántúli Egyesülete Pécs

Komárom-Esztergom Megyei Epilepsziával Élők Egyesülete
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Epilepsziások Egyesülete Nyíregyháza

8. számú melléklet. Convulsív állapotok oxyológiai kezelése: alapellátás és mentőegységek sürgősségi feladatai

Figyelemfelhívó jelek
Görcsroham (convulsiv roham) alatt megfeszüléssel és/vagy ritmusos ránásokkal járó rohamot értünk, mely általában szimmetrikus és rendszerint tudatzavarral jár. A sürgősségi ellátásra leggyakrabban generalizált tónusos-klónusos görcsroham (grand mal) miatt kerül sor. Oxiológiai gyakorlatban görccsel járó rohamok másik fontos formája az általános agyi keringészavarból és/vagy hypoxiából eredő eszméletvesztés, a convulzív syncope. Fontos, hogy convulsív syncope esetén tisztázzuk az átmeneti agyi működészavar mögött nincs-e akut, életet veszélyeztető betegség, ami miatt a beteget NEM neurológiai, hanem általnos/kardiológiai intenzív osztályra kell szállítani. Ilyen életveszély például a major ritmuszavar (szívinfakrtus szövődményeként) és a fenyegető sokk. A beteg vitális paramétereinek, vércukrának, vérnyomásának és a helyszínen elvégzett EKG-nak döntő szerepe lehet. Sajnos a mindennapi gyakorlatban igen gyakran találkozunk olyan esetekkel, amikor fenyegető sokkban lévő, kivérzett vagy zajló miokardiális infarktusban szenvedő beteget neurológiai osztályra irányítják „lezajlott epilepsziás roham" diagnózissal.

Áttekintés
A <u>három leggyakoribb</u> típusú konvulzív rosszullét mellyel a mindennapi sürgősségi ellátásban találkozunk:

1. Epilepsziás roham a lakosság kb. 5-10%-ában fordul elő élete során legalább egy alkalommal. A sürgősségi gyakorlatban ez leggyakrabban grand mal (generalizált, tónusos-klónusos roham). Ez egy ½-2 percig tartó görcsroham, mely tónusos (egész test megfeszülésével járó) és klónusos szakból áll. Lezajlott grand mal convulzióra utal: artikulátlan vokalizáció (felkiáltás a roham elején és hörgés-szerű hangok a klónusos szakban, cyanosis, laterális nyelvharapás, egyéb sérülés, enuresis, posztiktálisan: eszméletlenség, teneborzitás, amnézia, izomláz.
Akut szimptómás epilepsziás roham. Súlyos, akut központi idegrendszert érintő kórállapotokban fordul elő:

- Nem primér neurológiai kórképekben:
  - Hypoglikémia (általában diabeteses betegeknél)
  - Elektrolit háztartás zavara (hyponatrémia, hypokalémia)
  - Májelégtelenség
  - Veseelégtelenség
  - Intoxicatio (narkotikum-túladagolás, fagyálló, gyógyszeres suicid kísérlet!)
  - Terhességi eclampsia
  - Anyagcsere betegség
  - Csecsemőkori szepszis
- Primér neurológiai kórképek
  - agyi infekció (encephalitis, meningitis, agytályog)
  - szubarachnoidális vérzés
  - szubdurális effuzio csecsemőkorban
  - stroke
  - agyi vénák sinus thrombosis
  - súlyos koponyatrauma
  - akut shunt elzáródás hydrocephalusos gyermekben

Provokált („alkalmi") grand mal, melyet ismert provokáló tényező vált ki. Ilyen gyakori provokáló tényező:

- gyermekkorban a láz (lázgörcs),
- alkohol-, gyógyszer-, kábítószer-megvonás,
- intermittáló fényinger
- alvásmegvonás
- *Epilepszia betegség*

2. Convulzív syncope

A *syncope* az agyi vérátáramlás globális és átmeneti csökkenésének következménye, melyet, ha több mint 10 mp-ig tart, rángások kísérhetik. Ez a convulsív syncope, melyet az epilepsziás rohamtól sokszor nehéz elkülöníteni, hiszen convulsióval, bulbusdeviációval, rövid tudatvesztéssel, sőt néha enuresissel, nyelvharapással járhat. Első roham jelentkezésekor a convulsiv syncope a *leggyakoribb és legfontosabb* differenciáldiagnosztikai probléma. A grand maltól eltérően convulsiv syncope-ban igen rövid a tónusos szak, csak 2-5 rángásból áll, a roham fél percen belül lezajlik és a roham után a beteg azonnal feltisztul. A beteg gyakran presnyope-tünetekről számol be („szédültem", „úgy éreztem el fogok ájulni"). A convulsiv syncope a „banális" syncopéhoz képest hosszabb agyi véráramlászavart feltételez, ezért már a helyszínen gondolnunk kell:

- Major ritmuszavarra (akár asystoliára, kamrai tachikardiára vagy kamrafibirllációra is!) akut kardiális történés (myocardialis infarctus, pulmonális embolia) keretében
- Súlyos hypotensióra (mely akár sokk-szindróma tüneteként léphet fel)
- Bármilyen eredetű agyi hypoxiára/anoxiára
- hypoglikémiára

3. Pszichogén nem-epilepsziás roham (PNER; korábban "pseudoroham"). A pszichogén roham egy pszichiátriai betegség, többnyire disszociatív zavar részjelensége. Általában fiatal felnőtt korban kezdődik és 75%-ban nőket érint. A PNER típusai:

Pszichogén motoros rohamok: klónusos és hipermotor végtag mozgások, ismétlődő csipőingatás, fejmozgás, tónusos fejbeállitódás.

Pszichogén kis motoros vagy remegéses rohamok: alsó és/vagy felső végtagi remegésrázkódás.

Pszichogén atóniás rohamok: eleséses, elaléló rohamok.

Pszichogén rohamban ritka a postiktális confusio, izomláz, laterális nyelvharapás, enuresis. Szemben az epilepsziás rohammal, a PNER lezajlása egyénenként is változó tünettanú és idejű, nem sztereotip, és a motoros jelenségek néha 1-2 másodpercig, máskor több mint 10 percig tartanak, ami epilepsziában ritka (a valódi epilepsziás roham többnyire 1-2 percig tart).

Nem-grand mal típusú epilepsziás rohamok

Az epilepsziás roham nemcsak grand mal roham képében jelentkezhet. Jackson-rohamnak hívjuk amikor a test egy része klonizál (rendszerint kéz és szájzug) és a rángás fokozatosan ráterjedhet a teljes érintett testfélre („Jackson mars). Jckson roham átmehet grand mal rohamba (ezt hívjuk másodlagosan generalizált rohamnak). Fontos a komplex parciális (temporális lebenyi) rohamok ismerete. Ezeket sokszor aura (epigasztrikus szenzáció, deja vu) vezeti be, melyet tudatzavar, orális automatizmus (csámcsogás, rágás), manuális automatizmus (kézmatatás) követ. NINCS convulzió és a beteg nem esik el, de a roham átmehet grand mal-ba! A mindennapi gyakorlatban ritka, hogy a beteg első rohama komplex parciális lenne, tehát a betegek túlnyomó többsége ismert epilepsziás, ha egyszeri rohamról van szó, többnyire nincs sürgősségi teendő. Elesésessel járó rohamok, ha azok nem járnak convulzióval és a beteg feltisztul az esetek 99%-ában nem neurológiai eredetűek!

Anamnézis

Mivel a beteg a roham alatt és után eszméletlen lehet, ezért nemcsak a beteget, hanem a rohamot megfigyelő személyt (rendszerint hozzátartozót) is ki kell kérdezni!

auto- és heteroanamnézis formájában (az idő rövidsége miatt egyszerre is kikérdezhetjük a beteget és a „szemtanút"):

Cukorbeteg-e?

Hypoglikémia epilepsziás és rohamot és convulzív synopét is provokálhat.

Van-e ismert szív, máj, vese, agy, daganatos, pszichiátriai vagy epilepsziabetegsége?

Ebből következtethetünk az alapbetegségre. Ismert szívbetegség esetén, különösen ha az major ritmuszavarra hajlamosít, szóba jön convulzív syncope. Pszichiátriai betegség esetében leginkább pszichogén rosszullét jön szóba, de lehet a roham gyógyszeres suicid kísérlet miatt. Ismert tüdő, emlő, vese carcinoma esetén gyakori az agyi áttét, ami elsőként epilepsziás rohamban nyilvánulhat meg.

Érte-e sérülés, ha igen hol?

A sérülés jelenléte egyrészt organikus eredetű eszméletvesztésre utal (például kétoldali vállficam ritka, de specifikus jele a lezajlott grand mal-nak), másrészt – különösen koponyasérülés esetén – traumatológiai ellátást/kivizsgálást igényel, ezért ilyenkor a beteget kórházba kell szállítani. Súlyos koponyasérülés gyanúja esetén fel kell venni a kapcsolatot a fogadó intézménnyel, hogy a beteget traumatológiai/idegsebészeti intenzív osztályra vagy azonnal CT-be szállítsák-e.

Fejfájás előzte-e meg a rohamot? Ha igen, ez fokozatosan erősödő volt-e (sinustrombózis, meningitis, encephalitis gyanúja) vagy hirtelen élete legerősebb fejfájását élte át (subarachnoidális vérzés gyanúja)?
Nincs-e lázzal járó betegsége? Volt-e lázas az utóbbi 24 órában?
Meningitisz, encephalitis lehetőségét fel kell vetni! Kisgyermekkorban 6 hónap és 6 éves kor között a láz igen gyakran provokál epilepsziás rohamokat, ilyenkor a megfelelő gyógyszeres kezelés mellett gondoskodnunk kell lázcsillapításról is, de ez nem szabad, hogy késleltesse a beteg minél előbbi szállítását. Mivel a láz sokszor unduláló jellegű, ezért a helyszínen mért hőmérséklet nem mindig irányadó, ráadásul a roham után aspecifikusan egyébként is emelkedhet a teshőmérséklet.
Terhes-e?
Epilepsziás roham lehet terhességi eclampsia részjelensége. Terhességben gyakoribb az agyi sinus thrombosis.
Szed gyógyszert, drogokat? Nem akart-e öngyilkos lenni?
Ebből következtethetünk az alapbetegségre. Leggyakrabban szedett antiepileptikumok: carbamazepin, valpoinsav, lamotrigin, levetircetam, fenitoin. Toxikus bántalom ill. gyógyszer- narkotikum megvonás okozhat epilepsziás rohamokat és convulzív synopét is.
Nem hagyta-e ki az antiepilepkumát?
Antiepileptikum-megvonás rohamokat provokál és status epilepticus veszélyével jár.
Megérezte-e a rohamát?
Convulsiv syncopét presyncopális tünetek vezethetik be („ájulás- ill. szédülésérzet), epilepsziás roham előtt néhány másodperccel epilepsziás aurák jelentkezhetnek. Ezek leggyakrabban epigasztrikus aurák (gyomorból felszálló pillanatos érzet), szenzoros aurák (egyik testfélben villámszerű szenzáció-érzet, egyik látótérben fénylátás, szaghallucináció), deja vu érzetek
Emlékszik-e a rohamára illetve a roham előtti és utáni időszakra?
Grand mal rohamra jellemző a periiktális (retrográd és anterográd amnézia)
Korábban volt-e hasonló rosszulléte?
Ismétlődő rosszullét esetén epilepszia betegség vagy pszichogén roham valszínűsíthető
Mikor volt az előző rosszulléte?
Ha az epilepsziás rohamot 12 órán belül egy másik epilepsziás roham előzte meg, és ez nem a beteg „szokásos" rohamfrekvenciája, fennáll a status epilepticus veszélye.
Megharapta-e a nyelvét, ha igen, hol?
A laterális nyelvharapás elsősorban epilepsziás rohamra jellemző. Pszichogén rosszulléteknél előfordulhat nyelvharapás, de az nem laterálisan, hanem a nyelv hegyénél jelenik meg
Adott-e ki artikulátlan hangokat?
Hangos felkiáltás, légzési nehezítettségre utaló hangok epilepsziás rohamra, ugyanakkor sírás vagy egyéb emocionális megnyilvánulás inkább pszichogén rosszullétre.
A grand mal klónusos szakaszában az apnoe oldódásával és klónussal párhuzamosan a betegek gyakran hörgő hangot adnak ki.
Megváltozott-e az arca színe?
Az epilepsziás roham alatt a beteg rendszerint cianotikusak, mely különösen a fejbőrön látható.
Mennyi ideig tartott a roham (rángatózás)?
Epilepsziás roham: ½-2 percig tart, convulzív syncope: 30 secundum alatt, pszichogén roham: változó, lehet pillanatos, de eltarthat órákig is.
Bevizelt-e a beteg?
Enuresis lezjalott grand mal-ra jellemző
Végigaludta-e az éjszakát?
Alvásmegvonás az arra fogékony emberekben epilepsziás rohamot provokálhat.
Szokott alkoholt fogyasztani?
Alkoholmegvonás epilepsziás rohamot provokálhat megvonásos (predelirium/delírium) szindróma keretében

Diagnosztika (fizikális és eszközös vizsgálatok):
- Vitális paraméterek: pulzus, légzés, hőmérséklet
- GCS felvétele
- Kültakaró vizsgálata:
  - cyanosis

- Külsérelmi nyomok (nyelvharapás, koponyasérülés, bevizelés, tűszúrások nyomai)
- Kiütés (meningitisre utalhatnak, gyermekeknél infekcióra)

– Tarkókötöttség vizsgálata (meningitis, encephalitis, subarachnoidális vérésnél fordulhat elő!)

– Pupillák: szűk pupillák narkotikum hatásra utalhatnak, egyoldali tág, fénymerev pupillák fenyegető beékelődésre (intrakraniális trauma: subdurális/epidurális vérzés, mely akár oka akár következménye lehet a rohamnak)

– Reflexek („ABC"-reflexek: Achilles, Babinski, Cornea): Fokozott Achilles reflex ill. Babinski megjelenése központi idegrendszeri folyamatra/sérülésre utalhatnak, Cornea-reflex: ha a beteg nem tisztul fel, jelzi a kóma mélységét.

– Paresis vizsgálata (paresis stroke, encephalitisre utalhat, de átmenetileg is megjelenhet féloldali posztiktális paresis grand mal roham után: ez a Todd paresis)

Vércukor
Vérnyomásmérés
EKG (kardiális betegség gyanúja esetén folyamatos EKG monitorozás)
Hőmérés (láz gyanúja esetén)
Pulzoximéter, pH, Kálium, Natrium meghatározás (ha van rá lehetőségünk)

Differenciál diagnosztika
lásd 1. táblázat

Terápia

– Alapstabilizálással kezdeni, az ABC szabályait követni kell.
– Vénabiztosítás
– Iv. glükóz: ismeretlen eredetű görcs esetén, különösen ha a helyszínen nincs lehetőség cércukormérésre vagy a helyszíni cércukormeghatározás 4 mmol/l alatti értéket mutat
– O_2 adása

Convulzív syncope esetén,

– amennyiben kardiológiai sürgősség áll fenn, akár major ritmuszavar, akár miokardiális infaktus vagy pulmonális embolia, úgy annak megfelelő kezelés
– amennyiben sokkban van a beteg, úgy annak adekvát kezelése az etiológia függvényében (volumenpótlás)
– *Status epilepticus és halmozott rohamok kezelése:* Különösen veszélyes a grand mal status epilepticus és a kiterjedt klonizációval járó status epilepticus. Ez adekvát kezelés nélkül potenciálisan életveszélyes állapot, mivel súlyos aspirációhoz, aspirációhoz kapcsolt infekcióhoz, kardiopulmonális elégtelenséghez vezethet. Míg ismert epilepsziás beteg egyszeri rohama esetén (amennyiben a beteg nem sérül meg) semmilyen kórházi kezelés vagy akut medikáció nem szükséges, addig status epilepticus már a helyszínen kezelendő állapot, melyet követően a beteget sürgősséggel intenzív, neurointenzív osztályra kell szállítani. Ha a grand mal roham ismétlődik, akkor status epilepticusként kell a beteget kezelni (a status epilepticus „hivatalos" definíciói a sürgősségi medicinában használhatatlanok). A status epilepticus minél hamarabb történő kezelése azért fontos, mert minél korábban kezdjük el, annál gyorsabban tudjuk leállítani. Ugyanis a „roham rohamot szül": ha két roham egymást követi, akkor szinte biztosak lehetünk abba, hogy jön a következő. Ha ezt a láncolatot megszakítjuk, akkor megakadályozzuk a refrakter status epilepticus kialakulását. Status epilepticusban a szabad, átjárható légutak biztosítása után a gyógyszeres kezelést minden esetben intravénás benzodiazepinnel kell kezdeni (diazepam 20 mg, gyermekeknél 0,3 mg/tskg, vagy 1-2 mg clonazepam iv., de midazolamot is használhatunk), melyet többször lehet ismételni. Ismeretlen eredetű roham esetén glükóz, B1 és B6 vitamin adása szükséges iv. benzodiazepint csak nagyon lassan szabad iv. adni, mivel légzésdepressziót okozhat, mindenképpen tanácsos felkészülni a ballonos lélegeztetésre. Az intramuszkulárisan adott benzodiazepin status epilepticus kezelésére hatástalan, de amennyiben véna nem áll rendelkezésre, akkor 20–30 mg, illetve 0,5–0,7 mg/kg *rektális diazepam oldat is jó terápiás effektust biztosít* (ilyenkor a légzésdepresszió veszélye is alacsony). Ha a roham a szemünk láttára zajlik, akkor a legfontosabb teendő a fejsérülés elkerülése (pld. kezünket vagy egy párnát a beteg feje alá rakunk), az aspiráció megakadályozása és postiktálisan a szabad, átjárható légutak biztosítása, és amennyiben gerincsérülés nem merül fel (ez extrém ritka lezajlott convulziónál!), akkor stabil oldalfekvésben kell a beteget tartani. Ha az első benzodiazepin bólusra a rohamok nem állnak le, akkor a benzodiazepin ismétlésével párhuzamosan iv.

fenitoin, valproát, vagy levetiracetam jön szóba, ezek hatása azonban jóval később (15-60 perc), jelentkezik, mint a benzodiapzepineké.A status epilepticus mortalitása 20-30%, de megfelőlen kezelt status epilepticus ha nem szövődik súlyos alapbetegéggel ritkán vezet exitushoz. Sürgősségi medicinában rendszerint elegendő a status epielpticus iv. benzodiazepinnel történő oldása és a beteg minél gyorsabb szállítása intenzív/neurointenzív osztályra.

Terhességi eclampsia esetén: 2 mg magnézium iv. adása
Kábítószer-túladagolás gyanúja (tűszúrás, szűk pupillák) esetén: naloxon iv.

Pszichogén rohamok esetén: A pszichogén rohamot sokszor csak epileptológiában jártas neurológus tudja elkülöníteni az epilepsziás rohamtól ezért ha nem vagyunk biztosak a diagnózisban, a kórházba szállításig kezeljük úgy mint az epilepsziás rohamot! A beteg szedálása történhet kismennyiségű benzodiazepinnel (5 mg diazepam iv.). Mivel a helyszínen sokszor nem dönthető el, hogy pszichogén vagy organikus rohamokkal állunk szemben, epilepsziás rohamok gyanúja esetén status epilepticusként kell a beteget kezelni és ennek megfelelően szállítani.
Lázgörcsnél: Gyógyszeres lázcsillapítás. Fizikális lázcsillapítás csak abban az esetben javallt, ha az nem késlelteti a szállítást.

A beteg további sorsát érintő / fontos döntések
Kórházba kell szállítani:
jelek, tünetek, állapotváltozások, amikor nem ajánlott helyszínen hagyni a beteget

- fejtrauma nem zárható ki
- alacsony vérnyomás
- a beteg élete első epilepsziás rohama
- lázas állapot
- a beteg egyedül él/nincs lehetőség felügyeletre az elkövetkező órákban

amikor tilos helyszínen hagyni

- ha a beteg nem tisztult fel
- ismétlődő rohamok esetén,
- gyermek élete első lázas konvulziója
- 1 éves kor alatti gyermek
- kardiális sürgősség gyanúja
- fenyegető sokk gyanúja
- instabil vitális paraméterek
- koponyasérülés gyanúja
- intoxikáció gyanúja
- aspiráció gyanúja
- megvonásos szindróma gyanúja (alkohol-, gyógyszer, drog)
- akut neurológiai kórkép (stroke, subarachnoidális vérzés, meningitis, encephalitis) gyanúja

megbeszélés, kórházzal történő előzetes egyeztetés, kórház tájékoztatása szükséges:

- status epilepticus,
- intrakraniális térfoglalással járó koponyasérülés alapos gyanúja
- kardiális sürgősség
- fenyegető sokk gyanúja
- instabil vitális paraméterek
- életveszélyes intoxikáció gyanúja
- subarchnoidális vérzés
- 3 órán belül lezajlott stroke (thrombolízis lehetősége!)

Helyszínen hagyható, abban az esetben, ha
(1) ismert epilepsziás beteg egyszeri rohamáról van szó, a beteg feltisztult, és a „szokásos" rohamfrekvencia nem változott jelentősen, biztosak vagyunk benne, hogy nem érte sérülés (a fizikális vizsgálat és a szemtanú beszámolója alapján: pl. ha a beteget ágyában érte a roham és nincs külsérelmi nyom) és a beteg felügyelete hozzátartozók által megoldott

(2) ismert epilepsziás beteg nem-grand mal jellegű (pld. komplex parciális) rosszulléte
(3) a roham egyértelműen pszichogén eredetű, de a pszichogén rohamot sokszor csak epileptológiában jártas neurológus tudja csak elkülöníteni az epilepsziás rohamtól ezért ha nem vagyunk biztosak a diagnózisban, a kórházba szállításig kezeljük úgy mint epilepsziás rohamot!
(4) ismert lázgörcsre hajlamos gyermek egyszeri, rövid ideig tartó (max 2 perc) rohama esetén, aki feltisztult és a rendszeres szülői felügyelet biztosított, továbbá a szülő nem kívánja kifejezetten a gyermek kórházba szállítását (ajánlatos a szülőnek minden esetben felajánlani a szállítást)
Tanácsok epilepsziás roham esetén: keresse fel gondozó orvosát. Hívjuk fel a hozzátartozó figyelmét, hogy ismételt roham esetén a beteg kórházba szállítandó és a roham alatt fejsérüléstől védeni kell, szájában tilos a roham alatt tárgyakat rakni!
Az alábbi panaszok jelentkezése esetén teendők: fokozódó fejfájás és/vagy tudatzavar (intracraniális sérülés gyanúja), láz (meningitis, aspiráció gyanúja), roham ismétlődése esetén a beteg forduljon ismételt orvosi segítségéért.

Szállítás
Felkészítés a szállításra

- Indulás előtt ellenőrizni: GCS (ha a beteg nem tisztul fel), pupillák, RR, légzés, EKG
- újravizsgálandó paraméterek: GCS (ha a beteg nem tisztul fel), RR, légzés, pulzus, pupillák

Szállítás alatti teendők
sürgős szállítást igényel, megkülönböztető jelzés használatával, („utasítás a gépkocsivezetőnek”):

- status epilepticus,
- intrakraniális térfoglalással járó koponyasérülés
- kardiális sürgősség
- fenyegető sokk
- instabil vitális paraméterek
- életveszélyes intoxació
- instabil vitális paraméterek
- subarchnoidális vérzés
- meningitis, encephalitis
- 3 órán belül lezajlott stroke (thrombolízis lehetősége!) *gyanúja esetén*
- szükséges monitorozás: GCS (ha a beteg nem tisztul fel), RR, légzés, pupillák, pulzus, oxigénszaturáció, EKG (status epilepticus esetén vagy ha kardiogén eredet merül fel, fel kell készülni a defibrillásra!)

Várható szövődmények: amennyiben a roham sérüléssel jár, akkor intrakraniális trauma előfordulhat. Az epilepsziás roham alatt lehet aspiráció. Status epilepticus során aspiráció, kardiopulmonális elégtelenség alakulhat ki.
Átadás

- potenciális veszélyek ismertetése (pld. kardiogén eredet nem zárható ki, alacsony vérnyomásérték, fejtrauma, intoxicatio lehetősége)
- alkalmazott terápia (beadott benzodiazepinek mennyisége, stb.)
- heteronamanézis ismertetése (amennyiben a heteronamanézis nem ismételhető meg például a roham az utcán történt és a szemtanúk nem elérhetőek)
- anamnézis ismertetése (ha a beteg ismételt roham miatt nem kérdezhető ki)

Megjegyzés:

- Minden agyi hipoxia, globális agyi véráramláscsökkenés járhat görcsös rosszulléttel! Ezek sokszor akut beavatkozást igénylő, közvetlen életveszéllyel járó kórképek! Tehát a görcsroham nem jelent epilepsziás rohamot, hanem állhat mögötte hypoglikémia, major ritmuszavar, szívinfaktus, pulmonális embólia, hypovolémiás sokk, hyponatrémia, hypokalémia.
- Két egymást követő grand mal rohamot kezeljük status epilepticusként!

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Az elsődleges fejfájások klasszifikációjáról, a migrén epidemiológiájról, a fejfájásban szenvedő betegek kivizsgálási stratégiájáról és az elsődleges fejfájások kezeléséről (és a fejfájás centrumok kritériumairól)

Készítette: a Neurológiai Szakmai Kollégium

AZ ELSŐDLEGES FEJFÁJÁSOK KLASSZIFIKÁCIÓJA
Az International Headache Society (IHS) irányelvei alapján, rövid magyarázatokkal

1. Migrén

1.1. Migrén aura nélkül

1.2. Migrén aurával
1.2.1. Típusos aura migrénes fejfájással
1.2.2. Típusos aura nem migrénes fejfájással
1.2.3. Típusos aura fejfájás nélkül
1.2.4. Familiáris hemiplégiás migrén
1.2.5. Sporadikus hemiplégiás migrén
1.2.6. Basilaris típusú migrén

1.3. Gyermekkori periódikus szindrómák, melyek rendszerint előjelei a migrénnek
1.3.1. Ciklikus hányás
1.3.2. Abdominális migrén
1.3.3. Gyermekkori benignus paroxismalis vertigo

1.4. Retinális migrén

1.5. A migrén komplikációi
1.5.1. Krónikus migrén
1.5.2. Status migrainosus
1.5.3. Perzisztáló aura, agyi infarktus nélkül
1.5.4. Migrénes infarktus
1.5.5. Migrén kiváltotta epilepsziás roham

1.6. Lehetséges migrén
1.6.1. Lehetséges migrén aura nélkül
1.6.2. Lehetséges migrén aurával
1.6.3. Lehetséges krónikus migrén

2. Tenziós típusú fejfájás

2.1. Ritkán jelentkező epizódikus tenziós típusú fejfájás
2.1.1. Ritkán jelentkező epizódikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülésével
2.1.2. Ritkán jelentkező epizódikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülése nélkül

2.2. Gyakori epizódikus tenziós típusú fejfájás
2.2.1. Gyakori epizódikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülésével
2.2.2. Gyakori epizódikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülése nélkül

2.3. Krónikus tenziós típusú fejfájás
2.3.1. Krónikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülésével
2.3.2. Krónikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülése nélkül

2.4. Lehetséges tenziós típusú fejfájás
2.4.1. Lehetséges ritkán jelentkező epizódikus tenziós típusú fejfájás
2.4.2. Lehetséges gyakori epizódikus tenziós típusú fejfájás
2.4.3. Lehetséges krónikus tenziós típusú fejfájás

3. Cluster fejfájás és más trigemino-autonom fejfájások

3.1. Cluster fejfájás
3.1.1. Epizódikus cluster fejfájás
3.1.2. Krónikus cluster fejfájás

3.2. Paroxismalis hemicrania
3.2.1. Epizódikus paroxismalis hemicrania
3.2.2. Krónikus paroxismalis hemicrania

3.3. Rövid ideig tartó, féloldali, neuralgiform fejfájás-rohamok conjunctivalis belövelltséggel és könnyezéssel (SUNCT)

3.4. Lehetséges trigemino-autonom fejfájás
3.4.1. Lehetséges cluster fejfájás
3.4.2. Lehetséges paroxismalis hemicrania
3.4.3. Lehetséges SUNCT

4. Egyéb elsődleges fejfájások

4.1. Elsődleges szúró fejfájás

4.2. Elsődleges köhögési fejfájás

4.3. Elsődleges fizikai terhelésre jelentkező fejfájás

4.4. Elsődleges fejfájás, amely szexuális aktivitáshoz kapcsolódik
4.4.1. Orgazmus előtti fejfájás
4.4.2. Orgazmus alatti fejfájás

4.5. Alvás során jelentkező fejfájás

4.6. Elsődleges villámcsapás-szerű fejfájás

4.7. Hemicrania continua

4.8. Újkeletű mindennapos fejfájás

1. Migrén

1.1. Migrén aura nélkül
Visszatérő fejfájás-rohamok, melyek 4-72 órán át tartanak. A fejfájás jellegzetesen féloldali, lüktető jellegű, közepes vagy súlyos erősségű, a szokásos fizikai aktivitás súlyosbítja, gyakran hányinger, hányás, phono- és photophobia társul hozzá.

1.2. Migrén aurával
Visszatérő, rohamokban jelentkező, reverzibilis neurológiai góctünetek, melyek fokozatosan fejlődnek ki 5-20 perc alatt és kevesebb, mint 60 percig állnak fenn. Ezen tüneteket típusos migrénes fejfájás követi.
1.2.1. Típusos aura migrénes fejfájással
Típusos aura tünetek, melyeket migrénes fejfájás követ.
1.2.2. Típusos aura nem migrénes fejfájással
Típusos aura tünetek, melyeket nem típusos migrénes fejfájás követ.
1.2.3. Típusos aura fejfájás nélkül
Típusos aura tünetek, melyeket nem követ fejfájás.
1.2.4. Familiáris hemiplégiás migrén
Aurával járó migrén, melynek aura szakaszában féloldali gyengeség észlelhető. Ezen tünetek az első és másodfokú rokonokban is fellelhetőek.
1.2.5. Sporadikus hemiplégiás migrén
Aurával járó migrén, melynek aura szakaszában féloldali gyengeség észlelhető. Ezen tünetek nem jelennek meg az első és másodfokú rokonokban.
1.2.6. Basilaris típusú migrén
A migrén aura tünetei egyértelműen az agytörzsből és/vagy mindkét nagyagyi hemisphaeriumból erednek, de gyengeség nincs.

1.3. Gyermekkori periódikus szindrómák, melyek rendszerint előjelei a migrénnek
1.3.1. Ciklikus hányás
Visszatérő rohamok, melyek rendszerint arra az egyénre jellemzőek, hányás és intenzív hányinger jellemzi. A rohamokat sápadtság és levertség kíséri. A fenti klinikai tünetek rohamok között nem jelentkeznek.
1.3.2. Abdominális migrén
Rohamok során középvonali hasi fájdalmak alakulnak ki, melyek 1-72 órán át tartanak. A közepes vagy súlyos erősségű fájdalmat vasomotoros jelek, hányinger és hányás kíséri.
1.3.3. Gyermekkori benignus paroxismalis vertigo
Rövid ideig tartó forgó szédüléssel járó rosszullétek, melyek bevezető jelek nélkül kezdődnek és spontán oldódnak az egyébként egészséges gyermekekben.

1.4. Retinális migrén
Visszatérő féloldali látászavar, ami scintillatio, scotoma vagy vakság formájában jelentkezik, és migrénes fejfájáshoz társul.

1.5. A migrén komplikációi
1.5.1. Krónikus migrén
Legalább 3 hónapon át havonta 15 vagy több napon jelentkező migrén-rohamok, gyógyszerabusus nélkül.
1.5.2. Status migrainosus
Súlyos migrénrohamok, melyek több, mint 72 órán át fennállnak.
1.5.3. Perzisztáló aura, agyi infarktus nélkül
Az aura tünetek több, mint 1 héten át fennállnak, agyi infarktus radiológiai jele nélkül.

1.5.4. Migrénes infarktus
Egy vagy több migrénes aura tünet, melyhez képalkotó eljárásokkal a tüneteknek megfelelő lokalizációban ischaemias agyi laesio mutatható ki.
1.5.5. Migrén kiváltotta epilepsziás roham
Epilepsziás roham, melyet migrén aura vált ki.

1.6. Lehetséges migrén
A migrénes rohamok jellemzői közül hiányzik egy-egy tünet ahhoz, hogy megfeleljen a migrén kritériumrendszerének.
1.6.1. Lehetséges migrén aura nélkül
A migrénes rohamokból hiányzik egy-egy tünet ahhoz, hogy teljesítse az aura nélküli migrén kritériumait.
1.6.2. Lehetséges migrén aurával
A migrénes rohamokból hiányzik egy-egy tünet ahhoz, hogy megfeleljen a migrén aurával kritériumainak.
1.6.3. Lehetséges krónikus migrén
A krónikus migrén összes kritériumát nem teljesítő fejfájások.

2. Tenziós típusú fejfájás

2.1. Ritkán jelentkező epizódikus tenziós típusú fejfájás
Ritka fejfájás epizódusok, melyek percektől napokig tartanak. A fájdalom típusosan kétoldali, nyomó vagy szorító jellegű és enyhe vagy közepes erősségű, a rutin fizikai aktivitás nem rontja.
Hányinger nem kíséri, de photophobia vagy phonophobia előfordulhat.
2.1.1. Ritkán jelentkező epizódikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülésével
2.1.2. Ritkán jelentkező epizódikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülése nélkül

2.2. Gyakori epizódikus tenziós típusú fejfájás
Gyakori fejfájás epizódusok, melyek percektől napokig tartanak, jellemzőik a 2.1. pontban megadottal megegyeznek.
2.2.1. Gyakori epizódikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülésével
2.2.2. Gyakori epizódikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülése nélkül

2.3. Krónikus tenziós típusú fejfájás
Az epizódikus formából kifejlődő, napi vagy nagyon gyakori fejfájás epizódusokból álló fájdalom, mely percektől napokig tart, jellemzői megegyeznek 2.1. pontban megadottakkal.
2.3.1. Krónikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülésével
2.3.2. Krónikus tenziós típusú fejfájás a pericranialis izmok feszülése nélkül

2.4. Lehetséges tenziós típusú fejfájás
A beteg által panaszolt fejfájás megfelelhet akár a lehetséges tenziós típusú fejfájás, akár a lehetséges migrén kritériumainak. Ezekben az esetekben minél több klinikai adat szükséges annak eldöntésére, hogy melyik típusú fejfájás a valószínűbb.
2.4.1. Lehetséges ritkán jelentkező epizódikus tenziós típusú fejfájás
2.4.2. Lehetséges gyakori epizódikus tenziós típusú fejfájás
2.4.3. Lehetséges krónikus tenziós típusú fejfájás
Havi 15 vagy annál több napon át tartó fejfájás átlagosan 3 hónapon keresztül.

3. Cluster fejfájás és más trigemino-autonom fejfájások

3.1. Cluster fejfájás
Súlyos, kizárólagosan féloldali, orbitális, supraorbitális, temporális területi fájdalom, mely 15-180 percig tart és minimum másnaponta vagy maximum naponta 8 alkalommal jelentkezik. A rohamokhoz társulhatnak a következő, a fejfájással megegyező

oldali tünetek: belövellt conjunctiva, könnyezés, orrdugulás, orrfolyás, homlok vagy arcizzadás, myosis, ptosis, szemhéj oedema. A legtöbb beteg nyugtalan vagy agitált a rohamok alatt.

3.1.1. Epizódikus cluster fejfájás

A cluster fejfájás rohamok 7 naptól 1 évig terjedő periódusokban jelentkeznek, melyeket 1 hónapos vagy annál hosszabb fájdalommentes időszakok választanak el egymástól.

3.1.2. Krónikus cluster fejfájás: A cluster fejfájás rohamok több, mint 1 éven át fennállnak, remisszió nélkül vagy 1 hónapnál rövidebb remissziókkal.

3.2. Paroxismalis hemicrania

A cluster fejfájáshoz hasonló tünetekkel járó rohamok, de rövidebbek, gyakoribbak, inkább nőkben fordulnak elő, és indomethacinra minden esetben jól reagálnak.

3.2.1. Epizódikus paroxismalis hemicrania

A fejfájás rohamok 7 naptól 1 évig tartanak, melyeket 1 hónapos vagy annál hosszabb fájdalommentes időszakok választanak el egymástól.

3.2.2. Krónikus paroxismalis hemicrania

A fejfájás rohamok több, mint 1 éven át fennállnak, remisszió nélkül vagy rövidebb, mint 1 hónapos remissziókkal.

3.3. Rövid ideig tartó, féloldali, neuralgiform fejfájás-rohamok conjunctivalis belövelltséggel és könnyezéssel (SUNCT)

A diagnózis felállításához legalább 20 roham szükséges, melyekre jellemző, hogy 5-240 másodpercig tartanak, és a fájdalom azonos oldali conjunctivalis belövelltséggel és könnyezéssel jár együtt. A rohamok naponta 3-200 alkalommal fordulnak elő.

3.4. Lehetséges trigemino-autonom fejfájás

Nem mindenben felel meg a trigemino-autonom fejfájásoknak.

3.4.1. Lehetséges cluster fejfájás

Nem teljesíti a cluster fejfájás minden feltételét.

3.4.2. Lehetséges paroxismalis hemicrania

Nem teljesíti a paroxismalis hemicrania minden feltételét.

3.4.3. Lehetséges SUNCT

Nem teljesíti a SUNCT syndroma minden feltételét.

4. Egyéb elsődleges fejfájások

4.1. Elsődleges szúró fejfájás

Átmeneti és jól lokalizált szúró fejfájások, amelyek spontán jelentkeznek, a fájdalom helyéhez kapcsolódó struktúrák vagy agyidegek organikus eltérése nélkül.

4.2. Elsődleges köhögési fejfájás

Köhögés vagy erőlködés által kiváltott fejfájás, intracranialis betegség nélkül.

4.3. Elsődleges fizikai terhelésre jelentkező fejfájás

Bármilyen fizikai terhelés által kiváltott fejfájás, beleértve pl. a súlyemelők fejfájását is.

4.4. Elsődleges fejfájás, amely szexuális aktivitáshoz kapcsolódik

Szexuális aktivitás által kiváltott fejfájás, mely általában kétoldali tompa fájdalommal kezdődik, és a szexuális izgalommal együtt fokozódik, majd az orgazmus során hirtelen erőssé válik. Intracranialis betegség nem áll a háttérben.

4.4.1. Orgazmus előtti fejfájás

Tompa nyaki fájdalom és fejfájás, melyhez a nyaki és/vagy a rágóizomzat feszülése társul.

A szexuális aktivitás alatt kezdődik, majd a szexuális izgalommal együtt fokozódik.

4.4.2. Orgazmus alatti fejfájás
Hirtelen jelentkező súlyos, robbanásszerű fejfájás, mely az orgazmus alatt alakul ki.

4.5. Alvás során jelentkező fejfájás
Tompa fejfájás rohamok, melyek mindig felébresztik álmából a beteget.

4.6. Elsődleges villámcsapás-szerű fejfájás
Hirtelen kezdetű, nagyon erős fejfájás, mely utánozza agyi aneurysma rupturájának fájdalmát.

4.7. Hemicrania continua
Szigorúan féloldali, folyamatos fejfájás, mely jól reagál indomethacinra.

4.8. Új mindennapos fejfájás
Nem csillapodó, mindennapos fejfájás, mely nagyon hamar kialakul a kezdeti rohamhoz képest (3 napnál nem később). A fájdalom típusosan kétoldali, nyomó vagy szorító jellegű, enyhe vagy közepes erősségű. Photophobia, phonophobia vagy enyhe hányinger kísérheti.

A MIGRÉN EPIDEMIOLÓGIÁJA

A migrén gyakoriságának felmérése, különösen mióta a migrénes roham oldására hatásos gyógyszerekkel rendelkezünk, epidemiológiai, de gazdasági szempontból is jelentőssé vált. A gyakoriság megállapítása után rendelkezünk azokkal az adatokkal, melyek meghatározzák a szükséges szakemberek, fejfájással foglalkozó speciális szakrendelések számát. Fontos ugyanakkor megjegyezni, hogy nem a migrén a leggyakoribb fejfájás, hiszen a tenziós típusú fejfájás gyakorisága 78%-ra tehető, ezen belül 3%-ra a krónikus forma.
A nemzetközi vizsgálatok szerint a migrén prevalenciája 12%, ebben a nők 18%-kal, a férfiak 6%-kal vesznek részt. Magyarországon 1993-ban Guseo és Giczi egy falu és egy város 1505 lakosán végeztek vizsgálatot: a faluban 12%, a városban 9,6% gyakoriságot találtak. Újabb felmérések szerint hazánkban az aura nélküli migrén 1 éves prevalencia szintje 7,6% (férfi:nő arány 1:3), míg az aurával járó migrén esetében 2% volt (férfi:nő arány 1:2). Eredményeik egyeznek a nemzetközi felmérésekkel, így a migrén egyéb mutatóinak számításánál a nemzetközi adatokat használhatjuk.
Magyarországon 1-1,2 millió migrénben szenvedő beteggel kell számolnunk. A rohamgyakoriságot is figyelembe véve évi 21 millió roham valószínűsíthető, így ideális esetben ennyi roham oldására kellene felkészülni. Azt is tudjuk, hogy a páciensek legalább 50%-a betegségével az orvost nem keresi fel. Ennek feltételezett okai: tudja, hogy betegsége nem életet veszélyeztető, saját maga gyógyszereli magát, az orvostól kapott gyógyszerek nem segítettek panaszai enyhítésében. Az utóbbi években több egyértelműen hatásos rohamoldó farmakonnal rendelkezünk, javult a prevencióra adott gyógyszerek hatása is, így már ma is tapasztalható a rendelőben megjelenő paciensek számának emelkedése. A vizsgálatok magukban foglalják a rohamok súlyosságának megállapítását. Ez azt mutatja, hogy a migrénben szenvedő betegek 70%-a kezelésre szorul. Gazdasági szempontból is nagy veszteség, amit a migrén okoz. Az Egyesült Államokban a migrén miatti munkából való kiesés 36 millió munkanap évente, a csökkent hatékonysággal ledolgozott
napok száma 70 millió nap/év. Ezen adatokat Magyarországra vetítve 1,4 millió a migrén miatti mun- kanap kiesés, 2,8 millió a csökkent hatékonysággal ledolgozott munkanap. 2005-ös adatok szerint az Európai Unióban a neurológiai betegségek közül a migrén jár a legnagyobb, évi 27 milliárd eurós költséggel. A költségek döntő része, kb. 25.5 milliárd euró indirekt költség (munkából való kiesés ill. csökkent hatékonyságú munka). Jelentős, számszerűen nem kifejezhető, az a veszteség, ami a betegeket lelkileg éri: szorongás, félelem a rohamtól a munka- helyen, szabadidőben. A migrén kiterjedt somaticus és psychés hatásaival magyarázható, hogy felmérések szerint az életminőséget több súlyos kórképpel összevethető mértékben rontja.

Irodalom:

1. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen H-U, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. Eur J Neurol 2005;12(S1):1-27.
2. Bánk, J., Márta, M.: *Hungarian migraine epidemiology.* Headache 40: 164-169, 2000.
3. Guseo A., Giczi J.: *Epidemiology of migraine in urban and rural communities in central Transdanubia, Hungary.* In: Headache Classification and Epidemiology. (Ed.: J. Olesen) Raven, pp. 263-267,1994.
4. Jensen R.: *Diagnosis, epidemiology, and impact of tension-type headache.* Curr Pain Headache Rep. 2003 (6): 455-9.
5. Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Goadsby, P.: *Headache in Clinical practice.* Isis Medical Media, Oxford, 1998.
6. Solomon G. D., Price K. L.: *Burden of Migraine.* Pharmaco Economics, 1997, 1, 1-10.
7. Stang P. E., Osterhaus J. T.: *Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey.* Headache, 1993, 33, 29-35.
8. Stewart W. F., Shechter A., Rasmussen B. K.: *Migraine prevalence.* Neurology, 1994, 44, 817-823.

A FEJFÁJÁSBAN SZENVEDŐ BETEGEK KIVIZSGÁLÁSI STRATÉGIÁJA

Részletes kórelőzmény: A panaszok kezdete (életkor), gyakoriságának későbbi alakulása, fejfájásmentes időszakok. A fejfájás (ill. fejfájásroham) kezdete, fájdalom localisatioja, időtartama, gyakorisága, időbeni előfordulása (napszak, évszak), a fájdalom súlyossága, jellege, kísérőtünetek. A rohamot kiváltó, súlyosbító és enyhítő tényezők, az eddig alkalmazott gyógyszerek (hatékonyság, vagy hatástalanság). Ha többféle fejfájása van azok, vagy/és korábbi fejfájások jellemzői. Familiaris anamnesis, a fejfájás hatásai (headache impact), szociális anamnézis. Egyéb kórelőzmény, különös tekintettel a vascularis rizikófaktorokra, a fejfájás kezelése során várhatóan alkalmazandó gyógyszerek lehetséges kontraindikációira.

Fizikális vizsgálat (belgyógyászati, neurológiai)

Sürgősségre utaló adatok az anamnézis ill. fizikális vizsgálat alapján.

- *A fejfájás kezdete 50 év felett (arteritis temporalis, tumor lehetősége)*
- *Hirtelen fellépő fejfájás (subarachnoidealis vérzés, hypophysis tumor apoplexia, bevérzett arteriovenosus malformatio, tumor lehetősége)*
- *Fokozatosan erősödő (progresszív) fejfájás (tumor, subdurális haematoma, analgetikum abusus lehetősége)*
- *Újonnan fellépő fejfájás daganatos vagy HIV fertőzött betegben (meningitis: chronicus, vagy carcinomatosus, agyi abscessus – beleértve a toxoplasmosis-, metastasis valószínűségét)*
- *Szisztémás betegség mellett jelentkező fejfájás (láz, tarkókötöttség, meningitis, encephalitis, Lyme betegség, szisztémás infectio, collagen, vascularis betegség lehetősége)*
- *Focalis neurológiai panaszok, tünetek (kivéve a tipikus aura): tumor, arteriovenosus malformatio, stroke, collagen betegségek (beleértve az antiphospholipid szindróma)*
- *A rutin neurológiai vizsgálat során talált pangásos papilla: tumor, pseudotumor, meningitis*

Fentiek esetén vérből laboratóriumi vizsgálatok (pl. sedimentatio, gyógyszer vérszint vizsgálat, autoimmun betegségre utaló tesztek), liquor vizsgálat, képalkotó vizsgálatok szükségesek a diagnózis tisztázásához.

EEG vizsgálat indikációja fejfájásban

Az EEG önmagában nem alkalmas a fejfájás diagnózisára, illetve az alcsoportok differenciálására (Sandrini et al, 2004).

Fejfájós panaszok mellett gyakoriak az aspecifikus EEG eltérések: gyakoribb fejfájás esetén akár a betegek 30-50 %-ában is megjelenhetnek fokális, diffúz lassúhullámok, vagy meredek összetevők. Ezek értelmezése, a klinikai és anamnesztikus adatokba illesztése a vizsgálatot elrendelő neurológus feladata. A gyakori aspecifikus eltérésekre való tekintettel a fejfájós betegek rutinszerű EEG vizsgálatától diagnosztikus segítség nem várható. EEG elvégzése az alábbi esetekben indokolt:

- *Vigilitás zavarban (epilepsia, gyulladás, önálló fejfájások különleges eseteiben – pl. basilaris migrén, acut zavart állapot)*
- *Átmeneti neurológiai gócjelek esetén, anélkül, hogy az fejfájás következménye lenne – encephalopathia gyanúja esetén*

- *Perzisztáló neurológiai gócjelek*
- *Mellékhatásként epilepsziát kiváltható gyógyszerbeállítás, műtét, vagy egyéb therápiás beavatkozás előtt: ún. „alap" EEG*

Képalkotó vizsgálat indikációja fejfájásban

- *A beteg életében első, vagy legrosszabb fejfájás, ha az gyors kialakulású (pl. „thunderclap" fejfájás)*
- *Megváltozott jellegű fejfájás roham (frekvencia, súlyosság, klinikai jellemzők)*
- *Gócjel a neurológiai vizsgálat során*
- *Progresszív, vagy újkeletű állandósult fejfájás*
- *Neurológiai panaszok, melyek nem felelnek meg az aurával járó migrén kritériumainak*
- *Perzisztáló neurológiai deficit*
- *Fokális cerebralis laesio definitív EEG jelei*
- *Hemicrania, mely mindig ugyanazon oldali és ellenoldali neurológiai tünetekkel társul, amennyiben a kezelés nem vezet javuláshoz*

Képalkotó vizsgálatok indikációja önálló fejfájás betegségekben

- *Migrén:*
  1.2.3. Típusos aura fejfájás nélkül
  1.2.4. Familiaris hemiplegiás migrén
  1.2.5. Sporadikus hemiplegiás migrén
  1.5. A migrén komplikációi
  1.6. Lehetséges migrén
- *Tenziós típusú fejfájás:*
  2.3. Krónikus tenziós típusú fejfájás
  2.4. Lehetséges tenziós típusú fejfájás
- *Cluster fejfájás és más trigemino-autonom fejfájások:*
  3.1.2. Krónikus cluster fejfájás
  3.3. SUNCT
  3.4. Lehetséges trigemino-autonom fejfájás
- *Egyéb elsődleges fejfájások:*
  4.2. Elsődleges köhögési fejfájás
  4.3. Elsődleges fizikai terhelésre jelentkező fejfájás
  4.4. Elsődleges fejfájás, amely szexuális aktivitáshoz kapcsolódik
- *A beteg és az orvos jó együttműködése ellenére terápia resistens elsődleges fejfájás*
  Az EFNS 2004-es irányelvei alapján koponya MRI vizsgálat szükséges (Sandrini et al, 2004). Akut esetben (pl. subarachnoidalis vérzés gyanúja) a natív CT elfogadható, ha azt – szükség esetén – a későbbiekben további vizsgálatokkal egészítik ki.

Perzisztáló panaszok esetében a már egyszer elvégzett negatív eredményű képalkotó vizsgálat megismételésének vagy kiterjesztésének (pl. negatív koponya CT után koponya MRI, vagy negatív koponya MRI után nyaki gerinc MRI vizsgálat) szükségességét a klinikai kép (anamnézis, belszervi és neurológiai vizsgálat, eddigi vizsgálati leletek) alapján kell mérlegelni.
Tekintettel arra, hogy a fejfájás miatt kért képalkotó vizsgálatok során talált eltérések tekintélyes része accidentalis, a fejfájással oki kapcsolatban nem lévő eltérés, a lelet értelmezése és a szükséges teendők megítélése a vizsgálatot kérő neurológus feladata.

Irodalom:

1. Sandrini G, Friberg L, Jänig W, Jensen R, Russell D, Sanchez del Rìo M, Sand T, Schoenen J, Buchem M, van Dijk JG. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. Eur J Neurol. 2004 Apr; 11(4):217-24.
2. Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Goadsby, P.: *Headache in Clinical practice.* Isis Medical Media, Oxford, 1998.

AZ ELSŐDLEGES FEJFÁJÁSOK KEZELÉSÉNEK PROTOKOLLJA

A migrén kezelésének protokollja

A kezelés formái:
1. Nem gyógyszeres kezelés
2. Gyógyszeres kezelés:
2.1. rohamkezelés
2.2. megelőző kezelés

1. Nem gyógyszeres kezelés

1.1 A provokáló tényezők kiiktatása
A migrén nem gyógyszeres kezelésének elve az egyénre jellemző provokáló tényezők lehetőség szerinti kiiktatása. Az erre való törekvés általánosan elfogadott, különösen olyan helyzetekben, amikor a gyógyszeres kezelés lehetőségei jelentősen korlátozottak (pl. egyéb súlyos betegség, terhesség).

1. Nem szokványos kezelési módok

A témában megjelent utolsó, 2001-es Cochrane összefoglalás (Melchart et al, 2001) szerint az akupunktúrás kezelés a placebónál hatékonyabbnak tűnt, de egyértelmű klinikai ajánlások megfogalmazásához kevés adat állt rendelkezése. 2006-ban nagy beteganyagon végzett prospektív, randomizált és kontrollált vizsgálat adatai szerint az akupunktúra a béta-blokkolókhoz illetve a flunarizinhez hasonló mértékben csökkenti a migrénes napok számát (Diener et al, 2006). A korábbi vizsgálatokkal szemben nem volt különbség a valódi ill. (kontrollként alkalmazott) ál-akupunktúrás kezeléseket kapó csoportok eredményei között. A szakmai konszenzus szerint az akupunktúra reális alternatíva olyan migrénesek intervallum-kezelésében, akik valamely okból gyógyszeres profilaxist nem alkalmazhatnak (Diener et al, 2008).
A relaxáció és biofeedback hatékonyságáról kellő számú és minőségű bizonyíték áll rendelkezésre (Dodick és Silberstein, 2007). A többi kezelési mód (hypnosis/autohypnosis, homeopathia) hatékonyságát a rendelkezésre álló vizsgálatok – melyek jó része nyílt vizsgálat, kevés randomizált vizsgálat történt – nem igazolják egyértelműen. Egyéni megfontolás alapján alkalmazásuk lehetséges. A természetes anyagoknál is számolni kell a lehetséges mellékhatásokkal. (Melchart et al. 1999, Ernst 1999)

2. Gyógyszeres kezelés

2.1. Rohamkezelés
A rohamkezelés célja, hogy a rohamokat minél hamarabb oldjuk, a hatékonyság mellett további gyakorlati követelmény a biztonságos és egyszerű alkalmazás, a gyors és tartós hatás, a lehetőleg kevés és csak átmeneti mellékhatás.

2.1.1. Nem specifikus gyógyszerek
Analgetikumok:
- aszpirin
- paracetamol
- nem szteroid gyulladáscsökkentők (nem ASA-típusúak)

Hatásmechanizmus: A ciklooxigenáz enzim gátlása révén a prosztaglandin szintézist gátolják, ez egyrészt perifériás támadáspontokon, másrészt a centralis (spinalis és agytörzsi) fájdalomérző neuronok szerotoninerg modulációja révén vezet a fájdalom csökkenéséhez. (Kaube et al. 1993)

Antiemetikumok:
- metoclopramid
- domperidon
- (thiethylperazin)

Hatásmechanizmus: A gyomor-béltraktus működését helyreállítva segítik a gyomor kiürülését és a bélből történő felszívódást, növelve ezzel a fájdalomcsillapítók és specifikus migrén rohamgyógyszerek hatékonyságát (Tfelt-Hansen et al. 1997, McGregor et al. 1993). A gyors felszívódás által biztosított korai plazma csúcskoncentráció alapja a megfelelő hatékonyságnak. Elsősorban analgetikumokkal kombinálva alkalmazzuk.
Klinikai vizsgálatok: kettősvak, placebo kontrollált vizsgálatokban az analgetikumok, ill. antiemetikumokkal, koffeinnel való kombinációjuk hatékonyabb a placebónál, hatékonyságuk közel azonos az ergotamin-koffein kombináció hatékonyságával. Szignifikáns különbség az egyes analgetikumok ill. azok kombinációja között nem igazolódott, de egyéni különbségek lehetnek, ezért hatástalanság esetén többféle gyógyszer kipróbálása javasolt. (Pfaffenrath és Scherzer 1995)

A KEZELÉSBEN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK ADAGJA NAPONTA, FELNŐTTEKNEK:

	Ajánlott adag	Maximális napi adag *	Leggyakoribb mellékhatás
Aszpirin	1000 mg	4000 mg	gyomorfekély, gyomorvérzés
Paracetamol	1000 mg	4000 mg	vese és májtoxicitás
Naproxen	500-1000 mg	1500 mg	gyomorfekély
Ibuprofen	400-600 mg	3200 mg	gyomorfekély
Diclofenac	50-100 mg	200 mg	gyomorfekély
Indomethacin	75-100 mg	200 mg	gyomorfekély, szédülés
ANTIEMETIKUMOK:			
Metoclopramid	10-20 mg	60 mg	neuroleptikus szindróma
Domperidon	10-20 mg	80 mg	neuroleptikus szindróma
KOMBINÁCIÓ:			
Aszpirin + Metoclopramid	1 tasak		gyomorfekély
INJEKCIÓ FORMÁJÁBAN ADHATÓ:			
Diclofenac	1 amp. im.	200 mg	gyomorfekély
Domperidon	1 amp. im.	80 mg	neuroleptikus szindróma

* Forrás: Merck Manual on-line, http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/
Az értékek 70 kg-os testsúlyú felnőttre vonatkoznak.

A vény nélkül kapható kombinált fájdalomcsillapítók hatékonyságával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatok adatai.

2.1.2. Specifikus gyógyszerek

2.1.2.1. Ergotamin és dihydroergotamin
1938-ban igazolták az ergotamin vazokonstrikciós hatását, azóta alkalmazzák migrén rohamkezelésében (Graham and Wolff).
Hatásmechanizmus: az ergotamin szerotonin, noradrenalin és dopamin, ill. gyengébben alfa adrenoceptorokhoz kötődik, az agyi és a perifériás erek vazokonstrikcióját idézi elő, mellékhatásként hányingert, hányást okozhat. Biohasznosulása rossz (< 2% per os, 5% per rectum, 18% inhaláció, 47% intramuscularis adás esetén). A dihydroergotamin receptorkötődése specifikusabb,

elsősorban a szerotonin1A, 1D és az alfa1, 2 adrenoceptorokhoz kötődik. A vazokonstrikció a vénás száron jóval kife- jezettebb, a hányinger kevésbé jelentős. Biohasznosulása az inhalációs forma esetében jobb, mint az ergotaminé (43%) (Tfelt-Hansen et al. 2000).

Klinikai vizsgálatok: ergotaminnal 80 vizsgálatot végeztek, de ebből mindössze 7 volt placebo kontrollált és ezek nem igazolták egyértelműen, hogy az ergotamin hatékonyabb, mint a placebo (Dahlöf 1993).

Dihydroergotaminnal csak az inhalációs formával végeztek placebo kontrollált vizsgálatokat, ezek 75%-ában a DHE hatékonyabb volt, mint a placebo, 1 vizsgálatban sumatriptan subcutan injekcióval vetették össze, ebben a sumatriptan bizonyult jobbnak (Touchon et al. 1996, Gallagher 1996, Ziegler et al. 1994).

Az ergotalkaloidok használata – mellékhatásaik és az ergot-abúzus okozta fejfájás veszélye miatt – az elmúlt években a triptánok elterjedésével párhuzamosan visszaszorult. Az EFNS 2005-ös útmutatása szerint alkalmazásuk csak elhúzódó ill. rendszeresen rekurráló rohamok esetén ajánlott 1-2 mg-os egyszeri adagban (Evers et al, 2006). A Magyarországon hozzáférhető ergotszármazékok közül a Kefalginegyéb hatóanyag-tartalma miatt nem alkalmazható kellő mennyiségben; az Ergam cseppek alkalmazása ritka, elhúzódó, egyéb kezelésre kellően nem reagáló rohamok esetén hasznos lehet. A Neomigran nem elérhető. Több európai országban széles körben alkalmazzák a Cafergot kúpot, ami ergotamin és koffein kombinációja.

A KEZELÉSBEN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK ADAGJA NAPONTA, FELNŐTTEKNEK:

	Ajánlott adag	Leggyakoribb mellékhatás
Kefalgin	1-2 tbl	vazokonstrikció, hányinger, hányás
Ergam csepp	1 mg	vazokonstrikció, hányinger, hányás
(Neomigran orrspray)	1-2 puff	vazokonstrikció, hányinger, hányás
(Cafergot kúp)	1 kúp	vazokonstrikció, hányinger, hányás

Magyarázat: a zárójelben szereplő formák Magyarországon jelenleg nincsenek forgalomban.

2.1.2.2. Triptánok

A legújabb gyógyszercsalád első képviselőjét, a sumatriptant 1991. óta alkalmazzák migrén rohamkezelésben.

Hatásmechanizmus: a triptánok szelektív szerotonin1B/1D receptor agonisták. Hatásukat a meningealis erek vazokonstrikciója, a vazoaktív neuropeptidek felszabadulásának gátlása, a n. trigeminus depolarizációjának gátlása révén fejtik ki, gátolják a neurotranszmissziót a nucleus caudalis n. trigemini közvetítő neuronjaiban (Ferrari és Saxena 1995).

Klinikai vizsgálatok: a sumatriptan igazi áttörést jelentett a kezelésben, ezt követte a 90-es évek végétől a gyógyszercsalád többi tagjának megjelenése. A legtöbb triptán tabletta formájában áll rendelkezésre, ezek között vannak gyorsabban felszívódó ostya-formák is, parenteralisan alkalmazható a kúp, az orrspray és a subcutan injekciós forma. Szignifikáns különbségek a triptánok hatásában nem igazolhatók (Ferrari et al. 2002). A kontraindikációkat szem előtt tartva a kezelés biztonságos (O'Quinn 1999). A gyógyszer kiválasztásánál a beteg igényeit (elsősorban a hatás gyorsasága, tartóssága, mellékhatás) vegyük figyelembe, amennyiben egy triptan hatástalan, érdemes másikat próbálni.

A KEZELÉSBEN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK ADAGJA NAPONTA, FELNŐTTEKNEK:

	Ajánlott adag	Leggyakoribb mellékhatás
TABLETTA:		
Sumatriptan	50-100 mg	vazokonstrikció
Zolmitriptan	2.5 mg	vazokonstrikció
(Naratriptan)	2.5 mg	vazokonstrikció
Eletriptan	20-40 mg	vazokonstrikció
Rizatriptan	5-10 mg	vazokonstrikció
(Frovatriptan)	2.5 mg	vazokonstrikció

	Ajánlott adag	Leggyakoribb mellékhatás
(Almotriptan)	12.5 mg	vazokonstrikció
Orrspray:		
Sumatriptan	20 mg	vazokonstrikció
(Zolmitriptan)	5 mg	vazokonstrikció
Kúp:		
(Sumatriptan)	12.5-25 mg	vazokonstrikció
Injekció:		
Sumatriptan	6 mg	vazokonstrikció

Magyarázat: a zárójelben szereplő formák Magyarországon jelenleg nincsenek forgalomban.

2.1.3. Egyéb gyógyszerek

Valproat
Intravenas formában adott valproat gyorsan csökkentette és szüntette meg a migrénrohamot két nyílt vizsgálatban, ugyanakkor 24 óra elteltével a második vizsgálatban a metoclopramid+DHE kombináció volt hatékonyabb (Mathew et al. 2000, Edwards et al. 2001).

Magnézium-szulfát
Placebo kontrollált vizsgálatokban 1000 mg iv. magnézium-szulfát hatékonynak bizonyult migrénroham kezelésében (Demirkaya et al. 2001, Bigal et al. 2002).

2.1.4. A kezelés elvei, javaslatok/ellenjavallatok

A kezelés alapelvei:
1. Megfelelő formában alkalmazzuk a gyógyszert, azaz erős hányinger, hányás esetén a parenteralis gyógyszerbevitelt részesítsük előnyben.
2. A rohamot lehetőleg minél hamarabb kezeljük.
3. Megfelelő gyógyszermennyiséget adjunk.
4. Ne használjunk specifikus rohamgyógyszert havi 8 alkalomnál többször, mert az ennél gyakoribb rohamkezelés krónikussá teheti a fejfájást. (Limmroth et al. 2002)
5. Ne alkalmazzunk kábító fájdalomcsillapítókat és azok szintetikus származékait migrén kezelésében!

A roham kezelésben használt gyógyszereket a roham súlyossága határozza meg.
- Enyhe roham: analgetikumok, szükség szerint antiemetikummal kombinálva
- Közepes roham: analgetikum antiemetikummal és/vagy koffeinnel kombinálva, specifikus rohamgyógyszer
- (ergotamin-származék, triptan) szóba jön
- Súlyos roham: specifikus rohamgyógyszer (tabletta vagy parenteralis forma), szükség szerint antiemetikummal, NSAID-dal kombinálva

Ergotamin/dihydroergotamin adásának ellenjavallatai:
- terhesség
- vascularis rizikófaktorok jelenléte
- nem beállított hypertonia
- triptán után 6 órával (ergotamin után triptánt 24 óráig ne!)

– migrén elhúzódó aurával
– basilaris típusú migrén
– hemiplégias migrén

Triptan adásának ellenjavallatai:
– ischaemias szívbetegség (angina pectoris, Prinzmetal angina, szívelégtelenség, szívritmuszavar, lezajlott infarctus)
– ischaemias cerebrovascularis laesio
– nem beállított hypertonia
– lithium kezelés
– súlyos máj- vagy vesekárosodás
– 24 órán belül ergotalkaloid alkalmazása
– 2 héten belül MAO inhibitorok alkalmazása
– hemiplégias migrén

Vizsgálati adatok hiányában az alábbi körülmények között nem ajánlható:
– basilaris típusú migrén
– terhesség
– elhúzódó vagy komplex aura
– specifikus serotonin újrafelvétel-gátlók adása

NSAID javasolt a következő speciális esetekben:
– menstruációs migrénben rövid profilaxisként
– analgetikum megvonás során abusus okozta mindennapos fejfájásban
– specifikus rohamgyógyszerek ellenjavallata esetén
– megkísérelhető triptannal együtt-adása, ami csökkentheti a fejfájás visszatérésének esélyét

Terhességben adható gyógyszerek
Nincsenek és nem is lesznek a migrén rohamgyógyszerek veszélyeit kutató kontrollált vizsgálatok.
Elsődleges a nem gyógyszeres kezelés. A tapasztalatok alapján az alábbi gyógyszerek használhatók:

	1. trimeszter	2. trimeszter	3. trimeszter	Szoptatás
Paracetamol	adható	adható	adható	adható
Aszpirin	óvatosan adható	óvatosan adható	nem adható	nem adható
Ibuprofen	óvatosan adható	óvatosan adható	nem adható	óvatosan adható
NSAID	?	?	nem adható	óvatosan adható
Domperidon	óvatosan adható	óvatosan adható	óvatosan adható	adható
Metoclopramid	óvatosan adható	óvatosan adható	óvatosan adható	nem adható
Ergotamin	nem adható	nem adható	nem adható	nem adható
Triptán	?	?	?	?

Anne MacGregor: Migraine in women Martin Dunitz Ltd. 1999.

2.2. Megelőző kezelés

2.2.1. Gyógyszerek

Béta-blokkolók

Hatásmechanizmus: nem teljesen tisztázott, de migrén-profilaktikus hatásuk nagy valószínűséggel a béta-1-receptor gátlásához köthető. Hatásuk centralis, amit alátámasztanak az erre utaló mellékhatások (álmosság, alvászavar, depresszió, memóriazavar) (Gray et al. 1999), valamint elektrofiziológiai vizsgálatok (Schoenen et al. 1986, Sándor et al. 2000).

Klinikai vizsgálatok: a legszélesebb körben alkalmazott megelőző gyógyszer, 74 kontrollált vizsgálat adatai alapján a propranolol 120-240 mg/nap adagban hatékony migrén-megelőző gyógyszer, a hatás nem egyértelműen dózis-függő (Gray et al. 1999, Silberstein 2000, Andersson 1990). A metoprolol, timolol, atenolol, nadolol és bisoprolol hatékonysága a propranololéhoz hasonló, nem hatékony az acebutol, az alprenolol, az oxprenolol és a pindolol (Silberstein and Goadsby 2002, Worz et al. 1992).

Antidepresszánsok

Hatásmechanizmus: A fejfájás kezelésében hatékony antidepresszánsok noradrenalin ill. szerotonin reuptake-gátlók vagy szerotonin$_2$receptor agonisták (Richelson 1990). Fejfájásban kezelésében tapasztalt kedvező hatásuk nem a rejtett depresszió oldása révén alakul ki (Couch et al. 1976, Paneraiet al. 1990).

Klinikai vizsgálatok: Migrén kezelésében csak a triciklikus antidepresszánsok profilaktikus hatása igazolt egyértelműen. Amitryptilin és clomipramin hatékonyságát több placebo-kontrollált vizsgálat igazolja (Langohr et al. 1985, Noone 1980, Couch et al. 1976, Gomersall JD, Stuart A 1973), migrén és tenziós fejfájás együttes előfordulásakor az amitryptilin a propranololnál hatékonyabbnak bizonyult (Ziegler 1987). Az SSRI gyógyszercsoportba tartozó fluvoxamin egy vizsgálatban hatékony volt (Bánk 1994), a fluoxetin hatása nem meggyőző (Adly 1992, Saper et al. 1994).

Kálcium-csatorna antagonisták

Hatásmechanizmus: Kezdeti alkalmazásuk a migrén pathomechanizmusában korábban alapvetőnek gondolt vazokonstrikció és a prosztaglandin szintézis gátlásán alapult. Valószínűbbnek látszik, hogy hatásukat a szerotonin felszabadulás gátlása, a neurogén gyulladás és/vagy az előrehaladó kérgi gátlás (spreading depression) befolyásolása révén fejtik ki.

Klinikai vizsgálatok: A gyógyszercsalád képviselői közül a flunarizin hatékonysága bizonyított egyértelműen, hét placebo-kontrollált vizsgálat metaanalízise alapján (Silberstein and Goadsby 2002). Összehasonlító vizsgálatokban a flunarizin, propranolol, metoprolol, pizotifen és methysergid hatékonysága azonos (Gawel et al. 1992, Lucking et al.1988, Grotemeyer et al. 1987, Cerbo et al. 1986, Louis és Spierings 1982, Rascol et al. 1986, Steardo et al. 1986, Sorensen et al. 1991).

A verapamil és a diltiazem hatékonysága nem egyértelmű (Solomon 1986, Diamond et al. 1999, Smith és Schwartz 1984), a nimodipin hatástalan (Silberstein és Goadsby 2002). Észak-Amerikában az orvosok előszeretettel használják a verapamilt elhúzódó migrén aura profilaxisára (Evans és Lipton, 2001)

Antiepileptikumok

A migrén profilaktikus kezelésében korábban a legszélesebb körben alkalmazott antiepileptikum a Magyarországon is elérhető valproát volt. Az utóbbi években több más antiepileptikum hatékonyságát bizonyították randomizált klinikai vizsgálatok. Kedvezőbb mellékhatás-profilja miatt az Egyesült Államokban jelenleg a topiramát az elsőként választott migrén-profilaktikum.

Hatásmechanizmus: A valproat migrén-megelőző hatását egy nátriumcsatorna blokkolása és a GABAerg neurotranszmisszió fokozása révén fejti ki. A topiramát hatásmechanizmusa hasonló.

Klinikai vizsgálatok: a valproat hatékonyságát több placebo-kontrollált vizsgálat támasztja alá (Klapper 1997, Jensen et al. 1994, Hering és Kuritzky 1992). Egy vizsgálatban hatékonysága a propranololéval azonos volt (Kaniecki 1997). Az újabb antiepileptikumok közül a gabapentin, a lamotrigin és topiramat kipróbálására került sor. A vizsgálatok többsége azonban nyílt vagy retrospektív jellegű volt, ill. a placebo-kontrollált vizsgálatok kevés beteg bevonásával történtek. A gabapentin és a lamotrigin hatékonysága nem meggyőző a migrén profilaxisban (Silberstein és Goadsby 2002). A topiramátot 3 nagy, randomizált és kontrollált vizsgálat és ezek Cochrane-elemzése is hatékonyabbnak találta a placebónál (Chronicle és Mulleners, 2004), míg egy másik vizsgálatban hatékonysága megegyezett a propranololéval (Diener et al, 2004). A legtöbb migrén-profilaktikummal ellentétben a topiramát jellemző mellékhatása a testsúlycsökkenés – elterjedésében ez a tény is szerepet játszhatott. A carbamazepine nem hatékony a migrén megelőző kezelésében (Anthony et al. 1972).

Szerotonin receptor antagonisták

Methysergid
Hatásmechanizmus: félszintetikus ergotalkaloida, szerotonin2 és 1B/1D receptor antagonista.
Klinikai vizsgálatok: placebo kontrollált vizsgálatokban igazolódott a hatékonysága (Lance et al. 1963, Pedersen és Moller 1966, Ryan 1968), ami megegyezik a pizotifen (Andersson 1973, Forssmanet al. 1972, Presthus 1971) és a propranolol hatékonyságával (Steardo 1986). A mellékhatások miatt használata fokozott óvatosságot igényel, cardio-vascularis betegségek, fibrosis, tüdőbetegség a használatát kizárja!

Pizotifen
Hatásmechanizmus: szerotonin$_2$receptor antagonista
Klinikai vizsgálatok: 11 placebo-kontrollált és 19 összehasonlító vizsgálat alapján készült metaanalízis hatékonyságát nem igazolta egyértelműen (Silberstein 2000), mellékhatásai miatt a vizsgálatokból sok beteg lépett ki. Az USA-ban nincs forgalomban, Európában azonban relatív hatékonysága alapján használatos migrén profilaktikum (Peatfield 1986). Magyarországon kivonták a forgalomból.

Iprasochrom
Két placebo-kontrollált vizsgálat alapján a placebónál hatékonyabb, a pizotifennél kevésbé hatékony a migrén megelőző kezelésében (Osterman 1977, Kozubski és Prusinski 1999).

Egyéb gyógyszerek

Candesartan
Hatásmechanizmus: Az angiotenzin-receptor blokkoló készítmény migrént megelőző hatásának pontos mechanizmusa nem ismert.
Klinikai vizsgálatok: Egy placebo-kontrollált vizsgálat szerint a migrén gyakoriságát hatékonyan és kevés mellékhatás árán mérsékli: a terápiás nyereség 24% placebóhoz képest (Tronvik et al, 2003)

Riboflavin
Hatásmechanizmus: a mitokondrialis energiatranszportban szereplő flavin nukleotidok prekurzora.
Klinikai vizsgálatok: egy nyílt és egy placebo-kontrollált vizsgálat igazolta hatékonyságát (Schoenenet al. 1998).

Magnézium
Hatásmechanizmus: a sejtek energiatranszportjában játszik szerepet, egyes vizsgálatok szerint az előrehaladó kérgi gátlás terjedését gátolja.
Klinikai vizsgálatok: két placebo-kontrollált vizsgálat közül az egyik hatékonynak, a másik hatástalannak találta (24 ill. 20 mmol adagban) (Peikert el al. 1996, Pfaffenrath et al. 1996).

Aszpirin
Hatásmechanizmus: ld. migrén rohamkezelés 2.1.1.
Klinikai vizsgálatok: két nagy placebo-kontrollált vizsgálatban hatékony volt napi 500 mg ill. másnaponta 375 mg adagban (Peto et al. 1988, Buring et al. 1990). Aszpirin és propranolol az egyik vizsgálatban egyformán hatékonynak bizonyult (Baldratti et al. 1983), egy másikban propranolol hatékonyabb volt (Grotemeyer et al. 1990). A mellékhatások miatt elsősorban elhúzódó vagy nem vizuális aurával járó migrénben javasolt (Silberstein és Goadsby 2002).

Clonidin
Az alfa2-agonista hatású gyógyszer migrén-profilaktikus hatása nem meggyőző (Silberstein és Goadsby 2002).

Botulinum toxin A

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok nem támasztják alá, hogy a botulinum toxin a placebónál nagyobb hatékonysággal lenne alkalmazható a migrén profilaxisára. (Evers et al. 2002, Relja et al, 2007).

A MEGELŐZŐ KEZELÉSBEN HASZNÁLHATÓ GYÓGYSZEREK ADAGJA FELNŐTTEKNEK:

	Ajánlott adag/nap	
BÉTA-BLOKKOLÓK		
Propranolol	80–240 mg	hypotensio, fáradékonyság depresszió, impotencia bronchus obstrukció
Metoprolol	100–250 mg	
Nadolol	20–160 mg	
Atenolol	50–200 mg	
Bisoprolol	5–10 mg	
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Amitryptilin	10–75 mg	szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság, szívritmuszavar. Glaukomában és prostata hypertrophiaban ellenjavallt.
Clomipramin	25–75 mg	szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság
Ca-CSATORNA BLOKKOLÓK		
Flunarizin	5–10 mg	hízás, depresszió
ANTIEPILEPTIKUMOK		
Valproát	600-1500 mg	Szédülés, tremor, hajhullás, hízás, máj-és teratotoxicitás
Topiramát	50-100 mg	fogyás, paresthesiák, álmosság
SZEROTONIN ANTAGONISTÁK		
Iprasochrom	7,5–15 mg	alvászavar
(Pizotifen)	1–3 tbl	hízás, álmosság
(Methysergid)	1–4 mg	hányinger, izomgörcs, hasi fájdalom, lábfej-oedema, retroperitonealis fibrosis
VITAMINOK, NYOMELEMEK		
Magnézium	20–24 mmol	hasmenés
Riboflavin	400 mg	

Nem áll rendelkezésre megfelelő számú kontrollált klinikai vizsgálat, ami a Vasalgin, SSRI készítmények és MAO inhibitorok migrén profilaxisban való hatékonyságát igazolja.

2.2.2. A megelőző kezelés általános szempontjai:

1. A rohamkezelés mellett megelőző kezelést akkor kezdünk, ha egy hónapban négy vagy annál több roham jelentkezik, illetve ha ennél kevesebb, ám a rohamkezelés nem megoldott, vagy ha a rohamok elhúzódóak (3, esetleg több nap) és ezzel a beteget jelentősen akadályozzák napi teendőinek ellátásában.

2. Az eredményes megelőző kezeléshez elengedhetetlen a beteg megfelelő tájékoztatása a kezelés céljáról, várható hatásáról és mellékhatásairól, ill. a beteg igényeinek szem előtt tartása.
3. Fordítsunk kellő figyelmet a migrén rohamot provokáló tényezők lehetőség szerinti kiitatására és az esetleges analgetikum abususra.
4. A gyógyszerek adagját fokozatosan emeljük a megfelelő adagig, ezt követően legalább 6 hétig, ha hatékonynak bizonyul, legalább 3 hónapig adjuk. Hat hónap után mindenképpen tartsunk 2-3 hónapos szünetet vagy szükség szerint más típusú vegyülettel folytassuk, mivel a gyógyszerhez való hozzászokás kövekeztében az addig hatékony profilaktikum is hatását vesztheti.
5. A gyógyszerek megválasztásánál a migrén súlyosságát, az egyéb betegségeket és a mellékhatá- sokat figyelembe kell venni.
   - Gyakori, súlyos rohamok esetén valproat, bétablokkoló, szükség szerint antidepresszánssal kombinálva.
   - Analgetikum abusus esetén analgetikum megvonás és valproat, antidepresszáns, szoros követés.
   - Fiatal korban, enyhébb rohamok esetén iprasochrom, riboflavin.
   - Több betegség együttes fennállása esetén:
     - Migrén + hypertensio: bétablokkoló vagy kálcium-csatorna antagonista
     - Migrén + depresszió: antidepresszáns igen, bétablokkoló, pizotifen, flunarizin nem!
     - Migrén + epilepszia: antiepileptikum
     - Migrén + bipoláris betegség: antiepileptikum
6. A kezelés követése fejfájás napló vezetésével javasolt.

GYERMEKKORBAN JAVASOLT GYÓGYSZEREK:

	Ajánlott adag	Leggyakoribb mellékhatás
ROHAMKEZELÉS		
Analgetikumok		
Szalicilátok	2–3 éves kor között 100 mg/dosi, max naponta 3x 4–6 éves kor között 200 mg/dosi, max naponta 3x 7–12 éves kor között 300 mg/dosi, max naponta 3x 12 éves kor felettt 500 mg/dosi, max naponta 3x	gyomor-, bélpanaszok, gastrointestinális vérzés, thrombocytopenia, Reye syndroma???
Paracetamol	7 éves korig 20–30 mg/kg/die 7–13 éves korban 250–500 mg/dosi 13 éves kor felett 500 mg/dosi, max 2000 mg/die	vese-, és májkárosodás
Noraminophenazon	per os max 30–40 mg/kg/die több részletben parenteralisan 10 mg/kg/dosi max 2x/die	agranulocytosis
Antiemetikumok		
Metoclopramid	3 éves kortól 0,1 mg/kg/dosi, max 0,5 mg/kg/die	álmosság, extrapyramidalis mozgászavar
Domperidon	20–30 kg között: 2x5 mg/die 30 kg felett: 2x10 mg/die	prolactin szint emelkedés
Dimenhydrat (+Chlorbutamol)	2-6 éves kor között 25 mg/dosi max 3x/die 6 éves kor felett 25-50 mg/dosi max 3x/die	álmosság, bágyadtság
(DHE orrspray)		
Triptánok		
Sumatriptan		

MEGELŐZŐ KEZELÉS		
Propranolol	1–2 mg/tskg/nap, kétszeri adagban	Depresszió, bronchus obstrukció, fáradékonyság,alvászavar, fogyás
Flunarizin	2,5–7,5 mg este egy adagban	Depresszió, magatartászavar, alvászavar, hízás
Pizotifen	0,01–0,03 mg/tskg/nap este egy adagban	Hízás, álmosság
Valproat	10–30 mg/tskg/nap két adagban	Májlézió, gyomorégés, hajhullás, hízás, vérképzőszervi eltérések

A kezelés elvei gyermekkorban:

1. A migrén miatt orvoshoz forduló gyerekek jelentős részében az első vizsgálatot követő 6 hónapban a fejfájás gyakorisága 50%-kal csökken, ennek oka részben az, hogy a gyermek és családja meggyőződtek arról, hogy nincs szó agydaganatról, másrészt maga a panasz is ritkábban beszédtéma.
2. Rohamkezelés elegendő, ha a migrén ritkán ismétlődik, a fájdalom nem erős és/vagy a roham rövid.
3. A rohamgyógyszer megválasztását a hányinger, hányás jelentkezése és a roham erőssége határozza meg.
4. Megelőző kezelés szükséges, ha a rohamok havonta többször ismétlődnek (4 vagy több), a fájdalom erős és/vagy elhúzódó.
5. Gyerekkorban különösen fontos a rohamot kiváltó tényezők elkerülése.

Hivatkozások:

1. Adly C., Straumanis J., Chesson A.: *Fluoxetine prophylaxis of migraine.* Headache 1992; 32: 101-4.
2. Andersson P. G.: *BC105 and deseril in migraine prophylaxis: a double-blind study.* Headache 1973; 13: 68-73.
3. Andersson K., Vinge E.: *Beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine.* Drugs 1990; 39: 355-73.
4. Anthony M., Lance J. W., Somerville B.: *A comparative trial of prindolol, clonidine and carbamazepine in the interval therapy of migraine.* Med J Aust. 1972; 26: 1343-6.
5. Baldratti A., Cortelli P., Proccaccianti G., Gamberini G. D., D'Alessandro R., Baruzzi A., Sacquegna T.: *Propranolol and acetylsalicylic acid in migraine prophylaxis. Double-blind crossover study.* Acta Neurol Scand 1983; 67: 181-6.
6. Bánk J.: *A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis.* Headache 1994; 34: 476-8.
7. Bigal M. E., Bordini C. A., Tepper S. J., Speciali J. G.: *Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2002; 22: 345-53.
8. Buring J. E., Peto R., Hennekens C. H.: *Low-dose aspirin for migraine prophylaxis.* JAMA 1990; 264: 1711-3.
9. Cerbo R., Casacchia M., Formisano R., Feliciani M., Cusimano G., Buzzi M. G., Agnoli A.: *Flunarizine-pizotifen single-dose double-blind cross-over trial in migraine prophylaxis.* Cephalalgia 1986; 6: 15-18.
10. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant druges for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD003226.
11. Couch J. R., Ziegler D., Hassanein R.: *Amitriptyline in the prophylaxis of migraine: effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects.* Neurology 1976; 26: 121-7.
12. Dahlöf C.: *Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine.* Cephalalgia 1993; 13: 166-171.
13. Demirkaya S., Vural O., Dora B., Topcuoglu M. A.: *Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks.* Headache. 2001; 41: 171-7.
14. Diamond S., Ryan R. E., Klapper J. A., Goldstein J., Elkind A. H., Cady R. K. et al.: *Dotarizine in the prophylaxis of migraine headaches.* Headache 1999; 39: 350.
15. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A et al. *Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine:a multicentre randomised controlled clinical trial.* Lancet Neurol 2006;5:310-316.
16. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahöf C et al. *Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol s an active control. J Neurol 2004;251:943-950.*

17. Diener HC, hozzászólás, EHMTIC Symposium, London, 2008 szeptember.
18. Dodick DW, Silberstein SD. *Migraine prevention.* Practical Neurology 2007;7:383-393.
19. Edwards K. R., Norton J., Behnke M.: *Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache.* Headache, 2001; 41: 976-80.
20. Ernst E.: *Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine?* A systematic review Journal of Pain and Symptom Management, 1999; 18: 353-357.
21. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS: EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2006;13:560-572
22. Evers S., Rahmann A., Vollmer-Haase J., Husstedt I. W:. *Treatment of headache with botulinum toxin.* review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia, 2002; 22: 699-710.
23. Ewans RW, Lipton RB. *Topics in migraine management. A survey of headache specialists highlights some controversies* Neurol Clin 2001;19:1-21.
24. Ferrari M. D, Saxena P. R.: *5-HT1 receptors in migraine pathophysiology and treatment.* Eur J Neurol 1995; 2: 5-21.
25. Ferrari M. D., Goadsby P. J., Roon K. I., Lipton R. B.: *Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials.* Cephalalgia 2002; 633-658.
26. Forssman B., Henriksson K. G., Kihlstrand S.: *A comparison between BC105 and methysergide in the prophylaxis of migraine.* Acta Neurol Scand 1972; 48: 204-12.
27. Gallhager R. M.: *Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray.* Dihydroergotamine Work Group. Arch Neurol 1996; 53: 1285-1291.
28. Gawel M. J., Kreeft J., Nelson R. F., Simard D., Arnott W. S.: *Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine.* Can J Neurol Sci 1992; 19: 340-5.
29. Gomersall J. D., Stuart A.: *Amitriptyline in migraine prophylaxis.* Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36: 684-90.
30. Gray R. N., Goslin R. E., McCrory D. C., Eberlein K., Tulsky J., Hasselblad V.: *Drug treatments for the prevention of migraine headache.* Prepared for the Agency for Health Care Policy and Research, Contract no. 290-94-2025 (Technical Review 2.3, February). Available from the National Technical Information Service, Accession no. 127953; 1999.
31. Grotemeyer K. H., Schlake H. P., Husstedt I. W., Rolf L. H.: *Metoprolol versus flunarizine: a double blind crossover study.* Cephalalgia 1987; 7: 465-6.
32. Grotemeyer K. H., Scharafinski H. W., Schlake H. P., Husstedt I. W.: *Acetylsalicylic acid vs metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind crossover study.* Headache 1990; 30: 639-41.
33. Hering R., Kuritzky A.: *Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo.* Cephalalgia 1992; 12: 81-84.
34. Jensen R., Brinck T., Olesen J.: *Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura.* Neurology 1994; 44: 647-51.
35. Kaniecki R. G.: *A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura.* Arch Neurol 1997; 54: 1141-5.
36. Kaube H., Hoskin K. L., Goadsby P. J.: *Intravenous acetylsalicylic acid inhibits central trigeminal neurons in the dorsal horn of the upper cervical spinal cord in the cat.* Headache 1993; 33: 541-544.
37. Klapper J. A.: *Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study.* Cephalalgia 1997; 17: 103-8.
38. Kozubski W., Prusinski A.: *Controlled study of iprazochrome effectiveness (Divascan) in prophylactic treatment of migraine.* Neurol Neurochir Pol. 1999; 33: 369-76.
39. Lance J. W., Fine R. D., Curran D. A.: *An evaluation of methysergide in the prevention of migraine and other vascular headaches.* Med J Aust 1963; 1: 814-8.
40. Langohr H. D., Gerber W. D., Koletzki E., Mayer K., Schroth G.: *Clomipramine and metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind crossover study.* Headache 1985; 25: 107-13.
41. Limmroth V., Katsarava Z., Fritsche G., Przywara S., Diener H. C.: *Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs.* Neurology. 2002; 59: 1011-4.
42. Louis P., Spierings E. L.: *Comparison of flunarizine (Sibelium) and pizotifen (Sandomigran) in migraine treatment: a double-blind study.* Cephalalgia 1982; 2: 197-203.
43. Lucking C. H., Oestreich W., Schmidt R., Soyka D.: *Flunarizine vs propranolol in the prophylaxis of migraine: two double-blind comparative studies in more than 400 patients.* Cephalalgia 1988; 8: 21-26.

44. Mathew N. T., Kailasam J., Meadors L., Chernyschev O., Gentry P.: *Intravenous valproate sodium (Depacon) aborts migraine rapidly: a preliminary report*. Headache, 2000; 40: 720-3.
45. Mauskop A., Altura B. T., Cracco R. Q., Altura B. M. (1996): *Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types*. Headache 36: 154-160.
46. McGregor A., Wilkinson E. A., Bancroft K.: *Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine*. Cephalalgia, 1993; 13: 124-127.
47. Melchart D., Linde K., Fischer P., White A., Allais G., Vickers A., Berman B.: *Acupuncture for recurrent headaches: A systematic review of randomized controlled trials*. Cephalalgia, 1999; 19: 779-786.
48. Melchart D, Linde K, Berman B, White A, Vickers A, Allais G, Brinkhaus B. *Acupuncture for idiopathic headache*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD001218. DOI: 10.1002/14651858.CD001218.
49. Noone J. F.: *Clomipramine in the prevention of migraine*. J Int Med Res 1980; 8: 49-52.
50. O'Quinn S., Davis R. L., Gutterman D. L., Pait G. D., Fox A. W.: *Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for acute treatment of migraine*. Cephalalgia 1999; 19: 223-231.
51. Osterman P. O.: *A comparison between placebo, pizotifen and 1-isopropyl-3-hydroxy-5-semicarbazono-6-oxo-2.3.5.6-tetrahydroindol (Divascan) in migraine prophylaxis*. Acta Neurol Scand. 1977;56: 17-28.
52. Panerai A. E., Monza G., Movilia P., Bianchi M., Francussi B. M., Tiengo M.: *A randomized, within-patient cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain*. Acta Neurol Scand 1990; 82: 34-38.
53. Peatfield R.: *Drugs acting by modification of serotonin function*. Headache 1986; 26: 129-31.
54. Pedersen E., Moller C. E.: *Methysergide in migraine prophylaxis*. Pharmacol Ther 1966; 7: 520-6.
55. Peikert A., Wilimzig C., Kohne-Volland R.: *Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study*. Cephalalgia 1996; 16: 257-63.
56. Peto R., Gray R., Collins R., Wheatly K., Hennekens C., Jamrozik K.: *Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors*. Br Med J 1988; 296: 313-6.
57. Pfaffenrath V., Scherzer S.: *Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack*. Cephalalgia, 1995; Suppl. 15: 14-20.
58. Pfaffenrath V., Wessely P., Meyer C., Isler H. R., Evers S., Grotemeyer K. H. et al.: *Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind, placebo-controlled study*. Cephalalgia 1996; 16: 436-40.
59. Presthus J.: *BC105 and methysergide (Deseril) in migraine prophylaxis*. Acta Neurol Scan 1971; 47: 514-8.
60. Rascol A., Montastruc J. L., Rascol O.: *Flunarizine versus pizotifen: a double-blind study in the prophylaxis of migraine*. Headache 1986; 26: 83-85.
61. Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X & Thompson C for the European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. Cephalalgia 2007; 27:492–503.
62. Richelson E.: *Antidepressants and brain neurochemistry*. Mayo Clin Proc 1990; 65: 1227-36.
63. Ryan R. E.: *Double-blind crossover comparison of BC105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache*. Headache 1968; 8: 118-26.
64. Saper J. R., Silberstein S. D., Lake A. E., Winters M. E.: *Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine*. Headache 1994; 34: 497-502.
65. Sándor P. S., Mascia A., Áfra J., Schoenen J.: *Differential effects of prophylactic anti-migraine medication on the intensity dependence of cortical auditory evoked potentials*. Headache 2000; 40: 30-35.
66. Schoenen J., Maertens de Noordout A., Timsit-Bertheir M., Timisit M.: *Contingent negative variation and efficacy of β-blocking agents in migraine*. Cephalalgia 1986; 6: 231-3.
67. Schoenen J., Jacquy J., Lenaerts M.: *Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis*. A randomized controlled trial. Neurology 1998; 50: 466-70.
68. Silberstein S. D.: *Practice parameter—evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology for the United States Headache Consortium*. Neurology 2000; 55: 754-62.
69. Silberstein S. D., Goadsby P. J.: *Migraine: preventive treatment*. Cephalalgia 2002; 22: 491-512.
70. Smith R., Schwartz A.: *Diltiazem prophylaxis in refractory migraine*. N Engl J Med 1984; 310: 1327-8.

71. Solomon G. D.: *Verapamil and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind crossover study*. Headache 1986; 26: 325.
72. Sorensen P. S., Larsen B. H., Rasmussen M. J., Kinge E., Iversen H., Alslev T. et al.: *Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability.* Headache 1991; 10: 657.
73. Steardo L., Marano E., Barone P., Denman D. W., Monteleone P., Cardone G.: *Prophylaxis of migraine attacks with a calcium-channel blocker; flunarizine versus methysergide.* J. Clin Pharmacol 1986; 26: 524-8.
74. Tfelt-Hansen P., Henry P., Mulder P. J.: *The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine: a double-blind placebo controlled study.* In: Headache treatment: Trial methodology and New Drugs. (Eds. Olesen J., Tfelt-Hansen P.) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 321-324.
75. Tfelt-Hansen P., Saxena P. R., Dahlöf C., Pascual J., Láinez M., Henry P., Diener H. C., Schoenen J., Ferrari MD, Goadsby P. J.: *Ergotamine in the acute treatment of migraine.* A review and European consensus. Brain 2000; 123: 9-18.
76. Tronvik E, Stovner LJ, Helde GST, Bovim G. *Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial.* JAMA 2003; 289: 65-69.
77. Worz R., Reinhardt-Benmalek B., Foh M., Grotemeyer K. H., Scharafinski H. W.: *Prevention of migraine using bisoprolol.* Results of a double-blind study versus metoprolol. Fortschr Med. 1992; 110: 268-72.
78. Ziegler D. K., Hurwitz A., Hassanein R. S., Kodanaz H. A., Preskorn S. H., Mason J.: *Migraine prophylaxis.* A comparison of propranolol and amitriptyline. Arch Neurol 1987; 44: 486-9.
79. Ziegler D., Ford R., Kriegler J., Gallagher R. M., Peroutka S., Hammerstad J., Saper J., Hoffert M., Vogel B., Holtz N et al.: *Dihydroergotamine nasal spray for the acute treatment of migraine.* Neurology 1994; 44: 447-453.

A CLUSTER FEJFÁJÁS KEZELÉSÉNEK PROTOKOLLJA

A cluster fejfájás az egyik leghevesebb fájdalommal járó kórkép, mely a betegek életminőségét jelentős mértékben rontja (D'Amico et al, 2002; Ertsey et al, 2004). Nemzetközi epidemiológiai adatok alapján Magyarországon kb. 10-20.000 betegre kell számítanunk (Russell, 2004). A hatékony kezelést nehezíti, hogy a diagnózis csak átlagosan 7 évvel a panaszok kezdete után születik meg (Klapper et al, 2000). Hazánkban – a hatékony készítményekhez való hozzáférés nehézségei miatt – a cluster fejfájás rohamkezelése nem megoldott.

A kezelés formái:
1. Nem gyógyszeres kezelés
2. Gyógyszeres kezelés:
   – rohamkezelés
   – átmeneti profilaxis
   – tartós megelőző kezelés
3. Sebészi beavatkozások

1. Nem gyógyszeres kezelés

A cluster fejfájás hevessége miatt a nem gyógyszeres kezelés lehetőségei jelentősen korlátozottak, azokat ajánlani nem célszerű. A provokáló tényezők azonban (alkohol, nitroglycerin, histamin, meleg fürdők) lehetőleg kiiktatandók.
Az ún. alternatív kezelési módok (akupunktura, biofeedback, hypnosis/autohypnosis, homeopathia, fénytherapia) nem hatékonyak (Ernst 1999, Melchart et al. 1999, May et al, 2006).

2. Gyógyszeres kezelés

2.1. Rohamkezelés

A maximumát gyorsan elérő, igen heves fájdalom miatt az a cél, hogy a rohamokat minél hamarabb oldjuk. Ezért per os készítmények a rohamkezelésben kevéssé használhatók. A gyors alkalmazhatóság és nagy hatékonyság mellett további követelmény a biztonságos és egyszerű alkalmazás, a lehetőleg kevés és csak átmeneti mellékhatás.

2.1.1. Gyógyszerek

Analgetikumok

- vízben oldható aszpirin
- vízben oldható ibuprofen vízben oldható diclofenac
- indomethacin kúp

Hatásmechanizmus: ld. migrén rohamkezelés 2.1.1

Klinikai vizsgálatok: Az analgetikumok hatékonyságát igazoló klinikai adatok nincsenek, a tapasztalatok alapján elsősorban enyhébb rohamokban, ill. a hatékonyabb rohamgyógyszerek hiánya vagy ellenjavallata esetén jönnek szóba.

Dihydroergotamin (DHE)

Hatásmechanizmus: ld. migrén rohamkezelés 2.1.2.1.

Klinikai vizsgálatok: Az iv. DHE a cluster rohamot gyorsan és hatékonyan megszünteti (Dodick et al. 2000), de csak intézeti körülmények között használható. Az im. és sc. alkalmazása a lassúbb felszívódás miatt nem eredményes. Az orrspray formával végeztek placebo-kontrollált vizsgálatot, ebben a DHE a fejfájás intenzitását igen, időtartamát nem csökkentette a placebohoz képest. Megjegyzendő, hogy a vizsgálatban a DHE a szokottnál kisebb adagban szerepelt. Orrspray formájában a DHE nem volt hatékony (Andersson és Jespersen, 1986). DHE Magyarországon jelenleg nincs forgalomban, a nálunk is elérhető ergotamin tartalmú Kefalgin alacsony hatékonysága, ill. a cluster fejfájásban várható gyakori alkalmazás, következményes ergotismus, ill. rebound fejfájás veszélye miatt nem adható.

Oxigén

A 7-10 liter/min. átáramlási sebességgel adott 100% oxigén a betegek kb. 70%-ában a rohamot 15 percen belül megszünteti (Kudrow, 1981 és Fogan, 1985). Vissza nem légző maszk alkalmazásával a hatékonyság tovább növelhető (Cohen et al, 2007). Az oxigén használhatóságát hazánkban csökkenti, hogy általában csak nagyobb palackban hozzáférhető, nehezen hordozható. Hatásmechanizmusa nem tisztázott.

Triptánok

Hatásmechanizmusukat a migrénről szóló fejezetben részletesen tárgyaltuk (2.1.2.2). Újabb adatok arra utalnak, hogy a triptánok a cluster fejfájás kiváltásában központi szerepet játszó hypothalamusra is hatnak (Matharu és Goadsby 2002, Zebenholzer et al. 2002, Loder 2002).

Klinikai vizsgálatok: A sumatriptan subcutan injekciós formája a leghatékonyabb placebo kontrollált és hosszútávú, nyílt vizsgálatok alapján (Ekbom 1991, Ekbom et al. 1995, Göbel et al. 1998).

A rohamok megelőzésére és profilaktikus kezelésként azonban nem alkalmas (Monstad et al. 1995).

Orrspray formájában az injekciónál kevésbé hatékony, de a placebo hatását felülmúlja (Hardebo és Dahlöf 1998): 30 perc alatt a betegek csaknem 50%-a fájdalommentes, a terápiás nyereség 29% (Van Vliet et al, 2003). A per os sumatriptan a cluster fejfájásroham kezelésére csak ritkán, elsősorban elhúzódó rohamok esetén alkalmas.

Az egyéb triptánok közül a per os zolmitriptan 10 mg hatékonyságát igazolta placebo-kontrollált vizsgálat (Bahra et al. 1999), ez azonban a sc. sumatriptanétól messze elmarad. A zolmitriptan orrspray 5 és 10 mg-os adagja is hatékonynak bizonyult (Cittadini és Goadsby, 2005).

A kontraindikációkat szem előtt tartva a kezelés biztonságos (O'Quinn 1999).

Lidocain

Kis betegszámú nyílt és placebo-kontrollált vizsgálatokban az intranasalis lidocain (4-10%, 1 ml ipsilateralisan) mérsékelten hatékonynak bizonyult. Egy placebo-kontrollált vizsgálat szerint a fájdalmat 5 percen belül mérsékelte és hamarabb szüntette meg, mint a placebo (37 vs. 59 perc) (Costa et al, 2000). Csekély hatékonysága miatt ez a kezelés nem terjedt el, létjogosultsága akkor van, ha az egyéb rohamgyógyszerek nem alkalmazhatók.

Octreotid

A szomatosztatin-analóg octreotide egy kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban mérsékelten hatékonynak bizonyult (16% terápiás nyereség placebóhoz képest)(Matharu et al, 2004).

A KEZELÉSBEN HASZNÁLHATÓ GYÓGYSZEREK ADAGJA NAPONTA, FELNŐTTEKNEK:

	Ajánlott adag	Leggyakoribb mellékhatás
ANALGETIKUMOK		
Per os adható:		
Aszpirin (solubilis)	1000 mg	gyomorfekély, gyomorvérzés
Ibuprofen(solubilis)	400-600 mg	gyomorfekély
Diclofenac (solubilis)		gyomorfekély
Indomethacin	75-100 mg	gyomorfekély, szédülés
Rectalisan adható:		
Indomethacin	100 mg	gyomorfekély
Injekció formájában adható:		
Diclofenac	1 amp. im.	gyomorfekély
TRIPTÁNOK		
Tabletta		
Zolmitriptan	10 mg	vazokonstrikció
Orrspray		
Sumatriptan	20 mg	vazokonstrikció
(Zolmitriptan)	5 mg	vazokonstrikció
Kúp		
(Sumatriptan)	12.5 – 25 mg	vazokonstrikció
Injekció		
Sumatriptan	6 mg sc. inj.	vazokonstrikció
Oxigen inhalatio	7-10 liter/min.	

Magyarázat: a zárójelben szereplő formák Magyarországon jelenleg nincsenek forgalomban

2.1.3. A kezelés elvei, javaslatok/ellenjavallatok

A kezelés alapelvei:

1. A parenteralis gyógyszerbevitelt részesítsük előnyben.
2. A rohamot minél hamarabb kezeljük.

3. Megfelelő gyógyszermennyiséget adjunk.
4. Ne használjunk triptánt vagy ergot-származékot napi 1 alkalomnál többször, mert az ennél gyakoribb rohamkezelés gyakoribbá teheti a fejfájást (Hering-Hanit, 2000)
5. Ne alkalmazzunk kábító fájdalomcsillapítókat és azok szintetikus származékait!
Dihydroergotamin és triptán adásának ellenjavallatai: ld. migrén rohamkezelés 2.1.3.
NSAID a cluster fejfájás kezelésére csak akkor javasolhatóak, ha az egyéb rohamgyógyszerek nem adhatók vagy anyagi megfontolásokból a beteg számára nem hozzáférhetők
Terhességben adható gyógyszerek: ld. migrén rohamkezelés 2.1.3.

2.2. Átmeneti profilaktikus kezelés
Mivel a cluster fejfájás rohamkezelése – mindenki számára elérhető triptánok ill. oxigén híján – hazánkban nem megoldott, fontos a betegeket minél hamarabb rohammentessé tenni. A profilaktikus szerek hatásának kialakulására 1-2 hetet is várni kell, mivel beállításuk csak fokozatosan lehetséges, ezért gyors rohammentességet átmeneti profilaxis alkalmazásával érhetünk el.

2.1.1. Gyógyszerek

Ergotamin
Az ergotamin tartarát (2 mg) és a DHE (1 mg) rendszeres adása a cluster rohamot megelőzi. Csak 1-2 hétig adhatók ergotismus és rebound fejfájás veszélye miatt.
Adagolás módja: éjszakai rohamok esetén este 1-2 mg, ha a rohamok bármely napszakban jelentkeznek, több részletben napi max. 4 mg. Ergotamin bevételét követően rohamkezelésként sumatriptan 24 órán át nem adható (Dodick et al. 2000).

Corticosteroidok
A corticosteroidok alkalmazása cluster fejfájásban Anthony nevéhez fűződik.
Adagolásuk lehetséges tabletta vagy iv. formában, ill. a n. occipitalis major infiltratiojaként.
Per os adagolás: A prednisone szokásos kezdőadagja 60-80 mg/nap, amit 2-3 naponta 10 mg-mal csökkentenek. Napi 2x4 mg dexamethason két héten át adva, majd 4 mg egy hétig szintén hatásos.
A szteroid-adag csökkentése mellett a rohamok visszatérhetnek, a tartós adás pedig a lehetséges mellékhatások miatt nem kívánatos.
Klinikai vizsgálatok: Nyílt vizsgálatban epizódikus cluster fejfájásban a betegek 77%-a jelentős, további 12%-a részleges javulásról számolt be, míg a betegség krónikus formájában a betegek 40%-a észlelt jelentős javulást (Kudrow, 1980).
Intravénás adagolás: 5-10 mg/testsúlykg/nap methylprednisolon 3-4 napig majd fokozatosan csökkentve, kisebb adagok esetén per os formában. A kezelés teljes időtartama a 2 hetet ne haladja meg.
N. occipitalis major blokád: a kezelés elméleti alapja a trigeminus (V/1.) és n. occipitalis afferens rostjainak konvergenciája a trigeminus leszálló magjában (Angus-Leppan et al. 1997). Placebo kontrollált vizsgálatban 9,06 mg/ml betametasone (Diprophos©) epizódikus és krónikus cluster fejfájásban is hatékonynak bizonyult (Ambrosini et al. 2003).

2.3. Tartós/fenntartó profilaktikus kezelés
A tartós profilaxis célja rohammentesség elérése a cluster periódus várható időtartamára.

2.3.1. Gyógyszerek

Verapamil
Hatásmechanizmus: cluster fejfájásban nem ismert.
Klinikai vizsgálatok: Epizódikus cluster fejfájásban a verapamil az első választandó profilaktikum, de jó hatásfokkal alkalmazható a krónikus formában is (Gabai és Spierings 1989, Leone et al. 1999, Dodick et al. 2000). Előnye, hogy jól tolerálható, és biztonsággal alkalmazható sumatriptan, ergotamin és corticosteroid egyidejű adása esetén is. Hátránya, hogy a hatékony adag általában 240-720 mg között van, ezért csak lassan és pulzus-, ill. EKG-kontroll mellett állítható be (May et al, 2006).

Lithium karbonát

Hatásmechanizmus: adását a cluster fejfájás ritmicitása miatt a bipolaris betegség analógiájára kezdték, valószínű, hogy az „óra" funkciót betöltő hypothalamusban hat.

Klinikai vizsgálatok: A lithium karbonát hatékonyságát 28 nyílt vizsgálatban igazolták, elsősorban a betegség krónikus formájában (Ekbom és Olivarius 1971, Ekbom 1981). Hatékonysága mellett a lithium további előnye, hogy elősegíti a krónikus forma epizódikusba való átmenetét (Manzoni etal. 1989). Harminc beteg bevonásával végzett kettősvak, crossover vizsgálat nem talált értékelhető különbséget a verapamil (napi 360 mg) és lithium (napi 900 mg) hatékonysága között krónikus cluster fejfájásban szenvedő betegekben (Bussone et al. 1990).

Methysergid

Hatásmechanizmus: félszintetikus ergotalkaloida, szerotonin$_2$és szerotonin1B/1D receptor antagonista.

Klinikai vizsgálatok: Epizódikus cluster fejfájásban szenvedő betegek 70%-a jó vagy kitűnő eredménnyel alkalmazza, bár ismételt adás esetén hatékonysága a betegek 20%-ában csökken (Kudrow 1980, Curran et al. 1976).

Valproat

A migrén és cluster fejfájás megelőzésére is alkalmas.

Hatásmechanizmus: pontosan nem ismert, valószínűleg részben GABAerg, melynek révén gátolja a nucl. caudalis n. trigeminiben az ingerületátvitelt és a perivascularis paraszimpatikus rostok aktiválódását. Emellett a szerotonerg rendszert is modulálja.

Klinikai vizsgálatok: Kis betegszámú nyílt vizsgálatban hatékony volt, (Hering és Kuritzky, 1989), elképzelhető, hogy a migrénes kísérőtünetekkel is járó rohamok különösen jól reagálnak a valproat profilaxisra (Wheeler, 1998).

Capsaicin

Hatásmechanizmus: a capsaicin a trigeminus neuronok végződéseiből a substance P-t és egyéb neuropeptidek felszabadulását segíti elő.

Klinikai vizsgálatok: lokálisan alkalmazott kenőcs egy vizsgálatban hatékony volt (Marks et al. 1993), de a gyakorlatban nem alkalmazzák.

Egyéb profilaktikumok

Kis betegszámú nyílt és retrospektív vizsgálatok, 1-1 placebo-kontrollált, de kevés beteggel végzett vizsgálat ill. esetismertetések felvetik a lioresal, topiramat, melatonin, methylphenidát, tizanidin, clonidin, diltiazem, flunarizin, histamin, somatostatin és pizotifen alkalmazását a cluster fejfájás profilaxisában. Ezek hatékonyságát is további vizsgálatok kell, hogy igazolják.

A KEZELÉSBEN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK ADAGJA NAPONTA, FELNŐTTEKNEK:

	Ajánlott adag	Leggyakoribb mellékhatás
Verapamil	Kezdő: 120-240 mg/nap (3x elosztva vagy SR forma esetén egy adagban) Hatásos: 360–720 mg/nap	Hypotensio, bradycardia, székrekedés
Lithium carbonat	Kezdő: 3x100 mg vagy 1x450 mg/nap Hatásos: 600–900 mg/nap vérszint függvényében (1 mEq/l felett toxikus!)	Tremor, diarrhea, polyuria. Diuretikum, NSAID fokozott óvatossággal adható!
(Methysergid)	3x0,5 mg (max. 6–12 mg, rövid ideig!)	Hányinger, izomgörcs, hasi fájdalom, lábfej-oedema, retroperitonealis fibrosis
Valproát	Kezdő: 2x250 mg Hatásos: 600–1500 mg/nap	Hányinger, hízás, hajhullás, tremor, ritkábban májfunkció-zavar, pancreatitis, thrombocytopenia

Magyarázat: a zárójelben szereplő forma Magyarországon jelenleg nincs forgalomban.

2.3.2. A tartós megelőző kezelés elvei

1. Epizódikus cluster fejfájás esetén az első rohamok megjelenésekor kezdjük a megelőző kezelést.
2. Első választandó gyógyszer a verapamil, amennyiben nincs ellenjavallata.
3. A megelőző gyógyszert a mellékhatások figyelembe vételével fokozatosan állítsuk be, adagját a hatásos szintre emelve.
4. Amennyiben a gyógyszer mennyisége a hatásos tartományban van, de mégsem hat, kombináció javasolt: a verapamil kombinálható valproattal, lithiummal, methysergiddel.

Verapamil, lithium és ergotamin (az ergotamin adásának veszélyei miatt) rövid ideig hármas kombinációban is adható.

5. Lithium, methysergid ill. ergotamin adása mellett rohamkezelésre sumatriptan nem alkalmazható.
6. A megelőző kezelést a rohamok megszűnése után még legalább 3 hétig folytassuk azonos adagban és mennyiségét csak fokozatosan csökkentsük. Amennyiben a gyógyszer mennyiségének csökkentésével a rohamok visszatérnek, a gyógyszermennyiséget emeljük vissza a legkisebb hatásos adagra. Amennyiben a rohamok a gyógyszer csökkentése mellett nem jelennek meg, fokozatosan teljesen elhagyható.

3. Sebészi beavatkozások

A cluster fejfájás kezelése alapvetően gyógyszeres. Tekintve azonban az igen heves fájdalmat, ha semmilyen gyógyszeres kezeléssel nem sikerül befolyásolni a fájdalmat és szigorúan egyoldali rohamokról van szó, sebészi megoldást is fontolóra lehet venni.

Idegátmetszés, fogászati-szájsebészeti beavatkozás – megfelelő hatékonyság híján – nem javasolt. Hazánkban jelenleg az első választandó eljárás a Gasser-dúc thermocoagulatioja, ennek hatékonyságát több tanulmány is 75%-ra teszi (Onofrio and Campbell 1986, Mathew and Hurt 1988, Taha and Tew 1995).

A nem ablatív eljárások közé tartozó gammakés-sebészettel és n. trigeminus microvascularis decompressioval kapcsolatos eredmények biztatóak, de nem elégségesek a módszerek hatékonyságának megítésére (Dodick et al. 2000). Új lehetőség a n. occipitalis maior tartós ingerlése, mely nyolc, számos gyógyszeres kezelésre refrakter krónikus CF beteg közül 6-nak javította állapotát (Burns et al, 2007).

A krónikus, gyógyszeres kezelésre refrakter cluster fejfájás kezelésében a funkcionális MRI-vizsgálatok eredményei alapján bevezetett mélyelektródás hypothalamus-stimuláció nehezen hozzáférhető, de ígéretes lehetőség. Az eddig elvégzett több mint 30 beavatkozás tanúsága szerint a módszer a betegek közel 60%-ában alkalmas a fájdalom tartós kontrolljára (Leone et al, 2008).

Hivatkozások:

1. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial vs. placebo. Cephalalgia 1986; 6:51-54.
2. Angus-Leppan H., Lambert G. A., Michalicek J.: *Convergence of occipital nerve and superior sagittal sinus input in the cervical spinal cord of the cat.* Cephalalgia 1997; 17: 625-630.
3. Anthony M., Daher B. N.: *Mechanisms of action of steroids in cluster headache.* In: Rose FC, ed. New advances in headache research 2. London: Smith Gordon, 1992; 271-274.
4. Ambrosini A., Vandenheede M., Rossi P., Aloj F., Sauli E., Buzzi M. G., Pierelli F., Schoenen J.: *Suboccipital (GON) injection with long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study.* Cephalalgia 2003; 23: 734. (abstract)
5. Bahra A., Becker W. J., Blau J. N.: *Efficacy of oral zolmitriptan in the acute treatment of cluster headache.* Cephalalgia 1999; 19 (Abstr.): 457.
6. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. *Treatment of medically intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients.* Lancet 2007; 369:1099-1106.
7. Bussone G., Leone M., Peccarisi C.: *Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis.* Headache 1990; 30: 411-417.
8. Cittadini E, May A, Straube A et al. Zolmitriptan nasal spray is effective in the acute treatment of cluster headache: a double-blind, placebo-controlled crossover study. Cephalalgia 2005; 25:921 ill. Arch. Neurol. 2006;63:1537-1542.
9. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ, Matharu MS. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of high-flow inhaled oxygen in acute cluster headache. Abstract Book, The 13th IHC Congress, Stockholm, 2007.

10. Costa A., Pucci E., Antonaci F., Sances G., Granella F., Broich G., Nappi G.: *The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache.* Cephalalgia 2000; 20: 85-91.
11. Curran D. A., Hinterberger H., Lance J. W.: *Methysergide.* Res Clin Stud Headache 1967; 1: 74-122.
12. D'Amico D, Rigamonti A, Solari A, Leone M, Usai S, Grazzi L, Bussone G. Health-related quality of life in patients with cluster headache during active periods. Cephalalgia. 2002;22:818-21.
13. Dodick D. W., Rozen T. D., Goadsby P. J., Silberstein S. D.: *Cluster headache.* Cephalalgia 2000; 20: 787-803.
14. Ekbom K., Krabbe A., Micieli G., Prusinski A., Cole J. A., Pilgrim A. J., Noronha D.: *Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6mg) (Sumatriptan Long-Term Study Group).* Cephalalgia 1995; 15: 230-236.
15. Ekbom K., Olivarius B.: *Chronic migrainous neuralgia: diagnostic and therapeutic aspects.* Headache 1971; 11: 97-101.
16. Ekbom K.: *Lithium for cluster headache: review of literature and preliminary results of long-term treatment.* Headache 1981; 21: 132-139.
17. Ekbom K.: *Treatment of acute cluster headache with sumaptriptan.* N. Engl J. Med 1991; 325: 322-326.
18. Ernst E.: *Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine?* A systematic review Journal of Pain and Symptom Management, 1999; 18: 353-357.
19. Ertsey C, Manhalter N, Bozsik G, Afra J, Jelencsik I. Health-related and condition-specific quality of life in episodic cluster headache. Cephalalgia. 2004 ;24:188-96.
20. Fogan L.: *Treatment of cluster headache.* A double-blind comparison of oxygen air inhalation. Arch Neurol 1985; 42: 362-363.
21. Gabai I. J., Spierings E. L. H.: *Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil.* Headache 1989; 29: 167-168.
22. Göbel H., Lindner V., Heinze A., Ribbat M., Deusch I. G.: *Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study.* Neurology 1998; 51: 908-911.
23. Hardebo J. E., Dahlöf C.: *Sumatriptan nasal spray (20 mg/dose) in the acute treatment of cluster headache.* Cephalalgia 1998; 18: 487-489.
24. Hering R., Kuritzky A.: *Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trail.* Cephalalgia 1989; 9: 195-198.
25. Hering-Hanit R.: *Alteration in nature of cluster headache during subcutaneous administration of sumatriptan.* Headache 2000; 40; 41-44.
26. Klapper JA, Klapper A, Voss T. *The misdiagnosis of cluster headache: a nonclinic, population-based, Internet survey.* Headache 2000;40:730-5.
27. Kudrow L.: *Cluster headache: mechanisms and management.* New York: Oxford University Press, 1980.
28. Kudrow L.: *Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation.* Headache 1981; 21: 1-4.
29. Kudrow L.: *Cluster headache: mechanisms and management.* New York: Oxford University Press, 1980.
30. Leone M., D'Amico D., Attanasio A., Moschiano F., Grazzi L., Frediani F., Bussone G.: *Verapamil is an effective prophylactic for cluster headache: results of a double-blind multicenter study versus placebo.* In: Olesen J., Goadsby P. J., eds. Cluster headache and related conditions. Oxford:Oxford University Press, 1999: 296-299.
31. Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A, Broggi G, Cortelli P, Montagna P, May A, Juergens T, Cordella R, Carella F, Bussone G. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation for cluster headache. Cephalalgia 2008; 28:787-797.
32. Loder E.: *Naratriptan in the prophylaxis of cluter headache.* Headache 2002; 42: 56-57.
33. Manzoni G. C., Micieli G., Granella F., Tassorelli C., Zanferrari C., Cavallini A.: *Cluster headache: course over ten years in 189 patients.* Cephalalgia 1983; 11: 169-174.
34. Marks D. R., Rapoport A., Padla D.: *A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache.* Cephalalgia 1993; 13: 114-16.
35. Matharu M. S., Goadsby P. J.: *Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section.* Brain 2002; 125: 976-984.
36. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. Ann Neurol 2004; 56:488-494.
37. Mathew N. T., Hurt W.: *Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis.* Headache 1988; 28: 328-31.
38. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ, EFNS Task Force. *EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias.* Eur J Neurol. 2006;13:1066-1077
39. Melchart D., Linde K., Fischer P., White A., Allais G., Vickers A., Berman B.: *Acupuncture for recurrent headaches: A systematic review of randomized controlled trials.* Cephalalgia, 1999; 19: 779-786.

40. Monstad I., Krabbe A., Micieli G.: *Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period.* Headache 1995; 35: 607-613.
41. Onofrio B. M., Campbell J. K.: *Surgical treatment of chronic cluster headache.* Mayo Clin Proc 1986; 61: 537-41.
42. O'Quinn S., Davis R. L., Gutterman D. L., Pait G. D., Fox A. W.: *Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for acute treatment of migraine.* Cephalalgia 1999; 19: 223-231.
43. Russell MB. *Epidemiology and genetics of cluster headache*. Lancet Neurology 2004; 3: 279–283.
44. Taha J. M. & Tew J. M.: *Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache.* Headache 1995; 35: 193-6.
45. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placeb controlled double-blind study. Neurology 2003;60:630-633.
46. Wheeler S.: *Significance of migrainous features in cluster headache: divalproex responsiveness.* Headache 1998; 53: 234-236.
47. Zebenholzer K., Wober C., Vigl M., Wessely P.: *Eletriptan for the treatment of cluster headache?* Cephalalgia 2002; 22 (Suppl. 1): 27-28.

A TENZIÓS JELLEGŰ FEJFÁJÁS KEZELÉSÉNEK PROTOKOLLJA

A kezelés formái:
1. Nem gyógyszeres kezelés
2. Gyógyszeres kezelés:
2.1. akut
2.2. megelőző

1. Nem gyógyszeres kezelés

Az önálló fejfájás betegségek közül a tenziós fejfájás esetében a leginkább elfogadottak az alternatív kezelési módok, megfelelő klinikai vizsgálatok is nagyobb számban állnak rendelkezésre.

A nem gyógyszeres kezelés lehetőségei:
- a beteg megfelelő felvilágosítása
- súlyosbító tényezők kiiktatása
- pszichotherápia
- fizikotherápia

1.1. A beteg felvilágosítása
Meg kell nyugtatni, hogy szervi károsodás, agydaganat nincs. Tájékoztatni kell a beteget arról, hogy ebben a pontosan nem tisztázott eredetű tünetegyüttesben a központi idegrendszeri fájdalomingereket szállító és szabályozó szerkezetek működésének zavaráról van szó. Ennek következménye az, hogy a korábban fájdalmatlan ingerek is fájdalomnak érződnek, a fájdalom tűrésküszöbe csökken. Másodlagosan társulhat hozzá akaratlan izomfeszülés, szorongás, hangulatzavar, melyek a panaszokat tovább fokozzák. Tehát nem egyszerűen csak „lelki" és nem egyszerűen csak „izomgörcs" okozta panaszról van szó, hanem összetett mechanizmus hozza létre és tartja fenn a fejfájást. A tünetek csökkenthetők.

1.2. Súlyosbító tényezők kiiktatása
- Analgetikum abusus megszüntetése, az analgetikum elvonása.
- Hormonkezelés (a kombinált és a csak progesteront tartalmazó anticoncipiens, a hormonpótló kezelés) átgondolása. Amennyiben a fejfájás kapcsolható a hormon készítményhez, úgy annak elhagyása legalább 3 hónapig javasolt.
- Pszichés stressz csökkentése, megfelelő alvás.

1.3. Pszichotherápia

- EMG biofeedback tréning
- Progresszív relaxációs tréning (Jacobson 1930)
- Autogén tréning (Shultz 1959)
- Kognitív therápia (Beck 1976)

Klinikai vizsgálatok: Kis esetszámú vizsgálatok, a fejfájás rendelések speciális beteganyagával. 89 aktív kezelési csoport és 37 kontroll csoport metaanalízise szerint az EMG biofeedback tréning önmagában, vagy a relaxációs tréninggel, kognitív therápiával kombinálva a tenziós fejfájás aktivitását mintegy felére csökkenti.(Bogaards et al. 1994). A placebónál szignifikánsan jobb eredményt ad a relaxáció önmagában is. Kiegészítő kognitív therápia elsősorban kifejezett stressz, affektív zavar esetén segít. A therapeuta segítségével, legalább 15 alkalommal zajló tréning rövid és hosszútávú hatás tekintetében is eredményesebb mint a csak „kazettás, autodidakta" megoldás. Természetesen az előbbi is igényli a beteg rendszeres otthoni gyakorlását.

Egy összehasonlító felmérés szerint a pszichotherápia és a megelőző gyógyszeres kezelés kombinációja a gyakori tenziós fejfájások esetében jobb eredményt ér el, mint az egyes kezelések önmagukban (Holroyd et al. 1991).

1.4. Fizikotherápia

- Masszázs
- Felületi melegítés/hűtés
- TENS
- kiropraktika ergonómiai tanácsadás

Bár széles körben alkalmazzák a tenziós fejfájás kezelésében, hosszú távú hatékonyságukat nem támasztja alá kellő tudományos bizonyíték. A nem gyógyszeres kezelések placebo kontrollja megoldatlan, a korábbi felmérések nem megfelelő fejfájás osztályozás szerint alkottak betegcsoportokat.

Egy felmérés szerint kombinált alkalmazásuk jelentősen csökkenti a gyakori tenziós fejfájást (Jensen és Olesen 1996). A fizikotherápiás módszerek és a kiropraktika együttes alkalmazásának hatékonyságát vizsgáló szisztematikus összefoglaló közlemény szerint nincs elegendő bizonyíték a kezelések hatékonyságának elbírálásához (Lenssink et al, 2004).

A mindennapi gyakorlatban a nyak mobilitása, a pericranialis izmok nyomásérzékenységének felmérése után kezdenek fizikotherapiát. A kezelések célja az izom relaxáció, a perifériás nociceptív input csökkentése. Lényeges lehet a nyakizmok fokozott terhelését, statikus izomfeszülést okozó munka esetén rövid szünetek tartása.

A tenziós fejfájást ronthatja az oromandibularis dysfunctio. Utóbbi maga is multifaktorialis eredetű. Gyógyszeres kezelése mellett gyakran occlusios sínt alkalmaznak. Ennek hatásossága a tenziós jellegű fejfájásban nem bizonyított. A vizsgálatok kevesebb, mint 5 %-a kontrollált. A vizsgálatok többségénél a fejfájás típusa nincs pontosan meghatározva. (Graff-Radford és Forsell 2000)

2. Gyógyszeres kezelés

2.1. Akut kezelés

Alapgyógyszerek az egyszerű analgetikumok és a NSAID készítmények.

Az akut tenziós fejfájásnál első választandó gyógyszerként 800 mg Ibuprofent javasolnak, másodikként 825 mg Naproxen sodiumot. A gastrointestinalis szövődmények kialakulásának kockázata ibuprofen alkalmazása esetén a legkisebb (odds ratio/OR/=2.9), naproxen esetén lényegesen nagyobb (OR=9.1), ketoprofen esetén a legmagasabb (OR=23.7) (Langman et al, 1994; Garcia Rodriguez et al, 1994). Coffein hozzáadása az egyes készítmények hatékonyságát növeli.

A centrálisan és perifériásan ható izomrelaxansoknak az akut kezelésben nincs szerepe. Analgetikumokkal kombinált nyugtatók bár a tüneteket csökkenthetik, mégis kerülendők a hozzászokás veszélye miatt.

Az egyszerű analgetikumok, NSAID készítmények kontrollált vizsgálata alapján hatássoság szerint az alábbi hierarchia állítható fel.

Ibuprofen (400 mg) + coffein
Ibuprofen (400 mg) = ketoprofen (50 mg)
Ibuprofen (200 mg) = naproxen (275 mg) = ketoprofen (25 mg)
Acetylsalicylsav/Paracetamol (500–1000 mg) + coffein
Acetylsalicylsav (500–1000 mg) = paracetamol(500–1000 mg)

Klinikai vizsgálatok: 1000 mg acetylsalicylsav/aspirin hatásosabb, mint az 500 mg.
Nincs statisztikailag szignifikáns különbség a tabletta és az effervescens gyógyszerforma között.
A paracetamol hatásossága az aszpirinéhez mérhető. Mellékhatás profilja kedvezőbb. Az ibuprofen hatásosabb, mint az aszpirin (Diamond 1983) és a paracetamol (Schachtel et al. 1996). Mellékhatásait kedvezőbbnek találták.
Ibuprofenhez hasonló eredmény érhető el naproxennel. Más NSAID készítmények, diclofenac, indomethacinum is effektívek, de kevésbé vizsgálták hatékonyságukat a tenziós jellegű fejfájás kezelésében. Hasonló a helyzet a COX-2 inhibitorokkal. A sumatriptant hatástalannak találták az epizódikus tenziós fejfájás kezelésében (Brennum et al. 1996), míg a krónikus tenziós jellegű fejfájásnál hasznosnak bizonyult (Brennum et al. 1992). A vény nélkül kapható kombinált fájdalomcsillapítók hatékonyságával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

2.2. Megelőző kezelés
Akkor szükséges, ha a rohamkezelést igénylő fejfájások gyakorisága eléri vagy meghaladja a heti 2 vagy havi 10 alkalmat.

2.2.1. Gyógyszerek

Antidepresszánsok
Elsődlegesek a triciklikus antidepresszánsok, de a beteget tájékoztatni kell arról, hogy antidepreszszánst kap, ami a hangulatzavarra gyakorolt hatásától függetlenül fájdalomcsillapítóként kerül alkalmazásra.
Hatásmechanizmus: A triciklikus antidepresszánsok hatásmechanismusa krónikus tenziós fejfájásban nem tisztázott. Az amitriptylinnek a szerotonin és noradrenalin reuptake gátláson túl antihistamin, antimuscarin, alfa adrenoreceptor antagonista, NMDA receptor antagonista, szerotonin receptorokat moduláló hatásai ismertek, a clomipraminnak csaknem kizárólag szerotonin reuptake gátló hatása van.
Adagolás: Alacsony kezdeti dózist alkalmazunk a mellékhatások elkerülése céljából. Az adagot fokozatosan növelhetjük. Esti egyszeri adagban lefekvés előtt javasoljuk.
A hatás lassan alakul ki. A dózist ennek eléréséig ill. mellékhatások jelentkezéséig emelhetjük.
Klinikai vizsgálatok: A legrégebben alkalmazott triciklikus antidepresszánsokat kevés megfelelő minőségű vizsgálatban tanulmányozták, és a vizsgálatok egy részében nem volt szignifikáns különbség az aktív és a placebo-kezelés eredményei között (Fumal, 2008). Az SSRI készítmények hatékonyságát az eddig megjelentetett tanulmányok nem igazolták. Kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban a krónikus mindennapos fejfájások fluoxetin kezelése nem depressziós betegeknél effektív, míg a migrénesek fluoxetin kezelése nem hatásos. (Saper et al. 1994)
Nyílt vizsgálat a krónikus mindennapos fejfájások paroxetin kezelését előnyösnek találta (Foster et al. 1994), míg kettős vak, crossover vizsgálat során a krónikus tenziós fejfájást a sulpirid, paroxetin kezelés alig befolyásolta. (Langemark és Olesen 1994). Krónikus tenziós fejfájás kezelésében a mianserint is alkalmazták, elsősorban a depressziós fejfájós betegekben volt hatékony (Manna et al.
1994).
Az újabb készítmények közül a mirtazapin nagy dózisú adása a placebónál hatékonyabbnak bizonyult krónikus tenziós fejfájásban; a hatékony adag jelentős sedativ mellékhatással járt (Bendtsen et al, 2004). A venlafaxint egy placebo-kontrollált vizsgálat szintén hatékonynak találta (Zissis et al, 2007). A topiramát 100 mg-os adagja nyílt vizsgálatban szintén hatékonynak bizonyult krónikus tenziós fejfájás kezelésére (Lampl et al 2006), de randomizált vizsgálat eddig nem készült.

Izomrelaxansok
A tenziós jellegű fejfájások jelentős részében, egyesek szerint mintegy felében a betegek a pericranialis izmok fokozott nyomásérzékenységéről számolnak be. Teoretikusan az izomrelaxansoknak lehet fájdalom csillapító hatása is. A centralisan ható izomlazítók közül a tizanidin hatékonynak bizonyult a krónikus mindennapos fejfájás megelőző kezelésében. (Saper et al. 2002)

NSAID
Rövid profilaxisként alkalmazhatók, elsősorban (kombinált) analgetikum abusus esetén a gyógyszermegvonás idején.

Botulinum toxin
Az eddig elvégzett duplavak, placebo-kontrollált vizsgálatok alapján hatékonyságára nincs meggyőző bizonyíték.
(Schmitt et al. 2001; Padberg et al, 2004; Schulte-Mattler et al, 2004; Silberstein et al, 2006))

A KEZELÉSBEN HASZNÁLHATÓ GYÓGYSZEREK ADAGJA NAPONTA, FELNŐTTEKNEK:

	Javasolt adag	Leggyakoribb mellékhatás
TRICIKLIKUS ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Amitryptilin	25–75 mg/nap	Szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság, szivritmuszavar, sexualis dysfunctio. Glaukomában és prostata hypertrophiaban ellenjavallt.
Clomipramin	25–75 mg/nap	Szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság, sexualis dysfunctio.
EGYÉB ANITDEPRESSZÁNSOK		
Fluoxetin	20–40 mg/nap	Alvászavar
Paroxetin	10–50 mg/nap	Alvászavar
Mianserin	30–60 mg/nap	Auszékonyság
Fluvoxamin	50-100 mg/nap	Alvászavar
IZOMREAXANSOK		
Tizanidin	4-24 mg/nap	Álmosság
NSAID	Max. 1 hónapig folyamatosan	Gyomorvérzés

A terhességben adható gyógyszerek:
- Akut kezelés: ld. migrén rohamkezelés 2.1.3.
- Megelőző kezelés: Az amitriptylin, clomipramin, fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin, mianserin, tizanidin terhesség alatt, szoptatás időszakában ellenjavallt.

A kezelés lehetőségei gyerekkorban
1. A tenziós fejfájásban szenvedő gyermekek pszichológiai vizsgálata azt mutatja, hogy a tünetegyüttes hátterében igen gyakran fedezhető fel szorongás, családi konfliktus, tanulási (tanítási) probléma, önbizalomhiány. Ennek megfelelően elsődleges a pszichés támogatás, pszichológus bevonásával (relaxáció, autogen tréning, hypnosis)
2. Fizikotherapia (masszázs, UH kezelés, hideg-meleg therapia)
3. Életmódi változások (rendszeres étkezés, kiegyensúlyozott testedzés, megfelelő mennyiségű és minőségű alvás)
4. Enyhe szorongásoldók (hydroxyzine, clonazepam)
5. A fájdalomcsillapító abusus elkerülése

A kezelés általános elvei:
1. Alapvetően a fejfájás gyakorisága és a prenicranialis nyomásérzékenység megléte vagy hiánya határozza meg. Ugyanakkor a megfelelő tudományos bizonyítékot szolgáltató, sok betegen végzett kettősvak, összehasonlító felmérések hiányzanak, ezért a tenziós jellegű fejfájás kezelésének megválasztását gyakran jobban befolyásolja a kezelőorvos személyes benyomása, mint a statisztikai adatok.
2. A pericranialis nyomásérzékenységet panaszoló, pszichopathológiai eltérés nélküli, fiatal betegek jobban reagálnak fizikotherapiára.
3. A pericranialis izomzat nyomásérzékenysége nélkül fokozott pszichés stresszt panaszoló betegek jobban reagálnak megelőző gyógyszerekre.

4. Epizódikus tenziós fejfájós betegek pszichés stresszének csökkentése lényeges lehet.
5. A krónikus tenziós fejfájást kevésbé rontja az életesemények kiváltotta fokozott stressz.
6. Epizódikus tenziós jellegű fejfájásnál célszerű a vény nélkül kapható fájdalomcsillapítóknál maradni és kerülni a kombinált szereket.
7. A megelőző kezelés alapgyógyszerei az antidepresszánsok. A klinikai válasz független a beteg megelőző pszichiátriai állapotától. A fenntartó adag elérése után a gyógyszert legalább négy hétig adjuk, amennyiben a beteg nem reagál megfelelően akkor változtathatunk. Nincs arra vonatkozó vizsgálat, hogy amennyiben a beteg panaszai nem javulnak az egyik antidepresszáns adására, akkor hogyan reagál egy másikra. A gyakorlatban a megelőző kezelést legalább 6 hónapig adjuk. A gyógyszerleállítás fokozatosan történjék.

Kezelés forma	Példák
Ritka epizódikus tenziós jellegű fejfájás	
– gyógyszeres	– aszpirin, paracetamol, ibuprofen, naproxen, izomlazítók
– nem gyógyszeres	– relaxáció, nyak melegítése
– megelőző	– relaxáció, izom biofeedback
– kérdéses	– akupunktura, masszázs, kiropraktika, codein, barbiturát
– ellenjavallt / hatástalan	– opiát, ergotamin, nyugtató
Gyakori epizódikus tenziós jellegű fejfájás	
Krónikus tenziós jellegű fejfájás	
– gyógyszeres	– amitriptylin, clomipramin, fluoxetin
– nem gyógyszeres	– fizikoterápia,relaxáció, izom biofeedback, meleg, masszázs
– megelőző	– fizikoterápia,relaxáció, izom biofeedback, meleg, masszázs
– kérdéses	– akupunktura, kiropraktika, izomlazítók, pszichotherápia
– ellenjavallt / hatástalan	– analgetikum, ergotamin, opiát, nyugtató,codein, barbiturát, béta blokkoló, neuroleptikum

(Peatfield és Edmeads 2000)

A krónikus tenziós fejfájás kezelésének kudarcát okozhatja:

- hibás kórisme:
  - – nem felfedezett tüneti fejfájás
  - – rosszul kórismézett primér fejfájás
  - – két vagy több különböző típusú fejfájás van jelen egyidejűleg
- rejtve maradt exacerbáló tényezők:
  - – gyógyszer abusus
  - – coffein abusus
  - – hormonális triggerek
  - – diétás, életmódbeli triggerek
  - – pszichés faktorok
  - – egyéb gyógyszer váltja ki a fejfájást
- inadekvát gyógyszeres kezelés:
  - – ineffektív gyógyszer
  - – excessív kezdő adag (mellékhatások, gyógyszer elhagyás)
  - – elégtelen végső adag
  - – inadekvát kezelési időtartam

- egyéb tényezők:
  - a beteg irreális elvárásai, megfelelő tájékoztatás hiánya
  - kísérő betegségek nehezítik a kezelést
  - kórházi kezelés szükséges

(Silberstein SD, 2003)

Hivatkozások:

1. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology 2004;62:1706-1711.
2. Bogaards M. C., ter Kuile M. M.: *Treatment of recurrent tension-headache: a meta-analytic review.* Clin. J Pain, 1994; 10: 174-190.
3. Brennum J., Brinck T., Schriver L. et al.: *Sumatriptan has no clinical relavant effect int the treatment of episodic tension type headache.* Eur J Neurol, 1996; 3: 223-228.
4. Brennum J., Kjeldesen M., Olesen J.: *The 5-HT1- like agonist sumatriptan has a significant effect on chronic tension-type headache.* Cephalalgia, 1992; 12: 375-379.
5. Diamond S.: *Ibuprofen versus aspirin and placebo int he treatment of muscle contraction headache.* Headache, 1983; 23: 206-210.
6. Foster C. A., Bafaloukos J.: *Paroxetine int he treatment of chronic daily headache.* Headache,1994; 34: 587-589.
7. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol 2008;7:70-83.
8. Garcia Rodriguez LA, Jick H. et al. *Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs.* Lancet 1994;343:769-772.
9. Graff-Radford S. B., Forsell H.: *Oromandibular treatment of tension type headache.* In. The Headaches, second edition, ed. By Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch KMA. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2000; 657-660.
10. Holroyd K. A., Nash J. M., Pingel J. D., Cordingley G. E., Jerome A.: *A comparison of pharmacological (amitriptyline HCl) and non pharmacological (cognitive-behavioral) therapies for chronic tension headaches.* J Consult Clin Pscyhol, 1991; 59: 387-393.
11. ICHD, *International Classification of Headache Disorders 2nd edition.* Cephalalgia, 2004; vol. 24., suppl. 1.
12. Jensen R., Olesen J.: *Is there effect of physiotherapy in tension-type headache?* Cephalalgia, 1996; suppl. 14: 152
13. Lampl C, Maracek S, May A et al. A prospective, controlled, open-label, long-term study of efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. Cephalalgia 2006; 26:1203-1208.
14. Manna V., Bolino F., DiCicco L.: *Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamin and mianserine.* Headache, 1994; 34: 44-49.
15. Mathew N. T., Bendsten L.: *Porphylactic pharmacotherapy of tension type headache.* In. The Headaches, second edition, ed. By Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch KMA. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2000; 667-673.
16. Langemark M., Olesen J.: *Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension type headache.* An explanatory double blind trial. Headache, 1994; 34: 20-24.
17. Langman MJS, Weil J, Wainwright P et al. *Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs.* Lancet 1994; 343:1075-1078.
18. Lenssinck ML, Damen L, Verhagen AP et al. *The effectiveness of physiotherapy and manipulation in patients with tension-type headache: a systematic review. Pain 2004; 112:381-388.*
19. Padberg M, deBruijn SFTM, deHaan RJ et al. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cephalalgia 2004; 24:675-80.
20. Peatfield R. C., Edmeads J. G.: *General approach to treatment of tension-type headache.* In. The Headaches, second edition, ed. By Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch KMA. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2000; 639-641.
21. Pfaffenrath V., Diener H. C., Isler H., Meyer C. et. al.: *Efficacy and tolerability of amitriptylinoxide in the treatment of chronic tension type headache: a multicentre controlled study.* Cephalalgia, 1994; 14: 149-155.
22. Saper J. R., Silberstein S. D., Lake A. E., Winters M. E.: *Double blind trial of fluoxetine :chronic daily headache and migraine.* Headache, 1994; 34: 497-502.
23. Saper J. R., Lake A. E., Cantrell D. T., Winner P. K., White J. R.: *Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine.* A double blind, placebo controlled multicenter outcome study. Headache, 2002; 42: 470-482.

24. Schachtel B. P., Furey S. A., Thoden W. R.: *Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache.* J Clin Pharmacol, 1996; 36: 1120-1125.
25. Schmitt W. J., Slowey E., Fravi N., Weber S., Burgunder J. M.: *Effect of botulinum toxin.* A injectiont int he treatment of chronic tension type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. Headache, 2001; 41: 7:658-664.
26. Schulte-Mattler WJ, Krack P et al (BoNTTH Study Group). *Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. Pain 2004; 109:110-114.*
27. Silberstein S. D.: *Chronic daily headache.* Continuum Neurology (AAN Series), 2003; vol. 9: 1:121-143.
28. Silberstein SD, Göbel H, Jensen R. *Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. Cephalalgia 2006; 26:790-800.*
29. Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache.* Cephalalgia 2007; 27:315-324.

Analgetikum-abúzushoz társuló fejfájás

A gyakori (>havi 15 nap) vagy mindennapos fejfájás a népesség 4-5%-át érinti (Castillo et al, 1999). A betegek több mint 70%-ára jellemző az analgetikum abusus. A mindennapos fejfájás legtöbbször migrénből alakul ki (Silberstein et al, 1996), a rohamok gyakoribbá váltával párhuzamosan a migrénes kísérőtünetek enyhülnek. A fejfájás állandósulásában fontos szerepet játszik az analgetikum abusus. Bár a fejfájások rohamkezelésére alkalmazott valamennyi készítmény okozhat mindennapos fejfájást, hazánkban leggyakrabban a koffeinnel ill. szintetikus morfin-származékokkal kombinált analgetikumok abususa felelős a panaszokért. Egyszerű analgetikumok esetén havi 15, kombinált analgetikumok, ergot-, ill. triptánszármazékok esetén havi 10 napot meghaladó, legalább 3 hónapig fennálló gyógyszerszedés esetén reális az analgetikum abusus okozta fejfájás veszélye. A mindennapos fejfájás kialakulásában bizonyos személyiségjegyek, ill. szorongás, depresszió oki szerepe sem elhanyagolható. Pathomechanizmusában valószínűleg fontos szerepet játszik a fájdalomérző rendszer regulációjában kulcsfontosságú szerotonin egyes receptorainak „up-regulációja" (Srikiatkhachorn, 2001) ill. a centrális szenzitizáció kialakulása.
A diagnosztikus kritériumok szerint az analgetikum abúzus okozta fejfájás havonta minimum 15 napon jelentkezik. A fájdalom miatt a beteg rendszeresen (egyszerű analgetikumok esetén legalább havi 15, kombinált analgetikumok, opiátok, ergotamin ill. triptánok esetén legalább havi10 napon) és tartósan (legalább 3 hónapon át) szed analgetikumot. A fejfájás az anelgetikum szedése során alakult ki, vagy romlott jelentősen (ICHD-IIR1 Committee, 2008). A diagnosztikus kritériumok nem térnek ki a fájdalom jellegzetességeire: a klinikai tapasztalat szerint a fájdalom migrénes ill. tenziós vonásokat egyaránt mutathat, a tüneti kép akár egy napon belül is változhat. Mint a kritériumokból is látszik, a gyógyszerbevétel rendszeressége fontos tényezője a mindennapos fejfájásnak. Ugyanazon gyógyszermennyiség a hónap során egyenletesen elosztva nagyobb eséllyel okoz állandósult fejfájást, mintha elszórt, de erős fejfájások miatt kevesebb napon, de nagyobb adagban szedték volna. Javulás az analgetikum-abusus felfüggesztésével párhuzamosan elkezdett komplex kezeléstől várható.
Az analgetikum-abúzushoz társuló fejfájás kezelésére jelenleg nincsenek standardizált protokollok. A kezelés célja a fejfájások gyakoriságának csökkentése, az analgetikum-abúzus mérséklése, és a rohamgyógyszerek hatékonyságának növelése (Dodick és Silberstein, 2008). A kezelés első lépése a beteg részletes felvilágosítása, majd – profilaktikus kezelés megkezdése mellett – az analgetikum megvonása. Ezt hazánkban a legtöbb beteg kórházi körülmények között tartja kivihetőnek, bár a szakmai konszenzus szerint a megvonás módját a szedett gyógyszer, annak mennyisége és a szedés ideje határozza meg. Szinte minden esetben számolnunk kell a „rebound" fejfájás lehetőségével – ennek kezelésére naproxen vagy más, nem kombinált NSAID ill. indomethacin javasolt. Szükséges megelőző kezelés beállítása, természetesen a mellékhatások és az egyéb betegségek figyelembe vételével. Jelenleg a topiramát hatékonyságáról áll rendelkezésre a legtöbb adat (Dodick és Silberstein, 2008). Jó eredmény várható valproattól (Freitag et al, 2001), amit szükség szerint antidepresszánssal, tiapridallal kombinálhatunk. Egy placebo-kontrollált vizsgálatban prednisolon adás kedvező hatását bizonyították (Pageler et al, 2008). Fontos a beteg követése, a kezelés elején akár 1-2 hetente is célszerű ellenőrizni. Az analgetikum-abusus visszatértét a fájdalomcsillapító-használat pontos követésével és fenntartó profilaktikus kezeléssel gátolhatjuk meg. A nem-gyógyszeres eljárások közül az autogen tréning, relaxatio, kognitív viselkedésterápia esetleg TENS kezelés, psychologiai gondozás ajánlható, de hasznosságuk az eddig elvégzett vizsgálatok alapján nem értékelhető. Irodalmi adatok szerint a gyógyszermegvonás és profilaktikus kezelés 56-75%-ban eredményes, de a gondos követés fontosságát aláhúzza, hogy a relapsusok aránya a kezelést követő évben elérheti a 40%-ot is (Linton-Dahlöf et al, 2001; Fritsche és Diener, 2002), sőt egyes vizsgálatok szerint a 60%-ot is meghaladhatja (Pini et al, 2001).

A KEZELÉSBEN HASZNÁLHATÓ GYÓGYSZEREK ADAGJA NAPONTA, FELNŐTTEKNEK:

	Ajánlott adag/nap	
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Amitryptilin	10–75 mg	szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság, szívritmuszavar. Glaukomában és prostata hypertrophiaban ellenjavallt.
Clomipramin	25–75 mg	szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság
ANTIEPILEPTIKUMOK		
Valproát	600-1500 mg	szédülés, tremor, hajhullás, hízás, máj-és teratotoxicitás
Topiramát	50-100 mg	fogyás, paresthesiák, álmosság
SZTEROIDOK		
Prednisolon	1 mg/tskg	hyperglykaemia, hypertensio, ulcus, osteoporosis etc.

Hivatkozások:

1. Castillo J, Munoz P, Guitera V, et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. Headache 1999; 39: 190-196.
2. Dodick DW, SilbersteinSD. How clinicians can detect, prevent and treat medication overuse headache. Cephalalgai 2008; 28:1209-1217.
3. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache. Headache 2001; 41:271-278.
4. Fritsche G, Diener HC. Medication overuse headaches – what is new? Expert Opin Drug Saf 2002; 1:331-338.
5. ICHD-IIR1 Committee: The International Classificationof Headache Disorders 2nd Edition, 1st Revision, 2008 (www.ihs-classification.org/en/02_klassifikation/03_teil2/08.02.00_substance.html)
6. Linton-Dahlöf P, Linde M, Dahlöf C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. Cephalalgia 2000;20:658-662.
7. Pageler L, Katsarawa Z, Dieer HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia 2008; 28:152-156.
8. Pini LA, Cicero AF, Sandrini M. Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. Cephalalgia 2001; 21:878-883.
9. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. Neurology 1996; 47:871-875.
10. Srikiatkhachorn A. Pathophysiology of chronic daily headache. Curr Pain Headache Reports 2001;5:537-544.

A szakmai protokoll érvényessége: 2012. december 31.

Melléklet:

A FEJFÁJÁS CENTRUMOK KRITÉRIUMAI

1. Fejfájás centrum kialakításához szükséges alapfeltételek:

1.1. Személyi feltételek

- A rendelést legalább két neurológus szakorvos lássa el, hogy a helyettesítés, a folyamatos munka megoldható legyen (ahol csak egy szakorvos van, ott elérhető közelségben helyettesítő centrum álljon rendelkezésre).
- Állandó személyzet és kinevezett vezető szükséges.
- A rendelésen dolgozók tagjai a Magyar Fejfájás Társaságnak.
- Munkájukat az International Headache Society (IHS) kritérium-rendszerének követésével, a Magyar Fejfájás Társaság diagnosztikus és terápiás protokolljának figyelembevételével végzik.
- Részt vesznek a Magyar Fejfájás Társaság tudományos munkájában. A Társaság évi ülésén, legalább két évente egy alkalommal beszámolnak választott témáról, vagy saját rendelésük tapasztalatairól.

1.2. Tárgyi feltételek

- A minimális rendelési idő (általános neurológiai rendeléstől elválasztottan) heti 4 óra.
- Az illetékes egészségügyi intézmény az Országos Egészségbiztosítási Pénztárral megállapodik a fejfájás szakrendelés működtetéséről és annak rendelési idejéről.
- A rendelés megfelelő dokumentációt vezet és a Magyar Fejfájás Társaság felkérésére, statisztikai adatfeldolgozáshoz segítséget nyújt, információt szolgáltat.
- Rendelkezik elérhető neurológiai osztályos háttérrel.
- Képes megszervezni, elvégeztetni a szükséges műszeres viszgálatokat (laboratóriumi vizsgálatok, Rtg, EEG, képalkotók: CT, MR).
- Van konziliáriusi lehetősége (pszichológia, pszichiátria, fül-orr-gégészet, szemészet, idegsebészet).

2. Kiegészítő mutatók, melyek az egyes fejfájás centrumok munkájának minőségét jellemezhetik

- Oktatási munka (családorvosi és szakorvosi továbbképzés).
- Tudományos munka (közlemények, előadások, együttműködés hazai és külföldi intézményekkel, orvosi társasági tagság, – munka, kongresszusok szervezése).
- Részvétel gyógyszervizsgálatokban a Good Clinical Pratice elveinek alkalmazásával.
- Kapcsolattartás civil szervezetekkel (egészségügyi propaganda).

3. Általános rendelkezések

- Új Fejfájás Centrum akkreditálása pályázat útján történik.
- A pályázatnak a leírt feltételekre vonatkozó információkat kell tartalmaznia és azt a Magyar Fejfájás Társaság vezetőségéhez kell benyújtani.
- A pályázatról fenti feltételrendszer figyelembe vételével a Magyar Fejfájás Társaság vezetősége dönt.
- A pályázat nyílt és folyamatos, beadási határideje minden évben március 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Meddőség ellátásról – asszisztált reprodukcióról- In VitroFertilizációról
(1. módosított változat)

Készítette: a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Bevezetés
Definíció: in vitro fertilizációnak (IVF) minősül minden olyan beavatkozás, amelynek során a petesejtet az ováriumból eltávolítjuk és laboratóriumi körülmények között („in vitro") termékenyítjük meg. A megtermékenyítéshez a spermiumot legtöbbször maszturbáció útján nyerjük, de a beavatkozásokat el lehet végezni fagyasztott mintából vagy sebészi úton nyert spermiummal is. A beavatkozás végén megtermékenyült petesejt, vagy osztódó embrió kerül vissza szervezetbe (legtöbbször az uterusűrbe, ritkábban a tubába).
Az in vitro fertilizációnak viszonylag rövid története van. Az elmúlt három évtized során viszont nagyon dimanikusan fejlődött ez a terület, és mára már kb. 2 000 000 gyermek születése köszönhető neki világszerte. Magyarországon a születendő gyermekek kb. 1.5-2 %-a IVF kezelést követően fogan. Más európai országokban ez az arány 1.5-4.5% között mozog. Meddőség kb. a próbálkozó párok 10-15%-át érinti. Nagy részüknek persze nem IVF-ra van szüksége, hanem egyéb meddőségi kezelésre, de folyamatosan nő az IVF-ra váró párok száma is. Az IVF protokoll célja, hogy segítse az asszisztált reprodukcióval foglalkozó szakemberek napi munkáját és, hogy a különböző asszisztált reprodukciós centrumokban hasonló szempontok szerint történjen a párok kivizsgálása és ellátása. Szintén célkitűzése a protokollnak, hogy a folyamatosan megjelenő tanulmányokból kiszűrje a napi gyakorlat számára a legfontosabb eredményeket, és ezáltal tovább tudja emelni az ellátás színvonalát és eredményességét.
A protokoll összeállításakor figyelembe vettük a szakirodalomban elérhető ide vonatkozó cikkek következtetéseit, illetve. a különböző szakmai társaságok ajánlásait. A protokollt elsősorban az IVF-val foglalkozó szakembereknek szánjuk, de hasznos lehet minden olyan nőgyógyásznak, aki meddőséggel foglalkozik. A protokoll nem tér ki az IVF-ón kívűli egyéb meddőségi kezelésekre.

I. Alapvető megfontolások

In vitro fertilizáció indikációi:

- petevezető eredetű meddőség (mindkét petevezető hiánya, vagy elzáródása, kiterjedt kismedencei adhéziók, sikertelen tuba plasztika, korábbi ismételt extrauterin graviditás)
- súlyos endometriózis, mely adhéziók révén a petevezetők funkcióját rontja
- enyhe endometriózis esetében sikertelen egyéb kezelést követően (stimuláció plusz inszeminácio 3-4 alkalommal)
- súlyos férfi eredetű meddőség
- elégtelen petefészek működés, mely donor petesejt használatát igényli
- ovulációs zavar, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy nélküle nem vezetett terhességhez (3-6 ciklus)
- genetikai rendellenesség, mely preimplantációs genetikai vizsgálat elvégzését igényli
- idiopathiás meddőség, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy nélküle nem vezetett terhességhez (3-4 próbálkozás)
- csökkent petefészek működés (idősebb reprodukciós kor [38 év felett], 35 év felett rossz ovárium működésre utaló hormonális eredmények)

A protokollnak ebben a pontjában és máshol előforduló életkorra történő utalások szakmai körökben elfogadott általános elvek szerint történtek. Kellően indokolt, speciális körülmények között ettől el lehet térni.

In vitro fertilizáció ellenjavallatai:

- a kezelés során használatos gyógyszerek használatának bármilyen kontraindikációja

- a kezeléshez szükséges beavatkozások elvégzésének ellenjavallata (pl.: punkcióhoz javasolt narkózis kontraindikációja)
- terhesség belgyógyászati kontraindikációja (pl.: súlyos cardiovasculáris betegség)
- fertőző betegség akut stádiuma. Krónikus, hordozó stádiumban megfelelő tájékoztatás és belgyógyászati konzultáció után elvégezhető
- ismeretlen eredetű (nem kellően diagnosztizált) emlő daganat
- olyan anatómiai eltérés, mely a kezelés biztonságos kivitelezését akadályozza (pl.: ováriumok rendellenes pozíciója, mely a punkciót nem teszi lehetővé)
- olyan anatómiai defektus mely a kezelés sikerességét kizárja (pl.: terhesség kihordására alkalmatlan méh [kivéve, ha dajkaterhességről van szó], ováriumok hiánya [kivéve, ha donor petesejt felhasználására kerül sor])
- nem kivizsgált, kezelt cervix dysplasia
- beleegyező nyilatkozat vagy az adatszolgáltatáshoz hozzájárulás hiánya a pár valamelyik tagjától
- relatív ellenjavallat a nő 45 év feletti kora, mert ennyi idősen a teherbeesés valószínűsége minimális (< 1%)

II. Diagnózis

IVF kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok:

A. Első IVF előtt az alábbi vizsgálatok elvégzése szükséges

1. *Az ováriumok funkcionális vizsgálata* („ovarian reserve testing") végzése a ciklus 2-4. napja között (FSH, LH ösztradiol, prolaktin, TSH) és antralis folliculus szám ultrahanggal végzett meghatározása (AFC)

Poor responderek, 39 év felettiek esetében Anti-Müllerián Hormon (AMH), Inhibin-B meghatározása javasolt

2. *Spermiumanalízis* [lásd Meddőség kivizsgálás I/6]
3. *Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata* [lásd Meddőség kivizsgálás I/8]
4. *Hüvelyváladék vizsgálata* (szűrés Chlamydia trachomatisra, klinikailag indokolt esetben a váladék bakteriológiai vizsgálata)
5. *Cytológia:*
   - egy éven belüli negatív cytológia szükséges
   - amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli negatív eredmény szükséges
6. *Szerológiai vizsgálat:*
   - a pár mindkét tagjánál egy éven belüli negatív hepatitis B, C ill. HIV szűrés
   - bár a gyermekkori védőoltások eredményeként Rubeola védettségnek jelen kellene lenni, ilyen irányú szűrővizsgálat elvégzése javasolt, mivel a nem védett páciens immunizálható
   - vércsoport vizsgálat a pár nőtagjánál, amennyiben ő Rh(-) a férfinél is
7. *Belgyógyászati kivizsgálás:*
   - amennyiben a páciens olyan krónikus belgyógyászati problémában szenved, mely a teherbeesést, vagy egy sikeres terhesség kihordását befolyásolhatja, belgyógyász szakorvos véleményét a beavatkozás elvégezhetőségéről, ill. terhesség kihordásáról ki kell kérni
   - a petesejtleszíváshoz szükséges minimális kivizsgálást az intézeti protokolloknak megfelelően kell elvégezni. Javasolt hat hónapnál nem régebbi vérkép, ill. májfunkciós vizsgálatok megléte
8. *Adminisztratív, jogi feltételek:*
   - Erről részletesen az Eütv és a 30/1998 (VI. 24) NM rendelet rendelkezik (1-es melléklet)

B. Ismételt IVF kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok:

1. *Az ováriumok funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing") elvégzése javasolt (FSH, LH, ösztradiol prolaktin, TSH a ciklus 2-4. napján) [lásd* Meddőség kivizsgálás *I/4]:*
   - amennyiben valaki az életkorához és hormonértékeihez képest váratlanul rosszabbul reagált megelőző kezelésben
   - amennyiben a korábbi teszt óta legalább egy év eltelt
   - amennyiben a korábbi vizsgálat óta az adnexumokat is érintő műtéti beavatkozás, vagy gyógyszeres kezelés (chemoterápia, sugárterápia) történt
   - amennyiben a páciens 39 év feletti

2. *Spermiumanalízis [lásd* Meddőség kivizsgálás *I/6]:*
   – amennyiben a korábbi teszt óta legalább egy év eltelt (változó spermiumkép, ill. súlyos oligozoospermia esetén 6 hónap)
   – amennyiben a korábbi próbálkozás óta olyan urológiai beavatkozás, vagy gyógyszeres kezelés volt, mely a spermiumtermelődést befolyásolhatta
3. *Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata [lásd* Meddőség kivizsgálás *I/8]:*
   – amennyiben a korábbi vizsgálat óta a méhüreget is érintő beavatkozás történt (terhesség, vetélés, szülés, műtét)
   – amennyiben a ciklusok lefolyásában olyan változás következett be, mely felveti valamilyen patológiás tényező (myoma, polyp, stb.) jelenlétét
   – amennyiben bármilyen vizsgálat (fizikális vizsgálat, UH vizsgálat) felveti kóros folyamat jelenlétét
4. *Hüvelyváladék vizsgálata* (szűrés Chlamydia trachomatisra ha az előző eredmény 3 hónapnál régebbi, klinikailag indokolt esetben a váladék bakteriológiai vizsgálata)
5. *Cytológia:*
   – egy éven belüli negatív cytológia szükséges
   – amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli negatív eredmény szükséges
6. *Szerológiai vizsgálat*
   – a pár mindkét tagjánál egy éven belüli negatív hepatitis B, C ill. HIV szűrés
7. *Belgyógyászati kivizsgálás:*
   – amennyiben a páciens olyan krónikus belgyógyászati problémában szenved, mely a teherbeesést, vagy egy sikeres terhesség kihordását befolyásolhatja, belgyógyász szakorvos véleményét a beavatkozás elvégezhetőségéről, ill. terhesség kihordásáról ki kell kérni
   – a petesejtleszíváshoz szükséges minimális kivizsgálást az intézeti protokolloknak megfelelően kell elvégezni. Javasolt vércsoport + Rh és egy hónapnál nem régebbi vérkép, ill. májfunkciós vizsgálatok megléte. Altatás esetén fél éven belüli EKG vizsgálat javasolt
   – PCOS-nél, obesitasnál, cukorbetegségre utaló családi anamnézisnél inzulin rezisztencia (IR) javasolt.
8. *Adminisztratív, jogi feltételek:* Az előző beavatkozás óta legalább három hónapnak kell eltelnie.

III. Kezelés

Az IVF kezelés lépései

1. Petefészek működés szuppressziója
2. Petefészek működés stimulációja (normal responder, poor responder)
3. Petesejtleszívás
4. Fertilizáció (IVF, ICSI)
5. Asszisztált hatching (AH)
6. Embrió transzfer
7. Luteális fázis támogatása
8. Cryo ciklus
9. Preimplantációs genetikai dioagnózis (PGD)
10. Egyéb speciális ART beavatkozások

1. Szuppresszió:

– Az IVF kezelések többségét a petefészek működésének szuppressziója előzi meg. Ez több célt is szolgál. A kezelés lefolyása programozhatóvá válik, domináns tüsző ill. cysta képződés ritkább, ill. a tüszők „szinkronizációja" megfelelőbb. A szuppresszió a választott protokollnak megfelelően történhet orális antikoncipienssel (14-28 nap), napi adagolású GnRH analóggal, depot GnRH analóggal, GnRH antagonistával, vagy ösztradiollal. Stimulációs kezelés elindítható szuppressziós előkezelés nélkül is.

2. Stimuláció:

– A petefészek stimulációjának a célja, hogy a kezelés végén ideális esetben 8-12 petesejttel tudjon az embriológia labor dolgozni. A stimulációs protokollnak minél inkább testre szabottnak kell lennie. Ez mind a stimulációs protokoll megválasztását, mind a felhasznált stimuláló szerek típusát, dózisát érinti. Vannak, akik jól reagálnak a stimulációra („normál válasz", „normal

responder"), és vannak, akik nehezen stimulálhatóak („rossz válasz", „poor responder"). Normál válasz várható 40 évesnél fiatalabb nőknél, jó petefészek funkciós eredmények mellett (FSH < 10 IU/l). Gyenge válasz várható 40 éves kor felett, rossz petefészek funkcióra utaló vizsgálatok mellett (FSH > 10 IU/l), korábbi rossz válasz esetén (kevés [≤3] petesejt, alacsony ösztradiol szint [< 400 pmol/l], korábbi leállított ciklus, korábbi ciklusban nagy dózisú gonadotropin [> 300 IU/ nap] használata). A következőkben a különböző stimulációs protokollok részletes leírása következik. A protokollok a várható válasznak (normál vagy rossz) megfelelőn külön vannak választva.

A Várható jó válasz („normal responder") esetén:

Luteális long GnRH analóg protokoll

Ha a betegnek rendszeres ciklusai vannak:

1. A ciklus 21. napján vagy az ovulációt követő (LH teszt vizeletből) 7. napon a páciens megkezdi a GnRH analóg adagolását (pl.: 0.5 mg Suprefact s.c., vagy 0.1 mg Decapeptyl s.c.).
2. 10-14 nappal a GnRH analóg elindítása után, szuppresszió ellenőrzése UH vizsgálattal +/- szérum ösztradiol meghatározással.
3. Amennyiben az ovárium működés szupprimált, a GnRH analóg dózisát felére csökkenti a páciens, és elindítja a gonadotropin adagolását.
4. Öt nap stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztradiol meghatározás.
5. A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a stimulációra adott válasz függvényében.
6. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb, 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
7. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Lutealis long GnRH analóg protokoll

Ha a beteg oligo- vagy anovulációs:

1. A kezelés spontán vérzéssel, vagy annak hiányában megvonásos vérzés meghozásával (progeszteron készítmény adását követően) indul.
2. A spontán vérzés, vagy megvonásos vérzés 2-3 napjától orális antikoncipiens (OAC) szedése indul. A tabletta 7-10 napjától, a választott GnRH analóg is elindul.
3. Míg az OAC szedése 10-12 napig tart, a GnRH analógot a páciens tovább folytatja. 10-12 nap GnRH analóg adagolás után szuppresszió ellenőrzése következik.
4. Amennyiben az ovárium működés szupprimált, a stimuláció a fentihez hasonló módon történik.

Luteális long protokoll depot GnRH analóg felhasználásával

1. Az utolsó depot GnRH analóg adását követően 3 héttel szuppresszió ellenőrzése.
2. Amennyiben a petefészek működése szupprimált, a stimuláció gonadotropin adagolással elindulhat.
3. A kezelés és a gonadotropin dózisának változtatása a fentiekhez hasonlóan történik.

GnRH antagonista felhasználása

1. A kezelést megelőzheti előkezelés OAC-sel, vagy spontán, vagy megvonásos vérzéssel is elindulhat.
2. OAC használata esetén a gonadotropin stimuláció az utolsó tablettát követő 4-5. napon indul. Spontán, vagy megvonásos vérzés esetén a 2-3. napon indulhat a kezelés.
3. Az első ultrahang vizsgálat öt nap stimuláció után szükséges. A vizsgálat eredményének függvényében a gonadotropin dózisa csökkenthető, vagy emelhető.
4. Ennél a stimulációnál GnRH antagonista segítségével akadályozzuk meg a korai LH surge-öt. Ez történhet az úgynevezett flexibilis, vagy fix protokoll alapján. A flexibilis séma alapján a GnRH antagonistát akkor kell elindítani, amikor a legnagyobb tüsző 14-15 mm-es átmérőt ér el, és az ösztradiol 1400-1600 pmol/l-es szintet ér el. A fix séma szerint a GnRH antagonistát a stimuláció 6 napján kell elindítani.
5. GnRH antagonista adható napi dózisban (hazai elérhetőség pl.: Cetrotide 0.25 mg), vagy egyszeri 3 mg-os dózisban, majd az antagonista 5. napjától, ha szükséges, további 0.25 mg-os adagokban. A GnRH antagonistát a hCG injekció napján is adni kell.
6. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb, 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.

7. GnRH antagonista használata mellett az ovulációhoz vezető folymat GnRH analóggal is kiváltható. GnRH analóg használata mellett kevesebb a hiperstimuláció.
8. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.
9. A GnRH antagonista elindításakor nem szükséges a gonadotropin dózisának emelése, vagy a stimuláló szerek kiegészítése LH tartalmú készítménnyel.

B. Várható rossz válasz esetén az alábbi stimulációs protokollok használata javasolt:

1. GnRH short protokoll
2. GnRH ultrashort protokoll
3. GnRH stop protokoll
4. Clomiphene citrát és gonadotropinok kombinációja, GnRH antagonista kiegészítéssel
5. Nem stimulált ciklus („natural cycle")

GnRH short és ultrashort protokoll:

1. Amennyiben a GnRH analógot a follikuláris fázis elején indítjuk el, az az első 4-5 nap során a hypophysisből FSH és LH felszabadulását eredményezi, és hozzájárul a stimulációhoz. Ezt követően a hatása módosul, és a korai LH surge-öt akadályozza meg. A follikuláris fázis eleji stimuláló hatást használják ki a különböző rövid protokollok.
2. A kezelés indulhat OAC előkezeléssel, az utolsó tablettát követő 4-5. napon, vagy a spontán, vagy a megvonásos vérzés 2-3. napján.
3. A stimuláció első napján csak GnRH analógot kap a páciens (pl.: 0.5 mg Suprefact, vagy 0.1 mg Decapeptyl).
4. Ultrashort protokoll használata esetén a GnRH-t négy napon át kapja a páciens változatlan dózisban, míg a gonadotropin stimuláció a GnRH analóg második napján indul.
5. Short protokoll esetén, a harmadik napon a GnRH analóg dózisa a felére csökken, és folytatódik egészen a hCG injekció napjáig. A gonadotropin stimuláció a GnRH analóg 2. napján indul.
6. Öt nap gonadotropin stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztradiol meghatározás.
7. A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
8. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
9. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

GnRH analóg stop protokoll

1. A GnRH analóg adagolása a luteális long protokollhoz hasonlóan a luteális fázisban (21. nap, vagy pozitív vizelet LH teszt-et követő 7. napon) indul.
2. 10-12 nap GnRH adagolás után szuppresszió ellenőrzés. Amennyiben az ultrahang vizsgálat ovárium cisztát nem igazol, és az ovárium működése szupprimált, a GnRH analóg további adagolása abbamarad, és a gonadotropin stimuláció elindul.
3. Öt nap gonadotropin stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztradiol meghatározás.
4. A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
5. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
6. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Clomiphene plusz gonadotropin protokoll

1. A clomiphene citrát egy szelektív ösztrogén receptor modulátor, mely negatív feed-back mechanizmuson keresztül emeli a hypophysisből felszabaduló FSH és LH mennyiségét, és ezzel növeli a stimuláció hatékonyságát.
2. A kezelés indulhat OAC előkezeléssel az utolsó tablettát követő 4-5. napon, vagy a spontán, vagy megvonásos vérzés 2-3. napján.
3. Clomiphene citrátot öt napon át napi 100 mg-os dózisban kapja a páciens.
4. A gonadotropinok eleinte vagy másnaponta, vagy két nap késéssel naponta adhatóak.
5. Az első follikulometria 7 nap stimulációt követően történik meg.
6. A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.

7. A kezelés hatékonyságát emeli, ha a spontán LH surge-öt GnRH antagonistával megakadályozzuk. A GnRH antagonistát akkor kell elindítani, amikor a legnagyobb tüsző 14-15 mm-es átmérőt ér el, és az ösztradiol 1400-1600 pmol/l-os szintre jut.
8. Ha a két vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
9. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Spontán ciklus IVF

1. Azoknál a pácienseknél, akiknél spontán tüszőérés van, de nagy dózisú gonadotropin (> 300 IU/ nap) stimuláció ellenére is csak kevés (≤ 2) tüsző érését sikerül elérni, IVF kezelés saját spontán ciklusukban is megkísérelhető.
2. Ilyen esetben, a páciens a ciklus hosszának függvényében, a ciklus 7-10 napján jelentkezik az első UH kontrollra.
3. Amennyiben a tüsző eléri a 17 mm-es átmérőt, 5,000-10,000 IU hCG im. adandó (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) a punkcióra való felkészülésként.
4. A spontán LH surge kivédése céljából GnRH antagonista használható a korábban említett szempontok szerint.
5. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

A fent részletezett stimulációs protokollok irányadóak. Egy-egy páciens ellátása során, a minél jobb kimenetel érdekében módosíthatóak.

3. Follikulus punkció

1. Follikulus punkció ultrahangvezérlés mellett, a hüvelyen keresztül, steril körülmények között történik.
2. A beavatkozás elvégzéséhez célszerű, de nem kötelező narkózis használata.
3. A beavatkozás elvégzésének tárgyi feltételei: hüvelyi ultrahang tűvezetővel, hüvelyi beavatkozáshoz szükséges eszközök (speculum, golyófogó, törlők, stb.), steril fiziológiás sóoldat a hüvely kiöblítéséhez, aspirációs apparátus, megfelelő tápoldatok.
4. A follikulus punkció napján a páciens éhgyomorral érkezik. Amennyiben a beavatkozásnak nincs kontraindikációja, az az alábbiak szerint zajlik le:
   - a beavatkozás előtt a tüszők jelenlétének ultrahangos kontrollja
   - a húgyhólyag kiürítése
   - az aspirációs apparátus működésének ellenőrzése
   - a páciens elhelyezése kőmetsző helyzetben
   - intravénás narkózis beállítása
   - a hüvely kiöblítése fiziológiás sóoldattal
   - kétoldali, ultrahang vezérelt follikulus aspiráció
   - a szúrások helyének ellenőrzése
   - narkózis megszüntetése
   - 1-2 óra obszerváció helyi érzéstelenítéskor, de narkózis után 4 óra obszerváció szükséges
   - a kezelőorvos a stabil állapotban levő pácienst és kísérőjét elbocsátja

4. Fertilizáció

1. A petesejtleszívás során nyert petesejtek megtermékenyítésére steril laboratóriumi körülmények között a beavatkozást követően 2-8 órával kerül sor.
2. A megtermékenyítés történhet hagyományos inszeminációval, amikor petesejtenként kb. 100.000 megfelelően előkészített spermiumot a tenyészőedénybe cseppentünk.
3. A fertilizációs folyamat is történhet asszisztálva. Intracytoplazmatikus spermium injekció (ICSI) jelentheti a megoldást az alábbi esetekben:
   - amennyiben a spermium szám, vagy kvalitás (asthenozoospermia, teratozoospermia) nem megfelelő
   - ha a spermiumszám jó, de korábbi ciklus során a megtermékenyülés nem volt megfelelő (fertilizációs ráta < 40%)
   - ha olyan speciális körülmény áll fenn, amely roszabb fertilizációt sejtet (idős páciens [>40 év], magas FSH, kevés petesejt {≤3}, súlyos endometriózis, korábbi sikertelen inszeminációs kezelések [fertilizációs zavar nem zárható ki]
   - fagyasztott spermium felhasználása
   - sebészi úton nyert spermium felhasználása

5. Asszisztált hatching (Level I):

1. A beágyazódási folyamat fontos része, az embriót körülvevő zona pellucida elvékonyodása, és az embrió kiszabadulása, amely folyamat enzimatikus és mechanikai hatásra megy végbe ("hatching"). Ez a folyamat elősegíthető (mechanikusan, kémiai úton, lézerrel), és így bizonyos esetekben az implantáció esélyei növelhető.
2. Asszisztált hatching elvégzése javasolt:
   - amennyiben a zona pellucida vastag (> 15 µm)
   - több (> 2) sikertelen korábbi IVF beavatkozás
   - 35 év feletti életkor
   - magas ciklus 3. napi FSH (> 10IU/l)
   - gyenge minőségű, fragmentált embriók
   - fagyasztásból felengedett embriók
3. Az asszisztált hatching kis mértékben emeli a monozygóta ikerterhesség előfordulását

6. Embrió transzfer

1. A fertilizáció során nyert embriók a petesejtleszívás utáni 2, 3 vagy 5. napon ültethetőek vissza. A visszaültetett embriók számát úgy kell meghatározni, hogy a kezelés lehetőleg terhességgel végződjön, de minél kisebb valószínűséggel alakuljon ki többesterhesség. Jó prognózisú pácienseknél (fiatal, normál ovárium működés, jó stimulációs eredmény, jó szerkezetű embriók, plusz embriók cryopreservatióra, első vagy második ciklus) két embrió visszaültetése javasolt, egyéb esetben három. Háromnál több embrió visszaültetése vagy idősebb (> 40 év) pácienseknél, vagy nagy számú sikertelen beavatkozás esetén mérlegelendő. 3-4 embrió visszültetése esetén a pácienst tájékoztatni kell a többesterhesség lehetőségéről, és csak megfelelő tájékoztatását követően, beleegyezésével történhet meg a beavatkozás.
2. Az embrió transzfer során a visszaültetendő embriókat a méhüreg középső harmadába célszerű juttatni. A transzfer eredményességét növelheti, ha előre lemérjük a távolságot az uterusűr közepéig, ahová az embriókat szeretnénk juttatni, ha a transzfert megelőzően egy "próba transzferrel" annak könnyű kivitelezhetőségét felmérjük, és ha a transzfert UH kontroll mellett végezzük. A visszaültetés során törekedni kell arra, hogy az minél atraumatikusabb legyen, ezért lehetőleg műszerek (golyófogó, tágítók) használatát mellőzni kell. A transzferhez nem szükséges szedálás, kivéve, ha a szedálással járó relaxáció nélkül az nem kivitelezhető.
3. A transzfert követően 0.5-1 órával a páciens megfelelő instrukciókkal otthonába távozhat.

7. Luteális fázis támogatása (Level I):

1. Részben a kezeléshez felhasznált gyógyszerek miatt (GnRH analóg), részben a follikulus punkció miatt, a petesejtleszívást követően célszerű a ciklus második felét hormonálisan támogatni. Ez történhet progeszteron készítménnyel, vagy a sárgatestek működésének serkentésével.
2. Progeszteron készítmény adható orális, transvaginális vagy intramusculáris úton. Klinikai tanulmányok az orális készítményeket placébóval egyenértékűnek találták. Transzvaginális és muszkuláris progeszteron készítmények egyforma hatékonyak, és a placébónál jobb eredményekre vezetnek.
3. A progeszteron szubsztituciót a luteo-placentáris váltásig célszerű folytatni, mely a terhesség 8-9. hetére megtörténik.
4. HCG injekció a sárgatest működését serkenti a luteális fázisban. Mivel alkalmazása során ovárium túlstimuláció léphet fel, ezért felhasználása a progeszteron készítményekhez képest háttérbe szorult.

8. Cryopreservatio

1. Embrió fagyasztás az alábbi körülmények között jöhet szóba:
   - amennyiben a kezelés során visszaültetésre nem kerülő, számfeletti embriók maradnak, azok lefagyasztása és későbbi ciklusban történő felhasználása javasolt
   - ovárium túlstimulációs szindróma veszélye esetén
   - amennyiben a petesejtleszivás után olyan probléma merült fel (vérzés, infekció, egyéb akut betegség) mely az embriók visszaültetését akadályozza
   - amennyiben a méhnyálkahártya vastagsága nem megfelelő (≤ 5 mm)
   - amennyiben a páciens chemo-, sugárterápia előtt kezdett IVF ciklust embrió cryopreservatio céljából

2. A fagyasztás feltétele minimum két, szerkezetileg jó minőségű, az adott időpontnak megfelelő osztódási állapotú embrió jelenléte.
3. A fagyasztásból felengedett embriók visszaültetése történhet a páciens saját ciklusában, stimulált ciklusban, vagy mesterségesen felépített ciklusban.
4. Fagyasztott embrió transzfer – saját ciklus:
   - ciklus 7-8. napján UH, follikulometria (+/- ösztradiol meghatározás)
   - ha a vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb, és az endometrium 8 mm-nél vastagabb 5.000-10.000 IU hCG-vel (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) ovuláció kiváltása
   - a luteális fázis a hCG injekció utáni harmadik naptól progeszteron készítménnyel, vagy hCG-vel támogatható
   - amennyiben a fagyasztásból sikeres a felengedés, a transzfer a hCG után 4 nappal, ha a fagyasztás a második napon történt, vagy 5 nappal, ha a fagyasztás a harmadik napon történt, stb. következik
   - 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg, vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt
5. Fagyasztott embrió transzfer – stimulált ciklus:
   - Oligo-anovuláció esetén, vagy rendszeres ciklusok esetén is elvégezhető.
   - a stimuláció a ciklus 3. napján indul. A stimuláláshoz clomiphene citrát, vagy a különböző gonadotropinok használhatóak fel
   - az első follikulometriára öt nap stimulációt követően van szükség, majd azt követően a stimulációra adott válasz függvényében
   - ha a vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG-vel (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) ovuláció kiváltása
   - a luteális fázis a hCG injekció utáni harmadik naptól progeszteron készítménnyel, vagy hCG-vel támogatható
   - amennyiben a fagyasztásból sikeres a felengedés, a transzfer a hCG után 4 nappal, ha a fagyasztás a második napon történt, vagy 5 nappal, ha a fagyasztás a harmadik napon történt, stb. következik
   - 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg, vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt
6. Fagyasztott embrió transzfer – arteficiális ciklus
   - a ciklus 21. napjától vagy LH surge után 7 nappal GnRH analóg adagolása indul
   - 7-14 nappal a GnRH analóg elindítása után, az ovárium működés szuppressziójának ellenőrzésére. Amennyiben az ovárium működésének szuppressziója igazolt, a GnRH analóg dózisát a felére kell csökkenteni és az endometrium proliferációját szintetikus ösztrogén készítménnyel elindítani

Muszkuláris ösztradiol:
- heti két alkalommal (kedd-péntek vagy hétfő-csütörtök) 2 mg estradiol valerát (pl.) im.
- ösztradiol szint mérése minden újabb estradiol valerát dózis előtt várható értékek:
  second injekció előtt: 200-400 pmol/l
  harmadik injekció előtt: 500-800 pmol/l
  negyedik injekció előtt: 800-1800 pmol/l
- a negyedik injekció napján UH, ha az endometrium 8 mm-nél vastagabb progeszteron készítmény is elindul naponta és az estradiol valerát (2 mg heti kétszer) folytatódik.
- Ha az endometrium vékonyabb az estradiol valerát folytatódik hetente kétszer (a dózist lehet emelni, ha szükséges) további két injekcióval
- transzfer a progeszteron kezelés negyedik napján, ha a fagyasztás a második napon történt, vagy az ötödik napon, ha a fagyasztás a harmadik napon történt
- 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg, vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt
- estradiol valerát és progeszetron fokozatos abbahagyása a terhesség 8-9. hetétől

Transdermális estradiollal:
1. Ciklus 1 napján 0.1 mg Estraderm
2. Ciklus 3 napján 0.1 mg Estraderm

3. Ciklus 5 napján 0.2 mg Estraderm
4. Ciklus 7 napján 0.2 mg Estraderm
5. Ciklus 9 napján 0.4 mg Estraderm
6. Ciklus 11 napján 0.4 mg Estraderm
7. Ciklus 13 napján UH, ha az endometrium vastagsága >8 mm akkor folytatás a 9. pont szerint
8. Ha az endometrium vastagsága < 8 mm 0.4 mg Estraderm további két naponként
9. Ciklus 13. napjától progeszteron elindítása és másnaponta 0.2 mg Estraderm
10. Transzfer a progeszteron kezelés 4. vagy 5. napján (fagyasztás a 2. vagy 3. napon)
11. Terhesség alatt 0.2 mg Estraderm másnaponta és naponta progeszteron, majd a 8-9. héttől fokozatosan abbahagyható

Orális ösztradiollal:

1. Ciklus 1 napján 6 mg orális mikronizált ösztradiol (E2) (pl.: Estrofem). Lehet lasabban, fokozatos dózis emeléssel is indulni
2. 7 nap Estrofem után UH és szérum E2 meghatározás
3. Ha az E2 < 800 pmol/l vagy endometrium vastagsága < 8 mm Estrofem 8 mg további 5-10 napig.
4. Ha az E2 szint és az endometrium vastagsága megfelelő 6 mg Estrofem tovabbi 5-10 napon át.
5. Amikor az E2 >800 pmol/l vagy az endometrium vastagsága > 8 mm progeszteron adagolása elindul.
6. Transzfer a progeszteron 4. vagy 5. napján (fagyasztás a 2. vagy 3. napon).
7. Terhesség alatt 6 mg Estrofem naponta és naponta progeszteron.

9. Preimplantációs genetikai diagnózis (PGD), preimplantációs genetikai szűrés (PGS)

1. PGD (ismert konkrét hiba keresése) javasolt ismert genetikai probléma esetén (pl.: kiegyensúlyozott translokáció, ill. monogénes öröklődésű problémánál). PGS (nem ismert de nagyobb valószínűséggel előforduló probléma keresése) javasolt habituális vetélőknél, több sikertelen IVF kezelést követően (három vagy több sikertelen ciklus melyben jó szerkezetű embriók kerültek visszaültetésre), idősebb kor (38-40 év felett) (Level III)
2. PGD lehetőséget nyújt a petesejt (poláris testből) vagy az embrió (blastomérből) genetikai vizsgálatára.
3. PGD-Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) – egy kromoszóma vizsgálata: lehetőséget nyújt konkrét genetikai problémák kiszűrésére (pl.: nemhez kötött betegségek esetén a nem érintett nemű embrió kiválasztása, bármely szülőnél diagnosztizált genetikai eltérés (pl.: transzlokáció) kiszűrésére).
4. PGD – multi-FISH – több kromoszóma (5-11) vizsgálata: lehetőséget nyújthat habituális vetélőknél a genetikailag egészséges embriók kiválasztására. Idősebb páciensek között (> 38-40 év) ahol az embriók többsége (> 50%) aneuploid, lehetővé teszi az euploid embriók kiválasztását.
5. PGD – PCR: lehetővé teszi az embrióknak ismert monogénes vagy poligénes betegségekre vonatkozó szűrését.
6. Kivitelezés:
   - A petesejtet körülvevő burkon folytonássigi hiányt kell ejteni, majd azon keresztül a poláris testet eltávolítani (poláris test biopszia). Blastomer biopsziához az osztódó (6-8 sejtes) embriót körülvevő burkon kell folytonossági hiányt ejteni, majd azon keresztül egy vagy két blasztomért eltávolítani. A blastoméreket ezután többször át kell mosni, majd műanyag PCR csőbe (PCR), vagy tárgylemezre (FISH) kell helyezni, és a vizsgálat elvégzére alkalmas genetikai intézetbe szállítani.
   - Az embriókat a genetikai vizsgálat tartamára továbbra is inkubátorokban, laboratóriumi körülmények között kell tartani. A genetikai vizsgálat eredményének függvényében, az egészséges embriók közül az 4-6. napon történik meg a transzfer.
   - PGD után prenatális genetikai vizsgálat elvégzése ajánlott a téves eredmények (2-4%) kizárásának céljából.

10. Egyéb asszisztált reprodukciós beavatkozások (GIFT, ZIFT, donor petesejt, donor spermium felhasználása, dajkaterhesség, petesejt fagyasztás)

1. A GIFT, ZIFT beavatkozások a napi gyakorlatból kiszorultak.
2. Gamete IntraFallopian Transfer (GIFT) során spermiumokat, és a follikuluspunkció alkalmával nyert petesejteket laparoscopos úton a tuba uterina disztális, fimbriális végébe kell juttatni. Korábban olyan esetekben jött szóba, ahol a tubák átjárhatóak, és a spermiumszám és kvalitás megfelelő voltak.

3. Zygote IntraFallopian Transfer (ZIFT) során a kezelés a standard IVF kezeléshez hasonlóan indul. A megtermékenyült petesejteket (zygota, két pronucleus jelenléte) laparoscopia útján kell a petevezetőbe juttani. A kezeléshez átjárható petevezetőre van szükség.

4. Donor spermium felhasználásának indikációja (történhet inszeninációhoz vagy IVF-hoz, annak függvényében, hogy milyen egyéb meddőségi probléma áll fenn):

- a spermiumszám súlyos számbeli, vagy morfológiai eltérése
- spermiumok hiánya
- súlyos, nem kezelhető ejakulációs zavarban, amennyiben a pár a műtéti úton történő spermiumnyerést elutasítja, és egyéb ART nem vezetett sikerre
- ha több IVF kezelés során, ICSI kezeléssel sem sikerült a petesejtek megtermékenyítése, és ennek férfi eredete feltételezhető
- Rh- isoimmunizált nőbeteg, amennyiben a terhesség alatti terápiának nincs meg a lehetősége, vagy a pár ezt nem vállalja
- genetikai okokból, amennyiben az utód nagy valószínűséggel érintve lenne súlyos genetikai eredetű betegség által.

5. Donor petesejt felhasználása jön szóba:

- az ováriumok hiányában
- az ováriumok működésének olyanfokú beszűkülése esetén, mely a sikeres terhesség esélyét minimálissá teszi
- ha több IVF kezelés során ICSI kezeléssel sem sikerült a petesejtek megtermékenyítése és ennek női eredete feltételezhető
- genetikai okokból, amennyiben az utód nagy valószínűséggel érintve lenne súlyos genetikai eredetű betegség által

6. Az ivarsejtdonorok kivizsgálásának magába kell foglalnia az alábbi teszteket:

- anamnézis, családi kórtörténet, fizikális vizsgálat
- genetikai vizsgálat
- férfinél andrológiai vizsgálat, míg nőnél ciklus diagnosztika
- általános laborok
- szűrővizsgálatok: HIV, syphilis, hepatitis B, C, Neisseria gonorrhoeae, Herpes genitalis, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis
- szükség szerint pszichológiai konzultáció

7. Adományozott hímivarsejtet felhasználás előtt hat hónapig fagyasztva kell tárolni, és felhasználni csak akkor szabad, ha az összes szűrő vizsgálat eredménye negatív. Egy reprodukciós beavatkozáshoz, csak egy donortól használható fel ivarsejt. Egy donortól származó ivarsejtek felhasználása során, különböző személyek esetén sem haladhatja az utódok száma meg a 4-et.

8. Dajkaterhesség: amennyiben embriók létrehozásának nincs akadálya, de az uterus hiányzik, vagy terhesség kihordására nem alkalmas, az embriók egy harmadik személy hormonálisan megfelelően előkészített uterusába is visszaültethetők. Szintén dajkaterhesség jöhet szóba habituális vetélőknél, amennyiben annak hátterében uterus eredetű probléma feltételezhető. Ha a terhesség kihordásának belgyógyászati ellenindikációja van, szintén dajkaterhesség jelentheti a megoldást. (Dajkaterhességet a ma érvényben levő jogszabályok nem teszik lehetővé.)

9. A petesejt fagyasztás célja a termékenység megőrzése fiatal nők rosszindulatú daganatos betegsége miatt végzett kemoterápiája és irradiációja előtt, vagy a veszélyes munkakörben dolgozó nők esetében (katonák, radiológusok, stb.) /HRB, 2009. állásfoglalása/.

Etkiai, vallási okok miatt, a petesejtfagyasztás alternatívája lehet az embrió fagyasztásnak /Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium, 2006. febr. 17-i döntése/

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

A irodalmi jegyzékben szereplő cikkek evidencia szintjének besorolása az ACOG 2005-os Compendium 276-278. oldalán leírtaknak megfelelően történt.
Level I.: randomizált kontrollált tanulmány
Level II-1.: randomizált nem kontrollált tanulmány
Level II-2: eset-kontrollált, kohort tanulmányok (obszervációs tanulmány)
Level II-3.: cross sectional tanulmány, nem kontrollált – nem randomizált tanulmány
Level III.: esetleírás, esetsorozat, szakértői vélemény

Azokban az esetekben, amikor meta-analízisről, összefoglaló cikkről vagy tudományos társaságok álláspontjáról van szó vagy Level I. vagy Level III.-as besorolás történt. Amennyiben a cikk többnyire randomizált tanulmányokra épül akkor I-es, ha nem akkor III-as besorolást kapott.

1. Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, Talbert LM. The effect of age on female fecundity. Obstet Gynecol. 1991;77:33-6. (Level II-2)
2. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. N Engl J Med. 1982;306:404-6. (Level II-2)
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Guideline no 4. The management of infertility in tertiary care BJU International 2001;87:213-217. (Level I)
4. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. Fertil Steril. 2001;76:1185-90. (Level II-2)
5. Navot D., Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987;2:645-647.(Level II-2)
6. The ESHRE Capri Workshop Male Infertility Update Hum Reprod 1998;13:2025-2032. (Level III)
7. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervix mucous interaction. WHO, Cambridge, University Press, 4th edition, 1999. (Level III.)
8. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med. 1999;340:177-83. (Level I)
9. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med. 1997;337:217-22. (Level I)
10. Baramki TA. Hysterosalpingography. Fertil Steril. 2005;83:1595-606. (Level III)
11. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Aksoy S, Hayran M. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography Hum Reprod. 1997;12:487-90. (Level II-1)
12. Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. Gynecol Obstet Invest. 2005;59:184-8. (Level II-1)
13. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. Fertil Steril. 2002;78:699-704. (Level I)
14. ASRM A Practice Committee Report Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success October 1999. (Level I)
15. Immunological testing and interventions for recurrent reproductive failure Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Scientific Advisory Committee Opinion Paper 5 October 2003. (Level III)
16. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R.
17. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002;78:515-9. (Level II-3)
18. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles clomiphene citrate – intrauterine insemination Fertil Steril. 2002;78:1088-95. (Level II-2)
19. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. Fertil Steril. 2001;75:88-91. (Level II-1)

20. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:74-81. (Level II-3)
21. *Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Level I)*
22. *Lord JM, Flight IHK, Norman RJ Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Level I)*
23. Damario MA, Moomjy M, Tortoriello D, Moy F, Davis O, and Rosenwaks Z. Delay of gonadotropin stimulation in patients receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy permits increased clinic efficiency and may enhance in vitro fertilization pregnancy rates. Fert. Steril. 1997; 68: 1004-10. (Level II-3)
24. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. Hum Reprod 1994;9:788-791. (Level II-2)
25. Ditkoff EC, Sauer MV. A combination of NETA and LA blocks the GnRH agonist response and minimizes cyst formation during ovarian stimulation. Hum Reprod 1996; 11: 1035-7. (Level I)
26. Pantos K, Meimeth-Damianaki T, Vaxevanoglou T, Kapetanakis E., et al. Prospective study of modified GnRH agonist long protocol in an IVF program. Fertil Steril 1994;61:709-713. (Level I)
27. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of GnRH agonist during ovulation induction for IVF. Fert Steril 1994;61:880-5. (Level II-1)
28. Faber BM., Mayer J, Cox B, Jones D, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ.
29. Cessation of gonadotropin-releasing hormoneagonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy result in low responders. Fertil Steril 1998;69:826-830. (Level II-2)
30. Schoolcraft WB, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved COH in poor responder IVF patients with microdose FSH flare, GH protocol. Fertil Steril. 1997;67:93-7. (Level II-1)
31. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Liu HC, Rosenwaks Z., et al. Clomiphene citrate and hMG: an alternative stimulation protocol for selected failed IVF patients. J Assist Reprod Genet 1995;12:8-12. (Level II-1)
32. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J.Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. Hum Reprod Update. 2003;9:61-76. (Level III)
33. Surrey ES, Schoolcraft WB Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques Fertil Steril 2000;73:667-676 . (Level I)
34. Lewit N, Kol S, Manor D, Itskovitz-Eldor J. Comparison of gonadotrophin-releasing hormone analogues and human chorionic gonadotrophin for the induction of ovulation and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. Hum Reprod. 1996;11:1399-402. (Level II-2)
35. van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S, Naaktgeboren N. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. Fertil Steril. 2005;83:612-7. (Level II-1)
36. Tournaye H, Verheyen G, Albano C, Camus M, Van Landuyt L, Devroey P, Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. Fertil Steril. 2002;78:1030-7. (Level I)
37. Daya S, Gunby J Luteal phase support in assisted reproduction cycles (Review) The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;issue 3:Art. No.:CD004830. (Level I)
38. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajno R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. Fertil Steril. 2002;77:956-60. (Level I)
39. ASRM Practice Committee Report The role of assisted hatching in IVF: a review of the literature August 2000. (Level I)
40. Sallam HN, Sadek SS, Agameya AF. Assisted hatching--a meta-analysis of randomized controlled trials. J Assist Reprod Genet. 2003;20:332-42. (Level I)
41. Munné S, Cohen J, Sable D Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications Fertil Steril 2002;78:234-236. (Level III)

A szakmai protokoll érvényessége: 2012. december 31.

VII. Melléklet

1. melléklet – A reprodukciós eljárások végzésére vonatkozó adminisztratív feltételek:

- írásbeli kérelem az Eütv. 168.§(1) bekezdése szerint
- kérelmezők (egyedülálló nő) beleegyező nyilatkozata a számukra adott szóbeli és írásbeli tájékoztatás után,
- a kérelmezők közötti házastársi vagy – különneműek közötti – élettársi kapcsolat közokirattal történő igazolása, vagy annak igazolása, hogy az egyedülálló nő az Eütv. 167. § (2) bekezdésében foglaltaknak megfelel
- *legalább két egymástól független – a meddőség tényének és okának megállapításához szükséges orvosi vizsgálatokon alapuló – szakorvosi szakvélemény megléte, amely alátámasztja, hogy a valamelyik félnél vagy mindkét félnél együttesen fennálló egészségi ok(ok) következtében a kapcsolatból természetes úton nagy valószínűséggel egészséges gyermek nem származhat*
- a nő a reprodukciós kor felső határát nem érte el
- a kérelmezők írásbeli nyilatkozata arról, hogy nem állnak egymással olyan rokoni kapcsolatban, amely a házasságról, a családról és a gyámságról szóló 1952. évi IV. törvény 8. § (1) bekezdésének a)-b) pontja szerint a házasságot érvénytelenné teszi
- a kérelmezők hitelt érdemlően igazolják
  a) a meddőség kezelésére irányuló egyéb módszerek eredménytelenségét, és azt, hogy
  b) a 30/1998. NM rendelet 1. § (2) bekezdésben foglalt kizáró okok nem állnak fenn
- *a reprodukciós eljárás végzésére jogosult szervezeti egység vezetője az indikáció helyességét a programdokumentációban rögzíti*
- *a kérelmezők írásbeli nyilatkozata arról, hogy a 30/1998.NM rendelet 6. § (1) bekezdésében foglaltak szerint egyes egészségügyi, illetve személyazonosító adataik kezeléséhez hozzájárulnak*
- *amennyiben a kérelmezők vér szerinti rokoni kapcsolatban állnak egymással, illetve a kórelőzményi adatok alapján az egyébként indokolt, a reprodukciós eljárás elvégzésének előfeltétele, hogy a külön jogszabály szerinti Regionális Genetikai Központ szakmai véleményét a szakorvos a javaslat kialakítása előtt kikérje*

2. melléklet – ivarsejt tárolását szabályozó rendelkezések:

6. számú melléklet a 30/1998. (VI. 24.) NM rendelethez

Ivarsejt, illetve embrió tárolását kizáró körülmények

1. Hímivarsejt adományozás céljára nem tárolható, ha
a) a fagyasztás előtt az alábbi feltételek nem teljesülnek
aa) mennyisége nem több mint 1,5 ml
ab) a hímivarsejt koncentráció nem több mint $50x10^6$/ml
ac) a mozgékony hímivarsejtek aránya nem több mint 50%
ad) a normális alakú hímivarsejtek aránya nem több mint 30%
b) a fagyasztás után az alábbi feltételek nem teljesülnek:
ba) a hímivarsejtek több mint 50%-a nem élte túl a fagyasztást
bb) a mozgékony hímivarsejtek száma nem több mint 30%

2. Embrió nem tárolható, ha
a) az embriók egyébként friss embriótranszferre alkalmatlanok
b) az embriók a minősítési rendszer utolsó két kategóriájába tartoznak
c) a pár az embriók fagyasztva tárolását nem kéri
d) egy embrió fagyasztása általában nem javasolt, de speciális körülmények között elképzelhető (pl.: nagyon nehezen nyert embrió esetében, ha az asszonynak valamilyen betegség miatt a transzfer amúgy nem javasolt)

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Meddőségről: kivizsgálásról és a kezelés általános lehetőségeiről
(1. módosított változat)

Készítette: a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Definíció: egy év rendszeres, ovuláció idejére eső házasélet ellenére sikeres terhesség elmaradása. Meddőség a párok kb. 10-15%-át érinti. Az utóbbi évtizedekben folyamatosan nő a meddő párok száma, ami elsősorban a nők egyre idősebb korban történő gyermekvállalásának a rovására írható. A teherbeesés esélye a 30. életévtől folyamatosan esik; a harmincas évek végétől az esélyek romlása felgyorsul és 45 éves korban már csak minimális esélye van a sikeres terhességnek.
Meddőségi kivizsgálást egy év próbálkozás után (35 év felett 6 hónap próbálkozás után is elindítható) javaslunk. Miután a meddőség nem csak a nőt vagy a férfit érinti, hanem a párokat, ezért a kivizsgálás során mindkét partnert vizsgálni kell.
Ez a protokoll a meddőség megfelelő kivizsgálásához szükséges vizsgálatokat sorolja fel. A protokollal, olyan meddőséggel foglalkozó szakemberek munkáját szeretnénk segíteni, akik meddő párok kivizsgálásával/ kezelésével foglalkoznak. Minimálisan a petefészek működését, a spermiumtermelődést és az anatómiai viszonyokat (uterus, tubák) szükséges felmérni. Szükség szerint azonban további vizsgálatok is indokoltak lehetnek. Egy-egy célra többféle vizsgálat is alkalmas lehet. Ilyen esetben azt célszerű választani, amelyikkel a kezelőorvosnak a legtöbb tapasztalata van.
Végezetül a megfelelő kivizsgálást követően többféle kezelés is szóba jöhet. Ebben a protokollban ezeket felsorolásszerűen említjük meg.

II. Diagnózis

II. Meddőségi kivizsgálás (a meddőség általános kivizsgálása során használt vizsgálatok, beavatkozások):

1. *Konzultáció, fontosabb szempontok:*
   - meddőség tartama, korábbi kivizsgálás, kezelés részletei
   - szülészeti kórelőzmény (terhességek száma, fogamzás módja, terhesség alatti komplikációk, szülés módja, szülés utáni komplikációk)
   - menstruáció jellege (menarche ideje, ciklusok rendszeressége, menstruáció időtartama, lefolyása, utolsó menstruáció ideje)
   - korábbi fogamzásgátlás módja, annak esetleges mellékhatásai, szövődményei
   - korábbi nőgyógyászati betegségek és azok ellátása (kismedencei gyulladás, nemi úton terjedő infekció, ovárium cysta, endometriózis, myoma, rendellenes cytológia)
   - korábbi műtétek
   - belgyógyászati betegségek, különös tekintettel a teherbeesést befolyásoló, vagy terhesség alatt komplikációt okozó problémákra (pl.: hipertenzió, diabétesz, lupus, stb.)
   - gyógyszerek szedése, gyógyszer allergia
   - élvezeti szerek használata
   - familiárisan előforduló problémák (genetikai betegség, rákos megbetegedés, belgyógyászati betegségek)

2. *Fizikális vizsgálat:*
   - testsúly, testmagasság rögzítése
   - általános habitus, endokrinológiai problémára utaló fizikális jegyek
   - emlő vizsgálat (indokolt esetben pl.: panasz, galactorrhoea)
   - külső genitáliák vizsgálata
   - bimanuális vizsgálat

3. *Ovuláció igazolása (Level II-2):*
   - luteális fázisban mért szérum progeszteron szint, mely legalább a 3 ng/ml-t eléri
   - alaphőmérséklet mérése során nyert bifázisos görbe ovulációra utal
   - pozitív vizelet LH teszt
   - egy cikluson belüli többszöri ultrahang vizsgálat, melynek során tüszőnövekedés majd annak az ovulációkor történő összeesése, és szabad hasűri folyadék megjelenése dokumentálható
   - endometrium biopszia, mely az ovulációt követő jellegzetes szekréciós változásokat mutatja

4. *Az ovárium funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing")(Level II-2):*
   - A menses 2-4 napján szerum estradiol, /E2/, szérum follikulus stimuláló hormon /FSH/ szérum luteinizáló hormon /LH/ meghatározása végzendő
   - ezenkívül szóba jöhet: clomiphene citrát (CC) challange teszt, ciklus eleji inhibin B meghatározás, gonadotropin releasing hormon (GnRH) teszt, ciklus eleji antrális tüszőszám vizsgálata, ciklus eleji anti-müllerian hormon szint meghatározás

5. *Egyéb hormon vizsgálatok:* oligo-, anovuláció esetén, ill. klinikailag indokolt esetben válhatnak szükségessé. Ilyenkor szóba jöhet: prolaktin (PRL), thyreoidea stimuláló hormon (TSH), tesztoszteron, DHEAS, 17-OH progeszteron, cortisol meghatározás, ill. hypophysis elégtelenség esetén működésének dinamikus vizsgálata (GnRH stimulációs teszt, TRH stimulációs teszt, inzulin tolerancia teszt, stb.).

6. *Spermiumanalízis:* 3-5 nap karenciát követően, maszturbáció útján nyert ondó minőségi és mennyiségi vizsgálata. A WHO kritériumok szerint az alábbi paraméterek tekinthetőek normálisnak:
   - volumen: 2-5 ml
   - pH: 7.0-7.8
   - spermiumszám: > 20 millió/ml
   - spermium motilitás: > 50 % célirányos motilitás, vagy > 25 % gyors célirányos motilitás
   - spermium morphológia: > 30 % szabályos alak (> 14% Kruger kritériumok)
   - oligozoo-asthenozoo-teratozoospermia (OAT) esetén szóba jöhetnek: ondóváladék tenyésztés, ondó kémiai vizsgálata, hormon meghatározás (FSH, LH, tesztoszteron, PRL), andrológiai konzultáció, herék ultrahangos vizsgálata. Súlyos OAT esetén genetikai vizsgálatok elvégzése indokolt (karyotípus meghatározás javasolt 5 millió/ml alatt, Y kromoszóma mikrodeléció vizsgálata javasolt 1 millió/ml alatt), míg ductus deferens kétoldali congenitális hiánya (CABVD) esetén cisztikus fibrózis gén mutációk vizsgálata

7. *Tuba uterinák átjárhatósági vizsgálata (Level II-III):*
   - hysterosalpingographia (HSG)
   - ultrahangos kontrasztanyagos vizsgálat (Echovist)
   - chromopertubatió laparoscopia során
   - transvaginalis hydrolaparoscopia, chromopertubatióval

8. *Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata (Level II-1):*
   - hysteroscopia
   - HSG
   - Echovist
   - sonohysterográphia
   - MRI (elsősorban az uterus fejlődési rendellenességeinek vizsgálatában segíthet)
   - ultrahang (főleg 3-D UH)
   - curettage

9. Cervix vizsgálata:

- a cervix inspekciója kapcsán annak pozicióját figyeljük meg, ill. kóros hámelváltozás, vagy gyulladásra utaló jelek válhatnak nyilvánvalóvá
- postcoitalis vizsgálat: a cervixnyák mennyiségi, minőségi vizsgálatát teszti lehetővé, és a spermium-cervixnyák interakcióját lehet felmérni. Mivel a vizsgálat kivitelezése nehézkes, kiértékelése szubjektív, a postcoitalis vizsgálat eredménye nem korrelál jól a teherbeesés valószínűségével és a vizsgálat legtöbbször nem befolyásolja a választott kezelést (mind a cervix eredetű, mind az ismeretlen eredetű meddőség optimális kezelése az ovuláció indukció intrauterin inszeminációval kombinálva) ezért elvégzésére csak ritkán van szükség

10. Laparoscopia, hasüreg, peritoneum vizsgálata:

- a peritoneum vizsgálata nem szükséges rutin jelleggel a meddőség megfelelő kivizsgálásához (Level III). Amennyiben endometriózis komoly gyanúja felmerül, vagy több sikertelen próbálkozás után ilyen irányú információt keres a kezelőorvos laparoscopia elvégezhető. A korai stádiumú endometriózis műtéti kezelése emeli a teherbeesés esélyét. (Level I) Nagyobb endometriómák eltávolítása asszisztált reprodukciós beavatkozás előtt szóba jöhet, de a műtét ovárium funkcióját károsan befolyásoló hatása miatt egyénileg mérlegelendő. (Level II-2)
- polycystás ovárium szindrómában az ováriumok laparoscopos elektorkoagulációja csak abban az esetben javasolt, amennyiben az egyéb rendelkezésre álló módszerek egyike sem volt alkalmas az ovárium funkció visszaállítására (életmód változtatás, CC, gonadotropin, inzulin szenzitizáló szerek, aromatáz gátlók) (Level I)
- diagnosztikus laparoscopia segítheti az uterus fejlődési rendellenességeinek pontos diagnózisát
- laparoscopia biztonságosabbá teheti az operatív hysteroscopos beavatkozásokat
- laparoscopos adheziolízis és tubaplasztika sikeresen kezelheti a petevezető és peritoneális eredetű meddőséget
- laparoscopia a kürtök átjárhatóságának diagnosztikájában kap fontos szerepet

11. Immunológiai vizsgálatok:

- rutin meddőségi kivizsgálásban nem jönnek szóba (Level III)
- habituális vetélés esetén antifoszfolipid antitestek vizsgálata, ill. thrombophilia irányában a vizsgálatok elvégzése indokolt (Level I)
- immunológiai vizsgálatok (lymphocyta altípusok vizsgálata, cytokinek meghatározása, ill. egyéb növekedési faktorok vizsgálata) csak klinikai kísérletek részeként javasoltak. Ezek pontos szerepe a meddőségben egyelőre nem ismert. Jelenleg olyan immunológiai kezelés, mely bizonyítottan javítja a meddőségi terápia kimenetelét nincs (Level III)
- pajzsmirigyellenes antitestek vizsgálata hypo-, ill hyperthyreosis esetén javasolt
- ováriumellenes antitestek a korai petefészek elégtelenség („premature ovarian failure", POF) kialakulásában játszhatnak szerepet. Kimutatásuk nem befolyásolja a POF-fal kapcsolatos meddőség ellátását
- egyéb autoantitestek (pl.: anti-nukleáris antitest) kimutatása nem befolyásolja a meddőségi kezelés lefolyását, ezért ilyen irányú vizsgálat elvégzése nem indokolt

12. Genetikai vizsgálat

- amennyiben a kórtörténetben habituális vetélés szerepel, karyotípus meghatározás a pár mindkét tagjánál indokolt (Level II-2/3)
- amennyiben a kórtörténetben, a családban halmozottan előforduló genetikai rendellenesség szerepel, ill. korábbi terhességben súlyos fejlődési rendellenesség volt, karyotípus meghatározás és genetikussal konzultáció szintén szóba jön
- több sikertelen ART beavatkozás után karyotípus vizsgálat elvégzése mérlegelendő (Level II-3)
- súlyos férfi eredetű meddőség esetén, a korábban említett (I/6) genetikai vizsgálatok elvégzése javasolt

III. Kezelés

A meddőség kezelésének általános lehetőségei
A megfelelő kivizsgálás után törekedni kell arra, hogy a pár számára a lehető legegyszerűbb, eredményre vezető és testre szabott terápiás módot válasszuk meg. Alapvetően in vivo és in vitro lehetőségek jönnek szóba. Az in vivo kezelésekben közös, hogy a terhesség létrejöttét segítik, de a fertilizáció és korai embrió fejlődés spontán, a tubában következik be.

In vivo lehetőségek:
1. Tanácsadás (pl. ovulációs teszt használata, házasélet megfelelő időzítése)
2. Életmódbeli változtatások (pl. fogyás túlsúly esetén)
3. Gyógyszeres kezelés
   – gyulladás ellenes kezelés
   – endokrin problémák gyógyszeres ellátása (pl.: hyperprolactinaemia)
   – spermium termelés gyógyszeres serkentése
   – tüszőérés gyógyszeres stimulációja
4. Inszeminació
5. Műtéti rekonstrukció (pl.: tuba plasztika, fejlődési rendellenességek korrekciója, vas deferens anasztomózis, stb)
6. Endometriósis kezelése
7. A fenti kezelések kombinációja.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

Az irodalmi jegyzékben szereplő cikkek evidencia szintjének besorolása az ACOG 2005-os Compendium 276-278. oldalán leírtaknak megfelelően történt.
Level I.: randomizált kontrollált tanulmány
Level II-1.: randomizált nem kontrollált tanulmány
Level II-2: eset-kontrollált, kohort tanulmányok (obszervációs tanulmány)
Level II-3.: cross sectional tanulmány, nem kontrollált – nem randomizált tanulmány
Level III.: esetleírás, esetsorozat, szakértői vélemény

Azokban az esetekben, amikor meta-analízisről, összefoglaló cikkről vagy tudományos társaságok álláspontjáról van szó vagy Level I. vagy Level III.-as besorolás történt. Amennyiben a cikk többnyire randomizált tanulmányokra épül akkor I-es, ha nem akkor III-as besotolást kapott.

Irodalom:
1. Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, Talbert LM. The effect of age on female fecundity. Obstet Gynecol. 1991;77:33-6. (Level II-2)
2. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. N Engl J Med. 1982;306:404-6. (Level II-2)
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Guideline no 4. The management of infertility in tertiary care BJU International 2001;87:213-217. (Level I)
4. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. Fertil Steril. 2001;76:1185-90. (Level II-2)

5. Navot D., Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987;2:645-647.(Level II-2)
6. The ESHRE Capri Workshop Male Infertility Update Hum Reprod 1998;13:2025-2032. (Level III)
7. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervix mucous interaction. WHO, Cambridge, University Press, 4th edition, 1999. (Level III.)
8. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med. 1999;340:177-83. (Level I)
9. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med. 1997;337:217-22. (Level I)
10. Baramki TA. Hysterosalpingography. Fertil Steril. 2005;83:1595-606. (Level III)
11. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Aksoy S, Hayran M. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography Hum Reprod. 1997;12:487-90. (Level II-1)
12. Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. Gynecol Obstet Invest. 2005;59:184-8. (Level II-1)
13. ASRM A Practice Committee Report Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success October 1999. (Level I)
14. Immunological testing and interventions for recurrent reproductive failure Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Scientific Advisory Committee Opinion Paper 5 October 2003. (Level III)
15. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002;78:515-9. (Level II-3)
16. Surrey ES, Schoolcraft WB Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques Fertil Steril 2000;73:667-676 . (Level I)

A szakmai protokoll érvényessége: 2012. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
Urotraumatológiáról
(1. módosított változat)
Készült az „EAU guideline 2009" alapján.

Készítette: az Urológia Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1. Alkalmazási és érvényességi területek
Az urotraumatológiai irányelvet valamennyi törvényesen működő állami önkormányzati és magán egészségügyi intézményben alkalmazni kell, mert az érintett szakmák kollégiuma – urológia, traumatológia – elfogadta.

1.2. A téma pontos meghatározása
A jelen irányelvben kizárólag a felnőttkori balesetes eredetű és nem a gyermekkori, vagy iatrogén sérülések kórismézésével és ellátásával foglalkozunk.

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
A hazai bevezethetősége a traumatológiai és urológiai fekvő- illetve járóbeteg ellátó helyeken soron kívül lehetséges, ha azok megfelelnek, a törvényi rendelkezésben foglalt szakmai, tárgyi és személyi minimumkövetelményeknek. A helyi eljárásrendek, pedig ajánlásokat tartalmaznak a progresszív ellátórendszernek megfelelően.
A felnőttkori baleseteknek csak néhány %-ában keletkezik urogenitális sérülés. Életveszélyes állapotot általában a politraumatizáció okoz, ezt az urológiai szervek társult sérülései tovább súlyosbítják. Tekintettel arra, hogy az izolált életveszélyes urológiai sérülés ritka, a politraumatizált betegek döntő többségét baleseti sebészeten látják el urológus konziliárius segítségével. Az ellátás sorrendjét az életveszélyt okozó szervek kezelése határozza meg. A kisebb, nem életveszélyes izolált urológiai sérülések viszont döntő többségben urológiai osztályon kerülnek ellátásra. Az ellátás helye szempontjából, ezért a rendszer polarizált, a politraumatizált beteget traumatológiai osztályra, a nem életveszélyes izolált sérültek pedig urológiai osztályra kerülnek. Nagyon fontos, hogy az ellátás során a traumatológus és urológus szakorvos közös döntésre jusson és így a kezelés a beteget egységes egésznek tekintse.
Az urotraumatológiai irányelvek összeállításánál nélkülözni kell a nemzetközi nagy esetszámot felölelő prospektív multicentrikus randomizált kettős vak tanulmányokat. Ez abból következik, hogy a balesetek véletlenszerűen következnek be és súlyosságuk is esetleges. Placebo kezelés szóba sem jöhet, mert ez a beteg felelőtlen veszélyeztetését jelentené. Az ajánlások ezért is alacsonyabb szintűek, ennek ellenére vitathatatlan az értékük, mert tapasztalatokon alapulnak.
Az is a sérülések kezelésének jellegéből fakad, hogy a gyógyszeres kezelés jelentősége sokkal kisebb és szinte csak a fertőzés antibiotikumos megelőzésére és a trombózis profilaxisra korlátozódik.

1.4. Az irányelv célja
Egységes terápiás elvek, módszerek hazai elterjesztése, melyek megfelelnek a nemzetközi irányelveknek. A költséghatékonyság csak másodlagos szempontként szerepel az irányelv összeállításánál.

1.5. Célcsoportok
Az urotraumatológiai betegek kivizsgálása, gyógykezelése és rehabilitációja során ellátást nyújtó minden egészségügyi szolgáltató.

2. Definíció
Az irányelv az urogenitális szervek felnőttkori balesetes sérülésével foglalkozik, függetlenül azok eredetétől. Leggyakrabban közlekedési balesetesek a szenvedő alanyai az urotraumatológiai sérülésnek. Ezen kívül még gyakrabban sport és háztartási baleset fordul elő. Orvosi tevékenység kapcsán létrejövő sérülések ellátása nem szerepel ezen irányelvben.

II. Diagnózis – III. Kezelés

1. A VESESÉRÜLÉS

1.1. Bevezetés

A leggyakrabban sérült urológiai szerv a vese, ez is csak a balesetek 1-2 %-ában fordul elő. A férfi-nő arány 3:1, mely megfelel a hazai férfi lakosság aktívabb életmódjának (6.). Az elmúlt 10 évben jelentős szemléletváltás történt a vesesérülések ellátásában, teret nyert a konzervatív kezelés, vagy újabban az endourológiai beavatkozás, és műtéti feltárásra igen ritkán kerül sor, csak akkor, ha a vérzés életveszélyes, vagy a következményes befertőződött vizeletes ázás a beteget szeptikus állapotba sorolja (5.).

1.2. A vesesérülés okai és felosztásuk

Áthatoló nyílt sérülés hazánkban még mindig ritka, lövés vagy szúrás következtében keletkezik. Sokkal gyakoribb a tompa hasi, deréktáji ütés következtében keletkezett vesesérülés. Nagy statisztikák szerint a tompa hasi sérülések 10 %-a jár valamilyen mértékű vesesérüléssel.

A felosztás alapjául a sérülés nyílt, vagy fedett jellege és a sérülés vesén belüli mértéke, valamint a klinikai lefolyás szolgál. A károsodás mélységének kimutatására egységesen CT vizsgálat szolgál. Az Egyesült Államokban a vesesérüléseket öt fokozatba sorolták és ez a felosztás világszerte elterjedt (8.).

– 1. fokozat: vesekontuzió vagy nem növekvő subcapsularis vérömleny,

– 2. fokozat: 1 cm-nél kisebb mélységű parenchymarepedés, üregrendszeri sérülés nélkül, vagy nem növekvő vese körüli vérömleny,

– 3. fokozat: 1 cm-nél mélyebb parenchymarepedés, üregrendszeri sérülés nélkül,

– 4. fokozat: parenchymarepedés, mely az üregrendszerbe terjed, vagy az artéria, illetve vena renalis második elágazásának sérülése,

– 5. fokozat: az egész vesét roncsoló, többszörös üregrendszerbe hatoló repedések, vagy a vesekocsányban érsérülés.

A sérülések döntő többsége, 2/3-a az 1. és 2. fokozatba tartozik, és itt természetesen műtétre nincs szükség. Áthatoló nyílt sérülésnél azonban feltárás indokolt 80 %-ban már csak azért is, mert gyakran más hasi, illetve mellkasi szervek sérülése is történik (9.).

1.3. Vesesérülések diagnosztikája

1.3.1. Anamnézis és fizikális vizsgálat

A baleset körülményeiről – magasból leesés, motorkerékpár baleset, gyalogosként elszenvedett baleset, lövés, szúrás, stb. – minél több adatot megkísérlünk összegyűjteni a betegtől, kísérőjétől, vagy a beszállító mentő személyzetétől. Ezen adatokból következtetünk az erőbehatás irányára és mértékére. Különösen fontos az eszméletlen beteg adatainak összegyűjtése. Ha a sérülés következménye és az erőbehatás mértéke között aránytalanság van, ez fel kell, hogy vesse a vizsgáló orvosban, hogy a sérülés már valamilyen kórfolyamatban – pl. hydronephrosis – szenvedő vesén történt.

Korábbi betegségek tisztázása fontos szempont a műthetőség elbírálásában.

A fizikális vizsgálat a vitális funkciók ellenőrzésével kezdődik, és ha a systolés vérnyomás kevesebb, mint 90 Hgmm, vagy az már a beszállítás során korábban leesett, a sokktalanítást haladéktalanul meg kell kezdeni. A fizikális vizsgálat általános rendjén túl különös figyelmet kell fordítani vérvizelésre, derékfájdalomra, deréktájon a bőr hámhiányára, véraláfutásokra, alsó bordák törésére, hasi puffadásra, vagy érzékenységre. A vesetájakat és az egész hasat figyelmesen kell áttapintani, hogy minden rezisztenciát felfedezzünk.

Ajánlások:

Vesesérülés gyanújával érkező, haemodinamikailag instabil betegnél első a keringési zavar megszüntetése. (ajánlási szint: B.)

A baleset körülményeiről, és a megelőző betegségekről – különösen vesebetegségekről – a legtöbb adatot kell begyűjteni. (ajánlási szint: B.)

A fizikális vizsgálat során különös figyelmet fordítunk a deréktáji sérülések, vérömlenyek, bordatörés, hasi és deréktáji rezisztencia és érzékenység észlelésére. (ajánlási szint: B.)

1.3.2. Laboratóriumi vizsgálatok

A sérült betegtől sürgősséggel laboratóriumi vizsgálatra vért és vizeletmintát veszünk. A vérből vércsoport meghatározást, haematokritot, haemoglobint kérünk, vizelet üledék vizsgálatot azonban csak akkor kérünk, ha az makroszkóposan nem látszik véresnek. A makroszkópos vérvizelés különben 90 %-ban jelzi, hogy az üregrendszert is érte a sérülés. Megfelelően kell értékelni a mikrohaematuriát, azaz ha látóterenként 5 vörösvértestnél több van a vizelet üledékben. Ha csak mikrohaematuria van és a sérülés óta vérnyomásesés nem fordult elő, akkor igen nagy valószínűséggel legfeljebb 1. 2. fokozatú sérüléssel állunk szemben (1.). A makrohaematuria mértéke azonban nem arányos a sérülés súlyosságával, mert az egész vese roncsolódása, vagy kocsányleszakadás után 65 %-ban nem jelentkezik vérvizelés. Fontos szempont, hogy figyelemmel kísérjük a haematokrit értékek változását, dinamikáját. Ha ezen érték gyors csökkenésével állunk szemben, akkor feltételezhetjük a jelentős mértékű vérzést, azaz a beteg életveszélyes állapotát. A baleset után néhány órával készült szérum kreatinin szint csak az összveseműködés korábbi állapotáról ad felvilágosítást, hiszen tudjuk, hogy teljes veseparenchyma vesztés után is a kreatinin csak lassan, órák, napok múlva emelkedik. Ha a beteg állapota narkózist, sürgős műtétet indokol, akkor célszerű további kiegészítő laboratóriumi vizsgálatokat végeztetni.

Ajánlások:

A betegtől spontán ürített vizeletet kérünk és megfigyeljük, hogy van-e és milyen mértékű a macroscopos vérvizelés. Ha nincs, vizeletvizsgálatot kérünk a microhaematuria tisztázására. (ajánlási szint: B.)

Beérkezéskor sürgősséggel, később megfelelő rendszerességgel haematokrit, haemoglobin vizsgálatot végzünk. (ajánlási szint: B.)

1.3.3. Képalkotó vizsgálatok

A vizsgálat célja, hogy a vesesérülés meglétét, mértékét, elhelyezkedését meghatározza, valamint kimutassa más szervek társult sérülését.

1.3.3.1. Computer Tomographia

Hazánkban a traumatológiai központokban kivétel nélkül 24 órás szolgálatban CT vizsgálat elérhető. A vesesérülés diagnosztikájának a CT vizsgálat az alapja, több mint 95 %-ban kimutatja az eltérést. Ha a hasi, kismedencei CT vizsgálatot iv. kontrasztanyag adásával kombináljuk, az megmutatja az esetleges vér és vizeletgyülem elhelyezkedését, mennyiségét, az exvasatiót és a parenchymarepedés mélységét, valamint tájékoztat a kiválasztásról, azaz a veseműködésről. Nagy előnye még, hogy a hasi szervek társult sérüléseit – jobb oldalon a máj, baloldalon a lép – sérülését is megmutatja. Ha a kontrasztanyag kiválasztása a sérült oldalon elmarad, és vérömleny látszik a vese mediális oldalán, a beteg pedig vérnyomásesést szenvedett el, ez felveti vesekocsány sérülés gyanúját.

CT vizsgálattól eltekinteni csak két szélsőséges esetben lehet. Az egyik, ha a vérzés olyan nagymértékű, hogy a sokktalanítás csak átmenetileg sikerül és a beteg életét csak az azonnali műtét mentheti meg. Másik eshetőség, ha a sérülés enyhe, UH vizsgálattal ép vesekontúr látszik, a vizeletben pedig csak mikrohaematuria van, így további kórismézésre nincs szükség. Különlegesen ritka esetben, ha bizonyított a beteg korábbi jódos kontrasztanyag allergiája, akkor csak natív CT is informatív lehet a sérülés mértékéről, ez azonban a kiválasztásról nem ad felvilágosítást. Ilyen esetben sürgős MR is végezhető, ez utóbbi vizsgálat hazai elérhetősége azonban korlátozott (4.).

1.3.3.2. Ultrahang vizsgálat

A vesesérülések diagnosztikájában sajnos nem megbízható. Ennek oka, hogy a bőr sérülései, valamint a bőr alatti kötőszövetben lévő, esetleg az izmok közötti vérömlenyek zavarják a vizsgálatot. Az ultrahang vizsgálat nem képes pontosan meghatározni a parenchyma repedés mélységét, és mivel kontrasztanyag adásával nem kombinálható, a veseműködésről, valamint az extravasatióról nem nyújt megbízható adatokat. Alkalmazási területe két helyzetre korlátozódik az egyik, mikroszkópos, vagy enyhe makroszkópos vérvizelésnél az ép vesefascia kimutatása, mert ezzel bizonyítható, hogy a sérülés konzervatív kezelése is elégséges. A másik, ha CT-vel már igazolt vérömleny, illetve urinoma felszívódását követjük ultrahang segítségével.

1.3.3.3. Kiválasztásos urographia és angiographia

A CT általánossá válása óta a kiválasztásos urographia elvesztette szerepét a vesesérülés diagnosztikájában.

Az angiographia, mely az érsérülést képes kimutatni drága, invazív és kevésbé informatív, mint a CT. Végzése csak akkor indokolt, ha stabil állapotú betegen felmerül a fő veseerek izolált sérülése, kompressziója, vagy trombózisa. Sajnos azonban éppen az ilyen érsérüléses betegek a vérzés miatt sürgős műtétre kerülnek, így nagy valószínűséggel nincs idő az angiographiára.

Ajánlások:

Ha fedett vesesérülés vérvizeléssel és vérnyomáseséssel jár (<90 Hgmm), akkor feltétlenül képi vizsgálatra van szükség. (ajánlási szint: B.)

A kontrasztanyagos CT vizsgálat a legérzékenyebben mutatja a vesesérülés mértékét, a környezeti vérömlenyt, urinomát és az esetleges szomszédos szervek sérülését, valamint adatokat szolgál a kiválasztásról is, haemodinamikailag egyensúlyban lévő betegnél. (ajánlási szint: B.)

Ultrahang vizsgálat értékét, megbízhatóságát zavarják a környezeti vérömlenyek, így csak előszűrésre vagy a pontosan kimutatott sérülés követésére alkalmas. (ajánlási szint: C.)

1.4. A vesesérülés kezelése

Célja a vérzés, és a vizelet környezeti kifolyásának megakadályozása, illetve ezek következményeinek megszüntetése. Ha műtétre kerül sor, mindig a lehető legtöbb működő veseszövet megkímélésre kell törekedni.

1.4.1. A vesesérülés konzervatív kezelése

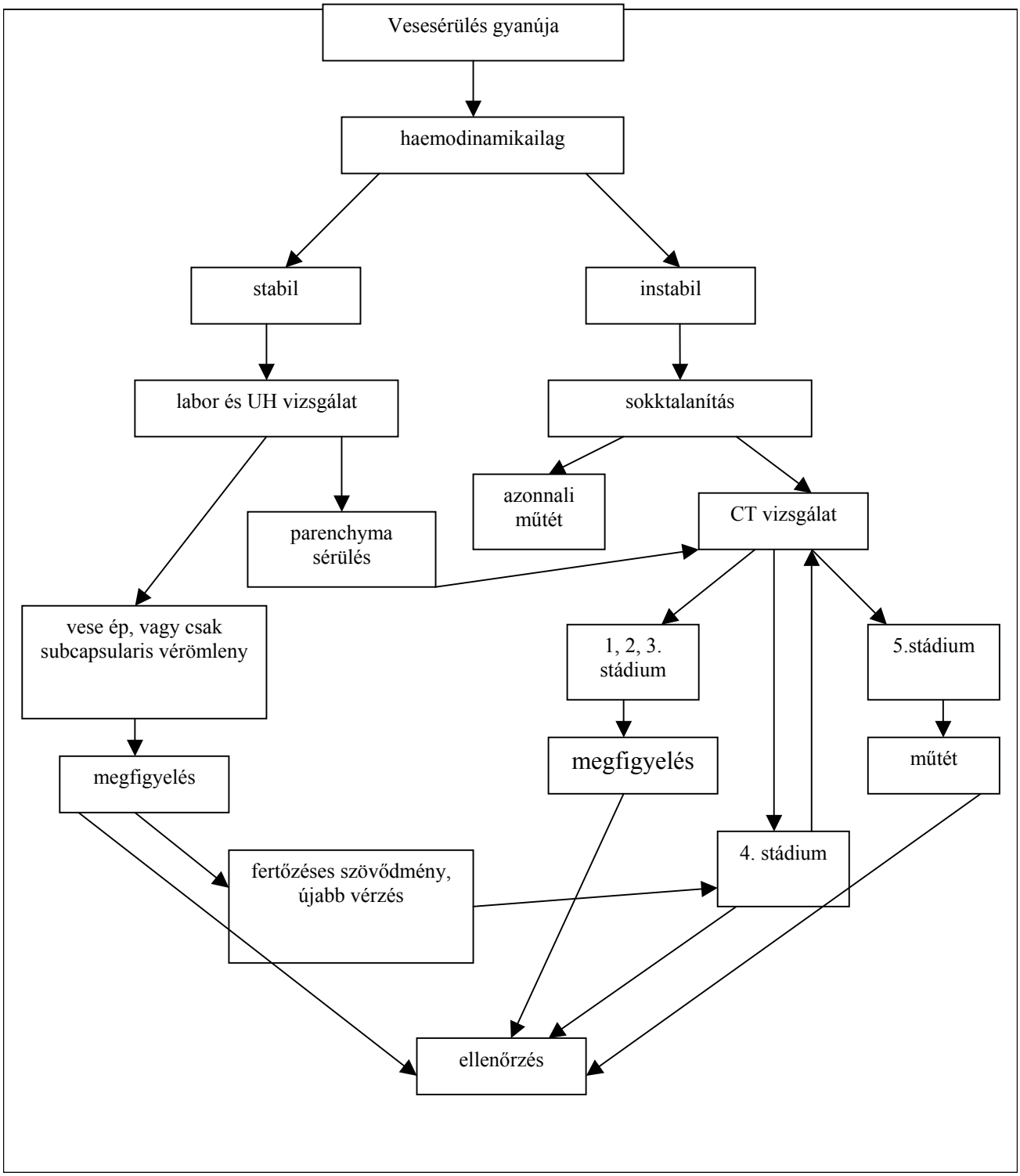
Haemodinamikailag stabil 1. 2. és 3. stádiumú esetekben ágynyugalom, fájdalomcsillapítás és a beteg szoros megfigyelése javasolt. Antibiotikum adása egyéni mérlegelést igényel, de extravasatio, vagy nagyméretű haematoma esetén mindenképpen javasolt. A konzervatív kezelést ritkán, az esetek 1-2 %-ában kell műtétre konvertálni, melynek leggyakoribb oka a vizeletes ázás és következményes fertőzés (7.).

1.4.2. A vesesérülés műtéti kezelése

Különleges esetben, ha üregrendszeri ruptura van (4. stádium), de a beteg haemodinamikailag stabil, és növekvő urinomával állunk szemben, akkor a konzervatív kezelés kiegészítéseként endourológiai beavatkozás is szóba jön. Ez lehet dupla „J" katéter felvezetés, az urinoma leszívása, vagy percután nephrostoma behelyezése. Ez utóbbi kivitelezése nehézkes, hiszen a haematomák és az üregrendszeri pangás hiánya, zavarják a pontos célzást.

Abszolút műtéti indikációt képez az 5. fokozatú roncsvese, leszakadt vesekocsány, vagy veserész, ha konzervatív módszerekkel nem uralható a vérzés. A 4. stádiumú vesesérülésnél jelentős méretű vizelet extravasatio, növekvő urinoma is soron kívüli indikációt képez, ha az endourológiai módszerrel nem uralható. A konzervatív kezelés térnyerése miatt feltárásra ritkábban kerül sor (2.), viszont a nephrectomiák aránya hazánkban igen magas (3.). A szerzők többsége a transzperitonealis feltárást javasolja, melynek előnye, hogy a veseerek közvetlenül elérhetők, és átmenetileg, vagy végleg elzárhatók. A vérzés így megáll, a sokktalanítás hatékonysága ugrásszerűen javul, a vesét nyugodt körülmények között feltárhatjuk. A sérülés ellátásának lényege a parenchymarepedés egyesítése, vérzéscsillapítás, és az üregrendszer vízbiztos zárása. Pólusok leszakadásánál pólus reszekció a megoldás. A transzperitonealis feltárás másik előnye, hogy a társult sérülések – máj, lép, bél – így egy metszésből megoldhatók. Ha az üregrendszer vízbiztos zárása nem kivitelezhető, akkor nephrostoma, vagy dupla „J" katéter behelyezéssel gondoskodunk a vizeletelvezetésről. Alapelv, hogy minél több működő veseszövetet megmentsünk és nephrectomiát csak a legvégső esetben, 5. stádiumban végezzünk. A műtét után három hónappal kell ellenőrizni a vese működését, következményes üregrendszeri deformitását és az esetleges vérnyomás emelkedést. (1. ábra)

1. ábra: Tompa vesesérülés kezelésének algoritmusa



Ajánlások:

Az 1. és 2. és 3. stádiumban elsősorban konzervatív kezelés szükséges, ágynyugalom, antibiotikum és betegellenőrzés. (ajánlási szint: B.)

A műtéti indikációk:
- vérzés, mely haemodinamikai instabilitást okoz,
- növekvő vérömleny, vagy endourológiai módszerrel nem uralható, növekvő urinoma,
- 5-ös stádium vesesérülés.

A műtét során a lehető legtöbb működő veseszövetet kell megkímélni. (ajánlási szint: B.)

A baleset után, ha felülfertőződés keletkezik, és ez lázat, szeptikus állapotot okoz, akkor ismételt képi vizsgálatokkal kell újraértékelni a beteget, tályogot, vagy urinomát keresve. (ajánlási szint: B.)

A baleset után 3 hónappal a veseműködés állapotáról, a következményes vérnyomás emelkedésről, vagy bármilyen panaszt okozó elváltozásról labor, illetve képi vizsgálattal kell meggyőződni. (ajánlási szint: C.)

Irodalom:

1. Chandhoke PS, McAninch JW. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. J Urol 1988; 140(1): 16-18.
2. Danuser H, Ville S, Zoscher G, Studer U. How to treat blunt kidney ruptures: primary open surgery of conservative treatment with deferred surgery when necessary? Eur. Urol. 2001; 39(1):9-14.
3. Davis KA, Reed RL 2nd, Santaniello J, Abodeely A, Esposito TJ, Poulakidas SJ, Luchette FA. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. J Trauma 2006; 60(1): 164-9; discussion 169-70.
4. Ku JH, Jeon YS, Kim ME, Lee NK, Park YH. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? Int J Urol 2001; 8(6): 261-7.
5. Moudouni SM, Hadj Slimen M, Manunta A, Patard JJ, Guiraud PH, Guillé F, Bouchot O, Lobel B. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? Eur Urol 2001; 40(4): 409-14.
6. Paparel P. N'Diaye A, Laumon B, Cailot JL, Perrin P, Ruffion A. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims, BJU Int 2006; 97 (2):338-41.
7. Santucci RA, Fisher MB. The literature increasingly supports expectent (conservative) management of renal trauma – a systematic review. J Trauma 2005; 59/2): 493-503.
8. Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, Dhami G, Stage KH. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. J Trauma 2007; 62(4): 933-9.
9. Tucak A, Lukacevic T, Juvezcic H, Petek Z, Novak R. Urogenital wounds during the war in Croatia in 1991/1992. J Urol 1995;153(1):121-2.

2. URÉTERSÉRÜLÉS

2.1. Bevezetés

Az uréter, mely összeköti a vese üregrendszerét a hólyaggal, vékony, peristalticus mozgást végző, az izmok által védett helyen lefutó vékony szerv. Védettsége miatt balesetes sérülése igen ritka, ezzel szemben iatrogén sérülése gyakori, de ezzel itt nem foglalkozunk. Oka lehet lövés, szúrás, melynek valószínűsége békében igen kicsi. Tompa hasi, deréktáji ütés következtében is kialakulhat, előfordulása ritka, évente országosan 1-2 eset fordul elő

2.2. Diagnózis

Tünetei rendkívül ellentmondásosak, haematuriával csak az esetek felében jár. Típusos vesegörcsöt nem okoz, hiszen a sérülésen át a vizelet kifolyik. A fájdalom oka ezért a feszülő urinoma. Ha peritoneum sérüléssel jár együtt, és így a vizelet belefolyik a hasüregbe, peritoneális izgalmi tünetekkel járhat. Ezek semmiképpen sem jelentenek kifejezett peritonitist, hiszen a vizelet

normál körülmények között steril, gennyes gyulladást nem okoz. Ennek ellenére az uretersérülés leggyakoribb tünete az ismeretlen okú, lázat, szeptikus állapotot fenntartó retroperitoneális urinoma. A képalkotó vizsgálatok közül a sonographia mérsékelt üregrendszeri tágulatot mutathat, és folyadékgyülemet a retroperitoneumban. Ha a hasüreg és a retroperitoneum a kombinált sérülés miatt össze van nyitva, akkor a vizelet a fekvőbeteg legmélyebb pontján, a Douglas üregben gyűlik össze. Ez utóbbit jól mutatja az ultrahangos vizsgálat. Az uretersérülést legjobban a kontrasztanyagos CT vizsgálat mutatja ki, mert elvileg a kifolyó urinomát is megtölti a kontrasztanyag. Sajnos azonban a kontrasztanyag felhígulhat a környezetében, így éles képet nem ad, csak jelzi a folyadékgyülemet a retroperitoneumban. Az uretersérülés diagnosztikájában helye van a kiválasztásos urographiának, vagy még hangsúlyozottabban a retrográd ureterographiának. Ez utóbbi azért is kényelmes, hiszen a kirajzolt uréterbe – ha szükséges – dupla J katéter felvezethető. Másik oldalról, ha az ureter szakadása teljes, akkor sínezés nem lehetséges. Az uretersérülések felében a diagnózist műtét közben állítják fel, amikor a retroperitoneális, vagy hasi vizeletgyülem, illetve befertőződés esetén tályog forrását keresik. Műtét közben a sokszor kisméretű nyílás megtalálása nem könnyű, segíthet az iv. beadott metylénkék, vagy indigó.

2.3. Az uretersérülés kezelése

2.3.1. Részleges uretersérülés

Ha a sérülés kisebb, nem teljes szakadásról van szó, akkor retrográd ureterographia segítségével érdemes megpróbálni az endourológiai megoldást, azaz az ureter sínezését dupla J katéterrel. Gyakorlatban ez azt jelenti, hogy először hidrofil vezetődrótot juttatunk a sérülés fölé endoszkópos úton, majd erre megkíséreljük a dupla J katéter feltolását. Ez az eljárás anterográd irányba is megkísérelhető, azaz először nephrostoma készül, majd a vezetődrótot és a dupla J-t fentről irányítjuk a hólyagba. Önmagában a nephrostoma nem képes megakadályozni az urinoma további telődését, mert a lecsorgó vizelet a nyíláson kifolyik. Ha sikerül a dupla J katéter felvezetése, azt legalább 6 hétig fenntartjuk, majd CT urographiával ellenőrizzük az ureter seb begyógyulását. Ha a dupla J katéter felvezetés nem sikerül, nyílt műtétre kényszerülünk, melynek lényege, hogy sínezzük az urétert és e felett zárjuk az ureter sebet.

2.3.2. Teljes ureterszakadás

Teljes ureterszakadás diagnózisa nyílt műtétet indokol. A folytonosság helyreállítása különösen bonyolult, ha a sérülés során az ureter végek zúzódtak, így faluk károsodott, egyszerű egyesítésük varratsorral nem lehetséges. Feszülő urétervégek szinte mindig hegesedéssel gyógyulnak. A szűkület kockázatát a következő módszerekkel csökkenthetjük.

- az ureter mobilizálása,
- a végek spatulálása,
- a vese mobilizálása és rögzítése lehúzott állapotban.

A vízbiztos öltésekkel egyesített spatulált urétert dupla J katéterrel sínezzük, a sebűrt pedig drenáljuk. Pyelonközeli sérülések esetén jó megoldás a vesemedence plasztika. Alsó ureterszakasz sérülések, pedig uretero-neocystostomiával operálhatók. Az alsó szakasz pótlására Boari plasztika, vagy psoas hólyag készíthető. Ha az ureterből hosszú szakasz sérült, így egyesítés semmiképpen sem kivitelezhető, akkor a veséből a vizelet nephrostomán át elvezethető és az urétert el lehet kötni. Ez megmenti a beteget a veseeltávolítástól, időt nyerünk, és halasztottan a sérült urétert újabb műtéttel pótolhatjuk. A pótlás történhet béluréterrel, – hazánkban ez a leggyakoribb módszer – vagy autotranszplantációval. Fontos szabály, hogy sérült ureter miatt jó vesét soha ne távolítsunk el.

3. HÓLYAGSÉRÜLÉS

3.1. Bevezetés

A hólyagsérült betegek leggyakrabban közlekedési balesetek alkoholos áldozatai. Gyakran kerékpárosként, motorkerékpár vezetőjeként, vagy gépkocsi utasaként, illetve gyalogosként szenvednek balesetet. Az áthatoló sérülés ritka, néhány %-os, a döntő többség fedett hasi, illetve kismedencei trauma része. Megközelítőleg 70 %-ban a kismedencét alkotó csontok sérülésével társul, illetve fordítva, a medencecsont törések 10-20 %-a hólyagsérüléssel jár együtt. A betegek jelentős része – mintegy 2/3-a – politraumatizációt szenved, ekkor a mortalitás magas, 25-50 %-os (3.).

A hólyag ruptura keletkezési mechanizmusa, hogy az összetört medencecsontokat az erőbehatás összenyomja, és a telt hólyag elvékonyodott fala a folyadékok összenyomhatatlansága miatt leginkább a kupolánál szétnyílik. A sérülés keletkezésének másik mechanizmusa, hogy a csont törvégek, szilánkok átfúrják a hólyagfalat és így jön létre a sérülés. Mindkét mechanizmus könnyebben jön létre telt hólyag esetén, már csak azért is, mert a telt hólyag kiemelkedik a kismedence csontos védő gyűrűjéből, így az alhasat ért tompa trauma is képes, csonttörés nélkül is, úgy összenyomni, mely repedéshez vezet (1.).

3.2. A hólyagsérülések felosztása

A besorolás külön kategóriája az áthatoló nyílt sérülés, ez lehet lövés, vagy szúrás következménye, ez béke viszonyok között nagyon ritka. A fedett hólyagfal sérüléseket ezek fali mélysége, illetve a hólyagon való elhelyezkedése – peritoneális felszín, illetve infraperitoneális felszín – alapján osztjuk fel. Megkülönböztetünk:

- hólyagkontuziót (a fal sérül, de a hólyag zárt marad),
- infraperitoneális,
- intraperitoneális,
- kombinált, hólyagnyakra, húgycsőre

terjedő sérüléseket.

3.3. Diagnózis

3.3.1. Anamnézis és tünettan

A betegtől, vagy a beszállító mentőktől adatokat gyűjtünk a baleset körülményeiről, az erőbehatás mértékéről. Fizikális vizsgálattal a has, illetve alhas területén nyílt sérülésnél a sebből vizeletes ázást észlelünk. Bőrsérülés, véraláfutások az alhas területén, valamint medencecsont sérülésnél deformitás, csontcrepitatio is észlelhető. A hasat át kell tapintani, mert haspuffadás, paraliticus ileus jelei társulhatnak a hólyagruptúrához. Jellemzően a peritonitis jelei izolált intraperitoneális hólyagsérülésnél nem egyértelműek, viszont ha bélsérülés is keletkezett, akkor „a virágzó" hashártyagyulladás jeleit észleljük. Fontos kérdés, hogy a baleset óta a beteg képes volt-e vizeletürítésre? Ha vizelési inger és vizeletürítés nem volt, akkor erős a gyanú hólyag, illetve hólyag-húgycső kombinált sérülésre. Hólyagsérülésnél az összegyűlt vizelet a környezetébe kifolyik, így a hólyag nem tud feltelődni, a beteg ezért nem érez vizelési késztetést. Ha van vizeletürítés, akkor a fizikális vizsgálat részeként a vizeletet megtekintjük, – véres vizelet alátámasztja a sérülés lehetőségét – és laboratóriumba küldjük. Mikrohaematuria, néhány vvt. a vizeletben, kevéssé valószínűsíti a hólyagrupturát, legalább 35-50 vvt. kell látóterenként, hogy a gyanú megalapozott legyen. Általában a vizelet a trauma idején nem fertőzött, steril, így gyulladásos jelek, (láz, hidegrázás) kezdetben nincsenek.

3.3.2. Képalkotó vizsgálatok

Hólyagsérülés gyanúja esetén kötelező vizsgálat a retrograd cystographia, melynek megbízhatósága csaknem 100 %-os (4.). A vizsgálat során látható a natív felvételen a medencecsonttörés. A hólyagot katéteren keresztül legalább 350 ml kontrasztanyaggal feltöltjük és A-P, illetve elfordított felvételeket készítünk. A kontrasztanyagos vizeletet ezután lebocsátjuk, majd ismételt felvételt készítünk, hogy a hólyagból esetleg kijutott kontrasztanyag ott marad-e a hólyag körül, illetve a hasüregben kirajzolva a belek kontúrját. Az egész eljárást célszerű képerősít alatt végezni, és csak a legjobb képeket kifotóztatni. A tévedés szinte egyetlen forrása, ha nem töltjük elég feszesre a hólyagot. A retrográd cystographián kívül csak a kiválasztásos kontrasztanyaggal végzett CT urographiának van jelentősége (2.). Jó kiválasztás esetén ez is feltöltheti a hólyagot, így a kontrasztanyag kilépés, az extravasatió láthatóvá válik. A CT abból a szempontból informatívabb, hogy megmutatja van-e társult sérülés akár a vesék, a belek, vagy más hasi szerv részéről. Ha a CT-vel a kontrasztanyag kilépés láthatóvá válik, és a vizelet katéteres lebocsátása után marad kontrasztanyag tócsa a szövetekben, további vizsgálatra nincs szükség. Retrograd cystographia CT után csak akkor végzendő, ha a hólyagruptura gyanúja mellett kontrasztanyag kilépés nincs, vagy a kilépés nem olyan mértékű, hogy dönteni lehessen a sérülés extra- vagy intraperitoneális jellegéről. Az ultrahang vizsgálatnak nincs szerepe a hólyagsérülés diagnosztikájában, mert nem tud különbséget tenni a kismedencében lévő vizelet, vér és ascites között. A kiválasztásos urographia megbízhatatlan, mert legfeljebb a kilépést mutatja, de a hólyag környezetéről nem kapunk információt.

<u>Ajánlások:</u>

A hólyagsérülés kimutatására a legbiztosabb a megfelelően kivitelezett retrográd cystographia. (ajánlási szint: B.)
A CT vizsgálat csak a hólyagból kontrasztanyag kilépés esetén értékelhető. (ajánlási szint: B.)

3.3.3. A kezelés

Politraumatizált betegnél első az életveszély elhárítása, a sokktalanítás.

3.3.3.1. Áthatoló sérülések ellátása

Áthatoló sérülés esetén műtéti feltárás szükséges, és a nyílások sebészi elzárása.

3.3.3.2. Intraperitoneális sérülés ellátása

A műtét a hazai viszonyok között elkerülhetetlen, ez a hólyag nyílásának sebészi elzárását és a hólyag, illetve hasüreg drenálását jelenti. A feltárás során a hasi szervek szükség szerinti áttekintése szükséges, ha jelentős vér, illetve béltartalom van a hasüregben, akkor a társszakmák bevonásával a műtét kiterjesztendő és a sérült hasi szerveket is el kell látni.

Jó általános állapotú betegnél izolált intraperitoneális sérülés mellett ha nincsenek gyulladásos tünetek, megkísérelhető a sérülés laparoscopos zárása. Ennek lényege a hólyagnyílás laparoscopos ellátása öltésekkel, és a hasüreg, illetve a hólyag drenálása.

3.3.3.3. Infraperitoneális sérülés ellátása

A betegek döntő többsége műtét nélkül meggyógyul, katéterviselés és antibiotikum adása mellett. A katétert legalább 10 napig, hólyagnyakra terjedő sérülésnél két hétig kell fenntartani. Feltárásra akkor kényszerülünk, ha a hólyag körüli urinoma befertőződik, és emiatt a beteg lázas, szeptikus állapotba kerül. Még ekkor is megkísérelhető a folyadékgyülem megpungálása és drenálása, UH, illetve CT segítségével. Ennek sikertelensége esetén nyílt műtéttel ürítjük ki a tályogot.

Ajánlások:

Infraperitoneális sérülés konzervatív kezelés – katéterviselés és antibiotikum – mellett meggyógyul. (ajánlási szint: B.)

Intraperitoneális sérülés, sürgős műtétet indokol, a nyílás elzárását és drenálást. (ajánlási szint: B.)

Kombinált sérülés, mely a hólyagnyakról a húgycsőre is terjed, sürgős rekonstrukciós műtétet indokol, ez gyakorlott urológus szakorvos feladata. (ajánlási szint: C.)

Irodalom:

1. Carroll PR, McAninch JW. Major bladder trauma: mechanisms of injury and a unified method of diagnosis and repair. J Urol 1984; 132(2): 254-7.
2. Deck AJ, Shaves S, Tainer L, Porter JR. Computerized tomography cystography for the diagnosis of traumatic bladder rupture. J Urol 2000; 164(1): 43-6.
3. McConnell JD, Wilkerson MD, Peters PC. Rupture of the bladder. Urol Clin North Am 1982; 9(2):293-6.
4. Morey AF, Iverson AJ, Swan A, Harmon WJ, Spore SS, Bhayani S, Brandes SB. Bladder rupture after blunt trauma: guidelines for diagnostic imaging. J Trauma 2001; 51(4): 683-6.

4. A FÉRFI HÚGYCSŐ SÉRÜLÉSEI

4.1. Bevezetés

A férfi húgycsövet urológiai szempontból a következő szakaszokra osztjuk: prostaticus, membranosus, bulbalis és pendularis. A záróizomtól proximálisan elhelyezkedő részt hátsó, a disztálisan elhelyezkedőt elülső húgycsőnek hívjuk. Ez a felosztás gyakorlati szempontok alapján történt, és nem egyezik meg az anatómiai felosztással.

Az elülső húgycső sérülései ritkák, ezen belül inkább a bulbális szakasz érintett, mint az erőbehatástól könnyen kitérő penduláris szakasz. Nyílt sérülés az elülső húgycsövön jellegzetesen állati harapásból, nyársalásos sérülésből származik. Tompa, fedett sérülések leginkább jellemzően fenékre esésnél, illetve rúgásnál alakulnak ki. A hátsó húgycsősérülések döntő többsége közlekedési baleset, mely jellemzően medencecsont töréssel társul. A sérülés keletkezésének mechanizmusa, hogy erőbehatásra a csontos medence összeroppan, a szemérem és üllőcsont egy-egy szára eltörik, ez utóbbit alakja miatt pillangótörésnek nevezzük. Tekintettel arra, hogy a prostatikus szakasz erős szalagokkal rögzített a csonthoz, a membranosus szakasz pedig a gáti izomzathoz, a keletkező nyíró erő a leggyengébb ponton elszakítja a húgycsövet és a végeket egymástól eltávolítja. A hátsó húgycsősérülés mintegy 10 %-ban hólyag rupturával társul (1.).

4.2. A férfi húgycső sérüléseinek felosztása

1-es stádium: a húgycső rántásos elongációja, vagy nyálkahártyájának enyhe sérülése, mely utóbbi vérzést okoz. A sérülés ellenére a húgycső fala zárt marad, vizsgálatnál nincs kontrasztanyag kilépés.

2-es stádium: részleges ruptura extravazációval, de a kontrasztanyag a sérülés fölé jut és kirajzolja a további húgycsövet, esetleg a hólyagot.

3-as stádium: az elülső húgycső teljes szakadása.

4-es stádium: a hátsó húgycső teljes szakadása.

5-ös stádium: hátsó húgycsőszakadás, mely ráterjed a hólyagnyakra.

A kezelés a stádiumoknak megfelelő, ez azt jelenti, hogy 1-es stádiumban kezelésre, katéterezésre nincs szükség. 2-es stádiumban konzervatív kezelés lehetséges, ez percután epicystostoma behelyezését jelenti. Húgycsőkatétert ebben a stádiumban nem alkalmazunk. 3-as stádiumban elsődleges, illetve halasztott ellátás lehetséges. Elsődleges ellátásnál fontos szempont, hogy semmilyen más jelentős sérülés a gyógyulást ne zavarja. Műtétet végzünk, mely a sérült húgycső feltárásából, a vérzés ellátásából, és az elszakadt húgycső egyesítéséből áll. A műtét végzése csak olyan intézetben lehetséges, ahol nagy tapasztalatú, húgycsősebészetben járatos urológus dolgozik. Halasztott eljárás is történhet, ez epicystostoma behelyezését jelenti, így a vizelet elvezetés megoldott, a rekonstrukciós műtétet pedig 6 héttel a baleset után tervezzük. 5-ös stádiumban primer műtétet nem végzünk, csak epicystostoma behelyezést. Ez alól kivétel, ha jelentős vérzés van, és ez nem csillapodik, vagy a hátsó húgycső sérülése a hólyagra is ráterjed. Ez utóbbinál kombinált gáti, illetve suprapubicus behatolásra van szükség (6.).

Hazánkban évente izolált elülső húgycsősérülés néhány fordul elő, de az összes húgycsősérülések száma is 30-40 körül van. Ilyen alacsony esetszám mellett a különböző baleseti központokban nem tud megfelelő gyakorlat kialakulni, ezért helyesebb a vizeletelvezetést epicystostomával megoldani majd nyugodt körülmények között a húgycsősérültet országos centrumba irányítani.

4.3. Elülső húgycső sérülése

4.3.1. Diagnosztika

A baleset körülményeiről a beteget, illetve környezetét kikérdezzük. Lényeges, hogy a beteg a baleset óta képes volt-e vizelni, és hogy a vizelettel együtt ürített-e vért, vagy az a vizeléstől függetlenül csepeg a húgycsőből. Ez utóbbi az urethrorrhagia, mely az elülső húgycsősérülésre jellemző. Vizelési képtelenség azt jelenti, hogy teljes szakadással állunk szemben. A fizikális vizsgálat nagyon fontos, a külső nemi szervek területén hámhiányokat, haematomákat keresünk. Nagyon jellegzetes a gáti pillangó alakú haematoma. Ez azt jelzi, hogy a vérzés forrása az erős urogenitális diaphragma szintjétől lejjebb van. Ha pedig a vérzésforrás a diaphragma felett helyezkedik el, akkor a vérömleny a kismedence alsó részét tölti ki, de sohasem folyik le a gátra. Meg kell figyelni azt is, hogy a külső húgycsőnyílásban van-e véralvadék, mert ez igen nagy biztonsággal jelzi a húgycsősérülést. Ilyen esetben szigorú szabály, hogy nem szabad katéterezni. Elszakadt húgycsőnél ugyanis a katéter kibújik a sérülésen, környezetét befertőzi, és ez a per primam gyógyulást nagyban akadályozza. Az is veszélyt jelent, hogy a vakon bevezetett katéter a nem teljes húgycsősérülést teljessé változtatja. Vér a meatusban tehát azt indokolja, hogy retrograd urethrographiát végezzünk. Kontrasztanyaggal töltjük fel a húgycsövet, mely kimutatja a sérülés helyét, és hogy teljes szakadásról van-e szó. A vizsgálat technikája, hogy először felvétel készül a medencecsontokról, hogy az esetleges törést megállapítsuk. Ezután a beteg medencéjét 30 fokban elfordítjuk, és a külső húgycsőnyílásba helyezzük a kontrasztanyagot tartalmazó kónuszos fecskendőt, majd a kontrasztanyagot a húgycsőbe nyomjuk. Kellő gyakorlat esetén a vizsgálat kirajzolja a húgycsövet.

4.3.2. Elülső húgycsősérülés kezelése

Részleges szakadásnál konzervatív kezelést végzünk, mely epicystostoma behelyezését, és antibiotikus kezelést jelent, hiszen ezután spontán gyógyulás is lehetséges. Teljes szakadásnál gyakorlott urológus primer műtétet is végezhet, mely vérzéscsillapításból, a roncsolt szövetek eltávolításából és az elszakadt végek egyesítéséből áll. Ha sérülés miatt a hiány 2 cm-nél hosszabb, akkor marsupializáció, illetve kétnyílásos urethrostomia javasolt. Végleges rekonstrukció előtt minimum három hónapos várakozás szükséges. Halasztott ellátást végzünk, ha az elülső húgycsősérülésen kívül más szervek sérülése is fennáll, vagy kellő gyakorlatú urológus nem áll rendelkezésre. A halasztott ellátás lényege, hogy epicystostomát készítünk, így gondoskodunk a vizelet elvezetésről. Minimum két héttel a sérülés után a beteg a megfelelő centrumba irányítható, a duzzanat csökken, a vérömlenyek felszívódnak, így a húgycső sínezése vagy még később a rekonstrukciós műtét elvégezhető (8.).

4.4. A hátsó húgycső sérülései

4.4.1. Diagnosztika

A külső nemi szervek, a gát, az alhas tájékán hámsérülések, bevérzések láthatók, és a beteg a gyakran társuló medencecsonttörés miatt erős fájdalmat érez. A fizikális vizsgálat elengedhetetlen része a rectális tapintás. Teljes hátsó húgycső szakadásnál ugyanis a prostata „felemelkedik". A jelenség oka, hogy normálisan gáti izmok a prostatát a kismedence felé emelik. A húgycső ezt ellensúlyozza, a prostatát lehorgonyozza, de átszakadt húgycsőnél ez az erőhatás már nem érvényesül. Ha a külső húgycsőnyílásban vér van, akkor itt is a diagnosztikus katéterezés tilos és retrograd urethrographiát kell végezni. A kivitelezése, ép elülső húgycső mellett úgy történik, hogy katétert vezetünk a membranozus szakaszig és ezen át töltjük fel kontrasztanyaggal. Ha a kontrasztanyag feljut a hólyagba, de kilép, akkor csak részleges szakadás van. Teljes rupturánál a környezetébe folyik ki.

4.4.2. Hátsó húgycsősérülés kezelése

Részleges hátsó húgycsősérülésnél elsődleges ellátásként epicystostomát készítünk. A sérülést követő 1-2 héten belül ilyen esetben érdemes a húgycsövet sínezni, azaz urethroscop segítségével vékony katétert vezetni a hólyagig. A sín irányítja a gyógyulást, a húgycső hámosodását, csökkenti a szűkülettel való gyógyulás kockázatát (5.). A sínező katétert legalább két hétig fenntartjuk és végleges eltávolítása csak akkor lehetséges, ha urethrographiával meggyőződtünk a húgycső épségéről. Teljes szakadásnál primer ellátás nem lehetséges, a tevékenység csak epicystostoma behelyezésére korlátozódik. Baleset után leghamarabb 4-6 héttel végezhető a rekonstrukció. Ez általában gáti feltárásból kivitelezhető. Lényege a sérült végek felkeresése, a roncsolt szélek eltávolítása, és a húgycső folytonosságának helyreállítása új anastomosis készítésével (3.). A műtéthez tartozik a felfelé elmozdult prostata lehúzása, öltésekkel lehorgonyzása a gáti izmokhoz. A hátsó húgycső sérülésének halasztott ellátása bonyolult műtét, még inkább centrumba kell irányítani. A húgycsősérülések legfontosabb szövődménye a húgycső szűkület, mely a beteg életminőségét jelentősen rontja. Hátsó húgycsősérülésnél ezen kívül merevedési zavar is jelentkezhet, a megfelelő idegek sérülése miatt (7.).

4.5. A férfi húgycső sérülés utáni szűkületeinek ellátása

Elsődleges és halasztott ellátás után is igen magas a szűkület kialakulásának valószínűsége, 70-90 %-os (2.). Elülső húgycsősérülés után, ha az 1 cm-nél rövidebb, urethrotomia internával próbálkozhatunk. Ez ritkán hoz hosszú távon jó eredményt, általában gyors visszaszűkülés szokott előfordulni. A késői eredmények húgycsőplasztikával sokkal jobbak, ez a szűkült rész kimetszését és vég a véghez anastomosis készítését jelenti. Ha az elülső húgycső szűkülete 2 cm-nél hosszabb, szigetlebeny, szájnyálkahártya folt, vagy kétlépcsős marsupializációs húgycsőplasztikával gyógyítható. A membranosus szakasz szűkületei még nehezebben oldhatók meg, tágítás, vagy uterhrotomia interna, lézer bemetszés, igen ritkán sikerül (4.). A legjobb eredményt gáti feltárásból elvégzett szűkület reszekció és új anastomosis adja. Ha a szűkület hosszú, és a heges környezet miatt az anatómiai helyzet nehezen felismerhető, behúzásos húgycsőplasztikát is végezhetünk. Ennek lényege a szűkület bemetszése, ez alatt a húgycső átvágása, majd az ép húgycsőnek teleszkópszerű behúzása. A sérülések utáni szűkületek kezelése nagy gyakorlatú centrumokban sikeres.

4.6. A női húgycső sérülése

A női húgycső a mellső hüvelyfalban fut, sérülése ezért a hüvelyfal repedésével jár együtt. Ilyenkor vizeletcsorgás, és vérzés van a hüvelybemenetben. Katéterezés, illetve urethrocystoscopia segít a diagnosztikában. A műtét itt is halasztható epicystostoma behelyezése mellett. Primer ellátás, azaz a sérülés zárása, és elforgatott lebenyekkel való fedése csak gyakorlott urológus kezében elképzelhető. A sérülés legnagyobb veszélye az urethrovaginalis sipoly. Ezt három hónapos várakozás után lehet bezárni, lebenyelforgatási technikákkal.

Irodalom:

1. Basta AM, Blackmore CC, Wessells H. Predicting urethral injury from pelvic fracture patterns in male patients with blunt trauma. J Urol 2007; 17(2): 571-5 (level of evidence: 2a).
2. Chapple CR, Png D. Dontemporary management of urethral trauma and the post-traumatic stricture. Curr Opin Urol 1999; 9(3): 253-60 (level of evidence: 4).
3. Corriere JN. 1-Stage delayed bulboprostatic anastomotic repair of posterior urethral rupture: 60 patients with 1-year followup. J Urol 2001; 165(2): 404-7 (level of evidence: 3).

4. Dogra PN, Nabi G. Core-through urethrotomy using the neodynium: YAG laser for obliterative urethral strictures after traumatic urethral disruption and/or distraction defects: long-term outcome. J Urol 2002; 167(2Pt1): 543-6 (level of evidence: 3).
5. Guille F, Cipolla B, Leveque JM, Guirassy S, Olivo JF, Lobel B. Early endoscopic realignment of complete traumatic rupture of the posterior urethra. Br J Urol 1991; 68(2): 178-80 (level of evidence: 3).
6. Iselin CE, Webster GD. The significance of the open bladder neck associated with pelvic fracture urethral distraction defects. J Urol 1999; 162(2): 347-351 (level of evidence: 3).
7. Shenfeld OZ, Kiselgorf D, Gofrit ON, Verstandig AG, Landau EH, Pode D, Jordan GH, McAninch JW. The incidence and causes of erectile dysfunction after pelvic fractures associated with posterior urethral disruption. J Urol 2003; 169(6): 2173-6 (level of evidence: 3).
8. Ying-Hao S, Chuan-Liang X, Xu G, Guo-Oiang L, Jian-Guo H. Urethroscopic realignment of ruptured bulbar urethra. J Urol 2000; 164(5): 1543-5 (level of evidence: 3).

5. FÉRFI KÜLSŐ NEMI SZERVEK SÉRÜLÉSE

5.1. Bevezetés

Anatómiai okok miatt az összes urológiai sérülések fele a férfi külső nemi szerveket érinti. Bármely életkorban előfordulhatnak, de leggyakrabban a 10 és 30 év közötti férfiakon, amikor azok közlekedési és sport aktivitása a legnagyobb.

5.2. A penis sérülései

5.2.1. A penis áthatoló sérülése

A penis tompa traumája ritka, mert az kitér az ütés elől. Nyílt sérülése éles tárgyra való esés, háziállatok harapása, ritkán lemetszés következménye lehet. Különleges sérülés a penis fractura (2.).

5.2.2. Diagnózis

Az anamnézis sokszor nehezen deríthető fel, mert a sérülés keletkezésének mechanizmusát a beteg, vagy környezete titkolja. Különleges jelentősége van ezért a fizikális vizsgálatnak, mely felfedi a vérömleny elhelyezkedését, nagyságát, a seb méretét, mélységét, elhelyezkedését és fertőzöttségét. Ha a barlangos testek sérülnek, akkor ezek kiváló vérellátása miatt igen erős vérzés jelentkezik. Társult sérülésként felmerülhet a húgycsősérülés is, ha véralvadék van a meatusban, vagy vizelési zavar, esetleg képtelenség áll fenn. A húgycsősérülés tisztázására urethrographiát kell végezni. A képalkotó vizsgálatok közül ultrahang, vagy MR megkísérelhető, ha a barlangos testek tunica albuginea épségére vagyunk kíváncsiak (4.). Az is igaz, hogy a sérülés tapintással is felfedezhető, ebben legfeljebb a haematoma zavarhat. Cavernosographiát a sérülés kimutatására ritkán végzünk, mert invazív, a fertőzés kockázatát rejti és csak akkor indokolt, ha más vizsgálatok fennálló gyanú mellett sikertelenek maradtak.
A penis fractura keletkezése együttműködő beteg anamneziséből jól kideríthető. A legvalószínűbb mechanizmus, hogy az erekcióban lévő penis közösülés közben kicsúszik a hüvelyből és nagy erővel nekiütközik a symphisis csontjának. A beteg ekkor jellegzetes reccsenő hangot hall, nagy fájdalmat érez és a merevedés azonnal megszűnik, mert a vér kifolyik a subcután szövetek közé. Fizikális vizsgálat során látszik az eltört penis deformitása és a nagyméretű haematoma.

5.2.3. A penis sérülés kezelése

A penis balesetes nyílt sebét fertőzöttnek tekintjük, ezért széles spektrumú antibiotikum és tetanusz anatoxin adása kötelező, ugyanúgy, mint más sérüléseknél. A kutyaharapásos sebek többségében Pasturella Multicida van, ezen kívül E.coli, Streptococcus viridáns, Staphylococcus aureus, Bacteroides, és Fusobaktérium fordul elő (3.). A törzsek meghatározzák a primer antibiotikum választást, mely penicillin származék, vagy cefalosporin lehet. Bármely állati eredetű harapásnál felmerül a veszettség gyanúja, ezért az állat oltottságát tisztázni kell, ha ez nem bizonyítható, akkor a veszettség kockázata miatt a megfelelő immunizálást kell megkezdeni. Emberi harapással vírusfertőzés – hepatitis, HIV vírus – elvileg átvihető. A penis bőre, a bőr alatti szövetek, és a barlangos testek kitűnő vérellátással rendelkeznek, ezért sebészileg csak a nyilvánvalóan életképtelen szövetek eltávolítása javasolt. Ha szövethiány van, nyitott sebkezelés is lehetséges, mert a bőr, valamint a barlangos testek egyesítése feszülés mellett torzító hegek képződéséhez vezet, ezek pedig később merevedéskor görbületet okoznak. Ha húgycsősérüléssel társult a penis sérülés, és a vizelet elvezetésére van szükség, epicystostomát készítünk. Penis fractura esetén a sulcus coronariusban vezetett körkörös bőrmetszés javasolt, majd a bőr és bőr alatti szövetek lefejtése, így a barlangos test

sérülése látótérbe kerül. A sérülést a vérzés miatt el kell zárni. Ha a zárás már önnmagában görbületet okoz, akkor normális méretű penisnél ellenoldali rövidítésre lehet szükség.
Teljes penis lemetszés nagyon ritka, a visszavarrást olyan intézetben kell elvégezni, ahol az ér- és idegvarrat mikro-sebészeti technikával megvalósítható, hiszen a húgycső, illetve barlangos testek egyesítésének csak megfelelő ér- és idegellátás esetén van értelme.

5.3. A here sérülései
A here tompa és nyílt sérülései sport, közlekedési balesetből, szúrásból, harapásból keletkezhetnek. A sebet mindig fertőzöttnek tekintjük, így széles spektrumú antibiotikum adása kötelező. A sérülés a herezacskó rétegeit a here tunica albugineáját és a hereállományt roncsolhatja.

7.3.1. Diagnózis
A herét ért ütéskor jellegzetes, derékba sugárzó fájdalom, hányás, hányinger jelentkezik. Fizikális vizsgálaton kívül kötelező a here UH vizsgálata. Legfontosabb kérdés, hogy megszakadt-e a tunica albuginea folytonossága a sérülés miatt. A sogonraphián kívül még MR vizsgálat segíthet a diagnózisban (1.).

7.3.2. A heresérülés ellátása
Ha csak a herezacskó bőre sérül, ezt kevés kimetszéssel egyesítjük. Jelentős bőrhiányt a környezetből készített lebenyekkel pótolhatjuk. Teljes bőrhiánynál a herét a has vagy a comb bőre alá bújtatjuk. Tompa sérülés után, ha a here tunica albuginea ép maradt, konzervatív kezelést végzünk. Ez ágynyugalmat, a here felpolcolását, és antibiotikum adását jelenti. Ha a tunica albuginea sérült, műtét szükséges, hogy az előesett hereszövetet el tudjuk távolítani és a tunicát zárjuk, mert csak így lehetséges a gyógyulás. Többszörös heresérülésnél, ha a tunicát nem lehet rekonstruálni, akkor a szerv eltávolítása a megoldás, különösen idősebb betegnél. Ha a műtét előtti vizsgálatok bizonytalanok, a tunica albuginea épségét illetően, vagy ellentmondás van a lelet és a klinikai kép között, akkor inkább a feltárást kell választani, mert a műtéti megterhelés kicsi és ezzel megelőzhető a későbbi szövődmény, így a here megmenthető.

Ajánlások:
Heresérülés gyanúja esetén UH vizsgálat kötelező. (ajánlási szint: B.)
Ha a tunica albuginea sérül, akkor sebészi ellátás szükséges. (ajánlási szint: B.)

Irodalom:
1. Pavlica P, Barozzi L. Imaging of the acute scrotum. Eur Radiol 2001; 11(2): 220-8.
2. Phonsombat S, Master VA, McAninch JW: Penetrating external genitalia trauma: a 30-year single institution experience. J Urology 2008; 180(1): 192-6.
3. Presutti RJ: Prevention and Treatment of Dog Bites. Am Fam Physician 2001; 63(8): 1567-72.
4. Uder M, Gohl D, Takahashi M, Derouet H, Defreyne L, Kramann B, Schneider G. MRI of penile fracture: diagnosis and therapeutic follow-up. Eur Radiol 2002; 12(1): 113-20.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

VI. Irodalomjegyzék

VII. Melléklet

Az „Urotraumatológiai” irányelv az Urológiai és Traumatológiai Szakmai Kollégium konszenzusán alapul.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A vizeletinkontinenciáról
(1. módosított változat)
Készült az „EAU Guideline 2009" alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

I./1 Alkalmazási / érvényességi terület

Az irányelv alkalmazandó a női és férfi nem neurogén eredetű (lásd: Magyar Urológia Irányelvei 2009: Neurogén eredetű hólyagműködésű zavarok) vizelettartási zavarok kivizsgálásában, megelőzésében, kezelésében, rehabilitációjában és gondozása során. Anatómiai, funkcionális eltérések, hólyagban lévő betegségek (kő, daganat, gyulladás), alsó húgyúti szűkületek, idiopathiás tényezők vezethetnek vizelettartási zavarokhoz. Az irányelvben rögzített tevékenységek egyaránt alkalmazhatóak az inkontinens beteggel kapcsolatban lévő urológiai, nőgyógyászati, rehabilitációs és ápoló osztályok, intézetek, szakrendelők járó és fekvőbeteg ellátásában is.

I./2. Az irányelv bevezetésének alapfeltételei

Az inkontinens állapot szégyenérzettel tölti el a betegeket, akik ezért gyakran nem fordulnak orvoshoz panaszaikkal, hanem egyéb módon, pl. segédeszközök vásárlásával próbálják tüneteiket leplezni. Ugyancsak jelentős probléma, hogy az első orvos-beteg találkozás alkalmával a betegek közel negyede tapaszalja, hogy az orvos érdektelenséget mutat a vizelettartási panaszok említése alkalmával illetve betegének nem ajánl további érdemi kivizsgálást, segítséget.

Az inkontinens betegek kiszűrése, a „rejtőzködő" betegek felkutatása elsősorban a háziorvosok feladata, hiszen az alapellátásban dolgozók találkoznak a legtöbb pácienssel. A családorvosokra hárul a vizelettartási panasszal jelentkező betegek alap kivizsgálásának és kezelésének megtervezése is, a helyes betegirányítás illetve a panaszokat nem említő, inkontinencia szempontjából fokozott kockázattal bíró betegek (idősek, elhízottak, cukorbetegek, szülések utáni kismamák, inkontinencia műtétek és kezelések után lévő betegek) felderítése a panaszok célzott rákérdezésével. Az idős otthonokban, krónikus belgyógyászati osztályokon a vizeletcsepegés előordulási aránya 50 %-nál magasabb is lehet. Az alapellátás feladata tehát meghatározó és nélkülözhetetlen. A háziorvosok munkáját segítik a különböző, szakorvosok által a betegek számára írt ismeretterjesztő anyagok, füzetek, az inkontinencia formájának besorolását elősegítő kérdőívek és vizelési naplók, a szervezett szűrővizsgálatok és a jelenleg hazánkban még nem működő, de reményeink szerint hamarosan beinduló kontinencia és stomaterápiás szakasszisztensi tanácsadó helyek kialakítása. A rendelőkben alkalmazott ismeretterjesztő, szemléltető segédanyagok felhívhatják a figyelmet a problémára és elősegíthetik a betegek jelentkezését az inkontinens állapot kezelhetőségének bemutatásával.

Az alapellátásra épülnek a vizelettartási zavarok kivizsgálására és kezelésére hivatott speciális urológiai és nőgyógyászati szakorvosi rendelések (urodinamikai szakrendelések, kontinencia rendelések) és osztályok (urológiai, nőgyógyászati osztályok inkontinencia kezelési profillal).

A szakorvosok szükség esetén speciális konzíliumot (neurológus, sebész, idegsebész, rehabilitációs szakorvos, fizioterapeuta) kérnek. A zavartalan betegellátás és irányítás céljából célszerű ezeket a szakkonzíliumokat az inkontinencia primér kivizsgálását és kezelését javasoló urológus, nőgyógyász rendelési helyének közelében kialakítani.

A kezelésben rutinszerűen nem alkalmazott, az OEP által nem vagy csak egyedileg finanszírozott eljárás javaslata és végzése csak egyetemi, vagy országos központban lehetséges.

I./3. Definíció

Vizeletinkontinenciának nevezünk bármely húgycsövön keresztül történő akaratlan vizeletvesztést (Nemzetközi Kontinencia Társaság meghatározása, 2002).

A definíció tehát részben egy tünetet jelent, mely számos különböző betegség, anatómiai eltérés egyik megjelenési formája lehet, részben egy állapotot takar, hiszen többnyire intermittálóan jelentkezik (kivétel a folyamatos, vagy súlyos vizeletinkontinencia) és gyakran reverzibilis lehet (spontán vagy kezeléssel).

A Nemzetközi Kontinencia Társaság 2009-es ajánlása alapján a vizelettartási zavarok témakörében a következő alapvető meghatározások használatosak:

Tárolási tünetek:

- Gyakori nappali vizeletürítés (Pollakisuria): A beteg túl gyakori nappali vizeletürítést panaszol (A vizelések száma nincs meghatározva az új definíció szerint, így ez szubjektív és a betegtől függ. A korábbi gyakorlatban általánosan a napi nyolc alkalomnál több vizelést tekintettük pathológiásnak. Normális mértékű folyadékbevitelt és 14-16 órás nappali ébrenlétet feltételezve a *nappali 7-8 vizeletürítés* jelentheti azt a határértéket, mely még nem jelenti a beteg napi életvitelének jelentős, kényszerű változtatását, nem rontja az életminőséget. Ezek alapján a továbbiakban is javasoljuk a régi meghatározás alkalmazását.)
- Nocturia: A beteg *egyszer vagy több alkalommal* felébred éjszaka, mert vizelnie kell.
- Urgency (sürgősség): Hirtelen jelentkező vizeletürítési kényszer, melyet nehéz visszatartani.
- Inkontinencia: Húgycsövön keresztül jelentkező akaratlan vizeletvesztés.

Az inkontinencia formái:

- Stressz vizeletinkontinencia (magyarul, hasonlóan a német, olasz, francia terminológiához, talán szerencsésebb a *„terheléses"* vizeletinkontinencia fogalmat használni): akaratlan vizeletvesztés hasi erőkifejtéskor, köhögéskor, tüsszentéskor.

  Formái (a gyakorlat számára jól használhatók, de nem szerepelnek az EAU és az ICS irányvonalakban):
  - Intrinsic sphincter elégtelenség (ISD)
  - Urethra hypermobilitas (descensus)
  - Kevert forma (ISD+descensus)
- Urge vizeletinkontinencia (késztetéses vagy sürgősségi inkontinencia): akaratlan vizeletvesztés, melyet egyidejű, vagy előzetesen fellépő „sürgősség" (urgency) kísér.
- Kevert inkontinencia: a stressz és az urge vizeletinkontinencia panaszainak együttes megléte.
- Folyamatos inkontinencia: a vizeletvesztés folyamatosan jelen van.
- Enuresis nocturna: a vizeletvesztés éjszaka következik be.
- Az inkontinencia régebben használt egyéb formái (túlfolyásos, reflex, szexuális aktushoz kötődő, extraurethralis, stb.): az inkontinencia legújabb felosztásában alkalmazásuk nem javasolt.

Hyperaktív hólyagszindróma (szinonimák: Overactive Bladder-OAB, urge szindróma, sürgősségi szindróma, Überaktive Blase): Bár nem feltétlenül jár inkontinenciával, azonban itt kell megemlítenünk, hiszen etiológiáját, kivizsgálását és kezelését tekintve is szervesen ide kötődik. Jellemzője a kifejezett sürgősségi vizeletürítési kényszer inkontinenciával, vagy anélkül, gyakran pollakisuriával és nocturiával is társul. A fentiek alapján az OAB-nak tehát „száraz" (inkontinencia nélkül) és „nedves (inkontinenciával kísért) formája is ismeretes. A szindróma tünettani diagnózis és nem azonos a hyperaktív detrusor fogalmával, mely egy urodinamikai észlelés, azt jelenti, hogy a cystometria során akaratlan detrusor kontrakció látható.

I./3.1. Kiváltó tényezők

Stressz vizeletinkontinencia

Nők:

- Medencefenéki prolapsus vagy más néven hypermobil urethra (cystocele, rectocele, enterocele): gyakori, anatómia eltérés látható, urge panaszok, kevert vizelettartási panaszok, ürítési zavarok is előfordulhatnak.
- Záróizom-gyengeség (Intrisnsic Sphincter Defficiency-ISD): gyakori, funkcionális eltérés mérhető, anatómiai elváltozás nincs. Kötőszöveti-, izomfunkció gyengeségre, elégtelenségre vezethető vissza.
- Iatrogen vagy traumás sphinctersérülés (endoscopos műtét, baleset, szülés): ritka, többnyire mindig súlyos.

Férfiak:

- Primer ISD: nagyon ritka.
- Iatrogen: Radicalis prostatectomia-RP (súlyos formában ritka:1-3%, enyhe formában:1-20%) TURP, TUIP urethrotomia, tranvesicalis prostatectomia (ritka:0,5-1%)
- Traumás: ritka

Urge vizeletinkontinencia
Nők-Férfiak:

- Intravesicalis okok (gyulladás, idegentest, kő, daganat, kis kapacitás illetve compliance, korábbi hólyag és inkontinencia gátló műtétek, radiációs cystitis, interstitialis cystitis, stb).
- Anatómiai eltérések (Nők: cysto-rectocele, meatusstenosis, férfiak: BPH, húgycsőszűkület, mindkét nem: húgycső és hólyagdiverticulum).
- Funkciónális alsó húgyúti obstructio (spasztikus sphincter, detrusor sphincter disszinergia).
- Gyógyszerek (beta blokkolók, paraszimpatomimetikumok).
- Pszichogen.
- Idiopathiás (idős kor?, myogen ?).

Kevert vizeletinkontinencia : a fenti okok együttesen jelentkezhetnek.

I./3.2. Kockázati tényezők

Nők:
Elhízás (ajánlási szint:A), szülés (nagyobb gyermek, több szülés, gátmetszés, fogó vagy vakum használat; ajánlási szint:C), idősebb életkor (evidencia szintje: 3). Túlsúlyos nőbeteg esetén a stressz inkontinencia esélye 4,2-szer, az urge inkontinencia esélye 2,2-szer nagyobb, mint a normál testsúlyúak esetén.

Férfiak:
Idősebb életkor, LUTS, infekció, korábbi RP.

Mindkét nem:
A kor mellett a mobilitás és a szellemi épség talán a két legmeghatározóbb faktor az időskori késztetéses inkontinencia és hyperaktív hólyagműködés kialakulásában. Idős betegek körében ép szellemi funkció mellett 36,2%, dementia esetén 76,7%-os inkontinencia arányt tapasztaltak. Idősotthonok lakói között végzett felmérés mobilis betegekben 23,5%-ban, immobilis betegeknél 82,1%-ban talált vizeletelfolyást, melynek döntő része késztetéses jellegű.
Számos, különösen időskorban szedett gyógyszer szignifikáns hatással bír a hólyagfunkcióra és mellékhatásként akár késztetéses inkontinenciát is okozhat. Az altatók, nyugtatók az alkoholhoz hasonlóan deprimálhatják a beteg hólyagműködésre fordított figyelmét, a diureticumok (vízhajtók) gyakori vizeletürítést, következményes késztetéses vizelési ingereket okoznak. Ezeknek a gyógyszereknek lehetőség szerinti elhagyása vagy más, a vizelettároló funkciót nem befolyásoló készítményre cserélése a kontinencia visszatérését eredményezheti.
A folyadékbevitel nem játszik jelentős szerepet az inkontinencia és a hyperkatív hólyagszindróma pathogenesisében normális esetben. Fokozott folyadékfelvétel azonban ronthatja az inkontinens állapotot (ajánlási szint:C). A túlzott kávéfogyasztás szerepet játszhat a hyperkatív hólyagszindróma/urge inkontinencia kialakulásában (ajánlási szint :B)

I./4. Panaszok, tünetek, általános jellemzők
Általános jellemzők: Az inkontinens beteg visszahúzódó, szégyenérzete van, sokszor depresszióban szenved, családi és szociális kapcsolatai beszűkülnek, megszűnnek. Szexuális tevékenységtől elzárkózik. Gyakran betétet visel, súlyos esetben ruhája kellemetlen szagú, az állandó vizeletes ázás miatt a külső genitáliák bőre gyakran felmaródott, érzékeny, gombás elváltozások jelentkeznek rajta.
Panaszok, tünetek: Akaratlan vizeletvesztés a húgycsövön keresztül. A panasz *stressz inkontinencia* esetén valamely hasi erő- illetve nyomáskifejtéskor (emelés, cipekedés, köhögés, tüsszentés), *késztetéses inkontinencia* esetén pedig hirtelen jelentkező, erős sürgősségi ingerhez társultan lép fel. *Kevert típus* alkalmával mindkét panasz illetve tünet együttesen jelen van.

I./5. A betegség leírása
I./5.1. Érintett szervrendszerek
Vizeletkiválasztó és elvezető, női és férfi reprodukciós szervrendszer.

I./5.2. Genetikai háttér

A családi halmozódás egyértelműen megfigyelhető, azonban a genetikai tényezőktől nem választhatók el a környezeti faktorok.

I./5.3. Incidencia / praevalencia

Nemzetközi adatok

Az inkontinencia átlagos prevalenciáját különböző nemzetközi statisztikák nőknél 4.6-58.5 %, férfiaknál 1,6-24 % között adják meg. Hampel és munkatársai 1954 és 1995 között publikált 48 inkontinencia prevalencia vizsgálat eredményét dolgozták fel. Három különböző definícióval végzett epidemiológiai vizsgálat eredményeit hasonlították össze, amely alapján a prevalencia átlaga nők esetén 14,0-40,5%, férfiak esetén 4,6-15,0 %-nak adódott. A jelentős eltérést az igen eltérő módszertan magyarázza. Elmondható, hogy panaszok kérdőíves vagy telefonos regisztrálása mellett, a klinikai vizsgálatot is magában foglaló felmérési módszerek alacsonyabb előfordulási adatokat eredményeztek.

Az USA-ban kb 12-20 millió ember érintett és egyes felmérések szerint az orvoshoz forduló betegek 44 %-nak van ilyen jellegű problémája.

A hyperaktív hólyagszindróma prevalenciája európai és USA-beli vizsgálatok alapján kortól függetlenül átlagosan kb 16%-nak adható meg és a betegek kb 37%-nak inkontinens panasza is van (késztetéses típus).

Az OAB prevalenciáját Irwin és mtsai mindkét nemben közel azonosnak, átlagosan 11,8 %-nak találták (nők:12,8 %, férfiak: 10,8 %). Az OAB gyakorisága 40 éves kor felett nemtől függetlenül emelkedik az életkorral. A lakosság 5%-a érintett 40-44 éves korban, 65 éves kor körül közelíti a 25%-ot és a 75 év feletti korcsoportban a 30-35%-os sávba kerül.

Kortól és nemtől függetlenül az inkontinencia előfordulási gyakorisága kórházakban illetve idősotthonokban 22-90% (átlag:55,7%+/-25.13%).

Az inkontinencia és hyperaktív hólyagszindróma Magyarországon

Hazánkban az INKO Forum szervezésében 2001-ben országos felmérés történt a nők vizeletinkontinenciájának felmérésére. 35 448 tizennyolc év feletti nőt kérdeztek vizelettartással kapcsolatos panaszaikról. A megkérdezettek 56%-ának voltak inkontinens panaszai, azonban csupán 36% vallotta magát inkontinensnek. Bár a kérdőívre kapott válaszokból a vizeletcsepegés formái pontosan nem állapíthatók meg, úgy tűnik, hogy a leggyakoribbak a kevert jellegű, majd a stressz típusú, végül a késztetéses panaszok. A kor előrehaladottságával mind a vizeletelfolyás, mind a hyperkatív hólyagszindróma gyakorisága növekszik. 2000-ben ugyancsak az Inko Informban jelent meg egy felmérés, melyben Pápán és környékén élő 18 év feletti nőket kérdeztek kérdőíves módszerrel vizeletinkontinens panaszaikról. A megkérdezettek 30 éves kor alatt 40 %-ban 51 és 65 év között 68 %-ban említettek inkontinens panaszokat, az alkalmi eseteket leszámítva a vizeletinkontinencia a különböző korcsoportokban 4% és 38 % között fordult elő. Az alkalmi panaszokat is beleértve a vizeletelfolyás előfordulása 55-60% volt, az alkalmi panaszokat nem számítva ez az arány 15-20 % között mozgott.

Egy budapesti felmérés során nők 56 %-a, a férfiak 12%-a számolt be vizelettartási panaszokról, de csupán a válaszolok 30%-a fordult orvoshoz.

Amennyiben ezeket az adatokat nemzetközi vizsgálatokkal összevetjük, illetve a hazai népességre vonatkoztatjuk, akkor kb 4-500 ezer panaszossal (az alkalmiakat is beleértve) számolhatunk.

Hazánkban nincsenek használható statisztikai adatok a hyperaktív hólyagszindróma előfordulását illetően.

I./5.4. Jellemző életkor

A betegség incidenciája nemtől függetlenül emelkedik az életkorral, átlagosan 1-11% / év. Korcsoportonként is eltérőek az inkontinencia prevalencia adatok. A 17-24 éves korosztályból 51-52 % említ sporadikus stressz vizeletvesztést, de rendszeres elfolyásról csak 5-16 % számol be. A 30-60 év közötti nők esetében 14-41 %-os, a 60 év feletti hölgyek esetében 4.5-44%-os (átlag:23,5%) inkontinencia gyakoriságot találtak. Fiatalabb betegeknél a stressz inkontinencia, idősebb korosztályban a késztetéses és a kevert forma a gyakoribb.

A „Veneto Tanulmány" szerint 80 év felett nincs különbség a nemek között az állapot gyakoriságát illetően. 80-84 év közötti korcsoportban a férfiak 22 %-a, a nők 23,9%-a számolt be inkontinenciáról. Az időskori gyakoribb megjelenés okai lehetnek: a vizelettároló funkciók tudatos, akaratlagos agyi szabályozásának korral járó csökkenése, elsősorban nőknél a menopausa után bekövetkező hormonhiány miatt kialakuló általános nyálkahártya és genitalis atrophia előfordulása, továbbá férfiaknál a nehezített vizeletürítés miatt kialakult hólyagingerlékenység.

50 év felett a hyperkatív hólyagszindróma előfordulási gyakorisága is párhuzamosan növekszik az életkorral, nemtől függetlenül. Míg a 40-45 év közötti korosztályban, Európában mindkét nemben 10% alatti az OAB prevalenciája, addig 70 év felett mindkét nemben meghaladja a 20, 75 év felett pedig a 30%-ot. Az Egyesült Államokban még a 35-44 éves korosztályban is csupán 10 % körül marad a hyperkatív hólyagszindróma gyakorisága, de 65 év felett mindkét nemben eléri a 30 %-t. Nőknél már korábban (35 éves kortól), férfiaknál csak később (55 éves kortól) tapasztalható nagyobb mértékű prevalencia emelkedés.

I./5.5. Jellemző nem

Vizeletinkontinencia gyakrabban fordul elő nőkben, fiatal és középkorú betegekben a férfi-női arány kb: 1-6. Idősebb korban, 80 év felett (Veneto tanulmány) nincs különbség a nemek között: 22-24%-os inkontinencia arány észlelhető. A hyperaktív hólyag szindróma átlagos, kortól független prevalenciája mindkét nemben kb 16 %, a „nedves" forma előfordulása hölgyeknél háromszor gyakoribb.

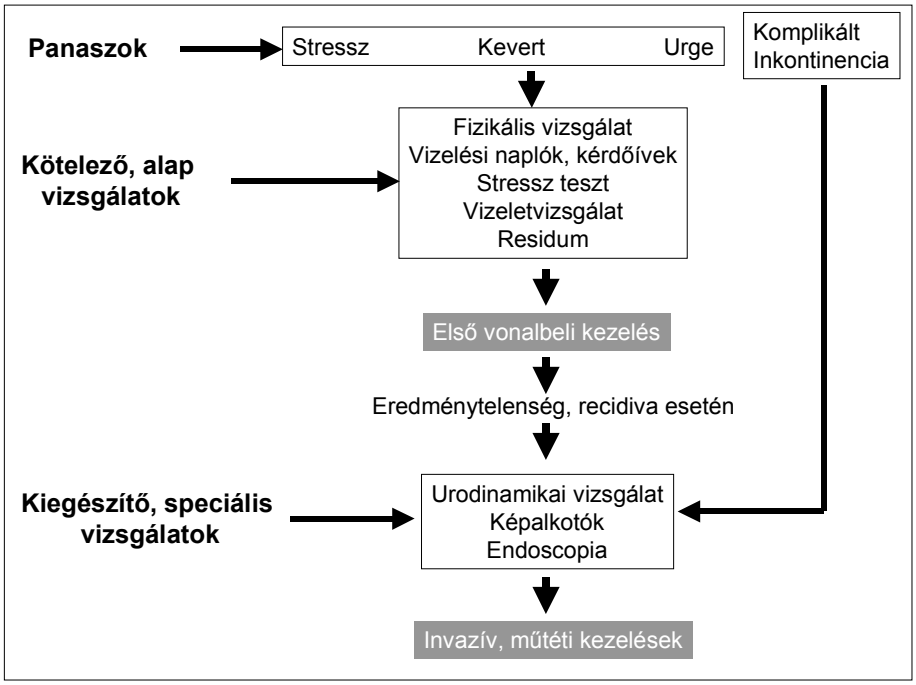
I./6. Gyakori társbetegségek

Elhízás, diabetes, dementia, krónikus bronchitis, krónikus obstipatio, depresszió, húgyúti fertőzés, szexuális diszfunkció, dermatomycosis a külső genitáliákon és környékükön.

II. Diagnózis

II./1. Diagnosztikai algoritmusok

Nem „komplikált" primér inkontinencia esetén a kivizsgálást akár a háziorvos is elkezdheti. „Komplikált" és recidiv inkontinencia észlelésekor mindenképpen az inkontinencia kivizsgálásában és kezelésében járatos urológus, nőgyógyász szakorvoshoz kell irányítani a beteget. Ezen betegek kivizsgálását és ellátását a háziorvos nem kezdheti el. Nőknél és férfiaknál egyaránt a következő, kezelésre centralizált kivizsgálási algoritmus ajánlható (ICS 2009, EAU irányelv 2009).



„Komplikált" inkontinenciaban a vizeletvesztés mellett az alábbi kísérő jelenségek észlelhetők: fájdalom, haematuria, visszatérő húgyúti infekció, korábbi inkontinencia műtét, kismedencei műtét illetve besugárzás, jelentős hüvelyi prolapsus, vizeletürítési zavar.

II./2. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

Minden betegnél, minden esetben kötelező elvégezni a gyógyszeres / konzervatív kezelés megkezdése előtt is. A primér, tiszta női stressz vizeletinkontinencia nagy része csupán a kötelező alapvizsgálatokkal is kiválóan kórismézhető (ajánlási szint:C).

II./2.1. Anamnézis

Általános anamnesztikus adatok: kísérő betegségek, korábbi műtétek, jelenleg szedett gyógyszerek, elhízás, széklethabitus, mentalis státusz.

Speciális inkontinencia kórelőzmény: a panaszok jellege, intenzitása, folyamatos vagy intermittáló volta, a fennállás időtartama, korábbi gyógyszeres/ fizioterápiás /műtéti kezelések. Szülések száma, módja, nehezítő körülmények. Folyadék-beviteli és ürítési szokások felderítésében objektív segítséget nyújtanak a vizelési naplók (ajánlási szint:C). A standardizált inkontinencia kérdőívek (ICIQ, ICIQ-SF, VAS skala 0-10) segítik a panaszok jellegének, súlyossági fokának részletesebb feltérképezését. A vizeletelfolyás mértékének megítélésében az 1 illetve 24 órás betét teszt és a vizeletvesztési arány (24 óra alatti vizeletvesztés ml-ben / 24 óra alatti összes vizeletmennyiség) meghatározása jelent kvantitatív mérési módot. Gyakran alkalmaznak egy 20 perces rövid tesztet, ahol meghatározott tornagyakorlatokat követően mérik a vizeletvesztés mértékét:1-10 gr enyhe, 11-50 gr:közepes, 51-100 gr súlyos, >100 gr nagyon súlyos mértékű inkontinenciát takar.

II./2.2 Fizikális vizsgálatok

Általános hasi vizsgálat.

Speciális vizsgálatok. Férfiaknál a külső genitáliák megtekintése illetve megtapintása. Rectalis vizsgálat során a prosztata tapintása mellett a külső sphincter nyugalmi és kontrakciós képességének megítélése. Csökkent kontrakciós képesség esetén a medencefenéki torna hatékonysága kérdéses. Nőknél a hüvelybemenet megtekintése és a mellső illetve hátsó hüvelyfal megtapintása. A vaginalis descensust / prolapsust lokalizáció (elülső kompartment descensus: cystocele, középső kompartment descensus: cervix, hüvelyboltozat középső része és hátsó kompartment descensus: rectocele) és súlyossági fokozat szerint osztjuk fel (I. fok: descensus a hüvelybemenet szintje felett, II. fok: prolapsus a hüvelybemenet szintjében, III. fok prolapsus a hüvelybemenet szintje alatt). A prolapsusok még pontosabb leírását teszi lehetővé a többnyire csak tudományos vizsgálatokban alkalmazott, bonyolult, nehezen reprodukálható Pelvic Organ Prolapses Quantification (POPQ) módszer, mely a hüvely, a méh és a hólyag nyolc meghatározott anatómia pontját veszi figyelembe. A rectalis sphincter nyugalmi és akaratlagos, kontrakciós tónusának megítélése nőknél is javasolt. A vizsgálat szubjektív, a csökkent tónus az egész medencefenéki izomzat gyengeségére utal.

II./2.3. Stressz teszt

Közepesen telt (kb 200 ml) hólyagnál végezzük. A köhögéssel (Boney teszt) vagy Valsalva manőverrel kiváltott vizeletvesztés többnyire igazolja a stressz inkontinenciát (Nagyon ritkán észlelhető jelenség az un. stressz provokálta urge inkontinencia, amikor a köhögés, tüsszentés vizeletvesztéshez vezet, azonban az elcseppenést nem a záró-nyomást meghaladó hasi nyomás, hanem a köhögés, tüsszentés provokálta akaratlan detrusor kontrakció hozza létre. Ilyen esetben a stressz teszt pozitív, a köhögés és a vizeletvesztés közötti latencia hosszabb és a betegnek egyéb „urge" tünetei is lehetnek.) A teszt reprodukálhatósága függ a hólyagteltségtől, a testhelyzettől. Stressz inkontinencia vonatkozásában szenzitivitása 88%, specificitása 77%. Amennyiben a stressz teszt fekvő helyzetben negatív eredményt ad, akkor álló helyzetben meg kell ismételni. A Valsalva manőverrel is kiváltható (kisebb hasi nyomásnövekedés mint köhögés esetén) pozitív stressz teszt felveti intrinsic sphincter elégtelenség lehetőségét.

II./2.4. Vizeletvizsgálat

Húgyúti fertőzés kizárására végezzük (vizeletüledék vagy stix, pozitív lelet esetén esetleg tenyésztés)

II./2.5. Residum vizsgálat

A maradékvizelet meghatározása kevés kivételtől eltekintve (az uroflowmetriát urodinamikai vizsgálat követi és ezért katéter behelyezése szükséges) ultrahang vizsgálat segítségével történik. Kifejezett folyadékbevitel esetén, jó vizeletáramlás mellett észlelt mérsékelt mértékű (50-100 ml) residum nem valós eredményre utal.

II./3. Ajánlott diagnosztikai vizsgálatok

Műtét, invazív kezelés (botulinum toxin injectio, sacralis neuromoduláció) előtt, recidiv inkontinenciában, eredménytelen konzervatív / gyógyszeres kezelés után, vizelési zavarral társult vagy egyértelmű kiváltó okra nem visszavezethető inkontinencia, neurogén háttér gyanúja esetén mindenképpen, erősen ajánlott elvégezni a funkcionális (urodinamikai) vizsgálatokat (ajánlási szint C).

Prostatectomia utáni súlyos, nem javuló inkontinencia esetén javasolt az urodinamikai vizsgálat elvégzése (ajánlási szint: C).

Ezen műszeres vizsgálatoknak személyi és tárgyi feltételei vannak. Olyan ambulanciákon, osztályokon javasolt az urodinamikai vizsgálat elvégzése, ahol megfelelő jártassággal bírnak a vizsgálatok indikálásában, kiértékelésében és az eredménynek adekvát kezelés ajánlásában (ajánlási szint:C).

Nem szükséges urodinamikai vizsgálat, genitális prolapsus műtéti megoldása előtt, ha a műtét alatt nem történik egyidejűleg inkontinencia gátló beavatkozás elvégzése is. Genitális descensus esetén gyakran észlelhető az un. „larvált" stressz inkontinencia. Ennek lényege, hogy a prolapsus műtét előtt kontinens beteg, műtét után a megváltozott hólyagnyak-húgycső szöglet és csökkent kiáramlási ellenállás miatt inkontinenssé válhat. Ennek preoperatív előrejelzésére szolgálhat a műtét előtt, a vaginalis descensust hüvelyi tamponnal korrigálva elvégzett urodinamikai vizsgálat.

A cystometria nyomás-áramlás vizsgálat nélkül végezve csak korlátozott információt ad a hólyagfunkcióról, ezért önmagában csak kivételes esetben (korábban behelyezett katéter teljes retenció miatt) végezzük (ajánlási szint C).

Műtéti megoldást igénylő stressz inkontinencia esetén, a cystometria-nyomás-áramlás vizsgálat mellett javasoltak a húgycső záró-funkciót jellemző mérések (VLPP, UPP). Ajánlási szint:C.

II./3.1. Urodinamikai vizsgálatok

II./3.1.1. Uroflometria +PVR. Elsősorban alsó húgyúti obstrukció kizárására szolgál (ajánlási szint: C). Fontos paraméterek a maximális vizeletáramlás, az ürített vizeletmennyiség térfogata és a görbe formája. Vizeletáramlás-vizeletmennyiség nomogrammok (Siroky) ismeretesek az alacsony vizeletporciók mellett észlelt vizeletáramlás normális mértékű vizeletürítésre vonatkoztatott megadásához.

II./3.1.2. Cystometria (hólyagműködés telődési fázisa). Hólyagszenzibilitás és hólyagkapacitás meghatározása. Detrusor hyperaktivitás (akaratlan detrusor kontrakció, mely lehet egyszeres, terminálisan jelentkező, vagy fázikusan ismétlődő) kimutatása / kizárása. Hólyag compliance megadása. A compliance 20 ml/vízcm alatt csökkent, 10 ml/vízcm alatt kifejezetten alacsony. Tárolási szakaszban a detrusor nyomás mérése.

II./3.1.3. Nyomás-áramlás vizsgálat (hólyagműködés ürítési fázisa). Tájékoztat a hólyag kontraktilitásáról, ez alapján eldönthető, hogy a csökkent vizeletáramlás elsődleges oka a gyengült hólyagműködés (hypo-, akontraktilis detrusor) vagy alsó húgyúti obstructio (hyperkontraktilis detrusor). Ezen vizsgálat elvégzése különösen fontos olyan beavatkozások előtt, ahol a kifolyási ellenállás fokozása a cél (inkontinencia gátló műtétek). Megjegyzés: gyakran panaszkodnak egyes vizsgáló helyeken, hogy nyomás-áramlás vizsgálatot nem tudnak végezni. Amennyiben a cystometria feltételei adottak, akkor természetesen az ürítési fázis is vizsgálható, hiszen ez csupán azt jelenti, hogy a hólyag feltöltése után a beteg a húgycsőben lévő mérőkatéterek mellett vizel. A fentiek alapján mindenképpen javasoljuk cystometriát követően a hólyag ürítési fázisát is vizsgálni.

II./4. Kiegészítő, választható diagnosztikai vizsgálatok

Elvégezhetők, ha a kötelező és ajánlott vizsgálatok nem adnak biztos diagnózist. Egyéb, a panaszokkal összefüggésbe hozható organikus eltérések (pl hólyagkő, daganat stb) kimutatására szolgálhatnak, illetve stressz inkontinencia esetén segíthetnek a vizeletvesztés pontos típusának megadásában és a helyes műtéti kezelés kiválasztásában.

II./4.1. Urethra nyomás-profil vizsgálat (UPP). A húgycső záró-nyomásának grafikus ábrázolását adja. Standardizált technika, de bonyolult, hosszadalmas az elvégzése és nehezen reprodukálható.
Formái:

- Nyugalmi profil (nyugalmi záró-nyomást adja meg)
- Stressz profil (köhögés alatti urethralis nyomástranszmisszió)
- Munka profil (akaratlagos sphincter-kontrakció megítélése)

Segítséget nyújthat recidív női stressz inkontinencia esetén az alsó húgyúti záró-működés pontosabb jellemzésében és további kezelés, műtéti típus kiválasztásában. A nyugalmi profil csökkenése elsősorban sphincter-gyengeségre, a nyomástranszmisszió csökkenése pedig inkább vaginalis descensus jelenlétére utal. A munkaprofil romlása a medencefenéki rehabilitációs torna és fizioterápiás kezelés eredménytelenségét vetítheti előre (mindkét nemre igaz). A 20 vízcm alatti nyugalmi záró-nyomás mindenképpen nehezen kezelhető, súlyos inkontinenciára utal. Postpostatectomiás vizeletinkontinenciában a nyugalmi és a munkaprofil meghatározása adhat további információt.

II./4.1. Valsalva Leak Point Pressure (VLPP). A vizeletelcseppenési nyomás meghatározása történhet vesicalisan, hólyagban lévő mérőkatéter segítségével (vesicalis VLPP) vagy hólyagkatéter nélkül rectalis mérőszonda segítségével (abdominalis VLPP). Nem standardizált technika, nehezen reprodukálható, ugyanakkor egyszerűbb, mint az UPP. Elsősorban arról informál, hogy a stressz inkontinencia hátterében inkább záróizom gyengeség vagy inkább urethralis hypermobilitas áll-e.

II./4.1. Videourodinamikai vizsgálat. Neurogén háttér, magasnyomású hólyagműködés, reflux gyanúja esetén, ha az inkontinencia alsó húgyúti obtructioval társul, többszöri eredménytelen műtéti kezelés után jelent jelentős segítséget.

II./4.1. Urethro-cystoscopia. A húgyhólyagban (gyulladás, kő, daganat, divetriculum, fistula, cystocele) és a húgycsőben (szűkület, kő, obstruktív prosztata lebenyek, szűk hólyagnyak, spasztikus belső-külső sphincter) észlelhető elváltozások kimutatását segíti. Férfiaknál megítélhető a külső záróizom tónusa, akaratlagos kontrakciós képessége.

II./4.1. Képalkotó vizsgálatok. Hasi ultrahang javasolt műtét előtt vese-üregrendszeri tágulat kizárására, hólyagban lévő elváltozások kimutatására. Cystographia, transvaginalis UH jól mutatja az anatómia eltéréseket, a descensus mértékét, elhelyezkedését, hasi nyomásfokozódáskor bekövetkező változásokat, refluxot, fistulát. Kifejezetten nagyméretű prolapsus, eneterocele esetén gondoljunk az ureterek helyzetének megváltozására (urographia, CT).

II./5. Differenciál diagnosztika

- Túlfolyásos „inkontinencia" (ischuria paradoxa): Nem valódi vizeletvesztés. Alsó húgyúti obstructio (BPH, húgycső szűkület, extrém mértékű vaginalis prolapsus, stb) vagy akontraktilis hólyagműködés (myogen vagy perifériás neurogén denerváció) miatt a hólyag teljesen telt, további telődés nem lehetséges és a fölös vizelet cseppekben távozik. Panasz: az állandó vizeletelfolyás cseppekben, a beteg sugárban nem tud vizelni, sokszor ingert már nem éreznek a hyposenzibilitás miatt. Kimutatás: kopogtatás, ultrahang.
- Húgyúti fistulák (vesico-vaginalis, urethro-vaginalis): anamnézisben többnyire nőgyógyászati, ritkábban urológiai műtét, vagy kismedencei besugárzás (akár évekkel korábban is) szerepel. Panasz: folyamatos vizeletvesztés. Kimutatás: cystographia, cystoscopia.
- Ectopiás ureter: a sphincter alatti szakaszon nyílik az urethrába, ezért a vizelet egy része akaratlanul elvész. Nagyon ritka fejlődési rendellenesség. Panasz: állandó vizeletvesztés, inger nélkül. Kimutatás: CT, urographia, urethro-cystoscopia.

– Polidipsia miatti gyakori nappali és éjszakai vizeletürítés. Urge tünet többnyire nem kíséri. Vizelési napló alapján a diagnózis egyértelmű. Diabetes irányában kivizsgálás javasolt.

III. Kezelés

III/1. Nem gyógyszeres kezelés

III./1.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Az inkontinencia konzervatív, fizioterápiás kezelésében járatos urológiai, nőgyógyászati és rehabilitációs szakambulanciák, osztályok. Személyi feltételek: az inkontinencia kivizsgálásában és kezelésben gyakorlattal rendelkező szakorvos, szakápoló, gyógytornász, fizioterápiás szakasszisztens. Bármely nem konzervatív kezelési forma, csak orvosi vizsgálatot és javallatot követően kezdhető el. A medencefenéki torna és elektroterápiás kezelések szakorvosi javaslattal közvetlen orvosi felügyelet nélkül végezhetők, de rendszeres kontroll szükséges. Tárgyi feltételek: perineometer, biofeedback, elektrostimulációs, magnetoterápiás készülékek. A nem gyógyszeres, konzervatív kezelési módszerek között nincs kizárólagosan alkalmazandó (természetesen az orvosi bizonyítékoknak megfelelően eltérő ajánlási szintek ismeretesek), ezért az adott helyen rendelkezésre álló kezelési módszer alkalmazandó.

III./1.2. Általános intézkedések, javaslatok

Számos életmódfaktor kontinenciára gyakorolt hatását vizsgálták. Férfiakban jelenlegi ismereteink szerint nincsenek bizonyítékokra alapozott ajánlások. Nőknél az alábbiakban részletezettek ismeretesek.

Csupán a túlsúly szerepe tűnik egyértelműen bizonyítottnak az inkontinencia kialakulásában, illetve a testsúlycsökkentés a panaszok javulását eredményezheti (evidencia szintje:1-2, ajánlási szint: A-B).

A dohányzás, valószínűleg a gyakori, heves köhögési rohamok miatt (chronicus bronchitis) fokozhatja a vizeletelfolyás kockázatát, bár eddig nem ismeretes tudományosan megalapozott bizonyíték a dohányzás és az inkontinencia összefüggésére.

A tartós, krónikus székrekedés egyesek szerint szintén növeli az inkontinencia esélyét (evidencia szintje: 2-3), azonban nem ismeretes tudományosan vizsgálat arra vonatkozóan, hogy a székrekedés kezelése javítana az inkontinens állapoton.

A rendszeres testmozgás, az üllő jellegű munkavégzés csökkentése jótékony hatású lehet a medencefenéki izomfunkció javítására és a stressz inkontinencia előfordulásának csökkentésére. A nehéz fizikai munkát végző nőknél a medencefenéki prolapsus és a vizeletcsepegés előfordulása gyakoribb (evidencia szintje:2-3). Nincs még bizonyíték arra, hogy a fizikai aktivitás kerülése, vagy csökkentése javítana vizeletinkontinencián.

A diétás megszorítások között a csökkent kávéfogyasztás vizelettárolási zavart mérséklő hatását igazolta néhány vizsgálat (ajánlási szint: B). Az alkoholfogyasztás és az inkontinencia gyakoribb előfordulása között nem sikerült egyértelmű, tudományosan igazolható kapcsolatot kimutatni.

A csökkentett folyadékbevitel szerepet játszhat az inkontinens epizódok számának redukálásában abnormálisan sok folyadékot fogyasztó betegekben. Egyébként azonban a folyadékmegvonás dehydrációhoz és a húgyúti fertőzések kialakulásához vezethet (ajánlási szint:C). Ennek megfelelően diabeteses betegekben az osmoticus diurézis és a következményes polyuria csökkentése javíthatja a vizelettartási panaszokat.

A hólyagban lévő betegségek (gyulladás, kő, daganat) szanálása már önmagában elégséges lehet a többnyire urge inkontinencia formájában jelentkező vizelettartási zavar kezelésére. Akut alsó húgyúti fertőzés esetén 25 %-ban észlelhetünk inkontinenciát.

A vizeletvesztés gyakrabban nőknél (női-férfi arány:85-15 %) fordul elő és a kor előrehaladásával gyakorisága növekszik, bár a „Veneto Tanulmány" szerint 80 év felett nem észlelhető különbség a nemek között. A kor mellett a mobilitás és a szellemi épség talán a két legmeghatározóbb faktor az időkori inkontinencia kialakulásában (lásd korábban).

Bár több tanulmány szerint a terhesség alatt a vizeletcsepegés előfordulása 8-85% is lehet, eddig statisztikai módszerekkel nem sikerült általánosságban igazolni a terhesség illetve a szülés szerepét a stressz inkontinencia kialakulásában. Nehéz szülések, eszközös beavatkozások, nagy súlyú magzat esetén azonban gyakrabban észlelhető post partum inkontinencia (ajánlási szint: C).

A terhesség utáni inkontinencia jól reagál korai medencefenéki tornakezelésre, illetve a preventíven végzett torna is jótékony hatású (ajánlás szintje: B).

Számos, különösen időskorban szedett gyógyszer szignifikáns hatással bír a hólyagfunkcióra és mellékhatásként akár inkontinenciát is okozhatnak. A hypnotikumok, az alkoholhoz hasonlóan deprimálhatják a beteg hólyagműködésre fordított

figyelmét, a diureticumok polyuriát, következményes késztetéses vizelési ingereket okoznak. Az alpha blokkoló típusú antihypertensivumok a záró-izomzat tónuscsökkenése révén vezethetnek inkontinenciához. Ezeknek a gyógyszereknek lehetőség szerinti elhagyása vagy más, a vizelettároló funkciót nem befolyásoló készítményre cserélése a kontinencia visszatérését eredményezheti.
A medencefenék izomzata és így a sphincter-apparátus is károsodhat kismedencei radicalis műtétek, besugárzás illetve transurethralis beavatkozások következtében.

III./1.3. Speciális ápolási teendők
A jó minőségű és elegendően nagy nedvszívó kapacitású vizeletgyűjtő betétek és nadrágpelenkák elengedhetetlen segédeszközei az inkontinens betegek ellátásának. Egyidejű széklettartási probléma esetén nadrágpelenka viselése javasolt. A vizelettől felmart bőrterületet hámosító kenőcsökkel kezeljük. Gombás bőrjelenségek gyógyítására gombaellenes krémeket, kenőcsöket használunk. Gyakran a családtagok, ápoló személyzet feladata a betétek, nadrágpelenkák cserélése. Férfiak esetében a penisre húzható és vizeletgyűjtő zsákhoz csatlakoztatható condom urinalok is javasolhatók ha a hólyagürülés residummentes.
Konzervatív, vagy műtéti úton nem kezelhető inkontinencia esetén, ha a hólyagban a hólyagkapacitás felét, de maximum 150 ml-t nem meghaladó retenciót észlelünk vizeletgyűjtő betétet javasolhatunk illetve férfi beteg condom urinalt használhat. Neurogén hólyagműködés esetén, vagy ha a vizelettartási zavar ürítési zavarral párosul, az inkontinencia megelőzésére, illetve a nagyobb vizeletretentio lebocsátására intermittáló önkatéterezés szükséges. Az intermittáló önkatéterezés a neurogén eredetű hólyagfunkciózavarok bázisterápiája. Lásd részletesebben: Magyar Urológia Irányelvei 2009: Neurogén eredetű hólyagműködési zavarok.
Rossz általános állapotú, más módon nem kezelhető betegeknél, amennyiben az inkontinencia mellett jelentős vizeletresidumot is észlelünk, állandó hólyagkatéter fixálására kerülhet sor. Lehetőség szerint epicystostomiát létesítsünk, az állandó húgycsőkatéter behelyezése a lehető legrosszabb megoldás, több komplikációval (húgycsőgyulladás, húgycsőfekély és decubitus, epididymitis, prostatitis) jár, mint a suprapubicus katéter viselése. Ischuria paradoxa (túlfolyásos inkontinencia) esetén is a katéter behelyezés az első lépés. Tartós használatra férfiaknál 14, nőknél 16 Ch-es katétereket alkalmazzunk. Állandó katéterviselés mellett a bacteriuria és a pyuria nem elkerülhető, ezért csak a tüneteket okozó húgyúti fertőzéseket kell kezelni. Idős, rossz általános állapotú, magas kockázatú betegek esetében javasolt a katétercserék alkalmával 3 napig adott célzott antibiotikum profilaxis. A naponkénti rendszeres katéter-toalett (a meatus urethraenak és környékének dezinficiálása) elengedhetetlen. Rövid időtartamú, átmeneti katéterviselésre hagyományos, latex anyagú katétereket, tartós használatra 6-8 hetente cserélendő szilikon alapanyagú katétereket javaslunk. A bacteriuriát ezen katéterekkel sem tudjuk kivédeni, azonban az ezüsttel impregnált katéterek csökkenthetik a kórokozók elszaporodását. Lokálisan adott dezinficiensek csak átmenetileg csökkentik a bacteriuria mértékét. Katéter eltávolítása után célzott vizeletdezinficiálás javasolt.

III./1.4. Fizikai aktivitás
A nehéz fizikai munka, vagy a nagy hasizom-erőkifejtéssel járó rendszeres sportolás ronthatja a stressz inkontinens panaszokat, fokozhatja az urogenitalis prolapsus kialakulását (evidencia szintje:2-3).
Ezzel szemben a tartós immobilitás hasonlóan kártékony, mert ágyhoz kötött betegeknél gyakrabban jelentkeznek vizelettartási panaszok. A rendszeres testmozgás fokozza az izmok, így a medencefeméki izomzat vérellátását és javítja működésüket azonban nincs még tudományos bizonyíték arra, hogy a fizikai aktivitás kerülése, vagy csökkentése rontana a vizeletinkontinencián.

III./1.5. Diéta
A túlzott kávéfogyasztás inkontinenciát kiváltó és rontó hatásáról már beszámoltunk (ajánlási szint:B) A rendszeres alkoholivással kapcsolatosan vannak ugyan közlések, de jelenleg még nincs egyértelmű bizonyíték arról, hogy ezen élvezeti szer fogyasztása és a vizeletinkontinencia közötti szoros kapcsolat létezne. A fokozott folyadékfogyasztás ronthatja a meglévő inkontinens panaszokat, de önmagában nem vezet inkontinenciához.

III./1.6. Betegoktatás
A vizeletinkontinencia nem egy betegséget jelent, hanem egy állapotról van szó. Ennek alapján érthető, hogy a betegoktatásnak ki kell térnie, mindazon előbbiekben említett tényezőkre (megelőzés, rizikófaktorok, életmód-változtatás, konzervatív kezelések) melyek segítségével a betegek önmaguk is képesek állapotukat javítani, illetve a tünetek kialakulását megelőzni.

A vizelettartási zavarok nagyobbik része konzervatív úton kezelhető. A terápiában aktív szerep jut a betegeknek. A medencefenéki izomtréning csak akkor lesz hatékony, ha a gyakorlatokat a beteg helyesen elsajátította és azokat napi rendszerességgel az előírt intenzitással és mennyiségben végzi. A torna megtanulásában nagy segítséget jelent a biofeedback módszer, mely izomerőt jelző, különféle mérhető paraméterek auditív vagy vizuális úton történő visszajelzésével serkent a gyakorlatok intenzívebb végzésére.
A viselkedésterápia két fő módszerének, a „hólyagtréning" és a „toalettréning" elsajátításának is elengedhetetlen feltétele a betegek szakszemélyzet által történő oktatása.
A betegoktatásban és a panaszok alapján történő „betegirányításban a legnagyobb szerep nem is az orvosra, hanem az inkontinencia ellátására kiképzett, gyakorlattal rendelkező szakasszisztensi hálózatra kellene hogy jusson. Jelenleg ez hazánkban még nem megoldott, de folyamatban van az akreditált képzési formában történő „kontinencia koordinátor" szakképzés megteremtése. Addig is helyi szinten minden betegellátó egységnek saját magának kellene megszerveznie az adott körzetre vonatkozó betegoktatást, betegirányítást.

III./1.7. Kiegészítő kezelések
A folyadékbevitel csökkentésével (max: 2 l/nap) és az esti folyadékfelvétel redukálásával a vizeletürítések (különösen az éjszakai) száma csökkenthető. További folyadék-megszorítás nem javasolt.
Neurogén hólyagműködés esetén a hólyag kopogtatásával illetve ütögetésével detrusor kontrakció provokálható és ezáltal a vizeletürítések úgynevezett „automata", reflexes hólyagműködés esetén is programozhatókká válnak.
Az „időzített vizeletürítés" (ingertől függetlenül minden két órában történő vizelés) különösen nők enyhe vizeletinkontinenciájában illetve gyakori vizeléses panaszai esetén segíthet (ajánlási szint: C).
A „dupla" vagy a „tripla" vizelés, a vizelés után rövid időn belüli ismételt hólyagürítést jelenti. A technika segítségével a residuális vizeletmennyiség csökkenthető, mellyel párhuzamosan a hólyag ingerlékenysége, a vizelések gyakorisága is javulhat. Különösen az alsó húgyúti obstructio talaján kialakult hyperaktív hólyagműködés esetén lehet eredményes. Az urge panaszok illetve urge inkontinencia kezelésében (amennyiben obstructio a kiváltó ok) elsősorban a műtétre nem alkalmas, idős, rossz általános állapotú betegeknél alkalmazható jó reményekkel.
Köhögés vagy egyéb provokációs szituációk alkalmával a lábak keresztezése illetve az előrehajlás csökkentheti a vizeletvesztés bekövetkezésének esélyét (ajánlási szint: C).

III./1.8. Egyéb terápiás módszerek

III./1.8.1. Viselkedésterápia
A viselkedésterápia két részből áll és önmagában alkalmazva a női hyperaktív hólyagpanaszok, urge illetve kevert inkontinencia első vonalbeli kezelésében lehet hatásos (ajánlási szint: A). A női stressz és kevert inkontinenciában a viselkedésterápiával kiegészített medencefenéki torna kezelés rövid távon eredményesebb mint a medencefenéki tréning önmagában végezve (ajánlási szint:B).
Jól együttműködő beteg esetén hólyagtréninget (vizelési tréninget) alkalmazhatunk, melynek célja a hólyagkontroll javítása és a vizelések közötti időtartam meghosszabbítása így a vizelések számának csökkentése. A tréning során a vizelési folyamat és a hyperaktív hólyagműködés fiziológiájának ismertetése után a beteget megtanítjuk a késleltetett vizeletürítés technikájára. Vizelési inger jelentkezésekor a beteg nem megy a mellékhelyiségre, hanem záróizmait összehúzva várja míg az inger lecsendesedik és csak ekkor üríti ki hólyagját. Eredményes kezelést követően akár hetente 20 perccel is sikerül növelni a vizelések közötti időtartamot. A tréning fontos része a vizelési napló, melyből a folyadékbevitel és vizeletkiválasztás ellenőrzése mellett a vizeletürítések számát és a köztük eltelt időt is láthatjuk. Utóbbi két információ a beteg számára a tréning során pozitív visszajelzésként is szolgál és növeli a kezelés hatékonyságát. A tréning előfeltétele a normális tónusú, tudatosan szabályozható, jó akaratlagos kontrakciós képességgel bíró sphincter-működés. Az idős betegek 30 %-a önállóan már nem képes a sphincter akaratlagos összehúzására, ezért ilyen esetben a vizelési tréning előtt a sphincter-működés rehabilitációját elősegítő fizioterápiára is szükség van. A hólyagtréning hatékonyságát vizsgáló tanulmányok kritikai statisztikai metanalaízise igazolta, hogy a késztetéses inkontinencia kezelésében a hólyagtréning sokkal effektívebb mint a placebo és legalább olyan hatékony mint a gyógyszeres kezelés (ajánlási szint: B). Hat héttel a kezelés után a betegek felénél az inkontinens epizódok száma 50%-al csökkent, 30% pedig panaszmentes lett.

Mentálisan rosszabb állapotú, nem kooperáló betegnél a toalett tréning lehet eredményes. Ennek lényege, hogy a betegnek a vizelési naplókból megismert vizelési időközöket figyelembe véve, a nem kontrolálható vizelési inger előtt el kell mennie a mellékhelyiségre hólyagját kiürítenie. Ez a technika rosszabb általános állapotú betegek esetén akár ápoló személyzet segítségével (figyelmezteti a beteget a vizeletürítésre) is végezhető. A módszer az inkontinens epizódok számát 40%-kal is csökkentheti.
Férfiak OAB / sürgősségi inkontinens panaszainak kezelésében is segíthet a viselkedésterápia (ajánlási szint: C).

III/1.8.2. Medencefenéki izomzat rehabilitációja
A medencefenéki izomzat rehabilitációja három kezelési formát jelöl. Elsősorban női stressz inkontinencia kezelésére javasolt, de „sürgősségi" panaszok illetve kevert inkontinencia esetén is előnyt jelent, ha a záróizom-funkció jobb (ajánlási szint:A). RP előtti és utáni PFMT segíti a stressz inkontinencia gyógyítását férfiakban (Ajánlási szint: B).
A medencefenéki izomtorna-gyakorlatok (Kegel-gyakorlatok vagy más néven Pelvic Floor Muscle Training-PFMT)) a periurethralis izomzat kontrakciós erejének javítása révén fokozzák a záróizom-apparátus nyugalmi és kontrakciós tónusát.
A hüvelyi súlytréning hüvelybe helyezett golyó vagy kúp alakú súlyok megtartásával próbálja fokozni a medencefenéki izomzat kontrakciós képességét.
A biofeedback gyakoraltok lényege, hogy a hólyag illetve a medencefenéki izomzat aktivitásáról (pl. a tornagyakorlatok során végzett kontrakciók erejéről) a beteg számára vizuális vagy auditív módon visszajelzést küldünk, mely mintegy pozitív megerősítés révén növeli a gyakorlatok hatékonyságát. A biofeedback a rosszul rögzült reflexek korrigálásában, illetve a tornagyakorlatok során a megfelelő izomcsoportok mozgatásának begyakorlásában is segít.
Nők enyhe vagy közepes stressz inkontinenciája esetén a medencefenéki izomtréning képezi az első-vonalbeli kezelés alapját (evidencia szintje: 1, ajánlás szintje:A). Az izomtorna-gyakorlatok végzése esetén szignifikánsan jobb gyógyulási és javulási arányok észlelhetők, mint placebo mellett vagy a kezelés nélküli esetekben. A gyógyulási/javulási arány PFMT után stressz és urge inkontinenciában: 56-70%. Nincs bizonyíték arra, hogy a medencefenéki izomtorna-gyakorlatok hatékonyabbak lennének, ha a terápiát biofeedback kezeléssel kiegészítjük. Úgy tűnik, a biofeedback, nem a tornagyakorlatok hatékonyságát növeli, hanem a helyes technika elsajátításában segít (ajánlási szint: A-B). 1-es szintű bizonyítékok igazolják az „intenzív" PFMT kezelés (többféle oktatási anyag, személyre szabott kezelés fizioterapeutával, rendszeres megerősítések) hatékonyabb voltát a „standard" terápiával szemben (ajánlási szint: A). Az izomtorna szerepe, más egyéb kezelési módokkal kiegészítve még nem bizonyított a stressz inkontinencia megelőzésében. PFMT hatékonyabb a stressz inkontinencia terápiájában mint az ES és a viselkedésterápia (ajánlási szint:B).
Ugyancsak 1-es evidencia szintek igazolták, hogy a hüvelyi súlytréning a stressz inkontinencia kezelésében sokkal effektívebb, mint a kezelés nélküli módszer. Hasonló bizonyíték szinten kimutatták, hogy a hüvelyi súly tréningnek a konvencionális medencefenéki izomtorna-gyakorlatokkal szemben semmilyen plusz hatása nincs (ajánlási szint:B). Emellett a hüvelyi súlyok alkalmazása kevésbé népszerű a hölgyek körében és sokan beszámoltak hüvelyi gyulladások, fájdalmak kialakulásáról. Stressz és kevert inkontinenciában az elektrostimulációval azonos hatékonysága és mellékhatás aránya van (ajánlási szint: B).

III./1.8.4. Elektrostimuláció (ES)
Az elektrostimuláció célja kettős: javítani a medencefenéki izomfunkciót (stressz inkontinencia) és csökkenteni a detrusor hyperaktivitást (urge inkontinencia, „sürgősségi" panasz, OAB). Két fő formája ismeretes.
Direkt terápiás válaszindukálás során (az izomzatot stimuláljuk) a hüvelybe vagy a végbélbe helyezett elektródákon keresztül a medencefenéki izomzat aktivitása javítható, valamint a hólyag ingerlékenysége (reflexgátlás révén) csökkenthető. Ez a forma a stressz és az urge inkontinencia /sürgősségi panasz kezelésében használatos.
Az indirekt forma a nervus pudendus afferens rostjainak noninvazív (n. pudendus transcutan ingerlése (TENS) pl. a clitorisra vagy a penisgyökre helyezett elektróddal) ingerlését jelenti, mely reflexes úton a hyperaktív hólyagműködés / urge tünet / urge inkontinencia javulásához vezethet.
Stressz inkontinencia kezelésében az elektrostimuláció hatékonyabbnak mutatkozott (evidencia szintje: 1-2, ajánlási szint:C) mint a placebo (sham kezelés), kevés bizonyíték van arra, hogy ezt a hatékonyságot urge inkontinencia esetén is igazoljuk (ajánlási szint:C). Ismert tény azonban, hogy elektrostimuláció esetén a placebo-hatás lemérése meglehetősen nehéz. Nincs bizonyíték arra, hogy az elektrostimuláció növelné medencefenéki izomtorna hatékonyságát nőkben illetve férfiakban (Ajánlási szint: B).

III./1.8.5. Magnetoterápia (Electromagnetic Stimulation-MStim)
Kevés klinikai vizsgálat ismeretes. Hatékonysága még nem tisztázott.

III./2. Gyógyszeres kezelés

III/2.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje
Primér inkontinenciában, tiszta, egyértelmű panaszok esetén gyógyszeres kezelést akár a háziorvos is javasolhat. Egyéb esetekben illetve a primér terápia eredménytelenségekor urológus, nőgyógyász szakorvosi javaslat szükséges.

III/2.2. Speciális ápolási teendők
Rendszeres, ellenőrzött gyógyszeradagolás, mellékhatások észlelése.

III/2.3. A hyperaktív hólyag szindrómában /urge inkontinenciában ajánlott gyógyszeres kezelés
Antimuscarin hatású gyógyszerek (anticholinergicumok): többé kevésbé szelektív módon blokkolják a detrusor izomzatban található, paraszimpatikus stimuláció során acethylcholin hatására aktválódó muszkarin receptorokat (M3). A kezelés eredményeként csökken a hólyagkontraktilitás, nő a hólyagkapacitás, eredményesen csökkentik az akaratlan hólyagkontrakciók számát, erősségét és időtartamát. Az anticholinergicumok többsége (atropin, tolterodin, solifenacin, darifenacin) nagyobb lipidoldékonysággal jellemezhető tercier amin, melynek következtében bejuthatnak a központi idegrendszerbe és ennek megfelelő mellékhatásokat okozhatnak. A kvaterner aminok (trospium) a vér-agy gáton nem jutnak át, így központi idegrendszeri mellékhatásokat nem okoznak.
Az atropint szisztémás mellékhatásai miatt ritkán alkalmazzák a hyperaktív hólyag szindróma /urge inkontinencia kezelésében (evidencia szintje: 3, ajánlás szintje: C). Azonban neurogén eredetű detrusor hyperaktivitás kezelésében az intravesicalisan adott atropin szisztémás mellékhatások nélkül hatékony lehet a hólyagkapacitás növelésében.
A trospium chlorid nem szelektív muszkarin receptor blokkoló. Nem lép át a vér-agy gáton, így a kognitív funkciókat nem befolyásolja. Hosszú felezésű idejű, naponta 20 mg-os adagban hatékony a hyperaktív hólyagpanaszok, késztetéses inkontinencia kezelésében (evidencia szintje: 1, ajánlás szintje: A).
A tolterodin gyors felszívódású tercier amin. Bár nem szelektív muszkarin receptor blokkoló, mégis a hólyaghoz a nyálmiriggyel szemben sokkal nagyobb funkcionális szelektivitást mutat. A vér-agy gáton átlép. Rövid (1-2 mg, naponta kétszer) és tartós (2-4 mg, naponta egyszer) hatású kiszerelési formái ismeretesek. 1-es bizonyíték szintekkel igazolt hatékonysága a hyperkatív hólyag/ urge inkontinencia kezelésében (ajánlás szintje: A). A tartós hatású készítmény, mind effektivitásában, mind tolerabilitásában a rövid hatású készítmény felett áll.
Darifenacin. Szelektív M3 receptor blokkoló tercier amin. Napi egyszeri 7,5-15 mg-os dózisban ajánlott a hyperaktív hólyag panaszok, urge inkontinencia kezelésében (evidencia szintje:1, ajánlás szintje: A).
A Solifenacin hosszú-hatástartamú tercier amin. Ajánlott napi dózisa 5-10 mg. Evidencia szintje: 1, ajánlás szintje: A. Tolterodinnal szemben hatékonysága bizonyítottan jobb.
A darifenacin és a solifenacin esetében lényegesen ritkábban észlelhető mellékhatás, mint a hazánkban leggyakrabban alkalmazott oxybuthininnal kapcsolatosan és a mellékhatás miatt történő kezelés megszakítás nem gyakoribb mint placebo esetében.
Kálcium csatorna blokkolók: A muszkarin receptorok aktiválása kalcium ionok segítségével történik. Az extracellularis kalcium koncentráció csökkentésével vagy a sejtmembránon keresztüli kalcium transzport blokkolásával a detrusor izomzat aktivációja csökkenthető és így a hyperaktív hólyagra jellemző tünetek javíthatók. Jelenleg még nincs elegendő tudományos bizonyíték a hypothesis igazolására.
Kevert hatásmechanizmusú gyógyszerek. Ebbe a csoportba tartozó gyógyszerek antimuszkarin, lokál anesztetikus és direkt izomrelaxáns hatással bírnak, azonban klinikai hatékonyságuk többnyire anticholinerg aktivitásukkal magyarázható.
A gyógyszercsoport legismertebb képviselője az oxybuthinin, mely egy tercier amin. Az M1 és M3 receptorokkal szemben szignifikánsan magasabb aktivitást mutat, mint az M2 receptorokkal szemben. A hyperaktív hólyag tünetek és az urge inkontinencia kezelésben magas bizonyíték szintekkel igazoltan, erősen ajánlott gyógyszer (evidencia szintje: 1, ajánlás szintje: A). A gyors hatástartamú készítmény adagja 3x5 mg, a tartós hatású formáé 10 mg naponta (Magyarországon csak az előbbi, legtöbb mellékhatást okozó forma van forgalomban). A hatékonyság tekintetében a gyors és a tartós hatású

készítmények között nincs különbség, azonban a mellékhatások szignifikánsan gyakrabban észlelhetők gyors hatástartamú készítmények alkalmazása során. Súlyos szájszárazság, székrekedés miatt a betegek jelentős része két hónapon belül felfüggeszti a kezelést. A transdermalis oxybuthinin adagolás a hatékonyság szempontjából megegyezik az orális adagolással, de a szájszárazság előfordulása szignifikánsan ritkább ezen kezelési formánál (transdermális forma:38%, gyors hatású forma: 94 %). Ha az orális kezelés mellékhatások miatt nem alkalmazható az intravesicalis instillatio is megpróbálható.

A flavoxat hatékonyságát 2-es szintű bizonyítékok alapján minősítették és a rendelkezésre álló adatok alapján nem javasolt a hyperaktív hólyag tünettan és az urge inkontinencia kezelésében (ajánlási szint: D).

A propiverin napi 15 mg-os dózisban dokumentáltan jótékony hatású a panaszok kezelésében (evidencia szintje: 1, ajánlás szintje: A).

Antidepresszánsok. Számos gyógyszer hatékonyságát vizsgálták a hyperaktív hólyagműködés / sürgősségi tünet /urge inkontinencia kezelésében, de általánosságban csak az imipramin használata terjedt el. Az imipramin komplex farmakológiai hatású gyógyszer jelentős szisztémás antikolinerg hatással. Az ajánlott dózisa naponta 50-150 mg. Csupán kevés, alacsony minőségű tanulmány (evidencia szintje: 3) igazolta a szer hatékonyságát. Ennek megfelelően, nem első-vonalbeli, esetenként választható kezelésként (ajánlási szint: C) javasolják. Enurézis nocturna kezelésében hatékonysága jól dokumentált.

Alpha adrenoreceptor antagonisták. Ezen gyógyszercsoport képviselői (alfuzosin, doxazosin, prazosin, terazosin, tamzulosin) a hólyagnyakon található alpha receptorok blokkolása révén javítják a kifolyási ellenállást. Elsősorban férfiak BPH okozta hyperaktív hólyagműködésének, késztetéses inkontinenciájának kezelésében alkalmazhatók sikerrel. Kevés a randomizált, kontrollált vizsgálat (evidencia szintje: 3) a hatékonyság megítélésére. Hyperaktív hólyag / urge inkontinencia kezelésére válogatott esetekben ajánlhatók (ajánlási szint: C).

Béta adrenoreceptor agonisták. A detrusor izomzatban elhelyezkedő béta receptorok stimulációja a detrusor izomzat relaxációjához vezet, így javítja a hyperaktív hólyagműködés tüneteit. Csak kevés, gyenge evidencia szintű (3-as szint) vizsgálat áll rendelkezésre. A terbutaline és a salbutamol alkalmazását szisztémás mellékhatásaik és nem egyértelműen bizonyított hatékonyságuk miatt csak választható terápiás opcióként javasolják (ajánlási szint: C).

Prosztaglandin szintézis inhibitorok. Prosztaglandin hatására a detrusor izomzat kontrakciója következik be, ennek alapján a prosztaglandin szintézis gátlása a hyperaktív detrusor tevékenység eredményes kezeléséhez vezethet. Az irodalomban eddig csupán kevés tanulmány (evidencia szintje: 2) vizsgálta az indomethacin és a flurbiprofen hatákonyságát a hyperaatív hólyagműködés kezelésében és a kevés tapasztalat hiányában csak opcionálisan ajánlják (Ajánlási szint: C).

Vasopressin analóg szerek. A desmopressin hatékonyságát a gyermekkori enuresis nocturna illetve a felnőttkori polyuriás eredetű nocturia kezelésében magas evidencia szintű (1-es szint) vizsgálatok igazolták és a kedvező eredmények alapján erősen ajánlják (Ajánlási szint: A) az előbbi panaszok kezelésére.

Ösztrogének. Az urogenitalis atrophia kezelése, a húgyhólyag irritabilitás csökkenését eredményezi. Menopausában a hyperaktív hólyagműködés / urge inkontinencia alternatív kezelési módja lehet (evidencia szintje: 3, ajánlás szintje: C).

Egyéb gyógyszerek. A baclofen direkt harántcsíkolt izomlazító hatása miatt eredményesen alkalmazható a spasticus sphincter-működéssel járó neurogén kórképekben. A kifolyási ellenállás növelésével másodlagosan javíthatja a hyperaktív hólyagműködés tüneteit. A kevés hatékonyságot igazoló vizsgálat alapján legfeljebb csak alternatív kezelésként javasolhatók a neurogén hólyaghyperaktivitás kezelésében (evidencia szintje: 3, ajánlás szintje: A). A capsaicin és resiniferatoxin intravesicalis instillatio formájában alkalmazhatók és a hyperaktív hólyag / urge inkontinencia kezelésben azonos hatékonyságot mutatnak, de csak egyéb kezelés eredménytelensége esetén, mint alternatív gyógyszeres lehetőségek ajánlottak (evidencia szintje:2, ajánlás szintje: C).

III/2.4. Stressz inkontinencia esetén ajánlott gyógyszeres kezelés

Alfa adrenoreceptor agonisták. Az ephedrine és a norephedrine hatékonyságát gyenge bizonyító erejű klinikai vizsgálatok tesztelték és a rendelkezésre álló adatok alapján a stressz inkontinencia kezelésére nem ajánlották (evidencia szintje:3, ajánlás szintje:D).

Imipramine. A noradrenalin és a serotonin újrafelvételét gátolja az adrenerg idegvégződésekben. Nincs randomizált vizsgálat hatékonyságának igazolására, nem ajánlott kezelési forma (evidencia szintje: 3, ajánlás szintje:D).

Duloxetine. A norepinephrin és a serotonin ujrafelvételét gátolja a preszinaptikus idegvégződésekben, melynek következtében fokozott szimpatikus aktivitásfokozódás révén növeli az urethralis záró-nyomást. A stressz inkontinencia kezelésében hatékonyságát magas evidencia szintű vizsgálatok igazolják (evidencia szintje: 1, ajánlás szintje:A).

Ösztrogének. Az urethralis nyálkahártya és a submucosus vénás plexusok regenerációjában van pozitív hatása, de stressz inkontinencia kezelésében hatása nem bizonyított ezért nem ajánlott kezelés (evidencia szintje: 2, ajánlás szintje:D).

III/2.5. A gyógyszeres kezelés mellékhatásai

Az antimuszkarin *hatású gyógyszerek* leggyakoribb mellékhatása a szájszárazság, melynek előfordulását illetően szignifikáns különbségek mutatkoznak az egyes szerek között. A gyors hatású oxybuthinin alkalmazása mellett észlelhető leggyakrabban szájszárazság. Egyéb mellékhatások, mint székrekedés, accomodatios zavar, dyspepsia, erythema, viszketés, vizeletretentio, lényegesen ritkábban fordulnak elő.

Alpha blokkolók orthostaticus hypotoniát okozhatnak.

Alpha szimpatomimetikumok. Tachycardiát, vérnyomásemelkedést okozhatnak.

III/2.6. A gyógyszeres kezelés terápiás algoritmusai

A hyperaktív hólyag szindróma / urge inkontinencia gyógyszeres kezelésében első vonalban a következő tiszta anticholinergicumokat illetve kevert hatású készítményeket alkalmazhatjuk: solifenacin, darifenacin, tolterodin, trospium, oxybuthinin, propiverine. Magyarországon a trospium és propiverin nincs forgalomban. Oxybuthinin mellett észlelt mellékhatás esetén javasolt solifenacinra vagy darifenacinra váltani. Eredménytelenség esetén imipraminnal próbálkozhatunk. Urogenitalis atrophia esetén az ösztrogénektől várható kedvező hatás. Alsó húgyúti obstructioval kombinálódott esetekben alpha blokkoló adása hatásos lehet. Terápiarezisztens esetekben harmad vonalbeli kezelésként intravesicalis instillatiot végezhetünk capsaicinnel, resiniferatoxinnal, vagy a detrusor izomztaba botulinum toxint injectálhatunk. Tekintettel arra, hogy hazai gyakorlat igen kevés van és ez utóbbi kezelések már átmenetet jelentenek az invazív terápiák irányában, ezért csak más, nem invazív kezelési forma hatástalansága esetén alkalmazhatók.

A stressz inkontinencia gyógyszeres kezelésének egyetlen hatékony készítménye a duloxetin. Sikertelenség esetén alpha szimpatomimetikumokkal, imipraminnal, ösztrogén preparátumokkal kísérletezhetünk, bár ezen készítmények a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján jelenleg tudományos megalapozottsággal nem ajánlhatók.

Kevert inkontinenciában mindig a súlyosabb panasz kezelendő elsődlegesen.

III./3. A vizeletinkontinencia műtéti kezelése

III./3.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

A hazai fekvőbeteg urológiai és nőgyógyászati osztályok, illetve egyes beavatkozásoknál az egynapos sebészeti részlegek. Férfi inkontinencia műtéti ellátása a férfi vizeletcsepegést gátló műtétek területén gyakorlattal bíró és tapasztalattal rendelkező urológiai fekvőbeteg osztályokon történik. Késztetéses inkontinencia / hyperaktív hólyagszindróma invazív kezelése (botulinum toxin injectio, bélsebészeti beavatkozások: conduitok, augmentáció, hólyagpótlás) csak nagy gyakorlattal rendelkező urológiai fekvőbeteg osztályon, ilyen központban történhet. Sacralis neuromoduláció (urge inkontinencia / OAB) csak urológus és idegsebész együttes közreműködésével végezhető, jelenleg ezzel hazai tapasztalat még nincs. A hazai fekvőbeteg urológiai osztályok a szükséges antiinkontinens műtétek többségének elvégzésére alkalmasak. A várható kis esetszámra és elsősorban a nagyon drága eszközre, valamint a speciális ismeretek és jártasság szükségességére való tekintettel, műsphincter, neuromodulátor beültetésekhez centrumok kijelölése javasolt.

III./3.2. Általános intézkedések

Fontos, hogy a szakmai személyzet járatos legyen az inkontinencia kivizsgálásában, a helyes műtéti típus kiválasztásában, a kísérően jelentkező hüvelyi prolapsusok megoldásában, bélsebészeti beavatkozásokban, és antiinkontinens műtétek esetleges szövődményeinek ellátásában is. Idegsebészeti beavatkozásoknál (idegsebész végzi) elengedhetetlen a neurourológiai gyakorlat. Kevert inkontinencia esetén elsődlegesen a konzervatív úton is kezelhető panaszt próbáljuk gyógyítani, amennyiben műtéti beavatkozás szükséges, úgy a súlyosabb probléma kezelendő elsődlegesen.

III./3.3. Speciális ápolási teendők

Hüvelyi beavatkozások után a hüvelyi tampon eltávolítása, esetleges vaginalis utóvérzés felismerése, a katéteres beteg megfigyelése és a katéter eltávolítása után a maradékvizelet ellenőrzése. Különböző bélsebészeti módszerrel kialakított

vizeletdeviációs technikák esetében a „Neurogén eredetű hólyagműködési zavarok" című irányelvben foglaltak a mérvadók. Botulinum toxin injectiot követően rendszeres residum ellenőrzés.

III./3.4. A női stressz inkontinencia sebészi kezelése

A női stressz inkontinencia sebészi kezelésére több mint 100 különböző típusú műtét ismeretes. Ez a nagy szám is jelzi, hogy sokáig nem volt tökéletes operatív megoldás. A hazánkban végzett női vizeletcsepegést gátló műtétek nagy részét még az utóbbi időben is a nőgyógyászok által végzett, rossz eredményességű mellső hüvelyfali plasztikák jelentették. A feszülés-mentes hüvelyi szalagok (TVT) széleskörű elterjedése áttörést jelentett a sebészi kezelésben. A korábbi, hasi feltárást és több napos kórházi bennfekvést igénylő vagy gyenge eredményességű hüvelyplasztikai műtéteket felváltották a kis műtéti megterhelést jelentő, minimálisan invazív, effektív eljárások. Ezen műtétek szövődményrátáját tovább csökkentette egy újabb módozata a szalagműtéteknek, a transzobturátor technikát használó TOT vagy más néven TVTO, melynél kisebb arányban fordulnak elő olyan komplikációk, mint a hólyag-, vagy bélsérülés, illetve a posztoperatív vizeletelakadás, ugyanakkor a hatékonyság szempontjából nem maradnak el a TVT-től.

A beavatkozások szövődményeit illetően valós hazai statisztikai adatok nem állnak rendelkezésünkre a jelentések és a definíciók standardizálásának hiánya miatt. Ennek ellenére a szövődményarány általában alacsonynak mondható a megfelelő sebészi technika alkalmazása esetén, melynek eléréséhez évente legalább 20 beavatkozás végzése szükséges (evidencia szintje: 2-3).

III./3.4.1 Műtéti indikáció

A női stressz inkontinencia esetében részletes kivizsgálás után, stádium orientáltan, az iniciális, konzervatív terápia sikertelensége esetében javasolt a műtéti kezelés, illetve előzetes kezelések nélkül a tiszta stressz inkontinencia azon súlyos stádiumaiban, amikor konzervatív kezeléstől javulás nem várható. Tekintettel arra, hogy az inkontinencia „csupán" életminőséget rontó, de életet nem veszélyeztető állapot, továbbá, hogy a műtéti beavatkozás irreverzibilis jellegű, sebészi kezelés előtt mindenképpen javasolt a konzervatív kezelés megkísérlése. A gáti torna eredményes elsajátítása nyilván nem fogja megszüntetni a súlyos stressz inkontinenciát, de a helyesen megtanult és műtét után is végzett tréning segíthet a kontinencia tartósabb megtartásában.

III./3.4.2. Műtéti előkészítés

Sebészi intervenció előtt erősen ajánlott az urodinamikai vizsgálat elvégzése. Különleges műtéti előkészítést az antiinkontinens beavatkozások nem igényelnek. Fertőtlenítő hüvelyöblítések, antibiotikum profilaxis és LMWH profilaxis szükséges. Műspincter vagy egyéb implantátum beültetése előtt javasolt az érintett bőrterület fertőtlenítő szappannal történő rendszeres tisztítása.

III./3.4.3. Műtéti érzéstelenítés

Általában spinalis érzéstelenítés vagy altatás megfelelő a műtéthez, de a legújabb, minimálisan invazív szalagtechnikák elvileg már helyi érzéstelenítésben is elvégezhetők.

III./3.4.4. Műtéti típusok

Submucosus injectios technikák. Endoscopos úton a húgycső nyálkahártyája alá juttatott duzzasztó anyag (kollagén, szilikon, autológ zsír, mikro-ballon) záró effektusa révén fejtik ki hatásukat. Indikáció: idős korban, nagykockázatú betegeknél, ISD I.-II stádiumában. Sikerarány két év után: 10-36 %. Nincs összehasonlító adat a konzervatív és minimál invazív beavatkozásokkal. A műtéttel elért tüneti javulás a placeboval összehasonlítva szignifikáns. (evidencia szintje: 1). Nincs bizonyíték, hogy egyik típusú injektált anyag az eredményességet tekintve jobb lenne a másiknál. (evidencia szintje: 2) Duzzasztó anyagok injektálása esetén a beteget fel kell világosítani, hogy a hatásosság az idővel csökken, többszöri kezelés válhat szükségessé továbbá, hogy a beavatkozás kevésbé hatékony, mint más műtéti eljárás. (Ajánlás szintje: B) Előnyei: kis megterhelés, egyszerű műtéttechnika. Hátránya: alacsony sikerarány, idővel romló eredményesség. Általánosságban véve nem ajánlott a stressz inkontinencia kezelésére.

Mellső hüvelyfal plasztika. Magyarországon, elsősorban nőgyógyászati osztályokon, a leggyakrabban végzett antiinkontinens beavatkozás. Számos módozata ismert. Eredményessége összehasonlítható a tűvel végzett hólyagnyaki suspensiós műtétekkel, de kevésbé hatékony, mint a nyílt colposuspensio. Előnyei: kis megterhelés, egyszerű műtéttechnika. Hátránya, hogy az eredményesség jelentősen csökken (1 év után 50 %-os, posztoperatív inkontinencia recidíva aránya összességében 70 %-os) a

műtéttől eltelt idővel, (evidencia szintje :2). A mellső hüvelyplasztika egyik módosítása sem ajánlott önmagában a stressz inkontinencia kezelésére (ajánlási szint: A). Jól alkalmazható az inkontinenciával nem járó cystocele megoldására.

Húgycső alatti szalag műtétek. A műtétek lényege, hogy 1-1,5 cm-es mellső hüvelyfali feltárásból, a középső húgycsőszakasznak megfelelően felpreparálunk a húgycső két oldalán és egy szintetikus szalagot fektetünk be a húgycső alá feszülésmentesen, ezzel biztosítva a kontinenciához szükséges anatómiai viszonyokat. Fontos kritérium a szalag minőségével kapcsolatban, hogy ne legyen hajlamos a felpördülésre és 75 µm-nél nagyobb pórusmérettel rendelkezzen, mert így biztosított a kielégítő szövetbenövés a pórusokba és a megfelelő makrofág funkció.
A húgycső alatti szalag műtéteket két fő csoportba oszthatjuk, attól függően, hogy a bevezetett szalag végeit retropubikusan (TVT, IVS, SPARC, Sratasis), vagy transobturatorikusan (TOT) hozzuk ki a bőrfelszínre. Mindkét műtét elvégezhető a hüvelyből a bőr szintje felé történő (in-ex) illetve fordítottan végzett (ex-in) szalagbevezetéssel.
A legelső ilyen műtéttechnika a TVT volt. Műtét során a legfontosabb feladat a szalag feszülésmentes beállítása. Rögzítésre nincs szüksége, mert azt a szalag apró mikrosörtéi biztosítják. Egyes szalagoknál mód van az utólagos lazításra. A műtétek valós kockázata a hólyagperforáció, ezért az intraoperatív cystoscopia végzése kötelező. Öt éven túli eredményességük 90% körüli. Komplikációk: hólyagsérülés (5-10 %), húgycsősérülés, bélsérülés, alsó húgyúti obstructio és posztoperatív vizeletáramlási zavar, posztoperatív OAB vagy urge tünet, húgycső errosio, idegentest reakció (ritkább mint a korábbi műtéteknél), sebfertőzés, haematoma, ér és idegsérülés csak elvétve fordul.
TOT/TVTO során a húgycső két oldalán felpreparálva jutunk az obturator nyílás mögé, elkerülve a húgyhólyagot és más kismedencei szerveket, így csökkentve ezek sérülésének kockázatát. Eredményességük 90% körüli 5 éven túl is. Komplikációk: húgycsősérülés, ritkán hólyagsérülés, posztoperatív vizeletáramlási zavar, „de novo" hólyag hyperaktivitás, idegentest reakció (ritkább mint a korábbi műtéteknél), sebfertőzés, haematoma, ér és idegsérülés csak elvétve. A hüvelyi fájdalom és szexuális zavar gyakoribb TVTO esetében.
A feszülésmentes szalagműtétek előnyei: kis műtéti megterhelés, gyors felépülés, rövid kórházi tartózkodás, alacsony szövődményráta, tartósan jó sikerarány, egyszerű műtéttechnika. Hátránya: idegentest beültetése.
A legújabb, „mini-sling" szalagtechnikáknál (TVT-Secure) csupán pár cm hosszú szalagot helyezünk egy apró hüvelyseben keresztül a húgycső alá. A szalag magától rögzül a beállított pozícióban. Az eljárás nem igényel hosszú trokár bevezetést és bőrmetszést, ezáltal tovább csökken a szövődmények kockázata. Előnye a kisebb műtéti kockázat és helyi érzéstelenítésben, akár egynapos sebészet keretében is elvégezhető a beavatkozás.
A feszülésmentes szalagműtétek eredményessége azonos, vagy jobb mint a colposuspensio és a hagyományos sling műtétek eredményessége. (evidencia szintje:1-2) A műtéti idő, a hospitalizáció és a normális fizikai aktivitás visszatértéig eltelt idő rövidebb, mint a colposuspensio esetében. (evidencia szintje: 1-2). Colposuspensionál gyakrabban észlelték vizeletürítési zavar kialakulását és a későbbiekben kialakuló genitalis prolapsus műtéti kezelésének valószínűsége is nagyobb. (evidencia szintje: 1-2). A retropubikus és transobturatorikus eljárások az eredményesség és a szövődmények tekintetében hasonlónak mutatkoztak 12 hónapos után-követés alkalmával (evidencia szintje: 1).
Feszülésmentes szalagműtétek abszolút ellenjavallatát képezi az urethrovaginalis fistula, urethra diverticulum, intraoperatív húgcsősérülés és kezeletlen húgyúti malignóma (evidencia szintje: 4). A szövődmény-arányt növeli a megelőző radioterápia, húgyúti infekció, szteroid használat, COPD, anticoaguláns terápia, vaginalis atrofia, és kongenitális malformációk. A „mini sling" műtétekkel kapcsolatosan kevés bizonyíték áll rendelkezésre, ajánlás nem lehetséges.

Hagyományos sling műtétek. Eredményessége az autolog fascia slingeknek jobb mint a biológiai és synthetikus slingeknek (evidencia szintje: 2). Az autológ szalag műtétek szövődményaránya nagyobb, mint a nem autológ sling műtéteké (evidencia szintje: 3). A hagyományos suburethralis szalag műtét hatásos, hosszú távú eredményességet biztosító kezelés stressz inkontinenciában (ajánlási szint: A).

Nyílt Burch colposuspensio. A műtét eredményessége összehasonlítható a középszakaszi húgycső alatti retropubikus, hólyagnyaki (evidencia szintje: 1) és a transobturatorikus szalag műtétekkel (evidencia szintje: 2). TVT-hez viszonyítva azonos a „de novo" detrusor túlműködés gyakorisága de magasabb a posztoperatív urogenitalis prolapsus kialakulása. (evidencia szintje: 1) Vizeletürítési zavarok kialakulása ugyancsak gyakoribb TVT-kez képest, de ritkább a hagyományos slingekhez képest (evidencia szintje: 1). A nyílt colposuspensio hatékony, hosszú távú eredményességet biztosító kezelés (ajánlási szint: A) Előnyei: magas sikerráta, tartós eredményesség. Hátrányai: jelentősebb műtéti megterhelés, hosszabb hospitalizáció és lábadozás.

A szalagműtétek elterjedése óta csak azon betegek esetében ajánlott, akiknél hasi műtéti beavatkozás tervezett az inkontinencia kezelése mellett. (ajánlási szint: D). Például az inkontinencia mellett a cystocele egyidejű megoldása.

Marschall-Marchetti-Krantz műtét (MMK). Bár rövid-távú eredményessége összehasonlítható a Burch műtéttel, de a hosszú távon gyengébb és a műtéttől eltelt idővel folyamatosan csökken a kontinencia (evidencia szintje: 3). A MMK jelenleg már nem javasolt a stressz inkontinencia kezelésében (ajánlási szint: A)
A nyílt colposuspensiok gyakoribb szövődményei a posztoperatív hyperaktivitás (alsó húgyúti obstructio, vagy a hólyagizomzatba helyezett öltések következménye) és a de novo alsó húgyúti obstructio (11 %), Marschall műtét után osteitis pubis kialakulását 3 %-ban észlelték.

Tűvel végzett hólyagnyaki suspensiok. (Stamey-Pereyra, Raz, Gittes) Magas szintű bizonyítékok alapján hatékonysága a mellső hüvelyfal plasztikáéval összehasonlítható, eredményessége rövid távon is rosszabb mint a nyílt colposuspensioé, vagy a feszülésmentes szalagműtéteké (evidencia szintje:1) és hosszú-távú eredményessége is gyengébb (bizonyíték szintje:3). Nem ajánlottak a stress inkontinencia kezelésében (ajánlási szint: A).

Laparoscopos colposuspensio. Tapasztalt sebész által végzett műtét eredményessége a nyílt műtéttel egyező (evidencia szintje: 1-2) és ebben az esetben javasolt eljárás (ajánlás szintje: D). Azonos, vagy nagyobb gyógyulási arány mint TVT esetében (evidencia szintje:1-2). Előnyei: magas sikerráta, tartós eredményesség, nyílt colposuspensiohoz képest kisebb műtéti megterhelés. Hátránya: nyílt műtétnél hosszabb tanulási periódus. Választható beavatkozás a stressinkontinencia kezelésében (ajánlási szint: B), de nem elsődleges sebészi módszerként javasolt (ajánlási szint:A).

Műsphincter beültetés. Indikáció: csak többszöri műtét után, recidív hypo vagy atonusos urethra (pl. sikertelen szalagplasztika után a szkeletizálás miatt funkcióját vesztett urethra) esetében. Az indikáció Magyarországon csak virtuális, mert az implantátum magas ára miatt a TB nem támogatja. Kontinencia arány: 80-86 %-os, posztoperatív szövődmények 30-40 %-ban fordulnak elő.

III./3.5. A női késztetéses inkontinencia műtéti kezelése
Csak más konzervatív módszer eredménytelensége esetén, kifejezett panaszok mellett alkalmazhatók. Ilyen betegekben többnyire neurogén háttér vagy organikusan csökkent hólyagkapacitás áll a panaszok mögött. Ezen műtétek előtt mindig mérlegelni kell, hogy a preoperatív panaszok elég jelentősek-e, jelentenek-e olyan életminőségbeli romlást, hogy megszűnésük az esetleges posztoperatív műtéti szövődmények, stoma problémák, katéterezési kellemetlenségek, metabolikus anyagcserezavarok előfordulását is kompenzálni tudja-e.

III./3.5.1 Műtéti indikáció
Konzervatív kezelésre nem reagáló késztetéses inkontinencia / hyperaktív hólyagszindróma.

III./3.5.2 Műtéti előkészítés
Általános műtéti előkészítés. Bélműtétek esetén béltisztítás, antibiotikum profilaxis. Lásd részletesebben a Magyar Urológia Irányvonalai 2009: „A neurogén hólyagműködési zavarok" c. irányelvet.

III./3.5.3 Műtéti érzéstelenítés
Spinalis anaesthesia, bélműtétek esetén narcosis.

III./3.5.4 Műtéti típusok (lásd még a Magyar Urológia Irányvonalai 2009: „A neurogén eredetű hólyagműködési zavarok" fejezetet is).
Botulinum toxin. Gátolja az acetylcholin felszabadulást a preszinaptikus idegvégződésekben. Hét altípusa ismeretes, közülük urológiai gyakorlatban az A (Botox, Dysport) és a B (Myobloc) szerotípust alkalmazzák. Számos közlemény igazolta a detrusor izomzatba fecskendezett toxin hatékonyságát a neurogén és a nem neurogén detrusor hyperaktivitás kezelésében. Iniciális konzervatív terápia sikertelensége esetén detrusor túlműködésben javasolt kezelés. Nem első-vonalbeli terápiás módszerként ajánlott (evidencia szintje: 2, ajánlás szintje: B). Mindenképpen indokolt megkísérelni invazív idegsebészeti vagy bélsebészeti beavatkozás előtt, amennyiben a hólyagkapacitás organikusan nem beszűkült. Hazánkban és a világ számos országában nem törzskönyvezett a hyperaktív hólyag / urge inkontinencia kezelésére, „off label use" indikációval javasolható (evidencia

szintje: 1-2, ajánlás szintje: A). Idiopathias detrusor hyperaktivitás során magasabb a vizeletretenció veszélye. Neurogén esetekben ismételhető a kezelés (evidencia szintje: 3, ajánlás szintje: B) Botulinum toxin injektálása transurethralisan úton a detrusor izomzatba történik, a trigonum megkímélése javasolt (evidencia szintje:3, ajánlás szintje:B). A különböző Botulinum toxint tartalmazó gyári készítmények között nincs dózis ekvivalencia, a pontos dózisbeállításhoz további prospektív randomizált tanulmányok szükségesek. Jelenleg alkalmazott dózisokkal (200-300 IU Botox®, 500-750 IU Dysport®) és technikával a botulinum neurotoxin A injektálása biztonságos és hatékony kezelése a detrusor hyperaktivitás következtében fellépő inkontinenciának (evidencia szintje: 2, ajánlás szintje:A). Leggyakoribb mellékhatás a részleges, ritkábban teljes vizeletretenció. Súlyos mellékhatások előfordulása ritka.

Sacralis neuromoduláció. Hatékony kezelési eljárásnak tekinthető mind detrusor túlműködés talaján kialakult inkontinencia, mind a sürgető késztetés és gyakori vizelés kezelésében. (evidencia szintje:1-3, ajánlás szintje: A) A műtéteket idegsebész végzi. Hazai tapasztalat még nincs.

Augmentatio kirekesztett bélszakasszal. A műtéti előkészítés, speciális ápolási teendők részletei megegyeznek az izominvazív hólyagtumorok kezelése kapcsán leírtakkal. A műtét során a hólyag űrterét egy kirekesztett és detubularizált vékonybél (többnyire ileum) szegmentummal nagyobbítjuk meg. Eredményességi arány: 52-80 %. A betegek 20 %-a nagy residuális vizeletmennyiségek miatt posztoperatív önkatéterezésre szorul. Prospektív randomizált tanulmányok hiányoznak. Hólyagaugmentációt csak abban az esetben javasolt elvégezni, ha minden más kezelési forma sikertelen volt, a beteg tisztában van és elfogadja a beavatkozás peri- és postoperatív morbiditását, valamint tudatában van annak, hogy az augmentáción átesett betegeknek csak 50%-a elégedett a műtét eredményével (ajánlási szint: C).

Orthotopicus hólyagpótlás. A műtéti előkészítés, speciális ápolási teendők részletei megegyeznek az izominvazív hólyagtumorok kezelése kapcsán leírtakkal. A beteg számára jó életminőséget biztosít, előnye az augmentációval szemben, hogy a residuális detrusor izomzat is eltávolításra kerül. Hátránya a béleredetű, súlyos komplikációk rizikója, a nagy műtéti megterhelés, a hosszú hospitalizáció és lábadozás, a bonyolult műtéttechnika, a stressz inkontinencia vagy a vizeletretentio lehetősége, impotencia bekövetkezése. A nagy műtéti megterhelés miatt csak 70 éves kor alatt javasolt végezni.

Supravesicalis vizeletelterelés. Indikáció: sikertelen augmentáció vagy egyéb ok miatt a hólyag illetve az alsó húgyútak nem használhatók. Formái: inkontinens (ileum-,colon-conduit), kontinens (Mitrofanoff elvvel végzett hasfali stoma kialakítás+augmentáció, Kock-pouch, Mainz II.-pouch) Hátrányaik a béleredetű, súlyos komplikációk rizikója, nagy műtéti megterhelés, hosszú hospitalizáció és lábadozás valamint a bonyolult műtéttechnika, illetve a hasfali stoma szükségessége egyes módozatoknál.

Egyéb beavatkozások. Ezen módszerek eredményességét illetően nincsenek egyértelmű bizonyítékok. Amennyiben a cystocele oki szerepe a hyperaktív hólyagműködés hátterében bizonyított és a konzervatív kezelés erdeménytelen, a cystocele műtéti korrekciója is szóba jöhet (mellső hüvelyfali plasztika, mellsőfali háló implantáció vagy colposuspensio), bár tudjuk, hogy ezen műtéteknek önmagában is van hólyag-hyperaktivitást okozó hatása.
Organikusan csökkent hólyagkapacitás esetén a hólyagtágítás effektivítása alacsony (20 % alatti), ezért alkalmazása csak más módszer kivitelezhetetlensége esetén jön szóba. A hólyagtranssectio a detrusor izomzat circularis haránt átvágását jelenti a trigonum felett. Ma már nem alkalmazzuk.

III / 3.6 A férfi stressz inkontinencia sebészi kezelése

III./3.6.1 Műtéti indikáció
Konzervatív kezelésre nem reagáló férfi stressz inkontinencia.

III./3.6.2 Műtéti előkészítés
Általános műtéti előkészítés. Implantátum (szalag, ballon, műsphincter) beültetése esetén preoperatív antibiotikum profilaxis, műtét előtti naptól a műtéti terület dezinficiáló szappannal történő lemosása.

III./3.6.3 Műtéti érzéstelenítés
Spinalis anaesthesia, műsphincter beültetése esetén esetleg narcosis.

III./3.6.4 Műtéti típusok
Számos műtéti eljárás látott napvilágot az irodalomban a probléma orvoslására. Sajnos azonban a megoldások nagy száma is mutatja, hogy a mai napig nincs köztük tökéletes. Korábban alkalmazott Kaufmann műtét és különböző „régí típusú" suspensios szalagműtétek napjainkban lekerültek a műtéti palettáról. A legjobb rövid és hosszú távú kontinencia eredményekkel az American Medical Systems (AMS) által kifejlesztett és több módosításon átesett műsphincter büszkélkedhet. Jelenleg is ez tekinthető a súlyos stádiumú férfi stressz inkontinencia „gold standard" terápiájának. Ugyanakkor a jelentős szövődményarány, az 5-10 évente szükséges implantátum csere és az eszköz magas ára további műtéti beavatkozások kifejlesztésére kényszeríttette az urológusokat. Enyhe-középsúlyos inkontinenciában a műsphincter reális alternatívái lehetnek az újonnan kifejlesztett szabályozható feszességű vagy nyomású szalagok, ballonok (evidencia szintje: 3, ajánlási szint: C) Sajnos, Magyarországon sem a műsphincter, sem pedig egyéb férfi inkontinenciában javasolható implantátum beültetése nem finanszírozott.

Submucosusan adott „párnaképző" injekciós technikák. Lényege endoscoposan a húgycső nyálkahártyája alá duzzasztó anyag fecskendezése. Eredményessége 36-69 %. (evidencia szintje: 3, ajánlás szintje: C) Előnye az alacsony műtéti megterhelés, az egyszerű technika és az ismételhetőség. Hátránya az alacsony sikerráta, a gyakori recidíva és az idővel romló eredményesség. Konzervatív kezeléssel már nem javítható, enyhe stádiumú férfi stressz inkontinenciában a műsphincterre jellemző eredményességgel alkalmazható.

Periurethralis ballonok (Pro-ACT). A módszer lényege, hogy a húgycső mellé felfújható mikroballon kerül beültetésre, melynek szelepjét a scrotum bőre alá helyezik, így annak bőrön keresztüli punctiójával, a postoperatív időszakban bármikor állítható a ballon nyomása és ezen keresztül a zárási erősség. (evidencia szintje: 3, ajánlási szint: D). Előnye a kis műtéti megterhelés, az egyszerű technika és a későbbi szabályozhatóság. Eredményessége 70 % körüli. Hátránya magas ára.

Szalag műtétek. Számos, a férfi húgycső különböző szakaszainak alátámasztására, megtöretésére szolgáló szalagműtétet dolgoztak ki. A régebbi szalagok permanens obstructiot okoztak, az újabbak már szabályozhatóak, így hasonló vagy még jobb eredményesség mellett kevésbé vezetnek „de novo urge" tünetekhez, vizeletretencióhoz. Napjainkban, férfi stressz inkontinencia sebészi kezelésében a korábban nők számára kifejlesztett szalagokat már nem alkalmazzuk. Többféle műtéti feltárás ismeretes: perinealis, perinealis+retropubicus, perinealis+transobturator. Kontinencia szempontjából a szalag anyaga is döntő jelentőségű (biológiai 56% vs szintetikus 87%). A nem szabályozható retropubicus és transobturator (AdVance™) suburethralis szalagok 40 % körüli gyógyulási és 25-30%-os javulási aránnyal jellemezhetők. Jobb eredmények tapasztalhatók, a perinealisan a bulbaris húgycső alá helyezett és a symphisis száraihoz apró csontcsavarokkal fixált InVance™ szalaggal (kontinencia arány: 50-76 %, javulás 25 % körül). A legjobb funkcionális eredményeket kétség kívül a „szabályozható" feszességű szalagok (Argus system, férfi Remeex system) adják. Előnyük, hogy a jó kontinencia eredmények (65-73 % gyógyulás, 10-20% javulás) mellett csak 1-10%-ban fordul elő posztoperatív vizeletretenció. Azokban az esetekben ajánlottak elsősorban ahol az inkontinencia enyhe-közepes fokú és sugárkezelés nem történt (evidencia szintje: 3, ajánlási szint:C)

Műsphincter beültetés. A húgycső köré helyezett mandzsettából, reservoár ballonból és scrotumba ültetett pumpából áll. Az egyes részek összekötő csövecskékkel csatlakoznak egymáshoz. A rendszer folyadékkal telt. A pumpa megnyomására a madzsettából átáramlik a folyadék a reservoárba és a húgycső megnyílik. A beteg obstructio-mentesen vizel. Pár perc múlva a mandzsetta ismét feltöltődik és a húgycső záródik.
A beültetés végén az eszközt deaktiváltan kell hagyni, így a mandzsetta leeresztett állapotba kerül és a sebgyógyulás 6 hetében alacsony nyomás tartható fenn a mandzsettában. A műsphincter aktivációját kontroll vizsgálat során az orvos végzi el.
Súlyos post-prostatectomiás inkontinenciában nincs más terápiás alternatíva, ami hasonlóan jó eredményekkel (kontinencia: 77-97%, elégedettség:87-97%) kecsegtetne és teljesen szabad, obstructio nélküli vizeletürítést biztosítana. (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B) Hátránya a magas beszerzési költség, és a komplikációk relatív gyakorisága (6-30%). A mechanikai hibák mellett, infekció, húgycső errosio illetve atrophia fordulhat elő. Szövődmények sokkal ritkábban fordulnak elő azoknál, akiknél a bulbáris szakaszra kerül a sphincter-mandzsetta felhelyezése.

III. / 3.7. A férfi késztetéses inkontinencia sebészi kezelése
(lásd „a női késztetéses inkontinencia sebészi kezelése" című fejezetet is)
Húgyúti obstructio és következményes detrusor instabilitás megszűntetése: TURP, TULP, urethrotomia interna, meatotomia.
Botulinum toxin intradetrusor injectio (férfiaknál a posztoperatív vizeletretenció esélye nagyobb).
Autoaugmentáció vagy augmentáció kirekesztett bélkaccsal (posztoperatív vizeletretenció, intermittáló katéterezés szükségessége gyakoribb, mint nőknél)
Orthotopicus hólyagpótlás (posztoperatív vizeletretenció, intermittáló katéterezés szükségessége gyakoribb, mint nőknél; ugyanakkor posztoperatív stressz inkontinencia esélye kisebb).
Supravesicalis vizeletelterelés (kontinens-inkontinens stomák).
Epicystostomia vagy állandó húgycsőkatéter. Csak igen rossz általános állapotban, ha az inkontinecia mellett jelentős vizelet-visszamaradás is észlelhető és más kezelés nem jön szóba.
III./3.8. Fizikai aktivitás
Stressz inkontinencia miatt végzett műtét után hat hétig javasolt a nehéz fizikai aktivitás kerülése. Egyébként az általános posztoperatív kímélet javasolt. Ameddig húgyúti infekció fennáll, kerülendő a nyilvános fürdő, uszoda használata.
III./3.9. Diéta
A húgyúti fertőzések kezelésében és megelőzésében döntő jelentőségű a megfelelő, elosztott bőséges folyadékfogyasztás, a savas vegyhatású gyümölcslevek, üdítő italok kerülése javasolt. Bélműtétek után diéta szempontjából standard sebészeti protokoll követése szükséges.
III./3.10. Betegoktatás
Jelentős vizeletretenció, nyáktermelődés (augmentáció, bélhólyag) esetén a betegnek el kell sajátítania az intermittáló önkatéterezés technikáját. Katéterezhető kontinens stoma ápolása, katéterezése. Inkontinencia segédeszközök (betét, condom urinal) használata. Műsphincter kezelésének betanítása. Sacralis neuormodulátor kezelésének betanítása.

III./4. Az ellátás megfelelősségének indikátorai
Antiinkontinens műtétek kimenetelét illetően jelenleg standardizált protokollok nem állnak rendelkezésünkre. Megalkotásukig a műtéti beavatkozás kimenetelének megítéléséhez az alábbi vizsgálatok javasoltak: 1. tüneti és életminőségi kérdőív felvétele, 2. klinikailag releváns kimeneteli adatok rögzítése (betét viselés, anticholinergikum terápia szükségessége, re-operációs arány, önkatéterezés szükségessége, rekurráló húgyúti infekciók) 3. szövődmények rögzítése, 4. gazdaságossági megfontolások.

IV. Rehabilitáció

Hólyagtréning, toalett tréning. Medencefenéki torna. Intermittáló önkatéterezés.

V. Gondozás

V/1. Rendszeres ellenőrzés
Orvosi ellenőrzés (kontinencia, vizeletürítés, infekció, felső húgyutak, életminőség). Ápolás: katéter, betétek, nadrágpelenka, condom urinal, felmaródások a bőrön, decubitus.

V/2. Megelőzés
Szülések után és radicalis, kontinenciát csökkentő kismedencei műtétek előtt végzett gáti torna, fizioterápiás kezelések.

V/3. Lehetséges szövődmények
Lásd az aktuális fejezetet.

V.4.. Összefoglalás

A vizeletinkontinencia a korral előrehaladva gyakrabban fordul elő mindkét nemben. Nőknél gyakoribb jelenség, de a hyperaktív hólyag incidenciája mindkét nemben azonos.
Az életminőséget jelentősen rontó állapotról van szó. Az alap kivizsgálás segítségével az esetek döntő hányadában adekvát diagnózishoz juthatunk és konzervatív kezelést kezdhetünk. Invazív kezelések, műtétek előtt törekedni kell a részletesebb kivizsgálás elvégzésére. A női stressz inkontinencia kezdeti stádiumban elsősorban konzervatív úton (gáti torna+fizioterápia) kezelendő, súlyosabb vagy recidív esetekben műtéti kezelés javasolt, melynek jelenleg vezető képviselői a suburethralis feszülésmentes szalagműtétek (TVT, TVTO). Férfiaknál enyhe stádiumban a nőknél javasolt konzervatív módszerek alkalmazandóak, súlyosabb esetben a műtéti terápia „gold standardját" a műsphincter beültetés jelenti. Jó alternatívát képeznek a szabályozható feszességű szalagok. Késztetéses inkontinencia / OAB esetén mindkét nemben viselkedésterápiával, anticholinerg gyógyszeres kezeléssel próbálkozhatunk először. Eredménytelenség esetén a hólyag érzékenységét, kontraktilitását csökkentő invazív kezelések (botulinum toxin, neuromoduláció, augmentáció) jönnek szóba. Kevert inkontinencia alkalmával mindig a súlyos panasz kezelendő elsőként. Az életminőség javulásában nagy szerepük van a kezelés időtartama, a gyógyulás ideje alatt vagy ha szükséges végérvényesen használt jó nedvszívó képességű betéteknek.

VI. A felhasznált irodalom és a tudományos bizonyítékok forrásai:

1. European Association of Urology (EAU) Guidelines: Guidelines on Urinary Incontinence. 2009. Schröder A, Abrams P., Anderson K-E, Artibani W., Chapple C.R., Drake M.J., Hampel C., Neisius A., Tubaro A., Thüroff J.W.
2. Banyó T, Majoros A, Romics I, Simon Zs: A vizeletinkontinencia. Magy. Urol. Módszertani levelei 2005:77-87.
3. Chapple at al.: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2005, 48:5-26.
4. Maggi S: The impact of conseravtive management. Eur Urol Suppl.,2006, 5(16):860-862.
5. SIGN 2004. Management of urinary incontinence in primaríy care. www.sign.ac.uk.
6. International Continence Society. Third International Consultation on Incontinence, Monaco, June 26-29, 2005.
7. Hannestad YS et al: A community based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norvegian EPINCONT study. J Clin Epidemiol, 2000, 53:1150-60.
8. Majoros A, Hamvas A, Keszthelyi A, Romics I. Az abdominális vizeletvesztési nyomás vizsgálat értéke a stressz inkontinencia differenciáldiagnosztikájában. Orv Hetil, 2003, 144(47): 2321-5.
9. Majoros A. Az inkontinencia konzervatív kezelése. Orv Hetil, 2005, 146(49): 2509-11.
10. Berghmans LC: Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized critical trials. BJU Int, 2000, 85 (3): 254-263.
11. Berghmans LC: Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized critical trials. BJU Int, 1998, 82 : 181-191.
12. Smiths A.R.B., Dmochowski R., Hilton P., Rovner E., Nilsson C.G., Reid F.M., Chang D.: Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A.: Surgery for Urinary Incontinence in Woman. Incontinence (4th International Consultation on Incontinence) Health publicatin Ltd pp:1193-1272, 4th Edition, 2009.
13. Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol.; 29(1): 75-82. 1995
14. Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I. Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). Neurourol Urodyn, 2006, 25(1):2-7.
15. Majoros A, Nagy F, Hamvas A, Romics I. A Gaudenz teszt értéke a stressz és az urge inkontinencia elkülönítésében az urodinamikai vizsgálatok tükrében. Magy Urol, 1998, 2: 133-9.
16. Rutman M., Itano N., Deng D., Raz S., Rodríguez L.. Long-Term Durability of the Distal Urethral Polypropylene Sling Procedure for Stress Urinary Incontinence: Minimum 5-Year Followup of Surgical Outcome and Satisfaction Determined by Patient Reported Questionnaires. The Journal of Urology, 2006, 175: 610-613

17. Morey, A. Medendorp, M. Noller, R. Mora, K. Shandera, J. Foley, L. Rivera, J. Reyna, P. Terry. Transobturator Versus Transabdominal Mid Urethral Slings: A Multi-Institutional Comparison of Obstructive Voiding Complications. J Urol, 2006, 175: 1014-1017.
18. de Leval J.: Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. Eurol Urol. 2003, 44(6): 724-30.
19. Bajory Z, Deák G, Király I, Meszlényi I, Pajor L.: Elsősorban a szalag minősége felelős a késői szövődményekért TOT-műtétekben. Magy. Urol. 2008, 3: 138-142.
20. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Schurch B, Wyndaele JJ.: Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor Dysfunctions. A European Consensus Report.: Eur. Urol. 55(1): 100-119, 2009.
21. Bajory Z, Meszlényi I, Pajor L. Posztoperatív inkontinencia megszüntetése műsphincter beültetésével. Magy. Urol. 2009, 1: 12-17.
22. Birch C, Fynes MM. The role of synthetic and biological prostheses in reconstructive pelvic floor surgery. Curr Opin Obstet Gynecol 2002, 14(5):527-35.
23. Madjar S, Jacoby K, Giberti C et al.: Bone anchored sling for the treatment of post-prostatectomy incontinence J Urol 2001, 165: 72-76.
24. Hübner W.A., Schlarp O.M. Treatment of incontinence after protatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. BJU Int 2005, 96: 587-594.
25. Stoffel J.T., Barrett D.M. The artificial genitourinary sphincter. BJU Int 2008, 102: 644-658
26. Imamoglu MA et al. Eur. Urol, 2005, 47 (2):209-13.

Rövidítések:

ICS: International Continence Society
ISD: Intrinsic Sphincter Defficiency
ES: Elektrostimuláció
OAB: Overactive Bladder
PFMT: Pelvic Floor Muscle Training
PVR: Post Void Residual Urin
RP: Radicalis Prostatectomia
UPP: Urethra Nyomásprofil
VLPP: Valsalva Leak Point Pressure

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A Benignus prostata hyperplasiáról (BPH)
(1. módosított válktozat)
Készült az „EAU Guideline 2009" alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1 A tevékenység alkalmazási / érvényességi területe
Az összefoglalt benignus prosztata hyperplasia irányelvet valamennyi törvényesen működő állami, önkormányzati és magán egészségügyi intézményben alkalmazni kell.

1.2 Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a címben foglalt a benignus prostata hyperplasia előfordulásáról, természetéről , kezeléséről, a betegek gondozásáról szóló tudományos ismeretek összefoglalása és evidencián alapuló ajánlása.

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
Tárgyi, személyi, szakmai, képzési / továbbképzési és egyéb feltételek
Bevezethetőségét, alkalmazhatóságát a címben foglalt benignus prostata hyperplasia ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél, az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat – mindenkor hatályos- rendelkezéseiben foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek történő megfelelés határozza meg. Befolyásolják még a bevezethetőséget a beutalási elvek, az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerei.
A helyi eljárásrendek tartalmát –jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készültsége alapján, a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével kell kialakítani.

1.4. Az irányelv célja
Magas színvonalat biztosító olyan egységes módszerek alkalmazása, elterjesztése a benignus prosztata hyperplasia gyógyításában, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából, egyaránt megfelelnek a bizonyításon alapuló orvoslás követelményeinek.
Az irányelv másodlagosan tovább alkalmazható más országos és helyi eljárásrendek kapcsolódó folyamatszabályozások (finanszírozás, belső minőségirányítás) kidolgozásában. Céljával ellentétes minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészségbiztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos, vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű alkalmazását korlátozza.

1.5. Célcsoportok
A benignus prosztata hyperplasia-ban szenvedő betegek, kivizsgálása. gyógykezelése és gondozása során ellátást nyújtó minden egészségügyi szolgáltató.

2. Definíció, terminológia
Általánosságban a BPH rövidítés az idősebb férfiak hólyagürítési zavarának szinonimájává vált. A benignus prosztata hiperplázia (BPH) kizárólag hisztológiai diagnózist jelent, bár a hétköznapi gyakorlatban helytelenül szélesebb értelemben használják. A beteg ugyanis nem BPH-val, hanem általában az alsó húgyúti traktus tüneteivel jelentkezik, melyet az irodalomban LUTS elnevezéssel jelölnek. A tipikus BPH-s beteg LUTS-sal és a következményes panaszokkal fordul orvosához, melynek hatása az életminőség romlásához vezethet. Emiatt az eddig benignus prosztata hiperpláziával (BPH) jelzett kórképet helyesebb lenne benignus prosztata szindrómának (BPS) nevezni, hogy ezzel a tünettan (LUTS), a prosztata megnagyobbodás (BPE) és az obstrukció (BOO vagy BPO) közötti rendkívül változó patofiziológiai viszonyt kifejezzük. A napi gyakorlat azonban nem ezt a

logikát követi és a legtöbb nyelvterületen, így hazánkban is a BPH elnevezés használatos. A BPS tünetegyüttese irritatív és obstruktív komponenseket tartalmaz, melyek különböző mértékben jelentkeznek. A prosztata nagyság, az obstrukció foka és a panaszok mértéke között csekély összefüggés áll fenn: kis prosztata volumen járhat obstruktív vagy irritatív tünetekkel, és rendkívül nagy volumen mellett is lehet tünetmentes.
A diagnosztikának tisztáznia kell, hogy milyen viszonyban áll a LUTS, a BOO, a BPO és a prosztata megnagyobbodás (BPE). Differenciál-diagnosztikai szempontból meg kell különböztessük a nem BPE okozta LUTS-t. A továbbiakban a patológiailag, hisztológiailag igazolt BPH-t – a TNM rendszerhez hasonlóan – mint pBPH szükséges jelölni, és ebben az összefüggésben így javasolt felhasználni.

3. Epidemiológia, prognosztikai faktorok
A BPH elsősorban az idős korra jellemző betegség.(1) Bár a klinikai megjelenést uraló alsó húgyúti tünetegyüttes (LUTS) nem jelent közvetlen életveszélyt, de jelentősen rontja a betegek életminőségét.(2) A BPH okozta LUTS általában a 40. életév után kezdődik. A 60 év feletti férfi lakosság esetében a hisztológiailag igazolt BPH prevalenciája > 50 %, 85 év felett > 90 %. A tünetek előfordulása (LUTS) hasonlóan korfüggő. 50 év feletti férfiaknál leggyakrabban enyhe tünetek észlelhetők, 60 év felett 30 – 40 %-ban a közepes és erős tünetek jellemzők, mely utóbbiak már a mindennapi tevékenységet zavarják. A tünetek, a prosztata mérete és az uroflow értékek között nincs szignifikáns összefüggés. Hosszú távú megfigyelések azt mutatják, hogy BPH esetén a kezelés és a gondozás elmaradása nem növeli az akut vizeletelzáródás valószínűségét és a morbiditást.
Az érintettek számát és a költségeket figyelembe véve a *BPH-t népbetegségnek* kell tekinteni. Annak ellenére, hogy az elmúlt 20 évben világszerte számos epidemiológiai tanulmány jelent meg, a klinikai BPH prevalenciáját nehéz maghatározni. További nehézség, hogy a klinikai BPH standardizált definíciója hiányzik, emiatt a tanulmányok lefolytatása, azok eredményeinek összehasonlítása is nehezített. Etiológiája multifaktoriális, a betegség kifejeződését esősorban az életkor és a hormonális változások határozzák meg.
Rasszok tekintetében a BPS-BPH elsősorban az európai és a fehér amerikai férfiakat érinti, ázsiaiaknál és fekete bőrűeknél az előfordulás ritkább. Az USA-ban egy tanulmány a kaukázusi típusú férfiak közötti tünetek gyakoriságát 13%-nak találta a 40-49 éves korosztályban, 28%-nak a 70 évesnél idősebbek között.(1).Kanadában egy 50 évnél idősebbek körében végzett kohort tanulmány 23%-nak találta a tünetek gyakoriságát.(3) A LUTS prevalenciája Európában a megfelelő Észak-Amerikai adatokhoz tűnik hasonlónak. Skóciában és Hollandiában a tüneteket 14%-ban észlelték a 40-s éveikben járóknál, ami 43%-ra emelkedik a 60-s férfiak között.(4,5) Úgy tűnik, hogy a tünetekben érintettek száma az életkor előrehaladtával évtizedenként megduplázódik. (6) . A kezeletlen betegek magas száma, valamint a népesség változó életkor-struktúrája gazdasági, társadalmi és szociális szempontból is sürgetővé teszik racionális diagnosztikai és terápiás protokoll felállítását, mely minőségi betegellátást eredményez. Mivel a változó tünettan és a tünetek progressziója lényeges szempontok, ezért a már kezelésbe vont betegek rendszeres kontrollvizsgálata kötelező. A terápia megválasztásában a betegek szubjektív állapota és az életminőség változása elsődleges szempont.
A rendelkezésre álló irodalmi adatok és klinikai tapasztalatok, valamint a betegség okozta komplikációk alapján a *BPH-t progresszív betegségként* értelmezhetjük. A kockázatelemző és longitudinális tanulmányok (Olmsted Country, PLESS) alapján a legfontosabb rizikó faktorok az életkor, a PSA szint és a prosztata volumene. Ezen tényezők alapján meghatározható a fokozottabb kockázatot viselő betegek köre.

II. Diagnózis

4. A BPH diagnosztikája
A benignus prosztata szindróma (BPS) kivizsgálásához minden esetben elvégzendő, *ajánlott*, és válogatott esetekben *választható vizsgálatok* elvégzése tartozik.

4.1. Ajánlott vizsgálatok
4.1.1. Anamnézis felvétel
Különös tekintettel figyelembe kell venni a korábbi műtéteket (kismedencei műtétek), neurológiai kórképeket (Parkinson-kór, stroke, diabeteses neuropathia etc.), gyógyszerek (pszichofarmakonok, anticholinergikumok, alfa-blokkolók stb.) szedését,

vizelési szokásokat. A pontos anamnézis a vizeletürítési panaszok a BPH-tól eltérő etiológiára hívhatja fel a figyelmet. Ha a panaszokat a gyakori éjszakai vizelés dominálja, a vizelési napló elkészítése ajánlatos.

4.1.2.Tünetértékelő és életminőség táblázatok (symptom score, quality of life)

A vizeletürítéssel kapcsolatos panaszok standardizálásához, kvantitatív meghatározásához a különböző értékelő táblázatok (symptom score) nyújtanak segítséget. Mind Európában, mind az Egyesült Államokban a legelterjedtebben elfogadott és használt táblázat az International Prostate Symptom Score (IPSS). Ennek használata ajánlott. (ajánlás erősség: C) (evidencia szint III.) Kizárólag a tünetek alapján nem lehet helyes diagnózist felállítani, de a validált kérdőív használata a therápia megválasztásában és a kezelés hatásának lemérésében is hasznos segítség..

4.1.3. Fizikális vizsgálat

A fizikális vizsgálat alkalmával az általános belgyógyászati-sebészi státusz felvételén túl, tájékozódó jelleggel egyszerű neurológiai vizsgálatok elvégzése (analsphincter tónus, bulbocavernosus reflex, alsó végtagok sensoros-motoros beidegzésének vizsgálata) és a prosztata rektális digitális vizsgálata (RDV) szükséges.

4.1.4. Rektális digitális vizsgálat (RDV)

Az RDV során a prosztata nagyságát, felszínét, a két lebeny szimmetriáját, konzisztenciáját és érzékenységét vizsgáljuk. Az RDV a prosztata karcinóma detektálásában az alacsony szenzitivitás és specificitás miatt korlátozott értékű.(7) A vizsgálat segíthet felderíteni egyéb kismedencei folyamatokat is, a hatékonyság , a beteget ért kellemetlenség és fájdalom tekintetében a térd-könyök helyzetben és az oldalfekvő helyzetben elvégzett vizsgálat azonos értékű. (8)

4.1.5. Vizeletüledék vizsgálat

A vizeletüledék vizsgálattal uroinfekció, hematúria fedezhető fel, mely további kivizsgálást igényel. Bár a vizsgálat alacsony specificitása ismert, a vizsgálat elsők közötti elvégzése mindenképpen ajánlott , már csak alacsony költségigényénél, könnyű reprodukálhatóságánál fogva is.

4.1.6 Prosztata specifikus antigén (PSA)

Vizeletürítési panaszokkal jelentkező 50 évnél idősebb betegeknél a szérum prosztata specifikus antigén (PSA) *rutinszerű* meghatározása szükséges . A vérvételt az ál-pozitív értékek elkerülése céljából az RDV előtt kell elvégezni. Stamey és munkatársai a 80-s évek végén igazolták, hogy a prosztata volumene és a szérum PSA érték korrelálnak egymással (9). Ismert az a megfigyelés is, hogy a PSA érték az életkorral és a prosztata mérettel lineárisan arányos időbeni lefutást mutat, valamint a PSA jó prediktív értéket jelent a prosztata méretének megítélésében is.(10). Az Európai Társaság ajánlása szerint a PSA értéket mindenféleképpen meg kell határozni prosztata karcinoma gyanúja esetén, illetve a terápiás opciók eldöntésekor.

4.1.7. Transzabdominális ultrahang vizsgálat (UH)

A vesék, a hólyag és a prosztata transzabdominális ultrahang vizsgálatával (UH) kőbetegség, felső húgyúti érintettség (üregrendszeri tágulat) zárható ki, a felső üregrendszeri tágulatok kimutatása sokkal szenzitívebb ultrahanggal mint a laboratóriumi érékek (kreatinin) által. (ajánlás erőssége: C) (evidencia szint III.) Megmérhető a prosztata térfogata és meghatározható vizelés után a hólyagban visszamaradó vizelet mennyisége (residuum) is. (ajánlás erőssége:C) (evidencia szint III) Katéterrel történő residuum meghatározás UH vizsgálat birtokában nem elfogadott. A prosztata mirigy intravezikális növekményeinek (IPP- intavesical prostatic protrusion) megítélése, megmérése segít a betegség természetes lefolyásának megítélésében.(ajánlás erőssége: C)(evidencia szint III)

4.1.8. Uroflowmetria

Az uroflowmetriás vizsgálat egyszerű, non invazív lehetőség, mely az abnormális vizeletürítést könnyedén felderíti.(ajánlás erőssége:C) (evidencia szint III) Elvégzése a LUTS- al rendelkező betegek kezdeti vizsgálatakor ajánlott, a sebészi beavatkozást megelőzően kötelező. Minimálisan 150 ml ürített vizeletmennyiség, és legalább két mérés szükséges a pontos értékelhetőségéhez. Figyelembe kell venni, hogy a maximális áramlási értéken kívül az áramlási görbe lefutása is informatív. Normális uroflowmetriás görbe nem zárja ki a kompenzált obstrukciót, és alacsony áramlási érték sem bizonyít egyértelmű obstrukciót.(11) Az uroflowmetria elengedhetetlen vizsgálat a benignus prosztata hiperplázia kórlefolyásának nyomonkövetésére, illetve a terápia hatásosságának lemérésére.

4.1.9. Vesefunkciós értékek (CN, se-kreatinin) vizsgálata

Általánosan elfogadott tény napjainkban, hogy a BPO hydronephrosist és veseelégtelenséget okozhat.(12) Számos tanulmány alapján az azothaemia incidenciáját 15-30%-ra becsüljük a BPH-ban szenvedők között. (13) Az idősebb korosztályokban az azothaemiának oka lehet a cukorbetegség és magas vérnyomás okozta vesekárosodás is, ennek fényében érdemel figyelmet az a vizsgálati eredmény , mely szerint a műtétre kerülő betegek posztoperatív kockázati szövődményrátája 25%-ra tehető

azothaemia esetén, 17%-ra normális vesefunkciók esetén. (14) Nehéz első körben különbséget tenni a BPH-s betegek azothaemiája között, így ezen költség hatékony vizsgálat elvégzése minden beteg esetében különösen ajánlott (15)

4.2. Választható vizsgálatok

4.2.1. Urodinamikai vizsgálatok

A nyomás-áramlás vizsgálatok a nemzetközi guideline-ok szerint is az opcionális, választható vizsgálatok közé tartoznak.(16,17) Elvégzésük javasolt 50 évnél fiatalabb és 80 évnél idősebb betegek, neurológiai kórképek (Parkinsonizmus, stroke), 300 ml-nél nagyobb maradék vizelet értékek esetében. A korábban sikertelen műtéten átesettek esetén is szolgálhat hasznos információkkal . A nyomás-áramlás vizsgálat segítségével maghatározható az obstrukció foka, illetve kiszűrhetők azok a betegek, akiknél az alacsony vizeletáramlás hátterében detrusor funkció károsodás áll. A különböző nomogrammok közül a nemzetközi szervezet (ICS) által közzétett nomogramm az elfogadott.

4.2.2. Urethrocystoscopia

Az alsó hugyutak standard endoszkópos vizsgálata az urethrocystoscopia. Elvégzése minden olyan esetben indokolt lehet, amikor a nehezített vizelés és/vagy egyéb tünetek hátterében BPH-n kívüli okokat is feltételezünk. Hematúria, húgycsőszűkület, hólyagkő gyanúja esetében is javasolt, valamint, ha a beteg anamnézisében korábbi prosztataműtét szerepel. Mindezek mellett ajánlott lehet, ha a, ha a kezelés a prosztata alakjától, vagy nagyságától függ. A flexibilis eszközökkel elvégzett vizsgálatok a betegek számára kevésbé megterhelők, az urethrocystoscopia okozta klinikailag szignifikáns hugyuti infekciók aránya, 2,4%-nak adódott (18). A diagnosztikus endoszkópia minden általa nyújtott előny ellenére egy invazív vizsgálat, igy alkalmazását csak opcionálisan javasoljuk az alábbi okok miatt:

– a beavatkozás kimenetele nem megjósolható (gyulladásos kórképek!)

– az előnyök nem mindig ellensúlyozzák a betegnek okozott kellemetlenségeket-

4.2.3. Kiválasztásos urográfia (IVU)

A manapság rendelkezésre álló ultrahang és egyéb képalkotó vizsgálatok birtokában az IVU indikációja alaposan beszűkült. Az EAU ajánlása szerint IVU-t LUTS –al rendelkező betegek kivizsgálása és nyomonkövetése céljából haematuria és/vagy az anamnesisben szereplő urotheliális tumor megléte esetén ajánlott opcionálisan indikálni. Ismert az iv. kontrasztanyagok okozta szövődmények aránya (19), a vizsgálat okozta sugárterhelés sem elhanyagolható és a vizsgálat ára is lényegesen meghaladja az ultrahangét.

4.2.4. Transzrektális UH

Tanulmányok egész sora bizonyította a TRUS kiemelkedő szerepét a prosztata méretének pontos meghatározásában (20,21) E tekintetben a TRUS nagyobb pontossággal bír mint a cystoscopia, az IVU, a transzabdominális UH vagy a rektális digitális vizsgálat.(22) Kiemelkedő szerepe lehet az extrém testmérettel rendelkező betegek esetében is, ahol a transzabdominális vizsgálat különösen nehezített. A prosztata méretének meghatározása ajánlott nyílt prosztatektómia és TUIP előtt, valamint finaszterid vagy dutaszterid terápia megkezdése előtt. Transzrektális ultrahang indokolt emelkedett PSA esetén a biopszia vezetése céljából. (ajánlás erőssége: C) (evidencia szint III)

5. A BPH nem sebészi terápiája

5.1. Gondos követés (Watchfull waiting, WW)

A BPH-ban alkalmazott terápiát alapvetően a beteg panaszai határozzák meg. Enyhe panaszok, vagy csupán megnyugtatás céljából, szűrővizsgálat jelleggel érkező páciens esetében a gondos követés az orvosi tevékenység választható módszere.(ajánlás erőssége:C) (evidencia szint III) A BPH kezelésének célja: az alsó húgyúti tünetek csökkentése, az életminőség javítása és a BPE v. BPO okozta szövődmények kialakulásának megelőzése.

Az életmód módosításával kapcsolatos hasznos tanácsok, beleértve a folyadékfogyasztás csökkentését, a koffein, alkohol kerülését, vagy fogyasztásuk mérséklését, sok esetben eredménnyel járhatnak. Hólyagtréning, írásos betegtájékoztatás, az esetleges karcinofóbia oldása fokozhatja az életmódi modifikáció hatékonyságát. Helyes indikáció esetén a WW hatékony módszer, adatok bizonyítják, hogy a betegek 85%-a WW első évében progresszió mentes, és 5 év távlatában is megőrizte stabilitását a betegek 65%-a.(23, 24).

Anamnézis felvétel, vizeletvizsgálat, PSA meghatározás, IPSS-pontrendszer, rektális digitális vizsgálat, maradékvizelet meghatározás, esetleges áramlás mérés módszereivel a beteg biztonságosan követhető. Fokozott panaszok esetén soronkívüli, egyébként évenkénti kontrollvizsgálat tanácsolt.

5.2. Fitoterapeutikumok

A kezdeti, mérsékelt fokú klinikai panaszok mellett, a természetes gyógymódok iránti igény rátalált egy kockázatmentes terápiás lehetőségre, nevezetesen a BPH-nak növényi kivonatokkal történő gyógyítási gyakorlatára. A fűrészpálma gyümölcsének kivonata (Sabal serrulata, Serona repens) antiflogisztikus és antikongesztív szöveti hatásával, valamint az 5α reduktáz aktivitás csökkentésével fejti ki hatását. A csalángyökér (Urtica radix) kivonat a fehérjéhez kötött tesztoszteron csökkentésével, a tökmag kivonat (Cucurbita semen) a dihidro-tesztoszteron receptor kötődés gátlásával csökkenti a beteg panaszait. A rozspollen (Secale cereale) antiflogisztikus és antikongesztív, a liliom növény (Hypoxidace) pedig a prosztaglandin szintézis gátlás útján kialakuló antiflogisztikus aktivitásán keresztül fejti ki terápiás hatását. A növényi kivonatok hatékonyságának bizonyítása nem minden szer esetében egyértelmű, a pontos hatásmechanizmusok nem tisztázottak, emiatt további randomizált, placebo kontrollált vizsgálatok elvégzésére lenne szükség.(25) Bár számos biztató rövid távú vizsgálati eredmény és metaanalízis áll rendelkezésre, csak kevés felel meg még a WHO kritériumainak (12 hónapos, placebo-kontrollált, kettős vak).

5.3. Gyógyszeres kezelés

Az <u>*alfa blokkoló*</u> gyógyszerkészítmények (prazosin, doxazosin, alfuzosin, terazosin, tamzulosin) a prosztataállomány simaizomzatában és a hólyagnyakon elhelyezkedő α-1 adrenoreceptorok közvetlen blokkolása útján fejtik ki hatásukat. A terápiás gyógyszerhatás eredményeként gyorsan csökkennek a tünetek, és javulnak az uroflowmetriás paraméterek. (ajánlás erőssége: A)(evidencia szint I/a) Djavan és Marberger meta-analízise szerint a tüneti pontszámok 30-40%-os, az uroflowmetriás paraméterek 16-25%-os javulása várható.(26). A terápiás hatás néhány héten belül, esetleg már néhány nap múlva jelentkezik. A kezelés esetleges mellékhatásai (fáradékonyság, szédülés, fejfájás, orrdugulás, orthostaticus collapsus, retrográd ejakuláció) a dózis gondos beállításával elkerülhetők, csökkenthetők. (26) A lehetséges mellékhatásokon ismertetésén túl a betegeket a kezelés elhúzódó voltáról is informálni kell. Ha a kezelést követő 8 héten túl sem következik be észlelhető javulás, a kezelés felfüggesztése, terápiamódosítás szükséges. Az alfa-1 receptor blokkolókat a közepesen súlyos és a súlyos alsó húgyúti tünetektől szenvedő betegek *elsőként választandó* gyógyszeres kezelésének ajánlják. (ajánlás erőssége: A)(evidencia szint I/a) A készítmények között hatékonyság szempontjából lényeges különbség nincs, a mellékhatás profilok eltérőek lehetnek. A készítmények nem hatnak a prosztata térfogatára és a PSA-ra. Akut vizelet retenció esetén az alfa 1 receptor blokkoló kezelés bevezetése mellett az állandó katéter eltávolítása megkísérelhető.(27,28) (ajánlás erőssége: A)(evidencia szint I/a)

Az <u>*5-alfa reduktáz inhibitorok*</u> (finaszterid, dutaszterid) az 5-alfa reduktáz enzim működésének gátlásával megakadályozzák a tesztoszteron – dihidrotesztoszteron átalakulást, így csökken a seDHT szintje. A prosztata növekedésében közvetlenül aktív szerepet játszó dihidrotesztoszteron tartós deplédiója által a BPH visszafejlődik, a prosztata térfogata csökken, a vizeletáramlás szabadabbá válik. Bizonyos esetekben a teljes vizeletelzáródás is megszüntethető a gyógyszer tartós alkalmazásával.

A *finaszterid t*erápiás hatásának kifejlődéséhez legkevesebb három – hat hónap időtartamra van szükség.(ajánlás erőssége: A) (evidencia szint I/a) (29) Több mint 6 randomizált tanulmány metaanalíziséből tudjuk, hogy a finaszterid a 40 ml-nél nagyobb térfogatú prosztatamirigyek esetében a leghatékonyabb. (ajánlás erőssége A)(evidencia szint I/a)(30) Összességében a mirigyvolumen 20-30%-os csökkenése, az IPSS pontszámok 15%-os javulása várható. A kezelés hosszú ideig biztonságosan folytatható, több mint 10 éves nyomon követési adatok is rendelkezésre állnak. (31) A PLESS tanulmány szerint a kezelés mellékhatásaként 6,4%-ban libidó csökkenés és 8 %-ban erektilis diszfunkciós zavarok, 3,7 %-ban ejakuláció minőségének, mennyiségének csökkenése, kevesebb mint 1%-ban mellfeszülés, mellfájdalom léphet fel .(32) Ismert tény, hogy a finaszterid kezelés csökkenti a PSA szintet, napi 5 mg finaszterid 12 hónapos szedése az elsőként mért PSA érték 50%-os csökkenését is eredményezheti. Joggal adódott a félelem, hogy ezen hatásánál fogva elmaszkolhatja, elfedheti a prosztata karcinóma kialakulását .Több tanulmány is igazolta, hogy gondos nyomonkövetés és a PSA érték duplikálódása esetén elvégzett alapos vizsgálatok esetén nem csökken a prosztatarák felfedezésének esélye, (ajánlás erőssége: A)(evidencia szint I/a) (33,34) a finaszterid kezelés a hisztopatológiai feldolgozást sem nehezítette.(35). A finaszterid kezelést *első vonalbeli* kezelésként a 40 ml-nél nagyobb térfogatú mirigyes esetében javasolják. (ajánlás erőssége: A)(evidencia szint I/a)

A *dutaszterid* a finaszteriddel ellentétben az 5-alfa reduktáz enzim mindként izoenzimjének szupressziójára képes, ezáltal a seDHT szint 90%-s csökkentését okozza.(36) Ez a mérték meghaladja a finaszterid hasonló képességét (70%) (37). A dutaszterid a prosztata volumen átlag 26%-os csökkentésére képes, csökkenti a panaszokat, javítja vizelési paramétereket és csökkenti az akut vizeletelakadás és a sebészi beavatkozás esélyét (ajánlás erőssége: A)(evidencia szint I/a). A tanulmányok alapján a dutaszterid jól tolerálható készítmény, az észlelt hatékonyság, mellékhatások és tolerálhatóság tekintetében a finaszteriddel megegyező képet mutat, e tekintetben további randomizált összehasonlító tanulmányok elvégzése szükséges.(38, 39)
A *kombinációs terápia* az 5-alfa reduktáz inhibitorok és az alfa blokkolók egyidejű alkalmazását jelenti. Az e tárgyban elvégzett első tanulmányok idején még nem volt ismert az 5-alfa reduktáz inhibitorok prosztata méretétől függő hatása, a betegbeválasztás hibáiból adódóan a várt előny nem igazolódott. Az új ismeretek birtokában vezetett tanulmányok (40, 41, 42) már a készítmények számos kombinációjakor észleltek terápiás előnyöket, e tárgyban is további randomizált tanulmányok elvégzése szükséges.

III. Kezelés

6. A BPH sebészi terápiája
A BPH műtéti kezelése hagyományosan az obstrukció fő okának tartott szövetszaporulat eltávolítására irányul. A sebészi kezelés sikere a kivizsgálás eredményeit figyelembe vevő helyes műtéti indikáción alapul. A műtéti beavatkozások döntő többsége a gyógyszeres kezelésre refrakter LUTS-al rendelkező betegek köréből kerül ki. *A konvencionális sebészeti beavatkozások* körébe a prosztata transzuretrális rezekcióját (TURP), a transzuretrális inciziót (TUIP) és a nyílt adenomektómiát soroljuk, valamint ide tartoznak a transzuretrális vaporizációs eljárások és a TURP technika elektrosebészeti modifikációi is. (rotorezekció, bipoláris technika)

6.1. A műtéti kezelés javallata
Műtéti kezelés akkor javasolt, ha a totális vizelet retenció visszatérő jellegű, a felső húgyúti tágulat veseparenchyma károsodáshoz, azotémiához illetve urémiához vezet, antibiotikumra nem reagáló vizeletfertőzés, makroszkópos vérvizelés, hólyagkő jelentkezik, vagy ha a betegnek olyan nagyfokú panaszai vannak, melyekkel nem hajlandó élni.
Relatív indikációt képez a szubtotális retenció, a hólyag divertikulum, a neurogén hőlyaggal társult BPH.. A sebészi kezelés abszolút ellenjavallata a súlyos szív- és tüdőbetegség, a magas rizikójú kísérőbetegségek, melyek érzéstelenítési kockázatot jelentenek, valamint a beteg korlátozott életkilátása. Relatív ellenjavallat lehet a vérzészavar, időskori demencia, zsugorhólyag, neurogén hólyag, mozgáskorlátozottság ágyhoz kötöttséggel, valamint az együttműködés hiánya a sebészi beavatkozás során.

Abszolút műtéti indikációk BPS esetén
Krónikus vagy visszatérő retenció
Obstruktív nefropátia, felső húgyúti pangás
Ismétlődő,5-alfa reduktáz inhibitorokra rezisztens makroszkópos hematúria
Ismétlődő, vagy nem szanálható húgyúti infekció
Hólyagkő
Relatív műtéti indikációk
Szubvezikális obstrukcióra visszavezethető súlyos LUTS
(ismétlődő) teljes vizeletelakadás (AUR)
Nagyobb volumenű residuum (>150 ml)
Hólyag divertikulum
Neurogén hólyaggal társuló BPH

6.2. TURP /transzuretrális prosztata reszekció/
A BPH műtéti kezelésében napjainkban is a hagyományos, monopoláris TURP a meghatározó. Nagy számban végzett, alacsony mortalitású, de nem elhanyagolható morbiditású, standard urológiai beavatkozás. A műtéti beavatkozások 95%-t teszi ki, az európai urológusok leggyakoribb választása a 30-80 g közötti prosztata mérettartományban.

Indikációja az általános sebészi indikációval megegyező, de 80-l00 g felett nem ajánlott végezni. Az intra és posztoperativ szövődmények az operált mirigy nagyságával és a műtét hosszával korrelálnak.(ajánlás erőssége: A)(evidencia szint I/a) Igen jól képzett urológusok e határ felett is szövődménymentes műtétet hajtanak végre. TURP során az átlagos transzfúziós igény 2.0-4.8%, a TUR-syndroma aránya 01,-1% (43) További hátránya, hogy elvégzéséhez anesztézia szükséges és aránylag hosszú a betanulási idő (bár ezen a videó-TURP sokat javíthat).
A „coagulating intermittent cutting" technika, a rotorezekció, és a bipoláris technika szélesítették az utóbbi évtizedekben a hagyományos TURP palettáját (44, 45, 46), e tárgyban a széles skálájú, randomizált, kontrollált tanulmányok megjelenésére, és a hosszú távú eredményekre még várnunk kell.

6.3. TUIP / transzuretrális prosztata incízió/

Transzuretrális prosztata bemetszés végezhető amikor a prosztata mérete < 30 ml, nincs számottevő középlebenye, vagy a beteg számára az antegrád ejakuláció képességének megőrzése kiemelt fontosságú.. A módszer előnye a rövidebb műtéti idő, a retrográd ejakuláció kisebb aránya, a kisebb vérveszteség és a rövidebb kórházi tartózkodás. A TURP-al való összehasonlítás több randomizált tanulmányban megtörtént (47,48), az eredmények a „gold standard" beavatkozással összemérhetők. (ajánlás erőssége: A)(evidencia szint I/a).

6.4. Nyílt műtétes adenomektómia

A nyílt adenomektómia valójában a periuretrális mirigyállomány eltávolítását jelenti. Hazánkban sokan megjósolták reneszánszát, mégis egyre ritkábban alkalmazott módszer, csak nagyméretű, 80-100 ml-t meghaladó méretű prosztatáknál jön szóba alkalmazása. További indikációját jelentheti a nagyméretű, endoszkóposan nehezen zúzható hólyagkő, valamint a sebészeti korrekciót igénylő méretű hólyag divertikulum jelenléte. Határozott előnye, hogy a reoperációk száma kisebb, a vizelési tünetek ritkán térnek vissza. A perineális módszer kiszorult, mert a műtét szinte l00 %-os impotenciával jár. Aneszteziológiai kockázata magas, így kevesebb beteg alkalmas rá.

6.5. TUVP / transzuretrális prosztata elektrovaporizáció /

A transzuretrális elektrovaporizáció nem terjedt el széles körben sem hazánkban, sem Európában. Indikációja a TURP-al megegyező, eredményei a TURP-hoz közelállók. (49, 50) A rövid távú eredményekből azonban az is kitűnik, hogy a TURP- hoz képest az 1 év múlva elvégzett szükséges reoperációk aránya magasabb (12 % versus 6,6 %) (49) Általános megítélés szerint a TURP-t a klinikai gyakorlatban nem múlja felül, és hiányoznak a hosszú távú nyomonkövetés eredményei is. Hátránya továbbá, hogy nem biztosít szövettani vizsgálatra alkalmas mintát, tehát előtte indokolt biopsziát venni a prosztatából.

6.6. Lézer sebészet / koaguláció, vaporizáció, reszekció, enukleáció/

A lézerfény használata a BPH sebészetében 1986-ban kezdődött, elterjedése a 90-s évekre tehető. A lézer kezelések lényege az, hogy a közölt magas energia a prosztata szövetben koagulációs nekrózist idéz elő, de alkalmazható vágásra is. Technikailag koagulációra, vaporizációra és vágásra is alkalmas a lézer fény, az alkalmazott energia szintjének szabályzásától függően. Napjainkban a készülékek rendkívül széles skálája áll rendelkezésre a fejlett világ országaiban. A BPH kezelésére 4 (Nd: YLG-, Holmium: YAG-, KTP: JAG- és dióda-) lézer energiaforrás típust próbáltak ki.

A *„ side fire" szállal elvégzett lézer prosztatektómia* (vizuálisan kontrollált lézer vaporizáció) széles körben ismert és dokumentált az urológiai irodalomban. A TURP-al történt összehasonlítása több multicentrikus, randomizált tanulmányban megtörtént, szerzők a beavatkozást a betegek számára sokkal biztonságosabbnak ítélték,(ajánlás erőssége:A)(evidencia szint I/A) elsősorban a TURP – hoz képest elérhető kitűnő hemosztázis és a keringésre kifejtett minimális hatás miatt. (51, 52) További előny, hogy szinte soha nincs szükség a katéter öblítésére. Hátrányként a korai posztoperatív szakban észlelt vizelési képtelenség és erős nehezített vizelés jelentkezik, emiatt a betegek katéter viselési ideje megnyúlhat.(53). A hosszabb távú megfigyelési adatok még szórványosak, Costello 3 éves utánkövetést követően súlyosabb, műtéttel összefüggő szövődményt 11,8%-ban észlelt a TURP-on átesettek 35,1%-val szemben (54). Egy másik, Olaszországból származó adat szerint 5 év utánkövetés alapján a betegek 43,8%-a szorult TURP-ra az ismételten kialakuló obstrukció miatt.(55) Ezen adatok szerint az indikációban óvatosság ajánlott azon betegek számára, akik a TUIP-ra vagy a TURP-ra is alkalmasak, mert úgy tűnik az utóbbi eljárások jobb hosszú távú eredménnyel és legalább akkora effektivitással kecsegtetnek. További nyomonkövetési adatok szükségesek.

A vizuálisan kontrollált lézer vaporizációs eljárások előbb említett néhány hátrányuk és a berendezések magas ára ellenére is látványosan terjednek világszerte, így a közeljövőben hazánkban is számítunk a beavatkozások számának és a klinikai tapasztalatoknak megsokszorozódására. A módszer további előnye, hogy könnyen megtanulható, egyszerűen kivitelezhezhető.

Az *intersticiális lézer koaguláció (ILC)* Hofstetter munkássága alapján 1991 óta ismert.(56). A lézer kezelés ezen módozatának a célja, hogy a lézer energia felhasználásával a BPH-t úgy roncsolják, hogy eközben a húgycső épsége megmaradjon. Technikai megvalósításához a fényt vezető kvarcszál végén ún. lézer diffúzor szükséges, mely a fényenergiát továbbító koherens sugarakat a tér minden irányába szétszórja.. A jelenleg használatos készülékek Nd:YAG (1064 nm), vagy dióda (850 nm) lézerrel üzemelnek. Az alkalmazott teljesítmény aránylag kicsi a „side-fire" technikához képest (10-20 W). A lézió térfogata 5-10 ml. A prosztata minden 10 ml-ére egy-egy punkciót szokásos végezni. A módszer előnyei közé az alacsony vérveszteséget, a keringésre kifejtett csekély hatást, az inkontinencia és szexuális funkciózavar alacsony voltát, az alacsony hólyagnyaki és húgycső szükületi rátát említik.(57). Hátránya a hosszabb posztoperatív katéter viselés idő az erősebb műtét utáni irritatív tünetegyüttes (5-15%) és a szövettani eredmény hiánya. Csak egy hosszabb távú megfigyelési adat ismeretes, mely szerint az újrakezelési ráta 3 év távlatában 9,6 %-nak adódott.(58).
Az ILC elsősorban az ejakulációs képességüket különösen megőrizni kívánó, kisméretű miriggyel rendelkező betegek számára nyúlt előnyöket, a nagyméretű miriggyel rendelkező, rossz általános állapotú betegek un ."debulking" típusú műtétjeiben is bizonyított. Ezen szelektált beteganyag számára a TURP valódi alternatívája lehet , de további randomizált tanulmányok és hosszú távú megfigyelési adatok szükségesek.

A *holmium lézer reszekció (HoLRP)* relatíve új technika, a prosztata sebészetben 1995 óta ismert (59). A 2140 nm hullámhosszú Holmium lézer vaporizációra és precíz vágásra is alkalmas. Fiziológiás konyhasó közegben, állandó öblítéses rezektoszkóp segítségével vezethető az „end firing" kvarcszál, a módszer lényegéhez tartozik az eltávolított szövetrészek rezektoszkópon keresztüli eltávolítása. Az elsőként publikált adatokból a rövidebb katéter viselési idő és a műtét utáni nehezített vizelés alacsony incidenciája emelendő ki. (60) Sajnálatosan a leghosszabb leközölt megfigyelési idő 12 hónapos, nagyobb szövődményeket a szerzők csak ritkán említenek, a retrográd ejakulációs ráta 75-80%-os. A retencióval rendelkező, antikoagulált betegek nagy biztonsággal kezelhetők ezzel a módszerrel.(61)

A holmium lézer enukleáció (HoLEP)
A Gilling által 1989-ben közölt eljárás napjaink egyik legtöbbet tanulmányozott lézersebészeti eljárásai közé tartozik.(62) A módszer a nyilt proszatektómiához hasonlatosan leválasztja egyben a megnagyobbodott szövetrészt a prosztata tokjáról, jelen esetben egy rezektoszkópon kereszül vezetett lézerszál segítségével, majd az operáló orvos a hólyagba passzálja a rezekátumot, ahol szövetmorcellátor segítségével kell az felaprítani és eltávolítani.
Az adatok alapján a módszer, mind a TURP mind a nyílt hagyományos prosztatektómia alternatívája lehet. Előnyei közé sorolják a kisebb vérzést, a rövidebb kórházi tartózkodást és katéterviselési időt. A 70 g-nál nagyobb tömegű mirigyek eltávolítása során költséghatékonyabbnak ítélték a nyílt műtétnél. (63) Legnagyobb hátránya a berendezés magas árán kívül a hossszú betanulási idő és a hosszútávú megfigyelési adatok hiánya (64). Hazánkban a módszer széleskörű elterjedése emiatt nem várható.

6.7. Alternatív sebészi terápia
Az „alternatív" elnevezés eredete, hogy az alábbiakban ismertetésre kerülő eljárásokat azzal a céllal fejlesztették ki, hogy a BPS műtéti kezelésében „gold standard"-nak számító TURP alternatívái legyenek. Egy részüket szokás „minimál invazív" jelzővel illetni.
A jelenleg ismert eljárások hatékonysága általában alulmarad a TURP-hoz képest, de jól megválasztott betegcsoporton, bizonyos feltételek fennállása esetén alkalmasak lehetnek annak kiváltására. Néhány eljárást csekély invazivitása, alacsony szövődményrátája alapján logikusabb lenne a gyógyszeres kezelés, vagy a krónikus katéter viselés alternatívájának tekinteni a terápiás palettán.
Az alternatív eljárások eredményei a vizelés objektív paramétereinek (Qmax, residuum) értékelésekor alulmúlják a TURP hatékonyságát. Ugyanakkor a placebóhoz képest szignifikáns javulás mutatható ki, és a tünetek kezelésében jelentős sikerek könyvelhetők el. Az alternatív eljárások betölthetik azt az űrt, ami a gyógyszeres kezelés és az abszolút műtéti indikáció között fennáll. Azok az eljárások, melyek anesztéziát nem igényelnek, minimális megterheléssel és szövődmény rátával bírnak, reális alternatívái lehetnek a gyógyszeres kezelésnek, annak ellenére, hogy hatékonyságuk a TURP-al szemben alulmarad.

6.7.1. Termoterápia, termoabláció

A hő szöveti hatásain alapul: koaguláció, szövetzsugorodás, deszikkáció, karbonizáció, vaporizáció. Másodlagos szöveti reakciók is fellápnek: koagulációs nekrózis, apoptosis, alfa blokád. A hőkezelés során 45°C alatt (hipertermia) tartós szövetkárosodás nincs. Ezzel összhangban áll, hogy ezen hőmérséklet alatt végzett termoterápia után objektív javulás nem mutatható ki. 50 °C felett (termoterápia) egyértelmű a tartós irreverzibilis szövetkárosodás. 80-90 °C felett üregek képződnek a szövetben (termoabláció). A víz forráspontja felett a szövetek deszikkálódnak, szenesednek (karbonizáció), a hővezető képesség lecsökken. 200 °C felett égés (vaporizáció) lép fel.

Termoterápia – definíciók

Hipertermia:	<45 °C
Termoterápia:	45-60 °C
Termoabláció:	60-100 °C
Karbonizácio:	100-200 °C
Vaporizáció:	>200 °C

6.7.2.Transzuretrális mikrohullámú termoterápia (TUMT)

A mikrohullámú kezelés széles körben elfogadott alternatív kezelési eljárás, napjainkban az ipar számos készüléket bocsájt a kezelők rendelkezésére (Prostatron,®, Prostcare®, Prostalund®, Thermaspec®, Targis®) Az irodalmi adatok döntő többsége a Prostatron ® készülékhez kötődik. Az alkalmazott energia szintjétől függően alacsony energiájú (*low energy)* és magas energiájú *(high energy*) protokollok ismertek a gyakorlatban.

Az alacsony energiájú kezelések hatékonyságát számos tanulmány igazolta. (65, 66) A kezelés a Qmax mintegy 35%-os javítására képes, az eredmények a kezeléstől számított 6 hét mulva jelentkeznek, és a javulás időtartama elérheti az 5 évet. (67, 68). A TURP-al való öszevetés során a tüneti pontszámok 78%-os csökkenése volt detektálható, szemben a TURP 92%-ával. (69)

A magas energiájú kezelések során az eredmények hasonlóképpen bíztatóak, (70) de a kezelések során a hugycső hűtésére van szükség, a betegek kezelések alatti kellemetlenségeit gyakran iv. fájdalomcsillapítás során kell csillapítani. A hosszú távú eredmények a nagy energiájú kezelések előnyét mutatják. (71)

A kezelések okozta morbiditás rendkívül alacsony, anesztéziára nincs szükség. A retencióval rendelkező betegek, a rossz általános állapotú, idős korosztályból kikerülő betegek számára jelent reális alternatívát..

.

6.7.3.TUNA (Transurethral needle ablation)

Anesztéziamentesen (iv. szedáció és lokális lidocain gél), ambulánsan végezhető. Rádiófrekvencián (465 kHz) működik, a kezelő tűk pozícionálására flexibilis cisztoszkóp vagy transzrektális UH használható. A célterület egyes részein 100 °C feletti hőmérséklet mérhető (termoabláció). A kezelés után gyakran jelentkezik diszuria, mely 1-4 nap alatt megszűnik.

A TUNA effektív kezelés, de hosszú távú eredményei kétségesek.(72) A tüneti kezelésben a gyógyszeres terápiánál hatékonyabb, de kevésbé effektív, mint a TURP.

A 75 g-nál kisebb tömegű, középlebennyel nem rendelkező mirigyek jelentik a kezelés anatómiai feltételeit, magas költségei miatt hazánkban elterjedése kétséges.

6.7.4.HIFU (Transrectal high-intensity focused ultrasound)

A HIFU technológia az egyetlen, mely non invazív módon szövet ablációra képes.A fókuszpontban 80-200 °C hőmérséklet érhető el, mely a célszervben azonnali üregképződéshez vezet a közvetítő közeg károsodása nélkül. A szérum PSA 5-6 szorosára emelkedik 24 órával a kezelés után és 4-6 hét alatt normalizálódik.(73) Gyakran lép fel hemospermia, mely 4-6 hét alatt rendeződik. Az eljárás általános anesztéziát vagy minimálisan intravénás szedációt igényel.A HIFU kezeléssel kapcsolatban mint a hosszú távú eredmények, mint a randomizált, kontrollált tanulmányok hiánya jellemző, Elterjedése hazánkban a közeljövőben mind a kezelés magas ára mind a nyomonkövetési adatok hiánya miatt nem várható.

7. A BPH nyomonkövetése

7.1. A nyomonkövetés szükségessége

Mivel a betegség természeténél fogva kezelés vagy műtét esetén is progrediálhat, illetve recidiválhat, továbbá a kezelés nem zárja ki prosztatarák későbbi megjelenését, a betegek nyomon követése és gondozása szükséges.

A nyomon követés időpontját és időtartamát, valamint az elvégzendő vizsgálatokat az alkalmazott terápia módja határozza meg. Az első évben cél a terápia hatékonyságának lemérése, a második évtől kezdve pedig a progresszió/recidíva, illetve a prosztatarák esetleges kialakulásának felfedezése.

7.2. Az ellenőrző vizsgálatok gyakorisága (1. táblázat)

Terápia módja	Kontrollvizsgálat				
	1. évben			2. évtől	
	6 hét	3 hó	6 hó	6 hó	1 év
Wait and see (megfigyelés)	-	-	X	X	
5-α reduktáz gátló	-	X	X	X	
A-blokkoló	X	-	X	X	
Alternatív kezelések	X	X	X	X	
Műtét (adenomektómia, TURP)	X	X	X		X

1. táblázat: Az ellenőrző vizsgálatok gyakorisága

a) Wait and see: a beteget 6 havonta ellenőrizzük. Progresszió esetén terápia módosítás vagy műtéti megoldás válhat szükségessé.

b) 5-α reduktáz gátló: a terápia hatása 3 hónapos kezelés után mérhető le, beteget 6 havonta ellenőrizzük. Progresszió esetén terápia módosítás vagy műtéti megoldás válhat szükségessé.

c) α-blokkoló: a hatás 6-8 hetes kezelés után mérhető le. A beteget 6 havonta ellenőrizzük. Progresszió esetén terápia módosítás vagy műtéti megoldás válhat szükségessé.

d) Alternatív kezelések (ILC, TUIP, TULIP, HIFU, Termoterápia stb.): a kezelés után 6 héttel, 3 hónappal, majd 6 havonta ellenőrizzük a beteget. Progresszió esetén kezelés ismétlése vagy terápia módosítás válhat szükségessé.

e) Műtét: Az első kontroll 6 héten belül javasolt, a szövettan értékelése és a korai posztoperatív szövődmények észlelése céljából. A tartós eredményességet 3 és 6 hónap múlva ellenőrizzük. Mivel a műtéti megoldás adja a legjobb hosszú távú eredményt, a 2. évtől az évente végzett kontroll elegendő.

7.3. Elvégzendő vizsgálatok (2. táblázat)

Terápia módja	Kötelezően elvégzendő vizsgálatok						
	1. évben						2. évtől
	IPSS	flow	UH rezidum	Viz. ül.	Viz. teny.	szövettan	PSA
Wait and see (megfigyelés)	X	X	X	X	-	-	X
5-α reduktáz gátló	X	X	X	X	-	-	X
α-blokkoló	X	X	X	X	-	-	X
Alternatív kezelések	X	X	X	X	X	X	X
Műtét (adenomekt., TURP)	X	X	X	X	X	X	X

2. táblázat: Elvégzendő vizsgálatok

7.3.1. Kötelezően elvégzendő vizsgálatok

a) IPSS pontszám és életminőség index (bár erősen szubjektív, mind az európai, mind az amerikai guideline ajánlja.)

b) Vizeletsugár mérés és rezidum meghatározás: objektív paraméterek

c) Szövettani lelet: amennyiben műtét történt, az első kontrollnál értékeljük

d) Vizelet üledék vizsgálat: minden alkalommal kötelező

e) Vizelet tenyésztés: az első évben, amíg negatívvá nem válik

f) PSA meghatározás: a 2. évtől évente prosztatarák szűrése céljából

7.3.2. Választható vizsgálatok

a) Vizelet tenyésztés: az 1. év után csak uroinfekció gyanúja, pozitív vizelet üledék esetén szükséges

b) RDV: recidív vizelési panaszok esetén

c) Prosztata UH: recidív vizelési panaszok esetén

d) Vese UH: anamnézisben szereplő krónikus. vizelet retenció, emelkedett vesefunkciós értékek, vagy újonnan jelentkező vesetáji panaszok, obstrukció gyanúja esetén

e) Labor (vesefunkció, vérkép): anamnézisben szereplő krónikus. vizelet retenció, emelkedett vesefunkciós értékek, vagy újonnan jelentkező vesetáji panaszok, obstrukció gyanúja esetén

f) Urodinamikai vizsgálat: prolongált vagy recidív vizelési panaszok esetén

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess Ha, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. J Urol 1993;150 (1):85-9.

2. Donovan JL, Kay HE, Peters TJ, Abrama P, Coast J, Matos-Ferreira A, Rentzhog L, Bosch JL, Nordling J, Gajewski JB, Barbalias G Schick E, Silva MM, Nissenkorn I, de la Rosette JJ. Using the IcSQoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the IcS-'BPH' study. International continence Society – Benign Prostatic Hyperplasia. Br J urol 1997;80 (5):712-21.

3. Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. Prostate-related symptoms in canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. Br J urol 1994; 74 (5): 542-50.

4. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet 1991; 338 (8765): 469-71.

5. Wolfs GG, Knottnerus JA, Janknegt RA. Prevalence and detection of micturition problems among 2,734 elderly men. J urol 1994; 152(5 Pt 1):1467-70.

6. Sagnier PP, McFarlane G, Teillac P, Botto H, Richard F, Boyle P. Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. J urol 1995;153 (3 Pt 1):669-73.

7. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, Marberger M. Optimal predictors of prostate cancer in repeat prostate biopsy: a prospective study in 1,051 men. J urol 2000, 163 (4): 1144-8.

8. Frank J, Thomas K, Oliver S, Andrews S, Choong S, Taylor R, Emberton M. Couch or crouch? Examining the prostate, a randomized study comparing the knee-elbow and the left-lateral position. BJu Int 2001;87 (4):331-3.

9. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317

10. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1999; 53 (3): 581-9.

11. Madersbacher S, Klingler HC, Schatzl G, Stulnig T, Schmidbauer CP, Marberger M. Age-related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. J urol 1996; 156 (5): 1662-7.

12. Sacks SH, Aparicio SA, Bevan A, Oliver DO, Will EJ, Davison AM. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. Br Med J 1989;298 (6667):156-9.

13. Mukamel E, Nissenkorn I, Boner G, Servadio C. Occult progressive renal damage in the elderly male due to benign prostatic hypertrophy. J am geriatr Soc 1979;27 (9):403-6.

14. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and post operative complications. a comparative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Koyanagi T, Artibani W, Correa R et al. In: Denis L,

Griffiths K, Khoury S et al., eds. Proceedings of the Fourth International Consultation on BPH, Paris, July 1997. Plymouth: Health Publications, 1998, pp.179-265.
15. AUA practice guideline committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia (2003). chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003;170(2 Pt 1):530-47.
16. Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, Mcconnell J eds. Proceedings of the Fifth International consultation on BPH, Paris, July 2000. Plymouth: Health Publications, 2001, p. 524.
17. Berge V, Eri LM, Tveter kJ. Complications of invasive, urodynamic examinations and prostate biopsies in patients with benign prostatic hyperplasia. Scand J urol nephrol Suppl 1995;172:95-8.
18. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolarity iodinated contrast media. Radiology 1993;188(1):171-8.
19. Aarnink RG, de la Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Reproducibility of prostate volume measurements from transrectal ultrasonography by an automated and a manual technique. Br J urol 1996;78(2):219-23.
20. Aarnink RG, Beerlage HP, de la Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Transrectal ultrasound of the prostate: innovations and future applications. J.Urol 1998;159(5):1568-79.
21. Roehrborn CG. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. Urology 1998;51 (Suppl 4a):19-22.
22. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of Transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans affairs cooperative Study group on Transurethral resection of the Prostate. New Engl J Med 1995; 332 (2):75-9.
23. Netto NR Jr, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. Urol 1999;53 (2):314-6.
24. Dreikorn K. The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. World J Urol 2002; 19 (6): 426-35.
25. Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999; 36 (1): 1-13.
26. Mcneil SA, Daruwala PD, Mitchel ID, Shearer MG, Hargreave TB. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective placebo-controlled. BJu Int 1999 ; 84 (6):622-7.
27. Chan PSF, Wong WS, Chan LW, Cheng CW. Can terazosin (alpha blocker) relieve acute urinary retention and obviate the need for an indwelling urethral catheter ?. Br J urol 1996; 77: Suppl.1:27
28. Ekman P. Maximum efficacy of finasteride is obtained within 6 months and maintained over 6 years.Follow-up of the Scandinavian Open-extension Study. The Scandinavian Finasteride Study Group. Eur Urol 1998;33(3):312-7.
29. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts the outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. Urology 1996;48(3):398-405
30. Lam JS, Romas NA, Lowe FC. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up Urology 2003;61(2):354-8.
31. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, Herlihy R, Fitch W, Labasky R, Auerbach S, Parra R, Rajfer J, Culbertson J, Lee M, Bach Ma, Waldstreicher J; PLESS Study Group Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasterides and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2003;61(3):579-84
32. Oesterling JE, Roy J, Agha A, Shown T, Krarup T, Johansen T, Lagerkvist M, Gormley G, Bach M, Waldstreicher J. Biologic variability of prostate specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride. The Finasteride PSA Study Group. Urology 1997;50(1):13-8.
33. Andriole GL, Guess HA, Epstein JL, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, Hudson P, Jackson CL, Romas NA, Patterson L, Cook TJ, Waldstreicher J. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology 1998; 52 (2):195-201
34. Yang XJ, Lecksell K, Short K, Gottesman J, Peterson L, Bannow J, Schellhammer PF, Fitch WPHodge GB, Parra R, Rrouse S, Waldstreicher J, Epstein JI. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy?. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology 1999;53 (4):696-700
35. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha – reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. World J Urol 2002,19(6):413-25.

36. Clarke R, Hermann D, Gabriel H, Wilson T, Morril B, Hobbs S. Effective suppression of dihydrotestosterone (dHT) by gl 198745, a novel, dual 5-alpha reductase inhibitor. J Urol 1999;161:1037.
37. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001, ARIA3002 and ARIA3003 study investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor or 5-alphareductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002;60 (3):434-41
38. Andriole G, Kirby R; Safety and tolerability of the dual 5 alpha-reductase Inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003;44(1):82-8.
39. Mc Connell JD. The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: results from the MTOPS trial. J Urol 2002;167:265, abstr 1042.
40. Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, Harkaway RC. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;58(2):203-9
41. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alphareductase inhibitor dutasteride. Eur Urol 2003;44(4):461-6
42. Rassweiler J et al. (2006) Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)—incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 50: 969-979
43. Hartung R, Leyh H, Liapi C, Fastenmeier K, Barba M. Coagulating intermittent cutting. Improved highfrequency surgery in transurethral prostatectomy. Eur Urol 2001;39(6):676-81.
44. Michel MS, Knoll T, Trojan L, Kohrmann KU, Alken P. Rotoresect for bloodless transurethral resection of the prostate: a 4-year follow-up. BJU Int 2003;91(1):65-8.
45. Eaton AC, Francis RN. The provision of transurethral prostatectomy on a day-case basis using bipolar plasma kinetic technology. BJU Int 2002;89(6):534-7.
46. Dorflinger T et al. Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands. *Scand J Urol Nephrol* (1992) 26: 333-338
47. Riehmann M et al. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 4 (1995) 5: 768-775
48. Hon NH et alA prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and longterm follow-up. *J Urol*. (2006) 176: 205-209
49. Dunsmuir WD et al. Gyrus bipolar electrovaporization vs transurethral resection of the prostate: a randomized prospective single-blind trial with 1 year follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2003) 6: 182-186
50. Cowles RS 3rd, Kabalin JN, Childs S, Lepor H, Dixon C, Stein B, Zabbo A. A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 1995; 46 2):155-60
51. Anson K, Nawrocki J, Buckley J, Fowler C, Kirby R, Lawrence W, Paterson P, Watson G. A multicenter, randomized, prospective study of endoscopic laser ablation versus transurethral resection of the prostate. Urology 1995;46(3):305-10.
52. Kabalin JN, Bite G. Laser prostatectomy performed with right angle firing neodymium: Yag laser fiber at 40 watt power settings. J Urol 1997;158(5):1923.
53. Costello AJ, Crowe HR, Asopa R. Long-term results of randomized laser prostatectomy vs. TURP: modification of laser prostatectomy technique with biodegradable stent insertion. J urol 1996;155:316a.
54. Perachino M, Puppo P. [Prostatectomia laser con metodica side-fire: risultati a distanza di 5 anni.] Acta Urol Ital 1998;12(Suppl 1):44. [article in Italian]
55. Hofstetter A. Interstitielle Thermokoagulation (ITK) von Prostatatumoren Lasermedizin 1991;7:179-80. (article in german)
56. Muschter Rr, Sroka R, Perlmutter AP, et al. High power interstitial laser coagulation of benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1996;10 (Suppl 1):S197.
57. Muschter R, Hofstetter A. [Laser thermocoagulation of adenoma of the prostate using an interstitial approach]. Ann Urol (Paris) 1997;31(1):27-37. [article in French]
58. Le Duc A, Gilling PJ. Holmium laser resection of the prostate. Eur Urol 1999;35(2):155-60.

59. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm A, Cresswell M, Fraundorfer MR, Kabalin JN. Holmium laser resection of the prostate versus neodymium: neodymium: yttrium-aluminum-garnet visual laser ablation of the prostate (VLaP): a randomized prospective comparison of two techniques for laser prostatectomy. Urology 1998; 51(4): 573-7
60. Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD, Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium: Yag laser resection of the prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. J Endourol 1997;11(4):291-3.
61. Gilling PJ et al. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience. *J Endourol*(1989) 12: 457-459
62. Salonia A et al. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology*(2006) 68: 302-306
63. Naspro R, Bachmann A, Gilling P, Kuntz R, Madersbacher S, Montorsi F, Reich, Stief C, Vavassori I, A Review of the Recent Evidence (2006-2008) for 532 nm photoselective laser varopisation and Holmium laser enucleation of the prostate Eur Urol (2009) 55, 1345-1357
64. Ogden CW, Reddy P, Johnson H, Ramsay JW, Carter SS. Sham versus transurethral microwave thermotherapy in patients with symptoms of benign prostatic bladder outflow obstruction. Lancet 1993;341(8836):14-7.
65. De la Rosette JJ, de Wildt MJ, Alivizatos G, Froeling FM, Debruyne FM. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) in benign prostatic hyperplasia: placebo versus TUMT. Urology 1994;44(1): 58-63
66. De Wildt MJ, d'Ancona FC, Hubregtse M, Carter SS, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Three year follow-up of patients treated with lower energy thermotherapy. J Urol 1996; 156 (6):1959-63.
67. Keijzers GB, Francisca EA, d'Ancona Fc, Kiemeney La, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Long-term results of lower energy transurethral microwave thermotherapy. J urol 1998; 159 (6):1966-72.
68. Dahlstrand C, Waldén M, Deirsson G, Pettersson S. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up. Br J Urol 1995;76(5):614-8.
69. De la Rosette JJ, de Wildt MJ, Hofner K, Carter SS, Debruyne FM, Tubaro A. High energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of the European Benign Prostatic Hyperplasia Study group. J Urol 1996;156(1):97-101.
70. De Wildt MJ, Debruyne FM, De la Rosette JJ. High-energy transurethral microwave thermotherapy: athermoablative treatment for benign prostatic obstruction. Urology 1996; 48 (3):416-23.
71. Chapple CR, Issa MM, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1999;35(2):119-28.
72. Bihrle R, Foster RS, Sanghvi NT, Donohue JP, Hood JP. High intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia: early United States clinical experience. J Urol 1994; 151 (5):1271-5.

Rövidítések

AUR	(Acut Urinary Retentio)	Akut vizeletelakadás
BOO	(Bladder Outlet Obstruction)	Húgyhólyag-kimeneti elzáródás
BPE	(Benign Prostatic Enlargement)	Jóindulatú prosztata megnagyobbodás
BPH	(Benign Prostatic Hyperplasia)	Benignus prosztata hiperplázia
BPO	(Benign Prostatic Obstruction)	Jóindulatú, prosztata által okozott elzáródás, azaz – BPE által okozott BOO
BPS	(Benign Prostatic Syndrome)	Jóindulatú prosztata – tünetegyüttes, megfelel a korábbi BPH megjelölésnek
DRE	(Digital Rectal Examination)	Rektális digitális vizsgálat
HE-TUMT	(High Energy TUMT)	Magas energiájú transzuretrális mikrohullámú termoterápia
HIFU	(High Intensity Focused Ultrasound)	Magas intenzitású centrált ultrahang
HoLRP	(Holmium Laser resection of the Prostate)	A prosztata lézerrel történő reszekciója
ILC	(Interstitial Laser Coagulation (Dornier, Indigo))	Prosztata lézer koaguláció (intersticiális)
IPSS	(International Prostate Symptom Score)	Tünetekre és életminőségre vonatkozó kérdőíves pontrendszer
LUTS	(Lower Urinary Tract Symptoms)	Alsó húgyúti traktus tünetegyüttes

pBPH	(Patohisztológiai BPH)	Szövettanilag kimutatott jóindulatú prosztata megnagyobbodás
PVR	(Post Voidal Retention)	Vizelés utáni retenció
TULIP	(Transurethral Ultrasound Guided Laser Induced Prostatectomy)	Húgycsövön keresztüli prosztata lézer incízió
TUMT	(Transurethral Microwave Therapy) (Prostatherm, Prostalund, Targis)	Húgycsövön keresztüli mikrohullámú terápia
TUNA	(Transurethral Needle Ablation)	Húgycsövön keresztüli prosztata tű abláció
TURF	(Transurethral Radiofrequency Therapy) (Thermex, Turapy)	Húgycsövön keresztüli rádiófrekvenciás terápia
TUVP	(Transurethral Electrovaporisation) (TEVAP) Prostatae	Húgycsövön keresztüli prosztata elektrovaporizáció
VLAP	(Visual Laser Ablation of Prostate)	Húgycsövön keresztüli optikus lézer prosztata abláció
WIT	(Water Induced Thermotherapy)	Vízzel indukált termoterápia
PSAD	(Prostate Specific Antigen Density)	PSA denzitás

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A nem komplikált húgyúti fertőzésekről
(1. módosított változat)

Készült a Magyar Urológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Infektológiai Szakmai Kollégium felkérésére az Európai Urológus Társaság Irányelve alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1. A tevékenység alkalmazási/érvényességi területe
Az irányelvben foglalt ajánlásokat valamennyi törvényesen működő hazai, állami és magán egészségügyi szolgáltatónál alkalmazni kell.

1.2 Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a címben foglalt nem komplikált húgyúti fertőzések, előfordulásáról, diagnosztikájáról, kivizsgálásáról, kezeléséről szóló tudományos ismeretek összefoglalása és evidencián alapuló ajánlása.

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
Bevezethetőségét, alkalmazhatóságát a címben foglalt kórkép (nem komplikált húgyúti fertőzések) ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél, az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat – mindenkori hatályos – rendelkezéseiben foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek történő megfelelés határozza meg. Befolyásolják még a bevezethetőséget a beutalási elvek, az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerei. A helyi eljárásrendek tartalmát – jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készültsége alapján, a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembevételével kell kialakítani.

1.4. Az irányelv célja
A nem komplikált húgyúti infekciók részletes diagnosztikai és kezelési stratégiájának összefoglalása. Az evidenciákon alapuló kezelés elsajátítása. Az egészségügyi ellátás színvonalának növelése. A betegellátás költségeinek csökkentése.

1.5. Célcsoportok
Minden olyan egészségügyi intézmény, ahol a kórkép kezelésével foglalkoznak, így elsősorban az alapellátásban szereplő háziorvosok, és a szakellátást végző nőgyógyászok és urológusok, illetve minden fekvőbeteg intézmény.

1.6. Az irányelv megalapozása, kiadásának indoklása
A nem komplikált húgyúti infekció gyakori kórkép. A komplikált húgyúti fertőzéstől való megkülönböztetése igen fontos, mivel a kezelés előtti és az ezt követő vizsgálatok, valamint az antibiotikus kezelés típusa és ideje is különbözik. A fertőzés kórokozóinak rezisztenciája növekszik. Utóbbi két szempont miatt a helyesen megválasztott antibiotikus kezelés jelentős terhet vesz le az egészségügyi finanszírozás válláról.

2. Definíció, terminológia
Az akut, nem komplikált húgyúti fertőzés felnőtteknél az akut cystitist és az akut pyelonephritist jelenti, egyébként egészséges személyeknél (általában nők, rizikó- faktor nélkül, azaz a vesékben és a húgyúti rendszerben nincs strukturális és/vagy funkcionális eltérés és/vagy nincs ismert olyan kísérő betegség, mely hajlamosít fertőzésre vagy terápiás kudarcra). Gyakoriságára jellemző, hogy a 20-40 év közötti nők 25-35%-a már találkozott a kórkép tüneteivel (1.).

2.1. Meghatározás

A komplikált és nem komplikált húgyúti fertőzés megkülönböztetése igen fontos, mivel a kezelés előtti és az ezt követő vizsgálatok valamint az antibiotikus kezelés típusa és ideje is különbözik. A komplikált húgyúti fertőzés egy olyan kórkép melynél a fertőzést elősegítő és/vagy a kezelés sikerét gátló tényezők találhatók. Egy adott húgyúti gyulladás tüneteivel jelentkező betegnél sokszor nem lehet egyértelműen meghatározni, hogy komplikált vagy nem komplikált esetről van-e szó. Több tényezőről igazolódott, hogy komplikált húgyúti fertőzésre utal (1. táblázat).

1. táblázat

Férfiak
Idősek
Kórházi fertőzés
Terhesség
Állandó katéter
Friss urológiai beavatkozás
A húgyúti rendszer anatómiai vagy funkcionális rendellenessége
Antibiotikus kezelés
Több mint hét napos tünetek
Diabétesz
Immunszupresszió

Általában nagy biztonsággal állíthatjuk, hogy menopauza előtti, nem terhes nőnél a hirtelen dysuria, gyakori és sürgető vizelési ingerek, amennyiben nem történt urológiai beavatkozás, vagy antibiotikus kezelés és nincs ismert húgyúti rendellenesség, nem komplikált alsó húgyúti fertőzésnek (cystitis) vagy felső húgyúti fertőzésnek (pyelonephritis) felelnek meg (2.). A visszatérő húgyúti fertőzések gyakoriak fiatal, szexuálisan aktív, egyébként egészséges nőknél anatómiailag és funkcionálisan ép húgyúti rendszer mellett is.
Terhesek húgyúti fertőzéseinek komplikált vagy nem komplikált csoportba sorolása vitatott.

2.2. Kórokozók

A nem komplikált felső és alsó húgyúti fertőzések kórokozói hasonlók. Az európai adatok szerint az *E. coli* felelős a fertőzések 70-95%-áért és egyes területeken *S. saprophyticus* is jelentős százalékban (5-10%) izolálható. Ez utóbbi jóval kisebb arányban okoz pyelonephritist, mint cystitist. Alkalomszerűen egyéb bélbaktériumok, mint a *P. mirabilis, Klebsiella* fajok és *Enterococcusok* is kimutathatók. A tünetes betegek 10-15%-ánál nem igazolható kórokozó hagyományos módszerekkel (2.,3.).

II. Diagnózis – III. Kezelés – IV. Rehabilitáció – V. Gondozás

A. Akut nem komplikált cystitis menopauza előtti, nem terhes nőknél

Az akut cystitis az egyik leggyakoribb megbetegedés ebben a csoportban.

1. Előfordulási gyakoriság, rizikótényezők, morbiditás

A kórkép gyakorisága 0,7 illetve 0,5 beteg/év (4). Csoportos és esetkontroll vizsgálatok szerint fiatal nőkben egyértelmű rizikót jelent a közelmúltbeli szexuális aktus, spermicid hatású diafragma használata, megelőző aszimptomatikus bakteruria, rekurrens UTI az anamnézisben, fiatalon lezajló első UTI és az anya UTI anamnézise (4., 5., 6.). A fiatal nők ilyen típusú húgyúti fertőzése átlagosan 6,1 napig tüneteket, 2,4 nap csökkent aktivitást, 1,2 nap munkahelyi vagy iskolai hiányzást és 0,4 nap ágyhozkötöttséget okoz (7.).

2. Diagnózis

A nem terhes, menopauza előtti nő akut dysuriás tünete általában a következő három fertőzés valamelyikét jelenti:
– akut cystitis

– akut urethritis (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* vagy *Herpes simplex* vírus okozza)
– vaginitis (*Candida* fajok vagy *Trichomonas vaginalis* okozza)
Azonosításuk a tünetek és a fizikális vizsgálat alapján nagy biztonsággal elvégezhető (3).
Az akut cystitises nők sürgető vizelési ingereket, szuprapubikus fájdalmat panaszolnak, szuprapubikus érzékenység észlelhető, vagy a tüneteik hasonlítanak egy már korábban igazolt cystitishez. Bár az akut cystitises nők 40%-ánál jelentkezik makroszkópos haematuria, ez nem jelent komplikált fertőzést. Urethritis, melyet a *N. gonorrhoeae* vagy a *C. trachomatis* okoz, olyan fiatal nőknél gyakoribb, akik az elmúlt hetekben szexuális partnert cseréltek, vagy a partnerük is panaszos, vagy valamelyikük anamnézisében szerepelt szexuális úton terjedő betegség (STD). A tünetek fokozatosan alakulnak ki akár hetek alatt és sokszor együttes hüvelyi tünetek, mint folyás vagy kellemetlen szag is megfigyelhető. Hüvelyi folyás, kellemetlen szag, viszketés és dyspareunia esetén vaginitis valószínűsíthető. Ilyenkor a húgycsőnyílás fájdalmas vizeléskor és nem kísérik gyakori-sürgető vizelési ingerek.
A vizelet vizsgálata akár stix-szel is elégséges (pyuria, haematuria és nitrit kimutatására). Az akut húgyúti infekciók esetén szinte mindig észlelhető pyuria, és ez gyakori urethritisben is. Ennek hiánya nagy valószínűséggel egyéb betegségre utal. A húgyúti fertőzés biztos diagnózisát a szignifikáns bakteruria jelenti, bár ennek mértéke ellentmondásos. Szignifikáns bakteruriáról általában akkor beszélünk, ha a spontán ürített középsugaras vizeletből 10^5 vagy e feletti cfu/ml uropatogén tenyészik ki. Ez a klasszikus meghatározás akut pyelonephritis és aszimptomatikus bakteruria kapcsán negyven évvel ezelőtti vizsgálati eredményeken alapul (8.). Több, ezt követő vizsgálat ezt a küszöb értéket magasnak találta, mivel az akut cystitises betegek körülbelül harmadánál-felénél 10^5 cfu/ml alatti értéket találtak (9.) (evidenciaszint: 2). Így jelenleg a leginkább elfogadott csíraszám akut nem komplikált cystitisnél 10^3 cfu/ml vagy e feletti érték (10., 11.).
Vizelettenyésztés a nők akut nem komplikált cystitisénél általában nem szükséges, mert a kórokozók és antibiotikum érzékenységük megjósolható. A spontán ürített, középsugaras vagy katéteres (olyan betegeknél, akiknél a középsugaras mintaleadás nem kivitelezhető) vizelet tenyésztése akkor javasolt, ha a beteg tünetei nem jellegzetesek a húgyúti fertőzésre. Érdemes a kérőlapra ráírni, hogy a laboratórium az alacsonyabb csíraszámot is jelezze.
A kismedence vizsgálata ajánlott, ha a tünetek urethritis vagy vaginitis gyanúját vetik fel, vagy a diagnózisban bizonytalanok vagyunk. A kismedencei vizsgálat során keressük a vaginitis, a húgycsőváladékozás, és herpeszes fekélyek jeleit. A cervix vagy a húgycsőváladék tenyésztése *N. gonorrhoeae* és *C. trachomatis* irányában ajánlott (hasonlóan érzékeny és specifikus vizsgálat a reggel ürített első vizeletből végzett kimutatás pl. PCR teszt segítségével).

3. Kezelés
Nem terheseknél az akut, nem komplikált cystitis még recidiváló esetekben sem befolyásolja a vesefunkciót és az életkilátást. A nem kezelt cystitisből ritkán alakul ki felső húgyúti infekció. Így nem terhesek alsó húgyúti fertőzésének jelentősége csak a betegség tüneteire korlátozódik, melyek azonban jelentősen befolyásolhatják a mindennapi élet minőségét. A legtöbb (50-70%) alsó húgyúti infekció kezelés nélkül, spontán meggyógyul, bár a tünetek hónapokig fennállhatnak. A terápiás stratégiát a nem komplikált húgyúti infekciók kórokozóinak előfordulási aránya és ezek érzékenysége szabja meg. Menopauza előtt az akut nem komplikált cystitis rövid idejű antibiotikus kezelése eredményes (1., 12.) (evidenciaszint: 2a).
a) Kezelés időtartama:
Egyébként egészséges, felnőtt, nem terhes nő akut nem komplikált cystitisének egy dózisú kezelése (néhány kivételtől eltekintve) szignifikánsan rosszabb abakteruria felszámolása tekintetében, mint a hosszabb idejű kezelés. A TMP-SMX, TMP, norfloxacin, ciprofloxacin, és levofloxacin 3 napig adva ugyanolyan hatásos, mint hosszabb ideig használva. A hosszabb kezelés általában növelte a mellékhatások számát (evidenciaszint: 1b).
Habár kontrollált vizsgálatok nem támasztják alá, a *S. saprophyticus* által okozott cystitis úgy tűnik, jobban reagál az elhúzódóbb, 7 napos kezelésre (1.) (evidenciaszint: 3), (ajánlási szint: B).
b) Trimethoprim, Trimethoprim-sulfamethozazol
A TMP-SMX-t hatékonyságát elemezte a legtöbb tanulmány (30 vizsgálat). Standard kezelésnek a három napos TMP-SMX kezelés tekinthető (evidenciaszint: 1a), (ajánlási szint: A). A TMP vagy a TMP-SMX javasolt első választásnak az empirikus kezelésnél, ha a területen az uropatogének TMP rezisztenciája 10-20% alatt van. Bár a korábban említett, 2004 és 2006 között végzett magyarországi vizsgálat betegszáma viszonylag csekély (214 fő), ennek adatai szerint 21%-ot meghaladja az E. coli rezisztenciája, ezért kimondhatjuk, hogy jelenleg ezen gyógyszer alkalmazása országunkban empirikusan nem ajánlott.
c) Fluorokinolonok
A 3 napos fluorokinolon kezelés eredménye (ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin és ofloxacin) a TMP-SMX-lal megegyezőnek bizonyult (evidenciaszint: 1b), (ajánlási szint: A). A fluorokinolonok drágábbak a TMP-nál és a TMP-SMX-nál, így nem ajánlottak az

empirikus kezelés első választandó szereiként, kivéve azokat a területeket, hol az uropatogének TMP rezisztenciája 10-20% feletti, így például Magyarországon. A fluorokinolonokkal szembeni rezisztencia kialakulás veszélye ugyan megfontolásra inti az orvosokat, de mindezidáig nincsenek olyan adatok, melyek a nők akut cystitisének rövid időtartamú fluorokinolon kezelésének következményeként fluorokinolon rezisztens flóra szelekcióját eredményezné (13., 14., 15.), (evidenciaszint: 3).

d) β-laktámok

Általánosságban elmondhatjuk, hogy a β-laktámok csoportja kevésbé hatásos, mint a korábban említett készítmények (evidenciaszint: 3), továbbá sem az első, sem a második generációs cefalosporinok nem ajánlottak első vonalban a nem komplikált UTI 3 napos kezelésében (1., 16., 17.) (evidenciaszint Ib), (ajánlási szint: A). Mai általános álláspont szerint a béta-laktám antibiotikumokkal történő kezelés időtartama 5 nap.

e) Fosfomycin

A fosfomycin trometamol egyszeri 3 g-os adagjával 15 összehasonlító vizsgálat történt, melyek metaanalízise 2048 beteget jelentett (39). 1540 betegnél értek el rövidtávon bakteriológiai eradikációt, ezek közül a fosfomycin trometamollal 85,6%-ban, egyéb kezelésekkel (egy dózis és 3-7 napos kúrák) 86,7%-ban. Fontos kiemelni, hogy a fosfomycin trometamollal szemben annak ellenére igen alacsony maradt az *E.coli*-val szembeni rezisztencia, hogy egész Európában 1988 óta széles körben alkalmazzák (18., 19.)(evidenciaszint: 2b).

f) Nitrofurantoin

A nitrofurantoin (4x50-100 mg vagy az elhúzódó felszívódású 2x100 mg) nem tekinthető megfelelő készítménynek az akut nem komplikált cystitis rövid (3 napos) kezelésére. Alkalmazása esetén az 5-7 napos kezelés jön szóba (20.) (evidenciaszint: 2a), (ajánlási szint: B) Annak ellenére, hogy a nitrofurantoint sok éve használjuk, *az E. coli és a S. saprophyticus* rezisztenciája Európában alacsony maradt (3) (evidenciaszint: 2b). *A nitrofurantoin nem hatásos a Proteus mirabilis és a Klebsiella fajokra*, melyek a második-harmadik leggyakoribb izolált Gram negatív uropatogének (4) (evidenciaszint: 2b). Mindezek mellett a nitrofurantoin mellékhatás spektruma sem kedvező, különös tekintettel az akut és a krónikus tüdő szindrómára, mely elsősorban idősekben fordul elő gyakrabban (21., 22.). A 2. táblázat az akut nem komplikált bakteriális cystitis antibiotikus kezelésének lehetőségeit összegzi nem terhes, menopauza előtti nőknél, megadva az evidencia szinteket és ajánlási fokozatokat is.

2. táblázat. Nem komplikált cystitis per os kezelése menopauza előtt, nem terhes nők esetén

Hatóanyag	*Dózis*	Időtartam	Evid.szint.	Ajánlás	Referencia	Megjegyzés
ciprofloxacin	250 mg 2x1	3 napig	1b	A	Iravani 1995, Vogel 2004	a) menopauza után is, nem hospitalizált beteg esetén
cipro XR	500 mg 1x	3 napig	1b	A	Henry 2002	b) Az elnyújtott hatású Cipro XR 500 mg-jának egyszeri adása hatékonyságát és tolerálhatóságát tekintve egyenértékű a konvencionális ciprofloxacin készítmények 2x250 mg-jával (Magyarországon nincs törzskönyvezve)
fosfomycin	3000 mg	egyszeri	1a	A	Lecomte 1997; Minassian 1998	f) 15 komparatív vizsgálat metaanalízise szerint a fosfomycin trometamol egyszeri adása rövid távon hatásosságában egyenértékű az említett 3-7 napos kezelési módokkal, de egyértelműen jobb a hosszú távú követés során kapott eredményeket tekintve
levofloxacin	250 mg 1x	3 napig	1b	A	Richard 1998	i) 3 napig adagolt 1x250 mg levofloxacin egyenértékű 2x200 mg ofloxacinnal, de kevesebb a

						mellékhatása
nitrofurantoin	50-100 mg 4x1; 100 mg SR 2x1	5-7 napig	1b	A	Spencer 1994 Goettsch 2004	k) a különböző hatóanyag kibocsátású formákhoz (nitrofurantoin, TMP, TMP-SMX) egyformán alacsony (77%-83%) eradikációs képesség társult ebben a vizsgálatban
norfloxacin	400 mg 2x1	3 napig	1b	A	Inter-Nordic 1988, Piipo 1990	l) a relapszus 3 napos kezelés esetén egyértelműen magasabb, mint 7 napos kezelés kapcsán
Ofloxacin	200 mg 2x1	3 napig	1b	A	Block 1987 Hooton 1989, 1991	m) egyenértékű TMP-SMX 3 napos adagolásával
pefloxacin	800 mg	egyszeri	1a	A*	Naber 1994	n)) a pefloxacinnak szignifikánsan több a mellékhatása, mint a norfloxacin 5 napig történő adásának, ezért előbbit étkezéssel együtt ajánlott bevenni csökkentendő a gasztrointesztinális mellékhatásokat
TMP-SMX	160/800 mg 2x1	3 napig	1a	A*	Warren 1999	t) 3 napos kezelés növeli a rekurrencia arány, a hosszabb kezelésnek viszont több a mellékhatása; empirikusan csak abban az esetben adandó, ha az *E. coli* rezisztencia prevalenciája trimethoprimmel szemben <(10%-)20%

TMP-trimethoprim; SMX-sulfamethozazol.

g) Kiegészítő kezelés lehetőségei

A húgyúti fájdalomcsillapítók, mint pl. a phenazopiridine 1-2 napig 3x200 mg- os dózisban súlyos dysuria esetén adható. Cystitis tünetei (dysuria, pollakisuria) súlyosságuk ellenére általában a kezelést követő 2-3 napra megszűnnek, vagy jelentősen enyhülnek. A bő folyadék bevitel hasznosságának elméleti háttere a baktériumok gyorsabb kiürülése, de ennek igazi jelentősége nem bizonyított (2).

4. Kezelést követő ellenőrzés

Tünetmentesség esetén rutin vizelettenyésztés nem indokolt, elégséges a stix-el történő ellenőrzés, hiszen aszimptomatikus bakteruria kezelésének előnye csak terhességben, vagy urológiai beavatkozás előtt igazolt. Abban az esetben, ha a kezelés végére a panaszok nem szűnnek meg, vagy két héten belül kiújulnak a vizelettenyésztés elvégzése mindenképpen indokolt. Ilyenkor azt kell feltételeznünk, hogy a kórokozó az illető készítményre nem érzékeny, így egy másik antibiotikum elhúzódóbb, 7 napos adása jön szóba (evidenciaszint: 4) (ajánlási szint: C).

B. Akut, nem komplikált pyelonephritis menopauza előtt, nem terhes nőknél

1. Diagnózis

Akut pyelonephritisre utal a derékfájdalom, hányinger-hányás, 38 C feletti láz és a costovertebrális szöglet érzékenysége. Bevezető cystitises tünetek lehetnek, de ezek nélkül is előfordulhat pyelonephritis. Az akut nem komplikált pyelonephritis általában enyhe, vagy középsúlyos betegség képét mutatja. Az életet veszélyeztető súlyos állapot, több szervi elégtelenség, szepszis szindróma sokkal vagy anélkül mindenképpen komplikáló faktorok jelenlétére utal.

Vizeletvizsgálat a pyuria és haematuria irányába szükséges. Cystitisszel szemben a pyelonephritisek 80-95%-ban 10^5 cfu/ml feletti uropatogén igazolható (23), határértéknek a 10^4 cfu/ml ajánlható. Az obstrukció kizárására a felső húgyúti rendszer ultrahang vizsgálata szükséges (24). További vizsgálatok, mint pl. a spirál CT (25), kiválasztásos urographia, vagy a DMSA scintigraphia csak akkor javasoltak, ha a beteg állapota a terápia kezdetét követően 72 órával sem javul, láza nem oldódik, így komplikáló faktor jelenlétére kell gondolnunk (vesekövesség, vese- és vesekörüli tályog). A kiválasztásos urographia (IVU) rutinszerű elvégzése nem költség hatékony, mivel az esetek 75%-ában nincs eltérés a felső húgyúti rendszerben.

2. Kezelés

Az IDSA több száz cikk analízise során csak 5 prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatot talált (9., 26., 28., 27., 28., 29.). Ezekből, valamint az ezt követően még megjelent 5 tanulmányból az alábbi következtetéseket lehet levonni (30., 31., 32., 33.).

1. A TMP-SMX-t előnyben kell részesíteni az ampicillinnel szemben (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A) (csak TMP-mel nem történt kontrollált vizsgálat)

2. Legtöbb nőnél az akut nem komplikált pyelonephritis két hetes TMP-SMX kezelése elégséges (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A). Néhány vizsgálat egyéb antibiotikumokkal, mint pl. aminoglikozidokkal (egyik vizsgálat sem megfelelő erejű) még rövidebb, 5-7 napos kezelést is elégségesnek tart (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B).

3. Azokon a területeken, ahol az *E. coli* TMP rezisztenciája 10% felett van, ott empirikus kezelésre a fluorokinolonok javasoltak. Igazolt, hogy 7 napos 2x500 mg ciprofloxacin kezelés mind a baktérium eradikáló képesség, mind a mellékhatások terén jobb, mint a két hetes 2x960 mg TMP-SMX terápia (31) (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A). A ciprofloxacin jobb hatékonyságának hátterében leginkább a TMP rezisztens *E. coli* törzsek álltak.

4. Nincsenek megfelelő erejű összehasonlító vizsgálatok aminopenicillin+BLI és a legtöbb második, harmadik generációs cefalosporinok és a fluorokinolonok vagy TMP-SMX között. Összesen egy prospektív, randomizált vizsgálat történt, mely a 10 napos 2x200 mg cefpodoxim proxetil hatékonyságát egyenértékűnek találta 2x500 mg ciprofloxacinnal (34) (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A).

5. Azokon a területeken, ahol az *E. coli* fluorokinolonnal szembeni rezisztenciája magasabb, mint 10%, vagy a fluorokinolonok adása valamilyen ok miatt kontraindikált (pl. terhesség, szoptatás, serdülőkor) aminopenicillin+BLI vagy harmadik generációs orális cefalosporin parenterális, majd bevezetést követő orális alkalmazása javasolt (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B).

Az EAU Guidelines Office UTI Munkacsoportja a bizonyítékok tükrében az enyhe és középsúlyos pyelonephritis kezelésére első választandóként a 7 napos orális fluorokinolon kezelést javasolja. Azokban az esetekben, ahol a fluorokinolonok nem jönnek szóba (lásd fent) harmadik generációs orális cefalosporin a lehetséges alternatív empirikus terápia (ajánlási szint: B). Az akut, nem komplikált pyelonephritis súlyosabb eseteinél kórházi kezelés és kezdetben parenterális fluorokinolon vagy aminopenicillin+BLI vagy harmadik generációs cefalosporin vagy aminoglikozid adása szükséges (ajánlási szint: B). Orális kezelésre csak javulást követően térjünk át (ha a kórokozó érzékeny rá) és folytassuk a kezelést 1-2 hétig (ajánlási szint: B). A 3. táblázat foglalja össze az akut nem komplikált pyelonephritis antibiotikus kezelésének lehetőségeit felnőtt, nem terhes és menopauza előtti nők esetében, megadva a bizonyítékok szintjeit és ajánlási fokozatokat is. (lásd még a 2. mellékletben)

Bár az akut nem komplikált pyelonephritis miatt kórházban kezelt betegek 12%-ánál van csak bakteraemia (35., 74.), mégis elterjedt gyakorlat a haemokultura levétele, ha a beteg olyan állapotú, hogy kórházi kezelés szükségessége merül fel.

3. táblázat. Akut, nem komplikált pyelonephritis per os kezelés lehetőségei felnőtt, nem terhes, menopauza előtti nők esetén.

Hatóagyag	Dózis	Időtartam	Evid. szint	Ajánl. szint	Referencia	Megjegyzés
Ciprofloxacin	500 mg 2x1	7 napig	1b	A	Talan 2000	a) ciprofloxacin szignifikánsan hatásosabb, mint a ceftriaxon/TMP-SMX és a mellékhatása is kevesebb
CiproXR	1000 mg 1x	7-10 napig	1b	A	Talan 2004	b) hatásossága és tolerálhatósága megegyező a 10 napos 2x500 mg konvencionális ciprofloxacin kezeléssel (Magyarországon nincs törzskönyvezve)
Levofloxacin	250 mg 1x	10 napig	1b	A	Richard 1998	e) megegyező 2x500 mg ciprofloxacinnal
TMP-SMX	160/800 mg 2x1	14 napig	1b	A*	Stamm 1987	g) *csak abban az esetben, ha az uropatogén érzékeny trimethoprimre

TMP-trimethoprim; SMX-sulfamethoxazol.

3. Kezelést követő ellenőrzés

Tünetmentesség esetén rutin vizelettenyésztés nem indokolt, hétköznapi gyakorlatban elegendő a vizelet stix-szel történő ellenőrzése. Amennyiben a tünetek 3 nap elteltével nem javulnak, vagy két héten belül visszatérnének, ismételt vizelettenyésztés, antibiotikum érzékenység meghatározás, egyéb vizsgálatok, mint pl. vese UH vagy CT vizsgálat elvégzése javasolt. Urológiai eltérés nélküli esetben arra kell gondolnunk, hogy a kezelésre a kórokozó nem érzékeny. Ilyenkor két hetes ismételt kezelés javasolt más készítménnyel. Amennyiben visszaeséskor a kórokozó ugyanaz, elhúzódó 6 hetes kezelés biztosítja a legjobb gyógyulási arányt.

1. ábra: A pyelonephritis kezelése

Tünetei
(láz, deréktáji fájdalom, pyuria, leukocytosis)

NincsHányinger, hányás, vagy szepszis szindróma

Van

Ált. vizeletvizsgálat és tenyésztés

Ultrahang vizsgálat
Kezelés járóbetegként
Per os kezelés: 7-14 napig

• Fluorokinolon
• Aminopenicillin + BLI
• Cefalosporin (3. generációs)
• TMP-SMX, abban az esetben, ha a patogén igazoltan érzékeny

Ált. vizeletvizsgálat és tenyésztés, haemokultura
Ultrahang vizsgálat
Kezelés fekvőbetegként
Kezdetben parenterális kezelés: 1-3 napig

• Fluorokinolon
• Aminopenicillin + BLI
• Cefalosporin (3. generációs)
• Aminoglikozid

Teljes kezelés időtartama: 14-21 nap

72 órán belül javulás

Nincs javulás, ill. a betegség előrehalad

• Per os kezelés
• Vizelettenyésztés 10 nappal a terápiát követően

• Urológiai kivizsgálás, ha szükséges

• Járóbeteg hospitalizálása

• Újabb kultúra és az érzékenység vizsgálat

• Urológiai kivizsgálás a komplikáló tényezők irányába

• Tályog lehetősége

BLI = ß-laktamáz inhibitor; TMP = trimethoprim; SMX = sulfamethozazol.

C. Visszatérő (nem komplikált) húgyúti infekciók nőknél

1. Háttér

Abban az esetben beszélhetünk visszatérő húgyúti infekcióról, amennyiben az elmúlt 6 hónapban kettő, vagy az elmúlt évben 3 alkalommal ismétlődött alsó húgyúti gyulladása. A visszatérő húgyúti fertőzés igazolt rizikófaktorai egyrészt genetikusak, másrészt a viselkedéssel kapcsolatosak (36) (evidenciaszint: 2a). Vizsgálati becslések szerint az alsó húgyúti panaszos nők

20-30%-ánál ismétlődő gyulladás alakul ki (37). Csoport és esetkontrollos vizsgálatok összegzése alapján (5., 7.), a visszatérő húgyúti fertőzések igazolt rizikófaktorai menopauza előtti nőknél a következők: közösülések gyakorisága, spermicid használata, saját és anyai anamnézisben szereplő húgyúti infekció. A menopauzát követően a rizikófaktorok szoros összefüggést mutatnak a hólyag prolapszusával, az inkontinenciával és a vizelést követő maradék vizelettel. A visszatérő húgyúti infekciók megelőzésére több módszert is javasolnak. Nem gyógyszeres lehetőség az aktust követő vizelés vagy a tőzegáfonya fogyasztása. Gyógyszeres megoldásként az aktust követő, vagy egyéb meghatározott módon alkalmazott antibiotikum profilaxis jön szóba.

2. Antibiotikus profilaxis

A visszatérő nem komplikált húgyúti infekció megelőzésének egyik lehetséges módja az aktust követő (39) (evidenciaszint: 1b), vagy a lefekvéskor alkalmazott hosszú távú alacsony dózisú antibiotikum (40.,41.,42.) (evidenciaszint: 1b). (4. táblázat).

Általánosságban elmondhatjuk, hogy a mikrobiológiai visszaesés gyakorisága nyolcadára, a placebóhoz képest ötödére csökkent. A húgyúti infekciók évenkénti száma általában 95%-kal csökken az antibiotikus profilaxis során, a profilaxis nélküli állapothoz képest. Kezdetben a profilaxis ideje általában 6 hónap vagy egy év, bár vizsgálatok az igazolták, hogy a TMP-SMX folyamatos profilaxisa még 2 (42) vagy 5 (41) éven keresztül is hatásos. A profilaxis úgy tűnik, hogy nem módosítja a visszatérő alsó húgyúti infekciók természetes lefolyását. Felfüggesztést követően, akár hosszú idejű profilaxis után is a nők kb. 60%-ánál ismételt fertőzés alakul ki 3-4 hónapon belül (43) (evidenciaszint: 3).

4. táblázat. Az antibiotikumok hatásossága (mikrobiológiailag igazolt recidíva) a visszatérő húgyúti infekciók megelőzésében nem terhes nők esetén.

Hatóanyag	Dózis	n/N	Kontroll- hatóanyag	Dózis	n/N	Hatékonyság, (%)	Relatív rizikó (95% CI)	Szerző, év
norfloxacin	200 mg/24h	0/11	Placebo		10/13	2.9	0.06 (0.00;0.85)	Nicolle 1989
norfloxacin	200 mg/24h	4/18	Placebo		13/17	16.0	0.29 (0.12;0.72)	Rugendorff 1987
nitrofurantoin	100 mg/24h	1/13	Placebo		5/6	5.5	0.09 (0.01;0.63)	Stamm 1980
nitrofurantoin	50 mg/24h	3/25	Placebo		15/25	12.5	0.20 (0.07;0.61)	Bailey 1971
cephalexin	125 mg/24h	1/20	Placebo		13/23	5.3	0.09 (0.01;0.62)	Gower 1975
TMP-SMX	40/200/24h	1/13	Placebo		5/7	5.3	0.11 (0.02;0.75)	Stamm 1980
TMP-SMX	40/200 postcoitalis	2/16	Placebo		9/11	9.8	0.15 (0.04;0.58)	Stapleton 1990
Összes		24/195 (12.3%)			116/177 (65.5%)		0.21 (0.13;0.34)	
cefaclor	250 mg/24	8/49	nitrofurantoin	50 mg/24h	8/48	20.0	0.98 (0.40;2.40)	Brumfitt 1995
norfloxacin	400 mg/24	2/26	nitrofurantoin	100 mg/24h	0/26	7.2	5.00 (0.25;99.4)	Nunez 1990
TMP-SMX	40/200/24h	1/13	nitrofurantoin	100 mg/24h	1/13	8.5	1.00 (0.07;14,3)	Stamm 1980
pefloxacin	400 mg/hét	17/185	nefloxacin	400 mg/hét	52/176	22.6	0.31 (0.19;0.52)	Guibert 1995
ciprofloxacin	125 mg postcoitális	2/70	ciprofloxacin	125 mg/24h	2/65	12.2	0.93 (0.13 ;6.40)	Melekos 1997
Összes		47/393 (12.0%)			69/376 (18.4%)			
nitrofurantoin	50 mg/12h	4/43	meth. hippurate	1 g/12h	19/56		0.27 (0.10;0.75)	Brumfitt 1981

A menopauza előtt a visszatérő nem komplikált húgyúti infekció megelőzésére ajánlott antibiotikum profilaxist az 5. táblázat foglalja össze. Trimethoprim, co-trimoxazole vagy a nitrofurantoin továbbra is standardkezelésnek tekinthető. Alternatív megoldásként jön szóba a fosfomycin trometamol (FT) 10 naponkénti 3 g-ja fél évig, melyet egy mostanában lezárult placebo kontrollált vizsgálat igazolt (44) (evidenciaszont: 1b). Terhesség alatt első generációs cefalosporin adása javasolt.

Alternatív lehetőség, amennyiben a visszatérések a szexuális aktussal kapcsolatosak, az aktust követő profilaxis (40., 45., 46.) (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A). Az alkalmazott antibiotikum fajtája és dózisa azonos a folyamatos profilaxisnál alkalmazottakkal. Jól együttműködő értelmes betegnél elfogadott a panaszok kezdetekor alkalmazott egyszeri dózis, de ezt inkább kezelésnek kell vennünk, mint profilaxisnak (47).

5. táblázat. Antibiotikum ajánlás a visszatérő nem komplikált húgyúti infekció megelőzésére (evidenciaszint: 1) (ajánlási szint: A)

Hatóanyag[1]	Dózis
Standard kezelés:	
– •Nitrofurantoin	50 mg/nap
– •Nitrofurantoin macrocrystals	100 mg/ nap
– •Trimethoprim-sulfamethozazol	40/200 mg/ nap
– •Trimethoprim	
– •Fosfomycin trometamol	100 mg/ nap
	3g/10 nap
Rezisztencia vagy a fentiek hatástalansága esetén:	
– Ciprofloxacin	125mg/nap
– Norfloxacin	200-400mg/nap
– Pefloxacin	800mg/hét
Terhesség alatt:	
– Cefalexin	125mg/nap
– Cefaclor	250mg/nap

[1] Lefekvéskor alkalmazva

3. Alternatív profilaktikus kezelések

Alternatív módszerek, mint a vizelet savanyítása (48), a tőzegáfonya dzsúsz fogyasztása (49) és a lactobacillusok hüvelyi alkalmazása (50., 51.) különböző hatásosságot mutattak. A szájon át hatásos immuno-aktív *E. coli* frakcióval végzett 5 kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat metaanalízise a visszatérő fertőzések szignifikáns csökkenését igazolta placebo csoporttal szemben (52) (evidenciaszint: 1a). Az antibiotikus és az immuno-aktív kezelés összehasonlítása még nem történt meg, de az eddig közölt eredményekből úgy tűnik, hogy az antibiotikus profilaxis hatásossága jobb, mint a jelenleg elérhető immunizációs kezeléseké.

A nem komplikált húgyúti fertőzések megelőzésénél a fokozott folyadékbevitel egyes esetekben hatékony lehet, de ez gyakran késlelteti az egyébként hatásos antibiotikus kezelés elkezdését és így a beteg állapota romolhat. A bizonyítékok súlya is alacsony ahhoz, hogy a nők higiénés vagy menstruációs védelmi szokásainak megváltoztatását, vagy az aktust követő forszírozott vizelést javasolni lehessen.

D. Húgyúti fertőzések terhességben

A terhesség alatt gyakoriak a húgyúti fertőzések. Jelenleg is vita folyik, hogy az ilyenkor fellépő húgyúti infekciókat nem komplikáltnak kell-e tekintenünk, mivel a terhességen kívül nincs más komplikáló tényező. A következőkben részletezett három különböző kórkép (aszimptomatikus bakteruria, akut cystitis, akut pyelonephritis) tulajdonságai csak a terhességre vonatkoznak és nem azonosak azokban az esetekben, amikor egyéb komplikáló faktorok vannak jelen.

A húgyúti fertőzésekre hajlamosító tényezők terhesség alatt összefüggenek a vese és a vizelet elvezető rendszerben ilyenkor bekövetkezett anatómiai és funkcionális változásaival. Az uréterek a kismedence felett kitágulnak, a hólyag a megnagyobbodott méh miatt előrébb és feljebb kerül. A vese vérátáramlása, a glomeruláris filtrációs rátája kb. 30-40%-kal nő, a vesék kissé megnagyobbodnak és vérbővebbé válnak. A vizeletáramlás lassulhat és a hólyag kiürülése sem biztos, hogy teljes.

1. Epidemiológia

Az aszimptomatikus bakteruria aránya az amerikai, európai és ausztrál vizsgálatok alapján 4-7% között mozog (53). Előfordulása kapcsolatot mutatat a szexuális aktivitással és növekszik a korral és a terhességgel. Szintén magasabb az előfordulása az

alacsonyabb szociális és gazdasági körülmények között élő embereknél. Mindezek ellenére tünetekkel jelentkező húgyúti infekció a terhesek 1-2%-ánál alakul ki.
A nők legnagyobb részénél a bakteruria már terhességük előtt kialakul. Az első vizsgálatkor a terhesek bakteruriájának gyakorisága megegyezik a nem terhesekével, amennyiben a rizikófaktorok azonosak. Iskolás lányok esetében amennyiben bakteruriásak 37-57%-ban alakul ki húgyúti infekció a terhességük alatt, és további 1%-ban ismétlődik (54) (evidenciaszint: 3).
Egy svéd vizsgálat alapján a bakteruria kialakulásának veszélye a terhesség folyamán fokozatosan nő, és maximumát a 9.-17. héten éri el (55) (evidenciaszint: 3). Az aszimptomatikus bacteriuria terheseknél szignifikánsan növeli az alacsony súlyú újszülöttek (≤ 2500 g) számát, a koraszülés kockázatát (< 37 hét) és az újszülött halálozást.

2. Aszimptomatikus bakteruria

Már Kass (55) és később mások vizsgálatai igazolták, hogy az aszimptomatikus bakteruriás nőknél terhességük során 20-40%-ban fejlődik ki terhességi pyelonephritis. A bakteruria kezelése a kockázatot csökkenti (56) (evidenciaszint: 2a). Mindezek miatt általánosságban megállapítható, hogy a terhesség korai szakaszában az aszimptomatikus bakteruria szűrése és kezelése indokolt (57) (evidenciaszint: 1a) (ajánlási szint: A). A felesleges kezelések elkerülése miatt csak akkor tekintjük aszimptomatikus bakteruriának, ha két egymást követő tenyésztés során ugyanaz a kórokozó igazolódott. Az egyszeri középsugaras vizeletek álpozitív aránya magas, akár 40% is lehet (evidenciaszint: 2b). Mindezekért pozitív vizelettenyésztés esetén, 1-2 hét múlva ismételt vizsgálat szükséges, a higiéniai szabályok betartásával (vizelés előtt a vulva gondos megtisztítása) (evidenciaszint: 3).
A kezelést az antibiotikum érzékenység alapján 5-7 napig végezzük (58) (ajánlási szint B), bár egyesek az akut cystitisnél alkalmazott rövid kezelést is javasolják (58) (evidenciaszint: 2a). A kontroll vizelettenyésztést a kezelést követő 1-4. hét között és legalább még egyszer a szülés előtt javasolt elvégezni (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B).

3. Akut cystitis terhességben

Hasonlóan a nem terhesekhez a leggyakoribb tünetekkel járó húgyúti fertőzés terheseknél az akut cystitis. Általában a 7 napos kezelést ajánlják (59). A rövid kezelés hatékonysága még nem olyan erős bizonyítékokkal megalapozott, mint nem terheseknél, de kisebb vizsgálatok eredményei és egyes szakértői vélemények alapján mérlegelhető (59) (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B). Rövid kezelésre Fosfomycin trometamol (3g egy dózisban) vagy per os második-harmadik generációs cefalosporin (pl. 1x400 mg ceftibuten) lehet a legalkalmasabb (60) (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B). Az elhúzódóbb hagyományos terápiára az amoxicillin, cephalexin vagy pl. a nitrofurantoin is alkalmas (evidenciaszint: 4) (ajánlási szint: C). A kezelést követően a bakteruria megszűnésének igazolására kontroll vizelettenyésztés szükséges. A hosszú távú antibiotikum profilaxisnak csak recidiváló esetekben lehet létjogosultsága ugyanúgy, mint nem terheseknél. Ilyenkor a gyermekágy végéig alacsony dózisú cephalexin (125-250 mg) vagy nitrofurantoin (50 mg) a leggyakrabban választható gyógyszer. Mindezeken kívül az aktust követő profilaxis is alkalmazható (61., 62.) (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B).

4. Akut pyelonephritis terhességben

Az akut pyelonephritis a terhesség későbbi szakaszában, általában a harmadik trimeszterben jelentkezik. Gilstrop és munkatársai az incidenciáját, 24000 terhesség adatainak elemzését követően, 2%-ban határozta meg. Előfordulásuk a gyermekágyban gyakoribb. A betegség elesett állapottal, magas lázzal, leukocytosissal és costovertebrális érzékenységgel jár. Bacteriaemia gyakori, de megfelelő kezelést követően mind morbiditása, mind mortalitása alacsony. A legnagyobb problémát az esetlegesen fennálló urológiai eltérések, a megnövekedett veszély a toxaemiára, a hipertóniára, a koraszülésre és a szülés körüli halálozásra jelentenek.
Kezelésként második-harmadik generációs cefalosporinok, aminopenicillinek + BLI vagy aminoglikozidok javasoltak. Kinolonok, tetracyclinek és TMP az első trimeszterben, sulphonamidok a harmadik trimeszterben kontraindikáltak (63., 64.). Nem csökkenő láz melletti felső üregrendszeri tágulat esetén uréter stent felhelyezése szükséges. Ezt követően antibiotikus profilaxis alkalmazása a szülésig vagy a gyermekágy végéig meggondolandó (ajánlási szint: C).

E. Húgyúti infekciók menopauzát követően

Normálisan a vaginában általában kevés a Gram negatív bélbaktérium. Az alacsony pH-t a laktobacillusok okozzák. Számuk azonban menopauzában és antimikrobiális kezelést követően csökken. Az ösztrogének valószínűleg azáltal nyújtanak védelmet

a visszatérő húgyúti infekciókkal szemben, hogy növelik a laktobacillusok számát és csökkentik a hüvelyi pH-t (65) (evidenciaszint: 2b). A Gram negatív baktériumok menopauzát követően általában nem kolonizálják a hüvelyt, de a nők ezen csoportja mégis hajlamos visszatérő húgyúti fertőzésekre (66) (evidenciaszint: 2b). Menopauzát követően mind a per os (67., 68.), mind a vaginálisan (66) alkalmazott oestriol szignifikánsan csökkentette a visszaeséseket (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A). Akut húgyúti infekciónál az antimikrobiális kezelési politika megegyezik a menopauza előttivel. A menopauzát követően azonban a rövid távú kezelés nem olyan jól alátámasztott. Raz és mtsa-inak (69) (evidenciaszint: 1b) vizsgálatai alapján menopauzát követő nem komplikált húgyúti infekciók esetén (átlagéletkor 65 év), 1x200 mg ofloxacin három napig adva szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a hét napig tartó 4x500 mg cephalexin kezelés rövid és hosszú távú utánkövetés során egyaránt, abban az esetben, ha a baktérium mind a két gyógyszerre érzékeny volt. Egy másik kettős vak vizsgálat során sem észleltek különbséget (70), amelyben 183, 64 évnél idősebb hölgy akut nem komplikált húgyúti infekcióját kezelték részben 3 napig, részben 7 napig tartó 2x250 mg ciprofoxacinnal. Mind a két csoport eredményei hasonlónak bizonyultak (két nappal a kezelést követően a baktérium eradikáció 98% illetve 93%, p=0,16), viszont a rövid kezelés tolerálhatósága jobbnak bizonyult. A vizsgálatban a baktérium eradikációs arány magas, a baktérium ciprofloxacinnal szembeni rezisztenciája alacsony volt. Ezek az eredmények természetesen nem alkalmazhatók az idős, súlyos, esetlegesen több társbetegséggel rendelkezők csoportjára, hol jóval gyakoribbak a rezisztensebb Gram negatív kórokozók által okozott húgyúti infekciók. Visszatérő gyulladások esetén urológiai és nőgyógyászati kivizsgálás javasolt daganat, obstrukció, detrusor rendellenesség vagy genitális fertőzés kizárására (evidenciaszint: 4) (ajánlási szint: C).

F. Akut nem komplikált húgyúti fertőzés fiatal férfiaknál

1. Patogenezis és rizikófaktorok

A férfiak húgyúti fertőzését általában komplikáltnak tartjuk, mivel leggyakrabban újszülötteknél, csecsemőknél vagy időseknél jelentkezik, összefüggésben urológiai eltérésekkel, hólyagnyaki obstrukcióval vagy eszközös beavatkozásokkal. Általánosságban azonban elmondhatjuk, hogy egészséges 15-50 év közötti felnőtt férfiak húgyúti fertőzése igen ritka (6-8 eset/100000 21-50 közötti férfi).

A férfiak és nők között a húgyúti fertőzések prevalenciájában észlelt nagy különbséget több tényező okozza, mint pl. az anatómiai távolság különbség az uropatogének szokásos eredetétől (a végbél és a húgycsőnyílás), a férfi húgycső hossza és szárazabb környezete, és a prosztata váladék antibakteriális hatása. Mindezek ellenére ma már világossá vált, hogy kis számban, 15-50 éves férfiaknál kialakulhat nem komplikált akut húgyúti infekció. A fertőzések pontos oka nem tisztázott, de rizikófaktornak tekinthetjük a fertőzött partnerrel történt, ill. az anális közösülést és a körülmetélés hiányát (71), bár többször nem állnak fenn ezek a körülmények. A férfiaknál több mint 90%-ban a lázzal járó húgyúti fertőzés (láz> 38°C) a pyelonephritis klinikai tüneteivel vagy nélküle, következményesen együtt jár a prosztata infekciójával, mely a PSA átmeneti emelkedését és a prosztata megduzzadását okozza (72).

2. Diagnózis

A férfiak nem komplikált húgyúti infekciójának tünetei a nőkhöz hasonlóak. Szexuálisan aktív férfiaknál ki kell zárni a húgycsőgyulladást a Gram festéses húgycsőkenet és az első pohár (pyuria) segítségével. A kenetben észlelt fehérvérsejtek és Gram negatív pálcák *E. coli* húgycsőgyulladásra utalnak, mely megelőzheti vagy együtt jár a húgyúti fertőzéssel. A dysuria gyakran társul mind húgyúti infekcióhoz, mind a húgycsőgyulladáshoz. Krieger és mtsa-i (73) 40 férfi nem komplikált húgyúti fertőzésénél 93%-ban igazoltak *E. coli*-t.

3. Kezelés

Tekintettel arra, hogy férfiaknál ez a húgyúti fertőzés ritka, nincsenek a kezeléssel kapcsolatos kontrollált vizsgálatok. Mindezek miatt a nők nem komplikált cystitisénél illetve pyelonephritisénél alkalmazott, korábban részletezett készítmények alkalmazása javasolt (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B). Nitrofurantoin adása nem javasolt, mivel nincs megbízható szöveti koncentrációja (evidenciaszint: 4) (ajánlási szint: C). Akut nem komplikált pyelonephritis esetén az orális fluorokinolonok választandók elsőként empirikusan azokon a területeken, ahol az *E. coli* fluorokinolon rezisztenciája alacsony (<10 %) (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B). Ellenkező esetben egyéb, korábban már részletezett alternatív antibiotikumban kell gondolkodnunk (lásd korábbi fejezet). Mivel a férfiak lázzal járó húgyúti infekciója leggyakrabban a prosztata gyulladásával is jár, így a vizelet sterillé tétele mellett a

prosztata infekciójának felszámolása is cél. Mindezek miatt olyan antibiotikumokra van szükségünk, melyeknek a prosztata szöveti szintje magas (elsősorban fluorokinolonok). Lehetséges, hogy a rövid kezelés hatásos a férfiak nem komplikált cystitisében, mégis nincs olyan megfelelő súlyú vizsgálat, mely ezt igazolná. Így egyelőre a 7 napos kezelés javasolt, mivel valószínűleg a nőknél gyakrabban fordulnak elő rejtett komplikáló tényezők (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B). Mindezeken kívül az elhúzódóbb kezelés csökkentheti a perzisztáló prosztata-gyulladások valószínűségét. A gyulladást követően 6 hónapon belül nincs értelme a szérum PSA vizsgálatának, hacsak nem jön szóba prosztatarák gyanúja (73) (evidenciaszint: 2b) (ajánlási szint: B).
A férfiak első, nem komplikált húgyúti fertőzésénél az urológiai kivizsgálás költséghatékonysága még nem meghatározott. Rutin urológiai kivizsgálás serdülőkorban, lázzal járó húgyúti infekció, pyelonephritis, visszatérő fertőzéseknél, vagy komplikáló tényező jelenléte esetén indokolt (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B).

G. Aszimptomatikus bakteruria

Az aszimptomatikus bakteruria előfordulása gyakori (74., 75., 76., 77., 78.). Prevalenciája kimondottan magas a húgyúti funkcionális vagy anatómiai rendellenességek esetén, de egészséges esetekben is előfordul. Az aszimptomatikus bakteruria ritkán okoz problémát. Terheseknél, valamint invazív urológiai beavatkozások előtt kezelésük indokolt a magasabb szövődmények elkerülése érdekében. (58) (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A). Vesetranszplantáció során a recipiens szűrése ajánlott (79), de igazi előnye nem teljesen egyértelmű (58). Ezeken kívül egyéb aszimptomás bakteruriás betegcsoportokban a bakteruria káros következményét nem igazolták, sőt kezelésük előnytelen mind az emelkedő rezisztencia veszély, mind a gyakoribb visszaesések, mind a növekvő mellékhatások vonatkozásában. Összefoglalásként az aszimptomatikus bakteruria szűrése és kezelése csak olyan betegcsoportokban indokolt, ahol ennek hatékonysága megfelelő bizonyítékokkal igazolt (58).

Függelék

3. A cikkben szereplő hatóanyagokat tartalmazó, Magyarországon kereskedelmi forgalomban kapható, húgyúti fertőzésekben adható készítmények 2007 elején. A zárójelben levő számok hatóanyag mennyiséget jelölnek mg-ban,

ciprofloxacin	Ciprum (250,500,750), Cifloxin (250,500,750), Cifran (250,500,750), Ciphin (250,500), Ciplox (250,500), Ciprinol (250,500,750 – 200,400 old), Ciprobay (250,500 – 100,200,400 inf), Ciprofloxacin 1a Pharma (250,500), Ciprofloxacin-ratiopharm (250,500), Cyprolen (250,500), Cipropharm (250,500,750), Cydonin (100,250,500),
fosfomycin	Monural 3g granulatum
levofloxacin	Tavanic (250,500 – 500 iv. old)
nitrofurantoin	Nitrofurantoin (100)
norfloxacin	Norfloxacin-Helcor (400), Nolicin (400), Nolicin-s (400), Norfloxacin-ratiopharm (400), Norfloxacin-K (400)
ofloxacin	Oflogen (200,400), Ofloxacin-B (200,400), Ofloxacin-B-TRIO (200), Tarivid Richter (200), Tarivid (200 – 200 iv. inf), Zanocin (200)
pefloxacin	Abaktal (400 – 400 iv), Peflacin (400 – 400 iv)
trimethoprim (TMP)	-
trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX)	Cotripharm (480), Sumetrolim (480)
cephalexin	Cephalexin Merck (250), Pyassan (250)
cefaclor	Ceclor (500 – 250 gr) Ceclor Forte (375 gr) – Retard (375,500,750), Cecloretta (125), Cefaclor AL (500 – GS 250), Vercef (250,500, MR Ret.-125,250gr)

(old: oldat, inf: infúzió, iv: intravénás, gr: granulatum)

VI. Irodalomjegyzék

1. Kunin CM. Detection, prevention and management of UTIs. 5th edition. Lea & Febiger: Philadelphia, 1997.
2. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11: 551-581.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9378923&query_hl=56
3. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens fromuncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51:69-76.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12493789&query_hl=60
4. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996;335:468-474.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8672152&query_hl=62
5. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 2000;182:1177-1182.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids10979915&query_hl=64
6. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, Samadpour M, Stamm WE. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. N Engl J Med 2000;343:992-997.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11018165&query_hl=70
7. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. Am J Public Health 1985;75:1308-1313.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4051066&query_hl=72
8. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians 1956;69:56-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=13380946&
9. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med 1982;307:463-468.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7099208&query_hl=77
10. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and DrugAdministration. Clin Infect Dis1992;15(Suppl 1): 216-227.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1477233&query_hl=81
11. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE, with modifications by a European Working Party. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI.
Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993;240-310.
12. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. Curr Opin Urol 1999;9:57-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10726073&query_hl=93
13. Schaeffer AJ, Sisney GA. Efficacy of norfloxacin in urinary tract infection biological effects on vaginal and fecal flora. J Urol 1985;133:628-630.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3157008&query_hl=127
14. Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1308-1312.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2802557&query_hl=129
15. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment ofuncomplicated urinary tract infection. Int J Antimicr Agents 2003;22(Suppl 2):65-72.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14527774&query_hl=131
16. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. Infection 1993;21:34-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8449579&query_hl=145
17. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. JAMA 1995;273:41-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7654268&query_hl=147

18. Kahlmeter G, Menday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 Escherichia coli isolates from the Pan-European ECO.SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 2003;52:128-131.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12805266&query_hl=143
19. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? Int J Antimicr. Agents 2003;22 (Suppl 20):79-83.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14527776&query_hl=158
20. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. Br J Clin Pharmacol 2004;58:184-189.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15255801&query_hl=97
21. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. Drugs 2001;61:353-364.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11293646&query_hl=160
22. Cunha BA. Antibiotic side effects. Med Clin North Am 2001;85:149-185.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11190350&query_hl=162
23. Roberts FJ. Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. Am J Clin Pathol 1986;85:616-618.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3706200&query_hl=47
24. Weidner W, Ludwig M, Weimar B, Rau W. Rational diagnostic steps in acute pyelonephritis with special reference to ultrasonography and computed tomography scan. Int J Antimicrob Agents 1999;11:257-259.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10394980&query_hl=49
25. Hamm M, Wawroschek F, Weckermann D, Knopfle E, Hackel T, Hauser H, Krawczak G, Harzmann R. Unenhanced helical computed tomography in the evaluation of acute flank pain. Eur Urol 2001;39:460-465.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11306887&query_hl=51
26. Gleckman R, Bradley P, Roth R, Hibert D, Pelletier C. Therapy of symptomatic pyelonephritis in women. J Urol 1985;133:176-178.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3881598&query_hl=53
27. Jernelius H, Zbornik J, Bauer CA. One or three weeks' treatment of acute pyelonephritis? A doubleblind comparison, using a fixed combination of pivampicillin plus pivmecillinam. Acta Med Scand 1988;223:469-477.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3287839&query_hl=55
28. Ode B, Broms M, Walder M, Cronberg S. Failure of excessive doses of ampicillin to prevent bacterial relapse in the treatment of acute pyelonephritis. Acta Med Scand 1980;207:305-307.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7386225&query_hl=57
29. Stamm WE, McKevitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprimsulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. Ann Intern Med 1987; 106:341-345.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3492950&query_hl=59
30. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. JAMA 2000;283:1583-1590.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10735395&query_hl=61
31. Talan DA, Klimberg IW, Nicolle LE, Song J, Kowalsky SF, Church DA. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. J Urol 2004;171:734-739.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14713799&query_hl=63
32. Naber KG, Bartnicki A, Bischoff W, Hanus M, Milutinovic S, van Belle F, Schonwald S, Weitz P, Ankel-Fuchs D. Gatifloxacin 200 mg or 400 mg once daily is as effective as ciprofloxacin 500 mg twice daily for the treatment of patients with acute pyelonephritis or complicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl 1):41-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15037328&query_hl=65
33. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. Urology 1998;52:51-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9671870&query_hl=67

34. Naber KG, Schoenwald S, Hauke W. [Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice.] Chemotherapie Journal 2001;10:29-34. [German]
35. Finkelstein R, Kassis E, Reinhertz G, Gorenstein S, Herman P. Community-acquired urinary tract infection in adults: a hospital viewpoint. J Hosp Infect 1998;38:193-202.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9561470&query_hl=74
36. Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. Urol Clin North Am 1998;25:685-701.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10026775&query_hl=78
37. Sanford JP. Urinary tract symptoms and infection. Ann Rev Med 1975;26:485-498.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1096777&query_hl=81
38. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopauzal women. Clin Infect Dis. 2000;30:152-156.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10619744&query_hl=98
39. Vosti KL. Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. JAMA 1975;231:934-940.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1173099&query_hl=108
40. Nicolle LE, Ronald AR. Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 1987;1:793-806.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3333659&query_hl=102
41. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. Rev Infect Dis 1982;4:438-443.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6981161&query_hl=104
42. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. J Infect Dis 1988;157:1239-1242.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3259613&query_hl=106
43. Guibert J, Humbert G, Meyrier A, Jardin A, Vallancien G, Piccoli S, Delavault P. [Antibioprevention of recurrent cystitis.] A randomized double-blind comparative trial of 2 dosages of pefloxacin.] Presse Med 1995;24:213-216. [French]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7899366&query_hl=149
44. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol Drug Research 2005;55:420-427.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16080282&query_hl=2&itool=pubmed_docsum
45. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001209.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15266443&query_hl=114
46. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopauzal women. J Urol 1997;157:935-939.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9072603&query_hl=151
47. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. Ann Intern Med 2001;135:9-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11434727&query_hl=164
48. Fünfstück R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. [Reinfection prophylaxis with L-mehionine in patients with recurrent urinary tract infections.] Med Klinik 1997;92:57-64. [German]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9446004&query_hl=7&itool=pubmed_docsum
49. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001321.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15106157&query_hl=100
50. Reid G. Probiotic therapy and functional food for prevention of urinary tract infections: state of the art and science. Curr Infect Dis Rep 2000;2:518-522.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11095902&query_hl=6
51. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. Scand J Prim Health Care 1994;12:239-243.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7863140&query_hl=169
52. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. Int J Antimicrob Agents 2002;19:451-456.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12135831&query_hl=171
53. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. Br J Urol 1997;80(Suppl 1):10-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9240218&query_hl=181
54. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. Arch Intern Med 1960;105:194-198.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14404662&query_hl=184
55. Stenqvist K, Dahlen-Nilsson I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Oden A, Rignell S, Svanborg-Eden C. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. Am J Epidemiol 1989;129:372-379.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2912046&query_hl=186
56. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. J Inf Dis 1994;169:1390-1392.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8195624&query_hl=188
57. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005;40:643-654.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15714408&query_hl=190
58. Bailey RR. Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant women. Infection 1994; 22(Suppl 1):47-48.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8050794&query_hl=196
59. Nicolle LE. Pivmecillinam for the treatment of acute uncomplicated urinary infection. Int J Clin Pract 1999;53:612-617.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10692756&query_hl=200
60. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. Int J Antimicrob Agents 2001; 17:279-282.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11295408&query_hl=202
61. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. Clin Infect Dis 1992;14:810-814.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1576275&query_hl=204
62. Pfau A. Recurrent UTI in pregnancy. Infection 1994;22(Suppl 1):49.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8050795&query_hl=206
63. Kämmerer W, Mutschler E. [Drugs in pregnancy – an overview.] In: Freise K, Melchert F (eds): Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002. [Germany]
64. Anonymous. Antimicrobials in pregnancy. FDA pregnancy categories.
http://www.il-st-acad-sci.org/antibio.html (3 July 2005).
65. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopauzal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993;329:753-756.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8350884&query_hl=219
66. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopauzal woman. J Urol 1977;118:292-295.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=561197&query_hl=221
67. Privette M, Cade R, Peterson J, Mars D. Prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopauzal women. Nephron 1988;50:24-27.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3173598&query_hl=230
68. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopauzal women. Scand J Prim Health Care 1992;10:139-142.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1641524&query_hl=232
69. Raz R, Rozenfeld S. 3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopauzal women. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2200-2201.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8878607&query_hl=234
70. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized trial. CMAJ 2004;170:469-473.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14970093&query_hl=3
71. Stamm WE. Urinary tract infections in young men. In: Bergan T (ed). *Urinary tract infections*. Basel: Karger, 1997;46-47.
http://content.karger.com/ProduktеDB/produkte.asp?Doi=61396
72. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):89-93.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14527778&query_hl=239
73. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. J Urol 1993;149:1046-1048.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8483206&query_hl=241
74. Raz R, Gronich D, Ben-Israel Y, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elders in Israel. J Am Med Dir Assoc 2001;2:275-278.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12812530&query_hl=245
75. de Oliveira LC, Lucon AM, Nahas WC, Ianhez LE, Arap S. Catheter-associated urinary infection in kidney post-transplant patients. Sao Paulo Med J 2001;119:165-168.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11723526&query_hl=247
76. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med 2002;347:1576-1583.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12432044&query_hl=249
77. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):45-47.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14527770&query_hl=251
78. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. Infect Dis Clin North Am 2003;17:367-394.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12848475&query_hl=253
79. Snydman DR. Posttransplant microbiological surveillance. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 1):22-25.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11389518&query_hl=255

A szakmai irányelv érvényessége: 2012.december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
Az urológiai beavatkozások során alkalmazott perioperatív antibakteriális profilaxisról
(1. módosított változat)
Készült az Európai Urológus Társaság (EAU) irányelve alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1. A tevékenység alkalmazási/érvényességi területe
Az irányelvben foglalt ajánlásokat valamennyi törvényesen működő hazai, állami és magán egészségügyi szolgáltatónál alkalmazni kell.

1.2 Az irányelv témájának pontos meghatározása
Számos felmérés készült az elmúlt időszakban az európai urológusok körében a perioperatív antibiotikus profilaxist illetően, melyek rávilágítottak, hogy jelentős különbségek vannak az alkalmazott kezelési módok és a választott antibiotikumok tekintetében (1-5). Egy 2004-ben készült pán-európai felmérés kimutatta, hogy a betegek 9,7 %-nál nosocomiális húgyúti fertőzés alakult ki (9). Az eredmények egyértelműen bizonyítják az antibiotikus profilaxis gyakorlatával foglalkozó, bizonyítékokon alapuló irányelv szükségességét..

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
Az irányelv bevezethető minden hazai járó és fekvő beteg urológiai osztályon.

1.4. Az irányelv célja
Az urológiai beavatkozások során kialakuló perioperatív fertőzések megelőzése, illetve gyakoriságuk csökkentése. Az egészségügyi ellátás színvonalának növelése, a betegellátás költségeinek csökkentése.

1.5. Célcsoportok
Minden olyan urológiai szakellátást végző intézmény, ahol beavatkozásokat végeznek és fennáll a nosocomiális fertőzések kialakulásának lehetősége. Az érintett beteggel kapcsolatba kerülő egészségügyi dolgozótól elvárható az irányelv rávonatkozó részének ismerete és betartása.

II. Diagnózis – III. Kezelés

2. Bevezetés
Az antibiotikus profilaxis sokat vitatott téma volt, tele ellentmondásokkal a definíciók meghatározását és a rizikófaktorok megítélését illetően. Nyilvánvalóvá vált, hogy bizonyítékokon alapuló irányelvekre van szükség (1-5).
Jelen irányelv célja, hogy bemutassa a profilaxisra vonatkozó jelenlegi ismereteinket, és klinikai tanulmányokon, szakértők véleményén és szakmai konszenzuson alapuló ajánlásokat tegyen a profilaxis gyakorlatával kapcsolatban. Az irányelv az Európai Urológus Társaság (EAU) 2007-es irányelve alapján, a különböző szakmai társaságok (Paul Ehrlich Society for Chemotherapy, German Society of Urology (6), French Association of Urology (7), Swedish-Norwegian Consensus Group (8)) témával kapcsolatos ajánlásainak figyelembe vételével készült.
Az elmúlt években készült egy egész Európát érintő felmérés az European Society for Infection in Urology által, mely az EAU-hoz kapcsolódik számos európai országban, és amely több mint 200 urológiai praxist és osztályt foglal magában. A felmérés kimutatta, hogy a betegek 9,7 %-nál nosocomiális húgyúti fertőzés (nosocomial-associated urinary tract infection – NAUTI) alakult ki (9). Az eredmény azt bizonyítja, hogy európaszerte szigorú szabályozásra van szükség az antibiotikumok tekintetében, valamint, hogy az antibiotikus profilaxisra vonatkozó ajánlásoknak a kórházak antibiotikumokkal foglalkozó szabályozásának részét kell képezniük.

3. A perioperatív antibiotikus profilaxis célja

Élesen meg kell különböztetnünk az antibiotikus profilaxist az antibiotikus terápiától. Az antibiotikus profilaxis célja, hogy megelőzze a különböző diagnosztikus és terápiás eljárások során kialakuló nosocomiális fertőzéseket. Az antibiotikus profilaxis csupán egyike a fertőzések megelőzésére tett intézkedéseknek, és sohasem helyettesítheti a megfelelő higiéniás viszonyokat és sebészi technikát. Az antibiotikus terápia a klinikailag gyanított, vagy mikrobiológiailag igazolt fertőzések kezelését jelenti.

Mindamellett vannak bizonyos helyzetek, amikor egyértelműen nem meghatározható, hogy profilaxisról vagy terápiáról van szó, ilyen az elhúzódó katéter viselés során kialakuló bacteriuria. Ezeket a betegeket antibiotikum kezelésben kell részesítenünk a műtét idejére, függetlenül attól, hová soroljuk őket.

A fertőzések definícióját illetően sem egyértelmű a helyzet. A US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) által kiadott definíciók tekinthetőek pillanatnyilag a legátfogóbbnak, és ajánlhatóak a fertőzéses szövődmények megítélésével kapcsolatban (10). Szintén ezen definíciók alapján készült az egész Európát átfogó NAUTI-val foglalkozó tanulmány (ld. fent) (9). Jelenleg is zajlik néhány országban a definíciók és ajánlások felülvizsgálata (11). Az 1. Táblázat tartalmazza az urológiai sebészetben előforduló fertőzéses szövődmények különböző típusait.

1. táblázat: Az urológiai gyakorlatban előforduló nosocomiális fertőzések fő típusai

Fertőzés helye	Minor	Major
Műtéti seb	Felületes sebfertőzés	Mély sebfertőzés Seb ruptura (hasűri dehiscencia) Hasüregben, vagy a műtéti területen kialakult tályog
Húgyutak	Aszimptomatikus bacteriuria (bakteriális kolonizáció)	Lázzal járó urogenitális fertőzések Pyelonephritis Vesetályog
Más urogenitális területek	Epididymitis	Akut bakteriális prostatitis
Más területek	Bacteraemia	Szepszis Pneumonia Szeptikus embolizáció

A műtéti terület fertőzéseivel nyílt műtétek után, és bizonyos mértékig laparoscopos műtétek után találkozunk. Láz és komplikált húgyúti fertőzések (urinary tract infection – UTI) leginkább endoscopos beavatkozások, valamint állandó katéter és stent viselés szövődményeként jönnek létre, de előfordulhatnak a húgyutak megnyitásával járó műtéteket követően is. Szepszis bármilyen beavatkozás szövődményeként előfordulhat.

Az urológiai perioperatív profilaxis határai vitathatóak. A profilaxis általánosan elfogadott fő célja, hogy megelőzze a szimptomatikus, lázzal járó urogenitális fertőzéseket, mint az akut pyelonephritis, prostatitis, epididymitis és uroszepszis, valamint a súlyos sebfertőzések kialakulását (1. Táblázat). Ez kiterjeszthető az aszimptomatikus bacteriuriára és a kisebb sebfertőzésekre is, melyek kezelhetőek a járóbeteg ellátás keretében. Bizonyos esetekben kisebb sebfertőzések kialakulásának is komoly következményei lehetnek, például az implantációs sebészetben. Másfelől az aszimptomatikus bacteriuria transurethralis prosztata rezekció (TURP), vagy más endourológiai beavatkozás után általában spontán megszűnik, és nincs klinikai jelentősége. Szintén kérdéses, hogy a perioperatív profilaxisnak a nem urológiai fertőzések megelőzésére is ki kell-e terjednie, mint például az endocarditis és posztoperatív pneumonia. Annyi bizonyos, hogy az urológiai perioperatív profilaxisnak túl kell nőnie a sebészi profilaxis tradicionális célján, a sebfertőzések megelőzésén.

4. Rizikófaktorok

A rizikófaktorok (2. Táblázat) jelentőségét a legtöbb vizsgálat során alábecsülik, pedig fontos szerepük van a betegek preoperatív státuszának kiértékelésében. Megkülönböztetünk (a) általános rizikófaktorokat, melyek a beteg általános állapotával állnak összefüggésben, és (b) speciális rizikófaktorokat, melyek lehetnek endogének (pl. húgyúti kövesség, bacteriuria, csökkent vesefunkció), vagy exogének (pl. katéterek, ureter stentek, impantátumok).

A sebészeti beavatkozások Cruse és Foord (12) szerinti klasszikus besorolása tiszta, tiszta-kontaminált, kontaminált és fertőzött műtétekre alkalmazható nyílt műtétek esetén, azonban kevésbé használható endourológiai beavatkozásoknál. A húgyúti traktus megnyitásának (pl. hólyag műtétek, radikális prostatectomia, a vesemedence és az ureter műtétei) tiszta, vagy tiszta-kontaminált

műtétek közé való besorolása ma is vitatott kérdés. A transurethralis műtétek besorolása szintén kérdéses, de az EAU Szakértői Csoportjának állásfoglalása alapján tiszta-kontaminálttnak tekintendőek, mivel az alsó húgyúti traktus még steril vizelet esetén is mikroflóra által kolonizált (5,13,14).
Az egész Európára kiterjedő NAUTI-val foglalkozó tanulmány a fertőzéses szövődmények három legfontosabb rizikófaktoraként a következőket állapította meg:
(a) állandó katéter viselés
(b) korábbi urogenitális infekció
(c) hosszú preoperatív kórházi kezelés

A fertőzések kialakulásának esélye függ a beavatkozás típusától, így a beavatkozások széles spektruma tovább nehezíti az egyértelmű ajánlások kidolgozását. Továbbá a bakteriális kiáramlás, a műtét időtartama és nehézsége, a sebész képzettsége és a perioperatív vérzés szintén befolyásolják a fertőzések kialakulásának esélyét (5).

2. táblázat: Fertőzéses szövődmények általánosan elfogadott rizikófaktorai

Általános rizikófaktorok	Fokozott bakteriális kontaminációhoz vezető speciális rizikófaktorok
Magas kor	Elhúzódó, vagy megelőző preoperatív kórházi ápolás
Alultápláltság	Visszatérő urogenitális fertőzések az anamnézisben
Immunszupresszív állapotok	Bél megnyitásával járó műtétek
Diabetes mellitus	Bakteriális kolonizáció
Dohányzás	Elhúzódó drainage
Extrém súlyfelesleg	Húgyúti obstrukció
Más területen egyidejűleg fennálló fertőzés	Húgyúti kő

5. Az antibiotikus profilaxis alapelvei
Az antibiotikus profilaxis célja a beteg védelme, de semmiképpen sem a rezisztencia szintek növekedésének árán. A profilaxis intelligens alkalmazása bizonyíthatóan csökkenti az antibiotikumok felhasználásának mértékét (14,15). Elengedhetetlen, hogy a megfelelő antibiotikus profilaxist személyre szabottan válasszuk ki a beteg összesített rizikófaktorainak megfelelően. Erősen ajánlott a vizelet leoltás műtétet megelőző elvégzése. Az antibiotikumok nem helyettesíthetik a fertőzések elkerülése érdekében végzett egyéb alapvető intézkedéseket (17-19).
Sajnálatos módon az antibiotikus profilaxis előnyös volta a legtöbb modern urológiai eljárás esetén még nincsen megfelelően kidolgozott tanulmányok által alátámasztva.

5.1. Időzítés
Az antibiotikus profilaxist egy adott idő kereten belül kell alkalmaznunk. Habár a következő irányelvek bőrsérülések és tiszta-kontaminált bélműtétek kapcsán végzett kutatásokon alapulnak, jó okunk van feltételezni, hogy az eredmények alkalmazhatóak az urológiai sebészetben is. Az antibiotikus profilaxis optimális ideje legkorábban a beavatkozást megelőzően 2 órával, legkésőbb a beavatkozás kezdetétől számított 3 órán belül van (20-22). Gyakorlati okokból az orális profilaxist megközelítőleg a beavatkozás kezdete előtt egy órával, intravénás profilaxist az anaesthesia indukciójakor alkalmazzuk. Ezzel az időzítéssel elérhetjük, hogy az antibiotikum a legmagasabb koncentrációját a beavatkozás alatt, a legnagyobb kockázat idején érje el, és röviddel azt követően is hatásos koncentrációban maradjon fenn (23).

5.2. Az alkalmazás útja
Megfelelő biohasznosulású antibiotikumok esetén az orális és intravénás alkalmazás hatásfoka megegyezik, ezért a legtöbb beavatkozásnál orális felhasználás javasolt, ha a beteg képes bevenni az antibiotikumot 1-2 órával a beavatkozás előtt. Ennél korábban alkalmazott antibiotikum a profilaxis hatékonyságát csökkenti. Egyéb esetekben intravénás használat ajánlott. A műtéti terület antibiotikumokkal való átöblítését nem javasoljuk.

5.3. A felhasználás időtartama

Ez a kérdés a legtöbb beavatkozás esetén nincs kellőképpen kivizsgálva és egyértelműen nem megválaszolható. Általánosságban elmondható, hogy a perioperatív profilaxis idejét érdemes a minimálisra csökkenteni, ideális esetben egyetlen preoperatív dózis elegendő. Csak szignifikáns rizikófaktorok esetén szükséges a profilaxis idejét kiterjesztenünk (ld. 6.3. fejezet) (ajánlási szint: C).

5.4. A megfelelő antibiotikum kiválasztása

Mivel Európában jelentős különbségek vannak a kórokozók spektrumát és antibiotikum érzékenységét illetően, ezért egyértelmű ajánlás ebben a kérdésben nem adható. A rezisztencia általában magasabb a mediterrán országokban az észak-európai országokkal összehasonlítva; a rezisztencia szintekben jelentkező különbség összefüggésben van az antibiotikumok forgalmazásában található majdnem négyszeres különbséggel (24). Ezért a helyi patogén profil, érzékenység és fertőzőképesség ismerete elengedhetetlen a helyi antibiotikus irányelvek kialakításához. Szintén nélkülözhetetlen a legjellemzőbb kórokozók meghatározása a különböző eljárások esetében. A hatóanyag kiválasztása során mérlegelnünk kell a beavatkozásra specifikus rizikófaktorokat, a kontamináció várható mértékét, a célszervet és egy esetleges helyi gyulladás szerepét.

Általánosságban számos antibiotikum alkalmas a perioperatív profilaxisra, mint például a második generációs cephalosporinok, trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX), fluorokinolonok, aminopenicillinek+ -lactamase gátlók (beta-lactam inhibitor – BLI) és az aminoglikozidok. Szélesebb spektrumú antibiotikumokat csak szükség esetén alkalmazzunk, ez vonatkozik a vancomyin használatára is.

6. Profilaktikus kezelés meghatározott beavatkozások esetén

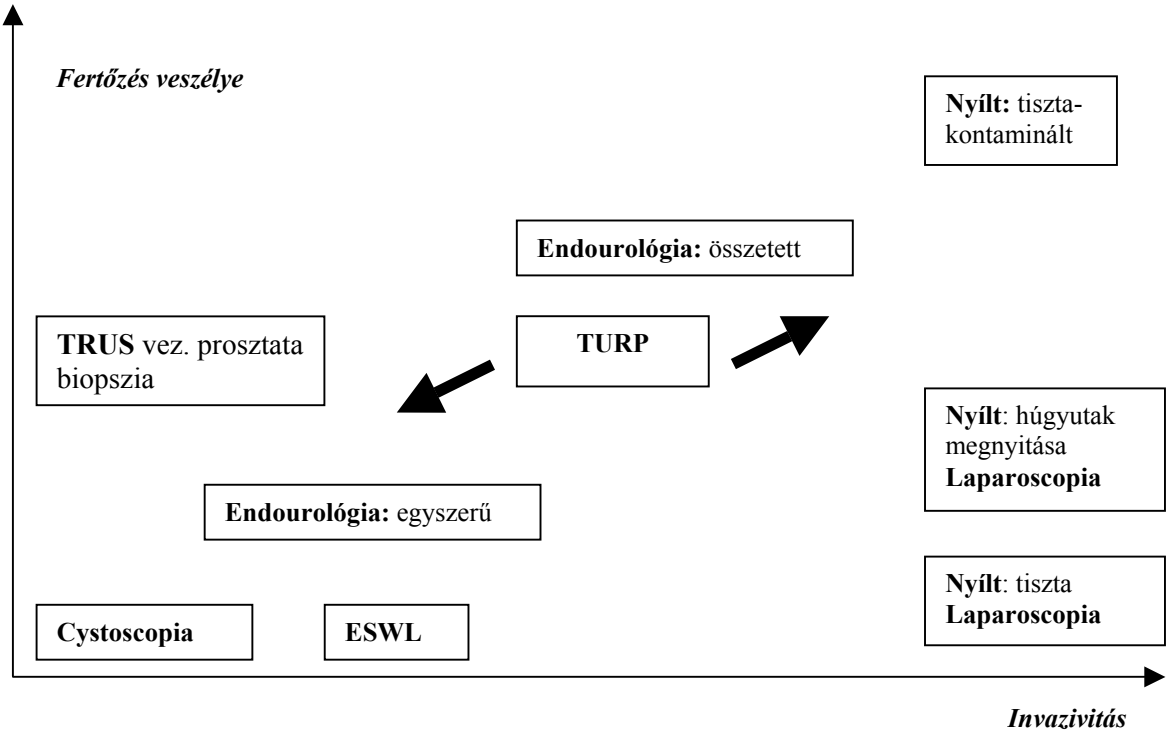
A 3. Táblázat tartalmazza a legfontosabb urológiai diagnosztikus és terápiás beavatkozások listáját. Az invazivitás szintje és a fertőzéses szövődmények kialakulásának esélye közötti tapasztalati összefüggést az 1. Ábra ábrázolja.

3. táblázat: Urológiai beavatkozások felsorolása

Diagnosztikus eljárások
Prosztata finomtű biopszia
Prosztata henger biopszia
Cystoscopia
Urodynamiás vizsgálat
Húgyutak radiológiai diagnosztikus eljárásai
Ureteroscopia
Vizeletelvezetésre szolgáló eljárások
Húgycső katéter behelyezés
Suprapubicus katéter behelyezés
Nephrostomás drain behelyezés
Ureter stent behelyezés
Endourológiai műtétek
Hólyag tumor rezekció
Prosztata rezekció
Minimal invasiv prosztata műtétek, pl. mikrohullámos thermoterápia
Ureteroscopos kő vagy tumor sebészet
Percutan kő vagy tumor sebészet
ESWL (Extracorporeal shockwave lithotripsy)
Laparoscopos műtétek
Radikális prostatectomia
Pyelonplasztika
Nephrectomia és a vese nephron kímélő műtétei
Egyéb laparoscopos nagyműtétek, a bél műtéteit beleértve

Nyílt műtétek
Prosztata nyílt műtétei
Nyílt kőeltávolítás
Pyelonplasztika
Nephrectomia és a vese nephron kímélő műtétei
Hólyag rezekcióval járó uretero-nephrectomia
Hólyag rezekció
Húgycsőplasztika
Protézis beültetése
Bél-segmentum segítségével történő vizeletdeviáció

1. ábra: Az invazivitás szintje és a fertőzés veszélye az urológiai eljárások során (tapasztalati ábra) (5)



A standard urológiai eljárások során alkalmazott antibiotikus profilaxisra vonatkozó ajánlásokat a 4. táblázat tartalmazza.

6.1. Diagnosztikus eljárások

Prosztata biopszia esetén általában javasolt a profilaxis alkalmazása (25, 26) (ajánlási szint: A), a választandó antibiotikum azonban nem egyértelműen meghatározható. A legtöbb használatban lévő antibiotikum effektív, és a legújabb tanulmányok szerint egy napi, vagy akár egyetlen dózis elegendő (27, 28) (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A). A biopsziát megelőző antiszeptikus beöntésekkel kapcsolatban a vélemények eltérőek, de egyre több adat szól amellett, hogy lényeges előnnyel nem járnak, viszont a rectum nyálkahártyájának sérülését eredményezhetik.

Cystoscopia esetén az irodalomban a beavatkozást követő infekciók aránya 2,8-5 %. Negatív vizelet esetén is veszélyt jelenthetnek az urethra bemenetében, distalis szakaszában, ill. a vagina falában megtelepedett kórokozók, melyek leggyakrabban *Coag. neg. Staphylococcus-ok,* ill. *S. saprophyticus, diphteroidok.* A fertőzés elkerülésére még napjainkban is a leghatásosabb fegyver a megfelelő antiszeptikus lemosás és a steril atraumás eszközbevezetés.

Cystoscopia, urodinámiás vizsgálat és diagnosztikus ureteroscopia esetén a profilaxis előnyös volta nem bizonyított. Bacteriuria, állandó katéter viselés és az anamnézisben szereplő urogenitális fertőzések esetén azonban a profilaxis mérlegelendő (29, 30) (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A).

6.2. Endourológiai terápiás eljárások

Hólyag tumor transurethralis rezekciója esetén kevés bizonyíték áll rendelkezésre a profilaxis előnyös voltával kapcsolatban. Mindemellett a profilaxis meggondolandó elhúzódó rezekciót igénylő nagy tumorok, nagy nekrotizáló tumorok és rizikó faktorokkal rendelkező betegek esetében (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: C).

A prosztata transurethralis rezekciója a legtöbbet tanulmányozott urológiai beavatkozás. A TURP utáni bacteriuria eredete még ma sem teljesen tisztázott. Egyesek a fertőzés kiindulópontjának magát a prosztatát tekintik (70-90 %-ban pozitív a prosztata rezekátum tenyésztése *E.coli, Proteus* spp., *Klebsiella*), míg mások a disztális húgycsőből eredő (eszközbevezetés), ill. a katéter mellett bevándorló infekcióról beszélnek (*Coag. neg. Staphylococcus-ok, streptococcusok, diphteroidok*). Egy 32 prospektív, randomizált és kontrollált vizsgálatból készült, 4000 beteg adatait tartalmazó meta-analízis előnyösnek találta az antibiotikus profilaxist, 65% és 77%-os relatív rizikócsökkenéssel a bacteriuriára és septicaemiára vonatkozólag (31) (evidenciaszint: 1a) (ajánlási szint: A). Különbséget kell tennünk az egyébként egészséges betegeken végzett kisebb rezekciók és a rizikós betegeken végzett nagy rezekciók között. A posztoperatív infekció szempontjából fokozott rizikótényezőként szerepel a kor, prosztata mérete (45g), a műtéti idő (90 perc) ill. a megelőző akut vizelet retenció.

Kevés tanulmány foglalkozott az ureteroscopiát követő fertőzések rizikójával, egyértelmű bizonyítékok nincsenek. Ésszerű azonban, hogy különbséget tegyünk az alacsony rizikójú beavatkozások (egyszerű diagnosztikus ureteroscopia; disztális kő eltávolítás), és a magasabb rizikójúak (proximális, impaktált kövek kezelése; intrarenális beavatkozások) között. Természetesen az egyéb rizikófaktorokat (pl. méret, hosszúság, vérzés, sebészi tapasztalat) is számításba kell vennünk a megfelelő antibiotikum kiválasztásakor (5,32-34) (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: B).

Az ESWL az egyik leggyakrabban végzett urológiai beavatkozás. A betegek 14 %-ában negatív vizelet ellenére is átmeneti bacteriuria alakul ki a kőfragmentáció után, mely 5 %-ban tartóssá válhat. A kezelést követően 15-23 %-ban láz is megfigyelhető, sőt a kezelés után az urotheliumban létrejövő mikrobevérzések is az infekció tekintetében rizikótényezőt jelenthetnek. ESWL esetén standard profilaxis nem javasolt. Belső stentek és fokozott bakteriális terhelés (állandó katéter, nephrostoma, fertőzött kövek) esetén a profilaxis mérlegelendő (35) (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A).

A legtöbb antibiotikum csoporttal kapcsolatban folytak vizsgálatok (fluorokinolonok, BLI-k, cephalosporinok, TMP-SMX), de komperatív tanulmányok még csekély számban készültek.

6.3. Laparoscopos sebészet

Még hiányoznak a kellően alátámasztott vizsgálatok a laparoscopos műtétekkel kapcsolatban, de elfogadhatónak tűnik, hogy a laparoscopos sebészeti eljárásokat a megfelelő nyílt műtétekhez hasonlóan kezeljük (evidenciaszint: 4) (ajánlási szint: C).

6.4. Nyílt urológiai műtétek bél megnyitás nélkül, a húgyúti traktus megnyitásával, vagy anélkül

Tiszta műtétek esetén nem szükséges az antibiotikus profilaxis. A húgyúti traktus megnyitása esetén egyszeri perioperatív parenterális dózis ajánlott. Ez különösen igaz prosztata adenoma nyílt enukleációja esetén, mivel igen magas a posztoperatív fertőzés esélye (36) (evidenciaszint: 2b) (ajánlási szint: B).

Ebben a csoportban a leggyakoribb kórokozók az *E.coli, Entrococcus* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., ill. a sebinfekcióért felelős S*taphylococcus* spp.

6.5. Nyílt urológiai műtétek a bél megnyitásával

Ha bélmegnyitás történik, ott elsősorban *E,coli,* egyéb Enterobacteriaceae, *Enterococcus* spp., anaerob (*Bacteroides fragilis*) és *Streptococcus spp.* infekcióra kell számítanunk. Javasolt a profilaxis az általános sebészeti tiszta-kontaminált műtétekhez hasonlóan. Egyszeri, vagy egy napos dózis ajánlott, viszont elhúzódó műtétek és rizikófaktorok esetén elnyújtott (kevesebb, mint 72 óra) alkalmazás válhat szükségessé. A választott antibiotikumnak aerob és anaerob kórokozókra is hatásosnak kell lennie. A bizonyítékok a colorectalis sebészeten alapulnak (evidenciaszint: 1a) (ajánlási szint: A), az urológiai beavatkozásokkal kapcsolatban kevés tapasztalattal rendelkezünk (evidenciaszint: 3b).

6.6. A húgyúti traktus posztoperatív drenálása

Ha a műtét után folyamatos vizeletelvezető drént hagyunk vissza, nem szükséges a profilaxist kiterjesztenünk, hacsak nem merül fel kezelést igénylő komplikált fertőzés gyanúja. Aszimptomatikus bacteriuria csak a műtét előtt, vagy a drén eltávolítása után kezelendő (evidenciaszint: 3b).

6.7. Protézisek beültetése

Ha az implantációs sebészetben fertőzéses szövődmény lép fel, az legtöbbször komoly problémát jelent, és gyakran az implantátum eltávolítását eredményezi. A diabetes mellitus a fertőzések speciális rizikófaktoraként tekintendő. A legtöbb fertőzést a bőrhöz kapcsolódó staphylococcusok okozzák, az antibiotikum kiválasztásánál az ezekkel a törzsekkel szembeni hatékonyságot kell szem előtt tartanunk (37-39) (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B).

4. táblázat: Standard urológiai eljárások esetén ajánlott antibiotikus profilaxis

Beavatkozás	Leggyakoribb kórokozók	Profilaxis	Antibiotikum	Megjegyzés
Diagnosztikus eljárások				
Transrectalis prosztata biopszia	Enterobacteriaceae Anaerob kórokozók?	Minden esetben	fluorokinolon TMP ± SMX metronidazol?	Rövid kezelés (<72 óra)
Cystoscopia Urodynamiás vizsgálat	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Nem	2. generációs cephalosporin TMP ± SMX	Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő
Ureteroscopia	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Nem	2. gen. cephalosporin TMP ± SMX	Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő
Endourológiai műtétek és ESWL				
ESWL	Enterobacteriaceae Enterococci	Nem	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI	Stenttel, vagy nephrostomával rendelkező betegek esetén. Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő
Ureteroscopia nem komplikált disztális kövek esetén	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Nem	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI fluorokinolon	Stenttel, vagy nephrostomával rendelkező betegek esetén. Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő
Ureteroscopia proximális és impaktált kövek esetén Percutan kőeltávolítás	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Minden esetben	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI fluorokinolon	Rövid kezelés Intravénás alkalmazás ajánlott
Transurethralis prosztata rezekció	Enterobacteriaceae Enterococci	Minden esetben (ld. 6.2.)	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI	Alacsony rizikójú betegek és kis méretű prosztata esetén nem szükséges
Transurethralis hólyag tumor rezekció	Enterobacteriaceae Enterococci	Nem	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI	Magas rizikójú betegek és nagy, nekrotizáló tumorok esetén mérlegelendő
Nyílt urológiai műtétek				
Tiszta műtétek	Bőrfelszíni kórokozók, pl. staphylococci Katéter viseléssel kapcsolatos uropatogének	Nem		Magas rizikójú betegek esetén mérlegelendő Rövid posztoperatív katéter viselés

Tiszta-kontaminált műtétek (húgyúti traktus megnyitása)	Enterobacteriaceae Enterococci Staphylococci	Ajánlott	2, vagy 3. gen. cephalosporin TMP ± SMX aminopenicillin/BLI	Egyszeri perioperatív alkalmazás
Tiszta-kontaminált műtétek (bél megnyitás)	Enterobacteriaceae Enterococci Anaerobok Bőrfelszíni kórokozók	Minden esetben	2, vagy 3. gen. cephalosporin metronidazol	Vastagbél-sebészethez hasonlóan
Implantátum beültetése	Bőrfelszíni kórokozók, pl. staphylococci	Minden esetben	2, vagy 3. gen. cephalosporin penicillin (penicillináz stabil)	
Laparoscopos műtétek				Nyílt műtétekkel megegyezően
BLI = beta-lactamase inhibitor; TMP = trimethoprim; SMX = sulfametoxazol				

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Hedelin H, Bergman B, Frimodt-Moller C, Grabe M, Nurmi M, Vaage S, Walter S. [Antibiotic prophlaxis in diagnostic and therapeutic urological interventions.] Nord Med 1995;110:9-11,25. [Swedish]
2. Wilson NI, Lewis HJ. Survey of antibiotic prophylaxis in British urological practice. Br J Urol 1985;57:478-482.
3. Taylor HM, Bingham JB. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. J Antimicrob Chemother1997;39:115-117.
4. Grabe M. Perioperative antibiotic prophylaxis in urology. Curr Opinion Urol 2001;11:81-85.
5. Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in surgery. Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl 1);17-23.
6. Naber KG, Hofstetter AG, Brühl P, Bichler KH, Lebert C. [Guidelines for perioperative prophylaxis in interventions of the urinary and the male genital tract.] Chemotherapie J 2000;9:165-170. [German]
7. Societé Francaise d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). (Recommendations for antibacterial prophylaxis in surgery. Actualisation 1999). Pyrexie 1999;3:21-30. [French]
8. Anonymus. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish-Norwegian Consensus Conference. Scand J Infect Dis 1998;30:547-557.
9. Bjerklund-Johansen TE, Naber K, Tenke P. The Paneuropean prevalence study on nosocomial urinary tract infections. European Association of Urology, Vienna, Austria, 24-27 March, 2004.
10. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). *Hospital epidemiology and infection control*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702.
11. Association Française d'Urologie et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. [Nosocomial urinary tract infections in adults.] www.urofrance.org [French]
12. Cruse PJE, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective of 62,939 wounds. Surg Clin North Am 1980;60:27-40.
13. Love TA. Antibiotic prophylaxis and urologic surgery. Urology 1985; 26(Suppl 5):2-5.
14. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Schinzel S, Naber KG; Working Group 'Urological Infections' of German Society of Urology. Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. Eur Urol 2005;47:549-556.

15. Grabe M, Forsgren A, Bjork T, Hellsten S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. Eur J Clin Microbiol 1987;6:11-17.
16. Grabe M, Shortliffe L, Lobel B et al. Risk factors. In: Naber KG, Pechère JC, Kumazawa J et al., eds. *Nosocomial and health care associated infections in urology*. Health Publications Ltd, 2001, pp. 35-57.
17. Adam D, Daschner F. [Prevention of infection in surgery: hygienic measurements and antibiotic prophylaxis.] Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993. [German]
18. Blumenberg EA, Abrutyn E. Methods for reduction of UTI. Curr Opin Urol 1997;7:47-51. MARCH 2006 107
19. Mignard JP for the Comité de Formation Continue, Association Francaise d'Urologie. [Sterilisation and disinfection of instruments.] Progrès en Urologie 2004;14 (Suppl 1):1049-1092. [French]
20. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesion. Surgery 1961;50:161-168.
21. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Hom SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. New Engl J Med 1992;326:281-286.
22. Bates T, Siller G, Crathern BC, Bradley SP, Zlotnik RD, Couch C, James RD, Kaye CM. Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intra-operative first dose. Br J Surg 1989;76:52-56.
23. Bergamini TM, Polk HC Jr. The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. J Antimicrob Chemother 1989;23:301-313.
24. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. J Antimicrob Chemother 2003;22(Suppl 2):49-52.
25. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int 2000;85:682-685.
26. Webb NR, Woo HH. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. BJU Int 2002;89:824-828.
27. Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, Karakiewicz PI, Saad F. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Can J Urol 2004;11:2216-2219.
28. Lindstedt S, Grabe M, Wullt B et al. Single dose antibiotic prophylaxis in prostate biopsy: impact of timing. Société International d'Urologie, Hawaii 3-6 October 2004.
29. Kraklau DM, Wolf JS Jr. Review of antibiotic prophylaxis recommendations for office based urologic procedures. Techn Urol 1999;5:123-128.
30. Wilson L, Ryan J, Thelning C, Masters J, Tuckey J. Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. J Endourol 2005;19:1006-1008.
31. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. J Urol 2002;167:571-577.
32. Hendrikx AJ, Strijbos WE, de Knijff DW, Doesburg WH, Lemmens WA. Treatment of extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study. J Endourol 1999;13:727-733.
33. Lindkvist K. [ESWL or ureteroscopy as primary treatment for ureteric stones. Doctoral dissertation.] University of Göteborg, 2004. [German]
34. Rao PN, Dube D, Weightman NC, Oppenheim BA, Morris J. Prediction of septicaemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. J Urol 1991;146:955-960.
35. Pearle MS, Roehrborn CG. Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectivness analysis. Urology 1997;49:679-686.
36. Richter S, Lang R, Zur F, Nissenkorn I. Infected urine as a risk factor for postprostatectomy wound infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:147-149.
37. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control 1999;27:97-132; quiz 133-4; discussion 96.
38. Kabalin JN, Kessler R. Infectious complications of penile prosthesis surgery. J Urol 1988;139:953-955.
39. Radomski SB, Herschorn S. Risk factors associated with penile prosthesis infection. J Urol 1992;147:383-385.

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
Prostatitis és krónikus kismedencei fájdalom szindróma diagnosztikájáról és kezeléséről
(1. módosított változat)
Készült az EAU irányelve alapján.

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1. A tevékenység alkalmazási/érvényességi területe
Az irányelvben foglalt ajánlásokat valamennyi törvényesen működő hazai, állami és magán egészségügyi szolgáltatónál alkalmazni kell.

1.2 Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a címben foglalt prostatitis és krónikus kismedencei fájdalom szindróma előfordulásáról, diagnosztikájáról, kivizsgálásáról, kezeléséről szóló tudományos ismeretek összefoglalása és evidencián alapuló ajánlása.

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
Bevezethetőségét, alkalmazhatóságát a címben foglalt kórkép (prostatitis és krónikus kismedencei fájdalom szindróma) ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél, az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat – mindenkori hatályos – rendelkezéseiben foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek történő megfelelés határozza meg. Befolyásolják még a bevezethetőséget a beutalási elvek, az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerei. A helyi eljárásrendek tartalmát – jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készültsége alapján, a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembevételével kell kialakítani.

1.4. Az irányelv célja
A prostatitisek csoportosításának, részletes diagnosztikai és kezelési stratégiájának összefoglalása. Az evidenciákon alapuló kezelés elsajátítása. Az egészségügyi ellátás színvonalának növelése. A betegellátás költségeinek csökkentése.

1.5. Célcsoportok
Minden olyan egészségügyi intézmény, ahol a kórkép kezelésével foglalkoznak, így elsősorban az alapellátásban szereplő háziorvosok, és a szakellátást végző urológiai osztályok és szakrendelők.

2. Terminológia
A prostatitist az urológiai gyakorlatban a leggyakoribb betegségnek tartják az 50 évnél fiatalabb férfiak körében. Epidemiológiai felmérések adatai szerint az Egyesült Államokban a férfiak 11-16%-ának van vagy volt diagnosztizált prostatitise (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B). Az Egyesült Államokon kívül hasonló a becsült előfordulási arány. A bakteriális prostatitis sokkal ritkábban fordul elő, mint azok, amelyeket nem bakteriális eredetűnek tartanak. Az akut bakteriális prostatitis (ABP) a prostatitisek legritkább típusa, 10.000 beteg közül mindössze körülbelül 2-nél fordul elő, ugyanakkor a krónikus prostatitisben szenvedőknek csak 5-10%-ánál mondják ki végül a CBP diagnózisát.
Hagyományosan a 'prostatitis' kifejezés az igazolható fertőzés következtében kialakult akut és krónikus bakteriális prostatitist jelentette. A 'prostatitis szindróma', vagy ahogy mostanában nevezzük, a krónikus kismedencei fájdalom szindróma esetén fertőzés nem igazolható, kialakulásában multifaktoriális, legtöbbször ismeretlen tényezők játszanak szerepet.
A prostatitis és a kismedencei fájdalom szindróma diagnózisa a tüneteken és a prosztata gyulladásának vagy fertőződésének igazolásán alapul (1). Kórokozó azonban csak az esetek 5-10%-ában igazolható rutinvizsgálatokkal (2), az antibiotikus kezelés racionális indikációja csak ilyenkor állhat fenn. A többi beteget tehát csak empirikusan kezelik különböző gyógyszerekkel és fizikai módszerekkel. A modern diagnosztika, (beleértve a molekuláris biológiai módszereket is), valamint a klasszifikációs rendszerek fejlődése valószínűleg javítani fogja a kezelési csoportok meghatározását (3–5).

2.1. Definíciók

A bakteriális prostatitis diagnózisa a tüneteken és a gyulladás vagy a fertőzés prosztata lokalizációján alapul. A tünetek fennállásának ideje alapján beszélünk akut vagy krónikus (legalább három hónapos panaszok) prostatitisről. Az Európai Urológus Társaság a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Intitute of Health (NIDDK/NIH) által ajánlott felosztást javasolja, amely megkülönbözteti az igazolt vagy valószínűsített fertőzés következtében kialakult bakteriális prostatitist a krónikus kismedencei fájdalom szindrómától.

2.1.a. akut bakteriális prostatitis (ABP)

Az akut bakteriális prostatitis (ABP) általában egy súlyos fertőzés. Nagy dózisú parenterális baktericid antibiotikumot igényel, amely lehet széles spektrumú penicillin, harmadik generációs cefalosporin vagy fluorokinolon. Mindezek kombinálhatók aminoglikoziddal a kezelés kezdetén. A kezelést a láz megszűntéig és a gyulladásos laborparaméterek normalizálódásáig kell fenntartani (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B) (1., 2. melléklet). Enyhébb esetekben tíz napig fluorokinolon adható szájon át (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B).

2.1.b. Krónikus bakteriális prostatitis (CBP)

Krónikus bakteriális prostatitisben (CBP), illetve ha nagy valószínűséggel krónikus kismedencei fájdalom szindróma gyulladásos formájáról (CPPS III.a) van szó, fluorokinolon vagy trimethoprim javasolt a kezdeti diagnózist követő két hétig. Ezt követően a beteget ismételten meg kell vizsgálni, és az antibiotikum kezelést csak pozitív bakteriológiai eredmény vagy egyértelmű klinikai javulás esetén szabad folytatni. A teljes kezelést négy-hat hétig ajánlott fenntartani (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B).

2.1.c. Krónikus kismedencei fájdalom szindróma (CPPS)

A krónikus kismedencei fájdalom szindrómás betegek számtalan különböző típusú gyógyszerrel és egyéb módszerekkel empirikusan kezelhetőek. Annak ellenére, hogy készült néhány tudományosan megalapozott vizsgálat, jelenleg semmilyen evidencián alapuló javaslat nem adható. Ennek valószínűsíthető oka, hogy a krónikus kismedencei fájdalom szindrómás betegek nem képeznek egységes csoportot és a kezelés eredménye még mindig bizonytalan.

3. Tünetetek

3.1. Kórelőzmény és a tünetek

A tünetek fennállásának ideje alapján a bakteriális prostatitist akutnak vagy krónikusnak tekintjük, ez utóbbi legalább három hónapos tünetek alapján mondható ki (3–5). A vezető tünetek a különböző területeken megnyilvánuló fájdalmak és az alsó húgyúti panaszok (1., 2. táblázat) (6–8).

1. táblázat: A fájdalom helye krónikus kismedencei fájdalom szindrómában (Zermann és munkatársai alapján /6/)

Prosztata vagy gát	46 %
Herezacskó vagy herék	39 %
Pénisz	6 %
Húgyhólyag	6 %
Hát alsó része	2 %

2. táblázat: Prostatitisben előforduló alsó húgyúti tünetek
(Alexander és munkatársai alapján /8/)

Gyakori vizelés
Nehezített vizelés, mint pl. gyenge sugár és erőlködés
Vizelés közbeni fájdalom, vagy a fájdalom erősödése vizeléskor

3.1.1. Tüneti kérdőívek

A bakteriális prostatitis és a kismedencei fájdalom szindróma csoportosításában a tünetek jelentik az egyik legfontosabb besorolási szempontot (10). A tünetek felmérésére, objektivizálására prostatitis tüneti kérdőíveket hoztak létre (10, 11). Ezek közül az egyik leginkább elterjedt a Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI), amelyet az International Prostatitis Collaborative

Network (IPCN) alkotott meg és a NIH vezetett be (12). Bár a CPSI-t validálták, előnyös voltát klinikai vizsgálatok még nem igazolták. A kérdőívben négy kérdés vonatkozik a fájdalomra és a diszkomfortra, két kérdés a vizelésre és három az életminőségre.

3.2. Klinikai tünetek

A prosztata duzzadt és fájdalmas lehet rektális digitális vizsgálat során akut prostatitisben, ilyenkor a prosztatamasszázs kontraindikált. Egyéb esetekben a prosztata általában normális tapintatú. Alapvető, hogy a klinikai vizsgálatok során kizárjuk az egyéb húgyivarszervi és anorectalis megbetegedéseket. A kivizsgálásnak magába kell foglalnia a medencefenék izomzatának vizsgálatát is.

II. Diagnózis

3.3. Vizelettenyésztés és prosztatamasszázs

Prostatitises betegnél a legfontosabb vizsgálatok a prosztatamasszátum és a frakcionált vizeletek bakteriológiai és mikroszkópos vizsgálata, ahogy Meares és Stamey leírta (1). A Meares–Steamy-féle négy pohár próba (alsó húgyúti lokalizációs teszt) a húgyutak mikrobiológiai és gyulladásos állapotfelmérésének formális és tradicionális módszere, amely „nagyon ajánlott", ha a CBP diagnózisát szeretnénk kimondani. A CBP és CPPS differenciáldiagnosztikája ezen lokalizációs teszten alapul (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B). A teszt során négy különböző minta kerül tenyésztésre és mikroszkópos vizsgálatra: az első a vizeléskor megjelenő húgycsövet átmosó első vizeletminta (voided bladder urine 1, VB1), a második a középsugaras, húgyhólyagból származó vizeletminta (VB2), a harmadik a prosztatamasszázs közben nyert prosztataváladék (expressed prostatic secretion, EPS), és a negyedik a prosztatamasszázst követő vizeletminta (VB3). A bakteriális prostatitis diagnózisa akkor áll fenn, ha a baktériumok száma az EPS-ben vagy a VB3-ban legalább 10-szer nagyobb, mint az első, vagy a középsugaras második vizeletmintában. A CBP-ben szenvedő betegeknél általában az EPS-ben és a VB3-ban gyulladásos sejtek (több mint 5-10 fehérvérsejt látóterenként) igazolhatók. Ha nincsenek leukociták, a CBP diagnózisát felül kell vizsgálni. Abban az esetben, ha fehérvérsejtek úgy vannak jelen az EPS-ben vagy a VB3-ban, hogy patogén baktériumok nincsenek, akkor ezt az állapotot non-bakteriális prostatitisnek nevezzük. A 'prostatodynia' diagnózisáról klasszikusan akkor beszélhetünk, ha a tünetek mellett a steril prosztata specifikus mintákban sincs bizonyíték a gyulladásra.

A NIDDK/NIH beosztásnak megfelelően (3. Táblázat) leukociták jelenléte a masszázs utáni vizeletben vagy az ejakulátumban gyulladásos CPPS-re utal (III/A-csoport) (3). A legújabb konszenzus az ejakulátum leukocitatartalma alapján kétszer annyi beteget enged meg besorolni a III/A-csoportba, mint ahányan korábban az abakteriális prostatitis csoportba tartoztak a Drach-kritériumok alapján (13).

3. táblázat A prostatitis és CPPS csoportosítása a NIDDK/NIH beosztása alapján (3-5)

Típus	Meghatározás
I.	Akut bakteriális prostatitis
II	Krónikus bakteriális prostatitis
III	Krónikus kismedencei fájdalom szindróma A) Gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom (10^6 fvs /ml ondóban vagy > 10 fvs /400x lt. a masszázs utáni vizeletben vagy > 10 fvs /1000x lt. prosztata masszátumban) (IVC) B) nem gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom (nincs fvs az ejakulátumban, a masszázs utáni vizeletben vagy a prosztata masszátumban)
IV	Aszimptomatikus gyulladásos prostatitis (szövettani prostatitis)

Az enterobaktérimok, elsősorban az E. coli a leggyakoribb kórokozó a bakteriális prostatitisben (4. táblázat) (14). Az intracelluláris baktériumok, mint pl. a Chlamydia trachomatis jelentősége kérdéses (15). Immundeficiens betegeknél vagy HIV-fertőzésnél különleges kórokozók is okozhatnak prostatitist, mint pl. Mycobacterium tuberculosis, Candida spp., Coccidioides immitis , Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum (16).

4. táblázat: A leggyakoribb kórokozók prostatitisben (Weidner és mtsai (2) és Schneider és mtsai /14/ alapján)

Igazolt kórokozók
E. coli
Klebsiella
Proteus mirabilis
Enterococcus faecalis
Pseudomonas aeruginosa
Vitatott kórokozók
Staphylococcusok
Streptococcusok
Corynebacterium spp.
Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum
Mycoplasma hominis

Nem igazolható összefüggés krónikus prostatitisben és krónikus kismedencei fájdalom szindrómában a vizeletben lévő fehérvérsejtek vagy a baktériumok száma és a tünetek súlyossága között (17). Az is igazolt, hogy sem a tenyésztési eredmény, sem a vizelet fehérvérsejtszáma, sem az antitest-titer nem határozza meg az antibiotikumra adott klinikai válasz mértékét ebben a csoportban (18). Ezen vizsgálatokban az egyértelműen krónikus bakteriális prostatitises betegeket azonban kizárták.

3.4. Perinealis prosztata biopszia

A nehezen tenyészthető kórokozók igazolására perinealis biopszia végezhető, azonban ezt az eljárást célszerű a tudományos kutatásra fenntartani, használata a mindennapi rutin kivizsgálásban nem ajánlható. Krónikus kismedencei fájdalom szindrómás betegek perinealis biopsziájában 36%-ban igazoltak baktériumokat, viszont ez az arány nem különbözött a tünetmentes kontrollcsoportéhoz képest (19).

3.5. Egyéb vizsgálatok

A diagnosztika legfontosabb szerepe a gyulladásos elemek, fehérvérsejtek kimutatása a prosztataváladékból, a masszázs utáni vizeletből és az ejakulátumból.

Prosztata-biopszia nem indokolt a prostatitis/kismedencei fájdalom szindróma rutin kivizsgálása során. Ennek ellenére a szövettani prostatitis gyakori lelet a prosztatarák gyanúja miatt végzett prosztata-biopsziákban. Ezeket a betegeket, amennyiben tünetmentesek, az aszimptomatikus prostatitis kategóriába soroljuk (IV. csoport) (3. táblázat). Mindezek mellett léteznek egyéb gyulladásos markerek is, mint az emelkedett pH, LDH, immunglobulinok, a prosztata masszátumban citokinek, interleukin-1 béta, tumor nekrózis faktor (TNF)-alfa, és az ejakulátumban a komplement-C3, cöruloplazmin vagy polymorphonuclear (PMN) elasztáz (20). E vizsgálatok azonban a rutin diagnosztikában még nem használatosak (21).

Transrectalis UH-vizsgálat során intraprosztatikus abscessus, prosztatameszesedés és az ondóhólyagok tágulata igazolható. Mindezek ellenére a transrectalis UH-vizsgálat nem alkalmas a prostatitis diagnózisára vagy klasszifikációjára (22).

3.6. Klasszifikációs rendszerek

A bakteriuria kiindulásának meghatározására (húgycső, hólyag, prosztata) 1968-ban Meares és Stamey írta le a négypoharas diagnosztikai módszert. Tíz évvel később Drach és munkatársai a Meares és Stamey vizsgálatot alkalmazva egy új beosztást javasoltak a prostatitis felosztására (23), amely a különböző prostatitiseket a fehérvérsejtszám és tenyésztési leletek alapján (az első vizeletfrakció, középsugár-vizelet és masszázs utáni vizelet) osztályozta. Ezt a beosztást három évtizedig a legelterjedtebben alkalmazták (5. táblázat).

5. táblázat: A prostatitisek felosztása Drach szerint (23)

Csoportosítás	Klinikai és laboratóriumi leletek
Akut bakteriális prostatitis	Klinikailag jelentős gyulladás
Krónikus bakteriális prostatitis	A prosztata szignifikáns gyulladása
	A vizeletből vagy a prosztataváladékból izolált egyértelmű kórokozó
Krónikus abakteriális prostatitis	A prosztata szignifikáns gyulladása
	A vizeletből vagy a prosztata váladékból nem izolálható kórokozó, vagy a kórokozó szerepe kérdéses
Prostatodynia	Nincs szignifikáns gyulladás
	Nem igazolható kórokozó a vizeletből vagy a prosztata masszátumból

1995-ben a NIDDK/NIH összehívott egy munkacsoportot, amely célul tűzte ki, hogy kialakítson egy tervet a prostatitis szindróma hatásos diagnózisára, kezelésére, és esetleges megelőzésére (4). A munkacsoport egy újabb osztályozási módszert javasolt a prostatitis szindrómára, amelyet az International Prostatitis Collaborativ Network később elfogadott. Az abakteriális prostatitis és a prostatodynia fogalmát elvetették, és helyettük a krónikus kismedencei fájdalom szindrómát gyulladással, vagy gyulladás nélkül vezették be. Negyedik típusként létrehozták az aszimptomatikus prostatitist, ahol a betegség csak a szövettan alapján igazolódott, pl. magas PSA miatt végzett biopszia (3. táblázat). Ez a besorolás biztosítja az ésszerű terápiás választást napjainkban.

3.7. Kivizsgálási ajánlás

A prostatitisre gyanús betegek kivizsgálásakor elvégzendő vizsgálatok függenek a háziorvos által végzett korábbi vizsgálatoktól, a különböző országok és kórházak által felállított sablonoktól és a beteg lakhelye és urológusa közötti távolságtól. Egy lehetséges algoritmus látható a 6. táblázatban.

6. táblázat A prostatitisek kivizsgálásának algoritmusa

Klinikai vizsgálat
Vizeletvizsgálat és tenyésztés
Nemi betegségek kizárása
Vizelési napló, uroflowmetria és maradék vizelet meghatározás
Meares és Stamey szerinti négy pohár próba
Mikroszkópos vizsgálat
Vizelettenyésztések
Urethritis, cystitis gyanú esetén diagnosztikus antibiotikum terápia

3.8. Kiegészítő vizsgálatok

Az EAU-munkacsoport véleménye szerint az irányelvnek nem kell tartalmaznia a minimálisan szükséges differenciál diagnoszikai vizsgálatokat. A gyakorló és gyakorlott urológus képes eldönteni, hogy mely vizsgálatok szükségesek az adott betegnél. Hólyagürülési nehezítettség vagy húgycsőszűkület előfordulhat, ezek kizárására uroflowmetria, retrográd uretrográfia vagy uretroszkópiás vizsgálat szükséges lehet. Hólyagtumor gyanú esetén vizeletcitológia és/vagy hólyagtükrözés választható. Ureterkő kizárása esetén spirál CT vagy iv. urográfia jöhet szóba, míg interstitialis cystitis gyanú esetén vizelési napló, cisztoszkópos és szükség szerint biopsziás vizsgálat lehet a segítségünkre. Esetenként anorectalis vizsgálatra is szükség lehet.

III. Kezelés

4.1. Antibiotikumok

Igaz, hogy a krónikus prostatitisek körülbelül 90%-át tartották nem bakteriális eredetűnek, mégis az ilyen tünetekkel rendelkező betegek általában empirikus alapon antibiotikum-terápiát kaptak. Ez a nyilvánvaló terápiás paradoxon egyrészt klinikai tapasztalatokon alapul (negatív tenyésztési lelettel rendelkező betegek antibiotikum-terápiára adott válasza), másrészt klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a két krónikus prostatitis típusba (bakteriális és nem bakteriális) tartozó betegek 50%-a reagál kinolon terápiára. Mindezek mellett az antibiotikum-kezelést kezelési útmutatók is javasolják gyulladásos prostatitis esetén (beleértve a nem bakteriális típust is).

A tradicionális dogma alapján a kezelés hatékonyságához szükséges, hogy az antibiotikum képes legyen a prosztata szövetébe diffundálni és penetrálni. Igazolták, hogy magas lipidoldékonyság és a plazmafehérjékhez való minimális kötődés szükséges ahhoz, hogy egy antibiotikum hatékonyan tudjon behatolni a prosztata szövetébe. A legtöbb antibiotikum gyenge sav vagy bázis, amely ionizál a biológiai nedvekben. Mivel az ionizált molekulák nem képesek áthatolni a prostaticus epitheliumon, így a legtöbb rendelkezésre álló antibiotikum nem alkalmas a prosztatafertőzések gyógyítására.

A prostatitis hagyományos, elsővonalbeli kezelésére leghatékonyabban a trimethoprimot (TMP) vagy a trimethoprim-szulfametoxazolt (TMP-SMX) használták, amelyekhez nemrégiben csatlakoztak a fluorokinolonok, mint például a norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin vagy a levofloxacin (evidenciaszint: 2b.) (ajánlási szint: B). Mivel a penicillin derivátumai, valamint a nitrofurantoin a prosztatára nézve gyenge penetrációs képességgel bírnak, profilaktikus és diagnosztikus alkalmazásuk kivételével használatuk nem javasolt. Ez utóbbi szerepre példa a bakteriuria kizárását szolgáló, nem meggyőző Meares–Steamey-teszt megismétlése előtti kezelés. A tetracyclin, minocyclin, doxycyclin és a makrolidek másodvonalbeli szereknek tekintendők.

Antibiotikumok akut prostatitisnél életmentőek lehetnek, ajánlottak krónikus bakteriális prostatitisnél és megpróbálhatóak gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindrómában. Az akut bakteriális prostatitis általában súlyos fertőzés lázzal, erős helyi fájdalommal és általános tünetekkel. Parenterális nagy dózisú antibiotikum indikált, mint pl. széles spektrumú penicillinszármazékok vagy harmadik generációs cefalosporinok vagy fluorokinolonok. Kezdetben ezek az antibiotikumok kombinálhatók aminoglikozidokkal. Láztalanodás és a gyulladásos paraméterek rendeződése után orális kezelésre térhetünk át, amelyet 2-4 hétig kell fenntartanunk. Kevésbé súlyos esetekben elégséges a 10 napos fluorokinolon kezelés (evidenciaszint: 4) (ajánlási szint: C) (5).

Krónikus bakteriális prostatitisben és gyulladásos kismedencei fájdalom szindrómában (NIH III/A-csoport) az ajánlott antibiotikumok előnyeit, illetve mellékhatásait a 7. táblázatban láthatjuk (33).

Az USA-ban a Food and Drug Administration (FDA) öt fluorokinolon antibiotikum regisztrálását fogadta el CBP kezelésére. A norfloxacin és az ofloxacin az E. coli, a ciprofloxacin pedig az E. coli vagy a P. mirabilis okozta CBP esetében alkalmazható. A levofloxacint az E. coli, E. faecalis, P. mirabilis vagy a S. epidermidis okozta CBP kezelésére hagyták jóvá. Az elfogadott fluorokinolonok közül a norfloxacin, amelynek prosztataváladékba történő penetrációja a legalacsonyabb, hatékony az enterobaktériumok ellen, de spektruma korlátozott a Gram-pozitív baktériumok körében. Az ofloxacin kitűnően penetrál a prosztatába, spektrumába az atípusos patogének is beletartoznak, per os, illetve parenterálisan is adható. A ciprofloxacin jól penetrál a prosztatába és jó a prosztata szövet/plazma koncentrációjának aránya is. Hatásos a P. aeruginosa, a rezisztens Gram-negatív vagy Enterococcus eredetű prostatitis esetében is. A levofloxacin CBP-ben mind a Gram-negatív, mint a Gram-pozitív és atípusos kórokozó esetében indikált, de a ciprofloxacinhoz hasonló terápiás válasz várható P. aeruginosa fertőzés esetén is. Napi egyszeri dózis elegendő, jó a prosztata szöveti penetrációja, valamint kedvező a prosztata szövet/plazma koncentráció aránya is.

A prostatitis kezelésében a fluorokinolonok családja jelentős kutatási háttérrel rendelkezik és a baktériumok eradikációjának tekintetében számos tanulmány bizonyította a TMP-SMX-szel szembeni elsőbbségét (evidenciaszint: 2b) (ajánlási szint: B). Úgy tűnik, hogy a ciprofloxacin és a levofloxacin terápiás eredményei jobbak a norfloxacinnal és valószínűleg az ofloxacinnal összehasonlítva is (evidenciaszint: 2b) (ajánlási szint: B) (33). Egy nemrégiben végzett tanulmány, amely a levofloxacin húgyúti infekciókban kifejtett hatékonyságát értékelte, arra az eredményre jutott, hogy a levofloxacin magas klinikai és mikrobiológiai eradikációs rátával bír a nem-chlamydiális krónikus prostatitis esetében, mivel a baktériumok több mint 85%-át képes volt kiirtani. A napi egyszeri levofloxacin kezelést a napi kétszer adott ciprofloxacinnal hasonlították össze egy nagy esetszámú, randomizált vizsgálatban. A levofloxacin az E. coli okozta fertőzések 93,3%-ában volt hatásos (szemben a ciprofloxacin 81,1%-ával). Ugyanakkor a legtöbb izolált organizmus esetében nem találtak szignifikáns különbséget a levofloxacin (75,0%) és a ciprofloxacin (76,8%) között.

Az antibiotikum-kezelés időtartama részben a tapasztalat, részben a szakértők véleménye és ezek mellett több klinikai vizsgálat alapján adható meg (34). Krónikus bakteriális prostatitisben és a gyulladásos kismedencei fájdalom szindrómában az antibiotikum adása két hétig javasolt. Ezt követően a beteget újra meg kell vizsgálni és csak akkor szabad tovább folytatni a kezelést, ha a tenyésztési eredmények valamelyike pozitív, vagy a beteg tüneti javulásról számol be. A kezelés teljes időtartama 4-6 hét. Általában nagy dózisú orális kezelés javasolható (evidenciaszint: 3) (ajánlási szint: B) (33, 34).
Gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindróma esetén az antibiotikum adásának egyik lehetséges indoka, hogy bakteriális fertőzés fennállhat annak ellenére, hogy ezt a rutinvizsgálatokkal nem tudtuk igazolni (35, 36). Mindezen felül több klinikai vizsgálat az antibiotikumok előnyös hatását mutatta gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindróma esetén (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B) (37, 38). Ha intracelluláris baktériumot igazolunk, vagy gyanítunk, tetracyclin, erythromycin vagy levofloxacin választandó (evidenciaszint: 2b) (ajánlási szint: B) (33, 38).

7. táblázat Krónikus bakteriális prostatitis kezelése (Bjerklund Johansen és mtsai alapján /33/)

Előnyök	Hátrányok	Javaslat
Fluorokinolonok		
– Előnyös farmakokinetika – Kiváló penetráció a prosztatába – Jó biohasznosulás – Egyenlő orális és parenterális farmakokinetika (függ a hatóanyagtól) – Jó hatás a típusos és atípusos kórokozókkal szemben és a Pseudomonas aeruginosa-val szemben is – Általában jó mellékhatás profil	Függ a hatóanyagtól – Gyógyszerkölcsönhatások – Fényérzékenyítés – Központi idegrendszeri mellékhatások	Ajánlott
Trimethoprim		
– Jó prosztata penetráció – Orálisan és parenterálisan is adható – Viszonylag olcsó – Nem szükséges monitorizálás – Hatásos a legtöbb releváns kórokózóval szemben	– Nem hatásos a Pseudomonasokra, több Enterococcusra és néhány Enterobacteriumra	Megfontolandó
Tetracyclinek		
– Olcsó – Orálisan és parenterálisan is adható – Hatékony Chlamydiák és Mycoplasmák ellen	– Nem hat Pseudomonasra – Bizonytalan hatás a coagulase-negatív Staphylococcusok, E.coli és Enterococcusokkal szemben – Vese és májelégtelenségben ellenjavalt – Bőr allergia gyakorisága	Speciális indikációk esetén ajánlott
Macrolidek		
– Jó hatás a Gram-pozitív baktériumokra – Hatásos Chlamydiára – Jó prosztata penetráció – Kis toxicitás	– Legkevesebb adat támogatja klinikai vizsgálatokban – Bizonytalan hatás Gram-negatív baktériumokkal szemben	Speciális indikációk esetén ajánlott

4.2. Kombinált kezelések

4.2.1. Antibiotikummal és alfa-blokkolóval

Urodinámiás vizsgálatok során emelkedett húgycsőzárási nyomás igazolódott krónikus prostatitis esetén (5). Az antibiotikumok és az alfa-blokkolók kombinált alkalmazása során a gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindrómában (III/A és B-csoport) a gyógyulási arány magasabbnak bizonyult, mint antibiotikum egyedüli adása esetén (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: B) (39). Ezt a kezelési stratégiát jelenleg is több urológus támogatja.

Mindezek ellenére egy nem régi randomizált kettős vak placebokontrollált multicentrikus vizsgálat közepes és súlyos tünetek esetén nem igazolta a ciprofloxacin, vagy tamsulosin, vagy a kettő kombinált alkalmazásának előnyét a placebocsoporttal szemben (evidenciaszint 1b) (ajánlási szint: B) (40). Azt azonban meg kell jegyezni, hogy a tanulmányba beválogatott betegek jelentős hányadát már különböző gyógyszerekkel tartósan előkezelték.

Az alfa-blokkoló terazosin jobbnak bizonyult a placebónál krónikus kismedencei fájdalom szindrómában (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: B) (41).

4.2.2. Rozspollen-kivonattal

A rozspollen-kivonatok a spasztikus diszfunkció csökkentésén kívül a prosztaglandin, illetve leukotrién (gyulladásos mediátorok) bioszintézisének gátlásán keresztül kongeszciót csökkentő és antiflogisztikus hatással is rendelkeznek. Mind az alfa-blokkolók, mind a rozspollen-kivonatok adása elhúzódóan, kb. 6-8 hónapon keresztül javasolt (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B) (52, 53).

4.3. Egyéb szájon át adható gyógyszerek

Pentosamin poliszulfát csökkentheti a tüneteket és javíthatja az életminőséget is (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B) (42). Finasterid tüneti javulást eredményezhet néhány III/A-csoportú prostatitises betegnél (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: B) (43).

4.4. Antibiotikumok intraprosztatikus alkalmazása

Ezt a kezelést nem vizsgálták kontrollált tanulmányokban és csak speciális esetekben alkalmazható (44, 45).

4.5. Sebészet

Akut prostatitis következtében kialakult vizeletelakadás esetén epicystostomia jöhet szóba. Súlyos terápiarezisztens prostatitises panaszok esetén a transurethralis reszekció és transurethralis tűabláció kedvező hatásáról számoltak be (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B) (46, 47). Radikális prostatovesiculectomiát követően sem szűntek meg a panaszok minden esetben (48). Prostatitis esetén a sebészi beavatkozások kerülendők, csak a tályogok drenázsára szabad korlátozni.

4.6. Egyéb kezelési lehetőségek

Mikrohullámú energia in vitro baktericidnek bizonyult az E. coli és az E. cloacae törzsekkel szemben (Prostatron 2.0 készülék) (49). A transurethralis mikrohullámú (TUMT) kezelés a gyulladásos kismedencei fájdalom szindrómában több vizsgálat alapján a placebóhoz képest eredményes (50). Mindezek ellenére a TUMT még csak egy kísérletes módszer.

Számtalan egyéb gyógyszeres és nem-gyógyszeres kezelést javasoltak a nem gyulladásos krónikus kismedencei fájdalom szindrómánál de ezek nem rendelkeznek megfelelő bizonyítékokkal.

Összefoglalva az alábbi bázisterápia javasolt CPPS esetén a bizonyítékok tükrében

- 2-4 hét antibiotikum, tünetek javulása esetén további 2-6 hét, amennyiben a beteget még nem kezelték antibiotikummal:
  - II. generációs fluorokinolonok a norfloxacin kivételével, III. generációsak közül levofloxacin,
  - trimethoprin+szulfametoxazol elsősorban a 2-4 hetes kezelést követően, a fenntartó 2-6 hetes kezelésként.
- 4-6 hónapos kezelés alfa-blokkolókkal (tamsulosin, alfuzosin, doxazosin, terazosin),
- 4-6 hónapos kezelés rozspollen kivonattal (Pollstimol®-Cernil) (52, 53).

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968; 5: 492–518. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve &db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4870505&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
2. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. Infection 1991; 19 (Suppl 3): S119–125. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=2055646&query_hl=4&itool=pubmed_docsum
3. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999; 282: 236–7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db= pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10422990&query_hl=6&itool=pubmed_docsum
4. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. Bethesda, Maryland, 1995, Dec 7–8.
5. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. Int J Antimicrob Agents 1999; 11: 205–211. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10394972&query_hl=88 &itool=pubmed_docsum
6. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. J Urol 1999; 161: 903–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10022711&query_hl=15&itool=pubmed_docsum
7. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 1998; 52: 744–749. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9801092&query_hl=17&itool=pubmed_docsum
8. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: Results of an internet survey. Urology 1996; 48: 568–574. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed& dopt= Abstract&list_uids=8886062&query_hl=19&itool=pubmed_docsum
9. Krieger JN. Recurrent lower urinary tract infections in men. J New Rem Clin 1998; 47: 4–15.
10. Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, et al. Chronic pelvic pains represent the most prominent urological symptoms of "chronic prostatitis". Urology 1996; 48: 715–721. http://www.ncbi.nlm. nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8911515&query_hl=27&itool=pubmed_docsum
11. Nickel JC. Effective office management of chronic prostatitis. Urol Clin North Am 1998; 25: 677–84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed& dopt= Abstract&list_uids=10026774&query_hl=30&itool=pubmed_docsum
12. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The National Institute of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol 1999: 162; 369–375. http://www.ncbi.nlm. nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10411041&query_hl=134&itool=pubmed_doc sum.
13. Krieger JN, Jacobs RR, Ross SO. Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? J Urol 2000; 164: 1554–1558. http://www.ncbi. nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11025703&query_hl=37&itool=pubmed_ docsum
14. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, et al. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome – an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia 2003; 35: 258–262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/ query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14535851&query_hl=43&itool=pubmed_DocSum

15. Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasmal infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. Andrologia 2003; 35: 263–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14535852&query_hl=39&itool=pubmed_docsum
16. Naber KG, Weidner W. Prostatitits, epididymitis and orchitis. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. London: Mosby; 1999. Chapter 58.
17. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, et al. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leucocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. J Urol 2002; 168: 1048–1053. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db= pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12187220&query_hl=47&itool=pubmed_docsum
18. Nickel JC, Downey J, Johnston B, et al. Canadian Prostatitis Research Group. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. J Urol 2001; 165: 1539–44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11342913&query_hl=50&itool=pubmed_docsum.
19. Lee JC, Muller CH, Rothman I, et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvis pain syndrome do not differ from those of healthy controls. J Urol 2003; 169: 584–588. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12544312&query_hl=52&itool=pubmed_docsum
20. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, et al. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. J Urol 2000; 164: 214–218. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10840462&query_hl=54 &itool=pubmed_docsum
21. Blenk H, Hofstetter A. Complement C3, coeruloplasmin and PMN-elastase in the ejaculate in chronic prostato-adnexitis and their diagnostic value. Infection 1991; 19 (Suppl 3): S138–140. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed &dopt=Abstract&list_uids=2055649&query_hl=56&itool=pubmed_docsum
22. Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis. Urol Clin North Am 1989; 16: 763–72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=2683305&query_hl=58&itool=pubmed_docsum
23. Drach GW, Fair WR, Meares EM, et al. Classification of benign

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

VII. Melléklet

Függelék

A cikkben szereplő hatóanyagokat tartalmazó, Magyarországon kereskedelmi forgalomban kapható, húgyúti fertőzésekben és kismedencei fájdalom szindrómában adható készítmények. A zárójelben levő számok hatóanyag-mennyiséget jelölnek/mg.

ciprofloxacin	Ciprum (250,500,750), Cifloxin (250,500,750), Cifran (250,500,750), Ciphin (250,500), Ciplox (250,500), Ciprinol (250,500,750 – 200,400 old), Ciprobay (250,500 – 100,200,400 inf), Ciprofloxacin 1a Pharma (250,500), Ciprofloxacin-ratiopharm (250,500), Cyprolen (250,500), Cipropharm (250,500,750), Cydonin (100,250,500),
levofloxacin	Tavanic (250,500 – 500 iv. old)
nitrofurantoin	Nitrofurantoin (100)
norfloxacin	Norfloxacin-Helcor (400), Nolicin (400), Nolicin-s (400), Norfloxacin-ratiopharm (400), Norfloxacin-K (400)

ofloxacin	Oflogen (200,400), Ofloxacin-B (200,400), Ofloxacin-B-TRIO (200), Tarivid Richter (200), Tarivid (200 – 200 iv. inf), Zanocin (200)
trimethoprim (TMP)	-
trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX)	Cotripharm (480), Sumetrolim (480)
doxycycline	Doxycyclin AL(100, 200), Doxycyclin Pharmavit (100), Doxycyclin-Chinoin (100), Doxypharm-100, Doxyprotect (100, 200) Huma-Doxylin (100), Tenutan (50),
lymecycline	Tetralysal (300)
oxytetracycline	Tetracyclin-Wolff (250, 500)
azithromycin	Azi Sandoz (250, 500), Azithromycin-ratiopharm (250), Sumamed (250, 500), Zitrocin (250, 500)
clarithromycin	Cidoclar (250, 500), Clarithromycin-ratiopharm (250, 500), Fromilid (250, 500) Fromilid Uno (500), Klabax (250, 500) Klacid (250, 500), Klacid XL, Lekoklar (250, 500) Lekoklar XL
erythromycin	Eryc (250), Erythromycin Lactobionate (300), Erythrotrop (gr), Meromycin (500)
roxithromycin	Renicin (150, 300), Roxithromycin-ratiopharm (150, 300), Rulid (150, 300)
alfuzosin	Alfetim (2,5) Alfetim SR (5), Alfetim Uno (10)
tamsulosin	Fokusin (0,4), Omnic (0,4), Omnic Tocas (0,4), Tamsol (0,4), Tamsudil (0,4), Tamsulosin-Sandoz (0,4), Tamsulosin-ratiopharm, Tanyz (0,4), Totalprost (0,4), Urostad (0,4)
terazosin rozspollen -kivonat	Hytrin (1, 2, 5), Kornam (2, 5), Setegis (1, 2, 5) Pollstimol-Cernil

(old: oldat, inf: infúzió, iv: intravénás, gr: granulatum)

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
Uroszepszisről
(1. módosított változat)
Készült az Európai Urológus Társaság (EAU) szakmai irányelve alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1. A tevékenység alkalmazási/érvényességi területe
Az irányelvben foglalt ajánlásokat valamennyi törvényesen működő hazai, állami és magán egészségügyi szolgáltatónál alkalmazni kell.

1.2 Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a címben foglalt urológiai eredetű szepszisek, előfordulásáról, diagnosztikájáról, kivizsgálásáról, kezeléséről szóló tudományos ismeretek összefoglalása és evidencián alapuló ajánlása.

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
Bevezethetőségét, alkalmazhatóságát a címben foglalt kórkép (urológiai eredetű szepszisek) ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél, az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat – mindenkori hatályos – rendelkezéseiben foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek történő megfelelés határozza meg. Befolyásolják még a bevezethetőséget a beutalási elvek, az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerei. A helyi eljárásrendek tartalmát – jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készültsége alapján, a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembevételével kell kialakítani.

1.4. Az irányelv célja
Az urológiai eredetű szepszisek diagnosztikus és kezelési elveinek összefoglalása a legsikeresebb gyógyulás érdekében. Az evidenciákon alapuló kezelés elsajátítása. Az egészségügyi ellátás színvonalának növelése. A szepszis halálozásának csökkentése. A nosocomialis eredetű szepszisek számának csökkentése.

1.5. Célcsoportok
Minden olyan egészségügyi intézmény, ahol a kórkép kezelésével foglalkoznak, így elsősorban urológusok, infektológusok, aneszteziológusok, illetve minden fekvőbeteg intézményben és az alapellátásban tevékenykedő orvos

2. Definíció, terminológia
Évtizedeken keresztül a szepszis meghatározásának kritériuma a szervezetben kialakult és kimutatható góc, valamint a pozitív hemokultúra voltak. A klinikus által észlelt tüneteket és a betegek panaszait az invázió következményeinek tartották.
Az elmúlt 20-30 évben megváltozott az a populáció, amelyben leggyakrabban kialakulhat a szepszis (kora- és újszülöttek, öregek, csökkent védekezőképességűek stb.). Szemben a korábbi évtizedekkel, amikor a szepszis elsősorban egészségesekben fordult elő, napjainkban ez a megbetegedés legtöbbször valamilyen alapbetegséghez vagy hajlamosító tényezőkhöz társul. Ezekben a betegekben nagyon sokszor a góc nem mutatható ki (igen sokszor a gócok mikroszkopikus nagyságúak), és 50-70%-ban a bacteriaemia még a leggondosabb mikrobiológiai vizsgálatokkal sem igazolható.
Mindezek szükségessé tették, hogy a kilencvenes évek elején a szepszissel kapcsolatos meghatározásokat újrafogalmazzák. Az amerikai tüdőgyógyászok és intenzív terápiával foglalkozó orvosok konszenzus konferenciája 1991-ben a következőket fogadta el (8,9):

– *Bacteriaemia:* A vérben baktérium található (pozitív haemocultura);

– *SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome):* A szervezet heveny fiziológiás reakciója, amelyet a legkülönbözőbb behatások (infekció, pancreatitis acuta, égés, politrauma, immunkomplex behatás) idézhetnek elő. SIRS-ről akkor beszélhetünk, ha az alábbiakban felsoroltakból legalább kettő megtalálható:
a. testhőmérséklet <36°C vagy >38°C
b. pulzusszám >90/min.
c. légzésszám >20/min, PaCO2 kisebb mint 32Hgmm (4,3 kPa)
d. fehérvérsejtszám <4000/mm^3 vagy >12000/mm^3
e. vagy a minőségi vérképben 10%-nál több az éretlen granulocyta;
Szepszis: Az SIRS-t mikrobiológiailag igazolt infekció idézi elő (infekció+SIRS);
Súlyos szepszis – szepszis szindróma: Szepszishez az egyes szervek mikrocirkulációs zavara, hipoperfúziója társul (infekció+SIRS+hipoperfúzió). A legfontosabb hipoperfúzióra utaló tünetek és laboratóriumi eltérések a következők: tudatzavar, oliguria, lactacidaemia, icterus;
Szeptikus shock: Súlyos szepszisben – az adekvát folyadék és elektrolit terápia ellenére – hipotenzió (szisztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a középvérnyomás>40 Hgmm-t csökken) alakul ki (infekció+SIRS+hipoperfúzió+hipotenzió);
Refraktórikus szeptikus shock: Szeptikus shock, amely több mint egy órán át tart, és nem reagál folyadék és gyógyszeres kezelésre
MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome): A homeostasis helyreállítása céljából a többszörös szervi elégtelenség azonnali intenzív beavatkozást igényel.

3. Háttér, Etiológia
3.1 Háttér
Az elmúlt évtizedekben világszerte a szepszisben megbetegedettek számának növekedése észlelhető (évente kb. 8,7% növekedés tapasztalható) (7), amely valószínűleg a következő okokkal magyarázható (2):

- egyre növekszik a csökkent védekezőképességű („immunocompromised host") beteg száma
- emelkedik az invazív beavatkozások és különböző „testidegen anyagok" gyakorisága
- sokkal több beteg kerül intenzív terápiás ellátásra
- gyakoribbá váltak a multirezisztens baktériumokkal történő kolonizációk, illetve későbbi infekciók
- a gyógykezelésre kerülő beteg életkora meghosszabbodott

Az irodalmi adatok szerint a szepszisek 50%-ban tüdő, 24%-ban hasi fertőzések következményei. Húgyúti eredet csak 5%-ban fordul elő (5). Szepszisben a halálozás 10-15% között van, míg súlyos szepszisben elérheti 20-42%-ot is. Az uroszepszis prognózisa általában jobb, mint az egyéb eredetű szepsziseké, mivel az urológiai eredetű szepszisben megbetegedettek jelentős része nem rendelkezik olyan alapbetegséggel, amely néhány hét vagy néhány hónap alatt önmagában is halálos volna.
Az uroszepszis, hasonlóan az egyéb eredetű szepszisekhez, kialakulhat közösségben és nosocomialisan is. A legtöbb nosocomialis eredetű uroszepszis megelőzhető a kórházi tartózkodás csökkentésével, zárt rendszerű katéter rendszer alkalmazásával és az egyszerű aszepszis technikák használatával (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B) (12,13). (Az alkalmazott eljárások bővebben összefoglalását lásd a függelék 1.1 táblázatában)

3.3 Etiológia
Általánosságban (uroszepszisre nem igaz) elmondható, hogy az utóbbi években a gombás eredetű szepszisek aránya nőtt, és a Gram pozitív baktériumok lettek a gyakoribbak, kivéve az uroszepszist, amelyben a Gram negatív kórokozók dominálnak.
A területen szerzett – ezek döntően nem-komplikált UTI-hoz kapcsolódnak – uroszepsziseket szinte kizárólag az Enterobacteriaceae család tagjai (legtöbbször *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp.) és az enterococcusok okozzák. Ezzel szemben nosocomialis uroszepszisben e család tagjain és az enterococcusokon kívül számítani kell *Pseudomonas aeruginosa*-ra, *Acinetobacter baumannii*-re, esetleg más kórházi eredetű törzsre is. Mindenképpen azt is számításba kell venni, hogy nosocomialis uroszepszisben a kórokozók gyakran multirezisztensek, esetleg panrezisztensek (főleg a pseudomonasok intenzív terápiás osztályokon). Sajnálatosan sok országban megjelentek a kinolonokra és a harmadik generációs cephalosporinokra is rezisztens baktériumtörzsek is.

4. Tünetek

4.1. Klinikum (korai tünetek és panaszok)

- A betegek 10-15%-a kezdetben hypothermiás és 4-5%-ban a testhőmérséklet nem haladja meg a 37°C-ot. Vagyis a láz nem kritériuma a szepszisnek, és ha a szepszis hypothermiával indul a prognózis rosszabb.
- Kezdetben hyperventilatio tapasztalható (tachypnoe), amely következményes alkalózissal jár.
- Más okkal – elsősorban hypoxiával – nem magyarázható tudatzavar.
- Icterus. Elsősorban a direkt bilirubin emelkedik meg a vérben. A laboratóriumi eltérések intrahepaticus cholestasis mellett szólnak.
- A szepszisek kb. 1/3-ában induláskor gastrointestinalis tünetek (hányás, hasmenés) jelentkeznek. Igen korai szakban a vérhányás és szurokszéklet is utalhat szepszisre.
- Vérzések a retinán és petechiák a conjunctiván önmagukban nem, de az előzőekben felsoroltakkal együtt alátámaszthatják a szepszis diagnózisát.

II. Diagnózis

4.2. Diagnózis

Egyetlen panasz, tünet vagy laboratóriumi vizsgálat sincs, amely egyértelműen a szepszis diagnózisát bizonyítja. Mégis az mondható, hogy a kórelőzmény kikérdezése mellett csak ezek helyes értékelése alapján lehet szepszisre gondolni. A legfontosabb laboratóriumi vizsgálati eltérések, amelyek segíthetik a klinikust a gondolkodásában:

- Pozitív haemocultura és vizelettenyésztés. Szepszis gyanúja esetén legalább 2 haemocultura végzése elengedhetetlen. (Megemlítendő, hogy a nők nem komplikált akut pyelonephritiséből is lehet szepszis és nagyon fontos ebben a kórképben is a haemocultura végzése.)
- Sem a leukocytosis, sem a balratoltság a minőségi vérképben önmagában nem jellemző. Sokkal inkább bakteriális kórkép – szepszis – mellett szól, ha a leukocytákban vakuolákat és toxikus granulációt találnak.
- Az eosinopenia bakteriális infekciót jelezhet. Ha az eosinophil granulocyták százalékos aránya >5%, kételkedni kell a kórkép bakteriális etiológiájában.
- A szérumban a vas szintje mindig csökken, és az esetek 80%-ában thrombocytopenia is kialakul.
- Súlyos generalizált fertőzésben (bakteriális, gombás, parazitás) a procalcitonin szintje megemelkedik, akár 100 ng/ml fölé is. Ezzel szemben súlyos vírusfertőzésben vagy nem fertőzéses gyulladásos válasz esetén a procalcitonin szint csak mérsékelt vagy semmilyen emelkedést nem mutat, így a procalcitonin alkalmas a fertőzéses és a nem fertőzéses SIRS elkülönítésére. Magas procalcitonin szint vagy annak hirtelen emelkedése gyulladásos folyamat keresését indokolja (10,11).
- A veseérintettség különböző mértékű lehet, az enyhe proteinuriától a 36-48 óra alatt kifejlődő anuriáig.
- A szepszis kezdetén megfigyelt respirációs alkalózis szeptikus shockban metabolikus acidózisba fordulhat át.
- Hypoxaemia.
- Hypalbuminaemia, anorganikus foszfát szint csökkenése.
- Procalcitonin, C-reaktív protein emelkedése perdöntő lehet.
- Diabetes mellitusban előfordul, hogy az addig jól beállított szénhidrátanyagcsere felborulása az egyetlen jel, amely szepszisre utal. A cukorbetegek húgyúti szepszise akár területen szerzett, akár nosocomialis mindig súlyosabb lefolyású, mint a nem cukorbetegeké. Ugyanakkor a klinikum gyakran félrevezető (látszólag nem olyan súlyos!), de már ebben a stádiumban lehet pl. papillanecrosis.

4.3. Képalkotó eljárások uroszepszis esetén

- Ultrahangos vizsgálat: minden betegnél szinte elsőként elvégezendő, kötelező vizsgálat. Hasznos a szepszis lefolyásának követésében, elengedhetetlen a húgyúti obstrukció jelenlétének megítélésében.
- Natív röntgen: húgyúti kövesség gyanúja esetén, illetve korábban felhelyezett húgyúti idegentestek pozíciójának megítélésére ajánlott, de diagnosztikai értékű gáztermelő baktériumok által okozott szeptikus pyelonephritis, pyonephros diagnosztizálása során is.

- Intravénás urographia: húgyúti kövesség, húgyúti obstrukció esetén javasolt, amennyiben CT (natív), illetve ultrahang nem elérhető.
- Natív CT plusz ultrahang vizsgálat jelenti az egyik legpontosabb, illetve legköltséghatékonyabb utat az obstruktív eredetű szepszisek diagnosztikájában. A kontrasztos CT költségesebb, de főleg szeptikus beolvadás esetén többlet információt nyújthat. Mindezek mellett, minden olyan esetben ajánlott, ahol a beteg állapota az alkalmazott kezelésre (pl. obstrukció megszüntetése + antibiotikum) nem javul.

III. Kezelés

A terápia szempontjából legfontosabb a szepszis mihamarabbi diagnosztizálása, a fertőzés helyének azonosítása, majd a helyes kezelés azonnali megkezdése. Az uroszepszis terápiájának három alappillére a húgyúti komplikáló tényező megoldása (evidenciaszint: 1a) (ajánlási szint: A), az azonnali antibiotikum kezelés és a megfelelő szupportív terápia (5). A betegek gyógyítása interdiszciplináris feladat, amely urológus, intenzív specialista és infektológus kolléga együttműködését igényli (evidenciaszint: 2a) (ajánlási szint: B). Az antibiotikum kezeléssel egy időben a beteg folyamatos monitorizálását is (vérnyomás, pulzusszám, oxigénnyomás, légzésszám stb.) el kell kezdeni.

5.1. A húgyúti komplikáló tényezők megoldása

A húgyúti rendszer obstrukciójának drainálása és az idegentestek (pl. húgyúti katéterek vagy kövek) eltávolítása önmagukban is a tünetek megszűnéséhez és gyógyuláshoz vezethetnek. Ez a kezelés kulcskérdése, amelynek megoldása sürgős (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint: A).

5.2. Antibiotikum kezelés

Amikor a klinikusban az uroszepszis gyanúja felmerül azonnal el kell kezdeni – a mikrobiológiai és kémiai vizsgálatokra történő mintavételek után – a megfelelő széles spektrumú empirikus antibiotikum terápiát, majd később a mikrobiológiai vizsgálatok eredményeinek megérkezésekor át kell térni a célzott kezelésre. Az empirikus antibiotikum kezelés kiválasztásakor figyelembe kell venni a beteg anamnézisét, előzetes tenyésztési eredményeit, illetve a korábban kapott antibiotikumok listáját. 90 napon belül történt kezelés esetén a beteget lehetőleg más antibiotikumcsoportba tartozó antibiotikummal célszerű elkezdeni kezelni. Amennyiben a beteg a közelmúltban fluorokinolon vagy cephalosporin kezelésben részesült, az ESBL-termelő kórokozók nagy valószínűsége illetve enterococcus lehetősége miatt carbapenem származék adása javasolt. Nem ajánlott aminoglikozid származék alkalmazása, ha a beteg vesefunkciója jelentősen károsodott, illetve kontrasztanyagos vizsgálat történt vagy tervezett.
Súlyos szepszisben, szeptikus shockban kérdéses a fluorokinolonok vagy amoxycillin/klavulánsav alkalmazása a hazai rezisztencia viszonyok ismeretében (E.coli ciprofloxacin illetve coamoxycilin/klavulánsav rezisztenciája 15% körüli).
A területen szerzett uroszepszisekben ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin az első empirikus választás, esetleg az aminoglikoziddal történő kombináció – komplikált UTI-ra gondolva – mérlegelendő. Nagyon vitatott, hogy a területen szerzett húgyúti szepszis esetén a fluorokinolonok mellé érdemes-e aminoglikozidot adni. Az valószínű, hogy a kettő között nincs szinergetikus hatás. Alternatíva lehet: aminoglikozid önmagában vagy cefotaxim/ceftriaxon vagy ampicillin/sulbactam+aminoglikozid. A nosocomialis uroszepszisek empirikus kezelésére ajánlhatók: ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin vagy imipenem/cilastatin vagy meropenem. Alternatíva lehet: amikacin vagy piperacillin/tazobactam. A szepszisek terápiájában csak az intravénás kezelés az elfogadott.

5.3. Egyéb lehetőségek (15,16)

A folyadék- és ionegyensúly biztosítása alapvető a szepszises beteg kezelésében, különösen shock esetén. A humán albumin használata vitatott (17). Volumenpótlás és vasopressor kezelés jelentősen befolyásolja a kimenetelt. A korai beavatkozás, a megfelelő szöveti perfusio fenntartása, a folyadékkezelés azonnali bevezetése, az artériás nyomás stabilizálása és a megfelelő oxigén transzport biztosítása igen hatásos. A mihamarabbi eredményes kezelés a betegek halálozását csökkenti.
A szeptikus shock korai szakaszában hydrocortizon (vitatott adagban) adása hasznos lehet azon betegeknél, akiknél az agyalapi mirigy-mellékvese mechanizmusában relatív elégtelenség észlelhető (ACTH teszt) (18).
A szoros vércukor kontrol insulin adással (akár 50 E/óra is) szintén csökkenti a halálozást (19).

A recombinans activált protein-C egy új készítmény a súlyos szepszis kezelésében. Ez a drága kezelés hatékonyabbnak bizonyult a kifejezetten súlyos szepszis esetén, ahol a thrombocytaszám 30000 feletti és legalább két szervi elégtelenség észlelhető (21).

6. Következtetések

A szepszis szindróma az urológiában változatlanul egy súlyos állapot, amelynek halálozása elérheti a 20-40 %-ot is (4). A tünetek korai észlelése és a húgyúti rendszer eltéréseinek (pl. elzáródás, kövesség, idegentest) időben való rendezése csökkentheti a halálozást. Az életfunkciók megfelelő támogatása és a megfelelő antibiotikum kezelés biztosítják a legjobb esélyt a beteg túlélésére. A szepszis megelőzése a nosocomialis fertőzések megfelelő elkerülésén, a szigorú és elfogadott antibiotikum kezelésen és profilaxison alapszik.

VI. Irodalomjegyzék

1. P. Varga , A. Szalka – Sepsis. Melania Kiadó. 1999.
2. A. Szalka, L. Tímár, E. Ludwig, Zs. Mészner – Infektológia. Medicina Kiadó. 2005.
3. K.G. Naber (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, M. Grabe, B. Lobel, J. Palou, P. Tenke – Urosepsis, EAU Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections 2008
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-1554.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12700374&query_hl=3
5. Hotchkiss R, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348:138-150.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12519925&query_hl=5
6. Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. Am J Surg 1999;177:287-290.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10326844&query_hl=7
7. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Inten Care Med 2004;30:580-588.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14997295&query_hl=10
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society ofCritical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-1655.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1303622&query_hl=13
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-1256.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12682500&query_hl=15
10. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis anddifferentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2000;26(Suppl.2):148-152.
11. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:396-402.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11500339&query_hl=24
12. Carlet J, Dumay MF, Gottot S, Gouin F, Pappo M. (Guideliness for prevention of nosocomial infections in intensive care unit.) Arnette Ed Paris 1994:41-53. [French]
13. Riedl CR, Plas E, Hubner WA, Zimmer H, Ulrich W, Pflueger H. Bacterial colonization of ureteral stents. Eur Urol 1999;36:53-59.
14. Degroot-Kosolcharoen J, Guse R, Jones JM. Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. Infect Control Hosp Epidemiol 1988;9:72-76.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3343502&query_hl=33
15. Persky L, Liesen D, Yangco B. Reduced urosepsis in a veterans' hospital. Urology 1992;39:443-445.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1580035&query_hl=35

16. Gluck T, Opal SM. Advances in sepsis therapy. Drugs 2004;64:837-859.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15059039&query_hl=4086 MARCH 2006
17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; EarlyGoal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11794169&query_hl=43
18. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azouley E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-871.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12186604&query_hl=45
19. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, lasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11794168&query_hl=47
20. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriquez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11236773&query_hl=51
21. Dellinger RP, Carlet J, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-873. Errata in: Crit Care Med 2004;32:1448; Crit Care Med 2004;32:2167-2170.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15090974&query_hl=53

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

VII. Melléklet

FÜGGELÉK

1.1 táblázat: A nosocomialis eredetű szepszisek megelőzésének ajánlott, vitatott és hatástalan módszereinek összefoglalása

Megelőzés bizonyított és valószínűsített lehetőségei
– A polirezisztens kórokozóval fertőződött beteg izolálása .
– Az antibiotikumok körültekintő alkalmazásával (profilaxis és terápia esetén is) elkerülhető a rezisztens törzsek kialakulása .
– A kórházi tartózkodás csökkentése.
– A húgycső katéter mielőbbi eltávolítása.
– Zárt katétervezetési rendszer, mely megnyitása minimalizálandó a vizeletminták nyerésére, vagy hólyagmosásra.
– A húgyúti obstructio megoldására a legkevésbé invazív módszer választása.
– Az aszepszis technikák mindennapos használata (egyszer használatos gumikesztyű, gyakori kézfertőtlenítés, infekció kontroll).
– Megfelelő perioperatív antibiotikum profilaxis.

Megelőző eljárások vitatható eredménnyel

- Antibiotikumok vagy antiszeptikumok instillatiója a katéterbe vagy a gyűjtő zsákba.
- Antibiotikummal vagy ezüsttel bevont katéterek használata.

Hatástalan és káros módszerek

- Folyamatos vagy intermittáló hólyag irrigatió antibiotikummal vagy antiseptikummal.
- Rutin antimikróbiális gyógyszer adása panaszmentes katéteres betegeknek. E módszer csak immunszuprimált betegnél alkalmazandó.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A vesedaganat sebészeti kezeléséről
Készült az „EAU guideline 2009" alapján.

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1 A tevékenység alkalmazási/érvényességi területe
Az összefoglalt vesedaganatos irányelvet valamennyi törvényesen működő állami, önkormányzati és magán egészségügyi intézményben alkalmazni kell.

1.2 Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a címben foglalt vesedaganatok előfordulásáról, természetéről , kimutatásáról és kezeléséről, a gyógyult betegek gondozásáról szóló tudományos ismeretek összefoglalása és evidencián alapuló ajánlása.

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
Tárgyi, személyi, szakmai, képzési/Továbbképzési és egyéb feltételek
Bevezethetőségét, alkalmazhatóságát a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél, az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat – mindenkor hatályos – rendelkezéseiben foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek történő megfelelés határozza meg. Befolyásolják még a bevezethetőséget a beutalási elvek, az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerei.
A helyi eljárásrendek tartalmát – jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készültsége alapján, a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével kell kialakítani.

1.4. Az irányelv célja
Magas színvonalat biztosító olyan egységes módszerek alkalmazása, elterjesztése a vesedaganatok sebészetében, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából, egyaránt megfelelnek a bizonyításon alapuló orvoslás követelményeinek.
Az irányelv másodlagosan tovább alkalmazható más országos és helyi eljárásrendek kapcsolódó folyamatszabályozások (finanszírozás, belső minőségirányítás) kidolgozásában. Céljával ellentétes minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészségbiztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos, vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű alkalmazását korlátozza.

1.5. Célcsoportok
A vesedaganatos betegek felfedezése, kivizsgálása. gyógykezelése és gondozása során ellátást nyújtó minden egészségügyi szolgáltató.

2. Definíció:
A vesedaganat leggyakrabban szolid folyamat a vesében, magában foglalva a vese sejtes daganatainak különböző típusait, speciális kórszövettani és genetikai jellemzőikkel.

2.1. Az irányelv csak a parenchyma eredetű felnőttkori vesedaganatok kezelésével foglalkozik.
A vese parenchyma eredetű daganatai szolid, vagy cystosus terime formájában jelentkeznek a vese bármely területén a legkülönbözőbb méretben. A vese parenchyma eredetű daganatai kanyarulatos és gyűjtő csatornákat bélelő epithel sejtekből indulnak ki, és általában sporadikusan fordulnak elő. Legtöbbször egyoldali megjelenésűek, lokálisan respektálják a vese tokjait, de

akár át is törhetik azokat. Kétoldali szinkron és aszinkron megjelenésű forma a vesedaganatok 1-3,8%-ban észlelhető (evidencia szint: 3).

2.2. Tünetek:
(1. táblázat) A vesedaganat tünetei

Leggyakoribb tünetek	haematuria	59%
	tapintható terime deréktájon	45%
	vesetáji fájdalom	41%
Ritkábban előforduló tünetek	súlyvesztés	28–34%
	anaemia	21–36%
	láz	17–20%
	magas vérnyomás	18–22 -37%
	azonos oldali lábba sugárzó fájdalom	12%
Paraneoplasztikus tünetek	emelkedett süllyedés	55,6%
	abnormális májfunkció	14.4%
	emelkedett alkalikus foszfatáz	10,1%
	polycytaemia	3,5%
	neuromyopathia	3,2%
	Hypercalcaemia	3–10%
	polyglobulia	3%
	amyloidosis	2%
	eritropoetin szint emelkedése, parathormon szerű peptid megjelenése, gonadotropin szint emelkedés, ACTH szint emelkedés, enteroglucagon, inzulin szerű anyag, prostaglandin, Stauffer szindróma (hepatspleomegalia, hepaticus diszfunkció, RCC), klasszikus triász (haematuria, fájdalom tapintható tumor), amyloidosis, leukaemoid reakció, thrombocytosis, polyneuropathia, hepaticus diszfunkció	
Egyéb érdekességek	Klasszikus triász	9%
	Metasztázis megjelenése az első tünet	22%
	Mellékleletként fölfedezett	7%

(Evidencia szint:3)

2.3 A primer tumor terjedése
Lokálisan a tumor a vesekelyhekbe, vesemedencébe terjedhet, ill. áttörheti a vese tokját, a perirenalis zsírszövetet beszűrheti és eléri a Gerota-fasciát. Ráterjedhet a mellékvesére, betörhet a vesevénába, a v. cava inferior infra- és supradiaphragmaticus részébe, infiltrálhatja az izmokat (m. psoas), beleket, májat (evidencia szint 2b).

2.4. A regionalis metasztázis irányai
A veseparenchymatumor regionalis nyirokcsomói: hilaris, paraaorticus, paracavalis és inter aortocavalis juxtaregionalis régiókban vannak. A jobb oldali vese nyirokelvezetése baloldal irányába kereszteződik, majd a bal oldali nyirokrendszerrel egyesülve ezen az oldalon halad át a diaphragmán (evidencia szint 2b).

2.5. *Szövettani típus*

2.5.1 Jóindulatú hám eredetű daganatok

2.5.1.1. Papilláris adenoma. Kisméretű, 0,5 cm-nél kisebb átmérőjű, rendszerint a kéregállomány külső részében kialakuló daganat. Világos citoplazmájú kis sejtekből áll, szerkezete papilláris vagy tubuláris. Differenciáldiagnosztikailag el kell különíteni a

világos sejtes carcinomától. Cytogenetikailag a papilláris adenoma jellemzője a 7 és 17 chromosoma trisomiája vagy a 17-es chromosoma tetrasomiája (evidencia szint 3).

2.5.1.2. Vese oncocytoma

A vese kéregállományának jóindulatú daganata (korábban 'granuláris' vese sejtes daganat). Átlagosan 2 cm átmérőjű, de >10 cm nagyságot is elérhet. Jellemző rá a centrális csillag alakú heg. Makroszkóposan mahagóni-barna színe megkülönbözteti a többnyire világossárga színű vesesejtes carcinomától. Fénymikroszkópos vizsgálatkor a monomorph daganatsejtek cytoplasmája eosinophil szemcsés, finomszerkezetére jellemzően mitochondrium gazdag. A sejtmag centralisan helyezkedik el, kerek, vesiculáris. Kétmagvú sejtalakok is megjelenhetnek.

Genetikai háttér: fő jellemző az Y és 1 chromosoma deléciója, telomerikus asszociációk, reciprok transzlokáció t(5;11)(q35;q13).

Markerek: cytokeratin AE1/AE3 +, CD117+ (többnyire), CK7-, vimentin-, vese sejt (RCC) antigén negatív (evidencia szint 3).

2.5.2. Nem jóindulatú epithel eredetű vesesejtes rákok RCC

2.5.2.1. Konvencionális veserák (világossejtes)

A leggyakoribb felnőttkori rosszindulatú vesedaganat 70-80%. A veseparenchyma malignus hám eredetű daganata a proximális kanyarulatos csatornák epithel sejtjeiből indul ki. Nagyon ritka az autosomalis dominánsan öröklődő familiáris halmozódás. Von Hippel-Lindau szindrómában 40%-ban fordul elő világos sejtes veserák. A daganatsejtek köb alakúak vagy hengerdedek, acinaris, tubularis, cysticus és papillaris szerkezetet képeznek, amelyek változatos alakúak és nagyságúak lehetnek. Néhány daganatban kötegekbe, tömött szigetekbe rendezett sejtszaporulat is előfordul, más daganatokra ez a kép nem jellemző. A daganatsejtek cytoplasmája általában széles, többnyire finom szemcsés, lipidben és glikogénben gazdag. Az oncocyter típus ritka, azonban elég gyakori a vegyes típusú vesesejtes carcinoma. Az interstitialis állományra általában a keskeny kötőszöveti sövények és gazdag érhálózat jelenléte a jellemző, ez utóbbiból adódik a nemritkán több gócban jelentkező bevérzés a daganatban.

Markerek: Magas molekulasúlyú cytokeratin –, carcinoembrionális antigén (CEA) :-, inhibin-, mucin-, alacsony molekulasúlyú cytokeratin +, eptheliális membrán antigén (EMA) +, vimentin:+, CD10+, vese sejtes (RCC) antigén: + (evidencia szint 3).

2.5.2.2. Papilláris vagy chromophil, vesesejtes carcinoma

A, papillaris vagy más néven chromophil vesesejtes rák 10-56 %-át adja a vese parenchymalis neoplazmáinak. Elkülönítünk alacsony és magas gradusú változatát. A vascularis angiográfiás képe, valamint papillaris növekedési sajátossága miatt mintegy harminc éve önálló entitásként kezelik, amelyet a világos sejtes típusnál kedvezőbb prognózisa is indokol (75). Hisztológiailag papillaris, tubulopapillaris, vagy compact növekedésű, kicsi kuboidális sejtek keskeny basophil citoplazmával vagy columnaris sejtek alkotják, változó intenzitással eozinofil granulált citoplazmával. Multiplex előfordulása nem ritka, hátterében herediter prediszpozíciót feltételeznek. Autopszia illetve nephrectomia kapcsán végzett részletes szövettani feldolgozás során gyakran láthatók néhány milliméteres, papillaris prekurzor laesiók és / vagy papillaris adenomák. Újabban felvetik ezek szerepét egy esetleges adenoma -karcinóma szekvencia kialakításában, aminek hátterében követhető sejtszintű örökléstani változások húzódnának meg. (45, 80)

A heidelbergi klasszifikáció nem fogadja el e tumorok dignitásának megítélésében a méret szerint történő differenciálást. Adenomában jellemzőnek tekinti a 7, 17, kromoszóma triszómiáját, illetve férfiak esetén az Y kromoszóma elvesztését. Karcinómában további rendellenességek lelhetőek fel, leggyakrabban +3q, +8, +12, +16, +20. Így a tumor prognosztikájának meghatározásában a szokványos patológiai staging-en, illetve grading-en túl, molekuláris genetikai evidencia szintközök nyújtanak segítséget. A végstádiumú vesebetegség miatt krónikus hemodialízisre kerülő betegek veséiben közel 20%-os gyakorisággal alakul ki polycystás degeneráció talaján ilyen daganat (evidencia szint 3).

2.5.2.3.Chromophob vesesejtes carcinoma

A barna szín különböző árnyalatait mutató tumor, makroszkóposan nem különíthető el az oncocytomától. Nagy poligonális tumor sejtek alkotják, amelyek finoman reticularis citoplazmával, centrális elhelyezkedésű, változó átmérőjű, gyakran kettőzött maggal rendelkeznek, többnyire kompakt növekedési mintázattal. Kromoszóma készlete hipo-diploid, amely feltehetően a duplikációt követő random kromoszóma vesztés következménye. A tumor a RCC-n belül a legkedvezőbb prognózissal rendelkezik, ötéves túlélése 90 % (evidencia szint 3).

2.5.2.4. Gyűjtőcsatorna (Bellini-ductus) típusú vesesejtes carcinoma

A vese 'collecting ductus carcinomája' ritkán előforduló a többi daganattól eltérő elváltozás, ami a vese velőállományában elhelyezkedő gyűjtőcsatornáiból indul ki. Magas malignitási fokozatú, kedvezőtlen prognózisú daganat. A gyűjtőcsatorna carcinoma típusosan a velőállományra lokalizálódik, de beterjedhet a kéregállományba is. A legtöbb betegnél metasztázis jelenik meg és a diagnózis felállítása utáni túlélés mindig két évnél rövidebb.

Szövettani szerkezete változatos lehet, tubulopapilláris, tubuláris, szolid és sarcomatoid típusa ismert. Kifejezett stromalis desmoplasia, angiolymphatikus invázió és kifejezett inflammatorikus beszűrődés a jellemzői. A sejtek cytoplasmájában mucin előfordul.

Genetikai háttér: 8p és 13 chromosoma deléciója, többek között.

Markerek: pancytokeratin AE1/AE3 +, alacsony és a magas molekulasúlyú (CAM5.2, CK19 és CK34βE12) cytokeratin +, EMA+, vimentin+ (evidencia szint 3).

2.5.2.5. Nem klasszifikálható carcinoma

Egyik csoport karakterisztikájának sem fele meg, így nem besorolható egyik kategóriába sem. Rosszul vagy nem definiálhatók a sejt-genetikai eltérések, nem karakterizálható a megjelenés és rossz prognózis jellemzi (evidencia szint 3).

(2. táblázat) A vesesejtes rák szövettani csoportosítása és jellemzői

Hisztológia	Szubtípus	Sejt-genetikai faktorok	Karakterisztika
Konventionális (70%-80%)	Világos sejtes (Clear cell)	3p kromoszóma deléciója	Hypervascularisalt
	Granuláris	*VHL* gén mutációja	Agresszív viselkedésű
	Kevert	8p, 9p, and 14q kromoszóma vesztés	
		5q kromoszóma mutáció	Familiáris változata a von Hippel-Lindau szindróma
			A proximalis tubulusból indul ki
Papillaris vagy Chromophil RCC (10%-15%)	1 típus	7 és 17 kromoszóma trisomiája	Jellemzően hypovascularizált Low grade típus
Másnéven papilláris RCC	2 típus	c-Met proto-oncogén abnormalitás	Multiplex megjelenésű High grade típus
		14 és Y kromoszóma vesztés	Prognózis változó
		12, 16, és 20 kromoszóma mutációja	2 típus: rossz prognózisú metasztázisra hajlamos
			1 típus HPRCC[1]
			2 típus HLRCC[2]
			Gyakran társul cystás vese degenerációhoz
			A proximális tubulusból indul ki
Chromophob (3%-5%)	1 típus-klasszikus	1, 2, 6, 10, 13, 17, és 21 kromoszómák konzekvens, rhandom vesztése hypodiploid DNS	Kedvezőbb prognózisú, mint a konvencionális
	2 típus-eosinophylicus		Agresszívebb variáns
			BHD –Birt-Hogg-Dubé szindróma 5%-ban
			A gyűjtőcsatorna köztes sejtjeiből indul ki

Hisztológia	Szubtípus	Sejt-genetikai faktorok	Karakterisztika
Collecting duct carcinoma (1%)	Medulláris sejtes variáns	1, 6, 8, 11, 18, 21, és Y kromoszóma vesztés	Centrálisan helyezkedik el
Bellini Ductus carcinoma		7, 12, 17, 20 kromoszóma mutáció	Infiltratív
			Rossz prognózis
			A gyűjtőcsatornából indul ki
Nem klasszifikálha-tó (1%)		Rosszul definiálható	Rossz prognózisú
			Nem meghatározható

(evidencia szint: 3)

Fuhrman féle nucleáris grade a leg szélesebb körben elfogadott hisztológiai malignitási fokozat besorolás (grade) az RCC esetében (14). (evidencia szint-3)

(3. táblázat) Fuhrman Nuclearis Grade szisztéma RCC esetében

Grade	Differenciáltság	Sejtmag mérete	Sejt meg formája	Nucleolus
1	Jól	10 mm	kerek, uniformizált	hiányzó vagy nem látható
2	Közepesen	15 mm	Irreguláris	kicsi (400×nagyítással látható) rendezetlen elhelyezkedésű kicsi nucleolusokkal
3	gyengén	20 mm	Irreguláris	Prominens kiemelkedő és jól körülhatárolható nucleolusokkal
4	Rosszul	≥20 mm	Bizarr, gyakran osztott, multilobularis nucleolusokkal	Prominens, tömör granulált kromatin csomókat alkotnak

2.5.3.A kórszövettani leletnek a következő adatokat kell tartalmazza:
Szövettani típus
Nuclearis grade (Fuhrman)
Legnagyobb daganat-átmérő
Vese körüli zsírszövetben invázió jelenléte vagy hiánya
A nagy vese vénában invázió jelenléte vagy hiánya, az érfal érintettségét külön jelezni kell
Az angiolymphatikus rendszer mikroszkopikus méretű inváziója (prognosztikai értékű evidencia szint 3)
Sebészi szél státusza
Mellékvese státusz (sebészi eltávolítás esetén) – ha érintett: direkt invázió vagy metasztázis
Regionális nyirokcsomó státusz (ha eltávolításra került)
Egyéb fontos adatok (egyéb elváltozások: például szerzett cisztás vese betegség, adenomatosis).

3. Epidemiológia

3.1. Gyakoriság
A felnőttkori rosszindulatú daganatok 2-3%-a a vesében fejlődik ki. Általában szolid elváltozás a vesében, különböző hisztológiai megjelenéssel, amelyek jellegzetes hisztopatológiai és genetikai karakterisztikával rendelkeznek. A daganatok döntő többsége

(80-90%) vesesejtes rák, amely a harmadik leggyakoribb és egyben a legmalignusabb daganat az urológiában (1). Az utóbbi évtizedekben a vese sejtes rákok gyakorisága lassú növekedést mutat és ezzel közel párhuzamosan nő a halálozás is. Világszerte és Európában is évente 2%-kal emelkedik az előfordulási száma, bár Dániában és Svédországban az elmúlt 20 évben csökkenést figyeltek meg. 1998-ban Európában 30000 betegnél diagnosztizáltak veserákot, amely hozzávetőlegesen 15000 beteg halálát okozta. Leggyakrabban 45-70 év közötti életkorban fordul elő, de az utóbbi évtizedben egyre több betegnél jelentkezik 17-40 év között. A férfi nő arány 1.5:1.

Felismerése az esetek 40-50%-ában tünetmentesen, véletlenül történik. A tumoros folyamat diagnózis felállításakor az esetek 60-70%-ban szervre lokalizált, 5-10%-ban lokálisan előrehaladott, és 15-30%-ban távoli áttéteket okoz. A felfedezéskor kb. 30%-ban már kimutathatóan áttétes a daganat, 10-15%-ban pedig mikrometasztázisok vannak, ez magyarázza, hogy a kezelt betegek 40%-a végül veserákban halnak meg, és a korai, I-II. klinikai stádiumban is számolnunk kell relapszussal. Az 5 éves relapszus mentes túlélés I-es stádiumban várhatóan~90%, II-es stádiumban várhatóan~70-80%. (evidencia szint: 3)

3.2. Kiváltó tényezők:

Nincs bizonyított kockázati tényező, néhány adat a dohányzás, a túlsúly, és az antihypertenzív terápia szerepét feltételezi (2, 5, 6) (evidencia szint 2a).

Genetikai ok magyarázza keletkezését a Hippel–Lindau-betegségben (evidencia szint: 3).

Képalkotó eljárások hasi ultrahang (UH) és komputer tomográfia (CT) vizsgálat elterjedésével az incidentális vesedaganat detektálása gyakoribbá vált. Ezek a daganatok felfedezéskor alacsonyabb stádiumúak és kisebbek (7-9) (evidencis szint: 4)

3.3. Magyarországi előfordulás

Az Országos Urológiai Intézet 10 éves adatai szerint a veserák miatt végzett radikális nephrectomiák száma folyamatosan emelkedik, a vesereszekciók aránya nem változott10% alatt van.

(4. táblázat) Vesesparenchyma tumorok előfordulása és mortalitása Magyarországon 2001–2006. között a Magyar Rákregiszter adatai alapján

	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.
Esetszám	1853	1875	1973	1920	1930	2025
Ráta (100.00 férfira vonatkoztatva)	20,5	20,5	20,8	20,7	22,0	22,2
Ráta (100.00 nőre vonatkoztatva)	14,2	14,7	16,3	15,4	14,4	16,1
Halálok (esetszám)	756	691	725	720	671	

(evidencia szint: 3)

3.4. Összefoglalás

A dohányzás bizonyítottan kiváltója a vesesejtes ráknak (RCC)

(evidencia szint: 2a). Ajánlás erősség: B

Az elhízás és az antihypertenzív terápia valószínüleg rizikófaktora a RCC-nek (evidencia szint: 2a). Ajánlás erősség: B

3.5. Irodalom

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
2. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93(2):88-96.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559
3. EUCAN.
   http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm
4. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183(2):131-3.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390023

5. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. Br J Cancer 2001;85(7):984-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770
6. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2006;118(3):728-38.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628
7. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int. 2002;90(4):358-63.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389
8. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol 2004;172(3):863-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984
9. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2001;163(2):426-30.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646
10. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int 2008;101(8):949-58
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251

II. Diagnózis

4.1. Anamnézis

A legtöbb vesedaganat tünetmentes, nem tapintható (evidencia szint: 4)

Napjainkban a vesedaganatok több mint 50%-t incidentálisan fedezik fel nem invazív képalkotó eljárások és nem specifikus tünetek alapján (1) (evidencia szint: 4)

Leggyakoribb tüneteit táblázatban soroltuk fel (1. táblázat).

4.2. Fizikális vizsgálatok

A fizikális vizsgálatnak csak mérsékelt szerepe van a RCC diagnosztikájában.

Előfordul kis számban, hogy

tapintható hasi terime
tapintható nyaki nyirokcsomók
nem csökkenő (fekvéskor nem felpuhuló) varicokele (jobb oldali típusos megjelenés)
kétoldali extrém végtag oedema, (ami vénás érintettségre utal) jelentkezik.

4.3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

4.3.1 Laborvizsgálatok

A leggyakrabban elvégzett laboratóriumi vizsgálatok szérum kreatinin, haemoglobin, vvt szám, alkalkus foszfatáz és a szérum kácium szint meghatározás (1, 4) (evidencia szint: 4).

A glomelurális filtráció arányának(GFR) meghatározása és szeparált kétoldali vesefunkció meghatározása elvégzendő ha:

– szoliter vese daganatáról, vagy bilaterális daganat előfordulásról van szó (ezeken az esetekben a vizsgálatoknak fokozott klinikai jelentősége van)

– a betegnek más interkurens betegsége (diabetes, krónikus pyelonephritis, renovasculáris eltérés, kő, vagy policystás betegség) következtében csökkent vesefunkciója lehet (5, 6) (evidencia szint: 4):

4.3.2 *A* képalkotó radiológiai vizsgálatok

Az ultrahang vizsgálat, UH az első lépésben elvégzendő, mely színes dopplerrel kiegészítve jól elkülöníti a szolid és üreges térfoglaló folyamatokat. Ha az UH daganatot igazol, vagy nem egyértelmű, akkor a vizsgálatot kötelezően CT-vel (kontrasztanyag adásával) folytatjuk. A CT alaposabb dignózist biztosít és információt ad a vese funkciójáról, a kontralaterális vese morfológiájáról és funkciójáról is, és ezáltal pontos stádium beosztást tesz lehetővé. A vizsgálat szenzitivitása 95 % specificitása 75 %. (5) (evidencia szint: 3)

Az abdominális CT vizsgálat informál a daganat méretéről, elhelyezkedéséről, a vesevénák érintettségéről, a locoregionalis nyirokcsomó, a mellékvesék és a máj állapotáról.

(evidencia szint: 3)

MR csak akkor indikált, ha kontrasztos CT nem kivitelezhető (allergia) vagy felmerül a vesevéna, illetve véna cava thrombus gyanúja. (evidencia szint: 3)

Opciós lehetőség a véna cava tumorthrombus kiterjedésének megítélésére és a késtséges vese térfoglalások vizsgálatára. (evidencia szint: 3)

A véna cava thrombusok vizsgálatát doppler UH, transoesophagealis UH és Valsalva manőverrel végzett hasi UH vizsgálat segítségével pontosíthatjuk (19) (evidencia szint: 3)

A tüdő áttét kimutatására a mellkasi röntgenfelvételnél sokkal érzékenyebb a mellkasi CT.(6, 13) (evidencia szint: 3).

Csökkent vesefunkciójú betegnél dinamikus scintigráfia teljes és szeparált vesefunkció felmérés végzendő az optimális terápiás irány megválasztása és ezzel együtt a maximális vesefunkció megőrzése céljából. (evidencia szint: 2a)

Konszenzus alapján megállapítható, hogy a csont és agyi propagációk a daganat diagnózisa pillanatában legtöbbször tünettel járnak. Ennek értelmében a csontscintigraphia és a koponya CT vizsgálat nem rutin eljárás, csak csontfájdalom vagy magas alkalikus foszfatáz szint, illetve agyi érintettségre utaló tünetek esetén indokolt elvégezni (20, 21)(evidencia szint: 3).

Vese angiográphiára ritkán van szükség csak, ha vesereszekciót tervezünk nem a vesepóluson ülő daganat esetén és a műtét megtervezésében szükség van a vese erek anatómiai lefutásának ismeretére. Ahol rendelkezésre áll, a 3D CT angio alternatíva lehet.(22-24) (evidencia szint: 3)

A vékonytűvel végzett, UH CT vezérelt biopszia szelektált beteganyagon alkalmazva, csak limitált szerepet játszik. Segítséget nyújthat a biopszia, ha a képalkotó vizsgálatok nem adnak információt a folyamat dignitásáról, ha felmerül, hogy a térfoglaló folyamat nem daganat (haematoma, tályog) vagy benignoma (onkocytoma, angiomyofibroma), vagy haematológiai daganat vese manifesztációja (lymphoma). Ilyenkor 4 cm-nél kisebb tumor eltávolítása előtt a biopszia indokolt. A veseeltávolítás 10 %-ban jóindulatú folyamat miatt történik, ezt az arányt csökkentheti a biopszia elvégzése, negatív biopszia azonban nem kizáró értékű. Biopszia szükséges lehet még azon előrehaladott esetekben, ahol sebészi beavatkozás nem kivitelezhető és további onkológiai kezelést terveznek, mivel az csak szövettani lelet birtokában lehetséges.(2-24) (evidencia szint: 3)

4.3.3. Összefoglalás

Európában és valószínűleg Magyarországon is a RCC-s daganatos beteg egy része tünetek alapján kerül felismerésre (tapintható tumor, haematuria, paraneoplastikus és metasztetikus tünetek (evidencia szint: 3)

Az incidentálisan felfedezett vesedaganatok aránya nő (evidencia szint: 4), így gyanús leletek esetén kivizsgálás kell (Ajánlás: A).

Kivizsgálásban hasi UH, hasi CT és vagy MRI kötelező (evidencia szint: 3, ajánlás: A)

Mellkas CT jóval szenzitívebb a mellkas röntgennél (evidencia szint: 3, ajánlás: A)

Tünetmentes betegek esetében a csontscintigráfia és a koponya CT nem indokolt (evidencia szint:3, ajánlás: A)

A vékonytű biopsziának csak mérsékelt szerepe van a vesedaganat diagnosztikában (evidencia szint:3)

4.3.4. Irodalom

1. Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. In: Walsh PC, Retik, AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 2002, pp. 2672-2731.
2. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002;7(4):135-40.
   http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528

3. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptomgraduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003;44(2):226-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943
4. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. Semin Urol 1989;7(3):158-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690260
5. Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. J Urol 2009;181(1):48-53; discussion 53-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012914
6. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;66(1):6-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813
7. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1997;24(3):507-22.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976
8. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol 2004;22(5):307-15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202
9. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. Radiographics 2001;21 Spec No:S237-54.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260
10. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. Eur J Radiol 1991;13(1):37-42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427
11. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. J Urol 1993;150(4):1112-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366
12. Doda SS, Mathur RK, Buxi TS. Role of computed tomography in staging of renal cell carcinoma. Comput Radiol 1986;10(4):183-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3791984
13. Fritzsche PJ, Millar C. Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. Urol Radiol 1992;14(1):3-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1615571 Update
14. McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. Radiol Clin North Am 1994;32(1):55-69.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284361
15. Tammela TL, Leinonen AS, Kontturi MJ. Comparison of excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for T category staging of renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1991;25(4):283-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1780704
16. Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG, Tanagho EA.Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. Radiology1985;154(3):709-15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3969475
17. J anus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diagn Imaging 1991;32(2):69-118.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349
18. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] Radiologe 1992;32(3):121-6. [article in German]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792
19. Nishimura K, Hida S, Okada K, Yoshida O, Nishimuara K. Staging and differential diagnosis of renal cell carcinoma: a comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). Hinyokika Kiyo 1988;34(8):1323-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3195400

20. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. Br J Radiol 1991;64(764):683-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119
21. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Sivaramakrishna MS, Hemal AK, Dogra PN, Seth A. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. Urol Int 2004;72(2):129-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963353
22. Hendriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1992;26(4):363-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074
23. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. Urology 1990;36(4):300-2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219605
24. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urol 1996;48(5):692-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510
25. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M. Evaluation of fine needle aspiration cytology for renal masses. BJU Int 2000;85(1):14-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619937
26. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, Blute ML. Prospective analysis ofcomputerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. J Urol 2003;169(1):71-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478106

5. Klasszifikáció és prognosztikai faktorok

A UICC által 2002-ben jóváhagyott TNM klasszifikáció általánosan javasolt klinikai és tudományos felhasználásra.(1)
A pT1 alcsoportjainak bevezetése 2002-ben történt (1) és több vizsgálat eredménye alapján történt a validációja (evidencia szint: 3)
Ugyanakkor a pT3-s tumorok csoportja átgondolás igényel néhány szempontból. Először, nem egyértelmű, hogy a renalis sinus érintettsége ugyan olyan prognosztikai jelentőséggel bír, mint a zsíros tokba való betörés (5, 6). Másodszor számos vizsgálat eredménye azt mutatja, hogy a mellékvese érintettsége nagyon rossz prognózist sejtet, így ezt a helyzetet a jövőben T4-nek kell tekinteni. (7, 8). Nem egyértelműen tisztázott, miért kell megkülönböztetni a T3b és T3c csoportokat? További vizsgálatokat igényel, van-e prognosztikai különbség a véna cava különböző szintjéig érő, illetve csak a véna renalisig terjedő tumorérintettség között (9). Nem bizonyított, hogy a az N1-N2 szubklasszifikációnak van-e értelme a prognózis szempontjából (10). Az adequate M-staging felállításához prae-operative történő mellkas CT vizsgálatot kell végezni (11, 12).

5.1. Prognosztikai faktorok

RCC esetén anatomiai, hisztológiai, klinikai és molekuláris prognosztikai faktorok klasszifikálhatók (13).

5.1.1 Anatomiai prognosztikai faktorok

Az anatómiai faktorok közé tartozik a tumor mérete, a vese tokjainak, a vénák, a mellékvese és a nyirokcsomók érintettsége, valamint a távoli metasztázisok. Ezeket a faktorokat általánosan és együttesen a UICC-2002 TNM staging klasszifikációs rendszerben kell értékelni.

(5. táblázat) TNM besorolás (UICC-2002)
Veseparenchyma tumorok
T- primer tumor

Tx		primer tumor nem ítélhető meg
T0		a primer tumor jelenléte nem igazolható
T1		a tumor legnagyobb átmérője ≤ 7 cm, csak a vesére terjed ki.
	T1a	a tumor legnagyobb átmérője ≤ 4 cm , csak a vesére terjed ki.
	T1b	a tumor legnagyobb átmérője > 4 cm, de ≤ 7 cm, csak a vesére terjed ki
T2		a tumor > 7 cm, csak a vesére terjed ki
T3		a tumor beterjed a nagy vénákba, ráterjed a mellékvesére vagy a perinephriticus szövetekre, de nem infiltrálja a Gerota-fasciát
	T3a	a tumor ráterjed a mellékvesére vagy a perinephricus szövetekre, de nem Infiltrálja a Gerota-fasciát
	T3b	a tumor beterjed a v. renalisba vagy annak szegmentális ágaiba vagy a véna cavába a diaphragma alatti szakaszon
	T3c	a véna cavaba betört tumotrombus a diaphragma fölé ér, vagy a infiltrálja a véna falát
T4		a tumor áttörte a Gerota-fasciát és involválja a környező szerveket

N – regionális nyirokcsomók

Nx	regionális nyirokcsomók nem ítélhetők meg
N0	nincs regionális nyirokcsomó metasztázis (ha az eltávolított nyirokcsomók száma > 8)
N1	metasztázis egy regionális nyirokcsomóban
N2	metasztázis egynél több regionális nyirokcsomóban

M- távoli metasztázisok

M0	nincs távoli metasztázis
M1	távoli metasztázis mutatható ki

(6. táblázat) Klinikai stádium

Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2	N0	M0
Stádium III	T1	N0	M0
	T1; t2; t3	N1	M0
Stádium IV	T4	N0-1	M0
	Bármely T	N2	M0
	Bármely T	bármely N	M1

5. 1.2. Hisztológiai prognosztikai faktorok

A hisztológiai prognosztika faktorok közé soroljuk a Fuhrman féle nuclearis malignitási beosztást (grade), a hisztológiai szubtípus felosztást, a sarcomatoid megjelenést, vagy a mikrovascularis inváziót, a tumornekrózist és az üregrendszeri érintettséget is.

Fuhrman féle nukleáris grade a legszélesebb körben elfogadott hisztológiai malignitási fokozat besorolás (grade) az RCC esetében (14, 15). (evidencia szint 3)

A World Health Organization (WHO) klasszifikáció a 2. sz táblázatban felsorolt szövettani kategóriákat különbözteti meg (16), (evidencia szint: 4):

Több vizsgálat eredménye alapján feltételezhető, hogy a chromophob RCC a legjobb prognózisú entitás. A chromophil, vagy más megközelítésben papillaris RCC és a konvencionális világossejtes szubtípus retropsektíve jó prognózist sejtet. (17, 18). A szövettani szubtípus következtében várható túlélést ugyanakkor a klinikai és pathológiai stádum nagyban befolyásolja. (18).

A papillaris, vagy chromophil RCC különböző prognózissal bíró alcsoportra osztható (19):

- I-s típus low-grade tumor chromophil citoplazmával és kedvezőbb prognózissal.
- II-s típus high-grade tumor eosinophil citoplazmával és nagy metasztatikus hajlammal jóval kedvezőtlenebb prognózissal (evidencia szint: 3).

A RCC típusok szubklasszifikációja molekuláris és cytogenetikai ismérvek alapján történik (20-22).

5.1.3 Klinikai prognosztikai faktorok

Klinikai prognosztikai faktorok: a beteg általános állapota, lokális tünetek, cachexia, anaemia és a thrombocyta szám változása (23-27) (evidencia szint: 3).

5.1.3.1. Molekuláris prognosztikai faktorok

Molekuláris prognosztikai faktorok: carbon anhydrase IX (CAIX), vascularis endothel growth faktor (VEGF), hypoxia inhibiting faktor (HIF), ki67 (proliferáció), p53, PTEN (phosphatáz és tenzin homológ) (sejt ciklus), e-cadherin, és Cd44 (cell adhézió) (21, 22) (evidencia szint: 3).

Hazánkban és a világon sem terjedtek el még ezen vizsgálatok.

5.1.3.2. Prognosztikai rendszerek és normogramok

Számos, független prognosztikai tényezőket kombináló posztoperatív prognosztikai rendszert és normogramot fejlesztettek ki és validáltak (29-35). Ezek a rendszerek a túlélés meghatározásban pontosabbak lehetnek, mint TNM stádiumbeosztás vagy a Fuhrman-grádus rendszer egyedüli használata (3-as szintű evidencia). A normogramok egyik fontos előnye, hogy képesek mérni a prediktív pontosságot (predictive accuracy=PA), mely segítségével az új prediktív paraméterek objektíven vizsgálhatóak. A közelmúltban új, prediktív preoperatív normogramok jelentek meg (36, 37).

5.1.4. Összefoglalás

A vesedaganatos betegek esetében a TNM stádiumbeosztás (stage), Fuhrman féle nukleáris stádium beosztás (grade) és a RCC hisztológiai szubtípus beosztása (WHO, 2004; 16), alkalmazandó, mivel ezek a legfontosabb prognosztikai információk (evidencia szint: 2, ajánlás: B).

Ezen felül nincs rutinszerűen alkalmazandó molekuláris, vagy genetikai marker, ami további információt adna a prognózisról (ajánlás: A).

Nomogrammok alkalmazása csak a különböző stúdiumokba történő betegbeválogatás alkalmával használatosak (evidencia szint: 2b, ajánlás: B).

5.1.5 Irodalom

1. Sobin LH, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002, pp. 193-195.
2. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. J Urol 2005;173(6):1889-92.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879769

3. Salama ME, Guru K, Stricker H, Peterson E, Peabody J, Menon M, Amin MB, De Peralta-Venturina M. pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. J Urol 2005;173(5):1492-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821466
4. Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T, Cindolo N, Novara G, Zigeuner RE, Bratti E, Tostain J, Altieri V, Abbou CC, Artibani W, Patard JJ. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. Cancer 2005;104(5):968-74.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007683
5. Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell arcinomas. Am J Surg Pathol 2004;28(12):1594-600.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577678
6. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, Frank I, Zincke H, Blute ML. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? J Urol 2005;174(4 Pt 1):1218-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145373
7. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukouyama H, Figlin RA, Belldegrun AS. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. J Urol 2003;169(3):899-903; discussion 903-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576809
8. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? J Urol 2005;173(3):918-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711327
9. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. Cancer 2005;104(1):53-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895375
10. Terrone C, Cracco F, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, Berutti A, Ragni F, Cossu M, Scarpa RM, Rosetti SR. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. Eur Urol 2006;49(2):324-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352
11. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol 2004;22(5):307-15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202
12. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. Radiographics 2001;21 Spec No:S237-S254.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260
13. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 2005;173(6):1853-62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764
14. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6(7):655-63.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965
15. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, Martin M, Jacqmin D. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. Cancer 2005;103(3):625-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969
16. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.
17. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2003;27(5):612-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246

18. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De LaTaille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol 2005;23(12):2763-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991
19. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol 2001;32(6):590-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713
20. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, Walther MM, Merino M, Choyke P, Vocke C, Schmidt L, Isaacs JS, Glenn G, Toro J, Zbar B, Bottaro D, Neckers L. Genetic basis of cancer of the kidney: diseasespecific approaches to therapy. Clin Cancer Res 2004;10(18 Pt 2):6282S-9S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018
21. Furge KA, Lucas KA, Takahashi M, Sugimura J, Kort EJ, Kanayama HO, Kagawa S, Hoekstra P, Curry J, Yang XJ, Teh BT. Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles. Cancer Res 2004;64(12):4117-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205321
22. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, Kort EJ, Futami K, Furge KA, Takahashi , Kanayama HO, Tan PH, Teh BS, Luan C, Wang K, Pins M, Tretiakova M, Anema J, Kahnoski R, Nicol T, Stadler W, Vogelzang NG, Amato R, Seligson D, Figlin R, Belldegrun A, Rogers CG, Teh BT. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. Cancer Res 2005; 65(13):5628-37.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935
23. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003;170(5):1742-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767
24. Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. J Urol 2004;171(5):1810-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282
25. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Guille F, Chopin DK, Lobel B. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J Urol 2004;172(3):858-62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983
26. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, Patard JJ. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol 2006;175(3 Pt 1):859-63.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566
27. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003;44(2):226-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943
28. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T, Tibshirani R, Brooks JD. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. PLoS Med 2006;3(1):e13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16318415
29. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 2001;166(1):63-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824
30. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 2001;19(6):1649-57.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993
31. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 2002;168(6):2395-400.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925

32. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;97(7):1663-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523
33. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, Ficarra V, Han KR, Cindolo L, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Dinney CP, Wood CG, Swanson DA, Abbou CC, Lobel B, Mulders PF, Chopin DK, Figlin RA, Belldegrun AS. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol 2004;22(16):3316-22.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310775
34. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, Cindolo L, De la Taille A, Tostain J, Mulders PF, Salomon L, Zigeuner R, Prayer-Galetti T, Chautard D, Valeri A, Lechevallier E, Descotes JL, Lang H, Mejean A, Patard JJ. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol 2007;25(11):1316-22.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852
35. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, Langner C, Pummer K. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. Eur Urol 2008; Nov 28. [Epub ahead of print]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157
36. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, de La Taille A, Tostain J, Mulders PF, Bensalah K, Artibani W, Salomon L, Zigeuner R, Valeri A, Descotes JL, Rambeaud JJ, Mejean A, Montorsi F, Bertini R, Patard JJ. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. Eur Urol 2008; Jul 25. [Epub ahead of print]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700
37. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P and Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. J Urol 2008;179(6):2146-51; discussion 2151.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423735

III. Kezelés

6.1 Sebészeti kezelés

A vesedaganat kezelésében elsődleges a sebészi – az egyetlen kuratív – megoldás. Gyógyszeres kezelés csak ennek kiegészítője lehet, illetve áttétes nem operálható esetekben van szerepe. A daganat radikális eltávolítása ma is a kezelés legfontosabb tényezője, ennek fogalma a daganatos vese teljes eltávolítását és vagy kisebb daganat esetén ép parenchyma széllel történő reszkcióját jelenti. (1) (evidencia szint: 1a, ajánlás: A).

6.1.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Az urológiai fekvőbeteg osztályokon, ahol a személyi és tárgyi minimum feltételek adottak végezhető radikális nephrectomia, illetve reszekciós típusú műtét. A cava trombussal szövődött esetek műtétjét regionális központokban kell operálni. A véna hepatica alatt végződő thrombusok eltávolítását megelőzően cava-filter behelyezése szükséges, és olyan központi ellátást igényel, ahol thoracoabdominalis feltárás végezhető. Ha a tumorthrombus a vena hepatica fölé nyúlik, akkor extracorporális keringés szükséges.

A műtét után speciális ápolási igények a mellkas megnyitással és a cava-filter eltávolítással kapcsolatosan jelentkezhetnek. Az extracorporalis keringésben végzett thrombus eltávolítások szintén speciális ápolásra képes intenzív részleggel rendelkező központot igényelnek.

6.1.2. Műtéti indikáció

Kuratív szándékkal I.-II.- III. stádiumban radikális nephrectomia, I.-II. stádiumban, pedig vesereszekció végezhető (evidencia szint: 2a). Palliatív jelleggel IV-es stádiumban a nephrectomia javasolt, ha nincs csontáttét és a beteg jó általános állapotban van, mert így a tumortömeg csökkentése révén javítható a gyógyszeres kezelés eredményessége (evidencia szint: 2a) [EORTC 30947 tanulmány].

6.1.3. Műtéti előkészítés

A daganatos vese eltávolítását megelőzően a rutin szerűen általános laborvizsgálat szükséges. Thrombocyta agregáció gátló szedés esetén annak minimum 1 héttel való elhagyása és vagy LMWH-ra való átállítása, esetlegesen thrombocyta funkció vizsgálata szükséges. Minden más egyéb véralvadásgátló gyógyszer is LMWH-ra átállítandó. Mellkas vizsgálat amennyiben CT nem történt, EKG és vizelet mikrobiológiai vizsgálat szükséges.

A műtét körül antibiotikumos profilaxis negatív vizelet leoltási lelet esetén nem kell (evidencia szint: 2a).

6.1.4. Műtéti érzéstelenítés

A műtéti érzéstelenítés legtöbbször intubációs narkózisban történik, ami kiegészíthető epidurális (EDA) érzéstelenítéssel. Kivételes esetben magas rizikójú betegek esetében a dagantos vese eltávolítása elvégezhető csak epidurális érzéstelenítésben is (evidencia szint 3).

6.1.5. Műtét

6.1.5.1. Nyílt műtéti feltárás

A daganat eltávolítására nincs irodalmilag bizonyíthatóan, evidenciával alátámasztottan javasolható speciális behatolás.

A műtéti behatolás mikéntjét a daganat kiterjedtsége meghatározhatja. Kisméretű daganatnál I-II. stádiumban, vagy exrém kövér beteg esetén a retroperitoneális feltárás az egyszerűbb. Nagyobb méretű daganat, nyirokcsomó érintettség gyanúja, vagy fiatal beteg esetén a transabdominális behatolás javasolható. Különlegesen nagyméretű (15 cm felett) felső pólusdaganat, vagy vena cava trombus esetén a transabdominalis és a thoraco-abdominalis a leginkább javasolt feltárás. (evidencia szint: 2b)

Radikális nephrectomia esetén a vesét a Gerota fascia megtartásával, a zsíros tokjával egy blokkban kell eltávolítani.

Bizonyított, hogy a mellékvese eltávolítása nem minden esetben szükséges a nephrectomia során. Amennyiben a prae-operatív vizsgálatok alkalmával (CT, MR) nem bizonyítható a mellékvese érintettsége, nem kell azonos oldali adrenalectomiát végezni, kivéve:

- a nagyméretű felsőpólus tumort, amely esetében a mellékvese lokális ráterjedés veszélye nagy
- a tumor > 7 cm maximális átmérőjű és olyan hisztológiai felépítésű, amely esetén magas a mellékvese érintettségének rizikója. (evidencia szint: 3, ajánlás: B).

Radikális nyirokcsomó eltávolítás klinikailag nem detektálható (CT, MR, vagy intraopertív tapintás), távoli áttét esetében nem indokolt. (2) (evidencia szint: 1a, ajánlás: A). Klinikailag detektálható (CT,MR tapintás), megnagyobbodott nyirokcsomók esetén radikális lymphadenectomia végzendő elsősorban a pontos staging érdekében. (evidencia szint: 1b, ajánlás: A).

6.1.5.2. Embolizáció

Rutin radikális nephrectomia előtt nincs előnye az embolizáció elvégzésének. (3-9) (evidencia szint: 3, ajánlás: C).

Az intraarterialis emboizáció indokolt:

- Súlyos haematuria műtétre nem alkalmas, rossz általános állapotú betegen
- Különlegesen nagyméretű daganat eltávolítását megelőzően (3-9) (evidencia szint: 3)

6.1.5.3. Összefoglalás

Normál prae-operatív CT, MR eredmény birtokában nem kell minden esetben elvégezni az azonos oldali adrenalectomiát (evidencia szint: 3). A mellékvese metasztázisok több mint fele nagy, felsőpólus daganatok esetén észlelhető. (evidencia szint: 3)

Kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítást klinikailag nem detektálható nyirokcsomó érintettség esetén nem kell végezni. Csak CT, MR vizsgálattal észlelhető, vagy intraoperative tapintható megnagyobbodott nyirokcsomók esetén a staging szempontjából kell azonnali nyirokcsomó eltávolítást végezni (2) (evidencia szint: 1b)

A tumorthrombussal bíró vesedaganatok magasabb klinikai stádiumos és malignitási fokot képviselnek (evidencia szint: 2b)

Kiterjedt nyirokcsomó érintettség és a távoli áttétele azonos súlyossági fokot reprezentálnak. (evidencia szint: 3)

A tumor fokozott biológiai agresszivitása jobban befolyásolja a klinikai prognózist intracavalis thrombus esetén, mint a thrombus klinikai kiterjedése. (evidencia szint: 3) (10-23)

6.1.5.4. Radikális vesetumor reszekció, nephron kímélő, (nephron-sparing) sebészet

Vesereszekció végezhető, ha a daganat <4 cm, ellenoldali ép vese mellett. A reszekció válogatott esetekben megengedett <7 cm daganatmértnél (biztonságosan ép parenchyma széllel), ha az ellenoldali vese hiányzik, vagy csökkent működésű. Reszekciós típusú műtét nem végezhető, ha nyirokcsomó, vagy távoli áttét van. A reszekciós műtétek után a túlélés azonos a radikális nephrectomiával, a lokális kiújulás valószínűsége kevesebb, mint 5 % (evidencia szint: 2a).

A véletlenül felfedezett és 4 cm-nél kisebb átmérőjű szolid térfoglaló folyamatok áttétképző valószínűsége kicsi, 5 % alatt van, jó általános állapotú betegnél primer veseszövet-kímélő műtét javasolt.(evidencia szint: 2c)

A nephron kímélő vesereszekció standard indikációi:

- abszolút (anatómiai vagy funkcionális szoliter vese)
- relatíve (csökkent vesefunkció esetén, amikor a vesék további funkcióromlása is várható, illetve olyan veleszületett RCC formában ahol későbbiek során az ellenoldali vesében is megjelenhet tumoros lézió
- elektíve (lokális egyoldali <4 cm RCC egészséges ellenoldali vesével.)

6.1.5.5. Összefoglalás

Az RCC miatt végzett nephron kímélő műtét amennyiben < 4 cm maximális tumor méret mellet történik, hasonló kiújulás mentes és hosszú távú túlélést képes produkálni, mint a radikális sebészeti megoldás (evidencia szint:2b (24-26) az abszolút indikáció alapján, vagy elektíve végzett nephron kímélő vesedaganat eltávolítás esetén növekszik a komplikációk aránya és a lokálrecidíva veszélye feltehetőleg a daganat méretével arányosan. (evidencia szint: 3) (27-28) (ajánlás: B).

A bizonyítottnak látszik, hogy radikális nephrectomia fokozott rizikóval bír a vesefunció károsodás szempontjából a nephron kímélő sebészettel összehasonlítva, ami krónikus veseelégtelenségben és protein uriában jelentkezik (evidencia szint: 3) (29-31).

Számos vizsgálat alapján az is látszik, hogy nagyobb tumorméret >7cm esetén , ahol nephron kímélő sebészi megoldás történt, az onkológiai eredményt illetően a radikális nephrectomiával megegyező eredményt sikerült elérni. Amennyiben a daganat egészben eltávolításra kerül, a sebészi szél ép parenchyma vastagsága nincs befolyással a lokális recidíva kialakulására. (evidencia szint: 3, ajánlás: B).

6.1.5.6. Laparoszkópos nephrectomia

A vesedaganatok laparoszkópos megoldása világszerte elterjedt beavatkozás. Történjen retro, avagy transperitonealisan a nyílt műtétek során elfogadott sebészi és onkológiai szempontoknak kell megfelelni:

– a tumoros vesének a Gerota' fascián kívül történő mobilizálása
– a tumoros vese traumatizáció, sérülés nélküli eltávolítása,
– tumoros preparátum sérülés mentes eltávolítása.

Ha megfelelő eszközök, és a módszerben képzett, gyakorlott sebészcsoport áll rendelkezésre, mely szövődményes esetben a laparoszkópos műtétet bármikor nyílt műtétté képes átalakítani, a T1-2-stádiumú vesedaganat esetén standard eljárásnak tekintendő a laparoszkópos tumorsebészet.

A laparoszkópos műtét a daganatszóródás és a daganat mentes túlélés szempontjából nem különbözik a nyílt műtéttől, viszont kisebb műtéti megterhelést, kevesebb sebfájdalmat, gyorsabb gyógyulást jelent. (evidencia szint: 3, ajánlás: B).. A nagy vérzés kockázata miatt cavába törő daganat esetén laparoszkópos műtét nem javasolt.

6.1.5.7. Összefoglalás

A laparoszkópos vesedaganat eltávolítása összehasonlítva a nyílt műtéttel, kisebb műtéti megterhelést, kevesebb sebfájdalmat, gyorsabb gyógyulást jelent. (evidencia szint: 3).

A műtét utáni eredményeket összehasonlítva egyenrangú T1-2 és lehetséges, hogy T3a stádiumú daganatok esetében gyakorlott, képzett sebész által végezve (evidencia szint: 3)

6.1.5.8. Laparoszkópos parciális nephrectomia

Megfelelő gyakorlattal rendelkező operatőr kezében a laparoszkópos parciális nephrectomia megfelelően válogatott esetben, reális alternatívája a nephron kímélő feltárásos vesetumor eltávolító műtétnek (32-35). A laparoszkópos parciális nephrectomia számára optimális indikációt a relatíve kicsi, preifériás elhelyezkedésű daganat jelenti.

A laparoszkópos nephron kímélő vesedaganat sebészet onkológiai eredményessége megegyezik a nyílt feltárásos nephronkímélő sebészetével (36,37). Mindemellett, jelenleg még nem áll rendelkezésre olyan kellően nagy számú betegen végzett tanulmány, amellyel ennek evidenciája alátámasztható lenne.
A laparoszkópos módszer hátránya közé sorolható a nyílt műtéti megoldással szemben a hosszabb meleg ischaemiás idő, valamint a fokozott intraoperatív és postoperatív komlikációk előfordulása. (38-40).

6.1.5.9. Összefoglalás
A laparoszkópos parciális nephrectomia technikailag kivitelezhető (evidencia szint: 2b, ajánlás: C).

6.1.5.10 Alternatív sebészeti módszerek
A vesedaganat sebészi eltávolításának (nyílt feltérésos, laparoszkópos) alternatívái a képalkotó vezérelte percután és a minimális invazív technikák mint például a precután rádiófrekvenciás abláció(RF) (41-42), cryoabláció (43), mikrohullámú abláció, laser abláció, és a magas intenzitású ultrahangos abláció lehetnek (HIFU) lehetnek (evidencia szint:: 2b) (44).
A beavatkozásoknak előnye lehet, a csökkentett morbiditás, hogy ambulanter elvégezhetők, és olyanok számára is elérhetővé válik a daganat megoldása, akik magas, vagy nagyon magas sebészi kockázat miatt nem operálhatók(evidencia szint: 2b).
A minimális invazivitású technikák beleértve a RF ablációt, a kicsi, incidentális corticalis renális léziók esetén, valamint genetikailag multiplex előfordulásra predisponált betegeken, vagy szoliter vese, és bilateralis tumor előfordulás alkalmával alkalmazhatók, illetve idős betegeken is lehetővé teszik a beavatkozást (evidencia szint: 2b).
Az említet altrnatív módszerek kontraindikációja a rossz életkilátás (<1 év), multiplex metasztázis, vagy az eredményes kivitelezést nehezítő tényezők, úgymint a nagy tumor méret, és a nem optimális lokalizáció. Ha a tumor mérete > 5 cm, vagy a hílusban, vagy a proximalis ureter mellett, vagy a vese üregrendszer közelében helyezkedik el, általában nem ajánlott a RF ablációra (45). Abszolút kontraindikáció az irreverzibilis coagulopathia, vagy a súlyos instabil állapotú beteg.
Bár a magas kockázatú beteganyagon a közölt komplációs arányok alacsonyak, további vizsgálatokat igényel az alternatív eljárások onkológiai eredményessége és a komplikációk arányának összehasonlítására a feltárásos és laparoszkópos sebészettel szemben (evidencia szint: 3) .

6.1.5.11.Összefoglalás
Korábban említett minmálisan invazív beavatkozások jelenleg még kísérleti stádiumban lévő opcióknak tekinthetők a vesedaganat sebészetben. Az effektivitásukat még klinikai vizsgálatokkal kell alátámasztani. Hátrányuk a korrekt hisztopatológiai feldolgozás hiánya. További előnyük a csökkentett invazivitás, illetve hogy megfelelő terápiás lehetőséget biztosítanak az egyéb, sebészeti szempontból rossz általános állapotú betegek számára (evidencia szint: 3, ajánlási szint: B).

6.1.5.12. Adjuváns terápia
Szelektált T3 stádiumú vesedaganatos betegek esetében a tumoros nephectomiát követő vakcináció javítja a progresszió mentes túlélést. A jövőben további bizonyíték szükséges a módszer eredményességét, megbízhatóságát illetően. (evidencia szint: 1b) (46-50)
Radikális nephrectomia után alkalmazott adjuváns citokin terápia nem növeli a túlélést (evidencia szint 1b)
Radikálisnephrectomia után, ha nincs bizonyított daganat maradék, akkor adjuráns kezelés felesleges, kivéve az ellenőrzött klinikai tanulmányokat (46-50) (evidencia szint 2b).

6.1.5.13. Összefoglalás
A citokinekkel végzett adjuváns terápia nem jelent túlélési előnyt a tumoros nephrectomiát követően. (evidencia szint: 1b, ajánlási szint: A).

Ajánlás	ASZ
Kontrollált klinikai vizsgálatokban való alkalmazáson kívül a radikális nephrectomiát követően nincs indikációja az adjuváns kezelésnek RCC esetén.	A

ASZ = az ajánlás foka

6.1.5.14. A metasztatikus veserák sebészi kezelése (tumoros nephrectomia)

A tumoros nephrectmia csak akkor kuratív, ha valamennyi tumoros rész eltávolításra került. A metasztázissal rendelkező betegek esetében a tumoros nephrectomia, csak palliatív megoldás, és más szisztémás kezelés kell kövesse. Két randomizált vizsgálat metaanalízise alapján a tumoros nephrectomia, a nephrectomia + immunoterápia, szemben az immunterápia egyedül (a tumoros vese eltávolítása nélkül végezve) történő összehasonlításában a hosszú távú túlélés szempontjából előnyt jelent (51) (evidencia szint: 1b, ajánlási szint: A).

Ha a tumor és a beteg is alkalmas a műtétre és a beteg jó általános állapotú, metasztázisos esetekben is el kell végezni a tumoros vese eltávolítását.(52) (evidencia szint: 1b, ajánlási szint: A).

6.1.5.15.Összefoglalás:

A tumoros nephrectomia immunterápiával kombinálva képes javítani a jó általános állapotú metasztatikus vesedaganatos betegek túlélését (evidencia szint: 1b)

6.1.5.16. A metasztázisok reszekciója

A metasztázisok komplett eltávolítása befolyásolja a klinikai prognózis javulását (evidencia szint: 3). A metasztázis avagy az izolált lokális recidíva teljes eltávolítását követően a következményes immunterápia nem befolyásolja a klinikai prognózist (52-56) (evidencia szint: 2b).

6.1.5.17. Összefoglalás

A metastectomia definitív módon szerepet játszik a klinikai prognózis javításában vesedaganatos betegek esetében (evidencia szint: 3, ajánlási szint: B).

6.1.6.Radioterápia vesedaganatos metasztázisok esetén

A vesedaganatos metasztázisok radioterápiája végezhető olyan tünettel, panasszal rendelkező, nem eltávolítható agyi, vagy csont metasztázisos betegek esetében, akik nem reagálnak egyéb konzervatív terápiás beavatkozásokra (57, 58) (evidencia szint: 2b, ajánlási szint: B).

6.1.7 Összefoglalás

A vesedaganatos metasztázisok sugárkezelése szignifikáns javulást eredményezhet a tünetek, például a csontfájdalmak esetében (59, 60)(evidencia szint: 2b, ajánlási szint: B).

6.1.8.Irodalom

1. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969;101(3):297-301. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5765875
2. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L,Sylvester R; for the EORTC Genitourinary Tract Cancer Group Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. Eur Urol 2008 Oct 1. [Epub ahead of print] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382
3. Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. J Vasc Interv Radiol 1993;4(6):727-31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8280991
4. Hemingway AP, Allison DJ. Complications of embolization: analysis of 410 procedures. Radiology 1988;166(3):669-72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3340761
5. Hom D, Eiley D, Lumerman JH, Siegel DN, Goldfischer ER, Smith AD. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. J Urol 1999;161(1):24-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037359
6. Lanigan D, Jurriaans E, Hammonds JC, Wells IP, Choa RG. The current status of embolization in renal cell carcinoma – a survey of local and national practice. Clin Radiol 1992;46(3):176-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1395422

7. Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. BJU Int 2003;92(3):240-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887475
8. Onishi T, Oishi Y, Suzuki Y, Asano K. Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. BJU Int 2001;87(4):312-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251521
9. Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2000;23(1): 6-12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683065
10. O'Brien WM, Lynch JH. Adrenal metastases by renal cell carcinoma. Incidence at nephrectomy. Urology 1987;29(6):605-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3576885
11. Angervall L, Wahlqvist L. Follow-up and prognosis of renal carcinoma in a series operated by perifascial nephrectomy combined with adrenalectomy and retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 1978;4(1):13-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/627219
12. Kozak W, Holtl W, Pummer K, Maier U, Jeschke K, Bucher A. Adrenalectomy-still a must in radical renal surgery? Br J Urol 1996;77(1):27-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653312
13. Kuczyk M, Munch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J, Kollmannsberger C, Kondo M, Jonas U. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU Int 2002;89(6):517-22.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942955
14. Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. Eur Urol 2005;48(2):252-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936136
15. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. Urology 1997;49(1):28-31.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000180
16. Li GR, Soulie M, Escourrou G, Plante P, Pontonnier F. Micrometastatic adrenal invasion by renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy. Br J Urol 1996;78(6):826-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014703
17. Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, Nativ O, Goldwasser B. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology 1995;46(3):316-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7660505
18. von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, Grone HJ, Walthers EM, Kalble T. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? Eur Urol 1999;36(4):303-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473989
19. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. J Urol 2003;169(3):909-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576811
20. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, Elsalamony T, Fahmy W, Gunham M, Hull GW, Chaudhary UB. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Urology 2003;61(1):89-92.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559273
21. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. Eur Urol 1997;31(1): 40-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032533
22. Glazer AA, Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. J Urol 1996;155(2):448-50.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558632

23. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. Ann Surg 1989;210(3):387-92; discussion 392-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2774709
24. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. J Urol 2000;163(3):730-736. J Urol 2000;163(3):730-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687966
25. Uzzo RG, Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001; 166(1):6-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813
26. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. Urology 2002;60(6):998-1002.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475657
27. Kural AR, Demirkesen O, Onal B, Obek C, Tunc B, Onder AU, Yalcin V, Solok V. Outcome of nephronsparing surgery: elective versus imperative indications. Urol Int 2003;71(2):190-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890959
28. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. J Urol 1999 Dec;162(6):1930-3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569540
29. McKiernan J, Yossepowitch O, Kattan MW, Simmons R, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P. Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome. Urology 2002;60(6):1003-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475658
30. Lundstam S, Jonsson O, Lyrdal D, Peeker R, Pettersson S. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma-long-term results. Scand J Urol Nephrol 2003;37(4):299-304.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944187
31. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 2000;75(12):1236-42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126830
32. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, Kaouk JH, Gill IS. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 2005;173(1):38-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592021
33. Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? Curr Opin Urol 2005;15(2):75-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15725928
34. Link RE, Bhayani SB, Allaf ME, Varkarakis I, Inagaki T, Rogers C, Su LM, Jarrett TW, Kavoussi LR. Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. J Urol 2005;173(5):1690-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821559
35. Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. Clin Cancer Res 2004;10(18 Pt 2):6322S-7S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448025
36. Porpiglia F, Fiori C, Terrone C, Bollito E, Fontana D, Scarpa RM. Assessment of surgical margins in renal cell carcinoma after nephron sparing: a comparative study: laparoscopy vs open surgery. J Urol 2005;173(4):1098-101.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758709
37. Matin SF, Gill IS, Worley S, Novick AC. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with a normal contralateral kidney. J Urol 2002;168(4 Pt 1):1356-9; discussion 1359-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352392
38. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, Lymberakis C, Schulze M, Seeman O, Frede T. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. J Urol 2003;169(6):2072-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771722

39. Makhoul B, De La Taille A, Vordos D, Salomon L, Sebe P, Audet JF, Ruiz L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Yiou R, Chopin D, Abbou CC. Laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cancer: the gold standard? A comparison of laparoscopic vs open nephrectomy. BJU Int 2004;93(1):67-70.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678371
40. Wille AH, Roigas J, Deger S, Tullmann M, Turk I, Loening SA. Laparoscopic radical nephrectomy: techniques, results and oncological outcome in 125 consecutive cases. Eur Urol 2004;45(4):483-8; discussion 488-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041113
41. Lui KW, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. Chang Gung Med J 2004;27(8):618-23.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15553610
42. Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick MI, Haaga JR. Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. Radiology 2004;232(3):835-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333798
43. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC. Renal cryoablation: outcome at 3 years. J Urol 2005;173(6):1903-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879772
44. Lin CH, Moinzadeh A, Ramani AP, Gill IS. Histopathologic confirmation of complete cancer-cell kill in excised specimens after renal cryotherapy. Urology 2004;64(3):590.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351611
45. Hines-Peralta A, Goldberg SN. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(18 Pt 2):6328S-6334S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448026
46. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, Santarossa M, Sacco C, Talamini R. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Gučrin: five-year results of a prospective randomized study. Cancer 1996;77(12):2560-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706
47. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, Steinberg GD, Belldegrun AS. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2521-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561318
48. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, Flaherty L, Sosman JA, Logan TF, White R, Weiss GR, Redman BG, Tretter CP, McDermott D, Smith JW, Gordon MS, Margolin KA. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol 2003;21(16):3133-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695
49. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, Ecke M, Woltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo- Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferonalpha2a- based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 2005;92(5):843-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254
50. J ocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet 2004;363(9409):594-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883
51. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004;171(3): 1071-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273

52. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. Scand J Urol Nephrol 2000;34(4):246-51.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095082
53. Pongracz N, Zimmerman R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. Semin Surg Oncol 1988;4(2):139-42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3393777
54. Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review.J Surg Oncol 1992;49(1):45-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548881
55. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. Eur Urol 1999;35(3):197-203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072620
56. J ackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. J Neurosurg 2001;94(1 Suppl):18-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860
57. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. Eur Urol 1982;8(6):340-2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6183119
58. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. Tumori 2002;88(6):500-2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597146
59. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryj J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004;363(9422):1665-72.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627
60. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16(6):2261-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626229

6.1.9 Postoperatív teendők

A vese műtéti eltávolításakor peri-operatív antibibiotikumos profilaxis, csak abban az esetben szükséges, ha a betegnek megelőzően pozitív volt a vizeletlelete. Anticoagulans kezelés a haematológiai és vértransfusios szakmai kollégium módszertani ajánlása alapján javasolt.

6.2 Ggyógyszeres kezelés műtét után

6.2.1. Ajánlott gyógyszeres kezelés

(lásd még onkoterápiás irányelvekben)

Az indikáció felállításához pontos műtéti és / vagy hisztológiai lelet és a prognosztikai faktorok ismerete elengedhetetlen. A prognosztikában jelentős tényezők közül az újabban használt faktorok jelentősek, mivel a modern molekuláris célzott terápiák vizsgálata is ez alapján történik.

6.2.2. Motzer féle kockázati faktorok mRCC-ben

- Kockázati faktorok az mRCC elsővonalbeli kezelésekor
  - Ldh > 1.5 szeres a normal érték felett
  - Hemoglobin < a normal érték alatt
  - Korrigált calcium > 10 mg/dl
  - Diagnózistól az első kezelésig eltelt idő < 1 év
  - ECOG performance status 1 (≈ Karnofsky score < 80%)

– Kockázati faktorokra alapozott prognosztikai csoportok

Jó:	0 kockázati faktor
Átmeneti vagy közepes:	1 vagy 2 kockázati faktor
Rossz:	3 vagy több kockázati faktor

Palliatív célú kezelés a diagnózis idején locoregionalisan előrehaladott, műtétileg nem kezelhető esetek, távoli áttét esetén.
Adjuváns célú kezelés műtét után mikrometasztázisok valószínűsége esetén.

6.2.3. Az áttétes vesesejtes rák szisztémás kezelése

6.2.3.1. Kemoterápia
Mivel a vesesejtes rákok RCC a proximális tubulusok transzformációjából fejlődnek ki, a multi-drog rezisztenciáért felelős p-glycoprotein fehérje nagy mennyiségben expresszálódik sejtjeikben és ezért a legtöbb fajta kemoterápiára rezisztensek. A kemoterápia egyedül akkor látszik hatásosnak, ha az 5-fluorouracilt (5-FU) immunterápiás szerekkel együtt alkalmazzák (1) (evidencia szint: 3, ajánlási szint: B).

6.2.3.2.Összefoglalás
Az 5fu csak immunterápiával kombinálva tűnik hatásosnak áttétes vesesejtes rákos betegekben (evidencia szint: 3)

6.2.3.3. Immunterápia
6.2.3.3.1 *Alfa-interferon monoterápia és kombinálása bevacizumab-bal*
Randomizált tanulmányok kimutatták, hogy a metasztatizáló vesesejtes rákos betegek terápiájában az alfa-IFN-nak elsőbbsége van a túlélésben a hormonterápiával szemben (2). Az alfa-IFN 6-15%-os válaszarányt mutatott a tumor progresszió kockázatának 25%-os csökkenésével és 3-5 hónapos túlélési előnnyel a placebó vizsgálatokkal összehasonlítva (3, 4). Jelenleg a bevacizumab + alfa-IFN kombináció első-vonalbeli alkalmazása magasabb válaszarányt és progresszió-mentes túlélést biztosít az alfa-IFN monoterápiával összehasonlítva (5, 6). Az összes jelenlegi randomizált tanulmány, mely az anti-agiogenetikus gyógyszerek első-vonalbeli alkalmazását hasonlította össze az alfa-IFN monoterápiával, mind a sunitinib, bevacizumab + alfa-IFN, vagy temsirolumus elsőbbségét mutatta ki (5-8).

6.2.3.3.2.*Összefoglalás*
Az alfa-interferon monoterápia a továbbiakban nem ajánlott, mint első-vonalbeli terápia áttétes vesesejtes rákban (az evidencia szintje: 1b, ajánlási szint:A).

6.2.3.3.3. *Interleukin-2*
Az interleukin-2-t (IL-2) 1985 óta használják az áttétes vesesejtes rák kezelésében mintegy 7-27%-os válaszaránnyal (8-10). Az optimális IL-2 mennyisége nem világos, de a hosszú ideig (több mint 10 év) teljes remisszióban lévő betegek nagy mennyiségben részesültek (11). Az IL-2 toxicitása lényegesen magasabb, mint az alfa-IFN-é. Csak a világos sejtes típusú vesesejtes rák reagál az immunterápiára. IL-2-t nem igazolták hatásosnak kontrollált randomizált vizsgálatok a legjobb szupportív terápiánál (4).

6.2.3.3.4. *Összefoglalás*
Az IL-2-nek több mellékhatása van, mint az alfa-IFN-nak. Nagy mennyiségű IL-2 tartós teljes regressziót nyújtott kis számú betegnek. Az IL-2 az egyedüli citokin maradt, mely válogatott, jó prognózisú betegek monoterápiás kezelésére alkalmas.

6.2.3.4. Angiogenezist gátló gyógyszerek
A molekuláris biológia legfrissebben megismert előnyei néhány új, a metasztatizáló vesesejtes rák kezelésében felhasználható gyógyszer kifejlesztéséhez vezettek (4-es táblázat).
Néhány világos sejtes veserákban a HIF felhalmozódása a von Hippel Lindau (VHL) inaktivációját okozza, amely a VEGF és a PDGF (vérlemezkéből származó növekedési faktor) túltermeléséhez vezet, melyek mindegyike neo-angiogenezist elősegítő anyag

(12-14). Ez a folyamat elemeiben járul hozzá a vesesejtes rák fejlődéséhez és progressziójához. Jelenleg mind az Egyesült Államokban, mind Európában 4 féle gyógyszert alkalmaznak az áttétes vesesejtes rák kezelésében:

- Sorafenib
- Sunitinib
- Bavacizumab alfa-IFN-nal kombinálva
- Temsirolimus

Számos más új angiogenezist gátló gyógyszer áll vizsgálat alatt, valamint ezen új szerek kombinálása egymással és citokinekkel.

6.2.3.4.1. *Sorafenib*

A sorafenib egy orális multikináz inhibitor. Egy fázis III vizsgálat, mely sorafenibet és placebót hasonlított össze az elsődleges szisztémás immunterápia sikertelensége után 3 hónapos javulást mutatott a progresszió-mentes túlélésben a sorafenib javára (15). A túlélés láthatóan javult azokban a betegekben, akik a placebóról sorafenib kezelésre váltottak (16).

6.2.3.4.2. *Sunitinib*

A sunitinib egy oxindol tirozin kináz (TK) inhibitor. Fázis II vizsgálatok, melyek a sunitinib második-vonalbeli monoterápiáját vizsgálták áttétes vesesejtes rákos betegeken, a betegek 34-40%-ában részleges válaszarányt és 27-29%-ban 3 hónapnál magasabb progressziómentességet mutattak (17).

Egy friss első-vonalbeli monoterápia fázis III vizsgálata, mely a sunitinibet hasonlította össze az alfa-IFN-nal, azt mutatta, hogy a sunitinib hosszabb progresszió-mentes túlélést biztosított az alfa-IFN-nál (11 szemben 5 hónappal, $p<0.000001$). Az eredmények szerint az alfa-IFN monoterápiának hátránya van a sunitinibbel szemben, alacsony és közepes kockázatú áttétes betegekben (18). A teljes túlélés 26,4 ill. 21,8 hónap volt a sunitinib ill. Alfa-IFN karokon egyenként ($p=0.05$)(18). Azoknak a betegeknek, akiket alfa-IFN-ról sunitinibre váltottak (n=25), az átlagos túlélési idő 26,4 hónap volt a sunitinibnél, szemben az alfa-IFN 20,0 hónapjával ($p=0.03$). Azoknak a betegeknek, akik nem kaptak semmiféle vizsgálat utáni kezelést, az átlagos teljes túlélése 28,1 hónap volt a sunitinib csoportban, míg az alfa-inf-ban részesültekében 14,1 hónap ($p=0.003$).

6.2.3.4.3. *Bevacizumab monoterápia és kombinálása alfa-interferonnal*

A bevacizumab egy monoklonális antitest, amely a VEGF-a isoformáit köti meg. 2 hetente 10 mg/kg bevacizumab az immunterápiára nem reagáló betegekben javulást hozott a teljes válaszra (10%) és a progresszió-mentes túlélésre a placebóval szemben (19). Egy jelenlegi kettős-vak fázis III vizsgálat (n=649) az áttéti vesesejtes rákos betegek bevacizumab + alfa-IFN terápiáját hasonlította össze az alfa-IFN monoterápiával (5). Az átlagos teljes válasz 31% volt a bevacizumab + alfa-IFN csoportban, ezzel szemben 13% az alfa-IFN monoterápiás csoportban ($p<0.0001$). Az átlagos progresszió-mentes túlélés szignifikánsan emelkedett 5,4 hónapról (alfa-IFN monoterápia) 10,2 hónapra (bevacizumab + alfa-IFN)($p<0.0001$), de csak az alacsony és a közepes rizikójú betegekben. A magas rizikójú betegekben semmi előnyét nem látták. Kiforrott és elfogadott adatok még nem ismertek a teljes túlélésre.

6.2.3.4.4. *Rapamycin (mTOR) gátlók*

6.2.3.4.5. *Temsirolimus*

A temsirolimus a rapamycin (mTOR) specifikus gátlója. Magas kockázatú áttétes vesesejtes rákos betegeket randomizáltak, hogy temsirolimus vagy alfa-IFN monoterápia, vagy ezek kombinációját kapják, első-vonalbeli kezelésként. A temsirolimus csoportban a teljes túlélés 10,9 hónap volt az IFN-csoport 7,3 hónapjával szemben ($p<0.0069$). A teljes túlélés a temsirolimus + alfa-IFN csoportban nem javult szignifikánsan.

6.2.3.4.6. *Everolimus*

Az everolimus egy orális mTOR gátlószer. Egy fázis III vizsgálat az everolimus + szupportív terápiát (bsc) hasonlította össze a placebo + bsc-vel olyan betegeknél, akiknél az előző anti-VEGF-r kezelés sikertelenné vált. Az átlagos progresszió mentes túlélés az everolimusnál 4 hónap volt, míg a placebónál 1,9 hónap ($p<0.001$)(12, 21).

6. táblázat: az első- és a második-vonalbeli szisztémás terápia ajánlásai áttétes vesesejtes rákban

Kezelés	Rizikó vagy első kezelés	Ajánlott szer
Első-vonalbeli terápia	Alacsony vagy közepes kockázatú	Sunitinib Bevacizumab + alfa-IFN
	Magas kockázatú	Temsirolimus
Második-vonalbeli terápia	1. Citokin	Sorafenib
	1. VEGFR 1. Mtor	Everolimus Klinikai vizsgálatok

6.2.3.4.7. *Összefoglalás*

A tirozin kináz gátlók (TKI) áttétes vesesejtes rákos betegekben növelik a progresszió-mentes túlélést és/vagy teljes túlélést mind első-, mind második-vonalbeli alkalmazásukkor (evidenciaszint: 1b). A sorafenib hatékonynak bizonyult, mint második-vonalbeli kezelés a citokin terápia sikertelensége után (evidenciaszint: 1b, ajánlási szint: A). A sunitinib hatékonyabb alacsony- és közepes kockázatú daganatoknál, mint az alfa-IFN kezelés (evidenciaszint: 1b, ajánlási szint: A). A bevacizumab és alfa-IFN együttes alkalmazása alacsony- és közepes kockázatú daganatoknál hatékonyabb, mint az alfa-IFN kezelés magában (evidenciaszint: 1b, ajánlási szint: A). A temsirolimus monoterápia magas kockázatú áttétes betegeknél hatékonyabb, mint az alfa-IFN vagy temsirolimus + IFN kezelés (evidenciaszint: 1b). Az everolimus kinyújtja a progresszió-mentes túlélést azokban a betegekben, akiknél a tirozin kináz inhibitor terápia sikertelenné vált (ajánlási szint: A).

Az új gyógyszerek szerepe még mindig tisztázásra szorul és a kombinációs vizsgálatok még folyamatban vannak. Mai napig nincsen adat arról, hogy az új szereknek valóban kuratív hatása lenne. Ezek az anyagok ígéretesnek tűnnek az áttétes vesesejtes rák hosszabb ideig tartó stabilizálásában. Mindenesetre toxicitási profiljuk és a beteg életminősége között mérlegelni kell (evidenciaszint: 4).

6.2.3.4.8. Irodalom

1. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J Urol 2003;170(4 Pt 1):1141-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711
2. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet 1999;353(9146):14-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944
3. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20(1):289-96. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181
4. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD001425. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877
5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007; 370(9605):2103-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(22:2271-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086

8. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang A E, Schwartzentruber DJ, Aebersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J Natl Cancer Inst 1993;21(85):622-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720
9. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 1995;13(3):688-96.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429
10. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith, JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005;23(1):133-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368
11. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2003;21(16):3127-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604
12. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2006;12(24):7215-20.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392
13. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003;349(5):427-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841
14. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol 2006;49(4):633-43.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093
15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R,Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):125-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530
16. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M; SIOG Taskforce. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(1):64-72.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306
17. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24(1):16-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672
18. Figlin RA, Hutson TE, Tomczac P, Michaelson MD, Bukowski RM, Négrier S, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. J Clin Oncol 2008;26(Suppl.):Abstr 5024.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_
view&confID=55&abstractID=32895
19. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003;349(5):427-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841
20. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 2006; 60(3):216-26.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997

21. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. Lancet 2008;372(9637):449-56. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228

7. Kiegészítő gyógyszeres kezelést a tünetek határozzák meg.

8. Diéta
A vesedaganatok esetében a zsírban és szénhidrátban gazdag diéta kerülendő (evidencia szint: 4)

9. Betegoktatás
Legeffektívebb profilaxis a dohányzás kerülése.

10. Az ellátás megfelelőségének indikátorai
A daganatok összessége és lokalizációs megoszlása tekintetében a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás-lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges:
– a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
– a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
– a szervezett szűrővizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya
– az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és ellátottak aránya;
– a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya
– az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
– a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
– a klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya
– a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs ellátásban részesültek aránya;
– a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
– a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya
– az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;
– az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diganózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Megelőzés
Legeffektívebb profilaxis a dohányzás kerülése.
Lényegesnek tűnik továbbá a dietetikai és az általános életmódbeli javaslatok tudatosítása a beteggel.

2. Rendszeres ellenőrzés, a vesesejtes rák radikális műtétje utáni aktív követés
A radikális műtét utáni aktív követés során a kezelőorvosnak az alábbi elváltozásokat kell kontrollálnia vagy észlelnie:
- posztoperatív szövődmények
- vesefunkció
- lokálrecidíva

- recidíva az ellenoldali vesében
- távoli áttétek kialakulása.

A vizsgálat módszere és időzítése már sok publikációnak volt témája. Jelenleg nincsen megegyezés a vese radikális műtétje utáni aktív követésről.
A posztoperatív szövődmények és a vesefunkció könnyen követhető az anamnézis, fizikális vizsgálat és a szérum kreatinin szintje által. A kreatinin szint ismételt hosszú ideig tartó ellenőrzése javasolt, ha a műtét előtt kóros vesefunkciót észleltek, vagy a posztoperatív szakban szignifikáns szérum kreatinin emelkedést találtak (1). A lokálrecidíva ritka (1,8%), de korai diagnózisa fontos, mivel a leghatékonyabb kezelés a citoreduktív radikális sebészet (2, 3). Az ellenoldali vesében kialakuló recidíva szintén ritka (1,2%) és a pozitív sebészi széllel, a multifokalitással, valamint a malignitási fokkal (grade) áll összefüggésben (4).
Az aktív követés fő oka a távoli metasztázisok korai észlelése. Ez azért fontos, mert a daganatos növedék nagyobb kiterjedése csökkentheti a sebészi eltávolítás lehetőségét, amelyet mindeddig a reszekábilis, szoliter áttétek standard kezelésének tartunk. A klinikai vizsgálatok ezen kívül azt is kimutatták, hogy a tumorrecidíva korai diagnózisa a szisztémás kezelés hatékonyságát is erősíti (evidencia szint 2b).

3. Melyik vizsgálatot melyik betegnek, és mikor?
Minden beteg ismételt intenzív radiológiai követése szükségtelen, mert például egy kisméretű, jól differenciált daganat eltávolítása után a daganatmentes prognózis majdnem mindig kiváló. Ezért helyénvaló a követés személyre szabott módosítása a recidíva vagy áttétek kialakulásának rizikója tükrében. Semmilyen randomizált evidenciaszint nem létezik, de nagy betegszámú, hosszú ideig tartó vizsgálatok ismertek, amelyekből bizonyos következtetéseket vonhatunk le (evidenciaszint: 4).
A prognosztikai faktorok az alábbiak szerint osztályozhatjuk: anatómiai (tumor méret és stage, vénába törés, mellékvese érintettség, nyirokcsomó státusz), kórszövettani (grade, szarkóma, nekrózis és gyűjtőcsatorna érintettség), klinikai (általános státusz, anémia, vérlemezke szám, cachexia) és molekuláris (5, 6). Bár az immun, a gén- és az angiogenezis terápia kutatása során sok molekuláris markert vizsgáltak, idáig egyet sem használnak széles körben.

4. Képalkotó ellenőrző vizsgálatok
Ha alacsony a relapszus valószínűsége, egy mellkasröntgen vagy hasi ultrahang vizsgálat elegendő. Ahol közepes vagy magas a kockázat, a választás a mellkas és hasi CT, bár az ismételt CT vizsgálatok sugárdózisának jelentős morbiditása sem hagyható figyelmen kívül (7).
Az új hatékony kezelések hozzáférhetőségétől függően, szigorúbb követési előírások várhatók el. A problémás kérdés a követés optimális időtartama. Megállapítható, hogy a képalkotókkal történő követés 5 év után már nem költség-hatékony (8). A késői áttétek gyakrabban szoliterek és kuratív célból agresszívebb kezelést indokolnak. Az ellenoldali vesében képződő kis daganatok (2-3%) nephron-kímélő műtéttel kezelhetők. A 4 cm, vagy annál kisebb daganatok későbbi kiújulásában a tumorreszekció és a radikális nephrectomia között nem látszik különbség (9).
Ezen változók használatával számos kutatócsoport szerkesztett pontrendszereket és algoritmusokat, hogy a tumorrecidíva és távoli metasztázis kialakulása szerint alacsony, közepes és magas kockázatú csoportokba sorolja a betegeket. A vizsgálat gyakorisága és típusa ezencsoportonként különböző (10-13). (evidencia szint: 3).

5. Összefoglalás
A tumorrecidíva vagy szisztémás tumorprogresszió nagyon alacsony rizikójú eseteiben a CT vizsgálat elhagyható, mint rutin, követéses vizsgálat. Ezekben a betegekben a CT csak a lehetséges tumorhoz kapcsolódó tünetek vizsgálatában indokolt. A közepes kockázatú csoportban aktívabb követés javasolt, amely a rendszeres időnként elvégzett CT vizsgálatot is tartalmazza. A magas kockázatú betegekben a követéses vizsgálatoknak a rutin CT-t is tartalmaznia kell (evidenciaszint: 4, ajánlási szint: C).

6. Irodalom:
1. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 2000;75(12):1236-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126830

2. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal fossa recurrence after nephrectomy. J Urol 2000; 164(2):322-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893575
3. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, Sohaib SA, Eisen T, Gore M, Christmas TJ. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. BJU Int 2005;95(4):522-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705072
4. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. J Urol 2005;173(2):391-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643178
5. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 2005;173(6):1853-62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764
6. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol 2005;23(12):2763-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991
7. Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations 2000. National Radiation Protection Board 2000 www.hpa.org.uk
http://www.hpa.org.uk/radiation/understand/radiation_topics/medical/diagnostic_radiology/national_reference_doses.html
http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733806727?p=11589346 078298
8. Montie J. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1994;21(4):725-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7974900
9. Patard JJ , Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Belldegrun AS. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2181-5; quiz 2435.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781
10. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. BJU Int 1999;84(4):405-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468753
11. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 2001;166(1):63-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824
12. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognosticated nomogram and risk group stratification system. J Urol 2005;174(2):466-72; discussion 472; quiz 801.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866
13. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;97(7):1663-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/126555238.

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A penis laphámrákról
Készült az „EAU Guideline 2009" alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

A tevékenység alkalmazási/érvényességi területe
Az összefoglalt penis tumorral foglalkozó irányelveket valamennyi törvényesen működő állami, önkormányzati és magán egészségügyi intézményben alkalmazni kell.

Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a címben foglalt penis tumorok előfordulásáról, természetéről, kimutatásáról és kezeléséről, a gyógyult betegek gondozásáról szóló tudományos ismeretek összefoglalása és bizonyítékokon alapuló ajánlása.

Az irányelv bevezetésének feltételei
Tárgyi, személyi, szakmai, képzési/továbbképzési és egyéb feltételek
Bevezethetőségét, alkalmazhatóságát a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél, az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat – mindenkor hatályos – rendelkezéseiben foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek történő megfelelés határozza meg. Befolyásolják még a bevezethetőséget a beutalási elvek, az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerei.
A helyi eljárásrendek tartalmát – jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készültsége alapján, a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével kell kialakítani.

Az irányelv célja
Magas színvonalat biztosító olyan egységes módszerek alkalmazása, elterjesztése a penis tumorok diagnosztikájában, kezelésében, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából, egyaránt megfelelnek a bizonyítékon alapuló orvoslás követelményeinek.
Az irányelv másodlagosan tovább alkalmazható más országos és helyi eljárásrendek kapcsolódó folyamatszabályozások (finanszírozás, belső minőségirányítás) kidolgozásában. Céljával ellentétes minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészségbiztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos, vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű alkalmazását korlátozza.
A Magyar Urológusok Társasága és a magyar Urológiai Szakmai Kollégium a penis tumorok kezeléséhez kíván segítséget nyújtani jelen irányelveivel. Az irányelv az Európai Urológiai Társaság (European Association of Urology, EAU) hivatalos, érvényben lévő irányelvei, és a Nemzetközi Urológiai Társaság (Societe Internationale D'Urologie, SIU) penis tumorokkal foglalkozó nemzetközi konzultációjában (International Consultation on Penile Cancer) lefektetett ajánlásokon alapul.

Célcsoportok
A penis daganatos betegek felfedezése, kivizsgálása. gyógykezelése és gondozása során ellátást nyújtó minden egészségügyi szolgáltató.

2. Definíció

A penis rák a hímvessző rosszindulatú daganatos elváltozása, egy viszonylag ritka, leggyakrabban laphám rák szöveti tulajdonságait mutató elváltozás. Kiindulása általában a preputium bellemezének és a glansnak az epitheliuma. Szövettani és biológiai viselkedése az oropharynx, a női genitáliák és az anus laphám rákjaival mutat hasonlóságot.

Jelen irányelvek a penis laphám eredetű rosszindulatú daganataival foglalkoznak, a rendkívül ritka egyéb daganatok diagnosztikáját, terápiáját nem érintik.

3. Epidemiológia

A penis tumor ritka betegség. Előfordulási arányaiban nagy földrajzi, etnikai eltérések tapasztalhatóak. A világon az izraeli zsidó populációban a legkisebb (0,1/100000 fő), míg Brazíliában és Ugandában a legmagasabb (2,8–8,3/100000 fő) az incidencia. Európában az incidencia átlagosan 0,8–1/100000 fő. Magyarországi pontos incidencia adatok nem állnak rendelkezésünkre. Leggyakrabban az 50-70 év közötti férfiakat érinti a kórkép (evidencia szint: 4). Kialakulásában kockázati tényezőként szociális, higiénés, vallási szokások játszanak fontos szerepet. Korai circumcisiót végző közösségekben nagyon ritka a penis tumor, a kialakulásának valószínűsége három-, ötszöröse a nem circumcindált poulációban (evidenciaszint: 3).

Irodalom:

1. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, Solsana E, Tana S, Van der Poel H, Watkin N. Guidelines on Penile Cancer, European Association of Urology 2009
2. Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P (Editors) Penile Cancer, International Consultation on Penile Cancer. Societe Internationale D'Urologie CTP Book Printers, Cape Town, South Africa 2009
3. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary penile cancer. Urol Oncol 2007;25(5):361-7.
4. ENCR (European Network of Cancer Registries). Eurocim version 4.0. European incidence database V2.2 (1999). Lyon, France: IARC, 2001.
5. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. IARC Scientific Publications. No. 155. Lyon, France: IARC, 2002.
6. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. Lancet Oncol 2004;5(4):240-7.

4. Kockázati tényezők és megelőzés

Jelen tudásunk és bizonyítékaink alapján a phimosis, krónikus gyulladások (balanoposthitis, balanitis xerotica obliterans), penist ért sérülések, UV-A sugárzás, dohányzás, promiszkuitás, korábbi condyloma fertőzés és HPV infekció tekinthető egyértelmű kockázati tényezőnek (evidenciaszint: 2a-3a).

A phimosis igen erős asszociációt mutat invazív penis tumor kialakulásával (evidenciaszint: 3a). Circumcindált populációban a penis tumor előfordulásának gyakorisága kisebb (evidenciaszint: 3a), de protektív hatása csak az újszülöttkorban végzett circumcisiónak van (evidenciaszint: 4). A 12. életév előtt végzett, a teljes férfi populációt érintő circumcisió a preventív hatását igazolni jelenleg nehéz. (ajánlási szint D). Dohányosok körében magasabb a penistumor előfordulása, a dohányzás kockázati szerepe is bizonyított (evidenciaszint: 3a). Az egészségnevelési programnak ki kell térnie a dohányzás kockázati szerepére (ajánlási szint: C). Penist ért többszörös sérülések, abráziók közel négyszeresére emelik a penis rák kialakulásának kockázatát (evidenciaszint: 3a). További kockázati faktorként tekinthetünk a krónikus balanitisre, balanopostitisre. (evidenciaszint: 3a). A korábban rizikótényezőnek tartott smegma carcinogén hatása egyértelműen kizárható, míg condyloma fertőzés emeli a penis rák kialakulásának lehetőségét (evidenciaszint: 2a). Penis tumorok 80%-ban lehet humán papillomavírus DNS-t kimutatni, 69%-uk HPV-16 pozitív. HPV-16 és HPV-18 infekció gyakori a penis tumoros betegeknél (evidenciaszint: 3a). Több biztató tanulmányt ismerünk a HPV vakcináció preventív hatásáról, de a jelenlegi adatok alapján a HPV vakcináció nem ajánlott penis rák megelőzésére (ajánlási szint: D)

Irodalom

1. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, Solsana E, Tana S, Van der Poel H, Watkin N. Guidelines on Penile Cancer, European Association of Urology 2009
2. Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P (Editors) Penile Cancer, International Consultation on Penile Cancer. Societe Internationale D'Urologie CTP Book Printers, Cape Town, South Africa 2009
3. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000;(205):189-93.
4. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Krieger JN. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. Int J Cancer 2005;116(4):606-16.
5. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20(9):1046-54.
6. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. Int J Cancer 2006;119(4):888-93.
7. Munoz N, Castelisague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 24(Suppl 3):S3/1-10.
8. Huang CM. Human papillomavirus and vaccination. Mayo Clin Proc 2008;83(6):701-6.
9. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007;56(RR-2):1-24.
10. Giuliano AR. Human papillomavirus vaccination in males. Gynecol Oncol 2007;107(2 Suppl 1):S24-S26.
11. Ferris DG, Waller JL, Owen A and Smith J. Midadult women's attitudes about receiving the prophylactic human papillomavirus vaccine. J Low Genit Tract Dis 2007;11(3):166-72.
12. Ferris DG, Waller JL, Miller J, Patel P, Jackson L, Price GA, Wilson C. Men's attitudes toward receiving the human papillomavirus vaccine. J Low Genit Tract Dis 2008;12(4):276-81.
13. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. Cancer 2001;15;91(12):5-21.
14. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ. Presence of high risk human papilllomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. Int J Cancer 2006;119(5):1078-81.
15. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. Lancet Oncol 2007;8(5):420-9.

5. Rákmegelőző állapotok

Az irodalomban a premalignus elváltozások nevezéktana, leírása nem egységes (evidenciaszint: 3), szükséges lenne egy irányadó patológiai bizottság felállítására (ajánlási szint: B). Laphámrák gyakran alakul ki rákmegelőző állapotokból. Ezeket a premalignus állapotokat HPV eredetűnek, vagy krónikus gyulladással asszociáltnak tekinthetjük. HPV eredetű premalignus elváltozás az óriás condyloma (Buschke- Löwenstein tumor), a Bowenoid papulosis, a Bowen kór, és a Queyrat erythroplasia. Gyulladásos eredetű premalignus állapot a balanitis xerotica obliterans (BXO), Lichen sclerosus, cornu cutaneum, leukoplakia és pseudoepitheliomatosus, keratotikus, micaceus balanitis (PKMB). BXO és LS precancerosus természete nem egyértelműen definiálható, bár asszociációjuk invazív tumorral feltételezhető (evidenciaszint: 3), rutinszerű nyomonkövetésük nem szükséges, önvizsgálatra történő betanítása ezen betegeknek ajánlatos (ajánlási szint: C). Premalignus elváltozások kezelésére számos eljárás ismert. Multicentrikus prospektív tanulmányok szükségesek a legoptimálisabb terápia definiálásához (ajánlási szint: C) Irodalmi adatok alapján a következő kezelési módok bizonyultak hatásosnak a premalignus folyamatok kezelésében (evidenciaszint: 3)

Premalignus elváltozás	Kezelés
Queyrat erythroplasia	Imiquimod, 5-FU,cryosebészet, PDT, sebészi excisio
Bowen kór	Imiquimod, 5-FU,cryosebészet, PDT, sebészi excisio
Bowenoid papulomatosis	Laser terápia, imiquimod
Cornu cutaneum	Sebészi excisio
Óriás condyloma accuminatum	Sebészi excisio, 5-FU, immunoterápia
Leukoplakia	Bleomycin

Irodalom

1. Dianzani C, Bucci M, Pierangeli A, et al.Association of human papillomavirus type 11 with carcinoma of the penis. Urology.1998;51(6):1046-8.
2. Rubin M, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. Am J Pathol. 2001;159(4):1211-8.
3. Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, et al. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. Am J Surg Pathol. 2000;24(4):505–12.
4. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, et al.Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penileinvasive squamous cell carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87(22):1705–9.
5. Knoblich R, Failing JF Jr. Giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor) of the rectum. Am J Clin Pathol. 1967;48(4):389–95.
6. Schmauz R, Findlay M, Lalwak A, et al.Variation in the appearance of giant condyloma in an Ugandan series of cases of carcinoma of the penis. Cancer. 1977;40(4):1686-96.
7. Sanders CJG. Condylomata acuminata of the penis progressing rapidly to invasive squamous cell carcinoma. Genitourin Med. 1997;73(5):402–3.
8. Johnson DE, Lo RK, Srigley J, et al. Verrucous carcinoma of the penis. J Urol. 1985;133(2): 216–8.
9. Youngberg GA, Thornthwaite JT, Inoshita T, et al. Cytologically malignant squamous-cell carcinoma arising in a verrucous carcinoma of the penis. J Dermatol Surg Oncol. 1983;9(6):474–9.
10. Wikstrom A, von Krogh G, Hedblad M-A, et al. Papillomavirus-associated balanoposthitis. Genitourin Med. 1994;70(3):175-81.
11. Wikstrom A, Hedblad M-A, Johansson B, et al. The acetic acid test in evaluation of sub clinical genital papillomavirus infection: a comparative study on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. Genitourin Med. 1992;68(2):90-6.
12. Gimeno E, Vilata JJ, Sanchez JL, et al. Bowenoid papulosis: clinical and histological study of eight cases. Genitourin Med. 1987;63(2):109-13.
13. Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB. Bowenoid papulosis of the genitalia. Arch Dermatol. 1979;115(3):306-8.
14. Schwartz RA, Janniger CK. Bowenoid papulosis. J Am Acad Dermatol.1991;24(2 Pt 1):261-4.
15. De Villez RL, Stevens CS. Bowenoid papules of the genitalia. A case progressing to Bowen's disease. J Am Acad Dermatol. 1980;3(2): 149-52.
16. Bonnekoh B, Mahrle G, Steigleder GK.[Transition to cutaneous squamous cell carcinoma in 2 patients with bowenoid papulomatosis]. Z Hautkr. 1987;62(10):773-84.
17. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, et al. Erythroplasia of Queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. J Invest Dermatol. 2000;115 (3):396-401.
18. von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2000;(205):201–14.
19. Lucia MS, Miller GJ. Histopathology of malignant lesions of the penis. Urol Clin North Am. 1992;19(2):227–46.
20. Mikhail GR. Cancers, precancers and pseudocancers of the male genitalia. A review of clinical appearances, histopathology, and management. J Dermatol Surg Oncol. 1980;6(12):1027-35.
21. Jaeger AB, Gramkow A, Hjalgrim H, et al. Bowen disease and risk of subsequent malignant neoplasms: a population-based cohort study of 1147 patients. Arch Dermatol. 1999;135(7): 790-3.

22. Graham JH, Helwig EB. Erythroplasia of Queyrat. A clinicopatholog and histochemical study. Cancer. 1973;32(6):1396-414.
23. Raghavaiah NV, Soloway MS, Murphy WM. Malignant penile horn. J Urol. 1997:118(6): 1068-9.
24. Park KC, Kim KH, Youn S-W, et al. Heterogeneity of human papillomavirus DNA in a patient with Bowenoid papulosis that progressed to squamous cell carcinoma. Br J Dermatol. 1998;139(6):1087-91.
25. Micali G, Innocenzi D, Nasca M, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. J Am Acad Dermatol. 1996;35(3 Pt 1):432–51.
26. Kaye V, Zhang G, Dehner LP. Carcinoma in situ of penis. Is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease relevant? Urology.1990;36(6):479–82.
27. Bargman H. Pseudoepitheliomatous, keratotic, and micaceeous balanitis. Cutis 1985;35(1):77-9.
28. Beljaards RC, van Dijk E, Hausman R. Is pseudoepitheliomatous, micaceous and keratotic balanitis synonymous with verrucous carcinoma? Br J Dermatol. 1987;117(5):641-6.
29. Bart RS, Kopf AW. On a dilemma of penile horns, pseudoepitheliomatous, hyperkeratotic and micaceous balanitis? J Dermatol Surg Oncol. 1977; 3(6):580-2.
30. Gray MR, Ansell ID. Pseudo-epitheliomatous hyperkeratotic and micaceous balanitis: evidence for regarding it as pre-malignant. Br J Urol. 1990;66(1):103–4.
31. Solivan GA, Smith KJ, James WD. Cutaneous horn of the penis: its association with squamous cell carcinoma and HPV-16 infection. J Am Acad Dermatol. 1990;23(5 Pt 2):969–72.
32. Yeager JK, Findlay RF, McAleer IM. Penile verrucous carcinoma. Arch Dermatol. 1990;126(9):1208–10.
33. Pietrzak P, Hadway P, Corbishley CM, et al. Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? BJU Int. 2006;98(1):74-6.
34. Mihara Y, Mihara M, Hagari Y, et al. Lichen sclerosus et atrophicus. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. Arch Dermatol Res. 1994;286(8):434-42.
35. Scurry J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. Int J Gynecol Cancer. 1999;9(2):89–97.
36. Bingham JS. Carcinoma of the penis developed in lichen sclerosus et atrophicus. Br J Vener Dis. 1978;54(5):350–1.
37. Weigand DA. Lichen sclerosus et atrophicus, multiple dysplastic keratoses and squamous-cell carcinoma of the glans penis. J Dermatol Surg Oncol. 1980;6(1):45–50.
38. Liatsikos EN, Perimenis P, Dandinis K, et al. Lichen sclerosus et atrophicus. Findings after complete circumcision. Scand J Urol Nephrol. 1997;31(5):453–6.
39. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. J Am Acad Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. BJU Int. 2000;86(4):459–65.
40. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, et al. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. J Urol. 2006;175(4):1359-63.
41. Pietrzak P, Hadway P, Corbishley CM, et al. Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? BJU Int. 2006;98(1):74-6.
42. Kayes O, Minhas S, Allen C, et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. Eur Urol. 2007;51(5):1313-8;discussion 1318-9.
43. Goette DK, Carson TE. Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil. Cancer. 1976;38(4):1498-502.
44. Cardamakis E, Relakis K, Ginopoulos P, et al. Treatment of penile intraepithelial neoplasia (PIN) with interferon alpha-2a, CO2 laser (vaporization) and 5-fluorouracil 5% (5-FU). Eur J Gynaecol Oncol. 1997;18(5):410-3.
45. Tolia BM, Castro VL, Mouded IM, et al. Bowen's disease of shaft of penis. Successful treatment with 5-fluorouracil. Urology. 1976;7(6):617-9.
46. Kaspari M, Kaspari R, Kiehl P, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of human papillomavirus-16-positive erythroplasia of Queyrat. Dermatology. 2002;205(1):67-9.
47. Orengo I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report. J Am Acad Dermatol. 2002;47(4 Suppl):S225-8.
48. Schroeder TL, Sengelmann RD. Squamous cell carcinoma in situ of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):545-8.
49. Danielsen AG, Sand C, Weismann K. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5% cream. Clin Exp Dermatol. 2003;28 Suppl 1:7-9.

50. Malek RS. Laser treatment of premalignant and malignant squamous cell lesions of the penis. Lasers Surg Med. 1992;12(3):246-53.
51. Tietjen DN, Malek RS. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. Urology. 1998;52(4):559-65.
52. Axcrona K, Brennhovd B, Alfsen GC, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for atypial carcinoma in situ of the penis. Scand J Urol. Nephrol. 2007;41(6):507-10.
53. Britton JE, Goulden V, Stables G, et al. Investigation of the use of the pulsed dye laser in the treatment of Bowen's disease using 5-aminolaevulinic acid phototherapy. Br J Dermatol. 2005;153(4):780-4.
54. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, et al. Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. Br J Dermatol. 1999;140(3):514-7.
55. Knoll LD, Segura JW, Benson RC Jr, et al. Bowenoid papulosis of the penis: successful management with neodymium:YAG laser. J Urol. 1988;139(6):1307-9.
56. Sonnex TS, Ralfs IG, Plaza de Lanza M, et al. Treatment of erythroplasia of Queyrat with liquid nitrogen cryosurgery. Br J Dermatol. 1982;106(5):581-4.
57. van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. J Urol. 2001; 166(5):1670-1.
58. Palminteri E, Berdondini E, Lazzeri M, et al. Resurfacing and reconstruction of the glans penis. Eur Urol. 2007;52(3):893-8.
59. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. BJU Int. 2006;98(3):532-6.
60. Cruz Guerra NA, Sáenz Medina J, Ursúa Sarmiento I, et al. [Malignant recurrence of a penile cutaneous horn]. Arch Esp Urol. 2005; 58(1):61-3.
61. Fields T, Drylie D, Wilson J. Malignant evolution of penile horn. Urology. 1987;30(1):65-6. 22. Gilbert P,
62. Beckert R. Combination therapy for penile giant Buschke-Löwenstein condyloma. Urol Int. 1990;45(2):122-4.
63. Harvey JM, Glen E, Watson GS. Buschke-Lewenstein tumor of the penis. A case report. Br J Vener Dis. 1983;59(4):273-6.
64. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, et al. Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Löwenstein tumors of the penis. Urology. 2001;57(5):966-9.

6. Szövettan

A penis rosszindulatú daganatainak több mint 95 %-a laphám eredetű squamocellularis carcinoma (SCC). Bár a pénis rákok döntő többsége SCC, de ezen belül számos subtipus ismert:

- Klasszikus SCC
- Verrucosus carcinoma és változatai
  - Condylomatosus (warty) carcinoma
  - Papillaris carcinoma, NOS (máshogy nem specifikált, not otherwise specified)
- Basaloid carcinoma
- Sarcomatoid carcinoma
- Carcinoma cuniculatum
- Pseudohyperplasticus carcinoma
- Clear cell carcinoma
- Adenosquamosus carcinoma
- Acantholythicus carcinoma

A szövettani altípusok komoly prognosztikai jelentőséggel bírnak, míg condylomatosus carcinoma metasztatizálási hajlama 18, 2%, a klasszikus SCC-ának 56,7%, sarcomatoid carcinomának 89% (evidenciaszint: 3a) A szövettani típuson kívül, a daganat növekedési tulajdonságainak is fontos prognosztikai szerepe van. Megkülönböztetünk superficiális terjedésű, noduláris, vagy vertikális terjedésű, verrucosus terjedésű és multicentrikus daganatokat. A pontos kockázati besorolás és terápiás terv felállításához a patológiai leletnek ki kell térnie a következőkre:

- szövettani típus és altípus

– tumor elhelyezkedése
– tumor mérete
– növekedési tulajdonság
– differenciáltsági fok (grádus 1–3)
– az infiltráció anatómiai szintje
– az infiltráció mélysége (mm)
– vascularis invázió jelenléte
– perineurális invázió jelenléte
– reszekció sebészi széle
– precancerosus elváltozások jelenléte.

Irodalom

1. Rouviere H. Anatomy of the 1. human lymphatic system. Ann Arbor, MI: Edwards Broders, 1938.
2. Testut L, Latarjet A. Tratado de anatomía humana. Barcelona: Salvat, 1979.
3. Hricak H, Marotti M, Gilbert TJ, et al. Normal penile anatomy and abnormal penile conditions: evaluation with MR imaging. Radiology. 1988;169(3):683–90.
4. Velazquez EF, Barreto JE, Cold CJ, Cubilla AL. Penis and Distal Urethra. In: Mills SE, ed. Histology for Pathologists. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:955-80.
5. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, et al. Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. Mod Pathol. 2005;18(7):917-23.
6. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, et al. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2004;28(3):384-9.
7. Kageyama S, Ueda T, Kushima R, et al. Primary adenosquamous cell carcinoma of the male distal urethra: magnetic resonance imaging using a circular surface coil. J Urol. 1997;158(5):1913–4.
8. Cold CJ, Taylor JR. The prepuce. BJU Int. 1999;83(Suppl 1):34–44.
9. Velazquez EF, Bock A, Soskin A, et al. Preputial variability and preferential association of long phimotic foreskins with penile cancer: an anatomic comparative study of types of foreskin in a general population and cancer patients. Am J Surg Pathol. 2003;27(7):994–8.
10. Cubilla AL, Piris A, Pfannl R, et al. Anatomic levels: important landmarks in penectomy specimens: a detailed anatomic and histologic study based on examination of 44 cases. Am J Surg Pathol. 2001;25(8):1091–4.
11. Fang AW, Whittaker MA, Theaker JM. Mucinous metaplasia of the penis. Histopathology. 2002;40(2):177–9.
12. Cubilla AL, Dillner J, Schellhammer PF, et al. Malignant epithelial tumors. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press;2004: 281-90.
13. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra, and Penis. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology;2000: 403-88.
14. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, et al. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile invasive squamous cell carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87(22):1705-9.
15. Oertel J, Duarte S, Ayala J, et al. Squamous cell carcinoma exclusive of the foreskin: distinctive association with low grade variants, multicentricity and lichen sclerosus. Mod Pathol. 2001;15:175A.
16. Velazquez EF, Cubilla AL. Penile squamous cell carcinoma. Anatomic, pathologic and viral studies in Paraguay (1993-2007). Anal Quant Cytol Histol. 2007;29(4):185-98.
17. Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer. 2004;101(6):1357-63.
18. Guimaraes G, Werneck da Cunha I, Soares F, et al. WHO histological classification, regional metastasis and outcome in 375 surgically treated patients with penile SCC. Mod Pathol. 2007;676:150A.
19. Velazquez EF, Ayala G, Liu H, et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5-10 mm. Am J Surg Pathol. 2008;32(7):974-9.
20. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. Surgery. 1948;23(4):670-8.

21. Lallemand B, Busard P, Dumont O. [Penile verrucous carcinoma] Un carcinome verruqueux du pénis. Rev Med Liege. 2005;60(3):144-6.
22. Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, et al. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. Am J Surg Pathol. 2000;24(4):505-12.
23. Johnson DE, Lo RK, Srigley J, et al. Verrucous carcinoma of the penis. J Urol. 1985;133(2):216-8.
24. McKee PH, Lowe D, Haigh RJ. Penile verrucous carcinoma. Histopathology. 1983;7(6):897–906.
25. Bañón Pérez V, Nicolás Torralba JA, Valdelvira Nadal P, et al. [Penile verrucous carcinoma] Carcinoma verrucoso de pene. Arch Esp Urol.1999;52(9):937-40.
26. Sánchez Zalabardo D, Toledo Santana G, Arocena García-Tapia J, et al. [Verrucous carcinoma of the penis: report of 2 cases] Carcinoma verrucoso de pene: a propósito de dos casos. Arch Esp Urol. 2001;54(1):76-9.
27. Fukunaga M, Yokoi K, Miyazawa Y, 27. , et al. Penile verrucous carcinoma with anaplastic transformation following radiotherapy. A case report with human papillomavirus typing and flow cytometric DNA studies. Am J Surg Pathol. 1994;18(5)501-5.
28. Masih AS, Stoler MH, Farrow GM, et al. Penile verrucous carcinoma: a clinicopathologic, human papillomavirus typing and flow cytometric analysis. Mod Pathol. 1992;5(1):48-55.
29. Cubilla AL, Velazquez EF, et al. The heterogeneous spectrum of penile verrucous carcinoma. Morphological features of classical and mixed variants. A report of 36 cases. Mod Pathol. 2004;17:610A.
30. Clemente Ramos LM, Garcia González R, Burgos Revilla FJ, et al. Hybrid tumor of the penis. Is this denomination correct? Arch Esp Urol. 1998;51(8):821-3.
31. Kato N, Onozuka T, Yasukawa K, et al. Penile hybrid verrucous-squamous carcinoma associated with a superficial inguinal lymph node metastasis. Am J Dermatopathol. 2000;22(4):339-43.
32. Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Epithelial lesions associated with invasive penile squamous cell carcinoma: A pathologic study of 288 cases. Int J Surg Pathol. 2004;12(4):351-364.
33. Alvarez Alvarez C, Meijide Rico F, Rodríguez González L, et al. [Verrucous carcinoma of the penis arising from a lichen planus. A true preneoplastic lesion?] Carcinoma verrucoso de pene desarrollado sobre un liquen plano. ¿una auténtica lesión preneoplásica? Actas Urol Esp. 2006;30(1):90-2.
34. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, et al. Clinicopathologic features and human papillomavirus DNA prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. Am J Surg Pathol. 2001;25(5):673-8.
35. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. Am J Surg Pathol. 1998;22(6): 755-61.
36. Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, et al. Sarcomatoid carcinoma of the penis: a clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1152-8.
37. Lont AP, Gallee MP, Snijders P, et al. Sarcomatoid squamous cell carcinoma of the penis: a clinical and pathological study of 5 cases. J Urol. 2004;172(3):932-5.
38. Poblet E, Pascual A, Godínez JM, et al. Human papillomavirus-associated penile sarcomatoid carcinoma. J Cutan Pathol. 2008;35(6):559-65.
39. Aird I, Johnson HD, Lennox B, et al. Epithelioma cuniculatum: a variety of squamous carcinoma peculiar to the foot. Br J Surg. 1954;42(173): 245-50.
40. Barreto JE, Velazquez EF, Ayala E, et al. Carcinoma cuniculatum: a distinctive variant of penile squamous cell carcinoma: report of 7 cases. Am J Surg Pathol. 2007;31(1):71-5.
41. Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosus. An extremely well-differentiated, nonverruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of a distinctive clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol. 2004;28(7): 895-900.
42. Liegl B, Regauer S. Penile clear cell carcinoma: a report of 5 cases of a distinct entity. Am J Surg Pathol. 2004;28(11):1513-7.
43. Cubilla AL, Ayala MT, Barreto JE, et al. Surface adenosquamous carcinoma of the penis. A report of three cases. Am J Surg Pathol. 1996;20(2):156-60.
44. Layfield LJ, Liu K. Mucoepidermoid carcinoma arising in the glans penis. Arch Pathol Lab Med. 2000;124(1):148-51.
45. Cunha IW, Guimaraes GC, Soares F, et al. Pseudoglandular (adenoid, acantholytic) penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic and outcome study of 7 patients. Am J Surg Pathol. 2009;33(4):551-5.

46. Löwenstein LW. Carcinoma-like condylomata acuminata of the penis. Med Clin North Am.1939;23:789-95.
47. Bertram P, Treutner KH, Rübben A, et al. Invasive squamous-cell carcinoma in giant anorectal condyloma (Buschke-Löwenstein tumor).Langenbecks Arch Chir. 1995;380(2):115-8.
48. Creasman C, Haas PA, Fox TA Jr, et al. Malignant transformation of anorectal giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumor). Dis Colon Rectum. 1989;32(6):481-7.
49. Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. Int J Surg Pathol. 2004;12(2):139-46.
50. Velazquez EF, Amin M, Cubilla AL. Penis Protocol. College of American Pathologists (submitted for publication).

7. A penis tumorok természetes viselkedése

Penis tumorok primér megjelenése az esetek 48%-ban a glanson, 21%-ban a preputiumon, 9 %-ban a glanson és a preputiumon található. Általános, hogy a betegek későn fordulnak orvoshoz, az esetek 25-50 %-ban egy éven túli anamnézissel rendelkeznek az első orvosi megjelenéskor. A daganat megjelenése igen változatos. Kis indurált szürkés-fehér elváltozástól, a karfiolszerű burjánzó elváltozáson át, a vérző exulcerált lézióig találkozhatunk vele. A preputium alatti égő viszkető érzés, vérzékeny eculceráció a legjellemzőbb tünete. Általában fájdalmatlan az elváltozás. Phimosis elfedheti a tüneteket, elősegítve a csendes progressziót. Odorozus, néha vérző folyás lehet ilyenkor gyanús. A Buck fascia természetes gátként vádi egy ideig a barlangos testeket. A Buck fascia és a tunica albugine áttörése corpus cavernosum infiltrációval jár és igen magas a veszélye a lymphaticus disszeminációnak. A nyirok erek gazdag egymással a középvonalat átlépve is kereszteződő hálozatot képeznek a penis mentén, ezért ellenoldali nyirokcsomó metasztázisok is kialakulhatnak. Lokálisan kezelés nélkül késői következményként autóamputáció történhet. A penis tumorok gyakran adnak lymphatikus áttéteket. Előbb a felszínes, majd a mély inguinalis régióban, majd később a kismedencei nyirokcsomókba adhat áttétet a daganat. Jelen tudásunk alapján nem alakul ki nyirokrégió „átugrásával" következő nyirokrégió metasztázisa. Kezeletlen nyirokcsomó metasztázis növekedése és igen gyakran bőr felé történő kitörése, ulcerációja és superinfekciója figyelhető meg, vagy a femoralis nagyerek arodálása révén fatális vérzés alakulhat ki. Távoli szervi áttét (tüdő, máj, csont, agy) kialakulása ritka, az előrehaladt esetek 1-10%-ban fordul elő. Regionális nyirokérintettség nélküli szervi áttét irodalmi ritkaság. Kezelés nélkül átlagosan 2 éven belül halálhoz vezet a kórfolyamat, leggyakrabban a kezelhetetlen lokoregionalis folyamat szövődményei miatt.

Irodalom

1. Sufrin G, Huben R. Benign and Malignant Lesions of the Penis. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (Eds). Adult and Pediatric Urology. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1991. p.1643-81.
2. Narayana AS, Olney LE, Loening SA, et al. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. Cancer. 1982;49(10):2185-91.
3. Pow-Sang M, Benavente V, Pow-Sang JE, et al. Cancer of the Penis. Cancer Control. 2002;9(4): 305-14.
4. Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, et al. Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Urol Int. 1999;62(4): 238-44.
5. Misra S, Chaturvedi A, Misra N. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. Lancet Oncol. 2004;5(4):240-7.
6. Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. J Surg Oncol. 2005;89(1): 43-50.
7. Cabanas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. Urol Clin North Am. 1992;19(2): 267-76.
8. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. Urol Clin North Am. 1992;19(2):247-56.

8. A penis daganatok TNM beosztása

Jelenleg a UICC 2002 Tumour Node Metastasis klasszifikációja van érvényben, bár számos szerző adatai alapján ezen beosztás átdolgozása szükséges. Különös tekintettel a T2 stádiumon belül a corpus spongiosum és corpus cavernosum érintettség külön-

választása lenne indokolt, mivel barlangos testek infiltrációja sokkal rosszabb prognosztikai jel. Leitje és mtsai által javasolt TNM változtatást mind az EAU, mind a SIU elfogadta, és ajánlásaiban ezt használja.

	Jelenlegi T kategória (TNM 2002)	Új, javasolt T kategória
Tx	Primér tumor nem megítélhető	Primér tumor nem megítélhető
T0	Nincs bizonyíték primér tumorra	Nincs bizonyíték primér tumorra
Ta	Nem invazív verrucosus carcinoma	Nem invazív verrucosus carcinoma
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltrálja a subepitheliumot	Tumor infiltrálja a subepitheliumot
T2	Corpus spongiosum, vagy cavernosum érintettség	Corpus spongiosum érintettség
T3	Tumor infiltrálja az urethrat, vagy prostatát	Corpus cavernosum érintettség
T4	Környező szerv infiltrációja	Környező szerv infiltrációja (prostata is)

	Jelenlegi N kategória (TNM 2002)	Új, javasolt N kategória
Nx	Regionális nyirokcsomó nem megítélhető	Regionális nyirokcsomó nem megítélhető
N0	Nincs regionális nyirokcsomó metasztázis	Nincs regionális nyirokcsomó metasztázis
N1	Metasztázis 1 felszínes inguinalis nyirokcsomóban	Mobilis, unilaterális inguinalis nyirokcsomómetasztázis
N2	Metasztázis több, vagy bilaterális felszínes inguinalis nyirokcsomóban	Mobilis, bilaterális inguinalis nyirokcsomómetasztázis
N3	Metasztázis a mély inguinalis, vagy kismedencei nyirok-csomókban	Fixált inguinális, vagy kismedencei nyirokcsomómetasztázis

Irodalom

1. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Philadelphia, PA: Wiley-Liss, 2002.
2. R ees RW, Freeman A, Borley N, Ralf DJ, Minhas S. PT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. Eur Urol Suppl 2008;7(3):111 (abstr 163).
3. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol 2008;180(3):933-8; discussion 938.

9. Diagnózis és stádium meghatározás

A penis tumorok megfelelő kezelésének megválasztásához a primér lézió, a nyirokcsomó státusz és esetleges távoli szervi áttétek pontos diagnosztikája szükséges.

Primér lézió:

Fizikális vizsgálat: A fizikális vizsgálatnak ki kell térnie a következőkre:

– primér lézió átmérője
– elhelyezkedése
– lézió(k) száma
– makroszkópos jellemzés (szín, morfológia)
– környező struktúrákhoz való viszony (corpus spongiosum, corpus cavernosum, urethra)
– lézió határai
– penis hossz

A fizikális vizsgálat korlátai jelentősek a stádium meghatározást illetően. Az esetek mintegy 26%-ban a T kategória klinikai meghatározása téves (evidenciaszint: 3).

Képalkotó vizsgálatok: Ultrahang vizsgálat és művi erekció után elvégzett MRI vizsgálat a legáltalánosabban használt eljárás. 7,5 MHz-es lineáris fejjel végzett UH vizsgálat az ajánlott. Kis méretű tumorok lokális kiterjedésének meghatározásában nem pontos a stádium meghatározás, de nagyobb daganatok esetén a mélyebb struktúrák megítélésében segítséget nyújthat a fizikális vizsgálathoz (evidenciaszint: 3), és stádium meghatározó pontossága magasabb, mint a fizikális vizsgálaté (evidenciaszint: 3). Prostaglandin E1 intracavernosus adásával előidézett művi erekció után gadolínium kontrasztanyaggal végzett MRI (MRI-PIPE) vizsgálattal érhető el a legpontosabb képalkotó diagnosztika. Szövettani feldolgozással összevetve az MRI-PIPE stádium-meghatározás szenzitivitása 75-88%, specificitása 83-98%, míg a corpus cavernosum érintettség tekintetében a vizsgálat pozitív és negatív prediktív értéke egyaránt 100% (evidenciaszint: 3). CT vizsgálat pontos lokális stádium-meghatározásra nem alkalmas, de távoli metasztázisok kimutatásában hasznos (evidenciaszint: 3).

Szövettani vizsgálat: A diagnózis felállításához szövettani (vagy citológiai) vizsgálat szükséges. Patológiai minta nyerhető incisiós biopsziával, henger biopsziával, kefe citológiai mintavétellel, finom tű aspirációval és kimetszéses biopsziával. Bioptátumok és végleges penectomia utáni minták feldolgozása során kapott szövettani diagnózisok között nagy eltérés lehet. Szöveti típus, differenciáltsági fok tekintetében 30%, míg infiltráció megítélése tekintetében 91% lehet az eltérés (evidenciaszint: 3). Ezek alapján a pontos stádium meghatározást, és terápiás döntéshozatalt javasolt rezekátum szövettani feldolgozása alapján elvégezni (evidenciaszint: 3). A primér tumor tekintetében a patológiai leletnek a következőkre kell kitérnie:

– szövettani típus és altípus
– tumor elhelyezkedése
– tumor mérete
– növekedési tulajdonság
– differenciáltsági fok (grádus 1– 3)
– az infiltráció anatómiai szintje
– az infiltráció mélysége (mm)
– vascularis invázió jelenléte
– perineurális invázió jelenléte
– reszekció sebészi széle
– praecancerosus elváltozások jelenléte.

Regionális nyirokcsomók

A penis nyirokelvezetése az inguinális nyirokcsomók felé történik. A sentinel nyirokcsomók a felszínes inguinalis nyirokrégióban találhatók. Az esetek döntő többségében a felső és centrális superficiális inguinális zónában található az elsődleges nyirokcsomó. A mély inguinalis és kismedencei nyirokrégiók felé a penisből nincs direkt nyirokelvezetés (evidenciaszint: 2a). A nyirokcsomó áttétek megléte, illetve hiánya a legfontosabb prediktív faktor a penis tumoros betegek túlélése szempontjából (evidenciaszint: 3). Klinikailag kimutatható nyirokcsomó érintettsége van a betegek 28%–64%-ának, és e betegek 47%–85%-ában található nyirokcsomó metasztázis, míg a további nyirokcsomó elváltozásért gyulladásos komponens felelős. A metasztatikus betegek 25%-ában bilaterálisan, 75%-ban unilaterálisan tapintható nyirokcsomó (evidenciaszint: 3).

Fizikális vizsgálat során ki kell térni a nyirokcsomók tapinthatóságára, méretére, lokalizációjára, más szervekhez való viszonyára, fixáltságra, esetleges láb, vagy scrotum ödémára. A fizikális vizsgálat nyirokcsomó érintettség megítélése szempontjából nem megbízható, a fals negatívvitás aránya 11%-62% (evidenciaszint: 3).

Képalkotó vizsgálatok szerepe nem tapintható nyirokcsomók esetében kérdéses. Ultrahang, CT, MRI, lymphografia és a minimál invazív UH vezérelt finom tű aspirációs citológiai vizsgálat (FNAC) fals negatív aránya magas, nem megbízható (evidenciaszint: 3). Tapintható nyirokcsomók esetében hasi-kismedencei CT vizsgálat segíthet a folyamat kiterjedésének megítélésében (evidenciaszint: 3). Egyre több irodalmi adat áll rendelkezésünkre, ami azt támasztja alá, hogy a korábban kevésbé metasztatikusnak vélt penis daganatoknál is kialakul nyirokcsomó érintettség (evidenciaszint: 3). Ezek az adatok a sebészi nyirokcsomó stádium meghatározás szükségessége mellett szólnak (evidenciaszint: 3).

Sebészi stádium meghatározás: Nem tapintható nyirokcsomó státusz mellett a betegek mintegy 20%-ában találhatunk okkult metasztatikus nyirokcsomókat (evidenciaszint: 3). A sebészi stádium-meghatározás legpontosabb módszere a komplett inguinalis lymphadenectomia (evidenciaszint: 2b). Korai inguinalis lymphadenectomia javítja a betegség specifikus túlélést (evidenciaszint: 3), de az esetek döntő többségében (80%–90%) felesleges a beavatkozás. Ugyanakkor ismert a lymphadenectomia nagyon magas morbiditási aránya (24%–87%), és 3%-os mortalitási aránya (evidenciaszint: 3). Kockázati csoportok felállításával, kevésbé invazív sebészi beavatkozások bevezetésével lehet a megfelelő onkológiai kontroll megtartása mellett elfogadható szövődményaránnyal a sebészi stádium meghatározást elérni (evidenciaszint: 4). Bár a nyirokcsomók megítélése az irodalomban nem egysége, a szerzők többségének véleménye szerint jól differenciált, alacsony stádiumú daganatok esetében a szoros nyomon követés, míg közepes és magas kockázatú betegeknél a sebészi nyirokcsomó státusz meghatározás szükséges (evidenciaszint: 3).

Sentinel nyirokcsomó mehatározása az eredeti Gould-Cabanas féle anatómiai elvek alapján nem megbízható okkult metasztázisok kimutatására, a magas fals-negatív arány miatt (evidenciaszint: 3). ^{99m}Tc-nanokolloiddal és/vagy isosulphan kék intradermális injektálása után végzett dinamikus sentinel nyirokcsomó biopszia (DSLNB) a legmegfelelőbb minimál invazív módszer az okkult metasztázisok kimutatására (evidenciaszint: 3). A vizsgálat specificitása 100%, szenzitivitása 95 % (evidenciaszint: 2a). A beavatkozás jelentős hátránya a hosszú tanulási idő, speciális felkészültség, sebészi és nukleáris medicinában jártas orvosi személyzet kooperációjának szükségessége. Jelen ajánlások alapján csak centrumokban javasolt a beavatkozás, ahol az évi esetszám minimálisan 15-20. Az első 20 vizsgálatot javasolt képzett személyzet felügyelete mellett elvégezni (ajánlási szint: C). Magas felbontású UH vizsgálat vezérelte finom tű aspirációs citológia segíthet pozitív nyirokcsomók megtalálásában, ami szükségtelenné teszi a dinamikus sentinel nyirokcsomóbiopsziát, a beteg ezt a beavatkozást elkerülve eshet át a lymphadenectomián (evidenciaszint: 3).

Távoli áttétek

Távoli metasztázis kialakulása ritka penis tumorok esetében, az esetek 3%-5%-ában fordul elő (evidenciaszint: 3). Általában a betegség késői szakaszában alakul ki és nagyon kedvezőtlen kimenetellel társul. A leggyakoribb hematogen metasztázis helyek a máj, tüdő, szív, mellékvese, csont, bőr. Bár a primér tumordiagnosztikában a CT vizsgálat limitált jelentőségű távoli áttétek kimutatásában jelentős szerepe van (evidenciaszint: 3).

II. Diagnózis

Ajánlások a penis tumorok kivizsgálásához:

A primér tumor fizikális vizsgálata kötelező, melynek során a lézió morphológiai, fizikális tulajdonságait rögzíteni kell (ajánlási szint: A)

A lokális tumorstádium meghatározásában az ultrahangvizsgálat korlátozott értékű (ajánlási szint: C)

A tumor stádium meghatározásában a művi erekció során végzett MRI hatékony vizsgálat lehet (ajánlási szint: B)

A primér elváltozás szövettani, vagy citológiai vizsgálata kötelező (ajánlász szint: A)

A pontos szövettani differenciáltsági fok és patológiai stádium meghatározáshoz rezekátum feldolgozása és nem a bioptátum vizsgálata javasolt (ajánlási szint: B)

Penis tumorok stádium meghatározásához a 2002-es TNM beosztást kell használni, bár ez a beosztás nem nyújt megfelelő prognosztikai besorolást és további újraértékelése szükséges (ajánlási szint: B)

A hystopathologiai leletnek minden prognosztikai értékkel bíró paraméterre ki kell térnie (ajánlási szint: B)

Az inguinalis régió fizikális vizsgálata kötelező, tapintható nyirokcsomók megítélése miatt (ajánlási szint: B)

Ultrahang vezérelt finom tű aspirációs citológia indikált tapintható és nem tapintható nyirokcsomók esetében, amennyiben az eredmény pozitív inguinalis lymphadenectomia indikált (ajánlási szint: B)

Nem tapintható nyirokcsomók esetében dinamikus sentinel nyirokcsomóbiopszia végezhető, ha a technikai és személyi feltételek adottak. (ajánlási szint: C)

Magas kockázatú betegeknél sebészi nyirokcsomóstátusz meghatározás javasolt kétoldali inguinalis lymphadenectomiával, ami akár kuratívnak is tekinthető (ajánlási szint: B)

Közepes kockázatú betegeknél modifikált lymphadenectomia, vagy sentinel nyirokcsomó biopszia elvégzése javasolt, ha a dinamikus sentinel nyirokcsomó biopszi feltételei nem adottak (ajánlási szint: B)
Klinikailag negatív nyirokcsomó státuszú betegeknél a CT és MRI nem használható nyirokcsomó metasztázis kimutatására (ajánlási szint: B)
Nanopartikulum erősítéssel végzett MRI és PET diagnosztikus értékének meghatározásához további vizsgálatok szükségesek (ajánlási szint: B)
Igazolt inguinalis nyirokcsomó esetén hasi és kismedencei CT vizsgálat indikált (ajánlási szint: B)
Hasi és mellkasi CT vizsgálat tanácsos, ha a kismedencei CT vizsgálat eredménye pozitív (ajánlási szint: B)
Csontszcintigráfia szimptomatikus betegeknél javasolt (ajánlási szint: C)

Irodalom

1. Seyam RM, Bissada NK, Mokhtar AA, et al.Outcome of penile cancer in circumcised men. JUrol. 2006;175(2):557-61.
2. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. Urol Clin North Am. 1992;19(2):247-56.
3. Mikuz G, Winstanley AM, Schulman CC,et al. Handling and pathology reporting of circumcision and penectomy specimens. Eur Urol. 2004;46(4):434-9.
4. Adeyoju AB, Thornhill J, Corr J, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis and implications for management. Br J Urol.1997;80(6):937-9.
5. Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JF, et al.Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system, and role of lymphangiography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. J Urol. 1991;146(5):1279-83.
6. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, et al. Invasive penile carcinoma: a review. Dermatol Surg. 2004;30(2 Pt 2):311-20.
7. Horenblas S, Kröger R, Gallee MP, et al. Ultrasound in squamous cell carcinoma of the penis; a useful addition to clinical staging? A comparison of ultrasound with histopathology. Urology. 1994;43(5):702-7.
8. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. EAU guidelines on penile cancer. Eur Urol. 2004;46(1):1-8.
9. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al. Clinical and sonographic findings in carcinoma of the penis. J Clin Ultrasound. 2000;28(8):399-406.
10. Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, et al. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. BJU Int. 2003;91(6):493-5.
11. Hricak H, Marotti M, Gilbert TJ, et al. Normal penile anatomy and abnormal penile conditions: evaluation with MR imaging. Radiology.1988;169(3):683-90.
12. Kawada T, Hashimoto K, Tokunaga T, et al.Two cases of penile cancer: magnetic resonance imaging in the evaluation of tumour extension. J Urol. 1994;152:963–5.
13. de Kerviler E, Ollier P, Desgrandchamps F, et al. Magnetic resonance imaging in patients with penile carcinoma. Br J Radiol. 1995;68(811):704-11.
14. Lau TN, Wakeley CJ, Goddard P. Magnetic resonance imaging of penile metastases: a report on five cases. Australas Radiol. 1999;43:378–81.
15. Scardino E, Villa G, Bonomo G, et al. Magnetic resonance imaging combined with artificial erection for local staging of penile cancer. Urology. 2004;63(6):1158-62.
16. Busby JE, Pettaway CA. What's new in the management of penile cancer? Curr Opin Urol. 2005;15(5):350-7.
17. Singh AK, Saokar A, Hahn PF, et al. Imaging of penile neoplasms. Radiographics. 2005;25(6):1629-38.
18. Kayes O, Minhas S, Allen C, et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. Eur Urol. 2007;51(5):1313-9.
19. Petralia G, Villa G, Scardino E, et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. Radiol Med. 2008;113(4):517-28.
20. Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR. Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. Urol Clin North Am. 1992;19(2):257-66.
21. Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. Int J Surg Pathol. 2004;12(2):139-46.

22. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. World J Urol. 2009; 27:169-177.
23. Colecchia M, Bollito E, Mazzucchelli R. Assessment and reporting of pathological findings of penile specimens. Pathologica. 2004;96(1):4-8.
24. Cottrell AM, Dickerson D, Oxley JD. Suspected penile cancer: a method to improve handling of pathology specimens. BJU Int. 2008;101(10):1325-8.
25. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol.1996;156(5):1637-42
26. Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R,et al. Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. Eur Urol. 1997;32(4):442-7.
27. Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, et al. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. Mod Pathol. 2001;14(10):963-8.
28. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol. 2001;165(4):1138-42.
29. Guimarães GC, Lopes A, Campos RS, et al. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. Urology. 2006;68(1):148-53.
30. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int. 2000;85(3):299-301.
31. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU Int 2005;96:1040–3.
32. Velazquez EF, Ayala G, Liu H, et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. Am J Surg Pathol. 2008;32(7):974-9.
33. Maiche AG, Pyrhönen S, Karkinen M. Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: a new scoring system. Br J Urol.1991;67:522–6.
34. Chaux A, Torres J, Pfannl R, et al. Histologic grade in penile squamous cell carcinoma. Visual estimation versus digital measurement of proportions of grades, adverse prognosis with any proportion of grade 3 and correlation of a Gleason-like system with nodal metastasis. Am J Surg Pathol. 2009;33:1042-8.
35. Chaux A, Reuter V, Lezcano C, et al. Comparison of morphologic features and outcome of resected recurrent and nonrecurrent squamous cell carcinoma of the penis. A study of 81 cases. Am J Surg Pathol. 2009;(in press)
36. Baker BH, Watson FR. Staging carcinoma of the penis. J Surg Oncol. 1975;7(3):243-8.
37. Jackson SM. The treatment of carcinoma of the penis. Br J Surg. 1966;53(1):33-5.
38. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Philadelphia, PA: Wiley-Liss, 2002.
39. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, et al. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol. 2008;180(3):933-8.
40. Leijte JA, Horenblas S. Shortcomings of the current TNM classification for penile carcinoma: time for a change? World J Urol. 2009;27(2):151-4.
41. Maiche AG, Pyrhönen S. Clinical staging of cancer of the penis: by size? By localization? Or by depth of infiltration? Eur Urol. 1990;18(1):16-22.
42. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. J Urol.1995;154(4):1364-6.
43. Heyns CF, van Vollenhoven P, Steenkamp JW, et al. Carcinoma of the penis--appraisal of a modified tumour-staging system. Br J Urol.1997;80(2):307-12.
44. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, et al. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. BJU Int. 2006;98(3):526-31.
45. Horenblas S, van Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol. 1994;151(5):1239-43.
46. Brennhovd B, Johnsrud K, Berner A, et al.Sentinel node procedure in low-stage/lowgrade penile carcinomas. Scand J Urol Nephrol.2006;40(3):204-7.
47. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, et al.Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. Mod Pathol.2005;18:917–923.

48. Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, et al. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis:Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. Cancer. 2005;103(12):2507-16.
49. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. Eur Urol. 1992;22(2):115-8.
50. Soria JC, Fizazi K, Piron D, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. Ann Oncol. 1997;8(11):1089-98.
51. Rees RW, Freeman A, Borley N, et al. PT2 penile squamous cell carcinomas (SCC): cavernosus vs. Spongiosus invasion. Eur Urol Suppl. 2008;7(3):111 (Abstract 163).
52. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol. 1994;151(5):1244-50.
53. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: The role and technique of lymph node dissection. BJU Int 2001;88:473-483.
54. Dai B, Ye DW, Kong YY, et al. Predicting regional lymph node metastasis in Chinese patients with penile squamous cell carcinoma: the role of histopathological classification, tumor stage and depth of invasion. J Urol. 2006;176(4Pt 1):1431-5.
55. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol. 1993;149(3):492-7.
56. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. J Urol. 2003;170(2 Pt 1):359-65.
57. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. J Surg Oncol. 2006; 93(2):133-8.
58. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. Br J Urol. 1993;72(5 Pt 2):817-9.
59. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, et al. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. J Urol. 1987; 137(5):880-2.
60. Stancik I, Höltl W. Penile cancer: review of the recent literature. Curr Opin Urol. 2003;13(6):467-72.
61. Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, et al. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. J Urol. 2007;177(3):947-52.
62. Zhu Y, Ye DW. Re: Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma: J. A. Leijte, M. Gallee, N. Antonini and S. Horenblas J Urol 2008; 180: 933-938. J Urol. 2009(b);181(3):1501-2.
63. Wespes E. The management of regional lymph nodes in patients with penile carcinoma and reliability of sentinel node biopsy. Eur Urol. 2007;52(1):15-6.
64. Hughes B, Leijte J, Shabbir M, et al. Noninvasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. World J Urol. 2009;27(2):197-203.
65. Ficarra V, Galfano A. Should the dynamic sentinel node biopsy (DSNB) be considered the gold standard in the evaluation of lymph node status in patients with penile carcinoma? Eur Urol. 2007;52(1):17-21.
66. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: Diagnosis of lymph node metastasis. BJU Int 2001;88: 467-472.
67. Sánchez-Ortiz RF, Pettaway CA. The role of lymphadenectomy in penile cancer. Urol Oncol. 2004;22(3):236 245.
68. Naumann CM, Filippow N, Seif C, et al. Penile carcinoma (pT1 G2): surveillance or inguinal lymph node dissection? Onkologie. 2005;28(3):135-8.
69. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol. 2005;173(3):816-9.
70. Leijte JAP, Hughes B, Kroon BK, et al. Multiinstitutional evaluation of dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. Eur Urol Suppl. 2008;7(3):110.
71. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. J Urol. 1988;140(2):306-10.
72. Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, et al; G.U.O.N.E. Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 2006;175(5):1700-5.

73. Ravi R, Shrivastava BR, Mallikarjuna VS. Inguinal pick in invasive penile carcinoma: can it stage node negative patients? Arch Esp Urol.1991;44(9):1123-6.
74. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. Can J Urol. 2005;12(Suppl 1):30-6; discussion 97-8.
75. Munro NP, Thomas PJ, Deutsch GP, et al. Penile cancer: a case for guidelines. Ann R Coll Surg Engl. 2001;83(3):180-5.
76. Naumann CM, Alkatout I, Al-Najar A, et al. Lymph-node metastases in intermediate-risk squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int. 2008;102(9):1102-6.
77. Hungerhuber E, Schlenker B, Karl A, et al. Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. Urology. 2006;68(3):621-5.
78. Chaux A, Caballero C, Soares F, et al. The prognostic index. A useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2009;33:1049-57.
79. Gould E, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a ''sentinel node'' in cancer of the parotid. Cancer.1960;13:77–8.
80. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39:456–66.
81. Cabanas RM. The concept of the sentinel lymph node. Recent Results Cancer Res. 2000;157:109-20.
82. Gipponi M. Clinical applications of sentinel lymph-node biopsy for the staging and treatment of solid neoplasms. Minerva Chir.2005;60(4):217-33.
83. Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. J Urol. 1980;124(5):734-5.
84. Wespes E, Simon J, Schulman CC. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? Urology. 1986;28(4):278-9.
85. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. J Urol. 1995;154(6):1999-2003.
86. D'Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA, et al. Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. J Urol. 2004;172(2):498-501.
87. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol. 2005;47(5):601-6.
88. Parra RO. Accurate staging of carcinoma of the penis in men with nonpalpable inguinal lymph nodes by modified inguinal lymphadenectomy. J Urol. 1996;155(2):560-3.
89. Lopes A, Rossi BM, Fonseca FP, et al. Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. Cancer. 1996;77(10):2099-102.
90. Perdonà S, Autorino R, De Sio M, et al. Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study. Urology. 2005;66(6):1282-6.
91. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. J Urol. 2002;168(1):76-80.
92. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, et al. Penile lymphoscintigraphy for sentinel node identification. Eur J Nucl Med. 2001;28(5): 581-5.
93. Gonzaga-Silva LF, Tavares JM, Freitas FC, et al. The isolated gamma probe technique for sentinel node penile carcinoma detection is unreliable. Int Braz J Urol. 2007;33(1):58-67.
94. Hernández-Toris N, Quintero-Becerra J, Gallegos-Hernández JF, et al. [Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in penis cancer. Feasibility study and preliminary report].Cir Cir. 2007;75(2):87-91.
95. Spiess PE, Izawa JI, Bassett R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and dynamic sentinel node biopsy for staging penile cancer: results with pathological correlation. J Urol. 2007;177(6):2157-61.
96. Rubí S, Vidal-Sicar S, Ortega M, et al. [Localization of sentinel node in squamous cell carcinoma of the penis. Initial experience]. Rev Esp Med Nucl. 2008;27(1):3-7.
97. Jensen JB, Jensen KM, Ulhøi BP, et al. Sentinel lymph-node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int. 2009;103(9):1199-203.
98. Perdonà S, Autorino R, Gallo L, et al. Role of dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: our experience. J Surg Oncol. 2006;93(3):181-5.
99. Ferreira U, Ribeiro MA, Reis LO, et al. Sentinel lymph node biopsy in penile cancer: a comparative study using modified inguinal dissection. Int Braz J Urol. 2008;34(6):725-33.

100. Leijte JA, Kroon BK, Valdés Olmos RA, et al. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. Eur Urol. 2007;52(1):170-7.
101. Heyns CF, Theron PD. Evaluation of dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the penis and palpable inguinal nodes. BJU Int. 2008;102(3):305-9.
102. Leijte JA, van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, et al. Visualization of tumor blockage and rerouting of lymphatic drainage in penile cancer patients by use of SPECT/CT. J Nucl Med. 2009;50(3):364-7.
103. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, et al. Management of clinically node negative penile carcinoma:improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. J Urol 2003;170:783–786.
104. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, et al. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2191–2194.
105. Kroon BK, Lont AP, Valdes Olmos RA, et al. Morbidity of dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma. J Urol 2005; 173:813–815.
106. Pytel A, Pusztai C, Schmidt E et al Isotope guided dynamic sentinel node biopsy (DSNB) in low and medium risk penile cancer. Eur Urol Suppl 2008, 7(3):111
107. Pytel A, Damasdi M, Frick A et al. Surgical management of low and medium risk penile cancers with isotope guided sentinel lymphnode biopsy technic. Urology 2009, 74(4):63-64
108. Kroon BK, Nieweg OE, van Boven H, et al. Size of metastasis in the sentinel node predicts additional nodal involvement in penile carcinoma. J Urol. 2006;176(1):105-8.
109. Hegarty PK, Rees RW, Borley NC, et al. Contemporary management of penile cancer. BJU Int. 2008;102(8):928-32.
110. Naumann CM, Hamann MF, Wefer B, et al. [30 Years of sentinel lymph node diagnostic in penile carcinoma: development of a diagnostic procedure and current results]. Urologe A. 2007;46(11):1514-8.
111. Hegarty PK, Minhas S. Re: Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. BJU Int. 2008;101(6):781-2.
112. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. J Urol. 2002;167(4):1638-42.
113. Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. Longterm follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. Br J Urol. 1997;79(1):54-7.
114. Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. Eur J Radiol. 2006;58(3):345–359.
115. Crawshaw JW, Hadway P, Hoffland D, et al.Sentinel lymph node biopsy using dynamic lymphoscintigraphy combined with ultrasoundguided fine needle aspiration in penile carcinoma. Br J Radiol. 2009;82(973):41-8.
116. Scappini P, Piscioli F, Pusiol T, et al. Penile cancer. Aspiration biopsy cytology for staging. Cancer. 1986;58(7):1526-33.
117. Luciani L, Piscioli F, Scappini P, et al. Value and role of percutaneous regional node aspiration cytology in the management of penile carcinoma. Eur Urol. 1984;10(5):294-302.
118. Hall TB, Barton DPJ, Trott PA, et al. Lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: 5-year experience in 44 patients. Clin Radiol. 2003;58:367-371.
119. Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, et al. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. J Surg Oncol. 2003;83:80–84.
120. Hadway P, Smith Y, Corbishley C, et al. Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. BJU Int. 2007;100(3):561-5.
121. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. BJU Int. 2005;95(4): 517-21.
122. Kroon BN, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary mangement of penile squamous cell carcinoma. J Surg Oncol 2005;89:43-50.
123. Senthil Kumar MP, Ananthakrishnan N, Prema V. Predicting regional lymph node metastasis in carcinoma of the penis: a comparison between fine-needle aspiration cytology, sentinel lymph node biopsy and medial inguinal lymph node biopsy. Br J Urol. 1998;81(3):453-7.
124. Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. BJU Int. 2006;97(6):1225-8.

125. Andipa E, Liberopoulos K, Asvestis C. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of penile and testicular masses. World J Urol. 2004;22(5):382-91.
126. Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, et al. Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Urol Int. 1999;62(4):238-44.
127. Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, et al. Functional imaging in penile cancer: PET/ computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. Curr Opin Urol. 2008;18(1): 105-10.
128. Scher B, Seitz M, Reiser M, et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. J Nucl Med. 2005;46(9):1460
129. Scher B, Seitz M, Albinger W, et al. Value of PET and PET/CT in the diagnostics of prostate and penile cancer. Recent Results Cancer Res. 2008;170:159–179.
130. Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, et al. Prospective evaluation of hybrid (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. BJU Int. 2009; doi:10.1111/j.1464- 410X.2009.08450.x
131. Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. J Urol. 2005;174(3):923-7.
132. Harisinghani MG, Saksena MA, Hahn PF, et al. Ferumoxtran-10-enhanced MR lymphangiography: does contrast-enhanced imaging alone suffice for accurate lymph node characterization? AJR Am J Roentgenol. 2006;186(1):144-8.
133. Abello R, Lamki LM. Ga-67 uptake by metastatic carcinoma of the penis. Clin Nucl Med. 1992;17(1):23-6.
134. Frimberger D, Linke R, Meissner H, et al. Fluorescence diagnosis: a novel method to guide radical inguinal lymph node dissection in penile cancer. World J Urol 2004; 22:150–154.
135. Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, et al. Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. Onkologie. 2008;31(1-2):37-41.
136. Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, et al. Prospectively packaged ilioinguinal lymphadenectomy for penile cancer: the disseminative pattern of lymph node metastasis. J Urol. 2009;181(5):2103-8.
137. Graafland NM, Leijte JA, Valdés Olmos RA, et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. Eur Urol. 2009;56:339-345.
138. Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. Cancer. 2004;101:1357–1363.
139. Lutterbach J, Pagenstecher A, Weyerbrock A, et al. Early-stage penile carcinoma metastasizing to brain: case report and literature review. Urology. 2005;66(2):432.
140. Chaux A, Reuter V, Lezcano C, et al. Autopsy findings in 14 patients with penile squamous cell carcinoma. Int J Surg Pathol. 2009; (in press) doi:10.1177/1066896909333781
141. van der Merwe A, Zarrabi A, Basson J, et al. Distant cutaneous metastases secondary to squamous carcinoma of the penis. Can J Urol. 2009;16(1):4498-501.
142. Ho CC, Nazri J, Zulkifli MZ, et al. Metastatic penile cancer presenting as hypercalcemia and pathological fracture of the humerus: a rare event. Med J Malaysia. 2006;61(4):503-5.
143. Khandpur S, Reddy BS, Kaur H. Multiple cutaneous metastases from carcinoma of the penis. J Dermatol. 2002;29(5):296-9.

III. Kezelés

A. Primér tumor kezelése

A penis tumorok klasszikus sebészi kezelésében a parciális vagy radikális penectomia tartozott. Bár mindkét beavatkozás jó lokális kezelést biztosít, de jelentős pszihoszexuális hátrányokkal jár. Az amputatív sebészet alapelve az a klasszikus tan volt, hogy a megfelelő onkológiai eredmény eléréséhez 2 cm-es ép reszekciós rész szükséges. Jelenlegi adatok azt támasztják alá, hogy pár mm-es ép reszekciós szél is elégséges a megfelelő onkológiai kontrollhoz (evidenciaszint: 2b). Mai álláspontok egyértelműen a minél konzervatívabb sebészi beavatkozások mellett szólnak.

Parciális penectomia kiváló lokális kezelést és alacsony recidíva arányt biztosít, ez mellett elfogadható vizelési és sexualis funkciót érhetünk el. Az esetek döntő többségében 4 cm feletti funkcionális penishossz hagyható meg, ami álló helyzetben történő vizelést és szerencsés esetben a vaginális penetrációhoz kellő rigiditást és hosszt biztosít. A proximális sebészi szél gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálatával a recidíva arány 10 % alatti (evidenciaszint: 3). Lokális, regionális és általános anaesthaesiában is elvégezhető a beavatkozás.
Speciális teendők: Műtéti előkészítés során vizelet és a primér penis elváltozás mikrobiológiai vizsgálata szükséges, valamint parenterális antibiotikum adása javasolt. A penis povidon jódos dezinficiálása és steril condommal/kesztyűvel történő izolálása a tumoros résznek szükséges. Műtét után zárt vizeletelvezetés katéterrel és a seb fedése antibiotikus és vazelinezett kötéssel ajánlott. Rendszeres katéter ellenőrzés és sebtoilette szükséges. A csonkoló műtéten átesett betegek fokozott pszichológiai támogatása javasolt.

Totális penectomia, perineális urethrostomia. Kiterjedt infiltratív daganatok esetében, ha a tumor elhelyezkedése, mérete miatt kellő hosszúságú peniscsonk visszahagyása nem lehetséges totális penectomia a választandó kezelés. A beavatkozás általános anaesthesiában történik. Ugyancsak totális penectomia a választandó eljárás, ha álló helyzetű vizeléshez nem elégséges hosszú urethracsonk hagyható meg. Totális penectomia során perineális urethrostomia végzendő.
Speciális teendők: Egyezőek a parciális penectomiánál leírtakkal, kiegészítve a gáttájék gondos dezinficiálásával, a postoperatív gáti sebtolilettel és az elhúzódóbb katéterviseléssel.
Az amputatív beavatkozások leggyakoribb szövődménye a meatus stenosis, ami az esetek mintegy 9 %-ban alakul ki (evidenciaszint: 3).

Konzervatív, penis megtartó beavatkozások:
Preputium T1-es daganatai esetében széles lokális excisio circumcisióval kielégítő onkológiai kontrollt biztosít. Negatív sebészi szél biztosítása elengedhetetlen.
Glans T1-es daganatai esetében a parciális glansectomia biztosít megfelelő onkológiai eredményt. Nagy defektus fedése félvastag, vagy teljes vastagságú bőrlebeny pótlást tehet szükségessé, de az esetek többségében a primér sebzárás lehetséges. Carcinoma in situval kombinált esetekben topikális 5%-os 5-fluorouracil, vagy 5%-os imiquimod krémmel történő 6 hetes kezeléssel 70%-ban érhetünk el gyógyulást (evidenciaszint: 3). Alternatívája az eljárásnak a glans hámtalanítása és félvastag bőrrel történő fedése (glans resurfacing). További alternatív kezelési lehetőség a laser terápia, ami elsősorban in situ carcinoma kezelésére ajánlott, de több munkacsoport javasolja invazív daganatok kezelésére is (evidenciaszint: 3). CO2, vagy Neodinium-YAG, vagy dióda laser használatos. A kezelés előnye a kozmetikai hatás és a teljesen megőrzött sexualis és vizelési funkció. Időigényes, nagy technikai és személyzeti felkészültséget igénylő beavatkozás a Mohs mikrosebészeti beavatkozás, ahol többszörös vékony horizontális metszetek mikroszkopikus vizsgálatával történik a lézió kiterjedésének pontos meghatározása, ami maximális ép szövet megkímélést biztosít (evidenciaszint: 3).
Glans T 2-es daganatai esetében a corpus cavernosumokról leválasztva a glansot végezhetjük el a glansectomiat. A corpusok végéről és az urathra csonkból vett gyorsfagyasztott sebészi szél vizsgálattal a beavatkozás kiváló lokális kontrollt biztosít (evidenciaszint: 3).

Neoadjuváns kemoterápia
Klinikai tanulmányok keretében, speciális lokálisan előrehaladt folyamatoknál alkalmazható konzervatív sebészeti beavatkozást megelőzően (evidenciaszint: 3).

Radioterápia
A radioterápia hagyományos eszköze a konzervatív kezelési eljárásoknál. Külső besugárzás és brachyterápia is alkalmazható, és ezen esetekben a sebészi beavatkozás megtartható esetleges recidíva, vagy terápiás sikertelenség esetére (evidenciaszint: 3).
Külső besugárzás (EBRT) circumcisio után elvégzett 40-78 Gy összdózisú besugárzás 60–70%-ban eredményez jó lokális kontrollt. Klasszikus indikáció a fiatal betegekben kialakult felszínes 4 cm-nél kisebb glansra korlátozódó daganat (evidenciaszint: 3). Ezen kívül sebészi beavatkozásra alkalmatlan, illetve sebészi beavatkozástól elzárkózó betegek jelentik a másik fő indikációs területet.
Brachyterápiára 4 cm-nél kisebb szigorúan a glansra lokalizálódó, a coronaris sulcust nem meghaladó daganatok alkalmasak széles circumcisio után (evidenciaszint: 2b).

Ajánlások a primér tumor kezeléséhez

Ta-Tis: 5% 5-fluorouracil krém, 5% imiquimod krém, glans resurfacing, laser kezelés, photodinamias terápia az alternatív kezelési lehetőségek (ajánlási szint: C)

T1G1-3 (preputium): Preputiumra lokalizálódó elváltozás esetén a penis megtartó beavatkozás erősen ajánlott, circumcisió javasolt (ajánlási szint: B). A sebészi szélek szövettani vizsgálata elengedhetetlen (ajánlási szint: B). A glans gondos vizsgálata szükséges dysplasia, vagy in situ carcinoma kizéárása céljából (ajánlási szint: B).

T1 G1-3 (glans): Rendszeres ellenőrzésbe vonható beteg esetén a penis megtartó kezelés erősen ajánlott (ajánlási szint: B). A választott kezelést a tumor elhelyezkedése, mérete és a várható szövődmények határozzák meg (ajánlási szint: C). A sebészi szélek szövettani vizsgálata elengedhetetlen (ajánlási szint: B).

T2 (glans): Konzervatív megoldás glansectomiával ajánlott (ajánlási szint: B). Gondosan válogatott esetekben a glans felénél kisebb elváltozásoknál, ha a beteg rendszeres ellenőrzésekbe bevonható partiális glansectomia lehetséges alternatíva (ajánlási szint: B).

T2 (corpus) és T3: gyorsfagyasztott sebészi szél vizsgálatával egybekötött konzervatív, penis megtartó beavatkozás csak igen gondosan válogatott esetekben lehetséges (ajánlási szint: B). Standard eljárás a tumor méretétől és elhelyezkedésétől függően a parciális, vagy totális penectomia (ajánlási szint: B). Penis megtartó sebészet neoadjuváns kemoterápia után csak klinikai vizsgálatok keretében javasolt (ajánlási szint: C).

Radioterápia: a konzervatív sebészi beavatkozás alternatívája, a 4 cm-nél kisebb glansra korlátozodó T1-2 daganatok esetében. Külső besugárzás és brachyterápia is alkalmazható (ajánlási szint: B). Inoperábilis T2-3 daganatos betegek esetében is alkalmazható (ajánlási szint: C).

Lokál recidíva: Iniciálisan penis megtartó beavatkozáson átesett betegeknél a konzervatív sebészi beavatkozás lokáli recidíva esetén is alkalmazható (ajánlási szint: C). Radioterápia után és corpus cavernosum érintettség esetében parciális, vagy totális penectomia ajánlott (ajánlási szint: B).

Pszihológiai támogatás javasolt a terápiás döntéshozatal előtt és terápiát követően is (ajánlási szint: B)

Irodalom

1. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int. 2000;85(3):299-301.

2. Hoffman MA, Renshaw AA, Loughlin KR. Squamous cell carcinoma of the penis and microscopic pathologic margins; how much margin is needed for local cure? Cancer. 1999;85(7):1565-8.

3. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU Int. 2005;96(7):1040-3.

4. Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, et al. Reconstructive surgery for invasive squamous cell carcinoma of the glans penis. Eur Urol. 2007;52(4):1179-85.

5. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, et al. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2004;28(3):384-9.

6. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. J Surg Oncol. 2008;97(6):487-95.

7. Mistry T, Jones RW, Dannatt E, et al. A 10-year retrospective audit of penile cancer management in the UK. BJU Int. 2007;100(6):1277-81.

8. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol. 2008;54(1):161-8.

9. Persson B, Sjödin JG, Holmberg L, et al. The National Penile Cancer Register in Sweden. Scand J Urol Nephrol. 2007; 41(4):278-82.

10. Korets R, Koppie TM, Snyder ME, et al. Partial penectomy for patients with squamous cell carcinoma of the penis: the Memorial Sloan-Kettering experience. Ann Surg Oncol. 2007;14(12):3614-9.

11. Puras A, Rivera J. Invasive carcinoma of the penis: Management and prognosis. In: Oesterling JE, Richie JP, eds. Urologic Oncology 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997:604-17.

12. Kayes OJ, Durrant CA, Ralph D, et al. Vertical rectus abdominis flap reconstruction in patients with advanced penile squamous cell carcinoma. BJU Int. 2007;99(1):37-40.

13. Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, et al. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. J Urol. 2006;176(2):575-80.
14. Pietrzak P, Corbishley C, Watkin N. Organsparing surgery for invasive penile cancer: early follow-up data. BJU Int. 2004;94(2):1253-7.
15. Gulino G, Sasso F, Falabella R, et al. Distal urethral reconstruction of the glans for penile carcinoma: results of a novel technique at 1-year follow up. J Urol. 2007;178(3):941-4.
16. Palminteri E, Berdondini E, Lazzeri M, et al. Resurfacing and reconstruction of the glans penis. Eur Urol. 2007;52(3):893-8.
17. Bissada NK. Conservative extirpative treatment of cancer of the penis. Urol Clin North Am. 1992;19(2):283-290.
18. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, et al. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. J Urol. 2003;169(2):500-2.
19. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, et al. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. J Urol. 1986;136(1):38-41.
20. Das S. Penile amputations for the management of primary carcinoma of the penis. Urol Clin North Am. 1992;19(2):277-82.
21. Porter WM, Francis N, Hawkins D, et al. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. Br J Dermatol. 2002;147(6):1159-65.
22. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. BJU Int. 2006;98(3):532-6.
23. Bandieramonte G, Lepera P, Marchesini R, et al. Laser microsurgery for superficial lesions of the penis. J Urol. 1987;138(2):315-9
24. Windahl T, Hellsten S. Laser treatment of localized squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 1995;154(3):1020-3.
25. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term follow up. J Urol.2003;169(6):2118- 21
26. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? J Urol. 2002;168(6):2418-21.
27. Tewari M, Kumar M, Shukla HS. Nd:YAG laser treatment of early stage carcinoma of the penis preserves form and function of penis. Asian J Surg. 2007;30(2):126-30.
28. Tietjen DN, Malek RS. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. Urology. 1998;52(4):559-65.
29. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. Eur Urol. 2008;54(4):875-82.
30. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumours. Urol Clin North Am. 1992;19(2):291-304.
31. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long term follow up. J Urol. 2007;178(5):1980-5
32. Austoni E, Fenice O, Kartalas Goumas Y, et al. [New trends in the surgical treatment of penile carcinoma]. Arch Ital Urol Androl. 1996;68(3):163-8.
33. Hegarty PK, Shabbir M, Hughes B, et al. Penile preserving surgery and surgical strategies to maximize penile form and function in penile cancer: recommendations from the United Kingdom experience. World J Urol. 2009;27(2):179-87
34. Algaba F, Arce Y, López-Beltrán A, et al. Intraoperative frozen section diagnosis in urological oncology. Eur Urol. 2005;47(2):129-36
35. Davis JW, Schellhammer PF, Schlossberg SM. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma. Urology. 1999;53(2):386-92.
36. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, et al. Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Löwenstein tumors of the penis. Urology. 2001;57(5):966-9.
37. Brown CT, Minhas S, Ralph DJ. Conservative surgery for penile cancer: subtotal glans excision without grafting. BJU Int. 2005;96(6):911-2.
38. Smith Y, Hadway P, Ahmed S, et al. Penile preserving surgery for male distal urethral carcinoma. BJU Int. 2007;100(1):82-7
39. Gerbaulet A, Lambin P. Radiation therapy of cancer of the penis. Indications, advantages, and pitfalls. Urol Clin North Am. 1992;19(2):325-32.
40. Pierquin B, Bunescu U, Chassagne D, et al. [Radiotherapy of cancer of the penis with iridium 192] La radiotherapie des cancers de la verge par l'iridium 192. J Urol Nephrol (Paris). 1970;76(1):1-8.

41. Ozsahin M, Jichlinski P, Weber DC, et al. Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(3):674-9
42. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. Externalbeam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clin. Oncol (R Coll Radiol). 2006;18(4):320-5.
43. Gerbaulet A, Lambin P, Haie-Meder C, et al. [Brachytherapy in cancer of the penis]. Ann Urol (Paris). 1994;28(6-7):306-11.
44. Akimoto T, Mitsuhashi N, Takahashi I, et al. Brachytherapy for penile cancer using silicon mold. Oncology. 1997;54(1):23-7.
45. Neave F, Neal AJ, Hoskin PJ, et al. Carcinoma of the penis: a retrospective review of treatment with iridium mould and external beam irradiation. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1993;5(4):207-10.
46. Chassagne D, Wibault P, Court B. Tumeur de la verge. Encycl Med Chir (Rein). Paris 1978;11:18375 A10.
47. Jackson SM. The treatment of carcinoma of the penis. Br J Surg. 1966;53(1):33-5.
48. Kanfir K, Haie-Meder C, Albano M, et al. Outcome of patients treated with exclusive brachytherapy for carcinoma of the penis. Radiother Oncol. 2000;55(Suppl 1):25 (abstract36).
49. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, et al. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penileinvasive squamous cell carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87(22):1705-9.
50. Rozan R, Albuisson E, Giraud B, et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). Radiother Oncol. 1995;36(2):83-93
51. Delannes M, Malavaud B, Douchez J, et al. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 24(3):479-83.
52. De Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, et al. Long term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or Nx). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(4):1150-6.
53. Crook JM, Jezioranski J, Grimard L, et al. Penile brachytherapy: results for 49 patients. Int J Radiat. Oncol Biol Phys. 2005;62(2):460-7.
54. Sarin R, Norman AR, Steel GG, et al. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38(4):713-22
55. Koch MO, Smith JA Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis. Urol Clin North Am. 1994;21(4):739-43.
56. Bañón Perez VJ, Nicolás Torralba JA, Valdelvira Nadal P, et al. [Squamous carcinoma of the penis] Carcinoma escamoso de pene. Arch Esp Urol. 2000;53(8):693-9
57. Ficarra V, Maffei N, Piacentini I, et al. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. Urol Int. 2002;69(3):169-73.
58. Rempelakos A, Bastas E, Lymperakis CH, et al. Carcinoma of the penis: experience from 360 cases. J BUON. 2004;9(1):51-5
59. Chen MF, Chen WC, Wu CT et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. World J Urol. 2004;22(1):60-6
60. de Kernion JB, Tynberg P, Persky L, et al. Proceedings: Carcinoma of the penis. Cancer. 1973;32(5):1256-62.
61. Lerner SE, Jones JG, Fleischmann J, et al. Management of recurrent penile cancer following partial or total penectomy. Urol Clin North Am. 1994;21(4):729-37.
62. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. J Urol. 1992;147(6):1533-8.
63. McDougal WS. Phallic preserving surgery in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 2005;174(6):2218-20.
64. Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. Urology. 2007;69(4):759-62.
65. van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. J Urol. 2001;166(5):1670-1
66. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol. 2000;38(3):306-12.
67. Chaudhary AJ, Ghosh S, Bhalavat RL, et al. Interstitial brachytherapy in carcinoma of the penis. Stralenther Onkol. 1999;175(1):17-20.
68. Soria JC, Fizazi K, Piron D, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. Ann Oncol. 1997;8(11):1089-98
69. Kiltie AE, Elwell C, Close HJ, et al. Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis: The Cookridge Hospital experience. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2000;12(1):25-31.

70. Lindegaard JC, Nielsen OS, Lundbeck FA, et al. A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis. Br J Urol. 1996;77(6):883-90
71. Sanz Mayayo E, Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Gómez García I, et al. [Late recurrence of penile epidermoid carcinoma]. Actas Urol Esp. 2003;27(10):829-31.
72. Horenblas S, Newling DW. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow up. Br J Urol. 1993;72(6):976.
73. Sánchez-Ortiz RF, Pettaway CA. Natural history, management, and surveillance of recurrent squamous cell penile carcinoma: a risk-based approach. Urol Clin North Am. 2003;30(4):853-867
74. Greenberger ML, Lowe BA. Penile stump advancement as an alternative to perineal urethrostomy after penile amputation. J Urol. 1999;161(3):893–4
75. Donnellan SM, Webb DR. Management of invasive penile cancer by synchronous penile lengthening and radical tumor excision to avoid perineal urethrostomy. Aust N Z J Surg. 1998;68(5):369-70
76. Hoebeke PB, Rottey S, Van Heddeghem N, et al. One-stage penectomy and phalloplasty for epithelioid sarcoma of the penis in an adolescent. Eur Urol. 2007;51(5):1429-32
77. Chang TS, Hwang WY. Forearm flap in onestage reconstruction of the penis. Plast Reconstr Surg. 1984;74(2):251-8
78. Biemer E. Penile construction by the radial arm flap. Clin Plast Surg. 1988;15(3):425-30.
79. Puckett CL, Reinisch JF, Montie JE. Free flap phalloplasty. J Urol. 1982;128(2):294-7.
80. Jordan GH. Penile reconstruction, phallic construction, and urethral reconstruction. Urol Clin North Am. 1999;26(1):1–13
81. Hoebeke P, de Cuypere G, Ceulemans P, et al. Obtaining rigidity in total phalloplasty: experience with 35 patients. J Urol. 2003;169(1):221-3.
82. Bettocchi C, Ralph DJ, Pryor JP. Pedicled pubic phalloplasty in females with gender dysphoria. BJU Int. 2005;95(1):120-4
83. Perovic SV, Djinovic R, Bumbasirevic M, et al. Total phalloplasty using a musculocutaneous latissimus dorsi flap. BJU Int. 2007;100(4):899-905
84. Leriche A, Timsit MO, Morel-Journel N, et al. Long-term outcome of forearm free-flap phalloplasty in the treatment of transsexualism. BJU Int. 2008;101(10):1297-300
85. Schover LR, von Eschenbach AC, Smith DB, et al. Sexual rehabilitation of urologic cancer patients: a practical approach. CA Cancer J Clin. 1984;34(2):66-74
86. Biermann CW, Herberhold D, Finke W, et al. [Quality assurance in tumor surgery – the effect of tumor surgery interventions on the quality of life of patients with urologic tumors]. Swiss Surg. 1995;6:285-90. (LE 2b)
87. Stoudemire A, Techman T, Graham SD Jr. Sexual assessment of the urologic oncology patient. Psychosomatics. 1985;26(5):405-10
88. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, et al. General state of health and psychological well-being in patients after surgery for urological malignant neoplasms. Urol Int. 2000;65(3):130-4
89. Ofman US. Preservation of function in genitourinary cancers: psychosexual and psychosocial issues. Cancer Invest. 1995;13(1):125-31
90. Opjordsmoen S, Fosså SD. Quality of life in patients treated for penile cancer. A follow-up study. Br J Urol. 1994;74(5):652-7
91. Ficarra V, Mofferdin A, D'Amico A, et al. [Comparison of the quality of life of patients treated by surgery or radiotherapy in epidermoid cancer of the penis] Comparaison de la qualité de vie des patients traités pour cancer épidermoïde de la verge par chirugie ou radiothérapie. Progr Urol. 1999;9(4):715-20
92. Opjordsmoen S, Waehre H, Aass N, et al. Sexuality in patients treated for penile cancer: patients' experience and doctors´ judgement. Br J Urol. 1994;73(5):554-60
93. Windahl T, Skeppner E, Andersson SO, et al. Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma. J Urol. 2004;172(2):648-51
94. D'Ancona CA, Botega N, De Moraes C, et al. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. Urology. 1997;50(4):593-6
95. Romero FR, Romero KR, Mattos MA, et al. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. Urology. 2005;66(6):1292-5.
96. Skeppner E, Windahl T, Andersson SO, et al. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. Eur Urol. 2008;54(3):631-9

B. Regionális nyirokcsomók kezelése

Lymphadenectomia a választandó kezelési eljárás inguinalis nyirokcsomó metasztázis esetén. A lymphadenectomia igen magas morbiditási aránya miatt ideális lenne, ha ez a beavatkozás, csak terápiás célokat szolgálhatna, amikor a nyirokcsomók metasztatikus volta nem kérdőjelezhető meg. Mivel a diagnosztikus célokat szolgáló sebészi, nyirokcsomó eltávolításokat jelen irányelvek VIII. fejezetében részletesen érintettük, csak a terápiás célú beavatkozások szerepelnek ebben a fejezetben.
Radikális inguinalis lymphadenectomia: A klasszikus radikális lymphadenectomia során a disszekciós határok a következők: Felső határ a külső sérvkapu és a spina iliaca anterior superior között húzott vonal, laterálisan a spina iliaca anterior superiortól lefelé húzott 20 cm hosszú vonal, mediálisan a tuberculum pubicumtól a lefelé húzott 15 cm hosszú vonal. A disszekció mélységi határa laterálisan a sartorius izomzat, mediálisan a hosszú adductor izomzat. A femorális háromszög csúcsánál a femorális nagyerek tisztára preparálása szükséges. A sartorius izmot eredéséről leválasztva a ligamentum inguinalehoz varva fedhetjük a nagyereket.
Radikális inguinalis lymphadenectomia indikált, ha a rezekábilis nyirokcsomó metasztázist diagnosztizálunk, ilyenkor a beavatkozás akár kuratív is lehet (evidenciaszint: 3). Palliatív beavatkozásként életminőség javítását elérendő a bőr felé kitörő folyamat megelőzése, vagy kezelése céljából, illetve életveszélyes, a nagyerekből származó vérzést elkerülendő végezhető a beavatkozás (evidenciaszint: 4).
Szövettanilag igazolt egyik oldali inguinalis nyirokcsomó metasztázis esetében 20%-60% az esélye az ellenoldali inguinalis régióban metasztázis kialakulásának (evidenciaszint: 3) Kétoldali inguinalis nyirokcsomó-érintettség nagyban függ a bizonyítottan tumoros oldalon lévő metasztatikus nyirokcsomók számától. Kettőnél több metasztatikus nyirokcsomó esetében az ellenoldali okkult metasztázis lehetősége 30 % (evidenciaszint: 3), ami alapján a lymphadenectomia az ellenoldalon is indikált (evidenciaszint: 3). Alternatívaként a contralaterális oldalon, ha nincs bizonyíték metasztatikus nyirokcsomóra modifikált lymphadenectomia végezhető gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálattal, melynek pozitivitása esetén a beavatkozás kiterjeszthető (evidenciaszint: 3). Amennyiben a nyirokcsomó metasztázis a primér tumor kezelése után később alakul ki, és ellenoldalon klinikailag pozitív nyirokcsomó nincs, egyoldali radikális lymphadenectomia elegendő (evidenciaszint: 3).
Az inguialis radikális lymphadenectomia szövődményaránya nagyon magas. A következő felsorolás számos tanulmányban közölt adatokat összegzi (evidenciaszint: 3):

– bőr nekrózis 2,5%–64%
– sebszétválás 38%–61%
– seb fertőződése 3%–70%
– seroma 5%–87%
– lymphocele 2,5%–87%
– lymphorrhea 33%
-lymphödéma 5%–100%
– mélyvénás trombózis 6%–9%
– myocardiális infarktus 9%
– femorális neuropraxia 2%
– halál 1,3%–3%
– összesített morbiditás 24%–100%

Speciális teendők: A beavatkozást általános anaesthesiában végezzük. A műtét szövődményaránya gondos pre és postoperatív ápolással, megfelelő sebészi technika alkalmazásával, myocután lebenyek használatával csökkenthető. 4-6 hetes antibiotikum terápia javasolt az infekciós szövődmények, a lymphadenitis kezelésére, megelőzésére (evidenciaszint: 4). Pozitív trombemboliás anamnézis esetén terápiás dózisú, negativitás esetén preventív dózisú kismolekula-súlyú heparin adása javasolt a postoperatív 28. napig (evidenciaszint: 4). A sebkontamináció lehetőségének minimalizálása miatt műtét előtti napon rostmentes diéta, 24 órás bélelőkészítés és beöntés javasolt (evidenciaszint: 4). Postoperatív gondozás elengedhetetlen része az aktív szíváson lévő sebűri drainage. Drének eltávolítása akkor lehetséges, ha hozamuk 30-50 ml 24 óra alatt. Ez általában 3-17 nappal a műtét után lehetséges (evidenciaszint: 4). Korai postoperatív időszakban az ápolószemélyzet által naponta végrehajtott fáslizás, majd mobilizáció után kompressziós harisnya viselése javasolt (evidenciaszint: 4).

Modifikált lymphadenectomia: A radikális lymphadenectomia magas szövődményaránya miatt a morbiditást csökkentendő került bevezetésre a modifikált lymphadenectomia. A módosítás lényege a disszekciós határok szűkítése, a véna saphena magna, és a Scarpa fascia feletti kötőszövet megkíméléséből, valamint a sartorius izom transpoziciójának elkerüléséből áll. Indikációja elsősorban a regionális nyirokcsomóstátusz felmérése (lsd. VIII. fejezet), illetve egyoldali pozitív inguinalis nyirokcsomó státusz esetében gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálattal kiegészítve a contralaterális oldal ellátása.

Kismedencei lymphadenectomia: Amennyiben 2 vagy több szövettanilag igazolt inguinalis metasztázisa van a betegnek, vagy a nyirokcsomóban rosszul differenciált tumor bizonyítható kismedencei lymphadenectomia javasolt (evidenciaszint: 3). A beavatkozás az inguinalis lymphadenectomiával egy ülésben, vagy két ülésben is elvégezhető. A legkisebb szövődményarányt az en block eltávolítással szemben, a külön sebzésből történő eltávolítás mutatta (evidenciaszint: 3). Amennyiben kismedencei és hasi CT vizsgálat kiterjedt metasztázist igazol, az az inkurábilitás jele, sem inguinalis, sem kismedencei lymphadenectomia nem indikált (evidenciaszint: 4). Gyanús kismedencei nyirokcsomók esetében, UH vezérelt biopszia, vagy kismedencei lymphadenectomia elvégzése javasolt, és pozitivitás esetén inguinalis lymphadenectomia elvégzése helyett kemoterápia indikált (evidenciaszint: 4).

Radioterápia: Profilaktikus inguinalis irradiáció nem ajánlott, mert egyértelműen nem akadályozza meg a metasztázisok kialakulását, magas a szövődményaránya és a nyomon követést megnehezíti a fibrotikus elváltozások miatt (evidenciaszint: 3). Fixált inguinalis nyirokcsomók esetében preoperatív irradiáció operábilissá teheti az elváltozást (evidenciaszint: 3). Kiterjedt inguinalis metasztázis, nyirokcsomót áttörő metasztázisok esetében az adjuváns irradiáció javíthatja a lokoregionális kontrollt, de a szövődményarányt emeli (evidenciaszint: 3).

Kemoterápia: Inguinalis lymphadenectomia után az adjuváns kemoterápia javítja a lokoregionalis kontrollt és a túlélést, bár a toxicitása a kezelésnek magas (evidenciaszint: 3). Jelenlegi álláspontok alapján adjuváns kemoterápia javasolt, ha 2 vagy több nyirokcsomó volt pozitív, ha a tumor áttörte a nyirokcsomó tokját, és ha kismedencei nyirokcsomó metasztázis bizonyított (evidenciaszint: 3).

Ajánlások a nyirokcsomók kezeléséhez:
Azon betegeknél, akiknél bizonyított az inguinalis nyirokcsomó metasztázis és az operábilisnek véleményezett, ipsilaterális radikális lymphadenectomia végzendő, mert ez kuratív lehet (ajánlási szint: B).
Egyik oldali nyirokcsomó pozitivitás esetében, ha a folyamat 2 vagy több nyirokcsomót érint, az ellenoldalon gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálattal kiegészített modifikált lymphadenectomia javasolt, annak pozitivitása esetén a lymphadenectomia komplettálásával (ajánlási szint: B)
Ha nyomonkövetés során egyik oldali nyirokcsomó érintettség alakul ki csak ipsilaterális radikális lymphadenectomia javasolt (ajánlási szint: B).
Kismedencei lymphadenectomia javasolt, ha 2 vagy több inguinalis nyirokcsomómetasztázis, ha rosszul differenciált tumor mutatható ki a nyirokcsomókban, ha nyirokcsomó tokját áttörte a daganat (ajánlási szint: C).
Inguinalis lymphadenectomia elvégzése a kismedencei lymphadenectomia előtt, elkerülhetővé teszi a kismedencei lymphadenectomiát, ha minimális inguinalis érintettség igazolódik, ezzel a szövődményarány csökkenhet (ajánlási szint: B).
Antibiotikus terápia csökkenti az infekt szövődmények számát, de a terápia ideje még nem definiált (ajánlási szint: C).
Kismolekula-súlyú heparin alkalmazása javasolt a thrombemboliás szövődmények megelőzésére, bár a heparin a nyirokcsorgás esélyét emeli (ajánlási szint: C).
A bőrmetszést a ligamentum inguinaléval párhuzamosan javasolt vezetni, és elegendő subcután szövet megkímélése kívánatos a bőrnekrózis lehetőségének minimalizálása érdekében (ajánlási szint: B).
Sartorius transpozíció használható a nagyerek fedéséhez, bár egyértelmű bizonyíték nincs, hogy ez csökkenti a szövődmények számát (ajánlási szint: C)
Zárt szívó drainage hasznos a folyadékfelszaporodás és sebszétválás megakadályozása céljából, de egyértelmű bizonyíték nincs, hogy ez csökkenti a szövődmények számát (ajánlási szint: B).
Korai postoperatív mobilizáció javasolt, hacsak ez nem veszélyezteti az esetleges myocutan lebenyek szervülését (ajánlási szint: B).
Kompressziós kötések, elasztikus harisnyák viselése javasolt a postoperatív időszakban (ajánlási szint: C)

Radioterápia nyirokcsomó-érintettség szövettani diagnózisa nélkül nem ajánlott, mert nem akadályozza meg a metasztázis kialakulást, magas a szövődményaránya, és nehézzé teszi a nyomon követést (ajánlási szint: B).
Radikális lymphadenectomia utáni adjuváns kemoterápia alkalmazható kiterjedt nyirokcsomó metasztázis és extranodalis érintettség, vagy kismedencei nyirokcsomó érintettség esetében (ajánlási szint: C).

Irodalom

1. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, et al. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. J Urol. 1986;136(1):38-41.
2. Fraley EE, Zhang G, Manivel C, et al. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. J Urol. 1989;142(6):1478-82.
3. Lubke WL, Thompson IM. The case for inguinal lymph node dissection in the treatment of T2-T4, N0 penile cancer. Semin Urol. 1993;11(2):80-4.
4. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol. 1994;151(5):1244-9.
5. Ayyappan K, Ananthakrishnan N, Sankaran V. Can regional lymph node involvement be predicted in patients with carcinoma of the penis? Br J Urol. 1994;73(5):549-53.
6. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. J Urol. 1995;154(4):1364-6.
7. Singh I, Khaitan A. Current trends in the management of carcinoma penis--a review. Int Urol Nephrol. 2003;35(2):215-25.
8. Fernández Gómez JM, Rábade Rey CJ, Pérez García FJ, et al. [Epidermoid carcinoma of the penis. Review of 30 cases]. Arch Esp Urol. 1997;50(3):243-52.
9. Lümmen G, Sperling H, Pietsch M, et al.[Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis]. Urologe A. 1997;36(2):157-61.
10. Naumann CM, Filippow N, Seif C, et al. Penile carcinoma (pT1 G2): surveillance or inguinal lymph node dissection? Onkologie. 2005;28(3):135-8.
11. Mistry T, Jones RW, Dannatt E, et al. A 10-year retrospective audit of penile cancer management in the UK. BJU Int. 2007;100(6):1277-81.
12. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. J Surg Oncol. 2008;97(6):487-95.
13. Ornellas AA, Nóbrega BL, Wei Kin Chin E, et al. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. J Urol. 2008;180(4):1354-9.
14. Spiess PE, Hernandez MS, Pettaway CA. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications. World J Urol. 2009;27(2):205-12.
15. Heyns CF, van Vollenhoven P, Steenkamp JW, et al. Cancer of the penis--a review of 50 patients. S Afr J Surg. 1997; 35(3):120-4.
16. Perdonà S, Autorino R, De Sio M, et al. Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study. Urology. 2005;66(6):1282-6.
17. Loughlin KR. Surgical atlas. Surgical management of penile carcinoma: the inguinal nodes. BJU Int. 2006;97(5):1125-34.
18. Cruz Guerra NA, Allona Almagro A, Clemente Ramos L, et al. Lymphadenectomy in squamous carcinoma of the penis: review of our series. Actas Urol Esp. 2000;24(9):709-14.
19. d'Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA, et al. Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. J Urol. 2004;172(2): 498-501.
20. Theron PD, Heyns CF. Penectomy with simultaneous compared to deferred bilateral inguinal lymph node dissection for squamous cell carcinoma of the penis – evaluation of surgical complications. Afr J Urol. 2007;13(1):8-16
21. Thyavihally YB, Tongaonkar HB. Simultaneous inguinal lymph node dissection and penile surgery in patients with carcinoma of penis: experience from Tata Memorial Hosptial, Mumbai, India. J Urol. 2007;177(4) (Suppl) Abstract 1007.
22. Crawford ED. Radical ilioinguinal lymphadenectomy. Urol Clin North Am. 1984;11(3):543-552.
23. Hudson CN, Shulver H, Lowe DC. The surgery of 'inguino-femoral' lymph nodes: is it adequate or excessive? Int J Gynecol Cancer. 2004;14(5):841-845.

24. Micheletti L, Borgno G, Barbero M, et al. Deep femoral lymphadenectomy with preservation of the fascia lata. Preliminary report on 42 invasive vulvar carcinomas. J Reprod Med. 1990;35(12):1130-3.
25. Micheletti L, Levi AC, Bogliatto F. Anatomosurgical implications derived from an embryological study of the Scarpa's triangle with particular reference to groin lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 1998;70(3):358-64.
26. Micheletti L, Bogliatto F, Massobrio M. Groin lymphadenectomy with preservation of femoral fascia: total inguinofemoral node dissection for treatment of vulvar carcinoma. World J Surg. 2005;29(10):1268-76.
27. Daseler EH, Barry JA, Reimann AF. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands (a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observation). Surg Gynecol Obstet. 1948;87:679-94.
28. Spratt J. Groin dissection. J Surg Oncol. 2000;73(4):243-62.
29. Kroon BN, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. J Surg Oncol. 2005;89(1): 43-50.
30. Dewire D, Lepor H. Anatomic considerations of the penis and its lymphatic drainage. Urol Clin North Am. 1992;19(2):211-9.
31. Riveros M, Garcia R, Cabañas R. Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis. Technique and results. Cancer. 1967;20(11):2026-31.
32. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39(2):456-66.
33. Borgno G, Micheletti L, Barbero M, et al. Topographic distribution of groin lymph nodes: A study of 50 female cadavers. J Reprod Med. 1990;35(12):1127–9.
34. Pompeo AC, Mesquita JL, Junior WA, et al. Staged inguinal lymphadenectomy (SIL) for carcinoma of the penis (CP): 13 years prospective study of 50 patients. J Urol. 1995;153(4):246A, Abstract 72.
35. Puras-Baez A, Rivera-Herrera J, Miranda G, et al. Role of superficial inguinal lymphadenectomy in carcinoma of the penis. J Urol. 1995;153(4):246A, Abstract 71.
36. Wespes E, Simon J, Schulman CC. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? Urology. 1986;28(4):278-9.
37. Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. J Urol. 1980;124(5):734-5.
38. Bouchot O, Auvigne J, Peuvrel P, et al. Management of regional lymph nodes in carcinoma of the penis. Eur Urol. 1989; 16(6): 410-5.
39. Srinivas V, Joshi A, Agarwal B, et al. Penile cancer – the sentinel lymph node controversy. Urol Int. 1991;47:108-109.
40. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. J Urol. 1995;154(6):1999-2003.
41. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. J Urol. 1988;140(2):306-10.
42. Leijte JA, Valdés Leijte JA, Nieweg OE, et al. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: Implications for the extent of inguinal lymph node dissection. Eur Urol. 2008;54(4):885-91.
43. Parra RO. Accurate staging of carcinoma of the penis in men with nonpalpable inguinal lymph nodes by modified inguinal lymphadenectomy. J Urol. 1996;155(2):560-3.
44. Lopes A, Rossi BM, Fonseca FP, et al. Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. Cancer. 1996;77(10):2099-102.
45. Ravi R, Shrivastava BR, Mallikarjuna VS. Inguinal pick in invasive penile carcinoma: can it stage node negative patients? Arch Esp Urol. 1991;44(9):1123-6
46. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD002036.
47. Lin JY, DuBeshter B, Angel C, et al. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. Gynecol Oncol. 1992;47(1):80–6.
48. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW. Radical vulvectomy. The decision for the incision. Cancer. 1993;72(3):799–803.
49. Kehoe S, Luesley D, Chan KK. A pilot study on early post-operative morbidity and technique of inguinal node dissection in vulval carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 1998;19(4):374-6.
50. Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. Gynecol Oncol. 2000;77(2):314-8.

51. Lawton G, Rasque H, Ariyan S. Preservation of muscle fascia to decrease lymphedema after complete axillary and ilioinguinofemoral lymphadenectomy for melanoma. J Am Coll Surg. 2002;195(3):339-51.
52. Sánchez-Ortiz RF, Pettaway CA. The role of lymphadenectomy in penile cancer. Urol Oncol. 2004;22(3):236-245.
53. Siow WY, Cheng C. Penile cancer: current challenges. Can J Urol. 2005;12 Suppl 1:18-23.
54. Sotelo R, Sánchez-Salas R, Carmona O, et al. Endoscopic lymphadenectomy for penile carcinoma. J Endourol. 2007; 21(4):364-7.
55. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina WR Jr, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): minimally invasive resection of inguinal lymph nodes. Int Braz J Urol. 2006;32(3): 316-21.
56. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina WR Jr, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): initial case report and comparison with open radical procedure. Arch Esp Urol. 2006;59(8):849-52.
57. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. J Urol. 2007;177(3):953-8.
58. Tobias-Machado M, Tavares A, Silva MN, et al. Can video endoscopic inguinal lymphadenectomy achieve a lower morbidity than open lymph node dissection in penile cancer patients? J Endourol. 2008;22(8):1687-91.
59. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, et al. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. J Urol. 2000;163(1):100-4.
60. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU guidelines on penile cancer. Eur Urol 2004; 46:1-8.
61. Korets R, Koppie TM, Snyder ME, et al. Partial penectomy for patients with squamous cell carcinoma of the penis: the Memorial Sloan-Kettering experience. Ann Surg Oncol. 2007;14(12):3614-9.
62. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, et al. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. BJU Int. 2000;86(6):690-3.
63. Leewansangtong S, Srinualnad S, Chaiyaprasithi B, et al. The risks of lymph node metastasis and the prognostic factors in carcinoma of the penis: analysis of 50 patients treated with bilateral ilioinguinal lymphadenectomy. J Med Assoc Thai. 2001;84(2):204-11.
64. Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, et al. Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. Onkologie. 2008;31(1-2):37-41.
65. Essner R, Scheri R, Kavanagh M, et al. Surgical management of the groin lymph nodes in melanoma in the era of sentinel lymph node dissection. Arch Surg. 2006;141(9):877-84.
66. Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, et al. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. J Urol. 2006;176(2):575-80.
67. Assimos DG, Jarow JP. Role of laparoscopic pelvic lymph node dissection in the management of patients with penile cancer and inguinal adenopathy. J Endourol. 1994;8(5):365-9.
68. Norman RW, Millard OH, Mack FG, et al. Carcinoma of the penis: an 11-year review. Can J Surg. 1983;26(5):426-8.
69. Ravi R. Morbidity following groin dissection for penile carcinoma. Br J Urol. 1993;72(6):941-5.
70. Martín Martínez JC, Herranz Amo F, Jara Rascón, et al. [Complications of inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma. Origin, management, and prevention]. Actas Urol Esp. 1995;19(10):759-71.
71. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. J Urol. 2002;167(4):1638-42.
72. Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 2002;168(4 Pt 1):1386-9.
73. Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, et al. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. Eur Urol. 2004;45(6):761-6.
74. Ritchie AW, Foster PW, Fowler S; BAUS Section of Oncology. Penile cancer in the UK: clinical presentation and outcome in 1998/99. BJU Int.2004;94(9):1248-52.
75. Rempelakos A, Bastas E, Lymperakis CH, et al. Carcinoma of the penis: experience from 360 cases. J BUON. 2004;9(1):51-5.
76. Darai E, Karaitianos I, Durand JC. [Treatment of inguinal lymph nodes in cancer of the penis. Apropos of 85 cases treated at the Institute Curie]. Ann Chir. 1988;42(10):748–752.
77. Bouchot O, Bouvier S, Bochereau G, et al. [Cancer of the penis: the value of systematic biopsy of the superficial inguinal lymph nodes in clinical N0 stage patients] Prog Urol. 1993;3(2):228-33.

78. Nelson BA, Cookson MS, Smith JA Jr, et al. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. J Urol. 2004;172(2):494-7.
79. Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. Longterm follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. Br J Urol. 1997;79(1):54-7.
80. Jacobellis U. Modified radical inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis: technique and results. J Urol. 2003;169(4): 1349-52.
81. Milathianakis C, Bogdanos J, Karamanolakis D. Morbidity of prophylactic inguinal lymphadenectomy with saphenous vein preservation for squamous cell penile carcinoma. Int J Urol. 2005;12(8):776-8.
82. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, et al. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. J Am Coll Surg. 2003;196(3):442-50.
83. Dardarian TS, Gray HJ, Morgan MA, et al. Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma. Gynecol Oncol. 2006;101(1):140-2.
84. Zhang X, Sheng X, Niu J, et al. Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulval malignancies. Gynecol Oncol. 2007;105(3):722-6.
85. Sabel MS, Griffith KA, Arora A, et al. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. Surgery. 2007;141(6): 728-35.
86. Spillane AJ, Saw RP, Tucker M, et al. Defining lower limb lymphedema after inguinal or ilioinguinal dissection in patients with melanoma using classification and regression tree analysis. Ann Surg. 2008;248(2):286-93.
87. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, et al. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(4):197-206.
88. Catalona WJ. Role of lymphadenectomy in carcinoma of the penis. Urol Clin North Am. 1980;7(3):785-92.
89. Arbeit JM, Lowry SF, Line BR, et al. Deep venous thromboembolism in patients undergoing inguinal lymph node dissection for melanoma. Ann Surg. 1981;194(5):648-55.
90. Tomic R, Granfors T, Sjodin JG, et al.: Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. Scand J Urol Nephrol. 1994;28(3):273-5.
91. Swan MC, Furniss D, Cassell OC. Surgical management of metastatic inguinal lymphadenopathy. BMJ. 2004;329(7477): 1272-6.
92. Vordermark JS, Jones BM, Harrison DH. Surgical approaches to block dissection of the inguinal lymph nodes. Br J Plast Surg. 1985;38(3): 321-5.
93. Kean J, Hough M, Stevenson JH. Skin excision and groin lymphadenectomy: techniques and outcomes. Lymphology. 2006;39(3):141-6.
94. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, et al. Operative morbidity associated with groin dissections. Surg Today. 2004;34(5):413-8.
95. Smith JA Jr, Middleton RG. The use of fluorescein in radical inguinal lymphadenectomy. J Urol. 1979;122(6):754-6.
96. Rand-Luby L, Pommier RF, Williams ST, et al. Improved outcome of surgical flaps treated with topical dimethylsulfoxide. Ann Surg. 1996;224(4):583-90.
97. Celen O, Yildirim E, Berberoğlu U. Prevention of wound edge necrosis by local application of dimethylsulfoxide. Acta Chir Belg. 2005;105(3):287-90.
98. Gallo Rolania FJ, Beneitez Alvarez ME,Izquierdo García FM. [The role of inguinal lymphadenectomy in epidermoid carcinoma of the penis. Use of Ligasure and analysis of the results]. Arch Esp Urol. 2002;55(5):535-8.
99. Orefice S, Conti AR, Grassi M, et al. The use of lympho-venous anastomoses to prevent complications from ilio inguinal dissection. Tumori. 1988 30;74(3):347-51.
100. Wu LC, Djohan RS, Liu TS, et al. Proximal vascular pedicle preservation for sartorius muscle flap transposition. Plast Reconstr Surg. 2006;117(1):253-8.
101. Tanaka C, Ide MR, Junior AJ. Anatomical contribution to the surgical construction of the sartorius muscle flap. Surg Radiol Anat. 2006;28(3):277-83.
102. Bouchot O, Bouchot-Hermouet FB, Karam G, et al. [Prevention of complications in inguinal lymphadenectomy]. J Urol (Paris). 1990;96(5):279-83.

103. Paley PJ, Johnson PR, Adcock LL, et al. The effect of sartorius transposition on wound morbidity following inguinal-femoral lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 1997;64(2):237-41.
104. Judson PL, Jonson AL, Paley PJ, et al. A prospective, randomized study analyzing sartorius transposition following inguinalfemoral lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 2004;95(1):226-30.
105. Erba P, Wettstein R, Rieger UM, et al. A study of the effect of sartorius transposition on lymph flow after ilioinguinal node dissection. Ann Plast Surg. 2008;61(3):310-3.
106. Schulze KA, Merrill DC. Use of scrotal skin to cover cutaneous defects resulting from palliative lymph node dissections in groin and suprapubic area. Urology. 1984;23(3):260-3.
107. Thomas JA, Matanhelia SS, Dickson WA, et al. Use of the rectus abdominis myocutaneous flap in treating advanced carcinomas of the penis. Br J Urol. 1995;75(2):214-9.
108. Parkash S. The use of myocutaneous flaps in block dissections of the groin in cases with gross skin involvement. Br J Plast Surg. 1982;35(4):413-9.
109. Abraham V, Ravi R, Shrivastava BR. Primary reconstruction to avoid wound breakdown following groin block dissection. Br J Plast Surg. 1992;45(3):211-3.
110. Bare RL, Assimos DG, McCullough DL, et al. Inguinal lymphadenectomy and primary groin reconstruction using rectus abdominis muscle flaps in patients with penile cancer. Urology. 1994;44(4):557-61.
111. Szostak MJ, Jacobs SC, Sklar GN. Use of in situ spermatic cord patch for inguinal lymph node dissection. Tech Urol. 2001;7(1):64-6.
112. Ramasastry SS, Futrell JW, Williams SL, et al. Internal oblique muscle pedicle flap for coverage of a major soft tissue defect of the groin. Ann Plast Surg. 1985;15(1):57-60.
113. Melis P, Bos KE, Horenblas S. Primary skin closure of a large groin defect after inguinal lymphadenectomy for penile cancer using a skin stretching device. J Urol. 1998;159(1):185-7.
114. Chintamani, Singhal V, Singh J, et al. Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer – a prospective randomized clinical trial [ISRCTN24484328]. BMC Cancer. 2005;5:11.
115. Jain PK, Sowdi R, Anderson AD, et al. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. Br J Surg. 2004;91(1):54-60.
116. Bonnema J, van Geel AN, Ligtenstein DA, et al. A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer. Am J Surg. 1997;173(2):76-9.
117. Carlson JW, Kauderer J, Walker JL, et al. A randomized phase III trial of VH fibrin sealant to reduce lymphedema after inguinal lymph node dissection: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2008;110(1):76-82.
118. Mortenson MM, Xing Y, Weaver S, et al. Fibrin sealant does not decrease seroma output or time to drain removal following inguino-femoral lymph node dissection in melanoma patients: a randomized controlled trial (NCT00506311). World J Surg Oncol. 2008;6:63.
119. Gilly FN, François Y, Sayag-Beaujard AC, et al. Prevention of lymphorrhea by means of fibrin glue after axillary lymphadenectomy in breast cancer: prospective randomized trial. Eur Surg 1998;30(6):439-43.
120. Moore M, Burak WE Jr, Nelson E, et al. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. J Am Coll Surg. 2001;192(5):591-9.
121. Langer S, Guenther JM, DiFronzo LA. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in women undergoing operation for breast cancer? Am Surg. 2003;69(1):77-81.
122. Carless PA, Henry DA. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. Br J Surg. 2006;93(7):810-9.
123. Neuss H, Raue W, Koplin G, et al. Intraoperative application of fibrin sealant does not reduce the duration of closed suction drainage following radical axillary lymph node dissection in melanoma patients: a prospective randomized trial in 58 patients. World J Surg. 2008;32(7): 1450-5.
124. Ruggiero R, Procaccini E, Piazza P, et al. Effectiveness of fibrin glue in conjunction with collagen patches to reduce seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer. Am J Surg. 2008;196(2):170-4.
125. O'Hea BJ, Ho MN, Petrek JA. External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy. Am J Surg. 1999;177(6):450-3.
126. Apesos J, Anigian G. Reconstruction of penile and scrotal lymphedema. Ann Plast Surg. 1991;27(6):570-3.

127. Okeke AA, Bates DO, Gillatt DA. Lymphoedema in Urological cancer. Eur Urol. 2004;45(1): 18-25.
128. Modolin M, Mitre AI, da Silva JC, et al. Surgical treatment of lymphedema of the penis and scrotum. Clinics (Sao Paolo). 2006;61(4): 289-94.
129. Blana A, Denzinger S, Lenhart M, et al. Treatment of a recurrent inguinal lymphocele in a penis cancer patient by lymphography and selective ligation of lymphatic vessels. Int J Urol. 2007;14(5):450-1.
130. Rau O, Reiher F, Tautenhahn J, et al. [V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) therapy as a treatment option in complications following lymphadenectomy in patients with penile cancer]. Zentralbl Chir. 2006;131 Suppl 1: S153-6.
131. Denzinger S, Lübke L, Roessler W, et al. Vacuumassisted closure versus conventional wound care in the treatment of wound failures following inguinal lymphadenectomy for penile cancer: a retrospective study. Eur Urol. 2007;51(5): 1320-5.
132. Murrell DS, Williams JL. Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the penis. Br J Urol. 1965;37:211-222.
133. Staubitz WJ, Lent MH, Oberkircher OJ. Carcinoma of the penis. Cancer. 1955;8(2): 371-8.
134. Jensen MO. Cancer of the penis in Denmark 1942 to 1962 (511 cases). Dan Med Bull. 1977;24(2):66-72.
135. el-Demiry MI, Oliver RT, Hope-Stone HF, et al. Reappraisal of the role of radiotherapy and surgery in the management of carcinoma of the penis. Br J Urol. 1984;56(6):724-8
136. Müller RP, Pötter R, Schertel L. [Radiotherapy of penis and urethral cancers]. Urologe A. 1986;25(1):23-7.
137. Pötter R, Müller RP, Luttke G. [Treatment results of surgical and radiologic therapy of penile cancer]. Strahlenther Onkol. 1988;164(5): 260-5.
138. Ravi R, Chaturvedi HK, Sastry DV. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. Br J Urol. 1994;74(5):646-51.
139. Chen MF, Chen WC, Wu CT, et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. World J Urol. 2004;22(1):60-6.
140. Combes PF, Daly N, Régis H. [Fifty cases of penile tumors treated at the Claudius-Regaud center from 1958 to 1973]. J Radiol Electrol Med Nucl. 1975;56(11):773-8.
141. Petereit DG, Mehta MP, Buchler DA, et al.. Inguinofemoral radiation of N0,N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27(4):963-7.
142. Manavi M, Berger A, Kucera E, et al. Does T1, N0-1 vulvar cancer treated by vulvectomy but not lymphadenectomy need inguinofemoral radiation? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38(4):749-53.
143. Van der Velden K, Ansink A. Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002224.
144. Katz A, Eifel PJ, Jhingran A, et al. The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2003;57(2):409-18.
145. Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes – nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(1):154- 8.
146. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Br J Cancer. 1995;71(1):83-91.
147. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol. 1988;27(6b):823-4
148. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. [Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan]. Arch Ital Urol Androl. 1996;68(3):169-72.
149. Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. BJU Int. 2006;98(6):1225-7.
150. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Improved management of nodal metastases of squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 1995;153(4):246A Abstract 69.
151. Montie JE. Follow-up after penectomy for penile cancer. Urol Clin North Am. 1994;21(4):725-7.
152. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol. 2008;54(1):161-8.
153. Lichtenauer P, Scheer H, Louton T. On the classification of penis carcinoma and its 10- year survival. Recent Results Cancer Res. 1977;(60):110-9.

C. Penis tumorok viscerális és inoperábilis regionális metasztázisainak kezelése

Számos klinikai tanulmány foglalkozik a metasztatikus penis tumorok kombinált kemoterápiájával (evidenciaszint: 3). Prospektív randomizált tanulmányok nincsenek, egyértelmű állásfoglalás az ideális kombinációs terápiáról nem áll rendelkezésünkre.

A különböző, jelenleg is zajló tanulmányok alapján a következő ajánlások érhetők el:
Cisplatina tartalmú kombinációs kezelés javasolt. Az optimális terápiás séma jelenleg nem determinált (ajánlási szint: B)
Bleomycin terápia penis tumoros betegek kezelésében elfogadhatatlan szintű toxicitással társult, ezért mint elsővonalbeli kezelés nem javasolt (ajánlási szint: B)
Sebészi kezelés kemoterápiára reagáló betegek esetében javasolt csak (ajánlási szint: B).

Irodalom

1. Kattan J, Culine S, Droz JP, et al. Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave Roussy. Urology. 1993;42(5):559-62.
2. Corral DA, Sella A, Pettaway CA, et al. Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. J Urol. 1998;160(5):
3. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. J Urol. 2007;177(4):1335-8.
4. Sklaroff RB, Yagoda A. Penile cancer: natural history and therapy. In: Chemotherapy and Urological Malignancy. New York, Springer- Verlag 1982; pp 98-105.
5. Malakoff AF, Schmidt JD. Metastatic carcinoma of penis complicated by hypercalcemia. Urology.1975;5(4):510-3.
6. van der Merwe A, Zarrabi A, Basson J, et al. Distant cutaneous metastases secondary to squamous carcinoma of the penis. Can J Urol. 2009;16(1):4498-501.
7. Gagliano RG, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. cis-Diamminedichloroplatinum in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group Study. J Urol. 1989;141(1):66-7.
8. Ahmed T, Sklaroff R, Yagoda A. Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer. J Urol. 1984;132(3):465-8.
9. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. J Urol. 1999;161(6): 1823-5.
10. Shammas FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol. 1992;147(3):630-2.
11. Skeel RT, Huang J, Manola J, et al. A phase II study of 13-cis retinoic acid plus interferon alpha-2a in advanced stage penile carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E3893). Cancer Invest. 2003;21(1):41-6.
12. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel (P), ifosfamide (I), and cisplatin (C) chemotherapy prior to inguinal/ pelvic lymphadenectomy for stage Tany, N2-3, M0 squamous carcinoma (SCC) of the penis. J Urol 2006;175(4)(Suppl):195. Abstract 602.
13. Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Ann Oncol. 2008;19(7):1304-7.
14. Ravi R, Chaturvedi HK, Sastry DV. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. Br J Urol. 1994;74(5):646-51.
15. Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(1):154-8.
16. Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, et al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. Gynecol Oncol. 2006;103(3); 1095-9.
17. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(4):1007-13.
18. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluouracil, and mitomycin. Lancet. 1996;348(9034):1049-54.

19. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358(9284):781-86.
20. Leijte JA, Kerst JM, Bais E, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. Eur Urol. 2007;52(2):488-94.
21. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. Eur Urol. 2009; 55:(3)546-551.

IV. Rehabilitáció – V. Gondozás

Penis tumoros betegek gondozása nyomon követése

A következő két táblázat a penistumoros betegek nyomon követési sémáját mutatja:

Primér tumor

Nyomon követés intervalluma			Vizsgálatok	Nyomon követés ideje	Ajánlási szint
	1., 2. év	3., 4., 5. év			
Szervmegtartó kezelés	3 havonta	6 havonta	Fizikális vizsgálat	5 év	C
Amputáció	6 havonta	évente	Fizikális vizsgálat	5 év	C

Inguinalis régió

Nyomon követés intervalluma			Vizsgálatok	Nyomon követés ideje	Ajánlási szint
	1., 2. év	3., 4., 5. év			
Wait-and-see	3 havonta	6 havonta	Fizikális vizsgálat Ultrahang+FNAC	5 év	C
pN0	6 havonta	évente	Fizikális vizsgálat Ultrahang+FNAC	5 év	C
pN+	3 havonta	6 havonta	Fizikális vizsgálat Ultrahang+FNAC	5 év	C

Irodalom

1. Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol 2008;54(1):161-8.
2. Horenblas S, van Tinteren H, Delamarre JFM, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993;149(3):492-7.
3. Lont AP, Gallee MP, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S. Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. J Urol 2006;176(2):575-80;discussion 580.
4. Horenblas S, Newling DW. Local recurrence tumour after penis-conserving therapy. A plea for longterm follow-up. Br J Urol 1993;72(6):976-9.
5. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol 2005;173(3): 816-9.
6. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, Nieweg OE, Teertstra HJ. Ultrasonography-guided fineneedle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. BJU Int 2005;95(4):517-21.
7. Krishna RP, Sistla SC, Smile R, Krishnan R. Sonography: An underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. Clin Ultrasound 2008;36(4):212-7.

2. A szövegben előforduló rövidítése jegyzéke

5-FU	5-fluoro-uracil
BXO	balanitis xerotica obliterans
CO2	széndioxid
CT	computer tomographia
DNS	dezoxi-ribonukleinsav
DSLNB	dinamikus sentinel nyirokcsomó biopszia
EAU	Európai Urológiai Társaság
EBRT	külső besugárzás terápia
FNAC	finomtű aspirációs citológia
GR	ajánlási fok
HPV	humán papilloma vírus
LE	bizonyíték szint
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat
MRI-PIPE	gyógyszeresen indukált erekció során végzett MRI
NOS	máshová nem osztályozott
PDT	photodinamias terápia
PET	pozitron emissziós tomographia
PKMB	pseudoepitheliomatosus keratotikus micaceus balanitis
SCC	squamocellularis carcinoma
SIU	Nemzetközi Urológiai Társaság
TNM	tumor, nyirokcsomó, metasztázis
UH	ultrahang
UICC	Nemzetközi Rákellenes Társaság
UV-A	ultraibolya sugárzás A
YAG	yttrium-aluminium-gránát

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A heredaganatos betegek ellátásáról
Készült az „EAU Guideline 2009" alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Ez a dokumentum az Urológiai Szakmai Kollégium megbízásából a 23/2006 (V. 18.) EüM rendelet 3. sz. mellékletének útmutatásai alapján készült. Feladata, hogy referenciaként (irányelvként) szolgáljon a csírasejt eredetű heredaganatok ellátásában. A szöveg alapját az Európai Urológus Társaság (EAU) konszenzuson alapuló vonatkozó irányelvei képezik (EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2009. March Update) [255]. A szövettani feldolgozás követelményeit illetően utalunk a Patológiai, a kemoterápiás és a radioterápiás és kemoterápiás kezelés vonatkozásában a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium hasonló tárgyú irányelveire is.

1 Az irányelv alkalmazási/érvényességi területe
Az irányelv vonatkozó ajánlásait alkalmazni, érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamenynyi (kistérségi, megyei, regionális, országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait – ANTSZ engedélylyel – végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt betegség korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában – a betegség gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb ténykedés összessége tekintetében.

1.1 Az irányelv témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása
Az irányelv témája a címben foglalt betegség előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team — lld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.2 Célja
Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása és elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine, EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi ill. hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont talaján állnak.
Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamat-szabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. Az irányelvbe foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészségbiztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatásszerű gyakorlását korlátozza.
Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai betegellátás felzárkóztatása, harmonizációja az Európai Közösségben általánosan elfogadott normákhoz.

1.3 Célcsoportjai

Az ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében — különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társszakmák szakembereiből álló team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további betegutakat – alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

2 Definíciók, rövidítések

2.1 Definíciók

Ajánlásai elsősorban a felnőttkori, heréből kiinduló, csírasejtes eredetű tumorok ellátására vonatkoznak.

2.1.1 Heredaganat

A here szöveteiből kiinduló tumorok. Bár a heredaganatok döntő többsége (95%) csírasejtes eredetű, tágabb értelemben ide tartoznak a germinalis stroma, a hereburkok, funiculus jó és rosszindulatú tumorai sőt a hemopoetikus rendszer egyes daganatai is (pl. here lymphoma) [95, 41, 76].

2.1.2 Csírasejtes daganat (GCT)

A reproduktív szervrendszer csírasejtjeiből (férfiaknál: spermatocyták) kiinduló tumorok. Döntő többségüknek a forrása here tubulusaiban található.

2.1.3 Extragonadalis csírasejtes daganat

A csírasejtes daganatok 1-2%-a nem a heréből indul ki. Leggyakoribb lokalizációt a retroperitoneum jelenti, emellett előfordul mediastinalis és intracranialis eredet. Az extragonadalis daganatok kórjóslata általában rosszabb, mint a here kiindulásúaké (ld. IGCCCG prognosztikai osztályozás, 8. táblázat).

2.1.4 Seminoma típusú csírasejtes daganat (SGCT)

Szövettanilag kizárólag seminoma sejtekből („klasszikus", spermatocytás vagy anaplasticus variáns) felépülő daganat (ld. alább).

2.1.5 Nem seminoma típusú csírasejtes daganat (NSGCT)

Valamely seminomától eltérő szövettani típusból felépülő (ld. alább), vagy legalább egy ilyen összetevőt is tartalmazó vegyes szöveti szerkezetű tumor.

2.2 Szövettani kategóriák

A heredaganatok szövettani osztályozásának WHO klasszifikációját a 2. táblázat tartalmazza. A heretumorok kb. 95%-a csírasejtes eredetű [95, 41]. Ezen belül a tiszta seminomák (40-45%) és a több komponensből álló kevert tumorok (35-40%) dominálnak, míg az egy komponensű nem seminomák közül az embrionalis carcinoma a leggyakoribb. Klinikai szempontból a több komponensből álló tumorokat nem-seminomának (NSGCT) kell tekinteni.

A szövettani típusok előfordulása függ az életkortól is, miszerint gyermekekben a szikzacskó daganat, a második-harmadik dekádban a nem seminoma, míg ezt követően a seminoma a legvalószínűbb szövettani típus.

A primér daganat szövettani feldolgozásának minimum követelményeit az 1. táblázat tartalmazza. A patológus véleménye alapvetően meghatározza a beteg későbbi kezelését, ezért általános szabály, hogy a heredaganatos betegek kezelését (beleértve a primér sebészi ellátást is) csak olyan centrumban szabad végezni, ahol a biztosítottak a megfelelő patológiai feldolgozás személyi és tárgyi feltételei ("C" szintű ajánlás).

1. táblázat: A primér tumor patológiai feldolgozásának követelményei [255, 230]

- Makroszkópos jellemzők: here nagyság, a tumor maximális mérete és a mellékhere, ondózsinór és tunica vaginalis makroszkópos jellemzői.
- Mintavétel: 1 cm^2 kimetszés a maximális tumor átmérő minden centiméteréből belefoglalva a normális parenchymát (ha van ilyen), t. albuginea és mellékhere részletet. Legalább egy proximális és egy distalis kimetszés a funiculusból, továbbá valamennyi gyanús területből.

- Mikroszkópos jellemzők és diagnózis: hisztológiai típus a WHO 2004-nek (WHO-ICD-0) megfelelően (meghatározva az egyes komponenseket és megbecsülve azok hozzávetőleges százalékos arányát). Seminomák esetében a syntitiotrophoblastok, spermatocytás seminoma esetében az egyéb sarcomatoid komponens jelenlétét jelezni kell.
- A peritumoralis venosus és/vagy lymphaticus invázió megléte vagy hiánya.
- A tunica albuginea, tunica vaginalis, rete testis, mellékhere vagy ondózsinór invázió jelenléte vagy hiánya.
- A TIN jelenléte vagy hiánya a nem tumoros parenchymában. (HE festéses metszet PLAP immunhisztokémiával és/vagy semimicrotom metszet szükséges)
- pT kategória a UICC TNM 2002 szerint (ld.
- 6. táblázat).
- A következő immunhisztokémiai vizsgálatok szükségesek: cytokeratin – a nem-seminomás struktúrák felismerésére, PLAP (a TIN kimutatására), CD31/Faktor VIII (éredény endothel azonosítása), AFP, HCG.

2. táblázat: Heretumorok szövettani osztályozása

Az alábbi osztályozás alapját a heredaganatok WHO osztályozása (Mostofi, 1977) képezi.

I. Csírasejtes daganatok
- 1. Prekurzor léziók
- 2. Egyetlen szövettani típusból felépülő daganatok
  - Seminoma
  - Spermatocytás seminoma
  - Embryonalis carcinoma
  - Szikzacskó daganat
  - Polyembryoma
  - Throphoblastos tumorok
  - Teratoma
    - Érett teratoma
    - Dermoid cysta
    - Éretlen teratoma
    - Teratoma malignus területekkel
- 3. Több mint egy szöveti típusból felépülő daganatok (kevert formák)

II. Az ondózsinór és a gonadalis stroma daganatai
- 1. Tiszta formák
  - Leydig-sejtes tumor
  - Sertoli-sejtes tumor
- 2. Granulosa sejtes tumor
  - Felnőtt típus
  - Juvenilis típus
- 3. Thecoma/fibroma csoport tumorai
- 4. Tökéletlenül differenciált ondózsinór és a gonadalis stroma daganatok
- 5. Kevert formák

III. Nem osztályozott formák

IV. Mind csírasejteket, mind ondózsinór és a gonadalis stroma elemeket tartalmazó daganatok
- 1. Gonadoblastoma
- 2. Kevert csírasejt- ondózsinór és gonadalis stroma tumorok, nem osztályozott

V. Vegyes tumorok
- Carcinoid tumor
- Petefészek epithel típusú tumor

VI. Lymphoid és hemopoeticus tumorok
- Lymphoma

Plasmacytoma
Leukaemia
VII. Gyűjtőcsatorna és rete tumorok
Adenoma
Carcinoma
VIII. A tunica, mellékhere, ondózsinór, támasztó struktúrák és appendixek tumorai
Adenomatoid tumor
Mesothelioma
Adenoma
Carcinoma
Melanoticus neuroectodermalis
Desmoplasticus kis kereksejtes tumor
IX. Lágyszövet daganatok
X. Nem osztályozott daganatok
XI. Másodlagos daganatok
XII. Tumorszerű elváltozások
az éretlen tubulusok csomói
az adrenogenitalis syndroma testicularis léziói
az androgén-inszenzitív syndroma testicularis léziói
nodular precocious maturation
specifikus orchitis
nem specifikus orchitis
granulomatosus orchitis
malakoplakia
mellékvese kéreg maradék
fibroticus peritonitis
funiculitis
meconium peritonitis maradéka
sperma granuloma
vasitis nodosa
sclerotisaló lipogranuloma
gonadalis lép fúzió
mesonephricus maradék
endometriosis
epidermalis cysta
cysticus dysplasia
mesothelialis cysta
egyebek

2.1 Seminoma

Mindösszesen az összes here malignóma 40-50%-a seminoma, de az incidenciája magasabb here leszállási zavar esetén, ahol a maligitások több mint 60%-át teszi ki. Jelenleg a seminomát klasszikus és spermatocytás alcsoportra osztják. Korábban egy harmadik kategóriát az anaplasticus seminomát is elkülönítették szövettanilag a nagy nagyítás mellett észlelt nagyszámú mitosis és a trophoblastos elemek hiánya, valamint a kis nagyítás mellett a klasszikus párjához képest kevésbé jól organizáltsága alapján. Bár ezen anaplasticus variánsú betegek előrehaladottabb betegséggel jelentkezhetnek, ha a betegség stádiuma szerint nézzük, a túlélési adatok nem különböznek a klasszikus seminomás betegekétől és az ultrastrukturás jellemzők azonosak. Ezen eredményeken alapulva egy nemzetközi szakértői csoport 1980-ban javasolta ezen kifejezés törlését a patológiai osztályozásból.

Klinikailag a klasszikus seminoma a betegek negyedik vagy ötödik dekádjában jelentkezik, leggyakrabban megnagyobbodó, fájdalmatlan testicularis massa formájában. Egy több mint 2300 esetet felölelő összefoglaló tanulmány szerint csak a seminomák

egynegyede jelentkezik áttétes állapotban. SMITH leírása szerint a betegek 74,7 %-a I. stádiumú, 19.5 %-a II. stádiumú betegséggel jelentkezik és csak a betegek 5.8 %-a III. vagy IV. stádiumú [95]. A lymphaticus terjedés a paraaorticus nyirokcsomókba, azután a mediastinalis vagy a supraclavicularis nyirokcsomókba rendszerint csak jelentős infradiafragmaticus betegség kifejlődése után lép fel.

Ezen betegség természetes lefolyása során a hematogén disszemináció a tüdőbe, májba, csontokba, mellékvesébe késői jelenség. Alacsony szintű human chorion gonadotropin (hCG) emelkedés a tiszta seminomák 5-10%-ban észlelhető és valószínűleg a syntitiotrophoblastos elemek jelenlétére utal a tumorban. Ilyen HCG emelkedés jelenléte azonban úgy tűnik nem befolyásolja negatívan a kimenetelt. A seminoma nem választ ki alfa-fetoproteint (AFP) és ezen szérum marker emelkedése nem-seminomás elemek jelenlétére utal [55].

Spermatocytás seminoma

A spermatocytás seminoma az összes seminoma legfeljebb 7 %-át teszi ki. Makroszkóposan ez a változat szürkés megjelenésű és általában lágyabb, mint a klasszikus variáns, cysticus területeket tartalmaz necrosis és bevérzés nélkül. Mikroszkóposan ezek a tumorok tubulus csoportok képzésére hajlanak és jól differenciált sejtekből épülnek fel, melyek morfológiailag szorosan kötődnek a normális spermatocytás érés 3 sejttípusához. Ellentétben a többi csírasejtes heredaganattal, a TIN a spermatocytás seminomának nem prekurzora. Klinikailag ez a változat általában idősebb populációban jelentkezik mint a klasszikus seminoma, 65 éves átlagéletkorral. A kórjóslat jó, mivel ez a daganat extrémen lassan növekszik. Az áttétek megjelenése anekdotikus és a semicastratio önmagában elegendő kezelés lehet, ha ezt a diagnózist állítják fel [186].

2.2 Embryonalis carcinoma

Az embryonalis carcinoma (EC) az összes heretumor 20%-t teszi ki. Makroszkóposan a tiszta EC rendszerint kicsi (még kiterjedt áttétek esetében is), bár nagyobb tumorok infiltrálhatják a normális hereszövetet. Metszlapon kevésbé homogén mint a seminoma, gyakoriak a necroticus és bevérzett területek. A funiculus, mellékhere és tunica albuginea direkt beszűrése gyakori.

Klinikailag agresszív tumor, magas metasztatizáló potenciállal. Az EC tartalmazhat differenciált extraembryonalis komponenseket, úgymint trophoblastos és szikzacskó elemeket, a szérum HCG és AFP annak megfelelő emelkedésével [55].

2.3 Teratoma

A teratoma egynél több csírasejt lemezt tartalmaz az érés és differenciálódás különféle fázisaiban. Az érett elemek a normál ectodermából, endodermából és mesodermából származó benignus struktúrákra hasonlítanak. Az éretlen teratoma a három csíralemez differenciálatlan primitív szöveteiből áll. Makroszkóposan a daganatok általában nagy méretűek, lebenyezettek és konzisztenciájuk nem egynemű. A metszlap változó méretű cystákat fedhet fel, amik gélszerű, nyákos vagy hyalinizált anyagot tartalmaznak a lágy szövet szigeteivel összevegyítve, ami gyakran porcot vagy csontot tartalmaz. Szövettanilag a cystákat lapos, négyszögletes, henger vagy átmeneti hám bélelheti a solid rész pedig porc, csont, bél, hasnyálmirigy vagy májszövet, sima vagy harántcsíkolt izom, ideg- vagy kötőszövet tetszőleges kombinációját tartalmazhatja [55]. Ritka esetekben ezen differenciált szövetekben malignus elváltozások ismerhetők fel ami igazolja a malignus teratoma elnevezést [95].

A teratoma klinikai jelentőségét az adja, hogy kevésbé reagál a kemoterápiára [122]. Emellett a hisztológiailag jól differenciáltnak, kiérettnek véleményezett szövetelemek évekkel később malignus transzformáció melegágyai lehetnek, gyakran inkurábilis daganatokhoz vezetve (sarcoma, neurogen tumorok).

2.4 Szikzacskó tumor

A szikzacskó elemek gyakran megtalálhatók az embryonalis carcinomában, de tiszta formában is jelentkezhet. Korábban endodermalis sinus tumornak, infantilis EC-nak vagy orchidoblastomának nevezték, ez a leggyakoribb here malignóma gyermekkorban és pubertas előtt a prognózisa jó.

Felnőttekben a tiszta szikzacskó tumor egy agresszív neoplazma korai hematogén disszeminációval és különös affinitással a májáttét képzésére. A primér mediastinalis csírasejtes tumorok esetében különösen gyakori az extraembryonalis differenciálódás ezen típusa: egy anyagban az incidencia elérte az 50 %-ot. A tiszta szikzacskó tumoros betegek szerológiailag emelkedett szintű AFP-t mutatnak rendszerint normális HCG szint mellett [15].

2.5 Choriocarcinoma

Bár a trophoblastos komponensek gyakori összetevői a kevert csírasejtes daganatoknak a felnőtt here tiszta choriocarcinomája ritka. A szövettani diagnózis feltétele a syntitio- és cytotrophoblastok jelenléte. Makroszkópos megjelenésére a sok helyi bevérzés jellemző a metszlapon. Mikroszkóposan a hisztológiai diagnózis kielégítéséhez két elkülönülő és megfelelően orientált sejttípust kell demonstrálni – syncytiotrophoblastokat és a cytotrophoblastokat. A syncytiotrophoblastok nagy, több magvú sejtek lehetnek, amik nagy mennyiségű, gyakran vacuolizált eozinofil citoplazmát és nagy, hyperchrom, szabálytalan nucleusokat tar-

talmaznak. Ritkábban a syncytialis elemek orsó alakúak lehetnek és egy nagy, sötéten festődő nucleust tartalmaznak. A cytotrophoblastok szorosan összezsúfoltak, közepes méretűek, egyforma sejtek egyértelmű sejthatárral, világos citoplazmával és egyedülálló hólyagszerű sejtmaggal [95].

A here choriocarcinomája a csírasejtes daganatok legagresszívebb variánsát jelenti felnőttekben, amit korai hematogén és lymphogén terjedés jellemez. Előfordul, hogy nagy tömegű visceralis áttétek figyelhetők meg a jelentkezéskor, míg az elsődleges lézió rejtve marad. Ezen betegek rosszabb prognózisa inkább a betegség jelentkezéskori nagy átlagos tömegének a következménye, semmint ezen szövettani típus eredendő terápia rezisztenciájának. Szerológiailag ezen betegeknél jellemzően extrémen emelkedett szérum HCG van jelen normális AFP szérum szint mellett [15].

2.6 Kevert tumorok

A nem-seminoma típusú heredaganatok többsége nem egyetlen szöveti típusból áll, hanem több elemi komponensből épül fel. A kórjóslat és a kezelés szempontjából lényeges, hogy a patológus az összes komponenst azonosítsa és a leletben feltüntesse az egyes komponensek hozzávetőleges százalékos arányát. Viszonylag gyakori kombináció az embrionalis carcinoma együttes előfordulása teratomával (teratocarcinoma), seminomával és/vagy szikzacskó daganattal. A vegyes daganatok gyakran tartalmaznak trophoblastos elemeket, de ezek általában nem mutatják a choriocarcinoma agresszív hematogen terjedését.

2.7 Testicularis Intratubularis Neoplasia (TIN)

A TIN-t (a here in situ carcinomáját) SKAKEBAEK írta le először és később bebizonyosodott, hogy ez az elváltozás a legtöbb felnőttkori invazív csírasejtes heredaganatnak a prekurzor léziója [3, 207]. Több tanulmány igazolta, hogy a TIN prevalenciája megegyezik a heredaganat kialakulásának a hosszútávú kockázatával. Az invazív tumorok körüli hereparenchymában csaknem mindig kimutatható a TIN és megtalálható benne a csírasejtes daganatokra jellegzetes i(12p) genetikai eltérés is.

Mikroszkóposan a TIN sejtek a here tubulusaiban helyezkednek el, nagyobbak a normál spermatogoniumoknál, több elkülönülő nucleolust tartalmaznak, durva kromatin szerkezettel és nagy mennyiségű citoplazmával. A diagnózishoz random herebiopszia, legalább 3×3 mm-es szövet feldolgozása szükséges. Az azonosítást elősegíti a speciális fixálás (STIEVE-, vagy BOUIN-oldat), a szemimikrotóm alkalmazása és a PLAP immunhisztokémiai reakció [3, 239].

2.8 A szövegben előforduló rövidítések jegyzéke

ADH – antidiureticus hormon
AFP – alfa-fetoprotein
AMI – arteria mesenterica inferior
ANN – mesterséges neuronhálózat (Artifitial Neuronal Network)
AUC – görbe alatti terület (area under curve)
BEP – bleomycin, etoposide, cisplatin
BOP – bleomycin, vincristine (oncovin), cisplatin;
BPH – Benign Prostatic Hyperplasia
CS – clinical stage (e.g. CS1 – clinical stage 1)
CR – complete response (a daganat teljes visszahúzódása)
CT – computer tomographia
CTx – chemotherapia
DNS – dezoxiribonukleinsav
DTPA – diethylene-triamine-penta-acetic acid
DMSO – dimetil-szulfoxid
EBM – bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine)
EC – embryonalis carcinoma
EDS – endodermal sinus tumor, szikzacskó daganat, (l.d. YST)
EGCCCG – European Germ Cell Cancer Collaborative Group
EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EP – etoposide, cisplatina
FDG (-PET) – fluoro-dezoxi-glükóz (ld. PET)
FSH – follikulus stimuláló hormon
GCT – germ cell tumour

HCG – human chorionic gonadotropin
HR – magas kockázat (high risk); másutt: kockázati arány (hazard ratio)
IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group
ITGCN – intratubular germ cell neoplasia (ld. TIN)
JEB – carboplatin, etoposid, bleomycin
LDH – laktát-dehidrogenáz
LH – luteinizáló hormon
LR – alacsony kockázat (low risk)
MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York
MRC – Medical Research Council
NCI – az Egyesült Államok Nemzeti Rákkutató Intézete (National Cancer Institute)
NED – No evidence of disease (nincs daganat kiújulásra utaló jel)
NSE – neuronsepcifikus enolase (tumor marker)
NSGCT – nonseminomatous germ cell tumour
OOI – Országos Onkológiai Intézet
PEB – ld. BEP
PEI – ciszplatin, etopozid, ifoszfamid
PET – pozitron emissziós tomográfia
PLAP – placentáris alkalikus foszfatáz
PS – pathological stage (e.g. PS2A – pathological stage 2)
RPLND – Retroperitoneal Lymph Node Dissection, ld. RLA
RLA – retroperitonealis lymphadenectomia, ld. RPLND
RNS – ribonukleinsav
RR – relatív kockázat (relative risk)
SGCT – seminomatous germ cell tumour
TIN – testicularis intratubularis neoplasia
TNM – dagatok stádium besorolási rendszere: Tumor, Node, Metastasis
TSH – thyreoidea serkentő hormon
UH – ultrahang vizsgálat
UICC – Nemzetközi Rákkutató Társaság
UTI – urinary tract infection
VAB-6 – vinblastine, bleomycin, cisplatin, cyclophosphamide, dactinomycin
VCI – vena cava inferior
VI – vascularis invasio
YST – yolk sac tumor, szikzacskó-daganat, (ld. EDS)
WHO – World Health Organisation

3 A betegség/állapot leírása

A heredaganatok a férfiak daganatos betegségeinek 1-1.5%-át, az összes urológiai daganatos betegség 5%-át képezik [95, 76]. Incidenciája 3-6 százezrelék/év a férfiakra vonatkoztatva a világ fejlett államaiban. A legtöbb országban az incidencia növekedését mutatták ki [116, 126, 212]. Az incidencia/mortalitás arány kedvező, az összes stádiumra vonatkoztatott 5 éves túlélés 90% feletti [41].

3.1 Kockázati és kiváltó tényezők

Bár a klinikai heredaganat kialakulásához vezető több lépcsős patológiai folyamat számos részletére fény derült, a betegség pontos oka és kiváltó tényezője jelenleg nem tisztázott.

A heredaganatok rizikó faktorának tekinthető a le nem szállt here, vagy rejtettheréjűség az anamnesisben (RR 4-8), a hypotrophiás (<12 ml) vagy atrophiás here, Klinefelter-syndroma (47XXY) vagy az abban szenvedő rokona (RR 10), első fokú rokon heredaganata (RR 6-10), infertilitás (RR 3), TIN [95, 3]. A legmagasabb kockázatot a korábbi másik oldali heredaganat jelenti (RR 500).

3.2 Genetikai háttér

A heredaganat nem tekinthető öröklődő betegségnek, de családi halmozódást megfigyeltek, különösen ikrek esetében (RR 8-10) [41, 44]. Heretumoros beteg fiúgyermekénél a relatív kockázat (RR) 4-6-szoros. Jellemző genetikai eltérés a 12. kromoszóma rövid karjának megkettőződése (izokromoszómája, jelölve: i(12p)) [41]. Kimutatták, hogy a testicularis intraepithelialis neoplasia (TIN) a csírasejtes daganatok többségének prekurzora [3, 207].

3.3 Incidencia, prevalencia, morbiditás, mortalitás Magyarországon

A heredaganatok a férfiak daganatos betegségeinek 1-1.5%-át, az összes urológiai daganatos betegség 5%-át képezik [95, 76]. A világ fejlett államaiban a betegség incidenciája 3-6 százezrelék/év. A legtöbb országban az incidencia növekedését mutatták ki [116, 126, 212]. Az incidencia/mortalitás arány kedvező, az összes stádiumra vonatkoztatott 5 éves túlélés 90% feletti [41].

3. táblázat: A heredaganatok incidencia és halálozási adatai a Magyar Rákregiszter szerint

	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.
Új betegek száma	579	618	617	594	642
Incidencia (100.000 férfira vonatkoztatva)	10,8	11,6	11,6	11,2	12,1
Halálozás (eset / év)	47	42	56	64	42

3.4 Jellemző életkor és nem

A heredaganat a 20-35 éves férfiak leggyakoribb szolid tumora [199, 207]. Pubertás előtt a leggyakrabban előforduló szövettani típus a szikzacskó daganat és ez a juvenilis variáns kedvezőbb kórjóslatú, mint a felnőttkorban jelentkező. A legmagasabb az incidencia a huszonévesek között a nem-seminoma és a harmincasok közt a seminoma esetében [41, 44].

3.5 Panaszok, tünetek, általános jellemzők

A heredaganatok jellemző tüneteit a 4. táblázat tartalmazza. Az első tünet jelentkezésétől átlagosan 26 hét telik el, míg a beteg orvoshoz fordul [199].

4. táblázat: A leggyakoribb tünetek heredaganat esetén [199].

Fájdalmatlan csomó, vagy hereduzzanat	32–57%
Herezacskó-táji fájdalom duzzanattal vagy anélkül	26–50%
Incidentális lelet	4–23%
Traumához kapcsolódó elváltozás	3–13%
Áttétek okozta tüntek	5–19%
Gynecomastia, vagy mellfeszülés	1–5%

3.6 Érintett szervrendszer(ek)

3.7 Gyakori társbetegségek

4 Az ellátási folyamat leírása, ellátási algoritmusa

II. Diagnosztikai eljárások

1 Anamnézis

A típusos prezentációt a fájdalmatlan heremegnagyobbodással, vagy az egyik here konzisztenciájának megváltozása miatt jelentkező 20-40 éves férfi jelenti (4. táblázat). Megtévesztő lehet, hogy sok beteg az észlelt elváltozást valamiféle traumához köti és ez az orvoshoz fordulás közvetlen oka. Az esetek kb. egyharmadában herefájdalom a vezető tünet, ami gyakoribb gyorsan növekvő daganat (pl. embryonalis cc.) esetén [199]. Esetenként az áttétek okozta tünetek miatt jelentkezik a páciens (légszomj, hemoptoe, makacs hátfájás, VIRCHOW-mirigy duzzanat). Az áttétes betegséghez hasonló tüneteket mutathat a néhány százalékban előforduló extratesticularis eredetű (retroperitoneum, mediastinum) daganat [41].

Az anamnesis felvételekor ki kell térni az esetleges fejlődési rendellenességekre, here leszállási zavarra, dokumentálni kell a családi állapotot és a gyermeknemzési terveket.

2 Fizikális vizsgálatok

Gyakorlott urológus által végzett here tapintás rendszerint megalapozottá teszi a heredaganat gyanúját és elegendő lehet a műtéti feltárás indikációjához. A fizikális vizsgálatnak ki kell terjednie az ingiunalis régió, a has és a supraclavicularis régió (VIRCHOW-csomó) megtapintására, a gynecomastia észlelésére [255].

3 Kötelezően elvégezendő diagnosztikai vizsgálatok

A jelenleg elérhető vizsgáló eljárások a következők:

- sorozatos vérminták
- mellkas röntgen
- abdomino-pelvicus és thoracalis computer tomographia (CT)
- abdominalis és retroperitonealis ultrahang (UH)
- mágneses rezonancia vizsgálat (MRI)
- pozitron emisszios tomográfia (PET)
- egyéb specifikus vizsgálatok, a klinikai gyanútól függően

3.1 Laboratóriumi vizsgálatok

3.1.1 Tumor markerek

A tumor markerek hasznosak a heretumor diagnózisának megerősítésében is, de a korrekt stádium megállapításában, a prognózis jóslásában, a terápiás terv felállításában, továbbá a betegek követésében a megfelelően időzített és értékelt vizsgálatuk elengedhetetlen. Csírasejtes heretumor esetén a „marker" vizsgálat elsősorban a szérum AFP és hCG szint meghatározását jelenti. Sajnos egyik sem tökéletes tumor marker, mivel (1) nem minden tumor termeli, (2) nem csak a daganatos szövet termeli. Mindazonáltal a daganatos here eltávolítása előtt emelkedett markernek a semicastratiot követően normalizálódnia kell a biológiai felezési időnek megfelelő ütemben.

Különösen gyorsan növekvő, magas marker szintet okozó daganatok (pl. szikzacskó tumor, choriocarcinoma) esetén nagyon fontos, hogy a tumor eltávolításához minél közelebbi időpontban – optimális esetben a műtét napján – történjen a markerek bázis értékének meghatározása. A tumor markereket a semicastratio után újra meg kell határozni a fél-életidő meghatározása érdekében (ld. 5. táblázat). A marker csökkenést a klinikai I stádiumú betegek esetében egészen a normalizálódásig követni kell. A primér tumor eltávolítása után perzisztáló (vagy növekvő) marker érzékenyebb jelzője lehet az áttétnek, mint a képalkotó vizsgálatok. A semicastratio utáni markerek fontosak a beteg besorolására az International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) rizikóosztályozás szerint. Az emelkedett szérum tumor markerek perzisztálása a semicastratio után az áttétes betegséget jelezhetik (makro- vagy mikroszkópos), míg a tumor markerek normalizálódása a semicastratio után nem zárja ki az áttétet. A kemoterápia alatt a markereknek csökkenni kell, a perzisztáció kedvezőtlen prognosztikus értékű.

Az AFP vagy HCG (human chorion gonadotropin) emelkedése a klinikai I. stádiumú nem-seminomák kétharmadában, a metastaticus daganatok 80 %-ában fordul elő. Emelkedett LDH (laktát dehidrogenáz) elsősorban az előrehaladott daganatokra jellemző, de klinikai I. stádiumú esetek egynegyedében is kóros lehet.

5. táblázat: Heretumor markerek fontosabb jellemzői

Marker	AFP	hCG	LDH
biokémiai tulajdonság	glicoprotein	glikoprotein	
molekulasúly	70 kD	38 kD	134 kD
Fél életidő	5-7 nap	24-36 óra	
Termeli	YST Teratoma Embryonalis cc.	choricarcinoma Embryonalis cc. Seminoma	

Az alábbi képlettel kiszámítható egy konkrét esetben a tumor marker anyag kiürülését jellemző fél-életidő.

$$T = 0{,}693 \times \Delta t / \ln(c0/c)$$

ahol:

Δt	a két mérés közt eltelt napok (órák) száma
ln	a természetes (e) alapú logaritmus (e = 2,718…)
c0	a kezdeti (semicastratiókor mért) marker koncentráció
c	a tumor marker semicastratio után mért koncentrációja

Amennyiben a számított fél-életidő hosszabb mint a táblázatban lévő normál érték, úgy fennáll a gyanúja annak, hogy a semicastratio után még maradtak marker termelő (daganatos) sejtek a szervezetben, azaz áttét van jelen.

3.1.1.1 Alfa-fetoprotein (AFP)

Az AFP egy 70 kD molekulasúlyú, egy láncú glikoprotein, mely az albumin és a D-vitamin kötő fehérje rokona. A fetalis szikzacskó, máj és bél termeli és az embrióban egy albumin-szerű hordozó fehérjeként működik. A csúcs-koncentrációt a 12-14. gesztációs héten éri el, a 16. hét után csökken és az első életév után mérhetetlenül alacsony. Szérum fél-életideje 4.5 nap (más források szerint 5-7) nap [95, 15, 41].

Csírasejtes daganat esetén elsősorban a szikzacskó tumor komponens termeli, de emelkedett lehet embryonalis carcinoma és teratoma mellett is. Emelkedett AFP érték kizárja a tiszta seminoma és choriocarcinoma diagnózisát (kivéve azt az esetet, ha májáttét van jelen) [95]. Emelkedett lehet: máj-, pancreas-, gyomor-, tüdőtumor, ataxia teleangiectasia, tyrosinaemia [95]. A májban termelődött AFP struktúrája kissé különbözik a szikzacskó által termeltétől, ami elvi lehetőséget ad az elkülönítésre.

3.1.1.2 Humán chorion gonadotropin (HCG)

A HCG egy 45 kD (38 kD [95]) molekulasúlyú, két láncból (alfa, béta) álló glikoprotein, amit a placenta trophoblastja termel és két alegységből (alfa, béta) áll. Az alfa-alegység homológ az agyalapi mirigy glycoprotein hormonjaival (LH, FSH, TSH). A béta alegység 70%-ban homológ az LH-éval. A szérum féléletidő 16-24 óra (más források szerint 24-36) óra [95]), de a különálló alegységek eliminációja gyorsabb (20 perc az alfa, 45 perc a béta subunité [95]). Magas HCG esetén hyperthyreoidizmusos tünetek jelentkezhetnek, a heretumoros betegek 5 %-nál gynecomastia figyelhető meg, mely a magas HCG Leydig-sejtekre gyakorolt hatása következtében létrejövő androgen/ösztrogén egyensúly zavar következménye [41].

A heretumorok közül mindig HCG-t termel a choricarcinoma, 10 %-ban a seminoma (500 U/L alatt) és 40-60 %-ban az embryonalis carcinoma [95]. Emelkedett lehet: mola hydatinosa, choriocarcinoma, marihuána abúzus, máj-, pancreas-, gyomor-, emlő-, vese-, hólyagtumor esetén.

3.1.1.3 Laktát dehidrogenáz (LDH)

Az LDH egy 134 kD molekulasúlyú enzim, amit a szívizom, a vázizom és sok más szerv termel. Az emberben megtalálható négy (öt) LDH izoenzim közül a heretumorok esetében elsősorban a négy H alegységből álló 1-es izoenzim emelkedett szintje a jellemző. Ez összhangban van a csírasejtes daganat legjellegzetesebb genetikai elváltozásával, a 12. kromoszóma rövid karjának duplikációjával (i12p), ami az itt kódolt LDH megnövekvő termelődését eredményezi [95]. Általban nem tartják szükségesnek az izoenzim szeparált meghatározását.

Az LDH-1 emelkedett lehet még ovárium cc.-ban, szívinfarktusban, hemolytikus anaemia esetén. Az LDH meghatározása is feltétlenül szükséges a korrekt IGCCCG prognosztikai besoroláshoz (ld. 8. táblázat).

3.1.1.4 Egyéb markerek

A neuron specifikus enoláz (NSE) és a placentaris alkalikus foszfatáz (PLAP) korlátozott értékkel használható a tiszta seminomás betegek utánkövetésében [255].

Hormonális státusz

Bár a maradék here az esetek többségében elegendő tesztoszteront termel, a hypogonadizmus előfordulása gyakoribb a heredaganatos populációban. Feltétlenül szükséges a szérum tesztoszteron és luteinizáló hormon (LH) meghatározása, ha szervmegtartó műtétet terveznek [42].

Laboratóriumi vizsgálatok a gondozás során

A heredaganatos betegek, különösen a kemoterápián és radioterápián átesettek rizikója fokozott a zsíranyagcsere és a szívérrendszeri betegségek vonatkozásában [110, 117]. Ezért ajánlott a szérum koleszterin (LDL és HDL frakció), triglicerid szint rendszeres ellenőrzése.

3.2 Képalkotó vizsgálatok

Here UH

A tapasztalt szakember által, legalább 7.5 MHz-s transducerrel végzett here ultrahang vizsgálat közel 100%-os szenzitivitású és magas specificitású az intratesticularis térfoglaló folyamatok vonatkozásában [70]. Típusos esetben a heredaganat egy vagy több jól körülhatárolt, kerekded, hypechogen, vagy vegyes echoszerkeztű góc formájában jelenik meg. Az ultrahang nem képes a TIN (testicularis intraepithelialis neoplasia) kimutatására. A „testicularis microlithiasis" és a TIN összefüggése még nem nyert egyértelmű bizonyítást, bár adatok vannak arra vonatkozóan, hogy egyik oldali tumoros here esetén nagyobb az esély a TIN-re a másik herében, ha a microlithiasis kimutatható [125, 176, 218].

Mellkas rtg.

A kétirányú mellkas felvétel valójában a stádium megállapító vizsgálatok közé tartozik, célszerű azonban elvégezni, ha heretumor gyanú miatt műtétet tervezünk. Mivel a vizsgálat gyorsan kivitelezhető, az anesztézia megválasztásában is segíthet és az előrehaladott betegség korai felismerése esetleg a terápiás terv módosítását eredményezheti (primér kemoterápia).

Az antero-poszterior és lateralis mellkas röntgen elegendő a thorax vizsgálatára seminoma esetében, ha a retroperitonealis és medencei CT vizsgálatok negatívak [255].

CT vizsgálat

A retroperitonealis és mediastinalis nyirokcsomók legjobban komputer tomográfiával (CT) értékelhetők. A supraclavicularis nyirokcsomók állapotának megítélésére azonban jobb a fizikális vizsgálat.

Az abdominopelvicus CT 70-80%-os szenzitivitást nyújt a retroperitonealis nyirokcsomók állapotának megítélésében. Pontossága a nyirokcsomók nagyságától függ; a szenzitivitás és a negatív prediktív érték megnövelhető 3 mm-es határértéket használva az áttétes nyirokcsomók definiálásához [27]. Ezek az értékek valamivel kisebbek az I. és II. stádiumban, mintegy 25-30%-os téves alábecsülési (understaging) aránnyal. Úgy tűnik, hogy az új generációs CT-k sem javítják a szenzitivitást.

A mellkas CT a legérzékenyebb módszer a thorax és a mediastinalis nyirokcsomók vizsgálatára, ugyanakkor alacsony a specificitása a kis méretű gócok esetében. Ez a vizsgálat ajánlott a nem-seminomások esetében és azon seminomások esetében akiknél az abdominopelvicus CT pozitív volt.

Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI)

A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) a CT-hez hasonló eredményeket mutat a retroperitonealis nyirokcsomó megnagyobbodás észlelésében. Rutinszerű használatának a fő gátja a magas költség és a korlátozott hozzáférés. Mindazonáltal az MRI segíthet, ha az abdominopelvicus CT vagy ultrahang nem egyértelmű, vagy a CT ellenjavallt kontrasztanyag érzékenység miatt, vagy az orvos vagy beteg aggódik a sugárdózis miatt.

Pozitron emissziós tomográfia (PET)

Nincs elég bizonyíték a fluorodezoxiglükóz-PET (FDG-PET) használatára vonatkozóan a heredaganat stádium megállapításában. Ez a vizsgálat ajánlott a seminomák utánkövetésére bármilyen reziduális massza esetében, legalább 4 héttel a kemoterápia után annak eldöntésére, hogy további követés vagy aktív kezelés kell [255].

Egyéb képalkotó vizsgálatok

Egyéb vizsgálatokat, úgymint koponya vagy gerinc CT-t, csontszcintigraphiát vagy máj ultrahang vizsgálatot akkor kel végezni, ha áttétre van gyanú a megfelelő szervekben.

3.3 Egyéb vizsgálatok

4 Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, differenciál diagnosztika (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

5 Diagnosztikai algoritmusok

Stádium besorolás és prognosztikai osztályozás

A betegség kiterjedésének meghatározásához meg kell állapítani a tumor markerek fél-életidejét és vizsgálni kell a retroperitonealis nyirokcsomókat, valamint az áttétképződés jellemző visceralis szerveit, ami heredaganatok esetében elsősorban a tüdő, a mediastinum és a máj vizsgálatát jelenti. Egyéb szervek (csont, agy) vizsgálata előrehaladott betegségben, az arra utaló tünet esetén szükséges.

Az ajánlott stádium besorolási rendszer a Nemzetközi Rákellenes Szövetség (UICC) 2002-es TNM besorolása (
6. táblázat). Ez magában foglalja:

- a betegség anatómiai kiterjedésének meghatározását
- a tumor markerek értékelését, beleértve a hCG, AFP és LDH nadír értékeit a semicastratiót követően (S kategória)

– a regionalis nyirokcsomók világos meghatározását
– néhány N-kategória módosítást a nyirokcsomó méret szerint

A 2002-es TNM osztályozásnak megfelelően az I. stádiumú heredaganat az alábbi alcsoportokat tartalmazza:

Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2, pT3 vagy pT4	N0	M0	S0
Stage IS	Bármely T	N0	M0	S1-3

Az IA stádiumú betegek primér daganata a herére és a mellékherére lokalizálódik, a tumorsejtek mikroszkópos vérér- vagy nyirokér-inváziója nélkül, nincsenek áttétre utaló jelek a klinikai vizsgálat és a képalkotó vizsgálatok során, és a semicastratio utáni tumor marker szintek a normális határon belüliek. A marker szint csökkenést a klinikai I. stádiumú betegek esetében a normalizációig mérni kell. Az IB stádiumú betegek esetében egy lokálisan előrehaladottabb daganat van, de nincsenek áttétre utaló jelek. Az IS stádiumú betegek esetében perzisztáló (és rendszerint emelkedő) szérum tumor marker szintek vannak a semicastratiót követően, ami a szubklinikai áttétes betegség (esetleg a maradék here egy másik csírasejtes daganatának) a bizonyítéka. Ha a szérum tumor markerek a várt fél-életidőnek megfelelően csökkennek a semicastratiót követően, akkor a beteget rendszerint a normalizálódásig követni kell.
Nagy populáció-alapú beteganyagok szerint a seminomás páciensek 75-80%-a és a nem-seminomások kb. 55%-a klinikai I. stádiumú a diagnóziskor. Valódi IS stádium (perzisztálóan emelkedett, vagy növekvő markerek a semicastratiót követően) a nem-seminomások kb. 5%-ában található. Ha stádium megállapító retroperitonealis nyirokcsomó dissectiót (RPLND) végeznek az IS stádiumú betegeknél, csaknem minden esetben patológiai II. stádiumú betegséget (pN+) találnak.
1997-ben az IGCCCG prognosztikai faktor alapú osztályozási rendszert vezetett be a metasztatikus heredaganatok esetében, mely néhány független rizikó faktoron alapult. Ezt az osztályozási rendszert belefoglalták a TNM osztályozási rendszerbe és a szövettanon, a primér tumor lokalizációján, az áttétek elhelyezkedésén és a kemoterápia előtti szérum tumor markeren mint prognosztikai faktorokon alapul és a betegeket „jó", „köztes" és „rossz" kórjóslatú csoportba sorolja (8. táblázat).

A 6. táblázat az UICC heredaganatokra vonatkozó aktuális TNM besorolását tartalmazza (6. kiadás, 2002). Néhány kivételes esettől eltekintve a kezelési folyamat elején megtörténik a semicastratio, a szövettani vizsgálat, ezért a primér tumor besorolására a pT jelzést kell alkalmazni. Fontos, hogy a szérum tumor markerek szerinti besorolást a semicastratio utáni nadír érték szerint kell elvégezni. A pN stádium, mely különösen a pN2 meghatározásában jelentősen különbözik a képalkotókkal felállítható N stádiumtól (érintett nyirokcsomók száma, extranodalis terjedés), csak a primér RPLND-n átesett betegek esetében, a nyirokcsomók szövettani feldolgozása alapján adható meg.

6. táblázat: Heretumorok TNM osztályozása

	pT – primer tumor
pTx	A primér tumor nem értékelhető (ha semicastratio nem történt, akkor Tx-t kell használni)
pT0	Nincs kimutatható primér tumor (pl. hegesedés, „burned-out" tumor leírása a hisztológiai leletben)
pTis	TIN – Testicularis Intraepithelialis Neoplasia (intratubularis germ cell neoplasia – ITGCN, cc. in situ – CIS)
pT1	A tumor a herére és a mellékherére korlátozódik, a t. vaginalist nem infiltrálja (a t. albugineat érintheti) és nincs jelen vascularis invasio
pT2	A tumor a herére és a mellékherére korlátozódik, vascularis invasio van jelen és/vagy a tumor túlterjed a t. albugineán és beszűri a t. vaginalist
pT3	A tumor beszűri a funiculust
pT4	A daganat beszűri a herezacskót

	N – regionális nyirokcsomók értékelése klinikai vizsgálatok alapján
Nx	A regionális nyirokcsomók nem értékelhetők
N0	Nincs kimutatott regionális nyirokcsomó metastasis

N1	Nyirokcsomó áttét, melynek legnagyobb átmérője legfeljebb 2 cm, vagy több kóros méretű nyirokcsomó, melyek egyike sem nagyobb 2 cm-nél
N2	Nyirokcsomó áttét, melynek legnagyobb átmérője nagyobb mint 2 cm de legfeljebb 5 cm, vagy több kóros méretű nyirokcsomó, melyek legalább egyike meghaladja a 2 cm-t de legfeljebb 5 cm
N3	5 cm-t meghaladó legnagyobb átmérőjű nyirokcsomó áttét

	pN – regionális nyirokcsomók értékelése pathologiai vizsgálat alapján
pNx	A regionális nyirokcsomók nem értékelhetők
pN0	Nincs regionális nyirokcsomó metastasis
pN1	Nyirokcsomó áttét, melynek legnagyobb átmérője legfeljebb 2 cm, illetve 5, vagy kevesebb pozitív nyirokcsomó, melyek egyike sem nagyobb 2 cm-nél
pN2	Nyirokcsomó áttét, melynek legnagyobb átmérője nagyobb mint 2 cm de legfeljebb 5 cm, illetve 5-nél több pozitív nyirokcsomó, melyek egyike sem haladja meg az 5 cm-t, vagy a tumor egyértelmű extranodalis extensiója (tok áttörés)
pN3	5 cm-t meghaladó legnagyobb átmérőjű nyirokcsomó áttét

	M – távoli áttét
Mx	A távoli áttét nem értékelhető
M0	Nincs távoli áttét
M1	Van távoli áttét
M1a	Nem regionális nyirokcsomó, vagy tüdő áttét
M1b	Egyéb áttét

	S – serum tumor markerek (primér tumor eltávolítása után)
Sx	Serum tumor marker meghatározás nem történt, vagy nem értékelhető
S0	Serum tumor markerek normális határértéken belül
S1	LDH <1,5 N és HCG <5000 U/L és AFP < 1000 ng/ml
S2	1,5 N < LDH < 10 N vagy 5000<HCG<50000 vagy 1000< AFP <10000
S3	10 N < LDH vagy 50000< HCG vagy 10000 < AFP

7. táblázat: Stádium besorolás a TNM(S) állapot alapján

Stádium	Meghatározás
0	pTis, N0, M0, S0
I	T1-4, N0, M0, Sx
Ia	T1, N0, M0, S0
Ib	T2-4, N0, M0, S0
Is	T1-4, N0, M0, S1-3
II	bármely T, N1-3, M0, Sx
IIa	bármely T, N1, M0, S0-1
IIb	bármely T, N2, M0, S0-1
IIc	bármely T, N3, M0, S0-1
III	bármely T, bármely N, M1, Sx
IIIa	bármely T, bármely N, M1, S0-1
IIIb	bármely T, bármely N, M0-1, S2
IIIc	bármely T, bármely N, M0-1, S3

Prognosztikai rizikó faktorok

Az I. stádiumú seminoma esetében a tumor méret (>4 cm) valamint a rete testis invasio bizonyult a relapsus legfontosabb előrejelzőjének sokváltozós analízis során. Első stádiumú nem-seminoma esetében a primér daganatban jelenlévő vérér- vagy nyirokér-invázió a rejtett áttétes betegség legfontosabb prediktora. A proliferációs ráta valamint az embrionális carcinoma százalékos aránya kiegészítő előrejelzők, melyek javítják az érbetörés pozitív vagy negatív prediktív értékét. A metasztatikus betegség valószínűségét növelő patológiai és klinikai prognosztikai faktorok listája az alábbi táblázatban található.

Patológiai rizikó faktorok

Seminoma

- tumor méret (>4 cm)
- rete testis beszűrése

Nem seminoma (NSGCT)

- peritumoralis vérér vagy nyirokér invázió
- proliferációs ráta >70%
- embrionális carcinoma aránya >50%

Klinikai rizikó faktorok

- extratesticularis primér tumor lokalizáció
- perzisztáló vagy progrediáló tumor markerek

8.táblázat:

Előrehaladott (metasztatikus) csírasejtes daganatok prognosztikai besorolása (IGCCCG)

Prognózis csoport	Szövettan	Kiindulási hely	Marker szint	Áttét helye
jó	Seminoma	bármely	AFP normális bármely HCG bármely LDH	nyirokcsomó tüdő
	NSGCT	here, retroperitoneum	AFP <1000 ng/ml HCG <5000 IU/L LDH <1,5×norm.	nyirokcsomó tüdő
köztes	Seminoma	bármely	AFP normális bármely HCG bármely LDH	egyéb zsiger
	NSGCT	here, retroperitoneum	AFP <10000 ng/ml HCG <50000 IU/L LDH <10× norm.	nyirokcsomó tüdő
rossz	NSGCT	here, retroperitoneum, mediastinum	AFP >10000 ng/ml HCG >50000 IU/L LDH >10× norm.	nyirokcsomó tüdő egyéb zsiger

A besorolás során mindig a legkedvezőtlenebb faktort kell alapul venni, pl. egy mediastinalis kiindulású NSGCT automatikusan „rossz" prognosztikai besorolású. Ugyanígy a markerek esetében is a legkedvezőtlenebb számít, így pl. egy normális LDH-jú, 2500 U/L HCG-jű és 1010 ng/mL-es AFP-jű, csak egyetlen solitaer tüdő góccal rendelkező nem seminomás beteg „köztes" besorolást kap.

A seminoma szövettani diagnózisa kizárja a „rossz" prognosztikai besorolást.

III. Kezelés

Jelenleg a heredaganatok kitűnő gyógyulási eredményeket mutatnak, ami 95 % felett van korai stádiumban és valamivel alacsonyabb előrehaladott esetben. Ennek fő tényezői: a pontos stádium meghatározás a diagnózis időpontjában, megfelelő, korai interdiszciplinaris kezelés, ami kemoterápia, radioterapia és sebészi kezelés megfelelő kombinációját jelenti, továbbá a szigorú utánkövetés és a „salvage" kezelések [255, 55]. A heredaganat kezelése szempontjából a terápiás centrum választásának kiemelkedő jelentősége van. Bár a korai stádiumok sikeresen kezelhetők egy nem-referencia centrumban is, a relapsus arányok magasabbak, ami azt mutatja, hogy a magas túlélési arányok inkább a korai stádiumok kemo- és radioszenzitivitásnak és nem a nem-referencia centrumokban elért compliance-nak tulajdonítható. Kimutatták, hogy a rossz prognózisú, nem seminoma típusú csírasejtes heredaganat (NSGCT) túlélése egy klinikai tanulmányban függött a kezelt betegek számától (<5 esetén rosszabb).

1 Sebészeti ellátás (ellátási szintek megjelölésével) (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei és forrásai)

1.1 Primér tumor eltávolítás

A heredaganat megalapozott gyanúja esetén a kezelés első lépcsőfoka – kevés kivételtől eltekintve – a primér tumor eltávolítása, melynek standard eljárása a radikális inguinalis semicastratio. A műtétet minél rövidebb időn belül kívül kell elvégezni, mivel a csírasejtes daganatok gyorsan növekednek, duplikációs idejük mindössze 4-6 hét is lehet. A kompetencia szint meghatározásához a patológiai háttér lehet irányadó szempont, mivel a kórszövettani vizsgálat a beteg későbbi sorsát alapvetően meghatározza. Ezért tumoros semicastratio ott végezhető, ahol biztosítható a műtéti preparátum előírás szerinti feldolgozása (1. táblázat).

A heretumoros betegek komplex ellátását biztosító centrum közreműködése feltétlenül szükséges az alábbi esetekben: soliter here, bilateralis tumor, extragonadalis csírasejtes daganat gyanúja, daganat retineált herében, korábbi azonos oldali inguinalis/scrotalis műtét után észlelt tumor.

A műtét napján vérvétel szükséges tumor marker vizsgálathoz (AFP, HCG, LDH), függetlenül attól, hogy ez esetleg korábban már megtörtént, mert a felezési idők korrekt számítása csak így biztosítható. A beteget tájékoztatni kell arról, hogy a tumor eltávolítás valószínűleg csak a kezelés első lépése és további műtéti, sugár- vagy kemoterápiás kezelés válhat szükségessé.

1.1.1 A semicastratio alapvető szempontjai

A beavatkozáshoz általános érzéstelenítés javasolt. Az ondózsinórt a belső sérvkapu magasságában (ott, ahol a d. deferens és a vv. spermaticae kettéválnak) kell felkeresni és ellátni. A proximális csonkot nem felszívódó lekötéssel kell ellátni, hogy az a későbbi RPLND során felkereshető legyen [66] ("C" szintű ajánlás). A tumoros here manipulációja csak a funiculus lefogását követően végezhető. A tumoros herét intakt burokkal (tunica vaginalis communis) kell eltávolítani [66]. Nagyméretű daganat esetén a kiemelés megkönnyítésére a funiculus ellátása után végzett scrotalis segédmetszés elfogadható, de a t. vaginalisnak intaktnak kell maradni.

A scrotum infiltrációjának gyanúja esetén elvégzendő a herezacskó kimetszése és az inguinalis nyirokcsomók blokkdisszekciója. Ennek határait illetően a scrotum tumor esetén javasolt séma lehet irányadó. A preparátum eltávolítását követően az inguinalis csatornát zárni kell.

1.1.2 Biopsia, fagyasztott metszet

Amennyiben a klinikai kép alapján a malignitás kétséges, a funiculus puha lefogása és a here – burkokkal együtt történő – előemelése után hideg ischaemiában végezhető biopsia. A további eljárás a macroscopos kép, vagy esetleg a gyorsfagyasztott metszet függvénye ("C" szintű ajánlás).

1.1.3 Sperma konzerválás

A surveillance kivételével valamennyi terápiás károsan befolyásolhatja a fertilitást, ezért javasolt a spermabank igénybevétele, ha a beteg családtervezés előtt áll ("C" szintű ajánlás).

1.1.4 Ellenoldali biopsia

Egyik oldali here csírasejtes daganata esetén mintegy 5 %-ban lehet az ellenoldali herében testicularis intraepithelialis neoplasiát (TIN = in situ cc.) kimutatni. Ebből hét év alatt 70 %-ban invazív tumor fejlődik ki.

Javasolt az ellenoldali herebiopsia 30 év alatti életkor és infertilitás, atrophiás here (<12 ml volumen), kromoszóma rendellenesség (pl. Klinefelter-syndorma) esetén.

A TIN kimutatásának valószínűségét javítja a speciális fixálás (STIEVE- vagy BOUIN-oldat) és patológiai feldolgozás (semimikrotom) [207, 239]. A kivett biopsiás mintából lehetőség szerint anyagot kell konzerválni asszisztált reprodukció számára.

1.1.5 Here protézis

Az implantátumnak csak kozmetikai szerepe van, ennek ellenére minden betegnek fel kell ajánlani, különösen soliter here, vagy bilateralis tumor esetén. Természetesen a beteget tájékoztatni kell az implantátum veszélyeiről is: fertőződés, idegentest-reakció, migratio, decubitatio.

1.1.6 Mikor hagyható el a műtét?

Amennyiben a klinikai tünetek egyértelműen heredaganat mellett szólnak és az életet közvetlenül veszélyeztető áttétek vannak (pl. légzési elégtelenség, beékelődés veszélye, harántlézióval fenyegető csigolya metastasis), haladéktalanul meg lehet kezdeni a kemoterápiát („up-front" kemoterápia) [66, 97, 234].

A semicastratiót a beteg állapotának stabilizálódását követően azonban ezekben az esetekben is el kell végezni, mert tanulmányok bizonyítják, hogy a heredaganatok jelentős hányadában élő tumor marad több széria kemoterápia után is [66, 97, 234].

1.1.7 Szervmegtartó műtét

Indikált lehet solitaer here, bilateralis tumor, benignus lézió alapos gyanúja esetén. A beteg írásos beleegyezése szükséges, melyben tájékoztatni kell a fertilitás elvesztésének, a hormonalis substitutio szükségességének és a tumor recidíva lehetőségének kockázatáról.

Malignus esetben a here megtartásának kizárólag hormonális indoka lehet, mivel a konkomittáló TIN miatt kötelező a here 18-20 Gy-s besugárzása, ami után a spermium képződés megszűnik. Feltétel a műtét előtti normális tesztoszteron szint. Legalább a hereállomány 30 %-ának meg kell maradni, hogy a substitutio elkerülhető legyen, a mérethatár 2 cm legnagyobb átmérőben határozható meg. (Intraoperatív) here ultrahang vizsgálat szükséges a tumoros góc(ok) pontos elhelyezkedésének, méretének és számának meghatározásához.

A funiculus puha lefogása után szabad megkezdeni a tumor enukleációját. A daganat azonosításában a tapitásra lehet hagyatkozni, kétséges esetben intraoperatív ultrahang vizsgálat javasolt. Mintát kell venni a tumor ágyból és a távolabbi ép hereszövetből.

1.1.8 Összefoglalás: primer tumor ellátás

Egy 20-40 éves, láztalan, a here fájdalmatlan vagy enyhe fájdalommal járó megnagyobbodásával, konzisztenciájának megváltozásával jelentkező férfi esetén a tapasztalt urológus által végzett fizikális vizsgálat elegendő lehet a heredaganat diagnózisának felállításához ("C" szintű ajánlás). A néhány százalékot kitevő benignus léziók kizárásában a legalább 7.5 MHz-es transducerrel végzett here ultrahang (esetleg MR) továbbá a tumor marker vizsgálatok segíthetnek ("B" szintű ajánlás), de nem szabad ezek miatt a műtéttel számottevően késlekedni. A standard beavatkozás az inguinalis semicastratio az ondózsinór elsődleges ellátásával és a tumor intakt hereburkokkal történő eltávolításával, ami olyan intézményben végezhető el, ahol biztosítottak a daganatos here szakszerű patológiai feldolgozásának feltételei (melléklet) ("C" szintű ajánlás).

Benignus folyamat gyanúja esetén inguinalisan lefogott funiculus mellett feltárásos biopsia, gyorsfagyasztott patológiai vizsgálat jöhet szóba ("C" szintű ajánlás). Az áttéteknek tulajdonítható közvetlen életveszély fennállása esetén a semicastratio halasztható és a kemoterápiát haladéktalanul meg kell kezdeni (centrumban) ("C" szintű ajánlás).

Speciális esetekben, soliter here, kétoldali elváltozás esetén centrumban történő ellátás javasolt. A rizikó populációban mérlegelendő a szimultán ellenoldali herebiopsia elvégzése a TIN kizárására ("C" szintű ajánlás).

1.2 Retroperitonealis nyirokcsomó disszekció (RPLND)

A csírasejtes heredaganatok (az igen ritka tiszta choriocarcinoma kivételével) lymphogen úton, lépcsőzetesen képeznek metastasist. Távoli áttét a regionális nyirokcsomók „megkerülésével" csak kb. 5-10 %-ban fordul elő. Az elsődleges regionalis („sentinel": „őrszem") nyirokcsomók retroperitonealisan, az azonos oldali v. spermatica interna beömlés környékén találhatók, azaz jobb oldali daganat esetén a vesevéna alatt precavalisan és interaortocavalisan, bal oldali daganat esetében pedig közvetlenül a vesehilus alatt paraaortikusan (aorta – bal oldali a. renalis szöglet). Ezen régiók nyirokszöveteinek – megfelelő biztonsági zónával történő – az adekvát séma (templát) szerinti disszekciója a retroperitonealis lymphadenectomia (RPLND).

Az RPLND célja kettős: (1) pontos („patológiai") stádium megállapítás, (2) terápiás effektus: a megfelelő technikával végzett dissectioval a metastaticus esetek 2/3-ában önmagában gyógyulás érhető el.

Jelenleg az RPLND az egyetlen módszer a retroperitoneum megbízható értékelésére, ezért végzése nélkülözhetetlen a további klinikai rizikó faktorok kutatásában és validálásában.

1.2.1 Az RPLND stádium megállapító szerepe

A heredaganat elsődleges áttétjeinek vizsgálatára jelenleg a hasi CT a legáltalánosabban használt vizsgáló módszer. A képalkotó eljárások (CT, MRI, PET) fejlődése ellenére a nyirokcsomók helyes megítélése nem javult lényegesen. A nyirokcsomók állapotát azok mérete alapján ítélik meg. Az 1 cm-es mérethatárt figyelembe véve megközelítően 30%-ban írják le a nyirokcsomókat téve-

sen áttétmentesnek („understaging"), míg mintegy 10-15%-ban a valójában áttétmentes nyirokcsomót metasztatikusnak véleményezik („overstaging"). Egy retrospektív tanulmány szerint a mérethatár 3 mm-re csökkentésével az „understaging" elvileg 10%-ra csökkenthető, azonban az „overstaging" valószínűsége 50 %-ra növekszik [27] (EBM – „evidence based medicine" III. szint).

Az RPLND lehetővé teszi a pontos („patológiai") stádium meghatározást, ami alapján pontosabban meghatározható a szükséges kezelés és követés intenzitása. Megfelelő műtéti technikát és disszekciós sémát alkalmazva egészen kivételes esetekben fordul elő, hogy az áttét a műtéti területen kívül helyezkedjen el [17] (EBM III).

9. táblázat:

RPLND műtét preparátumának patológiai feldolgozásának követelményei

- Az összes eltávolított nyirokcsomó száma
- Metasztatikus nyirokcsomók száma
- Metasztatikus nyirokcsomók helye
- A legnagyobb metasztatikus nyirokcsomó mérete
- Extranodalis terjedés jelenléte vagy hiánya
- A legnagyobb nem metasztatikus nyirokcsomó mérete
- Mikroszkópos jellemzők és diagnózis: hisztológiai típus a WHO 2004-nek (WHO-ICD-0) megfelelően

1.2.2 Az RPLND terápiás jelentősége

A ciszplatin előtti éra műtétes szériái bizonyították, hogy patológiai II. stádiumban az RPLND 67%-ban önmagában gyógyulást eredményez (EBM III) [25]. Későbbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a nyirokcsomó áttét kiterjedésének függvényében a relapsus valószínűsége 20-50 % között változhat, ezért kis volumenű retroperitonealis áttét (pN1) esetén a műtét utáni megfigyelés elfogadott stratégia lehet (EBM IIB/III) [88, 122]. A relapsus szinte minden esetben a műtéti területen kívül, nagyrészt a mellkasban jelentkezik, jól detektálható és eredményesen kezelhető kemoterápiával (EBM III) [25].

Jelenleg az RPLND az egyetlen megbízható eszköz a retroperitonealis teratoma eradikációjában [122]. Az RPLND terápiás értéke akkor is érvényesül, ha a beteg adjuváns kemoterápiában részesül patológiai II. stádiumban, hiszen bebizonyosodott, hogy 2 ciklus elegendő, szemben az ugyanilyen stádiumban primér kemoterápia során alkalmazott 3-4 ciklussal (EBM IIB) [85, 255]. A kemoterápia számos mellékhatása dózis-függően jelentkezik, ezért nem mintegy, hogy a beteg két vagy három-négy ciklus kezelésben részesül [109, 182].

1.2.3 RPLND kontraindikációk

Az RPLND kontraindikációját jelenti az elfogadhatatlan aneszteziológiai kockázat, retroperitonealis fejlődési rendellenesség (patkóvese, vesefejlődési rendellenesség), korábbi nagyobb hasi vagy retroperitonealis műtét (pl. aorto-bifemoralis bypass), súlyos gerincdeformitás, kontraktúra.

1.2.4 Műtéti típusok

A komplex terápiában elfoglalt helye alapján az RPLND lehet primér (közvetlenül a semicastratiót követő lépés) és posztkemoterápiás (korábbi nómenklatura: „salvage", újabban: residualis tumor resectio – RTR [111]). Az utóbbi elkülönítésnek az az értelme, hogy a kemoterápia megváltoztatja a szöveti szerkezetet, ezért a posztkemoterápiás RPLND általában bonyolultabb, több szövődmény veszélyével járó beavatkozás, idegrost megőrzés gyakran nem biztosítható, továbbá a műtéti terület határai sem olyan egyértelműek.

A disszekciós mező (séma, templát) tekintetében megkülönböztetünk radikális („bilateralis") és módosított („unilateralis") sémákat. Az módosított sémák esetében fontos megemlíteni a különbségeket az (USA-ban elterjedt) „Indiana"-séma és a WEISSBACH-séma között, ami elsősorban bal oldali tumor esetén szembeötlő.

A fenti szempontok kombinálásával összesen négy RPLND típus (primér unilateralis, primér bilateralis, posztkemoterápiás uni- és bilateralis) különíthető el. Valamennyi típus kombinálható idegrost-kímélettel.

Az RPLND legtöbbet kritizált (szinte egyetlen) hosszútávú szövődménye a „száraz ejakuláció", mely kivédhető az unilateralis disszekció és/vagy idegrost kímélő technika alkalmazásával.

Primér RPLND

A primér RPLND a primér tumor eltávolítását követően, minden egyéb kezelés (kemoterápia, sugárterápia) előtti nyirokcsomó dissectiót jelenti.

Bilateralis („radikális") séma

A disszekció határa cranialisan az artéria és véna renalis, lateralisan az ureterek, caudalisan az arteria iliaca communisok oszlása, dorsalisan a gerincoszlop illetve a psoas-izomzat. A nagyerek mögötti szöveteket is el kell távolítani. Radikális bilateralis RPLND után (prospectiv ideg-rost kímélet nélkül) az antegrad ejaculatio 80 %-ban megszűnik [17].

Módosított (unilateralis) séma

A heredaganatok áttét-képződésének pontosabb feltérképezése lehetővé tette a műtéti terület szűkítését a fals negatív szövettan és a retroperitonealis relapsusok számának megnövekedése nélkül [6, 17] (EBM III). Az unilateralis dissectio azzal az előnnyel jár, hogy az ellenoldali sympathicus lánc és a postsynapticus rostok érintetlenül megmaradnak biztosítva az emissio és antegrad ejakuláció megőrzését. Bár adatok vannak arra vonatkozólag, hogy az unilateralis dissectiot követően patológiai II stádiumban observatiot alkalmazva hasonló arányban jelentkezik relapsus, mint bilateralis dissectio után, a módosított sémákat terápiásan kisebb értékűnek tartják és áttét gyanú esetén általában a bilateralis dissectio (idegrost-megőrzéssel) a követendő eljárás [88].

Indiana-séma

A disszekció határa cranialisan az artéria és véna renalis, lateralisan az ureter, caudalisan az arteria iliaca communis oszlása. A medialis határ a tumor oldaliságától függően: bal oldali tumor esetén a vena cava inferior, jobb oldali tumor esetén az aorta középvonala. Ez a séma bal oldali tumor esetén is magában foglalja az interaortocavalis régiót.

Weissbach-séma

Ez az unilateralis séma a medialis határ tekintetében különbözik az Indiana-sémától. Bal oldali tumor esetén az arteria mesenterica inferior (AMI) alatt a disszekció nem terjed túl az aorta középvonalán, az AMI felett pedig az aorta medialis szélén [6, 35].

Colleselli-séma

A WEISSBACH-séma kiterjesztésének tekinthető és a bilateralis dissectio alternatívájaként javasolják, ha a a műtét során a macroscopos kép alapján II/A stádium merül fel. A dissectio határai az AMI felett megegyeznek a bilateralis dissectio határaival, az AMI síkja eredés alatt azonban nem érinti az ellenoldali területet.

Idegrost-megőrzés

Elvileg az összes RPLND típus kombinálható idegrost-kímélettel, ami a truncus sympathicus, az L-II-IV postsynapticus idegrostok és az aorta bifurcatio előtti plexus nyirokcsomó disszekció előtti azonosítását és megőrzését jelenti. A legjobb eredményt (>98 % antegrad ejakuláció megőrzés) az unilateralis dissectio és az operált oldali idegrost-megőrzés kombinálásával érhető el. A DONOHUE-által közölt klasszikus „idegkímélő RPLND", a WEISSBACH-sémának megfelelő terület-megőrzést kombinálja a tumor oldali idegrost-megőrzéssel.

Az ejakuláció szignifikánsan kisebb arányban őrízhető meg postchemotherapiás RPLND során.

Reziduális tumor rezekció (postchemotherapiás RPLND, salvage RPLND)

Míg az utóbbi években a primér RPLND visszaszorulása észlelhető, a postchemotherapiás RPLND jelentősége növekedni látszik. A posztkemoterápiás RPLND során dissecalandó terület határaiban nem teljes az egyetértés. Egyesek elegendőnek tartják a macroscopos maradék resectióját. Legáltalánosabban elfogadott az az alapelv, hogy el kell távolítani az összes macroscopos maradékot, továbbá a séma szerint dissecalni kell mindazt a területet, ahol a kemoterápia előtt áttét gyanú volt.

A postchemotherapiás RPLND legáltalánosabban elfogadott indikációi a következők:

- Non-change, vagy partialis remissio chemotherapia után
- Normalizálódott, vagy plateau markerek
- Növekvő teratoma szindróma
- Késői relapsus

Egyesek javasolják a postchemotherapiás RPLND elvégzését minden esetben, ha a primér daganat teratoma elemet tartalmazott. Ultimum refugiumként a kemoterápiára resistens, progrediáló tumor esetén is szóbajöhet az RPLND („Desperate", kényszer – RPLND), ha remény van a tumor maradéktalan sebészi rezekciójára.

Kényszerű („Desperate") RPLND

A „desperate" RPLND a posztkemoterápiás műtét egy különleges fajtája. Olyan esetben végezük, amikor a klinikai adatok szerint a betegség progrediál, tehát a „salvage" RPLND feltételei hiányoznak, ugyanakkor nyilvánvaló, hogy a betegnek nincs egyéb esélye a túlélésre.

„Redo" (Second-look) RPLND

Korábbi inkomplett RPLND után végzett kemoterápiát követő nyirokcsomó disszekciót jelent [24].

Laparoscopos RPLND

Már 1992 óta ismert, hogy az RPLND laparoscopos technikával is elvégezhető [22, 90] (EBM III). Ugyanakkor csak kevés centrum számolt be jelentősebb műtéti számról és hosszútávú eredményekről [127, 135, 165]. Európában ennek akadálya elsősorban a kemoterápia és a surveillance előnyben részesítés, az Egyesült Államokban pedig az RPLND monoterápiában történő alkalmazásához való ragaszkodás [255, 170]. Fontos a laparoscopos RPLND (L-RPLND) szerepének definiálása, miután az urológiai laparoscopos gyakorlat növekedésével egyre több centrum lesz technikailag képes a beavatkozás elvégzésére minimális morbiditás mellett.

Az L-RPLND-t nagyobb számban végző centrumokból származó tanulmányok bizonyítják, hogy szignifikánsan kisebb morbiditás mellett a L-RPLND diagnosztikus értéke a nyitott műtétével megegyező és nincs különbség a hosszú távú eredményekben, ha a nyirokcsomó áttétes betegek adjuváns kemoterápiában részesülnek [135, 127, 173] (EBM III). Az L-RPLND terápiás értékéről kevés és ellentmondásos adat áll rendelkezésre [127, 170].

Mindezen bizonyítékok alapján az L-RPLND elsődleges indikációja elsősorban a pontos patológiai stádium megállapítás és ettől függően megfigyelés vagy adjuváns kemoterápia alkalmazása. Amennyiben a korrektül disszekált műtéti terület preparátumában áttét nincs, akkor megfigyelés javasolt [135, 165].

Az intraoperatívan észlelt metastasis gyanú esetén két stratégia követhető a preoperatív beteg tájékoztatás alapján [75]: (1) ha a beteg vállalja az adjuváns kemoterápiát és az áttét maradéktalan dissectioja laparoscoposan kivitelezhető, akkor az L-RPLND folytatása és 2 széria BEP javasolt. (2) ha a beteg a kemoterápiától elzárkózik vagy a maradéktalan dissectiója technikailag nem biztosítható, úgy nyílt bilateralis RPLND-ra történő konverzió a követendő eljárás.

A postkemoterápiás maradék laparoscopos dissectioja csak egyoldali és kis volumenű elváltozás esetén jöhet szóba, ha az aktív tumor valószínűsége kicsi és kemoterápia előtti tumornak megfelelő terület maradéktalan disszekciója megvalósítható [129].

A laparoscopos RPLND során az antegrad ejaculatio legalább olyan arányban megőrízhető, mint nyitott idegkímélő RPLND-t végezve [90, 75, 172].

1.2.5 Az RPLND indikációja a nem-seminoma típusú heretumorok kezelésében

Klinikai I. stádium

Az RPLND biztosítja a valódi (patológiai) stádium korai definiálását, ami a további teendők legmegbízhatóbb vezérfonala. RPLND után a retroperitonealis relapsus esélye minimális, a kiújulás a tüdőben vagy marker emelkedés formájában jelentkezik, ami egyszerűbbé teszi az utánkövetést. A késői relapsus veszélye csökken kemorezisztens teratoma sebészi rezekciója miatt.

Klinikai I. stádiumban a tumor oldaliságának megfelelő unilateralis séma szerinti dissectio ajánlott idegrost-megőrzéssel. Intraoperativan észlelt macroscopos metastasis gyanú esetén a műtét bilateralis kiterjesztése javasolt.

Hátrányként a műtéti morbiditás említhető, mely minimálisra csökkenthető a sebészi gyakorlat növekedésével és a minimál invazív technikák alkalmazásával .

Klinikai II. stádium

A képalkotó vizsgálatok akár 20 %-ban tévesen magas stádiumot mutatnak. Ezen betegeknél az RPLND szövettana negatív, azaz patológiai I. stádiumúak és elkerülhetik a kemoterápiát. Ha a primér tumor teratoma elemet tartalmazott, akkor a retroperitonealis lymphadenopathia is nagy valószínűséggel tartalmaz teratoma elemet, ami gyakran kemorezisztens [37, 122]. Kis volumenű áttét (pN1) esetén RPLND után választható opció a megfigyelés is, ekkor a kemoterápia csak a kb. 20-30 %-ban jelentkező relapsus esetén szükséges [88]. RPLND után adjuváns kezelésként elegendő 2 széria BEP [85], szemben a primér kezelésként alkalmazott 3-4 ciklus kemoterápiás kezeléssel. Bizonyított, hogy a kemoterápia számos hosszútávú kihatása dózisfüggő [109, 182].

II/A stádiumban az unilateralis (COLLESELI) séma elfogadott, de II. stádiumban általánosságban radikális bilateralis dissectio szükséges.

II/C stádiumban primér kemoterápia javasolt, mert nagy az irrezekábilis tumor valószínűsége. Kivételt képez a tiszta teratoma, mert egyesek szerint annak primér reszekciója javasolt.

Az utóbbi időben a primér RPLND indikációja szűkülni látszik. Fennáll a veszélye annak, hogy a primér RPLND elhagyásával a bonyolult és kétséges kimenetelű („desperate") postchemotherápiás RPLND-k száma növekedni fog, továbbá a sebészi gyakorlat csökkenésével a kedvezőtlenebb szövődmény-profilra is számítani kell.

Klinikai II. stádiumú NSGCT esetén, amennyiben primér kemoterápia a választás, két ciklus után re-staging javasolt. A daganat növekedése esetén terápia módosítás szükséges. Ha négy ciklus után sem lehet elérni complett remissiót (csak <1 cm retroperitonealis lézió), javasolt a maradék sebészi eltávolítása [111].

1.2.6 Összefoglalás: Retroperitonealis lymphadenectomia

Az RPLND szerves része marad az nem-seminomák multimodalis kezelésének. A betegség klinikai stádiumához és a műtét időzítéséhez (primér vagy posztkemoterápiás) igazítottan uni- vagy bilateralis dissectiót kell végezni, azonban minden esetben törekedni kell legalább az egyik oldalon a L-II-IV postganglionaris idegrostok megőrzésére (idegkímélő RPLND).

Amennyiben az RPLND során eltávolított nyirokcsomók feldolgozása pN0 státuszt (patológiai I. stádium) igazol, akkor adjuváns kemoterápia nem szükséges, protokoll szerinti követés javasolt. Kis volumenű áttét (pN1) esetén a megfelelően informált beteg kívánsága alapján választható a szoros megfigyelés is, de két ciklus adjuváns BEP kezeléssel pN+ a relapsus valószínűsége minimálisra csökkenthető (<1 %) ("A" szintű ajánlás). A betegek követése egyszerűbb, mert retroperitonealis relapsus ritkán fordul elő. Megfelelő felkészültség és gyakorlat mellett a műtét hosszútávú morbiditása csekély.

Primér (induktív) kemoterápiát követően javasolt a retroperitonealis maradék disszekciója, ha nem következik be complett remissio, vagy a daganat teratoma elemeket tartalmazott. Kemoterápiás kezelésre nem reagáló retroperitonealis áttét esetén – ultimum refugiumként egyedi mérlegelés alapján meg lehet kísérelni a sebészi resectiót.

1.3 Áttétek sebészi eltávolítása

1.4 Salvage sebészet

A salvage kemoterápia után a maradék tumorokat sebészileg reszekálni kell a markerek normalizálódása után 4-6 héten belül, vagy a marker plató elérésekor. A salvage kezelés utáni marker progresszió és egyéb kemoterápiás lehetőségek hiánya esetén a reziduális tumorok reszekciója („desperation surgery") megfontolandó, ha az összes tumor teljes reszekciója kivitelezhetőnek tűnik (kb. 25 %-os hosszútávú túlélés érhető el).

1.5 Egyéb sebészeti jellegű ellátási lehetőségek

Előrehaladott retroperitonealis terjedésű betegség akadályozhatja a vizelet elfolyást a vesékből. Mivel a ciszplatina is vesekárosító hatású, a vesefunkció megőrzése kiemelkedő jelentőségű. Ilyen esetekben a passzázs biztosítására belső (uréter sztent) vagy külső deviáció (nefrosztóma) válhat szükségessé.

2 Stádium orientált kezelés

2.1 Klinikai I. stádium

2.1.2 Seminoma

2.1.2.1 Surveillance

Az elmúlt évtizedben néhány nem-randomizált surveillance tanulmányt folytattak le, melyek közül a legnagyobb Kanadából származik több mint 1500 beteggel. Egy négy tanulmányból származó korábbi metaanalízis 82,3%-os 5 éves relapsusmentes arányt mutatott. A Princess Margaret Hospital anyaga (n=1559) szerint 16,8%-os volt az összesített relapsus arány szelektálatlan betegeknél. A relapsus kockázata 15-20% öt év során és a relapsusok többségét az infradiaphragmaticus nyirokcsomókban észlelik.

A surveillance során észlelt relapsus kezelésére az IGCCCG osztályozás szerint dozírozott kemoterápia egy lehetséges kezelés. Azonban a relapsusba került betegek 70%-a alkalmas önmagában a sugárkezelésre, mivel a kiújulás idején kicsi a betegség térfogata. Csak ezen betegek kb. 20%-a kerül relapsusba ismét a salvage radiotherapiát követően és igényel salvage kemoterápiát.

A tapasztalt centrumokban végrehajtott surveillance anyagokból származó összesített daganatspecifikus túlélés 97-100% I. stádiumú seminoma esetében. A surveillance legnagyobb hátránya az intenzívebb utánkövetés szükségessége, különösen a retroperitonealis nyirokcsomók ismételt képalkotó vizsgálatával, legalább 5 évig a semicastratiót követően. Ezt a radioterápia utáni subdiaphragmaticus relapsus nagyon alacsony arányával kell összevetni.

Öt éven túl is van egy kicsi, de klinikailag jelentős kockázata a relapsusnak, ami alátámasztja a hosszútávú surveillance szükségességét. A surveillance-t és a sugárkezelést összehasonlító költség elemzések azt mutatták, hogy az előbbi drágább, de a becslések változóak különösen a kontrollok rendjének (gyakoriságának) függvényében.

2.1.2.2 Adjuváns kemoterápia

A Medical Research Council (MRC) és az European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (MRC TE 19 vizsgálat) egy közös tanulmányában, mely az egy ciklus carboplatint (area under curve – AUC 7) és a radioterápiát hasonlította össze, nem mutatott szignifikáns különbséget a kiújulási arány, a relapsusig eltelt idő és túlélés tekintetében 4 év medián utánkövetés

során. Emiatt a az adjuváns karboplatin a sugárkezelés vagy a surveillance alternatívája az I. stádiumú seminoma esetében. Úgy tűnik, hogy két ciklus adjuváns carboplatin tovább csökkenti a relapsus arányt 1-3%-ra, de további tapasztalat és hosszútávú megfigyelések szükségesek.

2.1.2.3 Adjuváns sugárkezelés

A seminoma sejtek extrémen sugárérzékenyek. A paraaortikus (PA) vagy „hokiütő" (PA és azonos oldali iliacalis csomók) mezőre adott közepes (összesen 20-24 Gy) dózisú adjuváns sugárkezelés a relapsus valószínűségét mindössze 1-3 %-ra csökkenti. A korszerű radioterápia után szinte valamennyi relapsus először a besugárzott mezőn kívül jelenik meg (supradiaphragmaticus nyirokcsomókban vagy tüdőben). Egy nagy randomizált Medical Research Council (MRC) kísérlet eredményeit alapul véve FOSSÅ és mtsai a PA mezőre adott sugárkezelést standard terápiánk javasolja I. stádiumú seminoma esetén, T1-3 és nem károsított nyirokkeringés esetén. Az akut toxicitás csökkent és a spermium szám az első 18 hónapban szignifikánsan magasabb volt a PA besugárzás után, mint a hagyományos „kutyaláb" mezőt követően. Másrészről az iliacalis nyirokcsomókban megjelenő relapsus kb. 2 % volt (valamennyi jobb oldalon) PA besugárzás után és 0% a „kutyaláb" (vagy „hokiütő") mező besugárzás után. A kiújulás másik lehetséges helye a bal vese hilus. A paraaorticus besugárzás mezőjét a primér tumor helyéhez kell szabni. A supradiaphragmaticus nyirokcsomók adjuváns besugárzása nem javallt I. stádiumú seminoma esetében.

A besugárzás dózisára vonatkozóan az MRC nemrég fejezett be egy nagy, randomizált tanulmányt, melyben egyenlő volt a relapsus a 20 Gy vs. 30 Gy PA besugárzás után klinikai I. stádiumú seminoma esetén. A súlyos, sugár indukálta hosszútávú toxicitás aránya kevesebb mint 2%. Mérsékelt krónikus gastrointestinalis (GI) mellékhatások megközelítőleg a betegek 5 %-nál észlelhetők, míg mérsékelt heveny GI toxicitás kb. 60 %-ban. Az adjuváns sugárterápia legfontosabb hosszútávú szövődménye a sugárzás indukálta másodlagos nem-csírasejtes daganatok potenciálisan megnövekedett rizikója [144]. Scrotalis takarás hasznos lehet a szórt sugárzás okozta károsodás kivédésére az ellenoldali herében. Pillanatnyilag nehéz értékelni az I. stádiumú seminoma adjuváns sugárkezelésének a hosszútávú kockázatát, mivel a korábbi kezelési eljárások nagyobb mezőket, magasabb sugárterápiás dózisokat és/vagy alkiláló kemoterápia alkalmazását foglaltak magukba.

2.1.2.4 Retroperitonealis lymphadenectomia (RPLND)

Egy prospektív, nem randomizált tanulmányban, mely a sugárkezelést és az RPNLD-t hasonlította össze I. stádiumú seminoma esetén, tendenciózusan több volt a retroperitonealis relapsus (9.5 %), ha az RPLND volt az elsődleges kezelés. Ez a stratégia ezért nem ajánlott I. stádiumú nem seminoma esetén [255].

2.1.2.5 Rizikó-adaptált kezelés

A 4 cm feletti tumor méretet és a rete testis invasiót figyelembe véve az I. stádiumú seminomás betegek alacsony és magas rizikójú csoportra oszthatók a rejtett áttét vonatkozásában. A mindkét rizikó faktorral rendelkező betegeknél 32 % a rejtett áttét valószínűsége szemben a 12 %-kal azoknál, akiknél mindkét faktor hiányzik. Ezeket a rizikó faktorokat retrospektív tanulmányok meta-analízise alapján vezették be. Egy prospektív tanulmány, mely ezen rizikó faktorokon alapult (rizikó faktorok hiánya esetén: surveillance, mindkét rizikó faktor esetén: 2 ciklus carboplatin [AUC 7]), ezen stratégia alkalmazhatóságát mutatta. Korlátozott utánkövetésű korai adatok azt mutatják, hogy mindkét faktor hiánya esetén 6.0% az öt éven belüli relapsus valószínűsége. A carboplatinnal kezelt magas rizikójú betegek esetén 3.3% volt a relapsus arány.

2.1.3 Nem seminoma

A klinikai I. stádiumú NSGCT betegek 30%-nál szubklinikai áttét lehet jelen, és relapsus lép fel, ha a semicastratiót követően a surveillance stratégiát alkalmazzák.

2.1.3.1 Surveillance

A klinikai stádium megállapítás és az utánkövetési módszerek fejlődése, valamint a hatékony ciszplatin alapú kemoterápiára és posztkemoterápiás sebészetre épülő salvage kezelés lehetősége a semicastratio utáni csak szoros követés vizsgálataihoz vezettek CS1 NSGCT esetén. A legnagyobb surveillance stratégia tanulmányok kb. 30%-os összesített relapsus arányt mutattak, melyek közül 80%-a a követés első 12 hónapjában, 12% a második évben és 6 % a harmadik évben jelentkezett, és 1%-ra esett a negyedik és ötödik évben, és sporadikusan fordult elő később. A relapsusba eső betegek 35%-nál normálisak voltak a tumor marker szintek a relapsuskor. A relapsusok kb. 60 %-a a retroperitoneumban van. A szoros utánkövetés ellenére a relapsusba eső betegek 11 %-nak van nagy volumenű recidív betegsége.

A staging RPLND-n átesett betegekkel összevetve a surveillance során észlelt valamivel alacsonyabb relapsus ráta azzal magyarázható, hogy néhány beteget (feltehetően a magas rizikójúakat) kizártak, ha a surveillance-t ajánlották. Az átfogó daganat specifikus túlélési adatok alapján egy megfelelően kivitelezett programban a surveillance javasolható nem rizikó adaptált alapon is, ha a beteg együttműködik és informált a várható kiújulási arányokról és salvage kezelésről.

2.1.3.2 Primér kemoterápia

Számos tanulmányban beszámoltak két ciklus BEP kemoterápia alkalmazásáról magas rizikójú (kb. 50 % relapsus rizikójú) betegek esetében [134, 168, 233]. Ezekben az anyagokban, melyek több mint 200 beteget foglalnak magukban, néhány közel 8 éves medián utánkövetési idővel, a relapsus arány csak 2.7 % volt, nagyon csekély hosszútávú toxicitással. A két ciklus ciszplatin alapú adjuváns kemoterápia nem tűnik káros hatásúnak a fertilitásra és a szexuális aktivitásra.

Fontos figyelni a lassan növekvő retroperitoneális teratomákra kemoterápia után, továbbá a kemorezisztens tumor relapsus veszélyére. A retroperitoneum ismételt és hosszú távú követése primér kemoterápia után képalkotó vizsgálatokkal még nem tisztázott.

A surveillance-t, RPLND-t és primér kemoterápia költségeit gazdaságossági analízisek különböző eredményeket mutattak, valószínűleg a kontroll során alkalmazott eljárások intenzitásában és költségeiben meglévő különbségek miatt. Az utánkövetési CT-k gyakoriságának csökkentésével (ami hatékonynak bizonyult a CS1 NSGCT surveillance során) az utánkövetés költségei jelentősen redukálhatók.

2.1.3.3 Rizikó-adaptált kezelés

A rizikó elemzés jelenleg a vaszkuláris invázión alapul. A CS1 NSGCT betegek besorolása a feltételezett relapsus rizikó alapján észszerű opció, mivel néhány tanulmány során azonos túlélési arányokat és a rendelkezésre álló kezelési opciókkal közel 100 %-os végső gyógyulási arányról számoltak be. A rizikó adaptált kezelés ezért egy egyenlően effektív alternatív kezelési lehetőség CS1 NSGCT esetén.

A vaszkuláris invázióval rendelkező betegeket adjuváns kemoterápiának vetik alá, ami két ciklus ciszplatin, etopozid és bleomycin (BEP) kezelést jelent, míg a vaszkuláris invázió szempontjából negatív betegek surveillance protokollra kerülnek. Csak ha a betegek vagy az orvosok nem akarják elfogadni a rizikó adaptált kezelést, vagy a rizikó adaptált kezelés ellen szóló körülmények állnak fenn, kell az alternatív kezeléseket fontolóra venni.

Így a terápiás döntésnek a beteggel folytatott alapos megbeszélésen kell alapulni, megemlítve a leírt előnyöket és hátrányokat éppúgy, mint a beteg és/vagy a terápiás centrum speciális helyzetét. A Svéd-Norvég Heretumor Projekt (SWENOTECA) nemrégiben egy nagy, populáció alapú tanulmányban a rizikó adaptált kezelést alkalmazva 4.7 év medián utánkövetés során a relapsus ráta 3.2% volt a vascularis invázióval pozitív betegeknél 1 ciklus adjuváns BEP-et követően.

2.1.3.4 Retroperitonealis lymphadenectomia

Ha a RPNLD-át végeznek, a betegek kb. 30%-nál találnak retroperitoneális nyirokcsomó áttétet, ami megfelel a patológiai II. stádiumú (PS2) betegségnek. Ha retroperitoneális áttétet nem találnak az RPLND során (PS1), akkor a betegek kb. 10 %-nál jelentkezik távoli áttét.

A surveillance-szal kezelt klinikai I. stádiumú NSGCT betegek esetében a PS2 stádium, vagy a relapsusra a PS1 stádiumban a tumor sejtek érbetörése a primér daganat körül. Az érinvázió megléte nagyon robosztus paraméternek tűnik és klinikailag használható akkor is, ha nem történt centralizált patológiai vizsgálat. Az érbetörés volt a stádium legjobb prediktora multifaktoriális analízis során. A vascularis invasio hiánya 77%-os negatív prediktív értékkel bírt, ami lehetővé teszi a surveillance-t az alacsony kockázatú, együttműködő betegek esetében.

A vascularis invasio nélküli betegek a CS1 populáció 50-70%-át képezik és ezen betegeknél csak 15-20% a relapsus esélye a surveillance során összevetve az 50%-os relapsus aránnyal az érbetörés szempontjából pozitív betegek esetében. A PS1 betegek esetében a relapsus kisebb mint 10% az érbetörés negatív és kb. 30% a pozitív esetekben.

Ha a CS1/PS2 betegeket csak utánkövetik az RPNLD után kb. 30 %-ban jelentkezik relapsus, többnyire a hason és a medencén kívül. A relapsus rizikója függ a reszekált retroperitoneális tumor mennyiségétől. Az RPLND után a PS2 betegeknél alkalmazott két (vagy több) ciklus ciszplatin-alapú adjuváns kemoterápia után a relapsus arány 2 % alá csökkenthető, beleértve a teratoma relapsust is. Megfelelően végrehajtott idegkímélő RPNLD után a retroperitonealis relapsus kockázata nagyon alacsony (kevesebb mint 2 %), éppúgy az ejakulációs zavaré vagy más jelentős mellékhatásé is. Az RPNLD utáni követés sokkal egyszerűbb és kevésbé költséges mint a semicastratio utáni surveillance során a hasi CT-k kevesebb szükségessége által. A laparoscopos RPLND a nyitott RPLND stádium megállapító alternatívája lehet, de jelenleg nem ajánlható standard stádium megállapító eljárásnak.

Az RPLND-t és az egy ciklus BEP kemoterápiát összevető összehasonlító tanulmányban az adjuváns kemoterápia szignifikánsan megnövelte a 2 éves relapsus mentes túlélést 99.41%-ra (CI 95.87%-99.92%) szemben a műtéttel, ahol a 2 éves relapsus mentes túlélés 92.37% volt (CI 87.21%-95.50%). A különbség 7.04% (CI 2.52%-11.56%) [232]. A tumor reciva kockázata a műtét után a kemoterápiához hasonlítva 7.937-szeres volt (CI 1.808-34.48). Ezért a rizikó faktorok szerint nem osztályozott betegek esetében

az egy ciklus adjuváns BEP felülmúlja az RPLND-t a recidíva arányok tekintetében. Egy SWENOTECA tanulmány adatai alapján az egy ciklus BEP 90%-kal csökkentette a relapsus előfordulását, függetlenül a vascularis invasio állapotától.

2.1.3.5 Klinikai IS stádium (tartósan) emelkedett szérum tumor markerek

A szérum tumor markereket szorosan követni kell, míg világossá nem válik, hogy a szintjük az AFP és a hCG várt felezési idejének megfelelően csökken-e. Ha a marker szintek emelkednek a semicastratiót követően, akkor a betegnek reziduális tumora van. Ha RPNLD-t végeznek, ezen betegek akár 87 %-nál van patológiailag dokumentálható nyirokcsomó áttét van a retroperitoneumban. El kell végezni az ellenoldali here ultrahang vizsgálatát, ha ez kezdetben nem történt meg.

A valódi CS1S betegek kezelése továbbra is ellentmondásos. Kezelhetők 3 ciklus primér BEP kemoterápiával és a CS1B stádium adjuváns kemoterápiája utáni (magas kockázat, ld. alább) követési program alkalmazásával, vagy RPLND-vel. Az érbetörés jelenléte megerősítheti a primér kemoterápia indikációját, mivel a CS1S betegek többségénél előbb vagy utóbb mindenképpen kemoterápia válik szükségessé.

2.2 Kis volumenű regionalis áttét (IIA/IIB stádium)

2.2.1 Seminoma

Korábban a II A/B stádiumú seminoma standard kezelése a sugárterápia volt. A leadott besugárzási dózis IIA stádium esetén 30 Gy, míg IIB esetén 36 Gy. A standard besugárzási mezőt az első stádiumhoz képest kiterjesztik a PA régiótól az azonos oldali iliacalis mezőre (hokiütő). IIB stádiumban a lateralis határoknak az áttétes nyirokcsomókat 1.0-1.5 cm-es biztonsági margóval magába kell foglalni. Ezzel a módszerrel IIA stádiumban 95%-os, IIB stádiumban 89%-os relapsus mentes túlélés érhető el 6 év után. A túlélés közel 100%-os.

IIB stádiumban a 3 ciklus BEP vagy négy ciklus EP („jó prognózis") kemoterápia a radioterápia alternatívája. Bár a rövid távú toxicitása magasabb, úgy tűnik, hogy a 4×EP és 3×BEP hasonló szintű betegség kontrollt jelent. Az egykomponensű carboplatin nem alternatívája a a standard BEP kemoterápiának.

2.2.2 Nem seminoma

Általános az egyetértés, hogy az összes előrehaladott NSGCT esetet kezdetben kemoterápiával kell kezelni, kivéve a marker emelkedéssel nem járó II. stádiumú NSGCT-t, ahol a primér RPLND és a surveillance is opció lehet.

Amennyiben a surveillancet választják, 6 hét után kontroll indikált annak eldöntésére, hogy a lézió növekszik, stabil marad, vagy zsugorodik. Egy csökkenő méretű lézió valószínűleg nem malignus eredetű és tovább obszerválható. Egy stabil, vagy növekvő lézió vagy teratomát, vagy differenciálatlan malignus daganatot jelezhet. Ha a lézió a markerek (AFP és HCG) megfelelő emelkedése nélkül növekszik, RPLND-t kell végezni tapasztalt sebésznek a feltételezett teratoma miatt. Azoknál a betegeknél, akiknél a lézió növekedése a tumor markerek emelkedésével jár, nem kell RPLND-t végezni, BEP kemoterápia szükséges az IGCCCG kezelési algoritmusa szerint. A PET-nek nincs bizonyított értéke ebben a helyzetben.

Azoknál a betegeknél akik nem vállalják a primér kemoterápiát opcionálisan végezhető primér idegkímélő RPLND és adjuváns kemoterápia (két ciklus BEP) áttét esetén (pIIA/B). A primér kemoterápia és a primér RPLND összehasonlítható opciók a kimenetel tekintetében, de a mellékhatások és a toxicitás különbözőek, ami lehetővé teszi a beteg bevonását a kezelési eljárás megválasztásában. A gyógyulási arány bármelyik megközelítéssel közel 98%-os.

2.3 Előrehaladott áttétes betegség

2.3.1 Kemoterápia

Előrehaladott betegségben az elsődleges választott kezelési eljárás a 3 vagy 4 ciklus BEP kombinációs kemoterápia az IGCCCG rizikó besorolás függvényében. Ez a séma jobbnak bizonyult a ciszplatin, vinblastin és bleomycin (PVB) kombinációnál előrehaladott daganatos betegek esetében. Az adatok alátámasztják, hogy a 3 napos séma ugyanolyan hatékony, mind az 5 napos, de a toxicitása magasabb.

Az IGCCCG beosztás szerint „jó prognózisú" betegek esetében a standard kezelés 3 ciklus BEP-ből áll, vagy bleomycin ellenjavallat esetén 4 ciklus PE adható. Dózis csökkentés nélkül a kezelés 21 napos időközönként adandó; a következő kemoterápiás ciklus halasztása csak az esedékes ciklus első napján észlelt láz, 1000/µL alatti neutrophil vagy 100000/µL alatti trombocita szám esetén jön szóba. Nem indokolt a hemopoetikus növekedési faktorok, pl. a granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) profilaktikus adása. Bár, ha a kemoterápia során fertőzéses szövődmények léptek fel, a G-CSF profilaktikus adása ajánlott a következő ciklusok során.

Az IGCCCG „köztes prognózisú" csoportjában kb. 80 %-os 5 éves túlélést értek el. Az elérhető adatok a négy ciklus BEP standardként való alkalmazását támasztják alá. Ezen csoportnak a „jó prognózisú" betegekhez viszonyított általában kedvezőtlenebb

prognózisa miatt kezelhetők prospektív tanulmányokban, mint például az EORTC GU csoport BEP vs. BEP és paclitaxel vizsgálatában.

A „rossz prognózisú" betegek számára a standard kezelést a 4 ciklus BEP jelenti. Négy ciklus PEI (ciszplatin, etopozid, ifoszfamid) ugyanolyan hatékony, de toxikusabb. Az 5 éves progresszió mentes túlélés 45 % és 50 % között van. Egy randomizált tanulmány nem bizonyította a magas dózisú kemoterápia előnyét az egész rossz prognózisú csoportban. Azonban a lassúbb marker csökkenésű betegek egy rosszabb prognosztikai alcsoportot jelezhetnek. Mivel a páronkénti analízis jobb túlélési rátát eredményezett, a rossz prognózisú betegeket továbbra is folyamatban lévő prospectiv randomisált tanulmányok keretében kell kezelni, vizsgálva a magas dózisú kemoterápia értékét. A rossz prognózis kritériumait kimerítő betegeket ezért referencia centrumokba kell transzportálni.

A nagyon rossz általános állapotú betegek (KARNOFSKY teljesítmény index <50 %), kiterjedt máj infiltráció (> 50 %), kiterjedt tüdő infiltráció (> 50 %) kezelésére nincs egységes ajánlás.

2.3.2 Stádium újrafelmérése és további kezelés

2.3.2.1 Stádium újrafelmérés

A stádium újrafelmérés a képalkotó eljárásokkal és a tumor markerek újra meghatározásával történik (általában két ciklus kemoterápia befejezése után). A markerek csökkenése, stabil vagy visszafejlődést mutató daganat manifesztáció esetén a kemoterápia befejezhető (három vagy négy ciklus, a kezdeti állapottól függően). A marker csökkenés, de növekvő áttét esetén a daganat reszekciója feltétlenül szükséges az indukciós kemoterápia után kivéve, ha a tumor növekedése miatt vészhelyzet áll fenn.

Korai terápiás séma módosítás csak két ciklus kemoterápia után dokumentáltan növekvő markerek esetén szükséges. Ezek a betegek általában jelöltek új gyógyszerek kipróbálására. A kezelés után alacsony szintű marker-plateau-jú betegek megfigyelendők, hogy a teljes normalizálódás bekövetkezik-e. Salvage kemoterápia csak dokumentált marker emelkedés esetén szükséges.

2.3.2.2 A reziduális daganat reszekciója

A seminoma maradék tumora nem reszekálandó függetlenül a méretétől, de képalkotó eljárásokkal és tumor marker vizsgálatokkal ellenőrízni kell.

Az FDG-PET magas prognoszttikus értékkel bír a seminoma kezelését követően residualis masszával rendelkező betegek esetében. 3 cm-nél nagyobb reziduummal rendelkező betegek esetében az FDG-PET-et el kell végezni annak érdekében, hogy több információt nyerjenek ezen reziduumok életképességéről. A 3 cm-nél kisebb reziduumú betegek esetében az FDG-PET opcionális.

Progresszió esetén salvage kezelés indokolt (kemoterápia, salvage sebészet, radiotherapia). Non-seminoma esetén, ha bekövetkezik a teljes remissio (nincs látható maradék) a kemoterápia után, akkor a daganat maradék sebészi reszekciója nem szükséges. Bármilyen látható reziduális massza és marker normalizálódás esetén a sebészi rezekció indokolt. Az 1 cm-nél kisebb lézió esetén is magas a reziduális tumor vagy teratoma kockázata. Perzisztáló retroperitonealis betegség esetén a primér metasztázis összes területét maradéktalanul rezekálni kell a kemoterápia befejezését követő 4-6 héten belül. Amennyiben technikailag lehetséges, idegkímélő eljárást kell végezni.

Mindösszesen a BEP indukciós kemoterápiát követően a daganat maradékok mindössze 10 %-ában van élő tumor, 50 %-uk érett teratomát és 40 %-uk elhalt, heges szövetet tartalmaz. Jelenleg nincs olyan képalkotó eljárás, a PET-et vagy prognosztikai modelleket is beleértve, mely képes lenne a nem seminoma maradék tumorának szöveti differenciálódását megjósolni. Emiatt a maradék daganat eltávolítása feltétlenül szükséges.

A műtét kiterjedésének az egyéni relapsus rizikóján és az életminőség kérdésein kell alapulnia. Amennyiben lehetséges, a masszát teljes egészében ki kell metszeni, mert a komplett reszekció élő daganat sejtek esetén fontosabb, mint a postoperativ kemoterápia. Különféle szervekben a szövettan különböző lehet. Az ellenoldali tüdő léziók rezekciója nem szükséges, ha az egyik tüdőből eltávolított lézió patológiai vizsgálata komplett nekrózist mutat.

2.3.2.3 Megszilárdító kemoterápia a másodlagos sebészi kezelés után

Necrosis vagy érett teratoma reszekciója után további kezelés nem szükséges. Élő carcinoma vagy éretlen teratoma teljes kimetszése után két ciklus szokásos dózisú ciszplatin alapú kemoterápia adható bizonyos részcsoportoknak (pl. „rossz prognózisú" betegek) (figyelve a bleomycin kumulatív dózisára). A teljes rezekátum térfogat kevesebb mint 10%-át érintő élő tumor komplett rezekcióját követően a kemoterápia nem előnyös a későbbi relapsus megelőzése szempontjából. A kimenetelt egyértelműen rontja, ha élő carcinomát találnak a reszekciós mintában a második, vagy harmadik vonal kemoterápia után. Az utóbbi esetben a műtét utáni kemoterápia nem indikált és nem képes javítani a kimenetelt.

2.3.3 A relapsus és a refrakter betegség szisztémás salvage kezelése

2.3.3.1 Seminoma

A ciszplatin alapú kombinációs salvage kemoterápiával kb. 50 %-os hosszútávú remisszó érhető el azoknál a betegeknél akiknél relapsus lépett fel az első vonal kemoterápia után. A választható sémák: 4 ciklus PEI/VIP (ciszplatin, etopozid, ifoszfamid), 4 ciklus TIP (paclitaxel, ifoszfamid, cisplatin) vagy négy ciklus VeIP (vinblastin, ifoszfamid, ciszplatin). Jelenleg lehetetlen meghatározni, hogy elegendő-e a szokásos dózírozású ciszplatin alapú kombinációs kemoterápia első salvage kezelésként, vagy meg kell kísérelni az első salvage kezelés korai erősítését magas dózisú kemoterápiával. Emiatt ezen ritka betegek tapasztalt centrumokban, klinikai vizsgálatok keretében történő kezelése rendkívüli jelentőségű.

2.3.3.2 Nem seminoma

A standard salvage kezelés az első vonal kemoterápia után négy ciklus PEI/VIP-ből, négy ciklus TIP-ből vagy 4 ciklus VeIP-ből áll (7. táblázat). A szokásos dózisú salvage kemoterápiával a betegek 15-40%-ánál érhető el tartós remissio az egyéni rizikó faktoroktól függően. A salvage kezelésre adott válasz prognosztikus indikátorai:

- a primér daganat elhelyezkedése és szövettana
- válasz az első vonal kezelésre
- a remissziók hossza
- az AFP és β-hCG szint a relapsus idején

A VeIP kombinációval végzett salvage kezelés valószínűleg nem jobb, mint a hagyományos dozírozású ciszplatin alapú kombinációs sémák. A szokásos dózírozású kombinációs sémák háromnál több hatóanyaggal megnövelik a toxicitást anélkül, hogy javítanák a kezelés kimenetelét.

A nemkívánatos prognosztikai faktorok jelenlétének függvényében az első vonal ciszplatin alapú kemoterápia után a salvage terápia eredményei nem kielégítőek. Bár néhány II fázisú vizsgálat a túlélés 10 %-os javulását jelzette az elsődleges salvage kezelés magas dózisú kemoterápiával történő korai intenzitás fokozása révén, más tanulmányok nem mutattak ilyen javulást.

A magas dózisú kemoterápia nem mutatott előnyt első salvage kezelésként a randomizált IT94 tanulmány szerint jó prognózisú betegek esetében. A jó prognózisú jellemzőjű betegeknek ezért konvencionális dózisú elsődleges salvage kezelést kell ajánlani.

Néhány II. fázisú tanulmányban, valamint egy retrospektív párosított analízisben a rossz prognózisú betegek túlélésében az első salvage kezelés intenzifikálása magas dózisú kemoterápiával túlélési előnyt .

Nemrégiben a paclitaxel és gemcitabin aktívnak mutatkozott a refrakter csírasejtes daganatok kezelésében; mindkét gyógyszer szinergikusan hat a ciszplatinnal. Mindazonáltal az összes ilyen beteget a relapsusba eset vagy refrakter betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező centrumokba kellene irányítani és folyamatban lévő multicentrikus tanulmányba kellene beléptetni a salvage kezelés optimális megközelítésének meghatározására.

2.3.3.3 Késői relapsus (>= 2 évvel az első vonalbeli kezelést követően)

A késői relapsust úgy definiálják, mint bármely beteg aki több mint 2 évvel a kemoterápiát követően kerül relapsusba. Amenyiben technikailag kivitelezhető, az összes késői relapsusos beteget azonnali műtétnek kell alávetni, függetlenül a tumor markerek szintjétől annak érdekében, hogy teljesen rezekálják az összes nem differenciált csírasejtes daganatot, érett teratomát vagy másodlagos nem-csírasejtes daganatot. Amennyiben a léziók kompletten nem rezekálhatók, biopsziákat kell venni szövettani értékelésre és salvage kemoterápiát kell kezdeni a hisztológiai eredmények függvényében. Ha a beteg reagál a salvage kemoterápiára, másodlagos műtét kell végezni, amennyiben lehetséges. A nem rezekálható, de lokalizált, refrakter betegség esetében a radiotherapia megfontolandó. A mortalitás fokozódásának elkerülése érdekében a késői relapsusok kizárólag az ilyen betegek kezelésében jártas centrumokban kezelendők.

2.3.4 Az agyi áttétek kezelése

Az agymetastasisok szisztémás relapsus keretében lépnek fel, ritkán pedig izolált relapsusként. A kezdeti diagnóziskor agyi áttéttel rendelkező betegek hosszútávú túlélése rossz (30-40 %), de még rosszabb, ha az agymetastasis recurráló betegség során fejlődik ki (5 éves túlélés 2-5 %). A kemoterápia a kezdeti kezelés ebben az esetben és néhány adat alátámasztja a megszilárdító sugárkezelés használatát, még a kemoterápiára adott teljes válasz esetén is. Meg kell fontolni a műtétet perzisztáló solitaer áttét esetén a szisztémás állapot a primér tumor hisztológiájának és az áttét lokalizációjának függvényében.

3 Összefoglalás: a csírasejtes daganatok kezelésének irányelvei

Klinikai I. stádiumú seminoma

1. Surveillance (ha a lehetőségek rendelkezésre állnak és a beteg együttműködő) (”B” szintű ajánlás)

2. Karboplatin-alapú kemoterápia (egy ciklus AUC 7) ajánlható a radioterápia és a surveillance alternatívájaként (”A” szintű ajánlás)
3. A paraaortikus vagy hokiütő mező 20 Gy összdózisú adjuváns besugárzása (”A” szintű ajánlás)

Klinikai I. stádiumú nem seminoma

CS1A (pT1, érinvázió nélkül); alacsony rizikó

1. Ha a beteg akarja és képes megfelelni annak, akkor a surveillance stratégia és a hosszútávú (legalább 5 éves) szoros utánkövetés ajánlható (”B” szintű ajánlás)
2. Az adjuváns kemoterápia, vagy idegkímélő RPLND az alacsony rizikójú betegeknél opciók maradnak azoknak, akik nem akarják magukat alávetni a surveillance protokollnak. Ha az RPLND során pN+ státusz (nyirokcsomó érintettség) igazolódik, kemoterápia, két ciklus PEB séma szerint megfontolandó (”A” szintű ajánlás)

CS1B (pT2-4); magas rizikó

1. Primér kemoterápia, két ciklus PEB ajánlható (”B” szintű ajánlás)
2. A surveillance vagy idegkímélő RPLND opciók maradnak azon magas rizikójú betegeknél, akik nem akarják alávetni magukat a kemoterápiának. Amennyiben az RPLND során patológiai II. stádium igazolódik, további kemoterápia megfontolandó (”A” szintű ajánlás)

Metasztatikus daganat

1. A kis térfogatú, emelkedett markerekkel járó II A/B stádiumú NSGCT hasonlóan kezelendő, mint a „jó” és „köztes” prognózisú előrehaladott NSGCT, azaz három illetve négy ciklus BEP-pel. Marker emelkedés nélküli II. stádium egyaránt kezelhető RPLND-val vagy szoros követéssel.
2. Jó prognózisú, áttétes (>= II/C stádium) NSGCT esetén három ciklus BEP az elsődlegesen választandó kezelés (”A” szintű ajánlás).
3. Köztes, vagy rossz prognózisú, áttétes NSGCT esetén négy ciklus standard BEP az elsődlegesen választandó kezelés (”A” szintű ajánlás).
4. Az NSGCT kemoterápia utáni maradékának sebészi reszekciója indikált, ha kimutatható tumor maradék van és a tumor markerek normálisak vagy normalizáló tendenciát mutatnak (”B” szintű ajánlás).
5. A klinikai II/A vagy B stádiumú seminoma kezdetben radioterápiával kezelhető. Ha szükséges, a kemoterápia salvage kezelésként alkalmazható ugyanolyan terv szerint, mint a megfelelő NSGCT prognosztikai csoportban (”A” szintű ajánlás).
6. Kliniai IIB stádiumban a kemoterápia (4×EP vagy 3×PEB jó prognózis esetén) a radioterápia alternatívája. Bár a rövid távú toxicitása magasabb, úgy tűnik, hogy a 4×EP és 3× BEP azonos szintű betegség kontrollt ér el (”B” szintű ajánlás).
7. A II/C vagy magasabb stádiumú seminoma primér kemoterápiával kezelendő az NSGCT esetén alkalmazott elveknek megfelelően (”A” szintű ajánlás).

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1 Általános megfontolások

A követés során végrehajtott vizsgálatok kiválasztásához a következő elvekhez kell alkalmazkodni.

– A vizsgálatok közötti intervallum és a vizsgálat tartamának összhangban kell lenni a recidíva kockázatának maximumával és a daganat természetes lefolyásával.
– A vizsgálatnak a recidíva legvalószínűbb helyére kell irányulnia és magas prediktív értékűnek kell lenni, mind pozitív, mind negatív értelemben.
– Rendelkezésre kell állni egy kezelésnek, mely a kiújulás gyógyulását, az élet jelentős meghosszabbodását, vagy a tünetek enyhülését eredményezi. A korábbi kezelés megkezdésének javítani kell a kimenetelt a tumor recidíva okozta tünetek után megindított terápiához képest.
– A másodlagos malignomák megnövekedett kockázata mind az elsődleges helyen, mind más szövetekben amelyek carcinogen hatásnak lettek kitéve vagy ahol a megnövekedett rizikónak epidemiológiai bizonyítéka áll fenn, szintén irányíthatja

a vizsgálatok elrendelését [144, 205]. A kezelés malignus és nem malignus szövődményeit szintén figyelembe kell venni [146, 190]. Az ilyen vizsgálatokat is olyan gyakorisággal és tartalommal kell végrehajtani, ami összhangban van a kockázat természetével és magas prediktív értékűnek kell lenni, mind pozitív, mind negatív értelemben.

Az alábbi megfontolások általánosan alkalmazhatók a megfelelő gondozási időzítés és vizsgálati terv kialakításához az összes stádiumú heredaganat esetében.

– A kuratív kezelést követő legtöbb recidíva az első 2 évben jelentkezik, a surveillance-nak ezért elsősorban ezen időszakban kell a legintenzívebbnek és leggyakoribbnak lenni.
– Késői relapsusok 5 éven túl is jelentkezhetnek, ezért élethosszig tartó évenkénti ellenőrzés szükséges.
– RPLND után a retroperitonealis relapsus ritka, a recidíva leggyakoribb helye a mellkas.
– A mellkas rtg. értékét a disseminált betegség komplett remissiója utáni betegek utánkövetésében az utóbbi időben megkérdőjelezték.
– A mellkas CT magasabb prediktív értékkel bír, mint a mellkas rtg.
– A kezelés eredményessége a betegség tömegén is múlik, ezért a tünetmentes betegség észlelésére irányuló intenzívebb stratégia ésszerű lehet.
– A kemoterápiát és radioterápiát követően hosszútávú kockázata van a másodlagos malignomák kifejlődésének.

2 Utánkövetés: I. stádiumú nem seminoma

A CS1 NSGCT betegek kb. 5%-a jelentkezik emelkedett tumor markerekkel semicastratiót követően és 25-30%-kuk kerül relapsusba az első két évben.

Az utánkövetés időzítése különböző a három lehetséges kezelési stratégiától függően.

– Surveillance
– Idegkímélő RPLND
– Adjuváns kemoterápia

Utánkövetési vizsgálatok surveillance során

A surveillance program eredményei a körültekintő preoperatív stádium megállapítástól és az utánkövetés managementjétől függenek. A „wait and see" kezelés mellett 30%-ban jelentkezik relapsus. A relapsusok közül 80% a semicastratiót követő első 12 hónapban jelentkezik és megközelítőleg 12% a második évben. A relapsusig eltelt median időtartam 6 hónap (1-62 hónap), de relapsus előfordulhat 3-5 év múlva, sőt később is, kb. 4%-os éves rátával. A relapsus elsősorban a retroperitoneumban jelentkezik: a betegek kb. 20%-nál van nyilvánvaló áttét a retroperitoneumban és 10%-ban a mediastinumban és a tüdőben. Néha az emelkedett markerek jelentik az egyetlen indikációt.

Az MRC publikált egy randomizált tanulmányt az évenkénti kettő vs. öt CT vizsgálatot összevetve, ami ebben a stádiumban a képalkotó vizsgálatok redukálását ajánlotta a semicastratiót követő 3 és 12 hónap utánra. A 414 beteget tartalmazó vizsgálati anyagot úgy tervezték, hogy 3% valószínűséggel kizárja a beteg észlelését egy olyan relapsussal ami „intermediaer" vagy „rossz" prognózisnak felel meg. Csak a betegek 10%-nál volt magas kockázati jellemző (érbetörés). Összegezve ez az első randomizált tanulmány 1. szintű bizonyítékot hozott a minimum utánkövetésről CS1 NSGCT betegek esetében. Az ajánlott utánkövetési terv (10. táblázat) a képalkotó vizsgálatok minimum követelményeit foglalja magában és ajánlásokat tesz az egyéb surveillance vizsgálatokra.

A kezdeti kezelés utáni fázisban az utánkövetés rendszeres klinikai vizsgálatokból a szérum tumor markerek monitorizálásából és képalkotó vizsgálatok végzéséből áll. A vizsgálatok gyakorisága és típusa a relapsus becsült kockázatától, a választott kezelési stratégiától és a kezelés befejezése óta eltelt időtől függ, és ezen kockázati tényezők alapján módosítandó. Azonban csak korlátozott információk állnak rendelkezésre az optimális utánkövetési stratégiáról és jelenleg csak a seminoma esetében lehet ajánlást tenni.

Alacsony kockázatú nem seminoma esetében két hasi és kismedencei CT az első évben elegendőnek tűnik a relapsus korai észleléséhez. A további CT vizsgálatok jelentősége bizonytalan marad. Nincsenek tanulmányok, melyek az ilyen betegek szérum markerekkel történő optimális monitorizálására irányulnának.

10. táblázat: Javasolt minimális beteg ellenőrzési progam I. stádiumú NSGCT surveillance esetén

Vizsgálat	1. év				2. év				3. év		4. év		5. év	
	3	6	9	12	3	6	9	12	6	12	6	12	6	12
Fizikális vizsgálat	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Markerek	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mellkas rtg.	x	o	o	x	o	x	o	x	o	o		o		o
Hasi UH		o	o		o		o	o		o		o		o
Hasi CT/MR	x			x		o			o		o		o	

Fizikális vizsgálat: here vizsgálat, has tapintása, inguinalis régió, Virchow-csomó. Markerek: szérum AFP és hCG. Az időpontokat a semicastratio dátumától kell számítani és az eltelt hónapok számát jelentik.
Jelölések: x – kötelezően elvégezendő vizsgálat; o – opcionális vizsgálat

Utánkövetés idegkímélő RPLND után

A megfelelően végrehajtott idegkímélő RPLND után a retroperitonealis relapsus ritka. Az RPLND-nek eliminálja a retroperitonealis nyirokcsomókat mint a relapsus lehetséges helyeit és ezáltal a hasi CT szükségességét. Az US Testicular Cancer Intergroup tanulmányának adatai 264 patológiai I. stádiumú beteg közül 7-ben mutattak retroperitonealis relapsust (és 20 tüdő relapsust), ezek közül négy esetben nem volt marker emelkedés. Az Indiana anyagban 559 esetből csak egyetlen relapsusról számoltak be. Ha relapsus jelentkezik, az általában a mellkasban, a nyakon vagy a sebészi disszekció határainál.

Tüdő relapsus 10-12%-ban jelentkezik és ezen relapsusok több mint 90%-a az RPLND-t követő két éven belül jelentkezik. Mindazonáltal az alacsony retroperitonealis relapsus ráta csak specializált centrumokban végzett műtétekkel érhető el, amint azt a magas műtéti mezőn belüli relapsus arány (7/13) mutatta a Német randomizált tanulmányban, ami az RPLND-t és az egy ciklus PEB-et vetette össze [232]. Az ajánlott minimum utánkövetés a 11. táblázatban látható.

11. táblázat: Javasolt beteg ellenőrzési progam I. stádiumú NSGCT esetén RPLND-t követően

Vizsgálat	1. év				2. év				3. év		4. év		5. év	
	3	6	9	12	3	6	9	12	6	12	6	12	6	12
Fizikális vizsgálat	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Markerek	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mellkas rtg.	x	o	o	x	o	x	o	x	o	o		o		o
Hasi UH	o				o				o		o		o	
Hasi CT/MR			x				x			o		o		o

Fizikális vizsgálat: here vizsgálat, has tapintása, inguinalis régió, Virchow-csomó. Markerek: szérum AFP és hCG. Az időpontokat a semicastratio dátumától kell számítani és az eltelt hónapok számát jelentik.
Jelölések: x – kötelezően elvégezendő vizsgálat; o – opcionális vizsgálat

Utánkövetés adjuváns kemoterápiát követően

Prospectiv tanulmányok az adjuváns kemoterápia utáni hosszútávú utánkövetéssel alacsony relapsus rátát (kb. 3%) mutattak. Egy randomizált tanulmányban ami az egy ciklus BEP-et és az RPLND-t vetette össze, az adjuváns kemoterápiát követő relapsus arány 1% volt (174 betegből 2, egy marker relapsus és egy retroperitonealis érett teratoma). A retroperitoneum ismételt hosszútávú vizsgálatának szükségessége nem világos. Mivel fennáll a lassan növekvő, késői retroperitonealis teratoma veszélye kemoterápia után, hasi CT vizsgálat továbbra is elvégezendő.

12. táblázat: Javasolt beteg ellenőrzési progam metastaticus heredaganat kemoterápiáját követően

Vizsgálat	1. év				2. év				3. év		4. év		5. év	
	3	6	9	12	3	6	9	12	6	12	6	12	6	12
Fizikális vizsgálat	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Markerek	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mellkas rtg.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hasi UH		o		o		o		o		o		o		o
Hasi CT/MR	x		x		x		x		x		x		x	

Fizikális vizsgálat: here vizsgálat, has tapintása, inguinalis régió, Virchow-csomó. Markerek: szérum AFP és hCG. Az időpontokat a semicastratio dátumától kell számítani és az eltelt hónapok számát jelentik.
Jelölések: x – kötelezően elvégezendő vizsgálat; o – opcionális vizsgálat
Mellkas CT, koponya CT és egyéb képalkotó vizsgálatok szükség szerint végezendők.

3 Utánkövetés: I. stádiumú seminoma
A seminomás betegek többsége (70-80%) klinikailag I. stádiumú betegséggel jelentkezik. Az esetek 15-20%-ában a képalkotó vizsgálatok nyirokcsomó érintettséget mutatnak a retroperitoneumban és csak a betegek 5%-a jelentkezik távoli áttéttel.
A relapsus ráta 1% és 20% között változik a semicastratiót követően választott kezeléstől függően. A seminomások legfeljebb 30%-nál jelentkezik HCG emelkedés a diagnóziskor, vagy a betegség lefolyása során. Következésképpen a szérum markerek mérése nem kielégítő vizsgálat az utánkövetéshez. Az I. stádiumú seminoma semicastratiót követő lehetséges kezelési eljárásait a radiotherapia, a surveillance és az adjuváns kemoterápia jelentik. A kiemelkedő sugár- és citosztatikum érzékenységnek tulajdoníthatóan a közel 100%-os gyógyulás érhető el még relapsus esetén is. A különböző kezelési módozatok költségei, valamint a mellékhatási eltérőek.

13. táblázat: Javasolt beteg ellenőrzési progam I. stádiumú seminoma esetén

Vizsgálat	1. év			2. év			3. év		4. év		5. év	
	4	8	12	4	8	12	6	12	6	12	6	12
Fizikális vizsgálat	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Markerek	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mellkas rtg.	x	o	x	o	x	o	o	x		x		x
Hasi UH		o			o		o		o		o	
Hasi CT/MR	x		x	x		x		x		x		x

Fizikális vizsgálat: here vizsgálat, has tapintása, inguinalis régió, Virchow-csomó. Markerek: szérum AFP és hCG. Az időpontokat a semicastratio dátumától kell számítani és az eltelt hónapok számát jelentik.
Jelölések: x – kötelezően elvégezendő vizsgálat; o – opcionális vizsgálat

4. Az ellátás megfelelősségének indikátorai

VI. Irodalomjegyzék

1 Irodalom

1. Sokal M., Peckham M., Hendry W.F.: *Bilateral germ cell tumours of the testis*. Brit. J. Urol. 1980; 52(2):158-162. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6107141

2. Hoskin P., Dilly S., Easton D. et al.: *Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy*. J. Clin. Oncol. 1986; 4(7):1031-1036. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2425060

3. von der Maase H., Røth M., Walbom-Jørgensen S. et al.: *Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients*. Brit. Med. J. 1986; 293(6559):1398-1401. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550

4. Freedman L.S.: *Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone*. Lancet 1987; 2(8554):294-298. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2886764

5. Ellis M., Sikora K.: *The current management of testicular cancer*. Brit. J. Urol. 1987; 59(1):2-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3548869

6. Weissbach L.: *Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I*. J. Urol. 1987; 138(1):77-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3599225

7. Fung C.Y., Kalish L.A., Brodsky G.L. et al.: *Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology*. J. Clin. Oncol. 1988; 6(9):1467-1473. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2843611

8. Mann K., Siddle K.: *Evidence for free beta-subunit secretion in so-called human chorionic gonadotropin-positive seminoma*. Cancer 1988; 62(11):2378-2382. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3179953

9. Tamburini M., Filiberti A., Barbieri A. et al.: *Psychological aspects of testis cancer therapy: a prospective study*. J. Urol. 1989; 142(6):1487-1489. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585622

10. Klepp O., Olsson A.M., Henrikson H. et al.: *Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group*. J. Clin. Oncol. 1990; 8(3):509-518. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689773

11. Saller B., Clara R., Spöttl G. et al.: *Testicular cancer secretes intact human choriogonadotropin (hCG) and its free beta-subunit: evidence that hCG (+hCG-beta) assays are the most reliable in diagnosis and follow-up*. Clin. Chem. 1990; 36(2):234-239. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689221

12. Richie J.P., Kantoff P.W.: *Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer?*. J. Clin. Oncol. 1991; 9(8):1393-1396. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2072143

13. Sesterhenn I.A., Weiss R.B., Mostofi F.K. et al.: *Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study*. J. Clin. Oncol. 1992; 10(1):69-78. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309382 EBM: 3

14. Rukstalis D.B., Chodak G.W.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in a patient with stage 1 testicular carcinoma*. J. Urol. 1992; 148(6):1907-1909. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433638

15. Javadpour N.: *Current status of tumor markers in testicular cancer. A practical review*. Eur. Urol. 1992; 21(1):34-36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1385131

16. Douchez J., Droz J.P., Desclaux B. et al.: *Quality of life in long-term survivors of nonseminomatous germ cell testicular tumors*. J. Urol. 1993; 149(3):498-501. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8382321

17. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S. et al.: *Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation*. J. Urol. 1993; 149(2):237-243. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381190 EBM: 3

18. Hobisch A., Colleselli K., Ennemoser O. et al.: *Modifizierte retroperitoneale Lymphadenektomie bei Hodentumoren: Anatomie, Operationstechnik und Ergebnisse*. Urologe 1993; 32(3):194-200. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8511832

19. Kulkarni J.N., Kamat M.R.: *Value of tumor markers in nonseminomatous germ cell tumor of the testis*. Eur. Urol. 1993; 24(2):166-171. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7690705

20. Moul J.W., McCarthy W.F., Fernandez E.B. et al.: *Percentage of embryonal carcinoma and of vascular invasion predicts pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer*. Cancer Res. 1994; 54(2):362-364. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8275469 EBM: 3

21. de Riese W.T., Albers P., Walker E.B. et al.: *Predictive parameters of biologic behavior of early stage nonseminomatous testicular germ cell tumors*. Cancer 1994; 74(4):1335-1341. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8055457 EBM: 3

22. Gerber G.S., Bissada N.K., Hulbert J.C. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy: multi-institutional analysis*. J. Urol. 1994; 152(4):1188-1192. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072092

23. Davis B.E., Herr H.W., Fair W.R. et al.: *The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy.* J. Urol. 1994; 152(1):111-114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515445

24. Kisbenedek L., Bodrogi I., Baki M. et al.: *A second-look retroperitonealis lymphadenectomia eredményei az előrehaladott stádiumbeli rosszindulatú heredaganatok sebészi kezelésében.* Magy. Urol. 1994; 6(4):341-344.

25. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S. et al.: *The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989)*. J. Urol. 1995; 153(1):85-89. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966799 EBM: 3

26. Nicolai N., Pizzocaro G.: *A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup*. J. Urol. 1995; 154(3):1045-1049. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637051 EBM: 3

27. Leibovitch I., Foster R.S., Kopecky K.K.: *Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes.* J. Urol. 1995; 154(5):1759-1763. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563341 EBM: 3

28. Moul J.W., Snow P.B., Fernandez E.B. et al.: *Neural network analysis of quantitative histological factors to predict pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer.* J. Urol. 1995; 153(5):1674-1677. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715008

29. Farkas L.M., Baki M., Pusztai Cs.: *Therapy of gonadal stromal cell testicular tumours*. Int. Urol. Nephrol. 1995; 27(5):597-601. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8775045

30. Culine S., Droz J.P.: *Primary Treatment in Stage II Non-seminomatous Germ Cell Tumours of the Testis: a Matter of Scalpel or Drug Infusion?* Eur. J. Cancer. 1996; 32(10):1641-1644. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8983268

31. Rassweiler J.J., Frede T., Alken P.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell tumors: indications and limitations.* J. Urol. 1996; 156(0):1108-1113. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709319

32. Albers P., Ulbright T.M. et al.: Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors. J. Urol. 1996; 155(2):579-586. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558664 EBM: 2B

33. Sharma R.K., Agarwal A.: *Sperm quality improvement in cryopreserved human semen*. J. Urol. 1996; 156(0):1008-1012. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709297

34. Farkas L.M., Götz F., Pusztai Cs.: *Retroperitonealis lymphadenectomia korai és késői szövődményei*. Magy. Urol. 1996; 7(2):143-147.

35. Janetschek G., Hobisch A., Höltl L. et al.: *Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular tumor: laparoscopy versus open surgery and impact of learning curve.* J. Urol. 1996; 156(0):89-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648847

36. Arai Y., Kawakita M., Hida S. et al.: *Psychosocial aspects in long-term survivors of testicular cancer*. J. Urol. 1996; 155(0):574-578. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558663

37. Foster R.S., Baniel J., Leibovitch I. et al.: *Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in low stage nonseminomatous testicular cancer.* J. Urol. 1996; 155(6):1943-1945. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618293

38. Weissbach L., Bussar-Maatz R., Mann K.: *The value of tumor markers in testicular seminomas – results of a prospective multicenter study*. Eur. Urol. 1997; 32(1):16-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266226

39. Culine S., Theodore C., Court B.H. et al.: *Evaluation of primary standard cisplatin-based chemotherapy for clinical stage II non-seminomatous germ cell tumours of the testis.* Brit. J. Urol. 1997; 79(2):258-262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052479

40. Klepp O., Dahl O., Flodgren P. et al.: *Risk-adapted Treatment of Clinical Stage I Non-seminoma Testis Cancer*. Eur. J. Cancer. 1997; 33(7):1038-1044. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376184 EBM: 2A

41. Bosl G.J., Motzer R.J.: *Testicular Germ-cell Cancer*. N. Engl. J. Med. 1997; 337(4):243-254. Doherty A.P., Bower M., Christmas T.J.: *The role of tumour markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers*. Brit. J. Urol. 1997; 79(2):247-252. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052477

42. Heidenreich A., Höltl W., Albrecht W. et al.: *Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours*. Brit. J. Urol. 1997; 79(2):253-257. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052478

43. Gels M.E., Nijboer A.P., Hoekstra H.J. et al.: *Complications of the post-chemotherapy resection of retroperitoneal residual tumour mass in patients with non-seminomatous testicular germ cell tumours.* Brit. J. Urol. 1997; 79(2):263-268. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052480

44. Dieckmann K.P., Pichlmeier U.: *The prevalence of familiar testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature.* Cancer 1997; 80(10):1954-1960. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366298

45. Donohue J.P., Foster R.S.: *Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment – The development of nerve-sparing techniques.* Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):461-468.

46. Coakley F.V., Hricak H., Presti J.C.: *Imaging and management of atypical testicular masses*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):375-388. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728208

47. Gatti J.M., Stephenson R.A.: *Staging of testis cancer. Combining serum markers, histologic parameters, and radiographic imaging*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):397-403. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728210

48. Lashley D.B., Lowe B.A.: *A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):405-423. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728211

49. Foster R.S., Donohue J.P.: *Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy?* Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):479-484.

50. McCaffrey J.A., Bajorin D.F., Motzer R.J.: *Risk assessment for metastatic testis cancer*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):389-395. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728209

51. Frohlich M.W., Small E.J.: *Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy.* Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):451-459.

52. Warde P., Jewett M.A.S.: *Surveillance for stage I testicular seminoma – Is it a good option?*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):425-433. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728212

53. Koch M.O.: *Cost-effective strategies for the follow-up of patients with germ cell tumors.* Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):495-502.

54. Hao D., Seidel J., Brant R. et al.: *Compliance of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor patients with surveillance*. J. Urol. 1998; 160(0):768-771. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9720544

55. Nichols C.R.: *Testicular Cancer*. Curr. Prob. Cancer. 1998; 22(4):187-274. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743088 EBM: 4

56. Grossfeld G.D., Small E.J.: *Long-term side effects of treatment for testis cancer*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):503-515. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728220

57. Dodd P.M., Motzer R.J., Bajorin D.F.: *Poor-risk germ cell tumors – Recent developments*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):485-493. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728218

58. Turek P.J., Lowther D.N., Carroll P.R.: *Fertility issues and their management in men with testis cancer*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):517-531.

59. Dean R.C., Moul J.W.: *New tumor markers of testis cancer*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):265-273. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728207

60. Sternberg C.N.: *The management of stage I testis cancer*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):435-449. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728213 EBM: 2B

61. Winfield H.N.: *Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy for cancer of the testis*. Urol. Clin. North Am. 1998; 25(3):469-478. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728216

62. Nelson J.B., Chen R.N., Bishoff J.T. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors*. Urology 1999; 54(6):1064-1067. Hartmann J.T., Kuczyk M., Kollmannsberger C. et al.: *Future prospects in the chemotherapy of metastatic nonseminomatous testicular germ-cell cancer*. World J. Urol. 1999; 17(5):324-333. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552153

63. Janetschek G., Hobisch A., Hittmair A. et al.: *Laparoscopic Retroperitoneal Lymphadenectomy after Chemotherapy for Stage IIB Nonseminomatous Testicular Carcinoma*. J. Urol. 1999; 161(0):477-481. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915430

64. Böhlen D., Borner M.M., Sonntag R.W. et al.: Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. J. Urol. 1999; 161(0):1148-1152. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081858 EBM: 2A

65. Cespedes R.D., Peretsman S.J.: *Retroperitoneal recurrences after retroperitoneal lymph node dissection for lowstage nonseminomatous germ cell tumors.* Urology 1999; 54(3):548-552. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475370

66. Cookson M.S.: *Radical orchiectomy and delayed orchiectomy*. Atlas of Urol. Clin. North Am. 1999; 7(2):29-38.

67. Foster R.S., Nichols C.R.: *Testicular Cancer: What's New in Staging, Prognosis, and Therapy*. Ocology 1999; 13(12):1689-1694. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10631701

68. Foster R.S., Bell B., Donohue J.P.: *Postchemotherapy radical retroperitoneal lymph node dissection*. Atlas of Urol. Clin. North Am. 1999; 7(2):51-63.

69. Rowland R.G.: *Radical retroperitoneal lymph node dissection for low-stage testis cancer.* Atlas of Urol. Clin. North Am. 1999; 7(2):39-50.

70. Kopecky K.K., Baker M.K., Hawes D.R.: *Ultrasound diagnosis of testis cancer*. Atlas of Urol. Clin. North Am. 1999; 7(2):9-28.

71. Kesler K.A., Donohue J.P.: *Combined urologic and thoracic approaches for advanced or disseminated testis cancer.* Atlas of Urol. Clin. North Am. 1999; 7(2):79-94.

72. Ohl D.A., Sønksen J.: *Procedures for infertility after radical retroperitoneal lymph node dissection.* Atlas of Urol. Clin. North Am. 1999; 7(2):95-110.

73. Weinstein M.H.: *Lymphatic drainage of the testes*. Atlas of Urol. Clin. North Am. 1999; 7(2):1-7.

74. Jones A., Fergus J.N., Chapman J. et al.: *Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre?*. BJU Int. 1999; 84(1):79-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444129

75. Rassweiler J.J., Frede T., Lenz E. et al.: *Laparoscopic radical retroperitoneal lymph node dissection for low-stage testis cancer*. Atlas of Urol. Clin. North Am. 1999; 7(2):65-77.

76. Géczi L., Horváth Zs., Beczássy E. et al.: *A heredaganatok korai diagnózisa*. Magy. Onkol. 2000; 44(4):275-282. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050739

77. Hendry W.F., Norman A.R., Nicholls J. et al.: *Abdominal relapse in stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy*. BJU Int. 2000; 86(1):89-94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886090

78. Foster R.S., Donohue J.P.: *Retroperitoneal lymph node dissection for the management of clinical stage I nonseminoma*. J. Urol. 2000; 163(6):1788-1792. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799183

79. Farkas L.M., Székely J., Pusztai Cs. et al.: *High frequency of metastatic Leydig cell testicular tumours*. Ocology 2000; 59(2):118-121. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971169

80. Janetschek G., Hobisch A., Peschel R. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous testicular carcinoma: long-term outcome*. J. Urol. 2000; 163(6):1793-1796. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799184 EBM: 3

81. Janetschek G., Hobisch A., Peschel R. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection*. Urology 2000; 55(1):136-140.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654911

82. Klein E.A.: *Open technique for nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy*. Urology 2000; 55(1):132-135. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654910

83. Weissbach L., Bussar-Maatz R., Flechtner H. et al.: *RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment.* Eur. Urol. 2000; 37(5):582-594. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765098 EBM: 2A

84. Kisbenedek L., Szeldeli P., Tenke P.: *Álláspontváltozás a nem seminoma típusú heredaganatok kezelésében – a prognosztikai / rizikó faktorok szerepe a kezelés megválasztásában.* Magy. Urol. 2000; 12(4):333-342.

85. Behnia M., Foster R.S., Einhorn L.H. et al.: *Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer: the Indiana University experience.* Eur. J. Cancer. 2000; 36(4):472-475. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717522 EBM: 4

86. Géczi L., Gomez F., Bak M. et al.: *Kétoldali csírasejt-típusú heredaganatok*. Magy. Onkol. 2001; 45(5):417-423. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050690

87. Leblanc E., Caty A., Dargent D. et al.: *Extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymph node dissection for early stage nonseminomatous germ cell tumors of the testis with introduction of a nerve sparing technique: description and results.* J. Urol. 2001; 165(0):89-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125371 EBM: 3

88. Rabbani F., Sheinfeld J., Farivar-Mohseni H. et al.: *Low-Volume Nodal Metastases Detected at Retroperitoneal Lymphadenectomy for Testicular Cancer: Pattern and Prognostic Factors for Relapse.* J. Clin. Oncol. 2001; 19(0):2020-2025. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283135

89. Krege S., Souchon R., Schmoll H.J.: *Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors: result of an update conference on evidence based medicine (EBM)*. Eur. Urol. 2001; 40(4):372-391. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713391

90. Janetschek G.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection*. Urol. Clin. North Am. 2001; 28(1):107-114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277054 EBM: 3

91. Power D.A., Brown R.S., Brock C.S. et al.: *Trends in testicular carcinoma in England and Wales, 1971-99*. BJU Int. 2001; 87(4):361-365. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251531

92. Höltl L., Peschel R., Knapp R. et al.: *Primary lymphatic metastatic spread in testicular cancer occurs ventral to the lumbar vessels*. Urology 2002; 59(1):114-118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796292

93. Spermon J.R., Roeleveld T.A., van der Poel H.G. et al.: *Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors*. Urology 2002; 59(6):923-929. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031382 EBM: 2B

94. Foster R.S., Bihrle R.: *Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: when to operate*. Canc. Contr. 2002; 9(4):277-283. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228753

95. Richie J.P.: Neoplasms of the testis, in Walsh PC et al. (eds). Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2002; 2411-2452

96. Peschel R., Gettman M.T., Neururer R. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: description of the nerve-sparing technique*. Urology 2002; 60(2):339-343. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137839

97. Geldart T.R., Simmonds P.D., Mead G.M.: *Orchidectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer*. BJU Int. 2002; 90:451-456. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175407

98. Albers P., Christmas T.J.: *Testicular Cancer*. Eur. Urol. 2002; 42(3):1-8.

99. Steiner H., Höltl L., Wirtenberger W. et al.: *Long-term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: a retrospective single-center study*. Urology 2002; 60(0):324-328. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137835

100. Langenstroer P., Rosen M.A., Griebling T.L. et al.: *Ejaculatory function in stage T1 nonseminomatous germ cell tumors: retroperitoneal lymph node dissection versus surveillance — a decision analysis.* J. Urol. 2002; 168:1396-1401. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352401

101. Ogan K., Lotan Y., Koeneman K.S. et al.: *Laparoscopic versus open retroperitoneal lymph node dissection: a cost analysis*. J. Urol. 2002; 168:1945-1949. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394682

102. Albers P., Siener R., Kliesch S. et al.: *Risk Factors for Relapse in Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: Results of the German Testicular Cancer Study Group Trial.* J. Clin. Oncol. 2003; 21(8):1505-1512. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697874 EBM: 1B

103. Jewett M., Grabowski A., McKiernan J.: *Management of recurrence and follow-up strategies for patients with nonseminoma testis cancer.* Urol. Clin. North Am. 2003; 30:819-840.

104. Hain S.F., Maisey M.N.: *Positron emission tomography for urological tumours*. BJU Int. 2003; 92:159-164. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823366

105. Scholz M., Höltl W.: *Stage I testicular cancer*. Curr. Opin. Urol. 2003; 13(6):473-476. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560141

106. Peschel R., Gettman M.T., Steiner H. et al.: *Management of adult Leydig-cell testicular tumors: assessing the role of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection*. J. Endourol. 2003; 17(9):777-780. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642042

107. Koeneman K.S.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the extremely obese patient: technical insight into access and port placement.* JSLS 2003; 7(3):265-267. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14558718

108. Holman E., Kovács G., Soós K. et al.: *Kézzel asszisztált laparoszkópos retroperitoneális lymphadenectomia nem-seminoma típusú heredaganatos betegekben.* Magy. Urol. 2003; 15(1):38

109. Fosså S.D., de Wit R., Roberts J.T. et al.: *Quality of Life in Good Prognosis Patients With Metastatic Germ Cell Cancer: A Prospective Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20).* J. Clin. Oncol. 2003; 21(6):1107-1116. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637478 EBM: 2A

110. Huddart R.A., Norman A.R., Shahidi M. et al.: *Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer*. J. Clin. Oncol. 2003; 21(8):1513-1523. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697875

111. Albers P., Melchior D., Müller S.C.: *Surgery in MetastaticTesticular Cancer*. Eur. Urol. 2003; 44(2):233-244. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875944

112. Maneschg C.: *Frozen section analysis-guided organ-sparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results*. Urology 2003; 62(0):508-513. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946756 EBM: 3

113. Donohue J.P.: *Evolution of retroperitoneal lymphadenectomy (RPLND) in the management of non-seminomatous testicular cancer (NSGCT)*. Urol. Oncol. 2003; 21(2):129-132. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856641

114. Mosharafa A.A., Foster R.S., Bihrle R. et al.: *Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord–stromal testicular tumors?*. Cancer 2003; 98(4):753-757. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910519

115. Kaiho Y., Nakagawa H., Takeuchi A. et al.: *Electrostimulation of sympathetic nerve fibers during nerve-sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in testicular tumor*. Int. J. Urol. 2003; 10(5):284-286. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694473

116. McGlynn K.A., Devesa S.S., Sigurdson A.J. et al.: *Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States*. Cancer 2003; 97(1):63-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12491506

117. Huddart R.A.: *Improving treatment outcomes in testicular cancer: strategies to reduce treatment related morbidity*. BJU Int. 2003; 92(6):524-526. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511025

118. Heidenreich A., Albers P., Hartmann M. et al.: *Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group*. J. Urol. 2003; 169(0):1710-1714. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686815 EBM: 3

119. Pohar K.S., Rabbani F., Bosl G.J. et al.: *Results of Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I and II Pure Embryonal Carcinoma of the Testis*. J. Urol. 2003; 170(4):1155-1158. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501714

120. Brandli D.W., Ulbright T.M., Foster R.S. et al.: *Stroma Adjacent to Metastatic Mature Teratoma after Chemotherapy for Testicular Germ Cell Tumors Is Derived from the Same Progenitor Cells as the Teratoma*. Cancer Res. 2003; 63(18):6063-6068. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522936

121. Oldenburg J., Alfsen G.C., Lien H.H. et al.: *Postchemotherapy Retroperitoneal Surgery Remains Necessary in Patients With Nonseminomatous Testicular Cancer and Minimal Residual Tumor Masses*. J. Clin. Oncol. 2003; 21(17):3310-3317. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12947067 EBM: 3

122. Sheinfeld J., Motzer R.J., Rabbani F. et al.: *Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors*. J. Urol. 2003; 170(4):1159-1162. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501715 EBM: 3

123. Hsu T.H.S., Su L.M., Ong A.: *Anterior extraperitoneal approach to laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a novel technique*. J. Urol. 2003; 169(0):258-260. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478149

124. Jones R.H., Vasey P.A.: *Part I: Testicular cancer-management of early disease*. Lancet Oncol. 2003; 4(12):730-737. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662429

125. Holm M., Hoei-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E. et al.: *Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle*. J. Urol. 2003; 170(0):1163-1167. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501716

126. Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P.F.: *Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review*. J. Urol. 2003; 170(0):5-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635

127. Bhayani S.B., Ong A., Oh W.K. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: a long-term update*. Urology 2003; 62(2):324-327. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893344 EBM: 4

128. Oliver R.T.D., Ong J.Y., Shamash J. et al.: *Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with stage I nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy*. Urology 2004; 63(3):556-561. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028457 EBM: 1B

129. Corvin S., Kuczyk M., Anastasiadis A. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testicular carcinoma*. World J. Urol. 2004; 22(1):33-36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034741

130. Finelli A., Moinzadeh A., Singh D. et al.: *Critique of laparoscopic lymphadenectomy in genitourinary oncology*. Urol. Oncol. 2004; 22(3):246-254. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271326

131. Kaiho Y., Nakagawa H., Ito A. et al.: *Ipsilateral seminal emission generated by electrostimulation of the lumbar sympathetic nerve during nerve sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer.* J. Urol. 2004; 172(3):928-931. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311000

132. Pizzocaro G.: *Liver metastasis following laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection (RPLND) for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours (NSGCT) of the testis.* Eur. Urol. [Suppl.] 2004; 3(1):162-162.

133. Nicolai N., Miceli R., Artusi R. et al.: *A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection only.* J. Urol. 2004; 171(0):172-176. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665870

134. Chevreau C., Mazerolles C., Soulie M. et al.: *Long-Term Efficacy of Two Cycles of BEP Regimen in High-Risk Stage I NonseminomatousTesticular Germ Cell Tumors with Embryonal Carcinoma and/or Vascular Invasion.* Eur. Urol. 2004; 46(2):209-215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245815

135. Steiner H., Peschel R., Janetschek G. et al.: *Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a single center 10-year experience*. Urology 2004; 63(3):550-555. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028456 EBM: 3

136. Hara I., Kawabata G., Yamada Y. et al.: *Extraperitoneal laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in supine position after chemotherapy for advanced testicular carcinoma.* Int. J. Urol. 2004; 11(10):934-940. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15479308

137. Steiner H., Peschel R., Höltl L. et al.: *Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in NSGCT Stage IIC*. Eur. Urol. [Suppl.] 2004; 3(2):162-162. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028456

138. Albers P.: *Resection of retroperitoneal residual tumor after chemotherapy for testicular cancer indication and surgical techniques.* Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2004; 50(1):79-85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094161

139. Schmoll H.J., Souchon R., Krege S. et al.: *European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG).* Ann. Oncol. 2004; 15(9):1377-1399. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319245

140. Stephenson A.J., Sheinfeld J.: *The role of retroperitoneal lymph node dissection in the management of testicular cancer*. Urol. Oncol. 2004; 22(3):225-233. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271322

141. Kavoussi L.R.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after prior open retroperitoneal lymphadenectomy and chemotherapy*. Urology 2005; 66(6):1319-1319. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360471

142. Yoon G.H., Stein J.P., Skinner D.G.: *Retroperitoneal lymph node dissection in the treatment of low-stage nonseminomatous germ cell tumors of the testicle: An update.* Urol. Oncol. 2005; 23(3):168-177. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15907716

143. Satoh M., Ito A., Kaiho Y. et al.: *Intraoperative, radio-guided sentinel lymph node mapping in laparoscopic lymph node dissection for stage I testicular carcinoma.* Cancer 2005; 103(10):2067-2072. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15803493

144. Travis L.B., Fosså S.D., Schonfeld S.J. et al.: *Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors*. J. Natl. Cancer I. 2005; 97(18):1354-1365. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174857 EBM: 3

145. Aparicio J., Germà-Lluch J.R., García del Muro X. et al.: *Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study.* J. Clin. Oncol. 2005; 23(34):8717-8723. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260698 EBM: 2B

146. Nuver J., Smit A.J., van der Meer J. et al.: *Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer*. J. Clin. Oncol. 2005; 23(36):9130-9137. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16301596 EBM: 3

147. Sirohi B., Huddart R.A.: *The management of poor-prognosis, non-seminomatous germ-cell tumours*. Clin. Oncol. (UK) 2005; 17(0):543-552. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16238142

148. Josefsen D., Fosså S.D.: *The Management Strategies for Stage I Seminoma*. Clin. Oncol. (UK) 2005; 17(7):539-542. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16238141

149. Stattaus J., Bockisch A., Forsting M. et al.: *Wertigkeit der Bildgebung für die Lymphknotenmetastasierung beim Nierenzell-, Blasen-, Prostata- und Peniskarzinom so wie dem Hodentumor.* Urologe 2005; 44(6):614-624. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905989

150. Stephenson A.J., Bosl G.J., Motzer R.J. et al.: *Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer: Impact of Patient Selection Factors on Outcome.* J. Clin. Oncol. 2005; 23(12):2781-2788. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837993 EBM: 3

151. Al-Tourah A.J., Murray N., Coppin C. et al.: *Minimizing treatment without compromising cure with primary surveillance for clinical stage I embryonal predominant nonseminomatous testicular cancer: a population based analysis from British Columbia.* J. Urol. 2005; 174(0):2209-2213. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280765

152. Dieckmann K.P., Albers P., Classen J. et al.: *Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases*. J. Urol. 2005; 173(0):824-829. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711278 EBM: 2B

153. Lesterhuis W.J., van Spronsen D.J., Schultze-Kool L.J. et al.: *Acute arterial occlusion after chemotherapy for testicular cancer*. Lancet Oncol. 2005; 6(0):910-910. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257801

154. Loehrer P.J., Bosl G.J.: *Carboplatin for Stage I Seminoma and the Sword of Damocles (ed.)*. J. Clin. Oncol. 2005; 23(34):8566-8569. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260692

155. Allaf M.E., Bhayani S.B., Link R.E. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: duplication of open technique*. Urology 2005; 65(3):575-577. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780380 EBM: 4

156. Ronnen E.A., Kondagunta G.V., Bacik J. et al.: *Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy*. J. Clin. Oncol. 2005; 23(28):6999-7004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192587 EBM: 4

157. Huddart R.A., Norman A.R., Horwich A. et al.: *Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer*. Brit. J. Cancer 2005; 93(2):200-207. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999104

158. Nuver J., Smit A.J., Sleijfer D.T. et al.: *Left ventricular and cardiac autonomic function in survivors of testicular cancer*. Eur. J. Clin. Invest. 2005; 35(2):99-103. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667580

159. Corvin S., Sturm W., Kuczyk M. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in the management of low-stage testicular cancer: technique and results*. Minim. Invasiv Ther. 2005; 14(2):52-57. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754617

160. Maroto P., García del Muro X., Aparicio J. et al.: *Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours*. Ann. Oncol. 2005; 16(12):1915-1920. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126737 EBM: 2B

161. Will O., Purkayastha S., Chan C. et al.: *Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta-analysis*. Lancet Oncol. 2005; 7(0):52-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389184

162. Conkey D.S., Howard G.C., Grigor K.M. et al.: *Testicular sex cord–stromal tumours: the Edinburgh experience 1988–2002, and a review of the literature*. Clin. Oncol. (UK) 2005; 17(5):322-327. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16097561

163. Delaney R.J., Sayers C.D., Walker M.A. et al.: *The continued value of central histopathological review of testicular tumours*. Histopathology 2005; 47(2):166-169. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045777

164. Nuver J., Smit A.J., Wolffenbuttel B.H.R. et al.: *The Metabolic Syndrome and Disturbances in Hormone Levels in Long-Term Survivors of Disseminated Testicular Cancer*. J. Clin. Oncol. 2005; 23(16):3718-3725. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738540

165. Albquami N., Janetschek G.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection in the management of clinical stage I and II testicular cancer*. J. Endourol. 2005; 19(6):683-692. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053357

166. Corvin S., Sturm W., Schlatter E. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection with the Waterjet is technically feasible and safe in testis-cancer patients*. J. Endourol. 2005; 19(7):823-826. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16190836

167. Kaplan M., Klein E.A.: *Bilateral metachronous testicular seminoma*. Nat. Clin. Pract. Urol. 2005; 2(9):457-460. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474684

168. Gilbert D.C., Norman A.R., Nicholls J. et al.: *Treating stage I nonseminomatous germ cell tumours with a single cycle of chemotherapy*. BJU Int. 2006; 98(0):67-69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831145

169. Geldart T.R., Gale J., McKendrick J. et al.: *Late relapse of metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer: surgery is needed for cure*. BJU Int. 2006; 98(0):353-358. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879677

170. Abdel-Aziz K.F., Anderson J.K., Svatek R. et al.: *Laparoscopic and open retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testis tumors*. J. Endourol. 2006; 20(9):627-631. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16999613

171. Houlgatte A., Iborra F.: *Tumeurs non germinales du testicule*. Ann. Urol. 2006; 40(6):355-362. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17214234

172. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L.M.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of clinical stage I NSGCT*. Eur. Urol. [Meet.] 2006; 1(1):59

173. Poulakis V., Skriapas K., de Vries R. et al.: *Quality of life after laparoscopic and open retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor: a comparison study*. Urology 2006; 68(0):154-160. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820195

174. Romero F.R., Wagner A., Brito F.A. et al.: *Refining the laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer*. Int. Braz. J. Urol. 2006; 32(2):196-201. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650299

175. Tuinman M.A., Hoekstra H.J., Fleer J. et al.: *Self-esteem, social support, and mental health in survivors of testicular cancer: A comparison based on relationship status*. Urol. Oncol. 2006; 24(4):279-286. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818179

176. Konstantinos S., Alevizos A., Anargiros M. et al.: *Association between testicular microlithiasis, testicular cancer, cryptorchidism and history of ascending testis*. Int. Braz. J. Urol. 2006; 32(4):434-439. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953910

177. Link R.E., Amin N., Kavoussi L.R.: *Chylous ascites following retroperitoneal lymphadenectomy for testes cancer*. Nat. Clin. Pract. Urol. 2006; 3(4):226-232. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607371

178. Walsh T.J., Grady R.W., Porter M.P. et al.: *Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000*. Urology 2006; 68(2):402-405. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904461

179. Carmignani L., Salvioni R., Gadda F. et al.: *Long-term followup and clinical characteristics of testicular Leydig cell tumor: Experience with 24 cases*. J. Urol. 2006; 176(5):2040-2043. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070249

180. Klein E.A.: *Nonseminomatous germ cell tumor after chemotherapy with residual mass invading the spine*. Eur. Urol. 2006; 50(2):372-374. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626860

181. Paduch D.A.: *Testicular cancer and male infertility*. Curr. Opin. Urol. 2006; 16(6):419-427. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053522

182. Bíró K., Noszek L., Prekopp P. et al.: *Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission*. Ocology 2006; 70(3):177-186. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757924

183. Aparicio J., Germà-Lluch J.R.: *Myths and Facts on Adjuvant Carboplatin for Stage I Seminoma*. J. Clin. Oncol. 2006; 24(0):40-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849740

184. Steiner H., Müller T., Gozzi C. et al.: *Two cycles of cisplatin-based chemotherapy for low-volume retroperitoneal stage II nonseminomatous germ cell tumours*. BJU Int. 2006; 98(0):349-352. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626306 EBM: 2B

185. Lackner J.E., Koller A., Mazal P.R. et al.: *The changing distribution of pT stage in testicular germ cell tumours from 1976 to 2005: a single-centre analysis of histopathological reports*. BJU Int. 2006; 98(4):747-750. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978270

186. Steiner H., Gozzi C., Verdorfer I. et al.: *Metastatic Spermatocytic Seminoma – An Extremely Rare Disease*. Eur. Urol. 2006; 49(1):183-186. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314036

187. Krege S., Boergermann C., Baschek R. et al.: *Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG)*. Ann. Oncol. 2006; 17(2):276-280. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254023

188. Spiess P.E., Brown G.A., Liu P. et al.: *Predictors of Outcome in Patients Undergoing Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Cancer*. Cancer 2006; 107(7):1483-1490. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16944541

189. Berney D.M., Lee A., Shamash J. et al.: *The association between intratubular seminoma and invasive germ cell tumors*. Hum. Pathol. 2006; 37(4):458-461. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564921

190. van der Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R. et al.: *Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer*. J. Clin. Oncol. 2006; 24(3):467-475. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421423

191. Davol P., Sumfest J., Rukstalis D.B.: *Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection*. Urology 2006; 67(1):199-199. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413370

192. Zhang S., Ulbright T.M., Eble J.N. et al.: *Clonal Origin of Metastatic Testicular Teratomas*. Clin. Cancer Res. 2006; 12(18):5377-5383. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982812

193. Kratzig C., Schatzl G., Lackner J.E. et al.: *Transcutaneous high-intensity focused ultrasonography can cure testicular cancer in solitary testis*. Urology 2006; 67(6):1269-1273. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678890

194. Miedler J.D., MacLennan G.T.: *Primary testicular lymphoma*. J. Urol. 2007; 178(6):2645-2645. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17945289

195. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L.M.: *Laparoszkópos retroperitonealis lymphadenectomia klinikai I. stádiumú, nem-seminoma típusú csírasejtes heredaganat esetén: az első év tapasztalatai*. Magy. Urol. 2007; 19(2):30-40.

196. Colecchia M., Nistal M., Gonzalez-Peramato P. et al.: *Leydig cell tumor and hyperplasia – A review*. Anal. Quant. Cytol. Histol. 2007; 29(3):139-147. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17672373

197. Eggener S.E., Carver B.S., Loeb S. et al.: *Pathologic Findings and Clinical Outcome of Patients Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection After Multiple Chemotherapy Regimens for Metastatic Testicular Germ Cell Tumors.* Cancer 2007; 109(3):528-535. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17177200

198. Vaughn D.J.: *Chemotherapy for good-risk germ cell tumors: current concepts and controversies*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):171-177.

199. Moul J.W.: *Timely diagnosis of testicular cancer*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):109-117.

200. Huyghe E., Nohra J., Vezzozi D. et al.: *Fertility before and after treatment of patients with Leydig cell tumour*. Prog. Urol. 2007; 17(4):841-845. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17633998

201. Albers P.: *Management of Stage I Testis Cancer*. Eur. Urol. 2007; 51(1):34-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996677

202. Choueiri T.K., Stephenson A.J. et al.: *Management of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):137-148. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484919

203. Nielsen M.E., Lima G., Schaeffer E.M. et al.: *Oncologic efficacy of laparoscopic RPLND in treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer*. Urology 2007; 70(6):1168-1172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158040

204. Jewett M.A.S., Groll R.J.: *Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):149-158.

205. van der Belt-Dusebout A.W., de Wit R., Gietema J.A. et al.: *Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer*. J. Clin. Oncol. 2007; 25(28):4370-4378. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906202

206. Holman E., Kovács G., Flaskó T. et al.: *Hand-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testicular cancer*. J. Laparoendosc. Adv. A. 2007; 17(1):16-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362172

207. Karellas M.E., Damjanov I., Holzbeierlein J.M.: *ITGCN of the testis, contralateral testicular biopsy and bilateral testicular cancer*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):119-125.

208. Neyer M., Peschel R., Akkad T. et al.: *Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer.* J. Endourol. 2007; 21(2):180-183. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338618

209. Kaufman M.R., Chang S.S.: *Short- and long-term complications of therapy for testicular cancer*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):259-267.

210. Lambert S.M., Fisch H.: *Infertility andtestis cancer*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):269-277.

211. Correa J.J., Politis C., Rodriguez A.R. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of testis cancer*. Canc. Contr. 2007; 14(3):258-264. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17615532

212. Huyghe E., Plante P., Thonneau P.F.: *Testicular Cancer Variations in Time and Space in Europe*. Eur. Urol. 2007; 51(0):621-628. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963178

213. Ehrlich Y., Baniel J.: *Late relapse of testis cancer*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):253-258. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484930

214. Carver B.S., Al-Ahmadie H., Sheinfeld J.: *Adult and pediatric testicular teratoma*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):245-251.

215. Bellin M.F., Roy C.: *Magnetic resonance lymphography*. Curr. Opin. Urol. 2007; 17(1):65-69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143113

216. Katz M.H., McKiernan J.M.: *Management of non-retroperitoneal residual germ cell tumor masses*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):235-243.

217. Sheinfeld J., Sogani P.: *Reoperative retroperitoneal surgery*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):227-233.

218. Costabile R.A.: *How worrisome is testicular microlithiasis?*. Curr. Opin. Urol. 2007; 17(6):419-423. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921777

219. Beck S.D.W., Foster R.S., Bihrle R. et al.: *Post chemotherapy RPLND in patients with elevated markers: current concepts and clinical outcome.* Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):219-225.

220. Sim H.G., Lange P.H., Lin D.W.: *Role of post-chemotherapy surgery in germ cell tumors*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):199-217.

221. Toner G.C.: *The challenge of poor-prognosis germ cell tumors*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):187-197.

222. Hamilton R.J., Finelli A.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ-cell tumors: current status*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):159-169.

223. Neill M., Warde P.: *Management of low-stage testicular seminoma*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):127-136.

224. Kondagunta G.V., Motzer R.J.: *Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors*. Urol. Clin. North Am. 2007; 34(2):179-185.

225. Bouchelouche K., Oehr P.: *Positron emission tomography and positron emission tomography/computerized tomography of urological malignancies: an update review*. J. Urol. 2008; 179(1):34-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997425

226. Rassweiler J.J., Scheitlin W., Heidenreich A. et al.: *Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection: Does It Still Have a Role in the Management of Clinical Stage I Nonseminomatous Testis Cancer? A European Perspective.* Eur. Urol. 2008; 54(5):1004-1019. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722704 EBM: 4

227. de Wit R., Fizazi K.: *Controversies in the Management of Clinical Stage I Testis Cancer*. J. Clin. Oncol. 2008; 24(35):5482-5492. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158533

228. Steiner H., Zangerl F., Stöhr B. et al.: *Results of Bilateral Nerve Sparing Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Cancer*. J. Urol. 2008; 180(0):1348-1353. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707723

229. Dash A., Carver B.S., Stasi J. et al.: *The Indication for Postchemotherapy Lymph Node Dissection in Clinical Stage IS Nonseminomatous Germ Cell Tumor*. Cancer 2008; 112(4):800-805.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172902

230. Krege S., Beyer J., Souchon R. et al.: *European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II.* Eur. Urol. 2008; 53(3):497-513. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191015

231. Cortes D., Kjellberg E.M., Breddam M. et al.: *The true incidence of cryptorchidism in Denmark*. J. Urol. 2008; 179(1):314-318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006016

232. Albers P., Siener R., Krege S. et al.: *Randomized Phase III Trial Comparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection With One Course of Bleomycin and Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors:AUO Trial AH 01/94.* J. Clin. Oncol. 2008; 26(18):2966-2972. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458040 EBM: 1B

233. Studer U.E.: *Long-term followup results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis.* J. Urol. 2008; 179(1):163-166. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001800

234. Brown J.A., Bihrle R., Foster R.S.: *Delayed Orchiectomy at Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection Due to Laterality of Retroperitoneal Metastatic Pattern Consistent with Testicular Primary: Assessment of Pathologic Findings.* Urology 2008; 71(5):911-914. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342916

235. Vaughn D.J., Palmer S.C., Carver J.R. et al.: *Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer*. Cancer 2008; 112(9):1949-1953. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338810

236. Feldman D.R., Bosl G.J., Sheinfeld J. et al.: *Medical treatment of advanced testicular cancer*. JAMA 2008; 299(6):672-684. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270356

237. Skolarus T.A., Bhayani S.B., Chiang H.C. et al.: *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for low-stage testicular cancer*. J. Endourol. 2008; 22(7):1485-1489. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18613781

238. Umar S.A., MacLennan G.T.: *Epidermoid cyst of the testis*. J. Urol. 2008; 180(1):335-335. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495173

239. Krege S., Beyer J., Souchon R. et al.: *European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I.* Eur. Urol. 2008; 53(3):478-496. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191324

240. Finelli A.: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell tumors: long-term oncologic outcomes. Curr. Opin. Urol. 2008; 18(2):180-184. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303540

241. Cooper D.E., L'Esperance J.O., Christman M.S. et al.: *Testis cancer: a 20-year epidemiological review of the experience at a regional military medical facility*. J. Urol. 2008; 180(2):577-582. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554661

242. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L.M.: *Management of Clinical Stage I NSGCT Based on Pathological Stage: Role of Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection (RPLND).* Urology 2008; 72(5):101

243. Ong T.A., Winkler M.H., Savage P.M. et al.: *Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with elevated tumour markers: indications, histopathology and outcome.* BJU Int. 2008; 102(0):198-202. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294302 EBM: 4
244. Kenney P.A., Türk I.A.: *Complications of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer*. World J. Urol. 2008; 26(6):561-569. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594824
245. Berney D.M., Warren A.Y., Verma M. et al.: *Malignant germ cell tumours in the elderly: a histopathological review of 50 cases in men aged 60 years or over*. Modern Path. 2008; 21(1):54-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975539
246. Haba Y., Williams M.W., Neal D.E. et al.: *Stage migration and pilot studies of reduced chemotherapy supported by positron-emission tomography findings suggest new combined strategies for stage 2 nonseminoma germ cell tumour.* BJU Int. 2008; 101(0):570-574. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257857
247. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L.M.: *Laparoszkópos retroperitonealis lymphadenectomia – korai tapasztalatok.* Magy. Urol. 2008; 20(2):69-75.
248. Beck S.D.W., Foster R.S., Bihrle R. et al.: *Long-term outcome for patients with high volume retroperitoneal teratoma undergoing post-chemotherapy surgery*. J. Urol. 2009; 181(6):2526-2532. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371895
249. Featherstone J.M., Fernando H.S., Theaker J.M. et al.: *Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series – uniformly stage I disease*. J. Urol. 2009; 181(5):2090-2096. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286222 EBM: 4
250. Heidenreich A., Pfister D., Witthuhn R. et al.: *Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Advanced Testicular Cancer: Radical or Modified Template Resection*. Eur. Urol. 2009; 55(1):217-226. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926622 EBM: 2B
251. Suardi N., Strada E., Colombo R. et al.: *Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience.* BJU Int. 2009; 103(2):197-0. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990169
252. Williams S.B., McDermott D.W., Dock W. et al.: *Retroperitoneal lymph node dissection in patients with high risk testicular cancer*. J. Urol. 2009; 181(5):2097-2102. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286227
253. Acar C., Gurocak S., Sozen S.: *Current treatment of testicular sex cord-stromal tumors: critical review*. Urology 2009; 73(6):1165-1171. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362328
254. Haugnes H.S., Aass N., Fosså S.D. et al.: *Pulmonary Function in Long-Term Survivors of Testicular Cancer*. J. Clin. Oncol. 2009; 27(17):2779-2786. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414680
255. Albers, P.; Albrecht, W.; Algaba, F. et al.: *EAU Guidelines on testicular cancer.* 2009 edition.

2 Kapcsolódó internetes oldalak
http://www.cancer.gov/cancertopics/types/testicular/
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/testicularcancer.html
http://www.laf.org

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

14. táblázat: A bizonyíték szintek
(US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1992, pp. 115-127; http://www.ahcpr.gov/)

Szint	Jelzés	A bizonyíték típusa
Ia	EBM 1a	Randomizált tanulmányok meta-analízisén alapuló bizonyíték
Ib	EBM 1b	Legalább egy randomizált tanulmányból származó bizonyíték

IIa	EBM 2a	Jól megtervezett, ellenőrzött, de nem randomizált tanulmányból származó bizonyíték
IIb	EBM 2b	Legalább egy más típusú, jól megtervezett tanulmányból származó bizonyíték (kvázi experimentális)
III	EBM 3	Jól megtervezett, nem kísérleti tanulmányból származó bizonyíték, mint pl. az összehasonlító tanulmányok, összefüggési vizsgálatok vagy eset ismertetések
IV	EBM 4	Szakértői csoport jelentéseiből származó bizonyíték vagy elismert szerzők klinikai tapasztalata, véleménye

15. táblázat: A vezérfonalak ajánlási fokozatai

Szint	Jelzés	Az ajánlás természete
A	”A” szintű ajánlás	Az ajánlással összecsengő, jó minőségű és legalább egy randomizált klinikai tanulmányokon alapul
B	”B” szintű ajánlás	Jól kivitelezett klinikai tanulmányokon alapul randomizált klinikai tanulmányok nélkül
C	”C” szintű ajánlás	A közvetlenül alkalmazható jó minőségű kliniai tanulmányok hiánya ellenére tett ajánlás

Egyéb megjegyzések

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
Az izominvazív és áttétes hólyagrák sebészi kezeléséről
Készült az „EAU guideline 2009" alapján.

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

1. Alapvető megfontolások

1.1. A tevékenység alkalmazási / érvényességi területe
Az irányelvben foglalt ajánlásokat valamennyi hazai, állami és magán egészségügyi szolgáltatónál alkalmazni kell. Tekintve, hogy a hólyagrák sebészi kezeléséről szól, leginkább az urológus szakma érintett.

1.2. Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a címben foglalt izominvazív és áttétes hólyag daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdéséről és a gyógyult betegek gondozásáról szóló tudományos ismeretek összefoglalása és evidencián alapuló ajánlása (1. táblázat).

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
1.3.1. Tárgyi, személyi, szakmai, képzési / továbbképzési és egyéb feltételek
A bevezetés feltételei minden törvényesen működő hazai fekvő- és járóbeteg urológiai osztályon megvannak. A szövegben jelzett kiemelt műtétek végzése centrumokban javasolt, ez elsősorban a radikális cystectomiára és a hólyagpótlásra vonatkozik.

1.4. Az irányelv célja
Az egységes elveken nyugvó biztonságos, magasszintű és költséghatékony gyógyítás bevezetése az izominvazív és áttétes hólyagrák vonatkozásában.

1.5. A protokoll célcsoportjai:
A címben foglalt daganattal rendelkező betegek felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása során ellátást nyújtó minden egészségügyi szolgáltató, a magyarországi progresszív betegellátás valamennyi szintjén.

2. Definíció

2.1. Az irányelv alkalmazási területe: az izom-invazív és áttétes hólyagrák sebészi kezelése

A TNM rendszerén túl kockázati besorolást is alkalmazunk, mely jobban megfelel a klinikai gyakorlatnak (2. táblázat).

2.2. Szövettan
Szövettanilag a hólyagrák 90%-a átmeneti sejtes, de előfordul laphámrák, adenocarcinoma (ennek pecsétgyűrűsejtes formája) és sokkal ritkábban kissejtes carcinoma, urothelialis carcinoma laphám és/vagy parciális glanduláris differentiatióval, orsóssejtes carcinoma és az izomrétegből kiinduló liomyosarcoma. A szövettani malignitást 1973-ban három fokozatba osztották, ezt a nomenklatúrát 2004-ben átjavították, de egyelőre mindkét „grading" használható (3. táblázat).
Az izominvazív hólyagrák az urotheliumból indul ki, később beszűri a hólyag minden rétegét és ráterjed a környező szervekre, a kismedence és a hasfal rétegeire. A kismedencei nyirokcsomók közül az obturator, a parailiacalis, sacralis láncba ad áttétet. A távoli áttétek leggyakoribb helyei a csontok, a máj, a belek, az agy, de előrehaladott esetben más szerveket is érinthet.

2.3. Sejt-genetikai eltérések
Bizonyos kromoszóma rendellenesség gyakrabban fordul elő hólyagrákban, de egyértelmű genetikai okot nem ismerünk.
2.4. Kiváltó tényező nem ismert. A legfontosabb bizonyított kockázati tényező a dohányzás (evidencia szint: 2a), ezért a megelőzés lényege az aktív és passzív dohányzás elhagyása (ajánlási szint: B) (3). A kémiai iparban dolgozók, a nagyvárosban lakók kö-

zött gyakrabban fordul elő. A krónikus gyulladást fenntartó, hosszú katéter viselés szintén kockázati tényező, de inkább a laphámrák keletkezésénél. Trópusi területeken bilharziázis jelent kiváltó tényezőt. Az orvosi beavatkozások közül a kismedencei besugárzás és a cyclophosphamid kezelés indukálhat hólyagrákot.

3. Epidemiológia
Jellemző életkor a 60-70 év, de fiatalabb korban is előfordul. A 40-es évek előtt igen ritka. A férfiak gyakrabban betegszenek meg, a férfi/nő arány 3,8:1-hez. Gyakran társul a dohányzás miatt tüdő, szív és érbetegségekkel.
A férfiakban a negyedik, nőkben a nyolcadik leggyakoribb daganatos betegség. Az összes daganatos halál oka férfiban 4,1 %-ban, nőben 1,8 %-ban hólyagrák. (Magyar adatok: a Nemzeti rák regiszterben)

II. Diagnózis

4. Diagnózis
A legjellemzőbb panasz az alvadékos, makroszkópos vérvizelés. Vizelési panaszok, gyakori, fájdalmas vizelés, akadozó vizelet, deréktáji és csontfájdalom általában az előrehaladott és áttétes esetek tünete.

4.1. Anamnézis
Ki kell kérdezni a foglalkozási adatokat, a teljes urológiai anamnézist, a korábbi műtéteket, radio- és kemoterápiát, valamint a dohányzási szokásokat. Tisztázni kell a vérvizelés és a vizelési panaszok jellegét és az esetleg alkalmazott alvadásgátló szereket.

4.2. A fizikális vizsgálat tartalmazza a has, hólyag és a vesetáj megtekintését, tapintását. Kötelező a rectalis prostata, illetve a vaginális bimanuális vizsgálat (4).

4.3. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

4.3.1. Laborvizsgálatok
– vizeletvizsgálat (vizelet markerek nem kötelezőek)
– vizelet cytológia (magas grádusú tumoroknál hasznos) [3]
– vérkép, alvadási paraméterek
– vesefunkciós vizsgálat

4.3.2. Képalkotó vizsgálatok
A képalkotó vizsgálatokkal az izominvazív hólagdaganatok stagingje során a következőket kell értkelni:
– A lokális tumorinvázió
– A nyirokcsomó érintettség
– Távoli szerv érintettség megítélése (máj, tüdő, csontok, peritoneum pleura, vesék, mellékvesék, egyéb)

Elsődleges képalkotó vizsgálat
Sonographia a telt hólyagról, veséről, hasi szervekről (evidencia szint: 2) (ajánlási szint: B).

Másodlagos képalkotó vizsgálatok
Az invazív hólyagdaganat végleges diagnózisa cystoskopiával és biopsziával történik. Képalkotó vizsgálatokkal a staging támasztható alá, melynek alapján különböző terápiás lehetőségek között lehet választani. A kontraszt anyagos CT/MR minden izominvazív vagy áttétes betegnél elvégzendő (evidencia szint: 2b).
A hasi CT a hólyagrák T stádiumában kevésbé megbízható, 20-40%-os a tévedése a cystectomiás preparátumhoz képest. A TUR-t követően 4 hétig a CT/MR még megtévesztőbb, mert a műtét reakció, oedéma tévesen a daganat hólyagfali terjedésének látszatát kelti, ezért célszerű ezen vizsgálatokat a TUR előtt elvégezni.

4.3.3. Endoscopia

A legfontosabb vizsgálat a húgycső és hólyag endoscopia, mert a hólyagrák kórismézése ezen alapul. A vizsgálónak a dokumentációban nyilatkozni kell a daganat hólyagon belüli elhelyezkedéséről, számáról, méretéről, megjelenési formájáról, környezetéről. A széles alapú, necrotikus felszínű, oedémás környezetű daganat nagy valószínűség szerint izom-invazív. A néhány mm-es, lapos, bársonyos piros folt pedig, a carcinoma in situ endoscopos képe.

Fluorescens cystoscopia során kék fényt alkalmazunk és a hólyagba photoszenzitizáló anyagot (5-aminolevulinsav, 5-ALA) juttatunk. A tumoros területek így fluoreszkálva láthatók és a biopsiák sensitivitása nő ezáltal. (evidencia szint: 2a) (ajánlási szint: C) (6).

A hólyag nyálkahártyában lévő minden elváltozást, mely eltér a normális mucosa endoscopos képétől, megfelelő érzéstelenítésben, TUR-al el kell távolítani, vagy ha kiterjedtsége miatt ez nem lehetséges, akkor biopsiát kell venni belőle, és az anyagot szövettani vizsgálatra kell küldeni (ajánlási szint: B).

Az endoscoposan vékony nyelű, papilláris-bolyhos felszínű, ép környezetű daganatot kivéve, minden idegen-szövet lehet izom-invazív hólyagrák. Ilyen esetben kötelező a TUR során a szövettani szeparált mintavétel szabályait betartani, mert ez lesz a diagnosztika legértékesebb, legmegbízhatóbb része, és a kezelés ezen alapul. Először az exophyticus részeket reszekáljuk, majd az endoscoposan már épnek látszó szélből, négy irányból, és külön a tumoralapból szövettani vizsgálatra küldünk (Bressel-séma). Fontos, hogy símaizom legyen a mintában, mert e nélkül stádiumot nem lehet megállapítani. Térkép biopsia is szükséges, ha endoscoposan a folyamat izom-invazívnak látszik, vagy photodynamias vizsgálattal (PDD) fluoreszkáló terület látható, vagy a vizeletcytológia pozitív volt, mert az endoscoposan ép mucosában is lehet in situ carcinoma (ajánlási szint: B) (7). Ha a daganat nagy mérete miatt TUR-ral nem eltávolítható akkor a széli részén az izomrétegig kell reszekálni, hogy szövettanilag igazolható legyen a pontos patológiai stádium (ajánlási szint: B). Ha később orthotóp hólyagpótlást a tervezett, akkor nőbetegnél az ép trigónumból, férfinál a hátsó húgycsőből biopsiát kell venni (ajánlási szint: C). A T stádium meghatározása ma még teljesen a TUR-ból nyert anyag szövettani feldolgozásán alapul. A szövettani vizsgálatnak ki kell terjednie a tumoros terjedés mélységére, a tumor határainak megítélésére (margin), a vér és nyirokér invázióra. Ha a mintában nincs izomelem, akkor beosztása Tx, mely reTUR-t indikál.

Ha pozitív cytológia negatív hólyagtükri képpel társul, akkor a felső húgyutak és a prostata részletes vizsgálata szükséges.

4.4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálat

Az N stádium megítélése

Biztos N stádium diagnózist a lymphadenectomia szövettani feldolgozása ad, mely része a radikális cystectomiának. Ha azonban preoperatív N stádium beosztást szeretnénk, vagy hólyagkímélő eljárást tervezünk, akkor laparoscopos lymphadenectomia is végezhető. Itt a PET/CT és az MRI értékesebb, mint a hagyományos CT, de erre egyértelmű bizonyíték még nincs. (8)

Az M stádium megítélése

A kötelező mellkas Rtg-en, vagy mellkas CT-n kívül a csont scintigraphia is javasolt, ha csont fájdalom van, vagy emelkedett az alkalikus foszfatáz. A scintigraphia eredményét kétes esetben célzott MR vizsgálattal lehet megerősíteni (12). Tünetek esetén javasolt csak a koponya CT végzése. Májáttétek hasi MRI vizsgálattal nagy biztonsággal mutathatók ki (ajánlási szint: B).

III. Kezelés

5. Kezelés

5.1. Műtét

A megfelelő egészségügyi ellátás szintje a szakma által kijelölt és egyöntetűen elfogadott centrum (ajánlási szint: B).

A radikális cystectomia és az eltávolított hólyag pótlása, vagy vizeletelterelés a legnagyobb mortalitással (5%) és a legtöbb szövődménnyel (30%) járó beavatkozás az urológiában, ez magyarázza, hogy érdemes centrumokban végezni, mert így egy intézetben nagyobb gyakorlat alakul ki, ez pedig javít az eredményeken (9). Feltétele, hogy az évi műtétszám legalább 20 legyen, két operáló team is kiállítható legyen, valamint, hogy 24 órában elérhető patológiai, intenzív és CT háttér működjön, és állandó urológus szakorvosi ügyelet álljon rendelkezésre.

A szükséges anyag, eszköz, gyógyszer és személyi feltételek biztosítása mellett szükséges, hogy az operáló csoportnak egyforma gyakorlata legyen a különböző típusú hólyagpótló és vizeletelterelő műtétekben, így ezek közül ki lehet választani a beteg és a betegség igényeinek leginkább megfelelő módszert. Ha egy intézetben csak egyféle vizeletelterelést végeznek, az nem centrum, hiszen nincs mérlegelési lehetősége az ideális műtét kiválasztásánál.
Speciális ápolási teendők, hogy a vizelet elvezetést biztosító csövek átjárhatóságát, a stomák működését, a megfelelő táplálást biztosítani lehessen.

5.2. A műtéti indikáció

A radikális cystectomia indikációja az izom-invazív daganatokon kívül (T_2-T_{4a}, N_0-N_x, M_0) a T_1G_3-as BCG rezisztens és a T_1G_3, CIS -val szövődött esete (evidencia szint: 3) (ajánlási szint: B). Elfogadott a kiterjedt és endoscopos módszerrel nem uralható hólyag papillomatózis esetén is a radikális cystectomia. Szintén radikális cystectomia indikált a nem átmeneti sejtes, tehát adeno- vagy laphám carcinomás esetekben, mivel ezek kevésbé érzékenyek a sugár, illetve kemoterápiára. Salvage cystectomia indikált a korábbi hólyag-kímélő eljárások sikertelensége esetén, azaz, ha a daganat kiújul. Az ilyen cystectomia azonban sebésztechnikailag igen nehéz, nagyon gyakran elkésett és hazánkban ilyen indikációval csak néhány esetet operáltak. Kontraindikáció a kimutatott nyirokcsomó – kivéve N_1 – vagy távoli áttét, illetve ha a nagyműtét lehetőségét kizárják a súlyos társult betegségek. A preoperatív és patológiai stádium között jelentős, 44%-os eltérés mutatkozik, ez döntően a folyamat kiterjedtségének alábecsülését jelenti. A palliatív műtét morbiditása és a beteg életminőségének javulása arányban kell álljon egymással (ajánlási szint: B).
T_{4b} esetben a cystectomia nem kuratív, csak palliatív megoldás.

5.3. Műtéti előkészítés

Az előkészítés része az antibiotikum profilaxis, a bél mechanikus tisztítása, trombózis profilaxis, és a megfelelő vérkészítmény biztosítása.

5.4. Műtéti érzéstelenítés

Az intratracheális narcosist célszerű epidurális kanül behelyezéssel kombinálni, ez hatékony fájdalomcsillapítást biztosít a közvetlen post operatív szakban.

5.5. A műtét sebész technikája

5.5.1. A radikális cystectomia sebész technikája

A műtét lényege a hólyag és szomszédos szerveinek eltávolítása, ez férfiban a prostatát, ondóhólyagot és a hátsó húgycsövet, nőben az uterust, adnexumokat és a mellső hüvelyfalat jelenti. A húgycső eltávolítása kizárja a beteget az orthotóp hólyagpótlás lehetőségéből, de feltétlenül szükséges, ha a daganat férfiban a prostatára, vagy prostaticus húgycsőre, nőben pedig trigónumra terjed (evidencia szint: 3). A regionális nyirokcsomókat minimum az iliaca szögletig mindkét nem esetén eltávolítjuk, lehetőleg a műtét első lépésében, és ha áttétgyanús, akkor fagyasztásos szövettani vizsgálatra küldjük (evidencia szint: 3) (ajánlási szint: B). N_1 nyirokcsomó státusz esetén a radikális műtét folytatható, de N_2, vagy N_3 esetén csak palliáció lehetséges. Nincs bizonyíték arra, hogy a kiterjesztett lymphadenectomia javítaná a túlélést, így csak diagnosztikus jelentősége van, bár minél több nyirokcsomó kerül szövettani feldolgozásra, a stádiumbeosztás annál pontosabb (evidencia szint: 3) (ajánlási szint: C).
A laparoscoppal végzett cystectomia választható alternatíva a nyitott sebészi kezeléssel, de előnyei és hátrányai még nem kellően tisztázottak (10) (ajánlási szint: C)
Radikális cystectomia után 5 éves túlélés átlagban 40-60% között változik, ez közel 20%-al magasabb, mint a hólyagkímélő módszerek esetén. A túlélés két független és fontos prognosztikai tényezője a daganat és a nyirokcsomó stádium. (11) Ez azt jelenti, hogy pT1 esetén 75%-os, pT2-nél 63%-os, pT3-nál 21%-os a túlélés. A preparátum részletes feldolgozása után 10%-ban egyáltalán nem találnak tumort, mert azt a korábbi TUR-ral teljesen eltávolították. A pT0 stádium jelentősége a túlélésre még nem tisztázódott.

5.6. A vizelet elterelés, hólyagpótlás sebészi technikája

A vizelet elterelés, hólyagpótlás módszere kevésbé befolyásolja a túlélést, de hatással van az életminőségre, ezért a műtéti típus kiválasztásában nyomatékkal szerepet játszanak a beteg szempontjai (9.) (ajánlási szint: B)

5.6.1. Uretero-ileocutaneostomia

A korszerű vizelet elterelések közül a legkisebb műtéti megterheléssel jár, így ideális idősebb, magasabb kockázatú betegeknél. Hátránya, hogy állandóan folyó vizeletes stomával működik, ez bizonyos tevékenységekben korlátozza a beteget. A stoma kezelése egyszerű, könnyen megtanulható. A késői szövődmények aránya relatíve alacsony, 20%, ez döntően stoma komplikációt, és ureterointestinalis szűkületet jelent. Nem jár anyagcserezavarral és emelkedettebb szérum kreatinin szint mellett is kialakítható. (12.)

5.6.2. Önkatéterezhető, kontinens hasfali stomás vizelet reservoir

Detuburalizált vastag vagy vékonybélből készül, a kontinenciát a Bauchin-billentyű, vagy az appendix biztosítja. A korai, 12%-os és késői 36%-os szövődmények aránya magas, az önkatéterezés pedig csak kellően motivált és ügyes betegeknek sikerül megtanulni. A szűk indikáció miatt kevés ilyen műtét történik hazánkban. (13.)

5.6.3. Orthotop hólyagpótlás

Az orthotop hólyagpótlás férfi és nőbetegekben is detuburalizált bélből készül. Ide kerül beültetésre a két ureter, alsó pólusa pedig csatlakoztatva van a húgycsőcsonkkal. A műtét bonyolult, jelentős megterheléssel jár, a szövődményarány 40%-os. Előnye, hogy csaknem normális vizelést tesz lehetővé a húgycsövön keresztül. (14) (ajánlási szint: B). A leggyakoribb szövődmények az éjszakai inkontinencia (70%-ban), ureter és urethra anastomosis szűkület és az infekció. Női betegben gyakrabban jár vizelet retencióval, ez önkatéterezéssel oldható meg. Késői szövődmény a bélhólyag falának túlnyúlása, ez vizeletretencióhoz, bélfali keringészavarhoz, extrém esetben rupturához vezethet. (15) A bélhólyagban fokozott a kőképződés kockázata. A vizelet alkotóelemeinek visszaszívódása a bélhólyag falán keresztül hyperchloraemiás acidózist okoz, ez bicarbonát szedésével jól ellensúlyozható. (16) Nem indikált, ha a daganat nőben a trigonumot, férfiban a hátsó húgycsövet érinti, a cystectomia után reziduális daganat maradt, vagy többszörös CIS volt a hólyagban. A preoperatív szérum kreatinin nem lehet magasabb, mint 200 µmol/l, mert a bélhólyagképzés tovább ronthat a veseelégtelenségen.

5.6.4. Ureterosigmoidostomia

Történelmileg a legrégibb vizelet elterelés, mely nem jár stomaképzéssel. Kisebb műtéti megterhelést jelent, így idősebb betegnél, vagy palliatív cystectomia után javasolt. A késői szövődmények aránya magas (50%), mint a reflux és felszálló fertőzés a vesékbe, ureterosigmoidalis anastomosis szűkülete, éjszakai anális inkontinencia, hyperchloraemiás acidózis és ezek mind az életminőséget rontják. Az ureterosigmoidostomia legjobb módosítása (Mainz II.) sem csökkentette lényegesen a késői szövődmények arányát (ajánlási szint: B).

5.7. Hólyagkímélő műtéti eljárások

5.7.1. TUR sugár és/vagy kemoterápiával kombinálva

Ha az izom-invazív daganat kisebb, mint 3cm, a stádiuma legfeljebb pT2, a térképbiopsia negatív, és TUR-ral a maradéktalan eltávolítás szövettanilag igazolt, valamint a kismedencei CT-n falon túli terjedés, vagy nyirokcsomó áttét, vagy a vesékben pangás nem látszik, megkísérelhető a hólyag megkímélése. Ilyen esetben kötelező a hólyag besugárzása, vagy szisztémás kemoterápia esetleg a kettő kombinálása. Nagyon fontos a beteg felvilágosítása, nyomon követése. Kiújulás esetén salvage cystectomia indokolt. Hosszú távon ilyen válogatott beteganyag esetén a betegek 30%-ának maradhat meg a hólyagja (evidencia szint: 2a.) (ajánlási szint: B).

Kemoterápia, mint primér kezelés önmagában a stádium pT2 tumorok esetében nem ajánlott (ajánlási szint: A).

5.7.2. Nyílt műtétes parciális cystectomia

A kupolában ülő soliter izom-invazív daganatnál indikált, ha a térkép biopsia és a lymphadenectomia negatív. Fontos, hogy a legalább 2 cm-es ép gallérral eltávolított tumor után is maradjon megfelelő – legalább 100 ml-es – kapacitás. (ajánlási szint: C) Részleges hólyag eltávolítás lehetséges diverticulumból kiinduló daganat esetén, itt TUR a hólyagfal izomrétegének hiánya miatt nem kivitelezhető. Minden részleges daganatos hólyagfal eltávolítás után kiegészítő sugár vagy/és kemoterápia javasolt (ajánlási szint: C).

6. A hólyagrák kiegészítő sugárkezelése (lásd még „Onkológiai irányelvek„)

6.1. Primer sugárkezelés

Izom-invazív hólyagrák kezelésére megfelelő állapotú betegnél primer besugárzást Magyarországon nem végeznek, és ez nemzetközileg sem elfogadott. Meggyőző bizonyíték van (evidencia szint: 1a) (ajánlási szint: A), hogy a radikális cystectomia eredményeit, az 5 éves 40-60%-os átlagos és a 35-40% daganat specifikus túlélést, valamint a 30%-os lokális recidíva arányt a primer besugárzás távolról sem képes teljesíteni (evidencia szint: 3) (ajánlási szint: B).

6.2. Adjuvans, illetve neoadjuváns sugárkezelés

Alkalmazása elfogadott a hólyagkímélő kezelési taktika esetén. Lényegében ez azt jelenti, hogy a daganat eltávolítása TUR-ral, vagy hólyagfal reszekcióval, azaz sebészeti módszerrel megtörtént, és a megmaradt hólyag sugárkezelését kuratív célból végezzük. Ez általában 60-70 Gy összdózist jelent, napi 1,8-2 Gy elosztásban 6-8 hétig és kombinálható kemoterápiával. A sugárkezelés szövődményei sugárcystitis és sugár proctitis átmenetiek és tartósan csak a betegek 5%-át érintik.

Besugárzás javasolt, ha radikális cystectomia után a preparátumszél (margin) pozitívnak bizonyul, vagy a műtét után lokális recidíva jelentkezik a kismedencében. Sajnos, orthotóp bélpótlás után kismedencei besugárzás nem lehetséges, mert félő, hogy a bélfal sugárkárosodás miatt kilyukad.

A pre-operatív radioterápia operábilis izominvazív hólyagdaganat esetében 45-50 Gy dózisban 1,8-2 Gy frakciókban 4-6 hét után down stagingot eredménydez (evidencia szint 2) A neoadjuváns radioterápia nem növeli meg a túlélést (evidencia szint 2), de csökkentheti a lokális recidívák arányát (evidencia szint: 3) (ajánlási szint: B) (17.).

6.3. Áttétes hólyagrák kismedencei besugárzása

Vérző, áttétes hólyagrák esetén palliatív célból rövid időtartamú besugárzás megkísérelhető, bár a szövődmények kockázata magas. Semmiképpen sem javasolt sugárkezelés daganatos zsugorhólyag esetén (100 ml-es kapacitás alatt), mert elviselhetetlenül gyakori vizelési ingereket okozhat.

6.4. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Besugárzás csak olyan centrumokban végezhető, ahol korszerű gyorsító és célzó berendezés lehetővé teszi, hogy a magasan képzett szakember gárda konformális radioterápiát végezzen.

7. Gyógyszeres kezelés (lásd még „Onkológiai irányelvek”)

Szisztémás kemoterápia végzése csak olyan centrumokban lehetséges, ahol tárgyi és személyi feltételek adottak, ennek legfontosabb része az osztályonkénti legalább két klinikai onkológus szakorvos. Speciális ápolási teendő a katéterek, nephrostómák kezelése.

7.1. Ajánlott gyógyszeres kezelés izom-invazív és áttétes esetekben

A szisztémás kezelés célja lokalizált izom-invazív daganatoknál, hogy jobb túlélést érjünk el, míg áttétes esetben, hogy a disszeminált daganatos folyamatot lassítsuk.

7.1.1. Neo-adjuvans kemoterápia

Minden izominvazív tumor esetében ajánlott, függetlenül a kezelés módjától, a nem kimutatható mikrometasztázisok kialakulásának megelőzésére (A). Jelentős számú cystectomiás beteget feldolgozó vizsgálatban, az 5 éves túlélés neoadjuváns kezeléssel 5-7%-kal jobb volt, mint előkezelés nélkül (evidencia szint: 1a) (ajánlási szint: A) (18).

Neo-adjuvans kezelés akkor is eredményes, ha nem cystectomiát, hanem hólyagkímélő sebészi eljárást, TUR-t tervezünk. Az előkezelt betegek 5 éves túlélése így 20%-al jobb volt és a betegek 40%-ának megmaradhatott a hólyagja.

7.2. Adjuvans kemoterápia

Adjuvans kemoterápia egyes vizsgálatok szerint javít a túlélésen és minden előrehaladott esetben, legalább 4 ciklusban (pT_{3-4} N_{0-1}) indokolt közvetlenül a műtét után. Ha a folyamat pT_2 N_0M_0 volt, akkor egyéni mérlegelés alapján dönthető el a kemoterápia szükségessége (19). Az adjuváns kemoterápia hatásosságának bizonyítására további vizsgálatok szükségesek.

7.3. Az áttétes hólyag daganat kemoterápiája

A hólyagrákos betegek 20%-a előrehaladott, áttétes stádiumban kerül felfedezésre. Radikális cystectomia után pedig 50%-ban távoli áttét fejlődik ki (1-4.). A kiújulás egyharmada a kismedencében, kétharmada távoli szervekben keletkezik. Ha az áttét csak a nyirokcsomókban van, akkor az öt éves túlélés 30%-os, ha a zsigeri szervekben, akkor 15%-os. Az ilyen betegek egyetlen hatásos kezelési módja a polikemoterápia lehet (evidencia szint: 2b) (ajánlási szint: B) (20).

7.3.1. A kemoterápiás protokollok

A kezelés hagyományos gyógyszeres kombinációja az MVAC séma, melynek legfontosabb összetevője a ciszplatin. Az újabb gemcitabine-ciszplatin kombinációval átlagos 15-20%-os túlélés érhető el (evidencia szint: 1a) (ajánlási szint: A). Ez hasonló az MVAC eredményességéhez, de a mellékhatások aránya jóval kedvezőbb, így ma már ez tekinthető a standard kezelésnek. (21) A gemcitabine-taxán kombináció ígéretes és korábbi kemoterápia után visszaeső betegeknek javasolt, bár egyenlőre kevés bizonyító erejű vizsgálatot végeztek (ajánlási szint: C).

8. Az ellátás megfelelősségének indikátora

Ez lehet cystectomiák után a reoperációk és a kismedencei kiújulások aránya a stádium vetületében.

IV. Rehabilitáció – V. Gondozás

Rendszeres ellenőrzés

Célja, hogy radikális cystectomia, hólyagkímélő sebészi eljárások, besugárzás és kemoterápia után lássuk, ha helyi kiújulás, vagy távoli áttét keletkezik, és ezért kiegészítő kezelést kell indítani. (ajánlási szint: B) Ha lehet, a kiújult daganatot el kell távolítani, ez salvage cystectomiát, ureter reszekciót, urethrectomiát jelenthet. A kemoterápia második vonalába egyéni mérlegelés után taxánok is szóba jönnek. Fontos, hogy a vizeletelterelés szövődményeit is időben észleljük. Tudományos megalapozottságú, kötelező sémák nincsenek. Általában háromhavonta kell ellenőrizni a beteget, ami fizikális vizsgálatból, labor vizsgálatból, és sonographiából, illetve mellkas Rtg-ből áll. Félévente kontrasztanyagos CT vizsgálat indokolt. A hólyagkímélő eljárásoknál háromhavonta cystoscopia és cytológia kötelező. (ajánlási szint: A)

VI. Irodalomjegyzék

1. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001) Bob Phillips,Chris Ball, Dave Sacket, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes 1998 Nov.
2. Sobin DH, Wittekind Ch, eds in: TNM classification of malignant tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss 2002 pp 199-202.
3. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case control studies. Int J Cancer 2000; 86: 289-294.
4. Fossa SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patient with muscle infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. Br J Urol 1991; 67: 54-60.
5. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques:many roads lead to Rome. Eur Radiol 2006; 16: 1670-86.
6. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller M, Donat R, Susani M, Marberger M. Hexvix PCB301/01 study group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004; 171: 135-8.
7. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al. FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol 2002; 41: 284-9.
8. Kim SH, Kim SC, Choi BI, et al. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. Radiology 1994; 190: 807-11.
9. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, et al. Urinary diversion. Urology 2007; 69: 17-49.
10. Cathelineau X, Jaffe J. Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique? Curr Opin Urol 2007; 17: 93-97.

11. Ghoneim MA, Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extend? Eur Urol 2004; 46: 457-61.
12. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol 2003; 169:985-90.
13. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am 1999; 26: 125-47.
14. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol 2006; 24:305-14.
15. Bajory Z, Szabó A, Pajor L, et al. Intravital microscopic assessment of pressure induced microcirculatory changes after enterocystoplasty in rats. J Urol 2001; 165: 1279-82.
16. Gerharz EW, Turner WH, Kalble T, et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstructionwith bowel. BJU Int 2003;91: 143-149.
17. Batata MA, Chu FC, Milaris BS, et al. Bladder cancer in men and women treated by radiation therapy and/or radical cystectomy. Urology 1981; 18: 15-20.
18. Scattoni V, Da Pozzo L, Nava L, et al. Five-year results of neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy plus radical cystectomy in locally advanced bladder cancer. Eur Urol 1995; 28: 102-7.
19. Cohen SM, Goel A, Phillips J, et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. Oncologist 2006; 11: 630-40.
20. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989; 64: 2448-52.
21. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, et al. AUO-AB 05/95. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2005; 23: 4963-74.

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. táblázat

A hólyagrák TNM beosztása

T – Primer tumor

TX	Primer tumor nem megítélhető
T0	Nincs bizonyítható primer tumor
Ta	Nem- invazív papilláris carcinoma
CIS	Carcinoma in situ
T1	Tumor érinti subepithelialis kötőszövetet
T2	Tumor érinti a hólyag izomzatot
T2a	Tumor érinti superficialis izomrétegeket (belső fél)
T2b	Tumor érinti a mély hólyagizom rétegeket (külső fél)
T3	Tumor érinti perivesicalis szöveteket:
T3a	Mikroszkopikusan
T3b	Makroszkopikusan (extravesicalis tumor)
T4	Tumor érinti valamelyik szervet: prosztata, uterus, vagina, medencefal, hasfal
T4a	Tumor érinti prosztatát, uterust vagy a vaginát
T4b	Tumor érinti a medence falat , vagy a hasfalat

N – Nyirokcsomók

NX	Regionális nyirokcsomók nem megítélhetők
N0	Nincs regionális nyirokcsomó metasztázis

N1	Metasztázis egy nyirokcsomóban < 2 cm átmérővel
N2	Metasztázis egy nyirokcsomóban > 2 cm, de < 5 cm átmérővel vagy egynél

több < 5 cm nagyságú nyirokcsomóban

N3	Metasztázis > 5 cm nagyságú nyirokcsomóban

M – Távoli metasztázis

MX	MX távoli metasztázis nem megítélhető
M0	Nincs távoli metasztázis
M1	Távoli metasztázis mutatható ki

2. táblázat

A hólyagrák kezelése és prognózisa szempontjából négy csoportba osztható

– alacsony malignitási kockázatú felületes hólyagrák (pTaG1)
– közepes és magas kockázatú felületes hólyagrák (pT_aG_2-$pT_1N_0G_{1-3}$-pT_{is})
– izom-invazív hólyagrák (pT_{2-4} G_{1-3} N_0M_0)
– áttétes hólyagrák (pT_{1-4} N_{0-3} G_{1-3} M_1)

3. táblázat

1973.	2004.
1-es grádus: jól differenciált	– urotheliális papilloma – alacsony malignitási pontenciálú papilláris neoplazia
2-es grádus: közepesen differenciált	– alacsony grádusú papilláris carcinoma (megfelel a közepes kockázatnak)
3-as grádus: rosszul differenciált	– magas grádusú papilláris carcinoma (megfelel a magas kockázatnak)

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A prosztatarák diagnosztikájáról, sebészi és hormonkezeléséről
Készült az „EAU Guideline 2009" alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1.1 A protokollok alkalmazási/érvényességi területe
Az irányelv alkalmazási területe a prosztatarák diagnosztikája, sebészi és hormonkezelése.

1.2 A protokollok bevezetésének alapfeltétele
Bevezetésének feltételei megvannak a hazai urológiai fekvő- és járóbetegeket ellátó intézetekben.

2. Definíció
A prosztatarák a férfi gentitális rendszerhez tartozó dülmirigy rosszindulatú megbetegedése. A férfiakban a prosztatarák az egyik leggyakrabban felismert rosszindulatú elváltozás. Európában az incidenciája 214 beteg 1000 férfi lakosra nézve, megelőzve a tüdő- és a kolorektális daganatokat. A prosztatarák nagyon gyakori elváltozás az egyéb daganatos megbetegedésben elhunytakban (1,2).
Az elváltozás gyakorisága a kor előrehaladtával arányosan növekszik. Így a fejlett országokban a prosztatarák egészségügyi jelentősége az átlagéletkor növekedésével egyre nagyobbá válik. Jelenleg a fejlett országokban a férfiak malignus betegségei közül 15% a prosztatarák aránya, míg a fejlődő országokban ez 4%. Fontos megállapítás, hogy a prosztatarák gyakoriságában nagy különbségek vannak földrajzi régiók szerint.

3. Osztályozás
A prosztatarák 2002-es TNM (Tumor, Nyirokcsomó, Metasztázis) osztályozását mutatja az 1. táblázat.

1. táblázat: A prosztatarák Tumor, Nyirokcsomó, Metasztázis (TNM) osztályozása

T – Primer tumor

TX	Primer tumor nem igazolható
T0	Nincs kimutatható primer tumor
T1	Klinikailag (tapintással, képalkotó eljárásokkal) nem kimutatható tumor
T1a	Incidentalis carcinoma a reszekált prosztataszövet nem több mint 5 %-ában
T1b	Incidentalis carcinoma a reszekált prosztataszövet több mint 5 %-ában
T1c	Tűbiopsziával igazolt prosztatarák (például emelkedett PSA-érték miatt)
T2	Csak a prosztatára lokalizált tumor
T2a	Egy prosztatalebenyre lokalizált, annak kevesebb, mint a felét elfoglaló tumor
T2b	Egy prosztatalebenyre lokalizált, annak több mint a felét elfoglaló tumor
T2c	A tumor mindkét prosztatalebenyt érinti
T3	A tumor túlterjed a prosztata tokján
T3a	Tokon túli terjedés (egy vagy mindkét oldalon)
T3b	A tumor a vesicula seminalis(ok)at infiltrálja
T4	A prosztatarák fixált, vagy a környező szervekre terjed: hólyagnyak, külső záróizom, végbél, medencefal, levator izomzat

N – Regionális nyirokcsomók

NX	Nem ítélhető meg a nyirokcsomók állapota
N0	Nincs regionális nyirokcsomó áttét
N1	Kimutatható regionális nyirokcsomó áttét

M – Távoli áttétek

MX	Nem ítélhető meg
M0	Nincs távoli áttét
M1	Kimutatható távoli áttét
M1a	Nem regionális nyirokcsomó áttét
M1b	Csontáttét(ek)
M1c	Egyéb távoli áttét(ek)

3.1 Gleason pontszám (score)

Leggyakrabban a Gleason pontszámot használják a prosztatarák differenciáltsági fokának meghatározásához. A Gleason-meghatározást csak szövethenger bioptátumon vagy műtéti preparátumon lehet végezni, citológiai mintán nem lehetséges. A Gleason pontszám egy olyan érték, mely összege a szövettani mintában talált két legjellemzőbb terület differenciáltságának. A pontszám 2 és 10 között lehet, a 2 a legkevésbé, a 10 a leginkább agresszív daganat (3).

4. Kockázati tényezők

Az összes faktor, amely a prosztatarák kialakulásában részt vehet még nem teljesen ismert, de néhány szerepét már bizonyították. Ezek közül az előrehaladt életkor, etnikai különbségek és az öröklődés a legfontosabbak. Az autopsziás leletek alapján nagy eltérést találtak a prosztatarák gyakoriságában a különböző földrajzi területeken. Ez a különbség a klinikailag igazolt esetekben is jelentős. Az Egyesült Államokban és Észak-Európában lényegesen gyakoribb a betegség, mint Kelet-Ázsiában. Vizsgálatokkal azt is bizonyították, hogy ha egy japán ember Kaliforniába költözik, akkor emelkedik nála a prosztatarák rizikója [evidenciaszint : 2]. Ez a felismerés a környezeti faktorok szerepére utal. Különböző exogén tényezők lehetnek felelősek azért, hogy a látens prosztatarák progrediáljon és klinikai betegséggé váljon. Ezek közé az etiológiai tényezők közé sorolják az étkezési faktorokat, a szexuális szokásokat, az alkoholfogyasztást, az ultraviola sugárzást és a foglalkozási ártalmakat. Az étkezési faktorok közül ismert a szerepe a teljes energia bevitelnek, az étkezési zsíroknak, a füstölt húsnak, vitaminoknak (karotin, C, D, E vitamin), a gyümölcs és zöldség bevitelnek, ásványi anyagoknak (kálcium, szelén) és a flavinoknak. Jelenleg is több nagy randomizált vizsgálat folyik, hogy a fenti faktorok pontos szerepéről választ kapjunk és így lehetővé váljon a prosztatarák megelőzése. Összességében az örökletes faktoroknak fontos a szerepe a prosztatarák kifejlődésében, de ennek rizikóját több exogén tényező befolyásolhatja [evidenciaszint: 2-3] (4).

5. Szűrés és korai felismerés

Prosztatarákszűrésről beszélünk, ha a panaszmentes férfi lakosságot, vagy egy meghatározott csoportjának összességét vizsgáljuk. Ezzel ellentétben a korai felismerés azt jelenti, hogy a vizsgálatot egyénileg az orvos vagy a vizsgálatra jelentkező személy kezdeményezi. A legfontosabb kérdés mindkét esetben az, hogy tudja-e csökkenteni a prosztatarák mortalitását. A másik fontos aspektus, hogy javítja-e a betegek életminőségét (5).

A prosztatarák mortalitásának időbeni változásában nagy különbségek vannak a fejlett országok között.

Szűréssel a PCA okozta halálozási arányok csökkenését igazolták az USA-ban, Ausztriában, Angliában és Franciaországban. Időközben Svédországban az 5 ötéves túlélési arány 1960-tól 1988-ig növekedett, valószínűleg a fokozott diagnosztikai tevékenység és a gyakrabban felfedezett nem-halálos daganatok száma miatt. A mortalitás csökkenését, amit az USA-ban megfigyeltek gyakran tulajdonítják a széles körben végzett agresszív szűrés eredményének, de 2009-ig még nem volt abszolút bizonyíték arra, hogy a prosztata specifikus antigén (PSA) szűrése a PCA mortalitását csökkenti [evidenciaszint: 2] (6). 2009-ben ismertették az európai prosztatarákszűrés és -halálozás vizsgálat eredményét, mely 182.000 férfi átlagosan 9 éves követése után a mortalitás szignifikáns csökkenését igazolta (7).

Az ausztriai Tirol tartományban végzett nem-randomizált prosztatarákszűrő vizsgálat igazolta azt a feltételezést, hogy szűréssel lehet csökkenteni a prosztatarák mortalitását. A korai felismerés program és az utána végzett egyénre szabott kezelés eredményeivel sikerült igazolniuk a PCA halálozási arányának 33 százalékos csökkenését, összehasonlítva Ausztria többi részének a halálozási mutatóival [evidenciaszint: 2 b].

Prospektív, randomizált, népesség-alapú vizsgálatokra van szükség a prosztatarák szűrés eredményeinek pontos kiértékeléséhez.

A legtöbb szakmai irányelv a korai diagnózishoz a PSA-mérés alkalmazását ajánlja a rektális digitális vizsgálattal [evidencia szint: 3].

Egy korai PSA-vizsgálathoz a páciens és orvosának közös döntése szükséges. A PSA-mérést és a rektális digitális vizsgálatot ajánlani kellene minden 50 évesnél idősebb férfinak feltéve, ha a vizsgálatkor a várható élettartama a 10 évet meghaladja. A jelenlegi legtöbb kutatás szükségtelennek tartja a további PSA-vizsgálatokat azoknál, akik 75 évnél idősebbek és az első vizsgálatkor a PSA ≤ 3 ng/ml volt. Ilyen esetben nagyon alacsony a kockázata a prosztatarák okozta halálozásnak.

II. Diagnózis

A prosztatarák diagnosztikájának fő eszközei a rektális digitális vizsgálat, a szérum PSA-szint mérése és a transzrektális ultrahangvizsgálat (TRUS). A diagnózis az adenocarcinoma jelenlétének kimutatását jelenti a műtéti preparátumból, vagy a prosztataszöveti biopsziából. A daganat grádusát is a hisztopatológiai vizsgálat állapítja meg.

1. Rektális digitális vizsgálat (RDV)
A legtöbb prosztatarák a prosztata periferikus zónájában helyezkedik el és digitális rektális vizsgálattal észlelhető, amikor a térfogata 0.2 ml vagy nagyobb. A gyanús RDV a prosztatabiopszia abszolút indikációja. Körülbelül a betegek 18 százalékában a prosztatatarákra a gyanús RDV hívja fel a figyelmet, független a PSA-értéktől [evidenciaszint: 2 a]. Azoknál a betegeknél, akiknél a RDV eredménye gyanús és a PSA-érték 2 ng/ml felett van, a vizsgálat pozitív prediktív értéke 5-30% [evidenciaszint: 2 a] (8).

2. Prosztata specifikus antigén (PSA)
A prosztata specifikus antigént (PSA) csaknem kizárólag a prosztata epitheliális sejtjei termelik. Gyakorlatilag szervspecifikus, de nem rákspecifikus. Így a szérumszintek emelkedettek lehetnek benignus prosztata hyperplasia (BPH), prosztatagyulladás és a prosztata egyéb nem rosszindulatú betegsége esetében is. A PSA szintje jobban előrejelzi a rákot, mint a RDV során észlelt gyanús elváltozás vagy a TRUS.
Bár több különböző kereskedelmi tesztkészlet létezik a PSA mérésére, nincs általánosan elfogadott nemzetközi standardja. A PSA szintje egy folytonos paraméter: magasabb értéknél nagyobb a valószínűsége a prosztataráknak. Ez azt is jelenti, hogy nincs általánosan elfogadott küszöbértéke vagy felső határa, a gyártók által megadott ng/ml-s felső határ egy tájékoztató érték. Azt a feltételezést, hogy sok embernek van prosztatarákja alacsony szérum PSA-szint ellenére, az amerikai megelőző tanulmány eredményei igazolták [evidenciaszint: 2 a] (9), 2. táblázat.

2. táblázat: A prosztatarák kockázata alacsony PSA értékek esetében

PSA-szint (ng/ml)	Prosztatarák kockázata
• 0 – 0.5	6.6 százalék
• 0.6 – 1	10.1 százalék
• 1.1 – 2	17.0 százalék
• 2.1 – 3	23.9 százalék
• 3.1 – 4	26.9 százalék

PSA = prosztata specifikus antigén.

Mai napig nincs hosszútávú adat arra nézve, hogy meg lehessen határozni azt az optimális PSA-küszöbértéket, amellyel fel lehet fedezni a nem-tapintható, de klinikailag jelentős prosztatarákot [evidenciaszint: 3].

A szérum PSA-értékének több módosítását írták le, melyek javíthatják prosztatarák korai felismerésében a PSA specifitását. Ezek:
- PSA-denzitás
- átmeneti zóna PSA-denzitása
- korspecifikus PSA

2.1 Szabad/teljes PSA arány (f/t PSA, % free PSA)

A szabad/teljes PSA arány (f/t PSA) a leggyakrabban vizsgált és a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott érték a BPH és a PCa elkülönítésére. Használata leginkább akkor ajánlott, ha negatív prosztatatapintási lelet mellett a teljes PSA értéke 4 és 10 ng/ml között van. Egy prospektív multicentrikus vizsgálatban a biopsziák során 56 %-ban találtak prosztatarákot azoknál a férfiaknál, ahol a f/t PSA < 0.10 volt, de csak 8 %-ban akiknél a f/t PSA > 0.25 volt [evidenciaszint: 2 a].

Mindazonáltal a szabad/teljes PSA arányt elővigyázatosan kell használni, mert több vizsgálati faktor és klinikai tényező befolyásolhatja az értékét. Például a szabad PSA mind 4°C-nál, mind szobahőmérsékleten instabil.

A f/t PSA használatának nincs jelentősége a kilinikumban, ha a teljes PSA > 10 ng/ml és nem alkalmazható az ismert prosztatarákos betegek követésében.

2.2 PSA velocity (PSAV) (PSA növekedési sebesség), PSA doubling time (PSADT) (PSA duplázódási idő)

Két módszer létezik, amelynek használatával a PSA időbeni változása mérhető. Ezek a következők:

- PSA velocity (PSAV), a szérum PSA egy év alatti bekövetkezett abszolút növekedését jelenti, PSA (ng/ml/év) [evidenciaszint: 1 b]. Normál esetben maximum: 0,75 ng/ml/év.
- PSA doubling time (PSADT), a szérum PSA exponenciális növekedését jelenti az időben, ezzel jellemezve a változást.

Ennek a két fogalomnak prognosztikai szerepe lehet a kezelt prosztatarákos betegeknél. Mindazonáltal, a PCA diagnózisában a használatukat korlátozza még több megoldatlan kérdés. Így nincs tisztázva a szerepe a teljes prosztatatérfogatnak, a BPH jelenlétének, PSA-meghatározások közötti időtartománynak, a PSAV gyorsulásásának/lassulásának és a PSADT teljes idejének. Prospektív vizsgálatokban ezek a mérések nem mutattak további előnyt a PSA önálló alkamazásához képest.

2.3 PCA3 marker

Ellentétben az előzőekben ismertetett szérum markerekkel, a PCA3-t prosztatamasszázs utáni vizeletüledékből lehet kimutatni. Jelenleg ezen prosztatarák-specifikus gén vizsgálatának eredménye nem függ a prosztatavolumentől és a jelenlevő gyulladástól, korrelációt mutat a tumorvolumennel és a sejtek differenciáltságával.

Mai napig a fenti biomarkerek közül egyik sem használható arra, hogy a prosztatabiopszia elkerülésével a prosztatarák diagnózisát kizárja.

3. Transzrektális ultrahangvizsgálat (TRUS)

A klasszikus kép, amikor a prosztata perifériks zónájában van egy hypoechogén terület, azonban látható elváltozás nélkül is lehet tumor.

A TRUS nem mutatja a prosztatarák területeit megfelelő megbízhatósággal. A szisztematikus biopsziákhoz képest a gyanús területek célzott biopsziái ezért nem előnyösek. Azonban a gyanús területek további szövettani vizsgálata hasznos lehet (10).

4. Prosztatabiopszia

4.1 Alapbiopszia

A prosztatabiopszia indikációját a PSA-érték alapján és/vagy a gyanús RDV lelet alapján lehet felállítani.

Figyelembe kell venni a beteg biológiai korát, a kísérőbetegségeit (ASA Index és Charlson Comorbidity Index) és a terápiás konzekvenciákat.

Az első emelkedett PSA-érték esetében ki kell zárni a húgyúti fertőzéseket [evidenciaszint: 2 a].

Az ultrahangvezérelt perineális megközelítésből végzett prosztatabiopszia egy hasznos alternatív módszer olyan különleges helyzetekben, mint az előzményekben történt végbélkiirtás. A kimutatott daganatok aránya megegyezik a transzrektális megközelítés során végzett biopsziákéval [evidenciaszint: 1 b].

4.2 Ismételt biopszia

Az ismételt biopszia indikációja a tovább emelkedő és/vagy állandó PSA, a gyanús RDV-eredmény és az atipikus kis acinusok proliferációja (atypical small acinar proliferation = ASAP).

Az optimális időzítés bizonytalan és függ az első szövettani eredménytől. Így az ASAP jelenlététől, illetve hogy a prosztatarák kifejezett gyanúja továbbra is fenáll-e (magas vagy drámaian emelkedő PSA, gyanús RDV-eredmény, családi anamnézis). Az ismételt biopsziával magasabb arányban lehet kimutatni a daganatot. A high-grade prostata intraepithelialis neoplasia (PIN) már

nem képezi indikációját az ismételt biopsziás vizsgálatnak [evidenciaszint: 2 a]. A biopszia ismétlését egyéb klinikai jellemzők mint RDV eredménye és a PSA alapján kell eldönteni. A kiterjedt PIN (több mintában is kimutatható) már egy indikációja lehet a korai ismételt szövettani vizsgálatnak.

4.3 Szaturációs biopszia

A szaturációs, ismételt biopsziákkal a prosztatarák felfedezési aránya 30 és 43 % között van. Ez az arány függ a korábbi szövettani vizsgálatok alatt vett minták számától [evidenciaszint: 2 a]. Bizonyos esetekben a szaturációs biopsziát el lehet végezni transzperineális módszerrel is. Ezzel a technikával a prosztatarák felfedezési aránya 38 %. A szaturációs biopszia hátránya a vizeletretenció magas aránya (10%) [evidenciaszint: 2 b].

4.4 Mintavétel helye és a minták száma

Az alapbiopszia során, amennyire lehetséges a mintákat a prosztata perifériás részének laterális és poszterior területéről kell venni. További mintákat szükség szerint az RDV vagy TRUS által gyanús területekről kell szerezni. Ezeket mindig egyénileg kell meghatározni.

A sextant biopszia már nem tekinthető megfelelőnek. Egy 30-40 ml térfogatú prosztatánál legalább nyolc mintát kell venni. Minél nagyobb a prostata, annál több minta szükséges, de több mint 12 szöveti mintának nincs szignifikáns előnye [evidenciaszint: 1 a].

4.5 Diagnosztikus prosztata transurethralis reszekció (TURP)

Az ismételt prosztatabiopszia helyett alkalmazott diagnosztikai TURP jelentősége kicsi. A prosztatarák felfedezési aránya alacsony, nem több, mint 8 % [evidenciaszint: 2 a].

4.6 Antibiotikum

Az orális vagy intravénás antibiotikum adása transzrektális biopsziánál kötelező. Az optimális adag és a kezelés ideje nincs pontosan meghatározva.

A quinolonok az első választandó gyógyszerek, elsősorban a ciprofloxacin, ami előnyben részesül az ofloxacinnal szemben [evidenciaszint: 1 b] (11).

4.7 Helyi érzéstelenítés

Az ultrahangvezérelt periprosztatikus blokád a legjobban elfogadott [evidenciaszint: 1 b]. Nem mutatható ki különbség az apikálisan vagy bazálisan végzett infiltráció között. A helyi érzéstelenítő intrarektális instillatiója bizonyítottan gyengébb hatású a periprosztatikus infiltrációnál [evidenciaszint: 1 b] (12).

4.8 Szövődmények

A szövődmények aránya alacsony (3. táblázat). A kisebb szövődmények közé tartozik a makroszkópos vérvizelés és a haematospermia. A biopsziák utáni súlyos fertőzések aránya 1% alatt van. Az utóbbi időkben emelkedő biopsziás minták száma nem növelte a kezelést igénylő súlyos szövődmények arányát.

Az alacsony dózisú aspirin már nem jelent abszolút ellenjavallatot [evidenciaszint: 1 b].

3. táblázat: Szövődmények a biopsziák százalékában, függetlenül a minták számától

Szövődmények	biopsziák %
– Haematospermia	37.4
– Vérzés húgycsőből, húgyhólyagból (> 1 nap)	14.5
– Láz	0.8
– Uroszepszis	0.3
– Rektális vérzés	2.2
– Vizeletretenció	0.2
– Prosztatagyulladás	1.0
– Mellékheregyulladás	0.7

5. Stádiumbeosztás

A prosztatarák kiterjedésének elsődleges meghatározásához általánosságban használható a rektális digitális vizsgálat (RDV), a prosztata specifikus antigén (PSA) mérése és a csontscintigraphia. Az előbbiek speciális esetekben (nem lokális daganatokban) kiegészíthetők komputer tomográfiával (CT) vagy mágneses rezonancia vizsgálattal (MRI) és mellkas rtg-nel (13,14).

5.1 T-stádium

Az első kérdés a daganat lokális kiterjedésének meghatározása. Különbséget kell tenni az intrakapszularis (T1-T2) és az extrakapszularis (T3-T4) betegség között, mert ennek döntő jelentősége van a további kezelésben. Az RDV gyakran alulbecsüli a daganat stádiumát; pozitív összefüggést az RDV és a patológiai tumorstádium között kevesebb, mint az esetek 50 százalékában találtak. Mindemellett, további vizsgálat a T-stádium meghatározására csak azokban az esetekben ajánlott, ha a pontosabb stádium hatással van a terápiás döntésben, pl. amikor a kuratív kezelés is szóba jön.

A szérum PSA-érték az előrehaladott stádiumokban növekszik. Ennek ellenére a PSA-t mindig egyénileg kell értékelni, a végső pontos stádium előrejelzésében csak korlátozott a képessége. Mivel a PSA-t a benignus és a malignus prosztataszövet is termeli, nincs pontos összefüggés a PSA-koncentráció és a klinikai és/vagy patológiai daganatstádium között. A PSA-érték, a Gleason pontszám és a klinikai tumorstádium együttes használata már alkalmasabb a végső patológiai stádium becslésére.

A prosztata megtekintésére a leggyakrabban használt módszer a transzrektális ultrahangvizsgálat (TRUS). A TRUS-vizsgálattal csak a daganatok 60 %-a látható, a többi nem ismerhető fel az echogenitásuk alapján. A TRUS és az RDV együttes alkalmazásával a T3a daganatok felismerése pontosabb, mint a módszerek önálló használatával. A TRUS nem alkalmas kellő pontossággal meghatározni a daganat kiterjedését, ezért a stádium meghatározásához rutinszerű alkalmazása nem ajánlott. A pT3 daganatok kb. 60 %-a nem észlelhető a preoperatív TRUS vizsgálat során [evidenciaszint: 3].

A prosztata bioptátumok vizsgálata során megállapítható, hogy a rákos szövet százalékos aránya szoros összefüggést mutat a pozitív sebészi szél, az ondóhólyag infiltráció és a tokot áttörő daganatok arányával. A daganatos biopsziás szövetek számának emelkedése független előrejelző faktora az extrakapszuláris terjedésnek, a sebészi szél beszűrtségének és a nyirokcsomó metasztázisnak.

A CT- és MRI-készülékek jelenlegi magas felbontású technikai képessége ellenére egyik sem eléggé megbízható a daganat helyi kiterjedésének pontos megítélésére.

Az endorektális MRI-vel (e-MRI) még pontosabb lokális stádiummeghatározás lehetséges. A képminőség és a daganat helyének megítélése szignifikánsan javult a hagyományos MRI-vizsgálathoz képest (15).

Az MR spektroszkópos vizsgálat (MRSI) figyelembe veszi a daganat anyagcseréjét azáltal, hogy vizsgálja a citrát, kolin, kreatinin és polyaminok relatív koncentrációját. E metabolitok koncentrációja különbözik a normál és a daganatos prosztataszövetben, így jobb eredmények érhetőek el az elváltozás lokalizációjában, javítva az extrakapszuláris infiltráció felismerésének arányát.

A ^{11}C-choline positron emission tomography (PET) alkalmazása során körülbelül 70 %-os eredménnyel tudták a pT2 és a pT3a-4 daganatos stádiumot elkülöníteni. A PET jellemzően alulbecsüli a prosztatarákot, ezért vizsgálati értéke korlátozott [evidenciaszint: 2 b].

5.2 N-stádium

Az N-stádium meghatározása csak akkor szükséges, ha annak eredménye közvetlenül befolyásolja a további kezelési tervet. Ez általában akkor jön szóba, amikor a beteg alkalmas a kuratív beavatkozásra. Magas PSA-érték, T2b-T3 stádium, alacsonyan differenciált carcinoma és a perineuralis daganatinfiltráció mellett magas a nyirokcsomóáttét esélye. Önmagában a PSA alkalmazása nem alkalmas ennek megítélésére.

A különböző nomogramok segítségével meg lehet határozni a betegek azon csoportját, akiknél alacsony a rizikója a nyirokcsomó metasztázisnak. Ide tartoznak azok, akiknél a PSA alacsonyabb, mint 20 ng/ml, a klinikai stádium T2a vagy alacsonyabb és a Gleason pontszám 6 vagy kevesebb.

A jelenlegi irodalmi adatok alapján a CT- és az MRI-vizsgálat azonos eredménnyel mutatja ki a nyirokcsomóáttétet, bár a CT minimális előnyt mutat [evidenciaszint: 2 a)].

Az újonnan diagnosztizált tünetmentes prosztatarákos betegeknél, – ha a PSA értéke 20 ng/ml alatt van – a CT-vagy MRI-vizsgálattal 1 % az esélye, hogy gyanús nyirokcsomót találnak.

A gold standard az N-stádium meghatározására az operatív lymphadenectomia, nyílt vagy laparoszkópos technikával. Fontos kiemelni, hogy a jelenlegi tanulmányok a kiterjesztett lymphadenectomia előnyét mutatják, mert nem mindig az obturátor árok az elsődleges helye a nyirokcsomóáttéteknek. Ezért, ha a nyirokcsomó-eltávolítás a fossa obturatorra korlátozódik, a nyirokáttétek körülbelül 50 %-a nem kerül felismerésre.
Az elsődleges vagy őrszem-nyirokcsomó (SLN) eltávolításának célja, hogy csökkentsék a kiterjesztett nyirokcsomó-eltávolítás szövődményeit és maximális pontossággal próbálják azonosítani az áttétes betegséget [evidenciaszint: 3] (16).

5.3 M-stádium
Azoknál a betegeknél akiknél a prosztatarák a halálok, a csontmetasztázisok aránya 85%. A csontáttétek jelenléte és kiterjedése befolyásolja a beteg prognózisát. Az emelkedett alkalikus foszfatáz érték az érintett betegek 70 %-ban jelezheti az áttétet. Az alkalikus foszfatáz és a PSA együttes alkalmazása 98%-ra növeli a a vizsgálat hatékonyságát.
A csontmetasztázis korai felismerésének jele lehet a szövődményeket okozó csontdestrukció. A csontáttét kimutatásának legérzékenyebb vizsgáló eljárása a csontizotóp-vizsgálat (17).
A csontrendszeren kívül a prosztatarák leggyakrabban a távoli nyirokcsomókba, vagy ritkábban a tüdőbe, májba, agyba és a bőrbe adhat távoli áttéteket. Vizsgálatok akkor javasoltak, amennyiben a tünetek alapján a gyanú felmerül. A fizikális vizsgálat, mellkas rtg, ultrahangos vizsgálat, CT és MRI a vizsgálati lehetőségek.

III. Kezelés

1. Watchful-waiting (kezelés halasztása)
Késleltetett kezelésként ismert. Lényege, hogy várunk a betegség teljes kialakulásáig, majd amennyiben tünetek fejlődnek ki azokat

- palliatívan
- sebészetileg (castratio, TURP)
- hormonálisan
- sugárkezeléssel kezeljük.

Ez a kezelési módszer azon betegeknél alkalmazható, akik lokális prosztatakarcinómában szenvednek és várható élettartalmuk rövid, vagy akiknek a prosztatadaganata kevésbé agresszív és az életminőség megtartására törekszünk. Több vizsgálat 10 éves követés után 82-87 % -os (18, 19-24), ebből két vizsgálat 20 évre 57% illetve 32 %-os specifikus túlélést igazolt (14,16). A vizsgálatok alapján kimutatták, hogy minél differenciálatlanabb egy daganat, annál alacsonyabb a túlélési ráta (25, 26). A National Cancer Institute (NCI – Egyesült Államok) epidemiológiai adatai alapján kimutatták, hogy, a 10 éves tumorspecifikus túlélés grade 1,2,3 betegeknél 92, 76 illetve 43 %-os volt (19). [evidenciaszint: 3].
12 éves utánkövetés után a radikális prostatectomiás csoportnál szignifikáns különbséget mutattak a PCA-specifikus mortalitásban (5,4 %), és a nem-metasztatikus progresszióban (6,7%) (27). (evidenciaszint: l.b).

2. Aktív surveillance
Aktív surveillance alatt a betegek szoros megfigyelését és vizsgálatát (PSA, RD) értjük. Alkalmazásával az alacsony kockázatú prosztatarákos betegeknél végzett felesleges kezeléseket csökkenthetjük. Amennyiben a későbbiekben a betegnél a radikális beavatkozás szükségessé válna, azt időben elvégezzük.

3. Műtét

3.1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje
Minden olyan osztály, ahol vagy más osztályon asszisztenciában szerzett tapasztalatok után évi kellő számban végzik a műtétet és a megfelelő műszerezettség rendelkezésre áll. A megkívánt évi műtéti szám 20, – mások szerint 50 – és 24 órás urológiai ügyelet szükséges. Feltétel a prosztatarák diagnózisának és differenciáltságának megítélésében jártas patológus.

3.2. Általános intézkedések

Az operatőr(ök) kellő jártasságot szerezzenek *egyedül,* saját munkatársi asszisztenciával elvégezni a műtétet, jártasnak kell lenni a vérzéscsillapítási eljárásokban, a lymphadenectomia elvégzésében, valamint a szövődmények kezelésében. A műtét eredményességét nem a műtét befejezése, hanem a hosszú távú követés alapján megfigyelt szövődmény-recidíva aránya bizonyítják. A betegkövetés elengedhetetlen.

3.3. Speciális ápolási teendők

A katéter és a drének vezetési problémái és lymphorrea esetén ismerni kell a teendőket.

3.4. A beteg fizikai aktivitását 2-6 héten belül nyeri vissza.

3.5. Szükséges diéta nincs.

3.6. A beteg-felvilágosítás lényege, hogy a beteg ismerje az egyéb terápiás lehetőségeket is, azoknak és a műtétnek a szövődményeit.

3.7. Műtéti indikáció

3.7.1. Alacsony rizikójú lokális prosztatarák: T1a-T1b, T1c-T2a és Gleason score 2-6, PSA<10

3.7.1.1. T1a-T1b. T1a daganatról beszélünk, ha TURP vagy adenectomia során kevesebb, mint 5% a tumor, T1b, ha több, mint 5%. A T1a esetek 50%-a progrediál 10-13 év alatt (28). Ha az életkilátás legalább 15 év, a progresszió nagyon valószínű, ezért több, mint Gleason 6 esetén radikális prostatectomia, T1b esetén, ha az életkilátás legalább 10 év, szintén radikális műtét javasolt (29).

3.7.1.2. T1c és T2a. Klinikailag tünetmentes, de magasabb PSA-szint miatt végzett biopszia bizonyította tumor tartozik a fenti kategóriákba. A biopszia eredménye nem tükrözi bizonyosan a kiterjedést és inszignifikáns tumort meghatározni nem lehet. A legtöbb az a vélemény, hogy a T1c tumor leggyakrabban szignifikáns és 30%-ban lokálisan előrehaladott stádiumot bizonyít a végleges patológia (30). Általában az mondható, hogy T1c és T2a tumor esetén radikális műtét javasolt. WW csak válogatott, egyéni esetekben alkalmazható (alacsony grade, alacsony PSA), de tudni kell, hogy a biopszia grade-je 30%-ban alacsonyabb a valódinál.

3.7.2. Közepes rizikójú lokális daganatok: T2b-T2c vagy Gleason score = 7, vagy PSA = 10-20.

A fenti stádiumokban leggyakrabban ajánlott terápia a radikális műtét, ha az életkilátás több, mint 10 év (31). Lymphadenectomia elvégzése javasolt.

3.7.3. Magas rizikójú lokális prosztatakarcinoma: T3a, vagy Gleason 8-10, vagy PSA>20. Ezen stádiumokban nincs egyértelmű konszenzus a terápiára.

3.7.3.1. Lokálisan előrehaladt daganat. T3a. T3a daganat esetén a daganat perforálta a prosztatatokot. Ezen daganat esetén végzett sebészi műtét után nagy százalékban kell pozitív marginnal, vagy relapszussal számolni, de számosan végeznek magas PSA esetén is radikális műtéteket (32). Sok vizsgálat bizonyította kombinált radio-hormonterápia hatásosságát, de nem bizonyították előnyét radikális műtéttel szemben (33). Utóbbi időben növekedett azon közlemények száma, amelyek a sebészi eljárást preferálják (34).

3.7.3.2. High-grade prosztatarák. Gleason 8-10. Ha a magas Gleason fokozatú daganat lokalizált, radikális műtét után jó prognózissal számolhatunk.

3.7.3.3. Prosztatarák. PSA>20. Az eredmények agresszív sebészi kezelést javasolnak az első lépésben lymphadenectomiával kiegészítve.

3.7.3.4. Nagyon magas rizikójú prosztatarák. T3b, T4, N0, akármilyen T, de N1. Ezen esetek sebészi kezelése igen meggondolandó, hormonkezelésből a beteg többet profitál.

3.8. A műtét technikája

A műtét lényege, a prosztata eltávolítása az ondóhólyagokkal, vagy azok egy részével. A húgycsőcsonkot a hólyaggal anasztomizáljuk. A radikális műtét lokális daganatokban biztosabb túlélést mutat a konzervatív (hormon-) kezeléssel szemben, ezért ez utóbbi végzése nem ajánlott.

A műtét végezhető nyíltan (túlnyomó többségében retropubikusan) és laparoszkóppal. Ezidáig túlélés vonatkozásában előnyt egyik technikával sem mutattak ki.
A műtéti technika általános elvei, standardok a szakirodalomban elérhetők.

3.9. A szövődmények kezelése
3.9.1. Anasztomózis szűkület
A szűkület lehet relatív, – mely beavatkozást nem igényel – súlyosabb esetben beavatkozás szükséges. Ez incízió és/vagy TUR, ritkán tágítás.
3.9.2. Inkontinencia
A kontinencia feltétele a hosszú hátsó húgycső, a megőrzött véredények és idegek. Enyhe inkontinencia esetén gáti torna, elektromos vagy mágneses kezelés ajánlott. A sphincter súlyos sérülése esetén műtéti beavatkozás szükséges.
3.9.3. Potenciazavar
Kétoldali idegmegőrző műtét esetén kisebb a veszélye, de radikális műtét után gyakran kialakulhat potenciazavar. 5 PD-gátlók, SKAT, végső soron protézis jön szóba, mint kezelés.

4. Sugárkezelés
A radikális műtét mellett kuratív, teljes gyógyulást ígérő megoldások között tartják számon a prosztatarák sugárkezelését. Ezidáig nem történt randomizált prospektív vizsgálat a lokalizált daganatok sebészi és sugárkezeléssel végzett eredményeinek összehasonlítására.
A 3 dimenziós konformális radioterápia (3D-CRT), a brachyterápiák különböző típusai és az intenzitás modulált radioterápia (IMRT) sugárterápiás centrumokban történik.
– Alacsony rizikó csoportú prosztatadaganat esetén (T1a-T2a, N0, M0, Gleason score kisebb, mint 6, PSA kevesebb, mint 10 ng/ml) külső besugárzás javasolt, minimum 72 Gy dózissal. Több vizsgálat irányult a sugárdózis pontos meghatározására, napi gyakorlatban a minimum 74 Gy-t tartják megfelelőnek (35).
– Közepes rizikó csoport (T2b és 10-20 ng/ml közötti PSA-szint, Gleason score 7) esetén a sugárdózis növelése szükséges, 76-81 Gy tartományig. A sugárdózis növelése hatással volt az 5 éves túlélésre és nem tett szükségessé kiegészítő hormonkezelést (36). A késői sugár toxicitás ekkor gyakoribb, de ritkán éri el a 3-4 es súlyossági fokozatot.
– Magas rizikó csoport (7 feletti Gleason score + PSA 20 felett) esetén a fentiek neoadjuváns hormonkezeléssel történő kiegészítése szükséges.
Közepes és magas rizikó csoport esetén a kismedencei nyirokcsomók profilaktikus besugárzása (40-45 Gy) javasolt (37).
Az intenzitás modulált radioterápia és a transperineális brachyterápia korszerű sugártervezése nagyobb, célzott sugárelosztást tesz lehetővé, ezáltal többször elkerülhetővé válhatnak a kiegészítő neoadjuváns illetve az adjuváns hormonkezelések. A transurethralis sebészi beavatkozások után a sugárkezelés elkezdésével néhány hónapot várnunk kell.
Transperineális brachyterápia javasolt T1b-2a, N0, M0, Gleason score 6 alatti esetekben, ha a PSA 10 alatti, a minták kevesebb, mint fele tartalmaz daganatot, a prosztata térfogata 50 ml alatti és az IPSS score alacsony. Az alacsony rizikó faktorú prosztatarák esetén a LDR (low dose rate) kezelés ajánlott (38).
Erectilis zavarok a sugárkezelések közel 40%-a után jelentkeznek, míg különböző vizelési panaszokról a betegek harmada számol be. Legnagyobb veszély a késői toxicitás, különösen a nagyobb sugármennyiség közlése után fordul elő gyakrabban hólyag- vagy végbéldaganat (39).

Radikális prostatectomia preparátumában észlelt extracapsuláris terjedés (pT3) esetén több klinikai vizsgálatban bizonyították az adjuváns külső besugárzás előnyét. Pozitív sebészi szél, vagy magas Gleason score meglétekor a kiegészítő 70 Gy sugárdózis csökkentheti a lokális recidíva kialakulásának valószínűségét és így javulhatnak a túlélési eredmények (40).
Lokálisan előrehaladott daganatoknál (T3-4, N0, M0, T1-4, N1, M0) adjuváns kismedencei besugárzás javasolt.

5. Lokális kezelések

5.1 Krioterápia

A prosztataszövet fagyasztásán alapuló kezelést 15-17 transrectális ultrahangvezérelt szonda bevezetésével végzik. A hűtés –40 °C-ig történik. Általában szerven belüli, vagy minimális környezeti progressziót mutató, 40 ml alatti prosztatavolumen esetén indikált a kezelés. Leggyakoribb szövődmény az erectilis dysfunctio, amely a betegek 80 %-nál jelentkezik.

A kezelés hosszú távú eredményei nem ismeretesek (41).

5.2 Magas intenzitású fókuszált ultrahangkezelés (HIFU)

A nagy intenzitású célzott ultrahangkezelés mechanikus és hőenergia okozta szöveti hatást vált ki. A transrectális ultrahangcélzással végzett eljárás a daganatos sejtek koagulációs nekrózisát idézi elő, a szöveteket a célzott ponton 65 °C fokra hevíti fel. Kontrollált eredmények még nem állnak rendelkezésre, onkológiai haszna így nehezen megítélhető, erre az 1-2 éves átlagos követési idő is kevés (42).

6. Hormonális kezelés

Mióta 1941-ben Huggins és Hodges igazolták az androgénelvonás prosztataráksejtekre kifejtett hatását, sok hatóanyaggal számtalan vizsgálat történt.

Ezen gyógyszerek hatásos palliációt biztosítanak az előrehaladott prosztatarák kezelésében,

életet meghosszabbító hatásuk azonban egyértelműen nem igazolódott.

A tesztoszteron hatása ugyan nem daganatserkentő, de a prosztatadaganat fejlődéséhez és fennmaradásához elengedhetetlenül szükséges. Az androgénszintézis 90 %-ban a herékben történik, többi része a mellékvesékben termelődik (43).

A hypothalamus-hypophysis tengely stimuláló faktorain történő gyógyszeres szabályozás már nemcsak a releasing faktorok túlműködést serkentő gátló hatáson alapul, újabban már forgalomba kerültek direkt LHRH antagonista vegyületek is. Más, receptorszintű hatásmechanizmussal bírnak az antiandrogének, amelyek a keringő androgén szintjét befolyásolják.

A fenti két, különböző hatású vegyületcsoport együttes alkalmazása a totális androgénblokád (TAB), amelynek indikációs területe vitatott.

6.1 Tesztoszteroncsökkentő kezelések

6.1.1 Bilaterális orchidectomia

Egyszerű eljárás, amelynek effektusa megkérdőjelezhetetlen. Negatív oldalának említik irreverzibilitását, és psychológiai hatásait. A kasztrációs szérum-tesztoszteronszintet kezdetben 50 ng/dl-ban határozták meg, újabban a 20 ng/dl alatti értéket ajánlják (44).

6.1.2 Ösztrogének

Hatásmechanizmusa az androgén termelésre többoldalú: az LH-RH szekréció down- regulációja, androgén inaktiválás, a Leydig sejtek direkt gátlása és a prosztata epithel sejteire kifejtett direkt citotoxicitás. Leggyakrabban használt ösztrogén a diethlylstilboestrol, amely kardiovasculáris mellékhatásai és thrombogenetikus metabolitjai miatt ma már ritkán alkalmazott gyógyszer. Jelentős dóziscsökkentés mellett is indikációs területét lényegében elvesztette, kivételt képezhetnek a hormonrefrakter állapotok bizonyos stádiumai. Mellékhatásainak kivédésre többen ajánlják a thrombocyta aggregációt gátló szereket (45).

6.1.3 LHRH agonisták

A hosszúhatású agonisták (buserelin, goserelin, leuprorelin, triptorelin) csaknem két évtizede a prosztatarák hormonkezelésének meghatározó vegyületei. Az 1-2-3 sőt már 6 hónapos kiszerelés a már említett hypothalamikus – pituitális gonadális tengelyen fejti ki hatását. Az első injekció a beadást követő 2-3 napon belül hat, a kezdeti tesztoszteron túlműködés (flare up) jelenség kivédésére antiandrogén kezelés bevezetése szükséges. A kasztrációs hormonszintet a kezelés 2-4 hetében éri el. A LHRH-kezeléssel a betegek csupán 10 %-nál nem sikerül eljutni a kasztrációs hormonszintre. Az ösztrogénkezelés mellékhatásai ezzel a korszerűbb terápiával elkerülhetőek, gyakrabban fordul elő viszont csontfájdalom, hólyagürítési zavar, veseműködési eltérés, gerincvelői kompresszió, hiperkoagulációs zavar (46).

6.1.4 LHRH antagonisták

Azonnal és kompetitive, flare jelenség nélkül hat az LHRH receptoron. Mellékhatásai nem különböznek az antagonista csoportétól (47).

6.2 Antiandrogének

A prosztatasejt magjának receptor kötésén fejtik ki hatásukat, apoptózist váltanak ki a daganatsejtben. Szteroid és non-szteroid fajtái ismeretesek. A szteroid antiandrogének alkalmazásakor kevesebb erektilis diszfunkciót, gynaecomastiát figyeltek meg, többször fordul elő viszont a kardiovaszkuláris szövődmény. A leggyakrabban alkalmazott cyproterone-acetát kettős támadáspontjának köszönhetően mind monoterápiában mind TAB-kezelés részeként használatos. Flutamiddal összevetve túlélési előnyt nem igazoltak [evidenciaszint: 1b] (48).

A nem-szteroid antiandrogének monoterápiában életminőség-vizsgálatokban felülmúlták a kasztrációs csoport eredményeit, itt a libidó-, csontsűrűség-vizsgálat adatai is kedvezőbbek voltak.

Nilutamide monoterápiával nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat, kombinált gyógyszeres kezelésben vagy orchidectomiával kiegészítve azonban több tanulmányban igazolták hasznosságát. Újabban másodvonalbeli hormonkezelés részeként vizsgálták (49). Mellékhatásai között az adaptációs zavar, alkohol intolerancia, hepatotoxicitás, interstitiális pneumonitis kerül említésre.

A *Flutamid* volt 20 évvel ezelőtt az első nem-szteroid antiandrogén. Előnyének tudták be a szexuális funkciók megőrzését, amely a vizsgált betegpopulációban 80% felett volt. Nagyobb vizsgálati anyagban a túlélés tekintetében alkalmazása megegyezett a kasztrációval (50).

Lényeges szövődménye lehet a hasmenés és a jelentős hepatotoxicitás.

A *Bicalutamid* dózisának megállapításában lényegesnek bizonyult, hogy monoterápia vagy TAB részeként alkalmazzák. Monoterápiában a 150 mg, kombinációban az 50 mg adása lényegében megegyezett a kasztráció effektusával az előrehaladott vagy metasztatikus prosztatarák kezelésében, de a magas dózisú kezelés itt sem hozott túlélési előnyt. Adása nem ajánlott szerven belüli elhelyezkedésű daganat meglétekor, lokálisan előrehaladott stádium esetén kétséges, radioterápiával kombinálva túlélési előnyt bizonyítottak (51).

6.3 Ketokonazol – több vizsgálat említi az eredetileg gombaellenes szer prosztatadaganat-ellenes hatását, de erős májkárosító hatása miatt kiszorult a gyógyszerpalettáról.

6.4 A kombinált kezeléseknek több fajtája ismeretes

6.4.1 Teljes androgénblokád (TAB)

Kasztráció alkalmával a szérum-tesztoszetronszint 95%-ra csökken, az intraprosztatikus androgén stimulus tekintetében a további kémiai reakciók értékelése ellentétes. A TAB hatásosságát igazoló vizsgálatok is csak szerény, 5% alatti túlélési előnyt tudtak kimutatni a monoterápiával összehasonlítva. További mérsékletre int, ha figyelembe vesszük a kombinált kezelés jelentősebb gastrointestinális, hematológiai és szemészeti mellékhatásait, nem említve ekkor a jelentős anyagi vonzatot (52).

6.4.2 Minimális androgén blokád (perifériás androgén blokád)

Finaszterid és non-szteroid antiandrogén együttes alkalmazását jelenti. A kettős támadáspont mellett a tesztoszteronszint alig változik, ezáltal a szexuális funkció is megtartott. A kezdeti eredmények reményt keltőek, a jelentősen kedvezőbb életminőségi mutatók miatt hosszabb távú követés után alkalmazása a célzott populációnál megfontolandóvá válhat (53).

6.5. Intermittáló, vagy állandó hormonkezelés

Elméleti alapja lehet, a teljes androgénblokád alkalmazása közben a sejtpopuláció megváltozik (2 éven belül) androgén independens sejtvonal illetve őssejtek kialakulásához vezethet. A kezelés átmeneti megszakításának több indoka lehet: biológiai, életminőségi és anyagi előnyöket hozhat.

Fázis II, az utóbbi időben fázis III vizsgálatok is igazolják az intermittáló kezelés létjogosultságát.

A PSA-csökkenés mértéke meghatározó, 4 ng/ml szint alatt a kezelés megkísérelhető. Jelentős szerepe van a PSA-szint csökkenése időtartamának is. A módszer tehát bizonyos esetekben szoros megfigyelés mellett ajánlható, további nagyobb populációt érintő, hosszabb követési időt igényel [evidenciaszint: 2] (54).

A hormonkezelés okozta mellékhatások (libidóvesztés, depresszió, metabolikus szindróma, életminőség romlás) egyénileg kezelendőek.

IV. Rehabilitáció – V. Gondozás

1. Utánkövetés kuratív kezelés után

Kuratív kezelés érhető el radikális prostatectomiával, külső vagy belső (brachyterápia) sugárkezeléssel. Más alternatív kezelési módszerekről, mint a HIFU vagy a krioterápia még nem bizonyosodott be, hogy kuratívak-e és teljes gyógyuláshoz vezethetnek-e (42). A követés célja a visszaesés korai felismerése és a másodvonalbeli kezelés időbeni elkezdése. Rutinszerűen alkalmazható követési eljárások a prosztata specifikus antigén (PSA) szint meghatározása, a rektális digitális vizsgálat (RDV).

1.1 PSA monitorozás

A PSA emelkedése mögött a betegség progressziója áll (55,56,57). A kezelés sikertelenségére utaló PSA-emelkedés mértéke más radikális prostatectomia és sugárkezelés után. Radikális prostatectomia után két egymást követő 0,2 ng/ml vagy nagyobb PSA-érték emelkedés progresszióra utal, a nemzetközi konszenzus alapján (58). [ajánlási szint: B]. Sugárkezelés esetén 3 egymás utáni PSA-szint emelkedés az ASTRO (1996) (59) szerint a betegség progressziójának felel meg. Az RTOG-ASTRO (2006) konszenzus alapján progressziónak azt a PSA-emelkedést fogadjuk el, amely a kezelést követően elért legkisebb PSA értéket 2 ng/ml-rel meghaladja. [ajánlási szint: B] A definíció minden sugárral kezelt betegre vonatkozik, akár részesült hormonális kezelésben, akár nem.

1.2 PSA monitorozás radikális prostatectomia után

Radikális prostatectomia után 3 héttel várható a PSA-szint nullára csökkenése (60). Magasabb PSA-érték residuális tumorra, gyorsan növekvő PSA-szint – gyors PSA-emelkedés, rövid PSA duplikációs idő – távoli áttétre, késői és lassan növekvő PSA-érték, inkább lokális recidívára utal. A PSA emelkedése és a tumor differenciáltsága szintén fontos prediktív faktor, amely lehetővé teszi a lokális és a szisztémás recidíva megkülönböztetését (61), bár differenciálatlan tumorok esetén az is előfordulhat, hogy progresszió esetén sincs mérhető PSA-érték (62).

Kijelenthetjük, hogy kedvező szövettani eredmény esetén (<pT3, pN0, Gleasson score < 8) a PSA monitorozása az anamnézissel elégséges követési módszer.

1.3 Rektális digitális vizsgálat (RDV)

RDV-t a lokális recidíva kimutatása céljából végzünk. Minden újonnan tapintható elváltozás, pl. csomó, keménység, felveti a recidíva gyanúját. A PSA és az RDV kombinációja, a szövettanilag kedvezőtlen prosztatadaganatok követésének legjobb módszere. Jól differenciált daganat esetén a PSA-követés elégséges (63) [ajánlási szint: A].

1.4 TRUS, biopszia

A TRUS-nak és a biopsziának általában nincs helye az aszimptomatikus betegek követésében, csak ritkán, és válogatott esetekben. [ajánlási szint: B]

1.5 Csontscintigráfia

A csontizotóp-vizsgálat panaszmentes betegnél, rutinszerűen nem indokolt. PSA-emelkedés, csontfájdalom esetén igen, főleg akkor, ha kezelési stratégiánkat befolyásolja (62). [ajánlási szint: B]

1.6 CT, MRI

A CT-nek és az MRI-nek nincs helye az aszimptomatikus betegek rutin utánkövetésében. Biokémiai elégtelenség esetén szelektíven alkalmazható, a további kezelés eldöntése céljából.

[ajánlási szint: C]

1.7 A követés időintervallumai

A PSA, az RDV és a betegségre vonatkozó anamnézis elvégzése az első évben a 3., 6. és 12. hónapban, ezt követően 3 évig félévente majd évente javasolt. [ajánlási szint: B]

2. Hormonterápia utáni követés

Hormonkezelés közben a beteg követése kiemelkedő fontosságú, hiszen a biokémiai kudarc gyakran a folyamat progresszióját jelzi. Az eljárások kétségtelenül gyakori, sokszor feleslegesnek tűnő vizsgálatokkal járhatnak, de csak így tudjuk kiszűrni a hormonrezisztens állapot bekövetkeztét.

PSA követés. A kezdeti PSA és a kezelést követő első 3 hónapban mért PSA-szint csökkenés, valamint ennek időtartama prognosztikus értékű. A kreatininszint ellenőrzése fontos lehet a felső üregrendszeri obstrukció követésére és az esetlegesen szükségessé váló percutan stent vagy dupla J stent felhelyezésének megítélésére. A hemoglobin és a májfunkciós vizsgálatok alkalma-

sak a daganatos progresszió megítélésére és a gyógyszeres kezelés mellékhatásainak felmérésére. A hemoglobin szint 20%-os csökkenése esetén mérlegelnünk kell az androgén depriváció további folytatását (64).
Az alkalikus foszfatáz szint emelkedése a csontprogressziót mutathatja, fontos tudnunk azonban, hogy ez a változás a hormonkezelés okozta oszteoporózissal is összefüggésbe hozható, az eredet pontosabb megítélésére a csontspecifikus alkalikus foszfatáz meghatározása nyújthat segítséget (65).
Csontizotóp-vizsgálatot normális PSA-tartományban ritkábban alkalmazunk, költséghatékonyság szempontjából is hasznosabb a PSA pontos követése. Tünetmentes beteg esetén szükségtelen a sokszor nem egyértelmű választ adó csontizotóp vizsgálat elvégzése.
Ugyancsak elhagyható a panasz nélküli beteg komplex hasi vagy transrectalis ultrahangvizsgálata, illetve mellkasfelvétel készítése; tünet esetén vagy hormonrezisztens stádiumban azonban ezen vizsgálatok elvégzendőek.
Tünet nélküli betegnél, ahol áttét nem igazolódott és a PSA-szint 4 ng/ml alatti, félévenként végzett ellenőrző vizsgálat elegendő.
Metasztázis meglétekor jó fizikai állapotban lévő betegnél amennyiben a PSA-szint 4 ng/ml alatti, 3-6 havonta történő vizsgálat szükséges. PSA progresszió jelentkezésekor az antiandrogén megvonás előnnyel járhat, hatására 4 hét után csökkenhet értéke.

3. Hormonrefrakter prosztatarák (HRPC)
Hormonrezisztens állapotról beszélünk, ha a szérum tesztoszteronszint kasztrációs értéken áll, és a PSA pedig a nadírt 50 %-kal meghaladja, vagy új csont, illetve lágyrész áttét jelenik meg, vagy a korábbi progrediál.
A hormonrefrakter állapot kialakulására több magyarázat látott napvilágot. Androgénelvonás következtében a prosztatarák hormonkezelésre nem reagáló sejtjeinek aránya megváltozik, de az androgén independencia oka lehet az androgénreceptor mutációja is (66).
Androgén independens, de hormonszenzitív állapotnak nevezzük, amikor még a másodlagos hormonmanipulációk nem történtek meg. Ilyenek az antiandrogén megvonás, a kortikoszteroidok vagy ösztrogének alkalmazása.
A terápiás hatás megítélésének útjai
– A PSA-csökkenés a kezelés 8. hetében (50 % feletti érték, jó prognózist jelent). [evidenciaszint: 1a]
– A nem csonteredetű áttétek csökkenése RECIST kritériumok szerint. [evidenciaszint: 1b]
– A tünettel rendelkező betegek panaszai csökkennek. [evidenciaszint: 1b]
A fenti hormonkezelések eredménytelensége után a következő lépés a kemoterápia lehet.. Az első daganatgátló anyag

3.1. a docetaxel volt, amely 5 évvel ezelőtti vizsgálatok adatai szerint 2-3 hónapos túlélési előnyt igazolt a mitoxantronnal kezelt betegekkel összehasonlítva.
Legkifejezettebb hatást a 3 hetente alkalmazott 75 mg/m2 docetaxel dózis adásával érték el. A mellékhatások előfordulása alig különbözött a két betegcsoportban, az életminőségi mutatók egyértelműen a docetaxel csoportban voltak kedvezőbbek (67).
5 ng/ml PSA-szint alatt kemoterápia nem indikált, messzemenően figyelembe kell venni a beteg panaszait, állapotát, társbetegségeit.

3.2. Az orális platina származékok jól tolerálhatóak, a fázis vizsgálatokat azonban nem vezették végig (68).

3.3. Egyéb „hagyományos" citosztatikus kombinációkkal (pegilált doxorubicin + paclitaxel, carboplatin + estramustin, estramustin + vinblastin, docetaxel + mitoxantron, doxorubicin + radionukleotidok) is folytak vizsgálatok, randomizált fázis III vizsgálatok hiányában azonban ezekről összehasonlító eredmény nem mondható.
A gold standard, és jelenleg egyedül első vonalba sorolt a docetaxel 3 hetenkénti alkalmazása szteroiddal kiegészítve. Másodvonalbeli standard kezelés lényegében nincs, szóba jöhet a mitoxantron adása és az estramustin foszfát vinblastinnal kombinálva.
Egyre több irodalom gyűlik össze a taxan-kezelés újrakezdéséről, amely ismételt PSA-csökkenést eredményez (69).

3.4. Fájdalmas csontáttét esetén a terápiás csontizotópok (stroncium 89, samarium 153) lényeges analgetikus hatással bírnak, de mieloszuppresszív hatásával is számolnunk kell. Ugyancsak jó analgetikus hatású a palliatív külső besugárzás is.
A csontfájdalom és a gerincvelő léziót is okozó gerinctörések megelőzésére haszonnal alkalmaznak

3.5. biszfoszfonátokat ezek közül is az intravénás zoledronsavat. Használata rendszeres vesefunkció-ellenőrzést tesz szükségessé. Veszélyes szövődménye az állcsont nekrózis, így ajánlott a fogak ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt.

VI. Irodalomjegyzék

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol. 2005;16(3):481-8.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71-96.
3. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974;111(1):58-64.
4. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. Cancer. 1996;77(1):138-43.
5. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. Int J Cancer. 2001;92(6):893-8.
6. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. J Natl Cancer Inst. 1996;88(17):1216-21.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360(13):1320-8.
8. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998;279(19):1542-7.
9. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol. 2008;179(6):2181-5.
10. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. Radiology 1989;170:609-15.
11. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int. 2000;85(6):682-5.
12. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. World J Urol 2004;22(4):281-4.
13. Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. Cancer. 2001;91(11):2196-204.
14. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. Urology. 2001;58(6):843-8.
15. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MRI imaging. Radiology. 2004;232(1):140-6.
16. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med. 2003;348(25):2491-9.
17. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on the extent of disease on initial bone scan. Cancer. 1988;61(1):195-202.
18. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz, B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N. Engl J Med 1994;330(4):242-8.
19. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet 1997;349(9056):906-10.
20. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. Urology 2000;56(3):442-7.

21. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet 1989;1(8642):799-803.
22. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlén BJ, Johansson JE; for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N. Engl J Med 2005;352(19):1977-84.
23. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. Eur Urol 2007 Oct;52(4):1028-35.
24. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediktsdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, Olafsdottir EJ, Tulinius H, Jonasson JG. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a populationbased study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. Scand J Urol Nephrol 2006;40(4):265-71.
25. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. Cancer 1993;72(2):310-22.
26. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? Urol Int 1987;42(1):49-52.
27. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian prostate cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008;100(16):1144-54.
28. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. J Urol 1988;140(6):1340-4.
29. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. Eur J Surg Oncol 1992;18(5):456-62.
30. Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. Eur Urol Update Series 1992;1:18-23.
31. Verweyen A, Vanberg M, Kröpfl D. Die adjustierbare Kontinenztherapie ProACT – unsere ersten Erfahrungen. Urologe 2008;47 (Suppl.1):89.
32. Pfister D, Richter S, Sahi D, Thüer D, Engelmann U.H, Heidenreich A. Integrierte Versorgungsverträge beim Prostatkarzinom (PCA) – Qualitätsverbesserung oder Makulatur?. 2008;47 (Suppl.1):95.
33. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 2002;360(9327):103-6.
34. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, Van Baelen A, Haustermans K, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. Eur Urol 2007; 51(2):388-96.
35. Duban DA., Tuccer SR.,Dong L.: Long term results of the MD Anderson randomised dose escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(1) 67-74
36. D'Amico A., Renshaw AA., Leffredo M.:Androgen suppression and radiation vs. radiation alone : a randimized controlled trial. Jama 2008; (299) 3. 289-95
37. Pommier P., Chebaud S., Lagrange JL.: Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG 01.J. Clin Oncol 2007;25 (34) 5366-73.
38. Salembire C., Levagnini P.,Nickers p.:Tumor et target volumen is permanent prostate brachytherapy. Radiother Oncol 2007. 83(1) 3-10
39. Baxter NN., Nexter JE., Durham SB.: Increased risk of rectal cancer after prostate cancer radiation: a population based study. Gastroenterology 2005;128(4) 819-24.
40. Swanson GP., Tomsom IM, Tangen C.: Update of SWOG 8794 adjuvant radiotherapy for pT3 improves metastasis free survival. Int. J Rad Oncol Biol Phys 2008; 72.S31
41. Rees J., Patel B.,Macdronagh R.: Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004;. 93(6) 710-14

42. Aus G.: Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer- a review. Eur Urol 2006;50 (5) 927-34
43. Walsh PC.: Histologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate Urol Clin North Am. 1975;2(1) 125-40
44. Oefelein MG, Feng A., Scolleri MJ: Reassesment of the definition of the kasztráción levels of testosterone: implication for clinical definition making. Urology 2000; 56(6) 1020-4.
45. Klort L., McNeil I., Fleshner N.: Phase I-II trial of diethylstilboestrol plus low dose walfarin in advanced prostate carcinoma. J Urol 1999; 16(1) 169-72.
46. Oefelein MG., Resnick MI.: Effective testosterone suppression for patients of prostate cancer: there is best kasztráción? Urology 2003; 62(2) 207-13
47. Van Poppel H., Tombal B., de la Rosette JJ.: Degarelix a novel gonadotropin relealising hormon repeptor blocker. Eur urol 2008 Oct; 54(4) 805-13
48. Schröder FH , Whelan P., de Reike TM.: Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetat. Eur urol 2004; 45(4) 457-64
49. Kassouf W., Tanguay F., Aprokian AG.: Nilutamid as a second line hormon therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. J Urol 2003; 169(5) 1742-44
50. Boccon-Gibod L., Fournier G., Bollet P.: Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. Eur Urol 1997; 32(4) 391-5
51. McLeod DV., See WA., Klimberg I.: The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program. J Urol 2006; 176(1) 75-80
52. Schmitt T., Witt TJ, Schmellhammar TS.: Combined hormonal blocade with nonsteroidal antiandrogen for advanced prostate cancer: a systematic review. Urology 2001; 57(4): 727-32
53. Fleshner NE,Fair WR.: Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostate carcinoma. Br J Urol 1996;78(8): 907-10
54. Boccon-Gibod L., Hammarerer P., Madesbacher S.: The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. BJU 2007;100 (4): 738-43
55. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am 2001;28(3):555-65.
56. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. J Urol 2002;168(2):536-41.
57. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 2006;24(24):3973-8.
58. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract 2004;58(4):382-90.
59. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(5):1035-41.
60. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol 1989;141(5):1076-83.
61. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology 1994;43(5):649-59.
62. Leibman BD, Dilliouglugil O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. Cancer 1995;76(12):2530-4.
63. Chaplin BM, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. Eur Urol 2005;48(6):906-10.
64. Strum SD., McDermed JE., Scholz MC.: Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer recieving combined hormone blocade. Br J Urol 1997; 79(6): 933-41
65. Miller PD., Earday I., Kirby RS.: Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of the patients with prostate cancer. BrJ Urol 1992; 70(3) 295-8
66. Sci KN.: Bcl-2 with oblimersen for patient with hormone refractory prostate cancer. Word J Urol 2005;23(1): 33-7

67. Tannock IF., de With R., Berry WR., Horti J.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisonefor advanced prostate cancer. New Eng J Med 2004;351(15): 1502-12
68. Sternberg Cn., Whelan P., Hetherigton I.:Phase III trial of satraplatin an oral platinum plus prednisone vs prednisone alone with hormone refractory prostate cancer. Oncology 2005;68(1): 2-9
69. Ohlmann C.,Ozgur E., Wille S.: Second line chemotherapy with docetaxel with prostate specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. Eur urol Suppl 2006; 5 (2): 93 abstract 269

A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A non-invazív hólyagdaganat kezeléséről
Készült az „EAU guideline 2009" alapján.

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

1. Alapvető megfontolások

1.1. A tevékenység alkalmazási / érvényességi területe
Az összefoglalt non-invazív hólyagdaganatos irányelvet valamennyi törvényesen működő önkormányzat, állami és magánintézményben alkalmazni kell.

1.2. Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a címben foglalt Ta, T1 stádiumú, non-invazív hólyag daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdéséről és a gyógyult betegek gondozásáról szóló tudományos ismeretek összefoglalása és evidencián alapuló ajánlása.
Szövettani beosztás szerint az irányelv alkalmazási területe minden hólyaghámból kiinduló, nem izom-invazív daganat. Tekintve, hogy hazai viszonyok között Ta, T1 stádiumú, non-invazív hólyag daganatot kizárólag urológusok kezelik, igazán csak erre a szakmára vonatkozik. Érvényessége 3 év, megújítása 2013-ban valószínűsíthető.

1.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
Az irányelv bevezethető minden hazai járó- és fekvőbeteg urológiai osztályon.

1.4. Az irányelv célja
Magas színvonalat biztosító olyan egységes módszerek elterjesztése, melyek a gyógyítás eredményességét és költséghatékonyságát biztosítják.

1.5. Célcsoportok
A nem invazív hólyagdaganatok felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása során ellátást nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltatóban gyógyító orvosok és szakdolgozók.

2. Definíció

2.1. A hólyagdaganatok ma is érvényes TNM beosztását 2002-ben állította össze a WHO (1. táblázat). 2004-ben szintén a WHO a korábbi „felületes hólyagdaganat" definíciót és a „grading" beosztást is megváltoztatta (2. táblázat). Hazánkban egyelőre a régi „grading" beosztást használják, ez még elfogadott. A non-invazív daganat veszélye, hogy 70-80 %-ban kiújul és 10 %-ban izom-invazívvá fejlődik.

2.2. A kiváltó tényezők között bizonyított a dohányzás szerepe (evidencia szint: 1/a). A különböző ipari szennyezőkkel dolgozók veszélyeztetettsége is nagyon valószínű (evidencia szint: 3).

2.3. A kockázati tényezők a daganat és az épnek látszó hólyaghám szerkezetében, valamint a lefolyásban rejlenek (3. táblázat). A kockázati beosztás 2 külön szempont – kiújulás és progresszió – szerint különíthető el (4/a és 4/b táblázat).

2.4. A legjellemzőbb tünet a fájdalmatlan, makroszkópos, esetleg alvadékos vérvizelés. Vizelési panaszok – gyakori vizelés, fájdalmas vizelés – ehhez nem társulnak, illetve ha kísérik, akkor carcinoma in situ (CIS) vagy izom-invazív folyamat fennállására kell gondolni. Általános tüneteket a non-invazív daganatok nem adnak.

2.5. A betegség leírása

2.5.1. Non-invazív urotheliális daganat leggyakrabban a hólyagban, de ezen kívül a vese üregrendszerében, az ureterekben és a prostata kivezető csöveiben is kialakulhat.

A szerv lokalizáció eltérő diagnosztikus és kezelési sémákat igényel, itt csak a hólyagra korlátozódó folyamatról beszélünk, bár tudjuk, hogy a betegség a teljes urothelium bármely részén megjelenhet.

2.5.2. Genetikai eltérések

Bizonyos kromoszóma és sejtgenetikai eltérések gyakoribbak, de ezek klinikai jelentőségének tisztázása csak a jövőben várható.

3. Epidemiológia

A hólyagdaganat férfiban a 4., nőkben a 9. leggyakoribb malignóma. Ezen belül a non-invazív folyamatok az összes esetek 75-80 %-át képezik. Legjellemzőbb életkor a 40 és 70 év közötti, férfiakban 2,5-szer gyakoribb. (Magyar adatok: Nemzeti rák regiszter)

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmus (5. táblázat)

2. A rögzített írásbeli anamnézisben ki kell térni a vérvizelés jellegére, esetleges más vizelési panaszokkal való társulására. Tisztázni kell a foglalkozási ártalmak lehetőségét, a dohányzást még akkor is, ha már leszokott, a kismedence korábbi besugárzását, a megelőző cyclophosphamid kezelést. Félrevezető lehet, ha alvadásgátló alkalmazása mellett jelentkezik a vérvizelés, de tudni kell, hogy ilyenkor is igen gyakran a vérzés mögött hólyagdaganat van. A 40 évnél idősebb, dohányzó betegnél mikroszkópos vérvizelés esetén is gondolni kell hólyagdaganatra.

3. Fizikális vizsgálattal értékelhető eltérést nem találtunk.

4. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

4.1. Laborvizsgálatok

Kötelező az egyszerű vizeletvizsgálat, mely bizonyítja a fertőzés nélküli vérvizelést. A vizelet cytológia is kötelező, ez történhet spontán ürített vizeletből, vagy hólyagöblítés mosófolyadékából, bár a vizsgált sejtek az urogenitális traktus minden részéből származhatnak. A cytológia érzékeny a CIS kimutatására, de a többi non-invazív hólyagdaganatnál negatív eredményt adhat. Csak a pozitív cytológia értékelhető, a negatív nem bizonyító erejű (evidencia szint: 3) (4). Hazánkban kevés jó cytológus dolgozik, aki 90%-os szenzitivitású véleményt ad. Rontja az eredményességet a minta alacsony sejttartalma, gyulladás, kő, megelőző instilláció. (evidencia szint: 2b). Pozitív cytológia és negatív cystoscopia felveti a felső rendszer üregrendszeri daganatának lehetségét. A különböző vizelet marker vizsgálatok megbízhatóságát még nem bizonyították.

4.2. Képalkotó vizsgálatok

Utrahang:

A modern készülékek felbontó képessége 5 mm-es, így ilyen méretű daganat kimutatására is alkalmasak. Hibája, hogy érzékenysége erősen függ a vizsgáló gyakorlatától. Koagulum, vagy erős trabekularizáció is felvetheti tévesen a daganat lehetőségét. A sonographia számára a hólyagnyak környéke nehezebben vizualizálható, itt még kevésbé megbízható. Csak feszes falú, telt hólyagnál végzett vizsgálat az elfogadható (evidencia szint: 3) (ajánlási szint: B).

4.3 Endoscopia

Cystoscopia:

A legfontosabb vizsgálat, mellyel szisztematikusan átnézzük a húgycsövet és a hólyag teljes felszínét. Ez megmutatja a daganat elhelyezkedését, méretét, alakját (papillaris, vagy lapos) és környezetét (ajánlási szint: C). El lehet tekinteni a cystoscopiától, ha a cytológia pozitív, vagy képi vizsgálattal daganat látható a hólyagban, mert akkor TUR-t végzünk.

Fluorescens cystoscopia:
A hólyagba phatosensibilizáló anyagot instillálunk és ezt speciális fénnyel megvilágítjuk, ekkor a tumoros terület fluorescal. Ez a módszer érzékenyebb, mint a hagyományos cystoscopia. (ajánlási szint: C) (5).

5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálat
Magas kockázatú esetben, vagy ha felmerül a daganat lehetősége a felső rendszerben, akkor IVU vagy CT urographia végzése javasolt (ajánlási szint: B).

6. Differenciál diagnosztika
A vérvizelés az egyik leggyakoribb urológiai tünet, így számtalan urológiai betegség jele lehet. Kőbetegség, gyulladások, nem hólyag eredetű daganatok, urotrauma, prostata betegségek, véralvadás gátló gyógyszeres kezelés, véralvadási zavarok, mind vérzést okozhatnak, így a differenciál diagnosztika ezek elkülönítésére szolgál.

III. Kezelés

1. Műtét
1.1. A hazai fekvőbeteg urológiai osztályok a szükséges műtét – TUR – elvégzésére alkalmasak.

1.2. Általános intézkedések
Fontos, hogy a műtét során eltávolított szövetek szeparált mintavétel után megfelelő színvonalú patológián legyenek feldolgozva. Ha ez nincs biztosítva, akkor ott a nem-invazív hólyagdaganat kezelését átmenetileg (vagy véglegesen) fel kell függeszteni.

1.3. Speciális ápolási teendő a katéteres beteg megfigyelése és a katéter átjárhatóságának folyamatos ellenőrzése, valamint ha szükséges, ebbe gyógyszer instillálása.

1.4. Sebészeti kezelés:
1.4.1. Műtéti indikáció:
Minden hólyagdaganatot, vagy annak gyanúját keltő elváltozást el kell TUR-ral távolítani.
1.4.2. Műtéti előkészítés:
Különleges műtéti előkészítést nem igényel. Antibiotikum profilaxis fokozott thrombózis kockázat esetén LMWH profilaxis szükséges.
1.4.3. Általában gerincközeli érzéstelenítés megfelelő a műtéthez.
1.4.4. Műtét:
A non-invazív hólyagdaganatoknál a diagnosztika és a műtéti kezelés összeolvadhat, mert a TUR során endoscopiát is végzünk; szeparált szövettani mintavétel, biopsia történik, mely a daganat teljes eltávolításával járhat, ez pedig a kezelés leglényegesebb része. (6.)
Kisebb, néhány mm-es daganatot egy vágással, egészben érdemes eltávolítani, így a szövettani vizsgáló jobban tud orientálódni és kisebb a daganatsejt szóródás veszélye. Nagyobb daganatot frakcionáltan, szeletenként kell reszekálni, először az exophyticus részt, majd az izomréteget is tartalmazó alapot (ajánlási szint: B). A tumor környezetét is, ahol már ép nyálkahártya látszik eltávolítjuk, és a szeleteket külön edénybe gyűjtjük. Ha pirosas, bársonyos foltok vannak, ez CIS-re gyanús, azokat külön-külön reszekáljuk. A reszekció során vágóáramot használunk, így csökkenthető a szövettani minták zavaró károsodása. Ha a daganat papilláris megjelenésű, és a vizelet cytológia negatív, térkép biopsiát nem kell végezni, mert így CIS kimutatása nem valószínű és az eredmény a kezelést nem befolyásolja (ajánlási szint: C). Az első reszekció után a tumoralapon második reszekció is szükséges, ha az első műtét nem volt maradéktalan, a szövettanász nem talált izomréteget az anyagban, vagy magas grádusú tumort távolítottunk el. [1] (ajánlási szint: B). A második reszekció T_1G_3 esetén 10 %-ban izom-invazív folyamatot igazol. (evidencia szintje: 2a).
Ha a TUR, vagy re-TUR pT_1G_3 + CIS-t igazol, akkor a progresszió veszélye olyan nagy, hogy a cystectomia is indokolt kezelési lehetőség. (7)

A pathológusnak nyilatkozni kell, hogy milyen gradusú a minta, a tumor invázió mélységéről és, hogy a minta tartalmaz-e lamina propria és izomelemeket.
Postoperatív teendők:
Ha nincs vérzés a hólyagból, a katéter a 2-3. napon eltávolítható. A beavatkozás mértékétől függően további antibiotikus terápia és trombózis profilaxis mérlegelendő.

1.5. Fizikai aktivitás a katéter eltávolítása után nem korlátozódik.
1.6. Speciális diéta nincs.
1.7. A beteget nyomatékosan fel kell világosítani, hogy a dohányzást azonnal el kell hagyni, mert ez a további kiújulás kockázatát emeli.

2. Gyógyszeres kezelés

2.1. A gyógyszeres kezelés, mely megakadályozza a recidivát és a progressziót, hólyaginstillációt jelent, ehhez a beteget meg kell katéterezni, és be kell tartani a kemoterápiás gyógyszerek felhasználásának szabályait. Fekvőbeteg urológiai osztályokon ehhez a feltételek adottak.

2.2. Speciális ápolási teendők nincsenek.

2.3. Ajánlott gyógyszeres kezelés:
Egyszeri, korai, postoperatív instilláció
Minden endoscoposan non-invazív daganatnak tűnő elváltozás esetén kötelező az egyszeri kemoterápiás instilláció a műtétet követő 6 órán belül. A kemoterápiás szerek mindegyike – mitomycin C, epirubicin, doxirubicin – egyformán hatékony. A korai instilláció önmagában 39 %-kal csökkenti a recidíva rátát. (evidencia szintje: 1a) (8.) Kontraindikáció a postoperatív vérzés, hólyagperforáció, vagy gyanúja, mert a befecskendezéshez legalább 1 órára a katétert le kell zárni.
Adjuváns kemoterápiás, és BCG instilláció

Kemoterápiás instilláció célja, hogy a recidívát megakadályozza, ezért indikált az alacsony és közepes kockázatú, nem-invazív daganatoknál. [1] A magas kockázatú esetekben a recidíva mellett a progresszió jelenti az igazi veszélyt, ezért BCG instilláció javasolt, mely képes a progressziót meggátolni, de legalább is idejét kitolni (evidencia szintje: 1a) (ajánlási szint: A) (9.)
Az instillációk technikája és ütemeztetése
A kemoterápiás szer koncentrációja fontos tényező, ezért a beteg ne fogyasszon folyadékot az instillációt megelőző 8 órában (evidencia szintje: 2a). A katéterezés szabályait szigorúan be kell tartani, a nyálkahártyán lehetőleg mikroszkópos melléksérülés se legyen, mert ezen át a kemoterápiás szer felszívódik és szisztémás reakciót ad. Az optimális sémát az instillációkra még nem sikerült kidolgozni. Először 4 hétig hetente, majd havonta fél évig kell adni. Az egy évig vagy fél évig adott kemoterápiás szer eredményessége között nem volt különbség, ezért fél éves kezelés elégséges (evidencia szitje: 2).
Az alacsony és közepes kockázatú esetekben BCG adása nem indokolt, ez túlkezelésnek minősül, mert hasonló az eredményességük, mint a kemoterápiás szereknek, és sokkal több és súlyosabb mellékhatásokkal jár.
Magas kockázatú esetekben a BCG adása képes szignifikánsan, 27 %-kal csökkenteni a progressziót (evidencia szintje: 1a).

A BCG instilláció technikája és ütemezése
BCG instilláció kontraindikált, ha a beteg tuberkulózisban szenved, vagy ha a vizelet fertőzött, mert a fellazult mucosán át a keringésbe jut a legyengített, de élő bacilus. A különböző törzsek között hatékonyságban nincs különbség.
A kezelés 6 héten át, hetente adott instillációval kezdődik, és fenntartó, havi instillációkkal folytatódik legalább egy évig. A fenntartó kezelés optimális ütemeztetése még nem kidolgozott, de mindenképpen szükséges, mert a progresszió gátló hatás csak így érvényes (evidencia szintje: 1a).
Ha a BCG kezelés mellett a pT1G3 folyamat recidivál, akkor cystectomia a helyes kezelési taktika, mert nagyon magas az invazív folyamat kialakulásának valószínűsége.

BCG kezelés jelentős mellékhatásokkal jár. Egyszerű cystitis egészen gyakran, csaknem 80 %-ban fordul elő. Lázas állapot gyakran, szepszis ritkábban fordul elő. (10.) A dózisredukció felére-harmadára, nem befolyásolja az eredményességet, de csökkenti a mellékhatás valószínűségét. Ez alól kivétel, ha a folyamat sokgócú, ekkor a teljes dózis javasolt (evidencia szintje: 2).

2.4. Kiegészítő gyógyszeres kezelés hatékonysága nem bizonyított.
2.5. Terápiás algoritmus (5. táblázat).

3. Egyéb terápia nincs.

4. A szakmai munka eredményességének mutatói
Javasolt indikátor:
A kockázati beosztásnak megfelelő recidíva ráta és progressziós hányad csökkentése.

IV. Rehabilitáció

Rehabilitáció nem szükséges

V. Gondozás

Rendszeres ellenőrzés
A követés a diagnosztikai módszerek szisztematikus alkalmazását jelenti. Lényeges elemei a sonographia, a cystoscopia és cytológia. (ajánlási szint: C). A műtét után 3 hónappal az első ellenőrzés minden esetben kötelező, mert ha már ekkor recidíva van, ez az egyik legfontosabb prognosztikai tényező. Az ellenőrzések ütemeztetése a kockázati csoportoktól függ. Az alacsony kockázatú csoportoknál, ha a 6 órán belüli instilláció megtörtént, akkor az első 3 hónapos negatív ellenőrzés után évenkénti cystoscopos kontroll elégséges, mert egész életre kivetítve legfeljebb az esetek fele recidivál, és ez is alacsony kockázatú marad. Általános szabály közepes és magas kockázatú esetekben a 3 havonta végzett cystoscopos ellenőrzés. Ha nincs recidíva, akkor ez ritkítható, de a beteget legalább 5 évig követjük (ajánlási szint: C). Recidíva, vagy progresszió esetén az ellenőrzések rendje elölről kezdődik, és szükség lehet a beteg átsorolására másik kockázati csoportba, vagy a non-invazívból az izom-invazív kategóriába.

VI. Irodalomjegyzék

1. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001) Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sacket, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes 1998 Nov
2. Sobin DH, Wittekind Ch, eds in: TNM classification of malignant tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss 2002 pp 199-202.
3. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case control studies. Int J Cancer 2000; 86: 289-294.
4. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al. FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol 2002; 41: 284-9.
5. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller M, Donat R, Susani M, Marberger M. Hexvix PCB301/01 study group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004; 171: 135-8.
6. Brausi M, Colette L, Kurth K, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinomaof the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002; 41: 523-31.
7. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shiftmay improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2007; 177: 1283-86.

8. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemoterapy decreases the risk of recurrence in patient with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysisof published results of randomized clinical trials. J Urol 2004; 171: 2186-90.
9. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int 2001; 88: 209-16.
10. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Collaborative Group. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III trial. Eur Urol 2003; 44: 429-34.

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

VII. Melléklet

Konszenzus nem szükséges, a non-invazív daganatokat csak urológusok kezelik.

TÁBLÁZATOK

1. táblázat: A T stádium

TX	Primer tumor nem megítélhető
T0	Nincs bizonyítható primer tumor
Ta	Nem- invazív papilláris carcinoma
CIS	Carcinoma in situ
T1	Tumor érinti subepithelialis kötőszövetet
T2	Tumor érinti a hólyag izomzatot
T2a	Tumor érinti superficialis izomrétegeket (belső fél)
T2b	Tumor érinti a mély hólyagizom rétegeket (külső fél)
T3	Tumor érinti perivesicalis szöveteket:
T3a	Mikroszkopikusan
T3b	Makroszkopikusan (extravesicalis tumor)
T4	Tumor érinti valamelyik szervet: prosztata, uterus, vagina, medencefal, hasfal
T4a	Tumor érinti prosztatát, uterust vagy a vaginát
T4b	Tumor érinti a medence falat , vagy a hasfalat

2. táblázat

WHO grádus 1973-ban, illetve 2004-ben. Egyelőre mindkét beosztás elfogadott a gyakorlatban

3. táblázat

Kockázati csoportbeosztás non-invazív hólyagdaganatoknál

Alacsony kockázatú daganat (a non-invazívak 50 %-a)	Ha: pT_aG_1 soliter, 3 cm-nél kisebb, és minimum 1 évig nem recidivál
Közepes kockázatú daganat (non-invazívak 30 %-a)	Ha: pT_aG_{2-3}, pT_1G_{1-2}, vagy multiplex, vagy 3 cm-nél nagyobb, vagy 1 éven belül recidivál
Magas kockázatú daganat (non-invazívak 20 %-a)	Ha: pCIS; pT_1G_3, vagy 5-nél több gócú, vagy az első 3 hónapos kontrollnál recidivál

4.a. táblázat

A kiújulás és progresszió tényezői

Befolyásoló tényezők		Kiújulás	Progresszió
Tumorszám	1	0	0
	2-7	3	3
	> vagy = 8	6	3
Tumor átmérő	< 3 cm	3	3
	> vagy = 3 cm	2	2
Kiújulási ráta	< 1 évente	2	2
	> 1 évente	4	2
T_{is}	Nem	0	0
	Igen	1	6
Grádus (1973)	1	0	0
	2	1	0
	3	2	5
Összesen		0-17	0-23

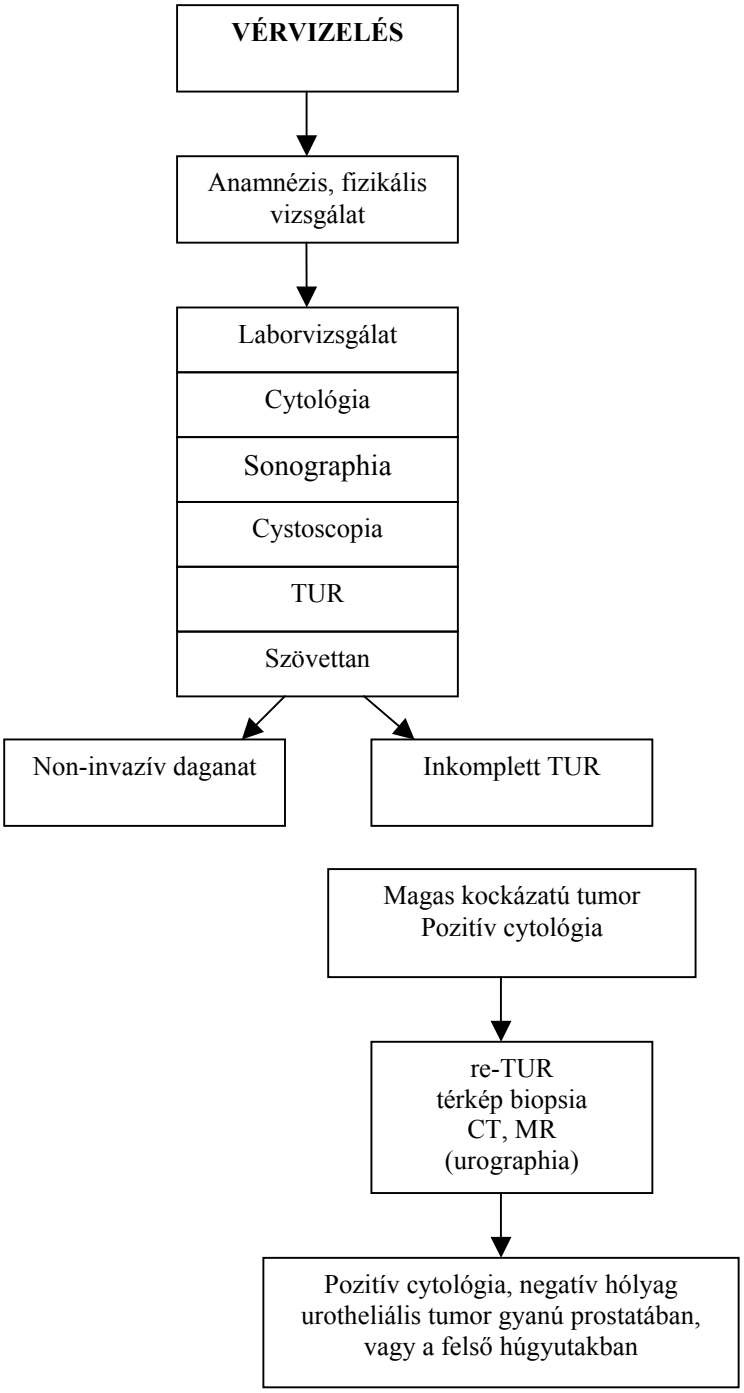
4.b. táblázat

A kiújulás és progresszió %-os aránya

Kiújulási pontok	Kiújulás valószínűsége 1 éven belül	Kiújulás valószínűsége 5 éven belül
0	15 %	31 %
1-4	24 %	46 %
5-9	38 %	62 %
10-17	61 %	78 %
Progressziós pontok	Progresszió valószínűsége 1 éven belül	Progresszió valószínűsége 5 éven belül
0	0,2 %	0,8 %
2-6	1 %	6 %
7-13	5 %	17 %
14-23	17 %	45 %

5. táblázat

Diagnosztikus algoritmus



6. táblázat

Terápiás algoritmus

Alacsony kockázatú daganat	Közepes kockázatú daganat	Magas kockázatú daganat
Korai (6 órán belüli) kemoterápiás instilláció	Korai (6 órán belüli) kemoterápiás instillációs legfeljebb fél évig	BCG kezelés $pT_1G_3+T_{is}$ esetén cystectomia
Kontroll	Kontroll	Kontroll
	Cystoscopia, cytológia, UH	
	Kiújulásnál kategóriaváltás lehetősége, progresszió esetén cystectomia	

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
Neurogén eredetű hólyagműködési zavarokról
Készült azEAU guideline 2009 alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

I/1. Alkalmazási terület
Alkalmazandó a neurogén hólyagdiszfunkció kivizsgálásában, kezelésében, rehabilitációjában és a gondozás során. A kórállapothoz sorolandók azok a központi (agyi, gerincvelői) vagy perifériás idegrendszeri eltérések és funkciózavarok, melyek daganatok, fejlődési rendellenességek, sérülések, vérellátási zavarok, degeneratív betegségek, discus herniák, műtétek, bevérzések, gyulladások, autoimmun betegségek következtében alakulnak ki és a gerincvelői, agyi vizelési központok illetve reflexkörök működését érintik. A károsodások miatt zavarok jelentkezhetnek az alsó húgyutak tároló vagy ürítő funkciójában.

I/2. Bevezetésének alapfeltételei
Az érintettek sokszor nem jelentkeznek urológusnál, hiszen pl. egy tetrapleg betegnek a hólyagfunkció károsodása kisebb problémát jelent, mint a mozgáskorlátozottság. A betegek az elhanyagolt, nem kezelt állapotok késő következményeivel nincsenek tisztában. Az elsődleges feladat a háziorvosok és rehabilitációs szakorvosok mellett neurológusokra, traumatológusokra, idegsebészekre hárul, hogy a beteget szakemberhez küldjék. Az új betegek neuro-urológiai kivizsgálását és ez irányú kezelését, továbbá rendszeres gondozását, ellenőrzését olyan központokban kell végezni, ahol az urodinamikai, videourodinamikai vizsgálatokban járatos urológus szakorvosnak a neurogén hólyagműködés kivizsgálása és kezelése (konzervatív és műtéti) terén nagy gyakorlata van. A bármely időpontban elérhető neurológiai, idegsebészeti, rehabilitációs konzultációs lehetőség ugyancsak elengedhetetlen. A személyi feltételek mellett a tárgyi adottságok (urodinamikai, videourodinamikai vizsgálati lehetőség, fizioterápia, biofeedback, elektrostimuláció, rekonstrukciós sebészi technikák) szintén alapkövetelménynek számítanak.

I./3. Meghatározás, tünetek, epidemiológia
A neurogén hólyagdiszfunkció (neurogén eredetű vizelettartási vagy ürítési zavar, gyakran a kettő kombinációja) veleszületett, vagy szerzett ideggyógyászati betegségek, sérülések, deformitások következtében alakul ki. Angol nevéből (neurogenic lower urinary tract dysfunction) származik a magyar szakirodalomban is használható rövidítése: NLUTD. A neurogén húgyhólyag működés kivizsgálása és kezelése során a Nemzetközi Kontinencia Társaság (ICS) 2002-ben bevezetett terminológiai ajánlását alkalmazzuk.
A két vezető tünet az inkontinencia és a nehezített vizeletürítés. Előbbi esetben a betegek sokszor nem is éreznek vizelési ingert, csak a vizeletvesztés tényét regisztrálják, utóbbi esetben gyakran észleljük a külső sphincter vagy hólyagnyak disszinergikus működésére jellemző szakaszos vizelést.
Az állapot gyakoriságát illetően nincsenek pontos statisztikai adatok, így azt sem tudjuk, hogy hazánkban körülbelül mennyi beteg lehet érintett. Ismertesek azonban útmutató adatok arra vonatkozóan, hogy az egyes neurológiai kórképekben milyen gyakorisággal találkozhatunk alsó húgyúti funkciózavarokkal.
Agyi daganatok esetében 24%-ban észleltek neurogén hólyagműködést, mely többnyire vizeletürítési zavar, kisebb részt inkontinencia formájában manifesztálódott.
Az idősebb kor egyébként is hajlamosít hólyagfunkció zavarra, ezért nehéz megítélni, hogy a *demencia* önmagában milyen mértékben okoz vizelettartási vagy ürítési problémát. Különböző vizsgálatokban a demencia súlyossági fokától függően 30-100 %-ban észleltek NLUTD-t.
Agyi érbetegségek 20-50 %-ban NLUTD is előfordul.
Mentalis retardációban 12-65 %-ban észlelték a kórállapotot. *Parkinson betegségben* 38-70 %-ban, s*clerosis multiplexben* 52-97 %-ban (vizeletürítési zavar: 37-72 %, inkontinencia: 33-52 %) találtak neurogén hólyagműködésre utaló eltérést. *Meningomyelocele* esetén a funkciózavar bekövetkezése szinte törvényszerű (90-97 %), az esetek felében detrusor sphincter disszinergia (DSD) is kifejlődik.

A *gerincvelősérültek* többségében kialakul valamilyen neurogén hólyagműködési probléma. A sérülés előfordulási gyakoriságát illetően nincsenek pontos irodalmi adatok.
Discus herniában 28-87 %-ban észlelhetők alsó húgyúti működészavarok. *Gerincműtéteket* követően 38-60 %-ban, *spinalis stenosis* esetén 61-62 %-ban látták a neurogén hólyag valamilyen tünetét.
A *cukorbetegek* kb. felében fejlődik ki perifériás neuropathia és ezen betegek több mint három negyedében vizelettartás és ürítési problémák is jelentkeznek.
A *kismedencei műtétek* közül az abdominoperinealis rectum exstirpatiot követően kb. az esetek felében, radikális hysterectomia után 8-57 %-ban alakul ki NLUTD.

I./4. A neurogén hólyagfunkció-zavarok felosztása

Kiváltó ok szerint

- Veleszületett betegségek (pl. meningomyelocele)
- Szerzett elváltozások (sérülés, tumor, gyulladás, sclerosis multiplex, Parkinson kór stb.)

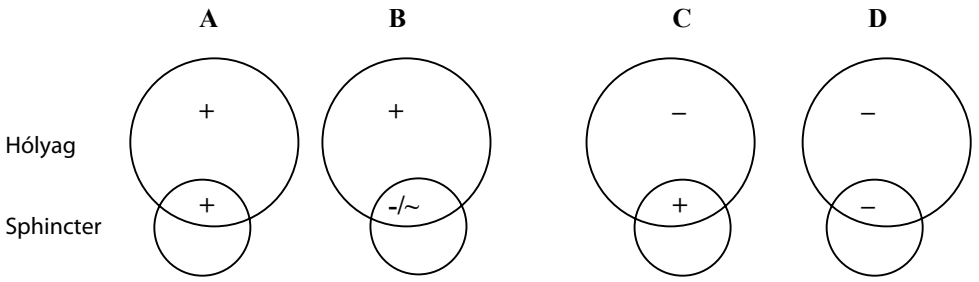
A károsodás elhelyezkedése alapján

- Felső motoneuron lézió (FMNL): a sacralis vizelési központ (S 2-4) szintje felett elhelyezkedő spinalis vagy suprapontin sérülés. Spasztikus jellegű hólyag és záróizom működés zavarokkal jár.
- Alsó motoneuron lézió (AMNL): a sacralis vizelési központban vagy annak szintje alatt helyezkedik el az idegrendszeri károsodás. Petyhüdt funkciózavarok észlelhetők.

Funkcionális alapon

Legjobban alkalmazható a Madersbacher féle funkcionális beosztás (1.ábra). Ennek lényege, hogy a hólyag illetve az urethralis sphincter működését a következőképpen jellemezzük: normális funkció (~), túlműködés vagy hyperaktivitás (+), alulműködés vagy hypoaktivitás (-). Kombinált funkciózavarok is kialakulhatnak.

- A+B: Neurogén detrusor hyperaktivitás (reflex inkontinencia). Komplett felső motoneuron lézió következtében alakul ki. A beteg vizelete vizelési ingertől függetlenül, akaratlanul, reflexes detrusor kontrakció kapcsán elfolyik (reflex vagy automata hólyag).
  Spinalis reflex inkontinencia (DSD-vel társulhat)
  Supraspinalis reflexinkontinencia (DSD nem fordul elő)
- C:Detrusor akontraktilitás+/-DSD (Neurogén túlfolyásos inkontinencia): petyhüdt detrusor és spasztikus sphincterműködés jellemzi
- D: Akontraktilis urethralis sphincter (Neurogén stressz inkontinencia): alsó motoneuron lézió részeként keletkezhet a petyhüdt záróizom működés miatt



1. ábra

II. Diagnózis

II./1. Diagnosztikai algoritmusok

A neurogén hólyag nem egyszeri pontos kórismézést igényel, hanem a definitív eltérésekre való tekintettel rendszeres, egész életre szóló kontroll vizsgálatokat is szükségessé tesz. A megfelelő kezelés ellenére csökkenhet a hólyagkapacitás illetve a compliance, emelkedhet a nyugalmi és a vizelés alatti detrusor nyomás, növekedhet a residuális vizeletmennyiség. Mindezek következtében a kezdetben alacsonynyomású hólyag később akár magasnyomásúvá válhat. A fentiek alapján érthető, hogy a rendszeres követés, kontroll, gondozás életfontosságú. *Havonta szükséges vizeletüledék és bakteriológiai vizsgálat, fél évente ultrahangot, fél évente-évente pedig urodinamikai vizsgálatot kell végezni.*

Új beteg vizsgálata esetén a status és a kiindulási diagnózis rögzítése céljából az anamnézis felvételét követően, a fizikális vizsgálat, laboratóriumi vizsgálat, képalkotó vizsgálatok után komplett, gáti EMG-vel kiegészített videourodinamikai vizsgálatot kell végezni. Legfontosabb feladatunk a beteg alsó húgyúti funkciózavarának a vesefunkció károsodás szempontjából történő kockázati besorolása.

- *Alacsony kockázat:* alacsonynyomású hólyag, kis residum
- *Magas kockázat:* magasnyomású hólyag, nagy residum

A DSD-val szövődött detrusor hyperaktivitás jelenti a veseműködés késői károsodásának legnagyobb kockázatát.

Az alapdiagnózis felállítását követően fél évente (magas kockázati csoport) vagy évente (alacsony kockázati csoport) urodinamikai vizsgálatot is magába foglaló neuro-urológiai kontroll vizsgálatot kell végezni, mely során a felső húgyutak funkcionális és morphológiai kontrolljára is sor kerül.

A kivizsgálás lépései a következők:

II./2. Anamnézis. A kórtörténetnek egyaránt tartalmaznia kell az általános és a speciális (vizelettárolás és ürítés, bélműködési zavarok, szexuális és neurológiai eltérések) adatokat.

II./3. A fizikális vizsgálatnak a *klinikai neuro-urológiai reflexvizsgálatot* is magában kell foglalnia (ajánlási szint: C). A cremaster reflex (L1-2), a bulbocavernosus reflex (L5-S5) és az anocutan reflex (S3-5) a leggyakrabban vizsgáltak. A bulbocavernosus reflex reprezentálja legjobban a sacralis vizelési központ állapotát. Épsége kizárja a medencefeneki izomzat denervációját és a petyhüdt sphincterműködés lehetőségét. A térd- (L2-4) és a bokareflex (L5-S2) kiváltása elsősorban neuromodulációs idegsebészeti beavatkozások alkalmával az elektródák korrekt elhelyezésekor hasznos. A reflexvizsgálatok mellett alapvető fontosságú a végbélsphincter nyugalmi tónusának és akaratlagos kontrakciós képességének ujjal történő megbecslése (normális, csökkent, fokozott). A csökkent tónus alsó motoneuron lézióra, a fokozott felső motoneuron lézióra utal.

Szemben a nem neurogén eredetű alsó húgyúti funkciózavarokkal (stressz, urge, kevert inkontinencia, alsó húgyúti obstructio) neurogén hólyag esetében az anamnesztikus adatok felvételét és a részletes, klinikai neuro-urológiai vizsgálatot is magában foglaló fizikális vizsgálat sok esetben nem ad helyes iránydiagnózist. Neurogén hólyag gyanúja esetén az urodinamikai vizsgálat elvégzése kötelező! (ajánlási szint: A)

II./4.Laboratóriumi vizsgálatok közül legfontosabb a rendszeres vizeletüledék és bakteriológiai vizsgálat. Neurogén hólyagműködés esetén a leggyakoribb szövődmény a húgyúti fertőzés. A vesefunkció rendszeres ellenőrzése ugyancsak elengedhetetlen. Gerincvelősérült betegek leggyakoribb haláloka még ma is a magasnyomású hólyagműködés és következményes vesico-renalis reflux következtében kialakult vesefunkció károsodás.

II./5. Képalkotó vizsgálatok. Ultrahang segítségével meghatározhatjuk a residuális vizeletmennyiséget, vizsgáljuk a felső húgyutak tágulatát. A veseműködés megítélésére dinamikus vesescintigraphia javasolt. Mictios vagy retrograd cystographia alkalmas a vesico-ureteralis reflux kimutatására.

II./6. Uroflowmetria és residummérés. A szakaszos vizeletürítés felveti detrusor sphincter disszinergia lehetőségét is. Ebben az esetben a nyomás-áramlás vizsgálatot felületi gáti EMG elektródás méréssel kiegészítve kell elvégezni.

II./7. Urodinamikai vizsgálat. Neurogén hólyag gyanúja esetén az urodinamikai vizsgálat elvégzése kötelező, előtte azonban mindenképpen szükségesek az előbbiekben felsorolt nem invazív vizsgálatok. Mindig nyomás-áramlás vizsgálattal kiegészített cystometriát végezzünk. Az ingerlékeny neurogén hólyag miatt a töltést alacsony (10 ml/perces) áramlási sebességgel illetve fiziológiás töltési sebességgel, testmeleg töltőfolyadékkal végezzük (ajánlás típus: A). A mért 40 vízcm-nél nagyobb detrusor leak point pressure (DLPP) a felső húgyutak károsodásának fokozott kockázatára utal. A nyomás áramlás vizsgálat segítségével diagnosztizálhatjuk a hypo vagy akontraktilis detrusor funkciót és a nem relaxáló urethra, hólyagnyak vagy detrusor sphincter disszinergia (DSD) következtében kialakult alsó húgyúti obstructiot.

Provokációs tesztek közül a gyors töltés (>100 ml/min) és a „jeges víz teszt" detrusor kontrakciót indukálhat felső motoneuron lézió esetén. A paraszimpatomimetikus hatású bethanechol adása segít eldönteni a detrusor areflexia neurogén vagy myogen eredetét. Előbbi esetben a gyógyszer beadását követően mérhető detrusor nyomásemelkedés jelentkezik. A teszt azonban csak korlátozott mértékben kiértékelhető, további vizsgálatok szükségesek a reprodukálhatóság felmérésére. A vizelés alatt nem csökkenő illetve erősödő EMG aktivitás detrusor-sphincter diszkordinációt illetve disszinergiát (supraspinalis reflex inkontinencia) jelez. A sok műtermék miatt azonban ezen vizsgálatnak is csak limitált helye van a NLUTD diagnózisában. Urethra nyomásprofilt csak kivételes esetben végzünk neurogén hólyag kivizsgálása kapcsán.

A videourodinámikai vizsgálat jelenti a neurogén hólyag vizsgálatának „gold standardját" (ajánlási szint: A). Az alsó húgyúti tárolókapacitás és nyomásviszonyok megjelenítése mellett a húgyutak morphológiai eltéréseit is mutatja.

III. Kezelés

A neurogén hólyagműködéses beteg kezelése nem egyszeri beavatkozást, gyógyítást jelent, hanem a diagnózis felállítását követően élethosszan tartó rendszeres kontrollt, rehabilitációt igényel. A kivizsgálásban a fő feladat az urológusra és a neurológusra hárul, a kezelésben pedig az urológus mellett a rehabilitációs szakorvosoknak jut nagy szerep.

A terápia, rehabilitáció legfontosabb céljai (fontossági sorrendben):

1, A felső húgyutak, a veseműködés épségének megőrzése. Ennek feltétele az alacsonynyomású, residummentes hólyagürülés biztosítása.

2, A kontinencia és a residummentes hólyagürülés lehetőség szerinti megtartása és így a hólyagfunkció megőrzése. Húgyúti fertőzés és kőképződés esélyének csökkentése.

3, A legnagyobb függetlenséget megengedő életvitel biztosítása.

4, Az életminőség javítása

III/1. A kezelési módszerek csoportosítása:

Invazívitás alapján

Nem invazív
- Viselkedésterápia
- Gyógyszer

Medencefenéki izomtréning
Biofeedback
Külső segédeszközök

Minimálisan invazív
- Intermittáló katéterezés
- Elektrostimuláció
- Neuromoduláció
- Botulinum toxin

Invazív (sebészi)

Sphincterotomia
Augmentáció
Autoaugmentáció
Vizeletelterelés
Műsphincter

A kezelés életmentő-életminőség javító jellege alapján

Alacsonynyomású, residummentes hólyagürülés biztosítása

- intermittáló katéterezés
- anticholinergicum
- esetleg sphincterotomia,
- augmentáció, botulinum toxin A

Kontinencia biztosítása

- Műsphincter
- Sacralis neuromoduláció

ÉLETMENTŐ

ÉLETMINŐSÉG JAVÍTÁS

III/2. A neurogén hólyag kezelésével kapcsolatos általános megfontolások, intézkedések

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

A neurogén hólyagműködés ellátása, legyen az konzervatív, vagy műtéti kezelés, olyan központban történjék, ahol az urológus szakorvosoknak és a szakszemélyzetnek (ápolók, szakasszisztensek, gyógytornászok) megfelelő gyakorlata van. A tárgyi feltételek nem csupán a kezelések, műtétek elvégzéséhez szükséges eszközökre, gyógyszerekre, hanem ezen betegek kórházi tartózkodását megkönnyítő, hátrányos helyzetüket segítő segédeszközökre, épületgépészeti megoldásokra (pl. kerekesszékkel közlekedő betegek számára kialakított fürdőszoba, lépcső melletti rámpa, széklift, stb.) is vonatkoznak.

2. Speciális ápolási teendők

A tartós vizeletelvezetés (állandó húgycsőkatéter, epicystostomia) és vizeletelterelés bizonyos módjai (ileum conduit) a katéterek és a vizeletes stomák gondozásában, felhelyezésében, cseréjében járatos szakasszisztenseket igényelnek. A megfelelő, rendszeres katéter és stoma-ápolás alapvető feltétele a szimptómás húgyúti infekciók megelőzésének. A katétereket a meatus környékén naponta szükséges fertőtlenítő oldattal lekezelni. Törekedni kell a zárt vizeletelvezető rendszer fenntartására. Stomás betegeknél a stoma alatt elhelyezkedő nyákot naponta ki kell üríteni és a stoma körüli bőrfelszínt megtisztítani. Augmentált hólyagos vagy orthotopicus hólyaggal rendelkező betegeknél, a termelődő nyák elzárhatja a vizelet útját, ezért a bélhólyagot szükség esetén intermittáló katéterezéssel ki kel üríteni illetve steril sóoldattal átöblíteni. Betét-, nadrágpelenka viselése esetén gondoskodni kell a jó minőségű, az egyénnek megfelelő méretű termék kiválasztásáról, a vizelettel, széklettel érintkező bőrfelület rendszeresen meg kell tekinteni, bőrirritáció esetében a bőr felmaródását gyógyító kenőcsöket alkalmazunk. Mycoticus elváltozások lokális kezelése javasolt.

Széklet inkontinencia esetén különösen fontos a széklettel szennyeződött bőrfelületek rendszeres tisztítása, a felszálló húgyúti fertőzés megelőzése. A renyhe bélműködés székrekedést is okozhat, ezért ilyen betegekben az étrend megfelelő módosításával,

enyhe laxatív hatású szerek alkalmazásával próbálkozhatunk, illetve ellenkezőleg az enyhe fokozatú széklet inkontinencia jól kezelhető olyan étrendi módosításokkal, melyek a széklet állagát konzisztensebbé teszik. Tekintettel arra, hogy a mozgásukban korlátozott betegeknél gyakrabban alakulhatnak ki decubitusok, törekednünk kell az aktívan nem mozgatható testrészek rendszeres helyzetváltoztatására (pl. a betegek forgatása). Kialakult felfekvések esetében lokálisan fertőtlenítő, szárító, hámosító kezelést végzünk.

3. Betegoktatás

Legfontosabb feladatunk a betegek felvilágosítása, el kell mondanunk, hogy a nem helyesen kezelt neurogén hólyagműködés hosszú idő alatt a veseműködés károsodását okozhatja. A betegek sokszor nehezen értik meg, hogy nem a spontán úton történő vizelés az elsődleges cél, hanem az alacsony hólyagnyomás megtartása és a residummentes hólyagürítés. Az intermittáló önkatéterezést meg kell ismertetnünk betegeinkkel. Sok beteg idegenkedik a technikától, pedig az egyszerű és életet menthet. Meg kell értetni ennek a kezelési módnak a fontosságát.

A katéterezés betanításában, az állandó katéterek ápolásában, a stoma gondozásában szakasszisztensek nyújtanak nagy segítséget.

4. Kezelési algoritmusok fokozatonként

1. vonal

viselkedésterápia, asszisztált hólyagürülés,
intermittáló katéterezés / önkatéterezés,
gyógyszer, biofeedback, elektrostimuláció

2. vonal

botulinum toxin, neuromoduláció,
tartós transurethralis katéter vagy epicystostomia

3. vonal

sphincterotomia, augmentáció, autoaugmentáció,
vizeletelterelés, kontinens-inkontinens vizelettároló

III/2. Neurogén hólyag különböző formáinak kezelési lehetőségei

1. Neurogén detrusor hyperaktivitás (reflexinkontinencia+/-DSD) kezelése

A terápia elsődleges célja az alacsonynyomású, residummentes hólyagműködés biztosításával a vesefunkció hosszú távú megőrzése.

Viselkedésterápia. Ha a hólyagnak maradt valamennyi akaratlagos szabályozása, akkor rendszeres „toalett tréninget" végezhet a beteg.. Ennek lényege, hogy a körülbelüli hólyagkapacitást ismerve, az inkontinens epizód bekövetkezése előtt kiüríti húgyhólyagját (ajánlási szint: B).

Ha az akaratlagos ürítés teljesen elveszett, akkor reflexes vizeletürítést hozhatunk létre a suprapubicus tájék kopogtatásával, a penis, scrotum érintésével, analis manipulációval (evidencia szintje:3, ajánlási szint:C).

Valsalva manőverrel vagy a hólyag kézzel történő direkt nyomkodásával is próbálhatjuk a vizeletet a hólyagból kiüríteni (evidencia szintje: 3, ajánlási szint: B). Mind a reflexkontrakcióval, mind a külső kompresszióval történő vizelés csak válogatott esetekben, urodinamikailag stabil körülmények közepette, elsősorban sphincterotomián átesett, vagy alpha blokkolót szedő, intrasphincterikus botulinum toxin injectiot kapó betegekben (kiáramlási ellenállás jelentősen csökkent) alkalmazható A fenti módszerek segítségével a tervezetten végrehajtott hólyagürítéssel megelőzhetjük az akaratlan detrusor kontrakció kiváltotta vizeletinkontinencia bekövetkezését. Csak akkor javasolhatók, ha a residuális vizeletmennyiség kevesebb mint a hólyagkapacitás 25 %-a illetve 100 ml alatt marad. Szigorúan kontraindikáltak magas intravesicalis nyomásviszonyok, DSD, VUR, genitalis prolapsus, gyenge medencefenéki funkció, recidiváló húgyúti fertőzés esetén. A külső kompresszióval kiváltott vizelés biztonságosabb, mint a provokált reflexkontrakcióval történő hólyagürítés.

Intermittáló önkatéterezés. Reflexkontrakciók előtt végrehajtott önkatéterezésekkel a kontinencia elérhető vagy javítható (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: A). Formái: tiszta, aszeptikus illetve steril intermittáló önkatéterezés. A tiszta vagy aszeptikus formát érdemes választani, steril intermittáló katéterezésre csak folyamatos, szimptómás húgyúti infekció esetén van szükség. Naponta 4-6 alkalommal, 12-14 Ch-es katéterrel javasolt végezni és a katéterezések idejét, továbbá a napi egyenletes elosztott folyadékbevitelt (max. 2000 ml/nap) úgy kell beállítani, hogy az egyszerre lecsapolt vizeletmennyiség kevesebb mint 400 ml legyen (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B). Mindig elősíkosított, hydrophil bevonatú katétereket alkalmazzunk a súrlódás csökkentése céljából (ezen katéterek használatakor a súrlódás tízszer kisebb, mint hagyományos PVC katéter csúsztatóanyaggal történő bevezetésekor). Ez esetben kisebb a húgyúti fertőzés és sérülés esélye. Antibiotikum profilaxis rutinszerűen nem szükséges, a katéterezések frekvenciájának növelése sokszor önmagában csökkenti a húgyúti infekciót. Krónikus húgyúti infekció esetén a váltott antibiotikummal történő alacsony dózisú vizeletdezinficiálás profilaxisként meggondolandó

Gyógyszeres kezelés. Csökkenti a reflexinkontinencia gyakoriságát, a magasnyomású hólyagműködést, a neurogén detrusor hyperaktivitást, növeli a hólyagkapacitást és a compliance-t, fokozza az intermittáló katéterezések hatékonyságát Az anticholinerg gyógyszerek az elsőnek választandók és a leghatékonyabbak (evidencia szintje: 1, ajánlási szint: A). Neurogén eredetű detrusor hyperaktivitás (NDO) esetén nagyobb dózisokra van szükség, mint nem neurogén kiváltó ok esetében. A megemelt adagok azonban gyakran vezetnek nem tolerálható mellékhatások fellépéséhez. Leggyakoribb a szájszárazság, mely egyben a terápia felfüggesztésének leggyakoribb oka (evidencia szintje: 1, ajánlási szint: A). A mellékhatások leírását lásd részletesen az inkontinecia konzervatív kezelése c. irányelvben. Az oxybuthinin, tolterodin, trospium, propiverin hatákonysága NDO-ban egyértelműen bizonyított, ezen szerek közül legtöbb mellékhatással a gyors hatású oxybuthinin bír (evidencia szintje: 1). Oxybuthinin esetében intravesicalis és transdermalis alkalmazás is szóba jöhet. A hatékonyság növelésére javasolt a kombinált kezelés (evidencia szintje: 1, ajánlási szint: A).

A botulinum toxin intravesicalis injectiot (Botox, Dysport) 20-30 helyre a hólyag izomrétegébe kell fecskendezni. Felfüggeszti az ideg-izom ingerületátvitelt, az izomsejtek működését, hatása reverzibilis: 6-9 hónap múlva ismételni kell. Jó alternatív (másodvonalbeli), minimálisan invazív kezelést jelent (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B). Az afferens rostokhoz tartozó receptorokat blokkolják az intravesicalisan alkalmazandó vaniloidok (Capsaicin, Resifenatoxin). Alkalmazásuk egyenlőre rutinszerűen nem ajánlott (evidencia szintje: 3, ajánlási szint: C).

DSD-ban a kifolyási ellenállás csökkentésének hatékony módja lehet az alpha receptor blokkoló kezelés (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B). Eredménytelenség esetén a szükséges sphincterotomia alternatívája a botulinum toxin urethralis sphincter injectioja (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B).

A gyógyszerek mellékhatásairól az inkontinencia konzervatív kezelése c. irányelvben írunk részletesen.

Elektrostimuláció. A n.pudendus ingerlését és így az afferens rostokon érkező ingerület kikapcsolását vaginalis, analis eletródát használva, vagy transcutan módon a n. dorsalis penis vagy a n. clitoridis ingerlésével érhetjük el. Az első és másodvonalbeli kezelés hatástalansága esetén megkísérelhető (evidencia szintje: 3, ajánlási szint: C).

Segédeszközök. A jó nedv-szívóképességű betétek és a condom urinálok jelentősen javítják a beteg életminőségét, függetlenségét. Fontos hangsúlyozni, hogy akárcsak az „egyszerű" inkontinens esetekben, neurogén hólyagnál is elsősorban csak kiegészítői és nem alternatívái a célzott kezeléseknek. Condom urinal csak 100 ml alatti residummal történő hólyagürülés esetén alkalmazható. Állandó vizeletelvezetés szükségessége esetén epicystostomia választandó. Állandó húgycső katéter a lehető legrosszabb megoldás, ha mégis rákényszerülünk, lehetőleg csak szilikon katétereket alkalmazzunk. Férfiaknál 14 Ch, nőknél 16 Ch-es méret az ideális. Szilikon katéterek használatakor 2-4 hetente, latex katétereknél 1-2 hetente csere szükséges (ajánlási szint: A).

Sebészi kezelési lehetőségek.

Kis hólyagkapacitás és alacsony compliance esetén ha a konzervatív kezelés eredménytelen, a következő műtéti megoldások jöhetnek szóba:

A hólyag hyperaktivitását, fokozott kontraktilitását augmentációval, autoaugmentációval, hátsó gyöki rhizotomiával és sacralis neuromodulációval csökkenthetjük, ez utóbbi két beavatkozást hazánkban még nem alkalmazták. Végső esetben kontinens vagy inkontinens vizeletelterelést választhatunk.

Az augmentációs enetrocystoplastica lényege a hólyag térfogatának növelése a hólyag alapjára ültetett, detubularizált bél szakasz segítségével. A legelterjedtebb sebészi technika a neurogén hólyag kezelésben, melyet eredménytelen konzervatív kezelést

követően javaslunk (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B). A műtét intubációs narkózisban történik és teljes bélelőkészítést igényel. VUR esetén egyidejűleg ureter neoimplantációt is el kell végezni. A posztoperatív időszakban a jó katétervezetésre és a bélpassage idejében történő beindulására kell elsősorban figyelni.
Autoaugmentációnak nevezzük a hólyag térfogatának oly módon történő növelését, ha a hólyag egy részét a detrusor izomzattól megfosztjuk és ennek következményeként mint egy diverticulum tágul ki a hólyag. Hátránya, hogy a panaszok csak lassan javulnak (a hólyagnyálkahártya lassan tágul ki) és eredményei is rosszabbak, mit a hagyományos augmentációnak. Előnye, hogy késői bélkarcinóma kialakulásával nem kell számolni. Szintén narkózisban végezzük, bélelőkészítést nem igényel, a katétert hosszú ideig tartjuk. A hagyományos augmentáció alternatívájaként végezhető (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B).
Idegsebészeti beavatkozások (hazánkban még nincs ilyen tapasztalat). A sacralis neuromoduláció lényege a plexus pelvicus idegrostjaira helyezett quadripolaris elektrodákon keresztüli direkt idegstimuláció az afferentáció gátlására. A kezelés patofiziológiai alapjai pontosan még nem ismeretesek. Komplett gerincvelő lézió (paraplegia) és jó hólyagkapacitás illetve compliance esetén hátsó gyöki rhisotomia és mellső gyöki impulsus stimulátor (Brindley) beültetése segíthet (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B). Ennek segítségével a beteg a motoros rostokat ingerelve közvetlenül tud hólyagürülést kiváltani, detrusor hyperaktivitás okozta inkontinenciája pedig megszűnik. A neuromodulációs beavatkozásokat idegsebész végzi. A végleges elektróda implantációt megelőzően a betegek egy pár napos teszt stimulációban részesülnek és csak azoknál ültetik be az elektródákat, akiknél hatékonynak bizonyul a kezelés a teszt során.
Vizeletelterelést akkor választunk, ha a hólyag funkciója (alacsony kapacitás, magas tárolási és ürítési nyomás, rossz tágulékonyság) más módon nem javítható és így mindenképpen állandó vizeletelvezetésre van szükség. Ebben az esetben az állandó húgycsőkatétert vagy epicystostomiát helyettesíthetjük kontinens vizelettároló kialakításával. A két legfőbb komplikáció a stoma nem tökéletes zárása és beszűkülése. Amennyiben a stoma katéterezése a beteg részéről technikailag nem megoldható, akkor inkontinens vizeletelterelést készítünk, melynek legelterjedtebb módszere az ileum conduit (lásd hólyagdaganatok kivizsgálása és kezelése c. irányelv).

A kifolyási ellenállás csökkentésének sebészi lehetőségei, amennyiben a konzervatív kezelés eredménytelen.
A transurethralis sphincterotomia az elsőként választandó sebészi módszer (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: A), mely ugyan teljes inkontinencia bekövetkezésével jár, de ugyanakkor residumentessé teszi a hólyagürülést és csökkenti a veseműködésre veszélyes, magas intravesicalis nyomást. Későbbiekben az inkontinencia okozta panaszok enyhítésére condom urinal használata vagy akár műsphincter beültetés is szóba jön (műsphincter beültetéssel hazánkban nincs tapasztalat).
Gyakran, ha a hólyagnyak heges, fibroticus, vagy a videourodinamikai vizsgálat a hólyagnyak disszinergikus működését is igazolta, a belső hólyagnyak transurethralis incisioja is szükséges lehet (evidencia szintje: 3, ajánlási szint: B). A transurethralis stentek beültetése tudományosan kevéssé megalapozott és a hosszú távú eredmények nem túl jók (ajánlási szint: C).

2. Az akontraktilis urethralis sphincter (neurogén stressz inkontinencia) kezelése

A terápia célja a záróizom-funkció erősítése illetve pótlása, a residummentes hólyagürülés megtartása mellett.
A konzervatív kezelések közül a medencefenéki izomtréning, a biofeedback és az elektrostimuláció a betegek aktív együttműködésére épít és a medencefenéki érző és mozgató beidegzés legalább részleges megmaradását feltételezi. Válogatott esetekben, enyhe panaszok esetén hatékony módszerek lehetnek.
Bár ismeretesek az urethralis sphincter tónusát növelő gyógyszerek, azonban mai ismeretink szerint nincsenek a neurogén eredetű sphincter-hypofunkciót eredményesen javító készítmények (ajánlási szint: D).
Kivizsgálás idejére, a konzervatív kezelés kiegészítőjeként vagy más módon eredményesen nem kezelhető esetekben akár véglegesen is javasolhatók a minőségi betétek, nadrágpelenkák (ha széklet inkontinencia is előfordul) illetve férfiakban a condom urinalok (lásd reflexinkontinencia segédeszközök rész).
A sebészi kezelési lehetőségek közül mind nőknél, mind pedig férfiaknál külföldön a hydraulikus műsphincter implantáció a „gold standard" (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B). Ez az egyetlen műtéti technika, mely a vizelés alatt a kiáramlási ellenállást teljes mértékben csökkenti és obstructiomentes vizelést biztosít. Ez különösen fontos neurogén stressz inkontinencia esetén, ahol a hólyag kontraktilitása gyakran csökkent, így műtét után szemben más szalagplasztikákkal a posztoperatív retenció előfordulásával nem kell számolni. Komplikációk között az implantátum mechanikus hibáját, húgycső errosiot és atrophiát, húgyúti infekciót említik. A műtét közepesen megterhelő, narkózisban végzendő. Műtét után hat hétig a sphincter deaktivált állapotban

van majd az aktivációt követően használható rendeltetésszerűen. Rendszeres radiológiai kontroll (az eszköz elhelyezkedéséről) indokolt.
Az új generációs szalagműtek között nőknél elsősorban a feszülésmentes, szintetikus szalagok, férfiaknál pedig a posztoperatív obstructio fokának szabályozását lehetővé tevő szalagok (Remex, Argus) javasolhatóak (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B). A szalagműtétek legfőbb nehézsége az obstructio fokának helyes megválasztása (legnagyobb mértékű kontinencia elfogadható mértékű residum mellett). Kis-közepesen megterhelő műtétnek számítanak, spinalis anaesthesiában végezhetők. Legfontosabb posztoperatív feladat a rendszeres retenció kontroll (UH).

3. Detrusor akontraktilitás +/- DSD (neurogén túlfolyásos inkontinencia)

A terápia célja a detrusor működés erősítése és az esetleges sphincterspasmus csökkentése, rendszeres spontán vagy asszisztált hólyagürüléssel az alacsonynyomású hólyagfunkció biztosítása.
Gyógyszeres kezelés. DSD esetén alpha blokkoló kezelés és intrasphinctericus botulinum toxin injectio javasolható (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: B). Direkt harántcsikolt izomrelaxánsok (Sirdalud, Baclofen) megkísérelhetők, de alkalmazásukkal kapcsolatban nincs elegendő bizonyíték (ajánlási szint: D). A detrusor kontraktilitásának fokozására adott paraszimpatomimetikumok hatékonysága nem igazolt (ajánlási szint: D). Mellékhatások leírását lásd az inkontinencia konzervatív kezelése c. részben.
Intravesicalis elektrostimuláció. A hólyag szenzoros és motoros funkcióját egyaránt javíthatja, de alkalmazásával kapcsolatban sok bizonytalanság merül fel (evidencia szintje: 3, ajánlási szint: C).
Intermittáló önkatéterezés a legjobb módszere a húgyhólyag rendszeres teljes kiürítésének, ha az spontán vizeléssel nem elérhető (evidencia szintje: 2, ajánlási szint: A).
Műtéti kezelés. DSD esetén sphincterotomia, hólyagnyaki stenosisban transurethralis hólyagnyaki incisio végzendő.
Állandó vizeletelvezetés (állandó húgycső katéter vagy epicystostomia) csak akkor indikált, ha egyéb módon nem sikerül megoldani a vizeletürítést (lásd segédeszközök rész a reflexinkontinencia fejezetben).

IV. Rehabilitáció

Veseműködés megóvása szempontjából
Intermittáló önkatéterezés vagy ápoló személy által végzett intermittáló katéterezés megtanítása
Kontinencia megtartása szempontjából
Medencefenéki izomtréning, biofeedback elsajátítása, rendszeres végzése. Toalett tréning elsajátítása. Reflexvizelés betanítása.
Residummentes hólyagürülés szempontjából
Intermittáló katéterezés mellett, a Crede vagy Valsalva manőverrel történő vizelés betanítása.

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés

Havonta vizeletüledék és vizeletbakteriológiai vizsgálat, fél évente-évente (a folyamat kockázati besorolásától, progresszívitásától függően) urodinamikai vizsgálatot is magában foglaló komplett neuro-urológiai kontroll szükséges.

2. Megelőzés

Az alapdiagnózis felállítása és a kockázati besorolás után az adekvát kezelés alkalmazásával, rendszeres gondozással, kontrollal minden betegnél megelőzhető a legsúlyosabb, akár az életet is veszélyeztető vesekomplikációk kialakulása.

3. Lehetséges szövődmények és azok kezelése

Leggyakrabban alsó húgyúti infekció jelentkezik, mely felszálló pyelonephritist okozhat és így lázas állapot kialakulásához vezethet. A szimptómás húgyúti infekció mindig kezelendő, lehetőség szerint a bakteriológiai leletnek megfelelően, célzottan. Tartós antibiotikum profilaxis alkalmazása panasz és tünetmentes esetben, intermittáló katéterezést végző, vagy tartósan katétert vise-

lő betegeknél sem javasolt. A húgyúti fertőzés és a retencióval történő vizelés hólyagkő képződéshez vezethet. Kisebb kövek esetében endoscopos transurethralis kőeltávolítást / kőzúzást, nagyobb kövek esetében nyílt műtéttel végezhetünk hólyagkőeltávolítást.

Ha a magas hólyagnyomás, illetve nagy maradékvizelet kitágítja a hólyagot, akkor az akár papírvékonyságúvá is válhat és diverticulumok is képződhetnek, melyek szintén kedveznek a húgyúti fertőzés és hólyagkövek kialakulásának. A visszatérő krónikus hólyaghurutok következménye zsugorhólyag kialakulása is lehet, ebben az esetben a hólyag kapacitása oly mértékben beszűkül, hogy tároló és ürítő funkcióját nem tudja ellátni. Augmentációval vagy a hólyag eltávolításával és kontinens, vagy inkontinens vizelettároló kialakításával javíthatjuk az állapotot.

A magas hólyagnyomás és nagy residum vesico-ureteralis / renalis reflux kialakulásához is vezethet, mely kezeletlen esetben a vesefunkció teljes elvesztését okozhatja. Az I-IV stádiumú reflux esetében kezdetben konzervatív (antibiotikum, anticholinergicum) kezelés javasolt, későbbiekben transurethralis úton a szájadékok mellé adott párnaképző anyagokat is megkísérelhetünk alkalmazni, illetve végső esetben augmentáció és a refluxos ureterek neoimplantációja javasolt. Az V. stádiumú VUR a veseműködés teljes elvesztést jelenti, ezért ilyen esetben csak nephrectomia jön szóba. Kétoldali folyamat, uraemia esetén művesekezelés indokolt illetve vesetranszplantáció javasolható.

Végezetül szólnunk kell a neurogén hólyagműködés kapcsán fellépő speciális szövődmény lehetőségről, az autonóm dysreflexiáról. Ez az akut állapot Th 6 feletti gerincsérülésnél alakulhat ki. Lényege, hogy a sérülés szintje alatt éppen maradt szenzoros rostok paraszimpatikus ingerületi jeleket szállítanak a központba (pl. fokozott hólyagtelődés, székrekedés esetében). Válaszként megnövekedett szimpatikus aktivitásfokozódás jelentkezik, melynek eredményeként vazokonstrikció lép fel az erekben, mely hypertensiohoz, fejfájáshoz, kipiruláshoz, verejtékezéshez, végső soron (segítségnyújtás elmaradása esetén) keringésösszeomláshoz is vezethet. Ilyen akut reakció pl. urodinamikai vizsgálat során is jelentkezhet, amikor a hólyagot feltöltjük. A vegetatív jelek megjelenésekor a legfontosabb feladat a kiváltó ok megszűntetése (pl. katéter behelyezése). Nem múló panaszok esetén szimpatolitikumokat, vérnyomáscsökkentőket kell adnunk.

4. A kezelés várható időtartama / Prognózis

Definitív állapotról van szó, ezért többnyire élethosszan tartó kezelésre, gondozásra kell felkészülni. Nem komplett sérülések, gyulladásos folyamatok, vérzés következtében kialakult léziók után várható elsősorban részleges vagy teljes funkciójavulás. Fejlődési rendellenességek, degeneratív betegségek, műtétek, komplett sérülések után a javulás esélye kisebb. A nagy residummal történő, magasnyomású hólyagürülés a késői komplikációk és életkilátások tekintetében rosszabb prognózist feltételez, mint az alacsonynyomású, residummentes hólyagürülés.

VI. Irodalomjegyzék

1. Wyndaele J J, Castro E, Madersbacher H, Chartier-Castler E, Ygawa Y, Kowindha A, Radziszevsky P, Stone A, Wiesel P: Neurologic urinary and faecal incontinence 1059-1162. In :Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. eds., Incontinence, International Continence Society, 2005.

2. Stöhrer M, Castro-Diaz D, Chartier-Castler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszevsky P, Wyndaele JJ.: EAU Guidlines on neurogenic lower urinary tract dysfunction., 2008

3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor P, Wein A. The standardization of therminology of lower urinariy tract dysfunction. Report from the Standardisation Subcomitte of the International Continence Society, Neurourol Urodyn, 2002, 21 (2):167-178.

4. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. Paraplegia, 1990, 28 (4):217-229.

5. Banyó T, Majoros A, Romics I, Simon Zs. A vizeletinkontinencia. Magy. Urol, 2005, 77-88.

Rövidítések jegyzéke

NLUTD: Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (Neurogén hólyag)
ICS: International Continence Society
DLPP: Detrusor Leak Point Pressure

DSD:	Detrusor Sphincter Disszinergia
VUR:	Vesico Ureteralis Reflux
NDO:	Neurogén Detrusor Hyperaktivitás

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
Az idősödő férfi betegségeiről
(Az idősödő férfi hipogonadizmusa, tesztoszteron hiánya)

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Az elmúlt században bekövetkezett fejlődés, az életszínvonal javulása és az egészségügy eredményeinek hatására, a várható élettartam jelentősen megemelkedett. Földünk lakossága növekszik, de ez a növekedés gyakorlatilag csak a fejletlen térségek lakosainak számában mutatkozik. A demográfiai adatok alapján készített előrejelzések szerint 2050-re a fejlett térségekben a lakosok száma nem fog változni 2000-hez képest. Ez azt jelenti, hogy a lakosság korstruktúrája jelentősen eltolódik az idősek irányába. Európában 2000-ben 59,3 millió 60 év feletti férfi élt, a 60 év felettiek száma várhatóan meg fog kettőződni és több mint 100 millió ilyen korú idősödő lakosa lesz kontinensünknek 2050-re. Az Egyesült Államok Népszámlálási Hivatala által 2008-ban készített prognózis szerint a világon a 65 évnél idősebbek száma 2040-re megduplázódik és a népesség 14%-a, tehát 1,3 milliárd ember lépi át ezt a korhatárt. A 80 év felettiek korcsoportja a népesség leggyorsabban növekvő hányada, a száz évet megélők száma mára világszerte 340 000–re tehető. *[1]*
Hazánkban a népességfogyás már-már aggasztó mértékű, a lakosság öregedési tendenciája még erősebb lehet, mint az európai átlag. Magyarországon, 1930-ban a lakosság 3,7%-a volt 70 év feletti, 1995-ben ez az arány már 9,1 % volt. A mai Magyarország lakosságának 19,7%-a 60 év feletti. A népesség öregedése az egészségügyi ellátás szempontjából jelentős teher, hiszen az élet-kor számos betegség rizikóját hordozza magában. A férfiak alacsonyabb átlagéletkora és a betegségekkel szembeni- úgy tűnik – gyengébb ellenállása a figyelmet az idősödő férfiak egészségi állapotának elemzése felé irányította. Az orvosi tevékenységtől manapság nemcsak azt várják el a betegek, hogy életben tartsa őket vagy fájdalmaikat, panaszaikat enyhítse, hanem azt is, hogy az életminőségüket javítsa, vagy minél tovább megőrizze. Az orvosi kezelések eredményessége ma már az életminőségre kifejtett hatással is mérendő. Az öregedést nem lehet megállítani, de meg kell kísérelni az öregedés tüneteit és következményeit enyhíteni és így a betegek jólétének, mindennapos közérzetének és életminőségének javításán fáradozni *[2-6]*

1. Az irányelvek alkalmazási/érvényességi területe
A WHO érvényben lévő meghatározása szerint a 45 és 59 év közötti férfiakat nevezzük középkorúaknak, a 60 és 73 év közöttiek öregedő, a 74 és 90 év közöttiek az öreg, a 90 év felettiek az aggastyán korosztály. Az idősödő férfi hipogonadizmusa vagy az idősödő férfi tesztoszteron hiánya, a férfiklimax, a változókor az öregedés tüneteinek időben előre hozott megjelenése. A közép-korú, tehát 45 év feletti férfiaknál az öregedő férfiakra jellemző panaszokat és tüneteket észleljük. Az irányelvek alkalmazási, érvényességi területe a 45 évesnél idősebb férfi korosztály.

2. Az irányelvek bevezetésének alapfeltétele
Az időskori tesztoszteronhiányos állapotnak és következményeinek számos hazai és nemzetközi angol vagy latin elnevezése volt a közelmúltban. Felsorolva ezeket: időskori hipogonadizmus, climacterium virile, férfiklimax, andropausa, férfi menopausa, válto-zó kor, -„midlife crisis", idősödő férfi , öregedő férfi, aging male, ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males) PADAM (Partial Androgen Decline in Aging Males).
Jelenleg az általánosan elfogadott és javasolt elnevezések magyarul és angolul a következők: idősödő férfi hipogonadizmusa (angolul „late-onset hypogonadism in male" rövidítve LOH) vagy tesztoszteron hiány tünetegyüttese (angolul „age-associated testosterone deficiency syndrome" rövidítve TDS)
Az elmúlt évtized tudományos eredményei, egyenlőre rövidtávon ugyan, de egyértelműen bizonyították, hogy az időskori hipogonadizmus tesztoszteron kezelése-hasonlóan a fiatalkori hipogonadizmus szubsztitúciós kezeléséhez – jótékony hatással van az androgén függő célszervekre (evidenciaszint:1) (ajánlási szint: A). A tesztoszteron kezelés hosszútávú, tartós előnyei és pozitív hatásai az idősödő férfiak életminőségére, fizikai és szellemi állapotára még nem bizonyítottak. A hosszútávú kezelés kardiovaszkuláris és a prosztatára vonatkozó kockázatai szintén nem ismertek. Az irányelvek szerinti ellátás alapján szerzett hosszútávú tapasztalatok és adatok szükségesek a bizonyítékokon alapuló kezelés meghatározására.*[7] [8] [9]*

3. Definíció

Az idősödő férfi hipogonadizmusa (LOH) vagy az idősödő férfi tesztoszteron hiánya (TDS) tünetegyüttesről, szindrómáról vagy férfiklimaxról, változó korról beszélünk, ha a szérum tesztoszteron csökkent szintje (fiatal egészséges felnőtt férfiak normál tesztoszteron szintjének referencia értékeit alapul véve) vagy hozzáférhetősége miatt jelentkező szervi rendellenességek, funkciózavarok több tünetét észleljük. A diagnózist akkor mondhatjuk ki, ha a jellegzetes panaszok és tünetek a hormonszint meghatározásoknak megfelelnek és más testi vagy lelki betegséggel egyértelműen nem magyarázhatók. A csökkent tesztoszteron szintnek tulajdonított tünetek nem specifikusak és más betegség következményei is lehetnek. A tünetek közül a legspecifikusabbak a szexuális funkciókra vonatkozóak, a libido csökkenése, a merevedési és ejakulációs zavarok Merevedési zavarról, potenciazavarról, erekciós zavarról erektilis diszfunkcióról beszélünk a kielégítő szexuális aktivitáshoz szükséges merevedés elérésére és/vagy fenntartására való, tartósan fennálló képtelenség esetén. *[10] [11]*

3.1 Kiváltó tényezők

Az életkor előrehaladtával a férfiak szervezetében az androgén hormonok képződése fokozatosan csökken. Egy 65 éves férfiban a tesztoszteron átlagosan harmada a 20 évesének

A folyamat az öregedés élettani folyamatának részjelensége de nem jelenti feltétlenül azt, hogy minden esetben kórosan fokozott mértékű lenne. Mai ismereteink szerint nincsenek olyan ismert tényezők, amely alapján megjósolhatnák előre, hogy mely betegekben alakulhat ki a zavar és melyeknél nem. Az időskori hipogonadizmus, tesztoszteronhiány tünetegyüttesének létrehozásában nemcsak a tesztoszteronnak van szerepe, hanem más hormonoknak is. Szerepet tulajdonítanak a növekedési hormon (human growth hormon- hGH) és az inzulinszerű növekedési faktor (insulin like growth factor, IGF) együttes csökkenésének. A melatonin szint csökkenés az alvászavarokkal lehet összefüggésben. A dehydroepiandroszteron (DHEA) és annak szulfát észtereinek (DHEAS) szintén szerepe van a tünetek kialakulásában. *[12]*

A merevedési zavarok fő patofiziológiai története a krónikus ischaemia, amely a barlangos testek simaizomzatának sorvadását, corporalis fibrosist okoz. *[13]*

3.2 Kockázati tényezők

Idösödő férfi hipogonadizmusára hajlamosító tényezők a következők: idült betegségek, mint 2-es tipusú diabetes mellitus, idült obstruktív tüdőbetegségek, krónikus izületi gyulladásos betegségek, krónikus vesebetegség és emiatt hemodialízis kezelés, HIV fertőzés. Tesztoszteron hiánnyal járhat az elhízás, a metabolikus szindróma, a hemokromatózis. Gyógyszeres kezelés következménye lehet tesztoszteron hiány: glukokortikoid kezelés, ópiát kezelés, ketoconazol kezelés Anabolikus szteroidok rekreációs célú alkalmazásának következménye lehet hereatrophia és hipogonadizmus.

4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Elsősorban a tesztoszteron szintjének csökkenésére vezethetők vissza, tehát a tesztoszteron függő szervekben és funkciókban állnak be változások.

A tesztoszteron központi idegrendszerre kifejtett hatása miatt megbomlik a férfiak emocionális stabilitása, viselkedésbeli változások történnek. Ilyenkor a férfiak idegesebbek, agresszívabbak lehetnek, növekszik a türelmetlenség. Általános tünet a hőhullámok megjelenése, izgatottság, belső feszültség, szédülés, fejfájás, hiperventiláció, csökkent koncentrációkészség. Alvászavarok jelentkezhetnek, és romlik a memória is. Gyakrabban fordul elő az alvási apnoe-szindróma. Az alvás zavara ezeket a tüneteket erősíti, növekszik a fáradékonyság, csökken a fizikai terhelhetőség. A depresszió előfordulásának gyakorisága is szignifikánsan növekszik.

Csökken az összes izomtömeg, és csökken az izmok hossza és ereje is, növekszik a testben a zsír mennyisége, emelkedik a testtömeg index (BMI), jellemző a hasi tipusú elhízás. Gynecomastia vagy emlő diszkomfort jelentkezhet. A szőrnövekedés, haj növekedés zavart szenved, amely zavar főleg a hosszirányú növekedésben mutatható ki.

Csökken a taktilis ingerekre való reagálás, romlik az érzőrendszer egészében, ami a szexuális panaszok erősödéséhez vezet.

A szexuális panaszok és tünetek a legspecifikusabbak az időskori hipogonadizmusra és ezek miatt jelentkeznek leggyakrabban orvosi vizsgálatra a betegek. Csökken a szexuális vágyakozás, a libidó, gyengül a férfi részéről a kezdeményező készség. Ritkulnak vagy teljesen elmaradnak a reggeli merevedések, merevedési zavar alakul ki.. Előfordulnak ejaku1ációs problémák, az ejakulátum mennyiségének csökkenése és az ejakuláció dinamikájának gyengülése a leggyakoribb.

Alsó húgyúti tünetegyüttes (nemzetközi szakirodalomban „lower urinary tract symptoms" rövidítve LUTS), vizelési panaszok a prosztata időskori megnagyobbodásának, krónikus gyulladásának vagy esetleg malignus elfajulásának tünetei lehetnek.

5. A betegség leírása

5.1 Érintett szervrendszerek

A tesztoszteron nem csak szexuális működésre fejti ki hatását, hanem a csontokra, a vázizomzatra, a zsíranyagcserére, a fehérjeszintézisre, a vérképzésre, a központi idegrendszer az agy működésére, a bőr és a szőrzet növekedésére és ezek mellett a nemi szervekre. Tesztoszteron hiánya esetén mindezen szervekben, szervrendszerekben működési zavarok léphetnek fel.

5.2 Genetikai háttér

Időskori hipogonadizmusra, tesztoszteron hiány tünetegyüttesre egyértelműen prediszponáló ismert genetikai kórképek a Klinefelter szindróma, Kallmann szindróma, Fröhlich szindróma

5.3 Incidencia/prevalencia/morbiditás/mortalitás

Számos epidemiológiai tanulmány mutatta ki az öregedés és a merevedési zavarok közti összefüggést. A Baltimore Longitudinális Öregedési Vizsgálat közleménye szerint 55 éves korra az egészséges férfiak 8%-ának volt merevedési zavara, 65 , 75 és 80 éves korra pedig ez az érték 25%, 55% és 75%-ra emelkedett.*[14]*

Alacsony tesztoszteron szint az erektilis diszfunkcióban szenvedő férfiak 10-20%-nál mutatható ki. *[15]*

Az Egyesült Államokban 34 millióra teszik az erektilis diszfunkcióban szenvedő férfiak számát, világszerte több mint 150 millió férfi problémája. A legismertebb vizsgálat az un. Massachusetts Male Aging Study (MMAS) szerint, véletlenszerűen kiválasztott, 40 és 70 közötti életkorú férfi a megkérdezettek 52%-nak volt valamilyen fokú merevedési zavara. *[16][17]*

Magyarországon 2002-ben végzett felmérés szerint állandó merevedési zavar a magyar férfiak 10%-át érinti és további 18% tapasztal átmeneti zavarokat. Ez tehát azt jelenti, hogy kb. 350-400 000 férfi lehet érintett.

A tesztoszteron hiány bármely életkorban növeli a mortalitás kockázatát. A 40 év feletti férfiaknál a tesztoszteron hiány 68%-kal növeli a halálozás kockázatát. Megfigyelték, hogy Klinefelter szindrómában a mortalitás kockázata 40%-kal magasabb az egészséges férfiakhoz képest, az átlagos életkoruk pedig 2,1%-kal alacsonyabb. Emellett gyakoribbak a fertőző betegségek, a neurológiai, kardiovaszkuláris, a légzőrendszeri betegségek. *[18][19]*

5.4 Jellemző életkor

Tesztoszteron hiány bármely életkorban előfordulhat. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei bizonyítják, hogy az idősödő férfiak hipogonadizmusa, tesztoszteron hiány tünetegyüttese már 40-45 éves kórtól jelentkezhet. A legjellemzőbb életkor azonban az 50-65 közötti.

5.5 Jellemző nem

Az irányelv az idősödő férfiak betegségeit tárgyalja, egyértelműnek tűnik, hogy kizárólag férfiakra vonatkozik, de hangsúlyozni kell, hogy igen sok vonatkozásban a párkapcsolatot is érinti ezért a házastárs, partner bevonása a betegség ellátásában igen lényeges és fontos. A női szexuális zavarok szintén hozzájárulhatnak a férfiak szexuális diszfunkciójának kialakulásában ezért ezek vizsgálatával, tisztázásával hozzájárulhatunk a férfiak betegségének ellátásához.

6. Gyakori társbetegségek

Az időskori hipogonadizmussal, tesztoszteron hiány tünetegyüttessel a következő betegségek társulnak: leggyakrabban: 2-es tipusú cukorbetegség, metabolikus szindróma, obesitas, hypertonia,, krónikus obstruktiv tüdőbetegség, végstádiumú veseelégtelenség és hemodializis kezelés, csontritkulás, HIV fertőzéshez társuló súlycsökkenés, férfi meddőség, Hipogonadizmusra hajlamosít a glukokortikoid kezelés, ópiát kezelés, ketoconazol kezelés.

II. Diagnózis

1. Diagnosztikus algoritmusok

Az időskori hipogonadizmus, tesztoszteron hiány tünetegyüttesének kivizsgálásra és kezelésre általánosan elfogadott, bizonyított diagnosztikus algoritmusok jelenleg nincsenek. A nem eléggé specifikus tünetek, a hormonszintek határértékeinek nem egyértelmű meghatározottsága miatt a betegeknél a diagnosztikus és terápiás teendőket sok esetben individuális szempontok alapján kell meghatározni.

2. Anamnézis

Az anamnézis részei az általános anamnézis, valamint a szexuális anamnézis.

Az általános anamnézisben rögzíteni kell a beteg életkorát, a panaszok jelentkezésének időpontját, körülményeit és fennállásának időtartamát. Fel kell sorolni az ismert betegségeket, műtéteket, amelyek a betegnél történtek, a rendszeresen szedett gyógyszereket, a gyógyszerek esetleges mellékhatásait. Ezen kívül az urológiai előzmények (vizelési panaszok, prosztata bántalmak kezelése, urológiai beavatkozások műtétek) rögzítése szükséges.

A testsúly jelentős változásairól, hízásról-fogyásról megkérdezzük a beteget.

Életvitellel kapcsolatos kérdések: foglalkozás (munkahelyi, foglalkozási ártalmak, vezető pozíció, nagy felelősség, kórosan fokozott stressz,) testmozgás-sport, élvezeti szerek – alkoholfogyasztás mértéke, dohányzás valamint annak mértéke esetleg kábítószer fogyasztás előfordult vagy előfordul-e.

A szexuális anamnézisben a nemi vágyra. a libidó csökkenésére vonatkozó kérdéseknek kell szerepelnie, hajnali erekciók jelentkezését, rendszerességét kell rögzíteni.

A szexuálpsychológiai kérdések a partnerkapcsolat problémáit, teljesítőképességi, szituatív zavarokat és egyéb psychogen faktorokat tárhatnak fel. Kérdéseket kell feltenni a magömléssel kapcsolatos eltérésekre vagy az orgazmus zavaraira.

Az idősödő férfi tesztoszteron hiánya szubjektív tüneteinek felmérésére és könnyebb értékelésére kérdőíveket alkalmazhatunk. Több nemzetközileg elfogadott kérdőív ismert az öregedéssel, idősödéssel járó panaszok, felmérésére. A Saint Louis kérdőív (Saint Louis University Androgen Deficiency in Aging Men, ADAM questionnaire) 10 egyszerű kérdésből álló, négy meghatározott pozitív válasz tesztoszteron hiányra utal. *[20]*

Közismert az AMS kérdéssor (Aging Male Symptoms Score) amely 17 kérdésre kér választ és a tünetek értékelésére és azok súlyosságának megítélésére is alkalmazható, az állapot rosszabbodása vagy javulása mérhető és az alkalmazott kezelés hatékonysága megítélhető. *[21] [22]*

Az AMS kérdőívnek magyar nyelvű validált, standardizált változata is van mely az orvosok és betegek részére nyomtatott vagy elektronikus formában is rendelkezésre áll (www.androklub.hu)

A nemzetközi ajánlások azonban a kérdőíveket nem javasolják az idősödő férfi hipogonadizmusa diagnozisának megállapítására alacsony specificitásuk miatt (evidenciaszint:2) (ajánlási szint: B). *[23][24][25]*

A merevedési zavar felmérésére kérdőívek alkalmazása javasolt mivel ezek specificitása megfelelő. A kérdőívek segítségével panaszok súlyossága számszerűsíthető és a kezelés eredményessége ellenőrizhető. (evidenciaszint:1) (ajánlási szint:A) Magyar nyelvű validált kérdőívek állnak rendelkezésre. A 15 kérdéses EFNM (Erektilis Funkció Nemzetközi Mutatója) kérdőív. *[26]*

Az EFNM kérdőív rövidített változata, célzottan az erekciós képességet felmérő az 5 kérdéses MMM (Merevedés Minőségi Mutatója) kérdőív. *[27]*

A legújabb kérdőív a 25 kérdésből álló MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire) gyakorlati alkalmazása még nem vált általánossá. *[28]*

A vizelési panaszok, alsó húgyúti tünetek felmérésére magyar nyelvű, validált, megfelelő specificitású, általánosan elfogadott kérdőív áll rendelkezésre (International Prostate Symptom Score rövidítve IPSS)

3. Fizikális vizsgálatok

A férfi alkatának vizsgálata, a másodlagos nemi jelleg vizsgálata (masculin, obesitas, szőrzet-fanszőrzet,), az emlők vizsgálata (gynecomastia, tumor)

A külső genitáliák vizsgálata során, a hímvessző vizsgálata (deformitások, fibrosis, induratio, görbület) a herék turgorának és volumenének vizsgálata (atrophia, hypoplasia,)

A rektalis digitális vizsgálat során a prosztata vizsgálata (megnagyobbodás, gyulladás, malignitás gyanúja) A perifériás erek, artériák tapintása (érszükület)

Testmagasság-testsúly rögzítése/mérése, testtömegindex (BMI) meghatározása ajánlott.

Vérnyomás-pulzus mérése, ha a beteg nem jár családorvosához és otthon sem méri.

4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikus vizsgálatok

Idősödő férfi hipogonadizmusának gyanúja vagy hajlamosító tényezők fennállása esetén kötelezően elvégzendő vizsgálatok: a részletes kórelőzmény felvétele, a részletes fizikális vizsgálat és a laboratóriumi vizsgálatok. (evidenciaszint:2) (ajánlási szint: B)

4.1 Laboratóriumi vizsgálatok

Idősödő férfi hipogonadizmusának gyanúja vagy hajlamosító tényezők fennállása esetén a részletes anamnézis és fizikális vizsgálat után általános laborvizsgálatok és hormonszint meghatározások javasoltak.

Heveny megbetegedések következtében is jelentkezhet átmeneti tesztoszteron szint csökkenés. Az ismételt meghatározások kizárhatják ennek lehetőségét (evidenciaszint:2) (ajánlási szint: B)

Az általánosan elfogadott és javasolt laborvizsgálat az idősödő férfi hipogonadizmusának vizsgálatára össz tesztoszteronszint meghatározása. A meghatározást reggel 7 óra és délelőtt 11óra között levett vérmintából kell elvégezni. *[29]*

Nincs általános egyetértés, abban a tekintetben, hogy mi a normál tesztoszteron alsó határértéke és milyen értékek jelentenek egyértelműen tesztoszteron hiányt. Általánosan elfogadott azonban, hogy 12 nmol/l (350 ng/ml) feletti tesztoszteronszint nem igényel szubsztitúciót. Hasonlóan egyetértés van abban is, hogy a 8 nmol/l (230 ng/ml) alatti tesztoszteronszint esetén a kezelés ajánlott, mivel a beteg tüneteinek és állapotának javulásához vezet. A 8 és 12 nmol/l közötti értékek esetén, az össz tesztoszteron szint ismételt meghatározása szükséges kiegészítve a nemi hormonokat kötő fehérje (sex hormone binding globulin rövidítve SHBG) szintjének meghatározásával, hogy kiszámolható legyen a szabad tesztoszteron szint, amely segítséget jelent a hiányállapot diagnózisának megállapításában (evidenciaszint:2b) (ajánlási szint: A).

A szérum luteinizáló homon (LH) szintjének meghatározása az elsődleges és másodlagos hipogonadizmus elkülönítésében segít. A prolactin szint meghatározása 5,2 ng/ml (150 ng/dl) alatti össz tesztoszteron szint esetén javasolt, vagy ha másodlagos hipogonadizmusra van gyanúnk (evidenciaszint:2) (ajánlási szint: B). *[30] [31][32] [33]*

A tesztoszteron szint meghatározások módszertani különbségei ismertek, ezért javasolt egy laborban elvégezni az ismételt vagy ellenőrző vizsgálatokat és ennek a helyi labornak a referencia értékeit figyelembe venni. A tömeg spektrometrián alapuló meghatározás módszere a jelenleg legpontosabb technika a tesztoszteron szint meghatározására (evidenciaszint:2b) (ajánlási szint: A).

[34] [35] [36][37]

A szabad és a biológiailag hozzáférhető tesztoszteron szintjének meghatározása akkor mérlegelendő, ha az össz tesztoszteron- főleg túlsúlyos elhízott betegeknél- a kórjelző tünetek ellenére nem utal hipogonadizmusra. Nincs általánosan elfogadott alsó határértéke a szabad tesztoszteron szintnek, de a 225 pmol/l (65 pg/ml) alatti értékek a tesztoszteron kezelés mellett szólnak (evidenciaszint:3) (ajánlási szint: C)

A szabad tesztoszteron számított – az össz tesztoszteron és az SHBG értékei alapján kiszámolt –értéke jól korrelál a az equilibrium dialysis gold standarnak tekintett módszerével meghatározott szabad tesztoszteronnal, így a napi gyakorlatban az össz tesztoszteron és SHBG értékekből kalkulált szabad tesztoszteron alkalmas a diagnózis megállapítására (evidenciaszint:2b) (ajánlási szint: A)

[38]

Egyéb hormon meghatározásokra csak akkor van szükség, ha klinikailag gyanú merülne fel egyéb endokrin diszfunkcióra. Ösztradiol, pajzsmirigy funkció, kortizol, dehydroepiandroszteron (DHEA) és szulfát észtereinek (DHEAS), melatonin, növekedési hormon (GH) rutinszerű megatározása nem javasolt. (evidenciaszint:2) (ajánlási szint: A)

Rutin laboratóriumi vizsgálatok közül elvégzendő a vérkép, a vércukor, vese- és májfunkció, vérzsírok, vizelet vizsgálata valamint PSA meghatározás.

4.2 Képalkotó vizsgálatok

Idősödő férfi hipogonadizmusának gyanúja vagy hajlamosító tényezők fennállása esetén nincs kötelezően elvégzendő képalkotó vizsgálat. Az anamnézis és fizikális vizsgálat alapján azonban ajánlott lehet a hasi ultrahang vizsgálat elvégzése elsősorban az urogenitális traktus statusának rögzítésére másodsorban a máj állapotának megítélésére, harmadsorban a mellékvesék vizsgálatára. A transzrektális ultrahang vizsgálat alkalmas a prosztata nagyságának, morfológiájának és a prosztata finomabb echoszerkezetének megítélésére valamint a hólyagnyaki régió, az ondóhólyagok vizsgálatára. A scrotum ultrahang vizsgálata a herék pontos volumenének és echoszerkezetének megítélésére alkalmas. A központi idegrendszer, hipothalamus-hypophisis, gerinc vizsgálatára MR vizsgálat. (evidenciaszint:4) (ajánlási szint: C).

4.3 Egyéb

Prosztatarák rizikójának megítélésre, becslésére a rektális digitális vizsgálat mellett PSA meghatározás majd UH vizsgálat történik. Emellett figyelembe kell venni a kockázati tényezőket, mint az életkor, családi anamnézis vagy a prosztata rákra hajlamosító

etnikai szempontokat. Prosztata rák kockázatának megítélésre ismertek nomogramok (utalunk a prosztata rákra vonatkozó protokollokra)

5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok
Számos társszakma konziliumi segítsége és az általuk javasolt vizsgálatok lehetnek szükségesek a tesztoszteron hiány okozta nem specifikus tünetek tisztázása érdekében. Ezekről egyénre szabottan kell dönteni.

6. Differenciál diagnosztika
Az életkor előrehaladtával a férfiak szervezetében az androgén hormonok képződése progresszívan csökken, az öregedés élettani folyamatának részjelensége de nem jelenti feltétlenül azt, hogy minden esetben kórosan fokozott mértékű lenne. A hormonszint csökkenés megindulása, annak mértéke, üteme és foka változatosságot mutat, tehát nem minden férfit egyformán érintő folyamat. Az is ismert, hogy a tesztoszteron hiány, az alacsony tesztoszteron szint hosszútávon anyagcsere elváltozásokhoz vezethet, klinikai tüneteket okozó betegségek alakulhatnak ki következményesen. A tünetegyüttesre tehát jellegzetes testi és mentális, intellektuális változások jellemzőek, amelyek panaszokat okozhatnak és a mai ismereteink szerint ezek a panaszok tesztoszteron készítmények alkalmazásával megszüntethetők vagy enyhíthetők.
A hormonszint változásokkal kapcsolatosan felvetődik a kérdés, hogy vajon ez okozza a tüneteket vagy ez is következményes része a klinikai tünetegyüttesnek? A csökkent tesztoszteron szintnek tulajdonított tünetek nem specifikusak és más betegség következményei is lehetnek. A hormonszintek és panaszok nem minden esetben korrelálnak, alacsony szint mellett is előfordul tünetmentesség és normál szint mellett is lehetségesek hiányra utaló jelek. A „normál" öregedés és „kóros" öregedés közti határvonalat igen erősen befolyásolják psychoszociális, kulturális vagy akár etnikai tényezők. A társadalmi környezet és az egészségügy fejlettsége is roppant erősen hat az egyén ilyen irányú nézeteire. Ezért fontosak a regionális vagy nemzeti reprezentatív felmérések. *[39][40]*

III. Kezelés

III/1. Nem gyógyszeres kezelés
1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje
Szakorvosi vizsgálat után a családorvos, dietetikus, gyógytornász is részt vehet a beteg ellátásában gondozásában
2. Általános intézkedések
–
3. Speciális ápolási teendők
–
4. Fizikai aktivitás
A testmozgás általánosságban elősegítheti a tesztoszteron termelést és ezáltal a tesztoszteron szint emelkedését, de a túlzottan intenzív gyakorlatok vagy megterhelés akár 30%-os tesztoszteron szint csökkenést is okozhat a férfiakban. A legújabb eredmények szerint az izomtömeg és ezzel együtt a tesztoszteron szint emelésére legalkalmasabbak a szervezetet viszonylag kevésbé terhelő, un. nem súlycsökkentő, specifikus izometrikus gyakorlatok. Ezek lényege az izmok maximális megfeszítése és a feszítés tartása legalább öt-hat másodpercig, majd a test ellazítása után kilenc-tízszer újra feszítés – majd ismét lazítás – következik. A tréninget legalább heti három alkalommal kell elvégezni annak érdekében, hogy jótékonyan emelhesse meg a tesztoszteronszintet és építeni tudja az izomtömeget. A fentiekben vázolt mozgásforma mellett nagyon jó hatású lehet akár a kerti munka is, amely emellett pszichés hatásai miatt is kedvező, de nem helyettesíti az egész test izomzatát igénybevevő mozgásformákat. Ajánlható a testet átmozgató torna, a sík terepen végzett lassú egyenletes futás vagy akár gyaloglás, az úszás, kerékpározás.. Nagyon jó hatású lehet a túrázás, amelyben a mozgás mellett a hobby-elem –szabadidő tartalmas és testet-lelket építő eltöltése – is fontos szerepet kap! A mozgás azon felül, hogy a fizikai állóképességet növeli, segítheti a férfiklimmaxxal gyakran társuló depresszió leküzdését is, növeli az életörömöt, így összességében általános testi-lelki kondícionáló hatása van.

5. Diéta

Könnyű vegyes étrend ajánlott, alkohol fogyasztás csökkentése, tömény italok kerülése. Különösen este a nehéz puffasztó ételek kerülése ajánlott. Az alacsonyabb szénhidrát a táplálkozásban kevés kenyeret, rizst, tésztát, burgonyát, kukoricát és a zsiradékok fogyasztásának visszaszorítását, ugyanakkor több zöldség, fehérje – alacsony zsírtartalmú tejtermékek, ezen kívül gyakran hal, baromfi – fogyasztását jelenti. Ez a táplálkozás a súlycsökkenést, a diabétesz és a magas vérnyomás kialakulásának esélyének csökkenését, a tesztoszteron szint megtartását segíti elő.

6. Betegoktatás

Az idősödő férfi hipogonadizmusának ellátása kezelése összetett feladat, ezért a beteg megfelelő tájékoztatása és oktatása a sikeres kezelés egyik kulcskérdése. A legfontosabb, hogy a beteg megértse: a gyógyszeres kezelés a hormonpótlás önmagában nem elegendő a javuláshoz, a megfelelő életmód, párkapcsolat, mozgás, sport, diéta is a gyógyulás kulcsa.

III/2. Gyógyszeres kezelés

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

A tesztoszteron kezelés szakorvosi feladat, andrológus, urológus vagy endokrinológus szakorvos végezheti

2. Speciális ápolási teendők

–

3. Ajánlott gyógyszeres kezelés

Tesztoszteron kezelés

A tesztoszteron kezelésre jelenleg alkalmazható gyógyszerek lehetnek beviteli módjuk alapján intramszkuláris, szubdermális, transdermális, peroralis vagy buccalis tesztoszteron készítmények. Ezek a gyógyszerek hatékonyak és biztonságosak.(evidenciaszint:1b)(ajánlási szint:A). A készítmény kiválasztása megfelelő betegtájékoztatás után az orvos és a beteg közös döntése alapján történhet. *[41]*

A kezelés megkezdésekor a rövid hatású készítményeket kell alkalmazni és előnyben részesíteni a hosszú hatásúakkal szemben a lehetséges mellékhatások (polyglobulia, prostata karcinóma kockázata) miatt (evidenciaszint:4) (ajánlási szint:C). Elhízott betegeknél a mellékhatások jelentkezésnek kockázata fokozott (evidenciaszint:2bB). A 17 alfa-alkilált és 17 alfa-metil tesztoszteron készítmények potenciális májtoxicitásuk miatt nem javasoltak (evidenciaszint:2b) (ajánlási szint: A). Szintén nem javasolhatók a nem tesztoszteron androgén prekurzorok DHEA, DHEA-S, androstenediol vagy androstendion (evidenciaszint:1b) (ajánlási szint: A)

Human choriogonin (HCG) injekciós kezelést bizonytalan hatékonysága és magasabb költsége valamint lehetséges mellékhatásai miatt idősödő férfiak hipogonadizmusának kezelésére nem alkalmazunk kivéve, ha fertilitási szempontok merülnek fel (evidenciaszint:1b) (ajánlási szint: B).

Antiösztrogének vagy aromatáz inhibitorok hatására emelkedik az endogén tesztoszteron szint, de alkalmazásukra nincs kellő klinikai bizonyíték, ezért nem javasoltak.

A szelektív androgén receptor modulátorok (nemzetközi rövidítéssel SARMs) jelenleg a klinikai fejlesztés stádiumában vannak, nem elérhetők még jelenleg.

Foszfodiészteráz gátlók (PDE5 inhibitorok, PDE5 gátlók)

A merevedési zavarok első vonalbeli, nem invazív, peroralis gyógyszeres terápiáját jelenleg a foszfodiészteráz gátlók csoportjába tartozó készítmények jelentik. Jelenleg három PDE5 gátló készítmény van forgalomban, szildenafil,tadalafil vagy vardenafil alkalmazható a merevedési zavarok kezelésére. (evidenciaszint:1 ajánlási szint: A). Tesztoszteron kezelés mellett a PDE5 gátlók hatékonysága fokozódhat, ezért PDE5 gátló kezelésre nem kellően reagáló esetekben kombinációjuk előnyös lehet. Nem tisztázott egyenlőre, hogy időskori hipogonadizmus esetén a merevedési zavarokat elsődlegesen tesztoszteron adásával vagy PDE5 gátló készítménnyel kezeljük vagy, ezen gyógyszerek kombinációjával kezdjük a kezelést. *[42][43]*

Merevedési zavarok és alacsony vagy határértéken lévő tesztoszteron szint esetén 3 hónapos tesztoszteron kezelés javasolható és amennyiben javulás nincs a tesztoszteron hatására, a hormonkezelés folytatása nem szükséges. *[44]*

A PDE5 gátló kezelésre nem reagáló betegek esetén a merevedési zavar kezelésre javasolhatjuk a vákuum eszközt, az intrakavernózus injekciós kezelést vagy műtéti megoldásként pénisz protézis beültetését.

3.1. Kontraindikációk

Fontos leszögezni, hogy az életkor nem képezi ellenjavallatát a tesztoszteron kezelésnek (evidenciaszint:2a) (ajánlási szint: A)

A tesztoszteron kezelés ellenjavallt prosztata vagy mellrákban szenvedő betegeknél. (evidenciaszint:3) (ajánlási szint:A)

A kezelés relatív ellenjavallatát képezheti prosztata rák kialakulásnak magas kockázata, proszata rák miatti kuratív kezelés utáni állapot és szintén bizonytalan hogy adható-e tesztoszteron alacsony grádusú jól differenciált proszatata rák jelenléte esetén (evidenciaszint:4) (ajánlási szint: C). *[45]*

Nem javasolt tesztoszteron kezelés polyglobulia (52% feletti htk) esetén (evidenciaszint:3) (ajánlási szint: A) kezeletlen obstruktív alvási apnoeban.(evidenciaszint:3) (ajánlási szint: B) vagy súlyos szívelégtelenségben (evidenciaszint:3) (ajánlási szint: B). Ezen betegségek kezelése után a tesztoszteron adása ismét mérlegelhető. *[46] [47]*

BPH okozta súlyos alsó húgyúti obstruktív tünetek, dysuriás panaszok esetén a tesztoszteron kezelés relatív kontraindikációt jelent. A panaszok sebészi vagy gyógyszeres megoldása után a tesztoszteron kezelés alkalmazható (evidenciaszint:4) (ajánlási szint: C).

3.2 .Lehetséges jelentős interakciók

4. Kiegészitő/alternatív gyógyszeres kezelés

Fitoterápia, stimulatív szerek

Számos gyógyszernek nem minősülő, étrend kiegészítőnek nevezett készítmény van forgalomban a gyógyszertárakban, fitotékákban és az interneten. Ezek többsége tradicionálisan a férfi nemi vágyára, szexuális működésére serkentőnek és a szervezet anyagcseréjére jótékony hatásúnak gondolt és tartott összetevőket tartalmaz, elsősorban vitaminokat, antioxidánsokat, növényi kivonatokat. Forgalmazásuk és népszerűségük alapja lehet az a tény is, hogy a szexuális diszfunkciók kezelésénél magas arányban észlelhető placebo effektus. Adjuváns kezelésként megfelelő diéta mellett alkalmazásuk nem ellenjavallt.

Alfa adrenerg receptor blokkolók

A tüneteket okozó benignus prostata hyperplasia (BPH) kezelésére leggyakrabban alkalmazott alfa adrenerg receptor blokkoló gyógyszerek a szexuális funkciók javulását eredményezhetik. Időskorú férfiakban a magas vérnyomás, a BPH és a merevedési zavar egyaránt gyakori. Mindhárom kórfolyamatban közös patomechanizmus a szimpatikus idegrendszer túlsúlyának, túlzott aktivitásának jelentkezése. Az alfa blokkolók hatására a szimpatikus tónus csökken, így csökken a vérnyomás, javulnak az alsó húgyuti tünetek és javulhat a merevedési zavar. Az alfa receptor blokkolók és a PDE5 gátlók kombinációs alkalmazása előnyös lehet különösen hypertóniás betegekben. *[48]*

Osteoporosis kezelése Ca pótlás

–

5. Terápiás algoritmusok

–

III/3. Műtét

Az időskori hipogonadizmus, tesztoszteronhiány tünetegyüttesének kezelésére műtéti eljárást jelenleg nem alkalmazunk.

III/4. Egyéb terápia

III/5. Az ellátás megfelelősségének indikátorai, szakmai munka eredményességének mutatói

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés

Tesztoszteron szubsztitúcióban részesülő betegek rendszeres ellenőrzést, követést igényelnek

Az orvos–beteg találkozások során a gyógyszerfelírás mellett a kezelés hatékonyságának ellenőrzése, tüneti állapot felmérése, a közérzet javulása, a fizikai szellemi aktivitás fokozódása, a hangulat javulása, az általános és szexuális tünetek javulásának értékelése, életminőség javulásának követése, testtömeg index (BMI) ellenőrzése szükséges.

A kontroll laborvizsgálatok során a tesztoszteron szint, a vérkép és májfunkció, a vérzsír szint valamint PSA meghatározása javasolt.

A kontrollok során javasolt a vizelési képesség és prosztata időszakos ellenőrzése, IPSS kérdőív kitöltése és RDV elvégzése.

A kontroll vizsgálatokat az első évben negyedévente, a második évben félévente végezzük.

2. Megelőzés

Életmód (rendszeres testmozgás, sport, élvezeti szerek mellőzése, stressz csökkentése)

Kardiovaszkuláris rizikócsökkentés,

Rendszeres orvosi ellenőrzés: szűrőprogramok –háziorvosi, foglalkozás egészségügyi

3. Lehetséges szövődmények

Mai ismereteink szerint a tesztoszteron kezelés nem fokozza sem a prosztata rák, sem a benignus prosztata megnagyobbodás (BPH) kialakulásának kockázatát. Nincs bizonyíték arra sem, hogy a szubklinkus, nem szignifikáns folyamatot klinikailag detektálható betegséggé alakítaná (evidenciaszint:4) (C). Meglévő látens vagy még nem felismert, lokalizált vagy metasztatikus folyamatra azonban stimulatív hatást fejt ki és klinikailag diagnosztizálható folyamatot, progressziót gerjeszt (evidenciaszint:2a) (A).

A tesztoszteron kezelés erythrocytosist, polyglobuliát okozhat főleg idősebb betegeknél, ezért a vérkép ellenőrzése szükséges negyedévente az első évben majd félévente.

4. Kezelés várható időtartama/prognózis

Az időskori hipogonadizmusban, tesztoszteronhiány tünetegyüttesben szenvedő betegek kezelése hosszú távú feladat. 3-6 hónapos tesztoszteron kezelés hatására javulhatnak a szexuális funkciók (libido, merevedési képesség, ejakuláció), a psychés tünetek, javulhat az izomerő és javulhat a testtömeg index, csökkenhet a szervezetben a zsír mennyisége. A csontsűrűség javulása tesztoszteron hatására hosszabb időtartamú kezelés után várható (evidenciaszint: 1b) (ajánlási szint:A).

Az időskori hipogonadizmus, tesztoszteronhiány tünetegyüttes kezelése élethosszig tartó feladat lehet.

VI. Irodalomjegyzék

1. Irodalom

[1] Diczfalusy E.: The aging male and developed countries in the 21st century. The Aging Male 2002;5 139-146

[2] Morales, A., Heaton, J.P.W., Carson C.C. : Andropause: A Misnomer for a True Clinical Entity. J.Urol. Vol.163, 705-712, March 2000.

[3] A.B. Araujo, G.R. Esche, V. Kupelian, et al.. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab 92 (2007) (4241 – 4247)

[4] A. Gray, H.A. Feldman, J.B. McKinlay, C. Longcope. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 73 (1991) (1016 – 1025)

[5] S.M. Harman, E.J. Metter, J.D. Tobin, J. Pearson, M.R. Blackman. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 86 (2001) (724 – 731)

[6] F.C. Wu, A. Tajar, S.R. Pye, et al.. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors. J Clin Endocrinol Metab 93 (2008) (2737 – 2745)

[7] C.T. Liverman, D.G. Blazer. Testosterone and aging: clinical research directions. (National Academies Press, Washington, DC, 2004)

[8] A.M. Isidori, E. Giannetta, D. Gianfrilli, et al.. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 63 (2005) (381 – 394)

[9] A.M. Isidori, E. Giannetta, E.A. Greco, et al.. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 63 (2005) (280 – 293)

[10] E. Nieschlag, R. Swerdloff, H.M. Behre, et al.. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur Urol 48 (2005) (1 – 4)

[11] A. Morales, C.C. Schulman, J. Tostain, F.C.W. Wu. Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology. Eur Urol 50 (2006) (407 – 409)

[12] Morales, A., Heaton, J.P.W., Carson C.C. : Andropause: A Misnomer for a True Clinical Entity. J.Urol. Vol.163, 705-712, March 2000

[13] Montorsi F., Broganti A., Salonia A. Deho F.,Zanni G.,Cestari A., Guazzoni G.,Rigatti P.,Stief C. The ageing male and erectile dysfunction EBU Urol Update Series 2003(92)5. 48-52

[14] Baltimore Longitudinal Study of Aging; Morley JE: Impotence Am J Med. 1986 May;80(5):897-905

[15] Buvat J.,Boujaoude G., Significance of hypogonadism in erectile dysfunction World J Urol 2006; 24: 657-667

[16] Feldman, H.A. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. Journal of Urology 1994; 151:54–61

[17] (Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U.
Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'.
Int J Impot Res. 2000 Dec;12(6):305-11.

[18] Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch Intern Med 2006;166:1660–1665

[19] Bojesen A, Juul S, Birkebaek N et al. Increased mortality in Klinefelter Syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3830–3834.

[20] Macindoe, J.H.: A tesztoszteronhiány diagnózisa és kezelése. Orvostovábbképző Szemle XI.évf.3.szám 2004. március 69.

[21] Moore, C., Hübler, D., Zimmermann, T. és mtsai: The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as Outcome Measure for Treatment of Androgen Deficiency. Eur.Urol. 46 (2004) 80-87

[22] Beutel, M.E., Wiltink, J., Schwarz, R. és mtsai : Complaints of the Ageing Male Based on Representative Communitiy Study. Eur.Urol. 41 (2002) 85-93,)

[23] A. Morales, M. Spevack, L. Emerson, et al.. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. Aging Male 10 (2007) (57 – 65)

[24] A. Tancredi, J.Y. Reginster, F. Schleich, et al.. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. Eur J Endocrinol 151 (2004) (355 – 360)

[25] M.E. Beutel, J. Wiltink, E.W. Hauck, et al.. Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients. Eur Urol 47 (2005) (749 – 755)

[26] Rosen RC et al.The International Index of Erectile Function (IIEF):a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49: 822-830.

[27] Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al: Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999 Dec; 11(6): 319-26

[28] Rosen RC, Catania J, Pollack L, et al: Male Sexual Health Questionnaire: Scale development and psychometric validation. Urology 2004; 64 (4): 777-82

[29] M.J. Diver, K.E. Imtiaz, A.M. Ahmad, J.P. Vora, W.D. Fraser. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. Clin Endocrinol (Oxf) 58 (2003) (710 – 717)

[30] S. Bhasin, G.R. Cunningham, F.J. Hayes, et al.. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 91 (2006) (1995 – 2010)

[31] J.T. Citron, B. Ettinger, H. Rubinoff, et al.. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. J Urol 155 (1996) (529 – 533)

[32] A.B. Araujo, A. O'Donnell, D.J. Brambilla, et al.. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 89 (2004) (5920 – 5926)

[33] A. Vermeulen. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. J Endocrinol Invest 28 (2005) (28 – 31)

[34] W. Rosner, R.J. Auchus, R. Azziz, P.M. Sluss, H. Raff. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab 92 (2007) (405 – 413)

[35] K. Sikaris, R.I. McLachlan, R. Kazlauskas, D. de Kretser, C.A. Holden, D.J. Handelsman. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. J Clin Endocrinol Metab 90 (2005) (5928 – 5936)

[36] J. Taieb, B. Mathian, F. Millot, et al.. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. Clin Chem 49 (2003) (1381 – 1395)

[37] C. Wang, D.H. Catlin, L.M. Demers, B. Starcevic, R.S. Swerdloff. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 89 (2004) (534 – 543)

[38] A. Vermeulen, L. Verdonck, J.M. Kaufman. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 84 (1999) (3666 – 3672)

[39] Hargreave, T.B., Meuleman, E.J.H., Weidner, W. : Hormonal Replacement Therapy for Aging Men? The Debate Goes On. Eur.Urol.46 (2004) 155-161

[40] Giuliano, F., Chevret-Measson, M., Tsatsaris A. et al. : Prevalence of Erectile Dysfunction in France: Results of an Epidemiological Survey of a Representative Sample of 1004 Men. Eur.Urol. 42 (2002) 382-389

[41] O.M. Calof, A.B. Singh, M.L. Lee, et al.. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 60 (2005) (1451 – 1457)

[42] R. Shabsigh, J.M. Kaufman, C. Steidle, H. Padma-Nathan. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. J Urol 172 (2004) (658 – 663

[43] A. Greenstein, N.J. Mabjeesh, M. Sofer, I. Kaver, H. Matzkin, J. Chen. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed?. J Urol 173 (2005) (530 – 532)

[44] A.M. Black, A.G. Day, A. Morales. The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: Can a case be made for a 3-month therapeutic trial?. BJU Int 94 (2004) (1066 – 1070)

[45] O.M. Calof, A.B. Singh, M.L. Lee, et al.. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 60 (2005) (1451 – 1457)

[46] H.M. Hanafy. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: Is there a real connection?. J Sex Med 4 (2007) (1241 – 1246)

[47] C.J. Malkin, P.J. Pugh, J.N. West, E.J. van Beek, T.H. Jones, K.S. Channer. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. Eur Heart J 27 (2006) (57 – 64)

[48] S.A Kaplan,R.R. Gonzalez, A.E. Te: Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction J Eur Urol Vol 51 Issue 6 1717-1723

2. Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.auanet.org/
http://www.uroweb.org/
http://www.britishandrology.org.uk/
http://www.bssm.org.uk/
http://www.siu-urology.org/
http://www.dgsmt.de/
www.guideline.gov
www.eum.hu
www.androklub.hu

www.magyarandrologia.hu
www.sote.hu
www.issam.ch
www.essm.org
http://www.issm.info/v4/

Nemzetközi irányelvek

European Association of Urology (EAU) Guidelines. 2009
Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations

AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update.

European Association of Urology (EAU) Guidelines. 2009
Guidelines on Erectile Dysfunction

American Urological Association (AUA) Education and Research Inc.
The Management of Erectile Dysfunction (Update 2006 addendum)

A szakmai irányelv érvényessége: 2012. december 31.

VII. Melléklet

1. Érintett társszakmákkal való konszenzus
Endokrinológia, Diabetológia, Kardiológia, Pszichiátria

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A kőbetegség kezeléséről
Készült az „EAU Guideline 2009" alapján

Készítette: az Urológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

I.1. A tevékenység alkalmazási/érvényességi területe
A vese- és ureterkövességre vonatkozó alább összefoglalt irányelveket lehetőségük szerint valamennyi törvényesen működő önkormányzati-, állami- és magánintézményben követni kell.

I.2. Az irányelv témájának pontos meghatározása
Témája a vese- és ureterkövesség előfordulásáról, természetéről, gyógykezelés módozatairól, megelőzési lehetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, és bizonyítékokon alapuló ajánlása. Az ajánlás a szóban forgó manifeszt, már kialakult kövek kezelését, eltávolítását-, valamint a veseköves betegek rendszeres ellenőrzését végző urológusoknak szól. A kőképződés okainak kivizsgálása, a kőképződés prevenciója, metaphylaxisa hazánkban jobbára belgyógyászati osztályok feladata. Érvényessége 3 év, megújítása 2013-ban valószínűsíthető.

I.3. Az irányelv bevezetésének feltételei
Az irányelv bevezethető minden hazai járó- és fekvőbeteg-osztályon.

I.4. Az irányelv célja
A betegek magas színvonalon történő ellátása érdekében kialakított egységes ajánlás megfogalmazása, amelyek egyaránt szolgálják a gyógykezelés eredményességét, valamint lehetőség szerint költséghatékonyságát (1).

I.5. Célcsoportok
Vese- és ureterkövességben szenvedő gyermek- és felnőtt betegek, terhességben kialakult, valamint transzplantált vesében felismert kőbetegség.

I.6. Definíció
I.6/a. Kiváltó tényezők, genetikai háttér
Általánosságban a kőbetegség kialakulása multifaktoriális. Mind genetikai-, mind környezeti tényezők, gyakran együtt játszanak szerepet a kőképződésben. A pontos oki tényezők jelentős része még ismeretlen, felderítésük jelenleg is számos kutatás, vizsgálat tárgyát képezi. Mindemellett a későbbikekben láthatjuk, hogy ritka kivételektől eltekintve akár a már ismert genetikai-, akár a környezeti faktorokat vesszük számba, hasznosíthatósági lehetőségük a klinikumban jelenleg még igen korlátozott.

A kőképződés lépései a következők:
1. a vizelet túltelítettsége az adott kőkomponensre,
2. nukleáció,
3. retenció,
4. növekedés fázisa.

Alapvető az érintett kőkomponens túltelítettsége a vizeletben, amely kristályképződéshez vezet. Ez kialakulhat a kőképződés gátló anyagainak, az inhibitoroknak a csökkent koncentrációjának következtében is. Ezt követi a nukleáció, azaz a kőmag képződése. Homogén nukleáció esetén a mag alkotója megegyezik az egész követ alkotó összetevővel, heterogén nukleáció esetén a kőmag anyaga attól eltérő. Ez lehet egyéb kőalkotó, fonáldarab necrotikus szövet, összecsapzódott, jobbára elhalt sejtekből álló detritus, idegen test. A kövek egy része a vizeletben lebegve képződik, más része eleinte tapad az üregrendszer belfelszínéhez

(elsősorban a papillákhoz), majd később onnan leválva okoz panaszokat. Kedvezőtlen körülmények között a kő a rendszerben retineálódik, amely megteremti a lehetőséget az utolsó, azaz a kő növekedésének fázisára.
A fejlett országokban, így hazánkban is a következő kőtípusok fordulnak elő leggyakrabban: Kalcium oxalátok (mono- és dihidrát), kalcium-foszfátok, magnézium-ammónium-foszfát-hexahidrát (struvit), húgysav, cisztin. Az egyes kőféleségek kristályosodási és makroszkópos jellemzőit az I. táblázat tartalmazza.
Legkevésbé ismertek, legszerteágazóbbak a leggyakrabban előforduló kalcium oxalát kövek kiváltó tényezői. Gyakorlatilag fiziológiás pH-n kristályosodnak. Utóbbi időben egyre több, elsősorban genetikailag determinált hypercalciuriás, hyperoxaluriás, hypocitraturiás kórkép került felismerésre, amelyek kivizsgálására, elkülönítésére, gyógykezelésére belgyógyászati osztályon lehetőség van. Hyperparathyreosisra elsősorban fiatal beteg, kétoldali, gyakran és rövid idő alatt recidiváló kalcium-oxalát kövessége esetén gondolhatunk.
Struvit kő ureáz enzimet termelő Gram-negatív baktériummal (E. Coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas) inficiált vizeletben képződik, lúgos vegyhatású közegben.
A húgysavkő képződés fő oka manapság a túlzott, nukleinsavakban gazdag étrend, a köszvény, ritkán sejtszéteséssel járó malignus betegségek.
Cisztinkövesség oka autoszómális recesszíven öröklődő génhiba, amelynek folytán a cisztin nem szívódik vissza a tubulusokban. Heterozigóták is kőképzőkké válhatnak (2).

I.6/b Kockázati tényezők
Kóros vizelet összetételhez genetikai, anatómiai, életviteli okok, valamint anyagcserezavarok vezethetnek, amelyek közül a genetikai és életviteli tényezőket már említettük.
Anatómiai kockázati tényező lehet a vizeletképző és elvezető rendszer bármely malformációja, fejlődési rendellenessége (mint medullaris szivacsvese, pyeloureteralis-határ szűkület, vesekehely diverticulum, ureter szűkület, vesicoureteralis reflux, patkóvese, ureterokele) amelyek elsősorban vizeletpangás révén kedveznek a kőképződésnek.
Anyagcserezavarok, mint a fent említett különböző hypercalciuriák, hyperoxaluriák, hypocitraturiák, renális tubuláris diszfunkció (acidosis), malabszorpciós szindrómák, diabetes mellitus, metabolikus X szindróma, Crohn betegség, colitis ulcerosa, bélrezekció utáni állapot, obezitás, D, C hypervitaminosis, immobilizáció, ureteroenteralis vizeletelvezetés különféle formái, sarcoidosis, bizonyos gyógyszerek túlzott adagolása (acetazolamidok, sulfonamid, triamteren, indinavir).
Struvit kövesség esetén a visszatérő húgyúti infekció a fő kockázati tényező.

I.7. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők
A vesekólika leggyakoribb oka az ureterben elakadt kő. A fájdalom oka az ureter simaizomzatának ismétlődő, frusztrált összehúzódása. Tipikus a tünetegyüttes: az érintett oldalon hirtelen kialakuló, ismétlődő görcsös deréktáji fájdalom, amely az ureter lefutása mentén a herébe, nagyajakba, comb belfelszínébe sugárzik. Gyakori a hányinger-hányás, puffadás. Gyakori, sürgető vizelési inger az ureterszájadék közelében elakadt követ sejtet.
Magas láz, hidegrázás leggyakrabban következményes heveny vesemedence gyulladásra utal.
A vesében elhelyezkedő kő gyakran lehet tünetmentes (nyugvó vagy néma kő), és más vizsgálatok kapcsán mellékleletként derül ki. Időnként kőmérettől függően bizonytalan tompa vesetáji fájdalom jelentkezhet. A vesemedencében szabadon mozgó, lebegő kő a pyeloureteralis határ időszakos elzárásával vesekólika tüneteit okozhatja.

I.8. A betegség leírása
I.8/a. Érintett szervrendszerek
Jelen taglalt ajánlásban a vese egésze, valamint a vesevezetékek érintettek.

I.8/b. Genetikai háttér
A vesekövesség jelenleg ismert genetikai vonatkozásait az I.6/a részben ismertettük.

I.8/c. Incidencia, prevalencia

A húgyúti kőképződés világszerte az egyik leggyakoribb urológiai betegség. Prevalenciája Európában 3-5%, incidenciája mintegy 0,2%, de idősek körében 5-10% is lehet, sőt egyes betegségcsoportokban az incidencia elérheti a 10-20-%-ot. Urológiai osztályokon a kőbetegek aránya átlagosan 10-15% (2).

I.8/d. Jellemző életkor, jellemző nem

Urolithiasis mindkét nemben, mindkét oldalt hasonló gyakorisággal, újszülött kortól aggastyánkorig előfordulhat. Az életkor növekedésével az előfordulási gyakoriság is emelkedő tendenciát mutat.

I.9. Gyakori társbetegségek

A gyakoribb társbetegségeket az I.6/b alpontban tárgyaltuk, ezeken kívül a gyakorló urológus szerteágazó, a vesekövességtől független társbetegséggel, állapottal találkozhat.

II. Diagnózis

II.1. Diagnosztikai algoritmus

A korszerű diagnosztikus algoritmus a következő: anamnesis, fizikális vizsgálat, vizelet üledék vizsgálat, ultrahang vizsgálat, további képalkotó vizsgálatok. Az első négy vizsgálati mód elengedhetetlen a kőbetegség korrekt diagnózisának megállapításához. Az ultrahang vizsgálat ma már az alapvizsgálatok szerves, elengedhetetlen részét kell, hogy képezze. Gyors tájékozódással ad lehetőséget a kőbetegség esetleges fennállására, vagy akár elvetésére. Az esetek túlnyomó többségében a fent említett négy vizsgálat alapján igen nagy valószínűséggel eldönthető, hogy a panaszokat kőbetegség okozza-e, vagy sem.

II.2. Anamnesis

Első, rendkívül fontos része a kivizsgálásnak. Heveny vesekólika esetén a tünetek típusosak. Hidegrázás, láz jelenlétének különös jelentősége van. A részletes kivizsgálás során ki kell térni az esetleges korábbi köves epizódokra, azok gyógykezelésére, korábbi kőanalízis eredményére, családi anamnesisre, társult betegségekre, életviteli-, étkezési szokásokra.

II.3. Fizikális vizsgálat

Az urológiai fizikális vizsgálat minden esetben tartalmazza vesék tapintását, ballotálását, ütögetését, a külső genitáliák és a herék vizsgálatát, valamint felnőttek esetében a rectalis digitális vizsgálatot. Heveny vesekólika esetében érdemes utóbbit a görcsoldás utánra halasztani.

II.4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

A minimálisnak tartott, sürgősségi esetben elvégzendő vizsgálatok a fent említetteknek megfelelően: anamnesis, fizikális vizsgálat, vizelet üledék vizsgálat, vese- és hólyag ultrahang vizsgálat.

II.5. Képalkotó vizsgálatok

Az ultrahang vizsgálatnak kell lenni az első képalkotó vizsgálóeljárásnak. A vesekövek, valamint az üregrendszer tágulatakor, a felső ureterszakaszban és a juxtavesicalis kövek kimutatására megbízható eljárás.

A további képalkotó vizsgálatokat tekintve kiválasztásos urográfia (IVU, IVP) a jól bevált eljárás, késői felvételekkel kiegészítve pontosan lokalizálhatjuk a kő helyzetét, az obstrukció mértékét. Kontraindikált bizonyított kontrasztanyag allergia esetén. 150 mmol/l fölötti szérum kreatinin szint esetén kerülendő (evidencia szint: 4). Az elmúlt években azonban a spirál CT is bevezetésre került, mint gyors kontrasztanyag-mentes alternatíva (evidencia szint: 1a, ajánlási szint: A) (3). Ez a vizsgálat azonban sürgősségi indikációval a hazai egészségügyi intézetek többségében jelenleg nem elérhető. CT vizsgálat során kontrasztanyag adásával a vesefunkcióról is információ nyerhető. A CT előnye, hogy kimutatja a húgysav köveket is, valamint nagy pontossággal a társult húgyúti és egyéb rendellenességeket is. Hátránya a nagyobb sugárdózis. Az összes körülményt (előnyöket, hátrányokat, információadás) figyelembe véve, – amennyiben lehetőség van rá – CT vizsgálat végzendő, kivitelezhetetlensége esetén azonban marad az IVU.

Visszakanyarodva az alapvizsgálatokhoz, kiterjedt vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a betegek nagy százalékánál az ultrahang vizsgálat és egy natív röntgenfelvétel kombinálása kielégítő a vese és/vagy ureterkövesség diagnosztizálásához (evidencia szint: 2a, ajánlási szint: B). A két módszer kombinálásával több, mint 90%-os szenzitivitást és specificitást érhetünk el (4). MR urográfia kitűnően mutathatja az okklúzió szintjét nem működő vese esetén is, azonban kő direkt kimutatására nem alkalmas.
A noninvazív képalkotó eljárások bármilyen oknál történő kivitelezhetetlensége, vagy eredménytelensége esetén végezhetünk retrográd ureteropyelográfiát. Bizonyos esetekben perkután nephrostoma behelyezését követően antegrád pyelográfia segítheti a köves diagnózis felállítását. Tartós, hosszabb ideje fennálló veseokklúzió esetén, amikor a veseműködés szignifikáns csökkenését gyanítjuk, az érintett vese működésének megítélésére izotóp renográfia végezhető.

II.6. Laboratóriumi vizsgálatok
Az alapvizsgálatok közül kiemelkedő jelentősége van a vizelet üledék vizsgálatnak. Gyors tájékozódáshoz megfelelő a tesztcsík, azonban pontos eredményt a mikroszkópos vizsgálat ad, amely szintén rövid időn belül elvégezhető. A görcsöket kísérő mikroszkópos vérvizelés csaknem mindig jelen van. Fehérvérsejtek jelenléte a vizelet üledékben, valamint nitrit pozitivitás infekcióra utal. A vegyhatás utalhat a kőtípusra. Pyuria esetén vizelettenyésztés végzendő, láz jelenléte nélkül is. Vérvizsgálatok közül lehetséges a kalcium-, foszfor-, és húgysav szint ellenőrzése, ionogram (különösen ismétlődő hányás esetén), vérkép (kvantitatív és kvalitatív), vesefunkciós paraméterek (karbamid, kreatinin, GFR), infekció gyanúja esetén a C-reaktív protein (CRP) vizsgálata. A spontán kiürülő, sebészileg eltávolított köveket analizálni kell, hogy meghatározzuk összetételüket. A preferált analitikai eljárás tudományos szinten a röntgen krisztallográfia, az infravörös spektroszkópia, gyakorlatban a semikvantitatív eljárások is megfelelők (5-9).
A vesekövesség, elsősorban a recidiváló kalcium-oxalát kövesség különböző formáinak elektív kivizsgálása (24 órás gyűjtött vizelet biokémiai vizsgálata) fontos a köves epizód megoldását követően (10-12). Ezen vizsgálatokra belgyógyászati intézetben, agyagcsere betegségekkel foglalkozó részlegen van lehetőség.

II.7. Differenciál diagnosztika
A heveny vesekőkólika az esetek túlnyomó többségében a fent említett vizsgálatok alapján könnyen felismerhető. Mégis,- főleg sürgősségi esetekben – időnként kérdéses lehet a diagnózis, és egyéb szakorvosi vizsgálatokra is szükség lehet a korrekt diagnózis megállapításához. A derékfájásnak, „vesetáji fájdalomnak" igen gyakran mozgásszervi, reumatológiai oka van. Amennyiben az akut kórkép eredete kérdéses, és akár sebészi feltárás lehetősége is szóba jön, leginkább egy gyorsan elvégett CT, vagy IVU tisztázhatja urológiai részről a beteg státuszát, bár már gyakran az anamnesisből sejlik, hogy valószínűleg nem veseköves kólika okozza a panaszt. Heveny nőgyógyászati kórképek (függelék gyulladás, petefészek cysta csavarodás), enterális betegségek (appendicitis, vastagbél diverticulitis, cholecystitis, pancreatitis) által okozott tünetek hasonlíthatnak vesekőkólikához.

III. Kezelés

III.1. Nem gyógyszeres kezelés
III.1/a. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje
Nem gyógyszeres kezelés a hazai urológiai rendelőkben, fekvőbeteg intézményekben végezhető.
III.1/b. Általános intézkedések
A húgyúti kövek jelentős része spontán távozik. Az 5mm-nél kisebb kövek távozásának valószínűsége a felső szakaszon 29-98%, az alsó szakaszon 71-98%. Az 5-10 mm-es kövek esetében ez az arány a felső ureterszakaszon 10-53%, az alsó szakaszon 25-53-%. Összességében az ureterkövek átlagos spontán kiürülési rátája:

- felső szakaszi kövek: 25%,
- középső szakaszi kövek: 45%,
- alsó szakaszi kövek: 70% (13).

A nem gyógyszeres kezelés célja a kő spontán távozásának elősegítése. Az elvégzett vizsgálatok alapján spontán távozási hajlamot mutató kő esetében enyhe tüneteknél obszerváció kezdetben elegendő lehet gyógyszeres terápiával kombinálva. Vízlökéseket javasolhatunk, azonban az excesszív folyadékbevitel provokálhatja a vesegörcsöt a diurézis hirtelen fokozása révén. Átla-

gos folyadékbevitelt, mozgást javasolunk tehát, panasz esetén soron kívüli, egyébként időszakos urológiai ellenőrzéssel, míg az apró kő nem távozik.

III.1/c. Diéta, betegoktatás

Minden kőtípus konzervatív kezelésénél, de méginkább megelőzésénél fontos szerepet kap a helyes, egészséges életmódra alapozó betegoktatás, valamint a különböző kőtípusok esetében alkalmazható étrendi, diétás megfontolások. Az egyes kőtípusokra vonatkozó diétás ajánlásokat az V. fejezet ismerteti.

III.2. Gyógyszeres kezelés

III.2.a. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Gyógyszeres kezelés általában a hazai urológiai rendelőkben, de fekvőbeteg intézményekben is végezhető.

III.2.b. Ajánlott gyógyszeres kezelés

Kialakult húgyúti kő olyasfajta gyógyszeres kezelésére, amelynek hatására a kő in vivo megsemmisül, vagy bármi módon eliminálódik a szervezetből (pl. feloldódik) orális kezelést tekintve csak húgysav kövek esetében van lehetőség. Egyéb kőféleségek orális kezeléssel in vivo oldhatatlanok, ezért eliminálásuk csak spontán kőtávozás útján, vagy műtéti eltávolítással lehetséges. A lehetséges gyógyszeres kezelések egyéb formái elsősorban a megelőzést szolgálják, ezeket az V. fejezet ismerteti. Bizonyos esetekben lehetőség van kövek, fragmentumok lokális oldására. Amennyiben a konzervatív kezelés részét képező gyógyszeres kezelés eredménytelen, úgy az aktív kőeltávolítási módozatok, vagy ritkán lokális oldási lehetőségek közül választhatunk.

Húgysav kő esetében van csak lehetőség a kő feloldására szájon át alkalmazható, a vizelet lúgosítását célzó alkáli citrát keverékkel. Tiszta, mintegy 2 cm-nél nem nagyobb húgysav kövek oldása javasolható a gyakorlatban monoterápiaként, akár magisztrális, akár gyári készítményekkel. A gyógyszer adagja individuális, a vizelet vegyhatás rendszeres monitorizálásának függvénye, amely színskálához csatolt tesztcsíkkal mérhető. Kőoldáshoz ideális a 6,2-7-es pH érték elérése (14-16). Nagyobb, illetve multiplex kövek esetén a jelentősebb kőtömegtől való megszabadulás érdekében kombinált kezelés szükséges.

Fertőzött kövek esetén vizelettenyésztés és célzott antibiotikus kezelés szükséges, akár történik beavatkozás, akár nem (17).

Az irodalomból ismert vesekövek perkután in vivo oldása, amely bizonyos esetekben lehetséges és hasznos opció, azonban alkalmazásuk hazánkban kevésbé terjedt el. A kövek, fragmentek kémiai oldása hasznos kiegészítője az extracorporális lökéshullám (ESWL) kezelésnek, perkután nephrolithotomiának (PCNL), ureteroscopos kőeltávolításnak (URS), és a nyitott műtéteknek is, hiszen még teljesebbé teszi a visszamaradt kövek és darabkák teljes eliminálását. ESWL és kémiai oldás kombinált kezelésként való alkalmazása jó lehetőség a részben vagy teljesen fertőzött öntvénykövek viszonylag alacsony invazivitású eltávolítására. Perkután kemolízisnél legalább két nephrostomás katéter szükségeltetik, hogy biztosítsuk a vese gyűjtő rendszerének átöblítését. Ezen eljárás fő előnye, hogy anaesthesia nélkül is kivitelezhető, és a magas kockázatú betegeknél is megoldási lehetőséget jelent, ill. azoknál, akiknél mind az anaesthesia, mind más sebészi megoldás kerülendő (18-21). A kalcium-oxalát kivételével, speciális oldószerekkel minden kőtípus lokális oldása eredményes lehet.

III.2/c. Vesekólika gyógyszeres kezelése

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy, non-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) mint diclofenac, indometacin, ibuprofen hatásosan csillapítják a fájdalmat akut vesegörcsös betegeknél (evidencia szint: 1b). A rezisztencia index (RI) csökken a vesegörcsös betegeknél, akik NSAID kezelést kapnak.

Javasolt a fájdalomcsillapítást diclofenac-al kezdeni, tünetektől függően parenteralisan, végbélkúp, vagy akár tabletta formájában (22). A diclofenac jó eséllyel megakadályozza a vesegörcs utáni ismételt fájdalom kialakulását (evidencia szint: 1b, ajánlási szint: A). Hazánkban eredményesen alkalmazható görcsoldás parenteralisan adott noraminophenazon és drotaverin kombinációval. Ópiátok (hydromorphine hydroclorid, methamizol, pentazocine, tramadol) használatakor megnövekszik a hányás veszélye, ezért gyakran csak atropin együttes adásával használhatók (evidencia szint: 4, ajánlási szint: D).

Spontán tartományban lévő alsó szakasz ureterkövek távozást 9%-ban segíti nifedipin, amely statisztikailag nem szignifikáns. Alfa adrenoreceptor blokkolók esetén ez az érték már 29%, amely statisztikailag szignifikáns, ezért ilyen esetekben alkalmazásuk ajánlott (evidencia szint 1b) (23). Tamsulosin-al van a legtöbb tapasztalat ezen a téren, de más hasonló hatóanyag is hatásos (24). Utóbbi gyógyszerek mellékhatás profilja is kedvezőbb, mint a kalcium csatorna blokkolóké.

Amennyiben a görcs gyógyszeres kezelés ellenére nem csillapodik, halmozottan jelentkezik, és/vagy a köves panaszok mellett vesetáji fájdalommal társuló hidegrázás, láz alakul ki, úgy sürgősséggel vizelet deviálás végzendő konvencionális ureterkatéterrel, dupla-J katéterrel, vagy perkután nephrostomával (25). Szintén sürgős deviáció indokolt lezárt, funkcionális-, vagy ténylegesen soliter vese, vagy kétoldali lezárt vese eseteiben is. Excesszív hányás esetén szükség lehet parenterális folyadékbevitelre, a felborult ionháztartás és vesefunkciós paraméterek rendezésére.

III.2/d. A gyógyszeres kezelés kontraindikációi, lehetséges gyógyszer interakciók

Ha a páciensnek eleve csökkent a vesefunkciója a diclofenac rossz hatással lehet rá, normál vesefunkció esetén nincs hatása (evidedencia szint: 2a). Alfa blokkoló gyógyszerek egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt szedve, időnként jelentős vérnyomás csökkenést okozhatnak, amely esetleg az antihipertenzív kezelés módosítását is szükségessé teheti (pl. gyógyszer átmeneti elhagyása).

III.3 Az aktív kőeltávolítás lehetőségei

III.3/a. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

Az aktív kőeltávolítás lehetőségei hazai fekvőbeteg intézményekben adottak.

III.3/b. Általános megfontolások

Az utóbbi két évtizedben bevezetésre került, mind a mai napig modernnek mondható kőeltávolítási módszerek kezdetben kialakított indikációs területe manapság egyre inkább vitatottá vált (26). Köszönhető ez a kőeltávolítási eszközök szinte naponta észlelt folyamatos meg nem álló technikai fejlődésének, amely magában hordozza a lehetséges terápiás módozatok további variabilitását, gyakran választhatóságát akár ugyanazon kő és beteg esetében is. Ezért lehetséges az, hogy nemzetközileg is elismert kőcentrumok más és más eltávolítási módot javasolhatnak első helyen. Hazánkban megvan a lehetőség a legmodernebb kőeltávolítási eszközök beszerzésére és használatára. A kőeltávolítás formáját elsősorban a kő nagysága, mérete és elhelyezkedés határozza meg.

III.3/c. A kőeltávolítás indikációja

Az aktív kőeltávolítás indokolt ha:

- Ha a kő átmérő meghaladja a 6-7 millimétert (mivel a kő spontán kiürülésének valószínűsége alacsony (evidencia szint: 2a, ajánlási szint: B) (27, 28),
- Adekvát gyógyszeres kezelés ellenére a fájdalom nem csillapodik, 48-72 órán túl is fennállnak (evidencia szint: 4, ajánlási szint: B) (2),
- Panaszt nem okozó, de 3-4 hete fennálló obstrukció, esetleg romló vesefunkcióval (2),
- Vizelet infekció (evidencia szint: 4, ajánlási szint: B) (2),
- Kétoldali ureterkő (evidencia szint: 4, ajánlási szint. B),
- Szoliter vese (evidencia szint: 4, ajánlási szint: B),
- Kő okozta anuria (evidencia szint: 4, ajánlási szint: B),
- 4mm-nél nagyobb kő, reziduális fragmentum a vesében (evidencia szint: 4).

III.3/d. Kövek aktív eltávolítása veséből

Extrakorporális lökéshullám kezelés (ESWL) alkalmazása a vesekövek eltávolítására

Az 1980-as évek elején, az ESWL megjelenésével drámai fejlődés történt a húgyúti kövek kezelésében. Az új kőzúzók fejlesztése, az indikációk módosítása és a kezelési elvek teljesen megváltoztatták a vesekövek gyógyítását. A modern kőtörők kisebbek és gyakran uroradiológiai berendezések részegységei, így biztosítva, hogy ne kizárólag csak ESWL céljából, de más diagnosztikus és egyéb beavatkozások során is felhasználható legyen.

A 20 mm, vagy az alatti átmérőjű köveknél (felszín 300 mm^2) az ESWL javasolt első vonalbeli kezelésként, ugyanakkor számos központ kezel nagyobb köveket is ESWL-lel eredményesen (29, 30).

Az ESWL alkalmazásának kontraindikációi:

- terhesség,

- súlyos csontváz deformitások,
- súlyos elhízás,
- aorta és/vagy vese artéria aneurisma,
- kontrollálatlan véralvadási paraméterek,
- kontrollálatlan húgyúti fertőzések.

Felnőttek esetében a kövek több mint 90%-át képes eltávolítani az ESWL (31). Az ESWL sikere függ a kőtörő hatékonyságától és a következőktől:

- a kő mérete (térfogata), darabszáma, elhelyezkedése és keménysége,
- a betegek testmérete, alkata,
- a kezelő személy tapasztalata.

Mindezen faktoroknak jelentős szerepe van az eredményességben és az ESWL kezelés végkimenetelében.

Az ESWL kezelések számát ajánlott három, illetve öt alatt tartani. Az ennél több kezelést igénylő eseteknél érdemesebb a perkután megoldást választani.

Fertőzött kövek és bacteriuria esetén ajánlott antibiotikumot használni az ESWL megkezdése előtt, ill. azt fenntartani legalább még négy napig a kezelés után is.

ESWL kezelések ismétlésének gyakoriságára vonatkozóan nincsenek szabályok. Mindezzel együtt a két kezelés közötti időtartamnak hosszabbnak kell lenni az elektrohydraulikus és elektromagnetikus kőtöréseknél, mint ha piezoelektromos eszközt használnánk. Az uréterben lévő kövek esetében jóval rövidebb időintervallumot hagyhatunk két kezelés között, mint a vesében lévő köveknél. Klinikai tapasztalatok is alátámasztják ezt a nézőpontot. A használatban lévő kőtörők sokfélesége miatt nem lehet általános megállapítást tenni a két kezelés közötti kihagyásra vonatkozólag. Számításba kell venni a használt energiaszintet és a leadott lökéshullámok számát (32).

A lökéshullámok száma, amit egy-egy kezelés során leadhatunk, függ a kőtörő típusától és a lökéshullámok erejétől. Nincs megegyezés a lökéshullámok maximális számát illetően. Bár, ahogy a lökéshullám-frekvenciát növeljük, a szövetkárosodás valószínűsége is nő. A kőtörés mértéke javul alacsonyabb frekvenciáknál. Az optimális lökéshullám-frekvencia 1,0-1,5 Hz. (33).

Azokban a tanulmányokban, ahol az ESWL-t alkalmazták a vesekövek eltávolítására, a kimutatott kőmentes hányad 66-99% volt azon betegeknél, akik 20 mm-es, vagy az alatti kőátmérővel rendelkeztek és 45-60% volt azoknál, akik 20 mm-nél nagyobb kőátmérővel bírtak (34).

Komplikációk:

- fájdalom,
- ureterokklúzió,
- láz, urosepsis,
- vese körüli, subcapsularis, vagy akár perirenális haematoma, elsősorban fel nem fedett vérzékenységi állapotok esetén.

Dupla-J katéter felhelyezése csökkenti az obstruktív és infektív komplikációkat, amelyek nagy kövek esetén követik az ESWL kezeléseket. Ajánlott az ESWL előtti belső katéter felhelyezés, ha a kő átmérője 20 mm–nél nagyobb (300 mm^2 felett), azonban rutinszerű alkalmazása ESWL előtt nem javítja a kőmentes hányadot (evidencia szint: 1b) (35, 36).

A kövek elhelyezkedését tekintve az alsóbb kehelykövek ürülési hányada kisebb, mint bármely más esetben. A magasabb pólusban lévő kövek ürülési hányada magasabb, mint az alacsonyabb pólusban elhelyezkedőknél. Számos vesekő található az alsóbb kehelyben. Ezen kövek kezelésének legjobb módja még vitatott. A legtöbb reziduális kő is az alsó kehelyrendszerben helyezkedik el. Az ESWL-lel kezelt betegek több mint 35%-ában az alsóbb kelyhekben nem teljes a zúzott kövek törmelékének ürülése. Összehasonlítva az ESWL-t és az ureteroscopos alsó pólusból történő kőeltávolítást, nem mutattak ki különbséget (evidencia szint: 1b, ajánlási szint: A) (37).

Bár a kőeltávolítással kapcsolatos problémák fokozódnak a kő volumenével, nincs egyértelmű kritikus méret.

Nehéz pontos iránymutatást adni a vesekövek eltávolításához, mint hogy reziduális fragmentek 20 mm alatti átmérőnél (300 mm^2) is előfordulnak, míg egészen nagy kövek is összezúzhatók mindössze egy ESWL kezeléssel. Ezen iránymutató az ESWL-t, mint elsőnek választandó kezelési formát ajánlja 20 mm-nél (300 mm^2) kisebb kövek esetén. 20 mm (300 mm^2) feletti átmérőnél a PCNL megfontolandó, de az ESWL is megoldást jelenthet.

A 40 mm (1200 mm^2) feletti köveknél a PCNL és ESWL kombinálása (szendvics megközelítés) 71-96%-os sikerrel járhat, elfogadható morbiditással és komplikációs aránnyal. Ha az ESWL-t a PCNL után használjuk, sokkal jobb eredményt érhetünk el, mint ha a

PCNL követné az ESWL-t. Soliter vesénél érdemes az ESWL-t megpróbálni először, még ha a kő a 40X30 mm (1200 mm^2) érték feletti is (38).
A kövek összetételét tekintve legjobban zúzható a kalcium-oxalát dihidrát és a struvit. Legellenállóbb a kalcium-oxalát monohidrát és a kristályvízmentes húgysav. A szintén kemény kövek közé sorolt cisztin extrakorporális zúzása 15mm alatt megkísérelhető, eredménytelenség, vagy nagyobb kőméret esetén perkután eltávolítás javasolt.

Vesekövek perkután (PCNL) és retrográd ureteroscopos (RIRS) eltávolítása
A legtöbb vesekő eltávolítható perkután technika alkalmazásával (26). Bár, ha az ESWL elérhető, a PCNL csak akkor ajánlott, ha a kimenetel kedvezőbb, mint ESWL esetén. Annak ellenére, hogy a PCNL minimál-invazív, mégis sebészi beavatkozás, és hogy a komplikációkat elkerüljük, a beteg anatómiai viszonyait is mérlegelni kell. A műtét gerincközeli érzéstelenítésben vagy altatásban végezhető, speciális előkészítést nem igényel.
A beavatkozás előtt natív vese felvétel, IVU, vagy CT végzendő általában a beavatkozás megtervezéséhez és a lehetséges eredmény felmérésére.
Kontraindikáció a kontrollálatlan vérzékenység és a terhesség. Utóbbi esetben az evidencia szint: 4. Azoknak a pácienseknek, akik véralvadási zavarban szenvednek vagy antikoagulánst szednek, tanácsos konzultálniuk belgyógyászukkal a kőeltávolítás előtt. Az alvadási zavar korrekciója esetén, illetve kontrollálható formájában (LMWH védelme) a PCNL elvégezhető. A szalicilátok 10 nappal a tervezett kőeltávolítás előtt leállítandók (evidencia szint: 3, ajánlási szint: B).
A leggyakrabban használt belépési pont az alsó pólus hátsó kelyhe. Legkevésbé traumatikus behatolási iránynál a bőrön lévő belépési pont a célzott kehely hosszanti tengelyének meghosszabbítása és a punkció a papillán halad keresztül. Ezzel minimálisra csökken a vérzés veszélye, mivel itt hiányoznak a nagyobb erek. Ez a legbiztonságosabb behatolási irány, mivel ekkor a kehelyszár a medencébe vezető csőként funkcionál. A kő egyéb lokalizációja esetén a kőköz vezető legközelebbi kehely (középső, felső) is szúrható, kellő elővigyázatossággal.
A vesetáji dilatáció Amplatz rendszerrel valósítható meg, ballon- vagy fém-dilatátorokkal, a tapasztalatok, az eszközök elérhetősége és a költségek függvényében. Bár a standard nephroscopok shaft-kalibere 24-30F, kisebb shaft-kaliberrel is találkozhatunk, amely 12-20F, és ezeknél valószínűleg kisebb a dilatációval kapcsolatos komplikációk mértéke is (pl. vérzés vesetrauma miatt). A kisebb kaliberű eszközök értéke felnőttek esetében nem egyértelmű, de a gyerekeknél végzett perkután kőeltávolítás ajánlott módja (39).
Alsó pólusú köveknél az ESWL, a PCNL és a retrográd flexibilis uretero-nephroscopia egymással versengő eljárások, eltérő sikerekkel, komplikációkkal és a betegek részéről mutatott elfogadással (40). A vesekövek retrográd eltávolítására általában lézeres kőzúzás következtében kerül sor.
A szövődményeket tekintve lényeges, bár ritka, környező szövetekben történő károsodások előzhetők meg ultrahang-vezérelt punkcióval. A vérzés általában megelőzhető az anatómiai viszonyokat figyelembe vevő behatolással, ahogy azt leírtuk a fentiekben. A szepszis és a transurethralis reszekciós szindróma (TUR szindróma) hibás technikát jelez, amely a manipuláció során, a gyűjtő rendszerben fellépő magas nyomásból származik. Ezen problémák elkerülhetők állandó áramlású rendszerekkel vagy az Amplatz szisztéma alkalmazásával. Felső kehely punkció esetén pneumothorax alakulhat ki. A beavatkozás során fellépő jelentős vérzés az operáció befejezését teszik szükségessé, nephrostoma behelyezését és egy későbbi második beavatkozást. Legtöbb esetben a vénás vérzés megáll a nephrostoma átmeneti leszorításával. Perzisztáló vagy késői másodlagos vérzés oka artériasérülés szokott lenni, amit angiographiás szuperszelektív embolizációval lehet megoldani.
Akár csak a nyitott műtéteknél, úgy a perkután beavatkozásoknál is különböző nehézségi fokozatok vannak. A beavatkozás sokkal nehezebb lehet, ha az anatómiai viszonyok korlátozzák a rendelkezésre álló teret a punkcióhoz, a dilatációhoz, az eszközök használatához, mint például mikor a kő diverticulumban van, vagy kitölti a teljes kelyhet, esetleg a nagyobb kőtömeget egy nagy, vagy több részleges öntvénykő képezi. Ezekben az esetekben csak gyakorlott operatőrnek ajánlott elvégezni a beavatkozást. Mindezek alapján igen nagy gyakorlatot és körültekintő technikát, gyakran több ülést igényelnek a komplikált kövek (részleges vagy teljes korallkő, multiplex kövesség, kehelydiverticulum kő, fejlődési rendellenességekhez társult kövesség). Ezen kövek eltávolítására gyakran csak multimodális terápia (konzervatív-, gyógyszeres kezelés, ESWL, műtét) alkalmazása esetén van esély.
Az egyre fejlettebb, modern, ám költséges flexibilis ureteroscopok megjelenésével a vesekövek retrográd eltávolítására (retrograde intrarenal surgery: RIRS) is van lehetőség. Mindezzel együtt az URS sokkal invazívabb technika, mint az ESWL. Vesében lévő köveknél az elsődlegesen elfogadott mód az ESWL, ill. a PCNL. A flexibilis URS szélesebb elérhetőségével és tökéletese-

désével a vesében lévő kövek eltávolításának alternatívája lett. Flexibilis ureteroscopiára hazánkban csak néhány intézetben és korlátozott számban van lehetőség. A vesében lévő kövek flexibilis ureteroscoppal történő eltávolításakor az általános anaesthesia az ideális érzéstelenítési mód. URS előtt antibiotikus profilaxis ajánlott a steril vizelet biztosítására.
Flexibilis ureteroscopia során a kő porítására holmium lézer javasolt. A 220um-es hajlítható szál a kehelykövek zúzását is lehetővé teszi. Óvatos manipuláció esetén, a lézeres kőtörés biztonságosan, sérülésmentesen kivitelezhető. Intrarenalis fragmentumok eltávolításához nitinol kosarak alkalmazása esetében megmarad a flexibilis ureteroscopok meghajlási képessége és a hegy nélküli kialakítás lecsökkenti a mucosa sérüléseinek arányát. Nitinol kosarak ezért legjobban a flexibilis URS-eknél alkalmazhatók, azonban sokkal sérülékenyebbek, mint a rozsdamentes-fém kosarak, valamint a lézer eltörheti a fém kosarat.
Ezen alpontot összegezve az ESWL az elsőnek választandó eljárás vesében lévő kövek esetén, ha az 20 mm-es, vagy kisebb, míg ennél nagyobbaknál a PCNL ajánlott (41). Az alsó pólusi köveknél gyengébb eredményekkel bír az ESWL, ebben a régióban a 15 mm feletti köveket is érdemes már PCNL-lel kezelni elsődlegesen (42).
A flexibilis URS alternatíva lehet az ESWL és a PCNL mellett, de jelenleg a legtöbb útmutató ezt nem támogatja. Az utolsó generációs ureteroscopokkal lehetővé vált szinte az összes kehely elérése. Együtt a lézeres kőtörőkkel, és a nitinol eszközökkel biztosított a legtöbb kő eltávolítása. 1,5 cm-nél kisebb köveknél a kőmentes-arány 50-80%; de nagyobb köveket szintén sikerrel lehet kezelni. Az ESWL-refrakter kövek esetében tehát eredményes kezelési mód lehet a flexibilis URS (43, 44).
Vesekövek esetében a flexibilis URS nem ajánlott első-vonalbeli kezelésként, és olyan adat sem áll rendelkezésre, ami ezt megingatná. Ugyanakkor, mivel az ESWL az alsó pólusnál lévő köveknél kevésbé eredményes, ezekben az esetekben a flexibilis URS első-vonalbeli kezelésként alkalmazható 1,5 cm alatt, ahol rutinszerűen végzik.
A vesekövek endoszkópos eltávolításának leggyakoribb komplikációi a posztoperatív vérzés, húgyúti fertőzés, sepsis, Steinstrasse, szűkület, uréter sérülés. Súlyos komplikációk, beleértve a halált és a vese elvesztését, igen ritkák.

A vesekövek nyílt műtéti eltávolítása
Az ESWL és az endourológiai műtétek (URS, PCNL) előnyei mellett a nyitott műtétek indikációs köre erősen lecsökkent. Azon centrumokban, ahol az eszközök, a tapasztalat és az elszántság egyaránt rendelkezésre áll, a vizsgálatok szerint mindössze az esetek 1-5,4%-ában kerül sor kő miatt nyitott műtétre. Ugyanakkor számos urológus már nem rendelkezik kellő tapasztalattal a nyitott kőeltávolításokkal kapcsolatban, így érdemesebb a betegeket egy központba irányítani, ahol tapasztaltak a kiterjesztett calicotomiában, nephrolithotomiában többszörös radiális nephrotomiában.
Legtöbb esetben akkor szükséges nyitott kezelés, ha a kő bonyolult helyen van és az urológus, szakértelem, tapasztalat és jártasság szempontjából jobbnak és biztonságosabbnak érzi a nyitott műtéti technikát a vesekő eltávolítására. Hangsúlyozandó, hogy manapság mindez igen ritkán fordulhat elő.

Nyitott kőműtétek lehetséges indikációi:

- komplikált kő jelentős kőtömeggel,
- sikertelen terápia ESWL és/vagy PCNL esetén, vagy sikertelen ureteroscopos próbálkozás,
- vesén belüli anatómiai eltérések: kehelyszűkület, kehelydiverticulum kő (részben elülső kehelyben), ureteropelvicus átmenetnél obstrukció, strictura,
- kóros kövérség,
- csontváz deformitás, kontraktúrák és rögzült deformitás a csípőben, lábakban,
- kísérő betegségek,
- kísérő nyitott műtét,
- nem funkcionáló alsó pólus (parciális nephrectomia), nem funkcionáló vese (nephrectomia),
- a kő ektópiás vesében van, ahol a perkután technika és az ESWL lehetetlen (ez esetben tapasztalat birtokában laparoscoposan asszisztált PCNL végezhető).

A következő operatív eljárásokat lehet elvégezni:

- egyszerű és kiterjesztett pyelolithotomia,
- pyelonephrolithotomia,
- anatrophiás nephrolithotomia,
- radiális nephrolithotomia,

– pyelonplasztika,
– parciális és teljes nephrectomia.

Aktív vesekő eltávolítással összefüggő ajánlások összefoglalása

A vesekövek eltávolításának lehetőségei ESWL, PCNL, RIRS flexibilis ureteroszkóppal, és nyitott műtét. Minden egyes szituációban a legalacsonyabb invazivitással és morbiditással járó módszert ajánlott választani. Nyílt műtétek csak kivételes esetekben szükségesek.

Kis köveknél (maximális átmérő 20 mm, ill. kevesebb, vagy a felszín 300 mm^2) az ESWL a standard eljárás, mivel non-invazív, kevés komplikációval jár és (főleg felnőtteknél) szükségtelenné teszi a regionális vagy általános anaesthesiát. Azon betegeknél, akiknél ESWL kezelés történt – 20 mm feletti átmérővel-, ureterkatéter felhelyezése ajánlott a Steinstrasse-val kapcsolatos problémák megelőzésére.

Folyamatos vita tárgya, hogy a nagy köveket az ESWL-lel, vagy a PCNL-lel lehet-e jobban kezelni. Részben a nagy köveket ESWL-lel is sikeresen lehet kezelni, bár az ESWL-t többször meg kell ismételni, és a visszamaradó kődarabok is viszonylag gyakoriak. PCNL gyorsabb a kőtömeg eltávolításában az ESWL-hez képest, de hangsúlyozni kell, hogy a kehelyrendszerből való teljes kőeltávolításhoz szakértelem és gyakorlat kell. A vesekő eltávolítás javaslatait a leggyakoribb kőalkotók valamint a kőméret függvényében a II. táblázat tartalmazza.

A fertőzött kövek visszamaradó részei, melyek a leghatározottabb rizikóval rendelkeznek az újabb kő kialakulásra, PCNL-lel távolíthatók el, perkután kemolízissel való kombinálással, vagy anélkül. Hasonlóképpen alkalmazható ezen lépés kiegészítő eljárásként a cisztin köveknél. Húgysav köveknél alapvető az orális kemolízis, amely kombinálható ESWL-el, nagyobb kőtömeg esetén PCNL-el.

Minden fertőzött kővel rendelkező betegnél, antibiotikum profilaxis indítandó mielőtt megkezdenénk a kőeltávolítást és azután is még legalább 4 napig folytatni kell (evidencia szint: 3, ajánlási szint:B).

A kőeltávolítást követően esetlegesen visszamaradt kövek kimutatására elégséges a jó minőségű egyszerű röntgen vizsgálat, CT csak húgysavkő esetén lehet indokolt.

– A 4mm vagy annál kisebb átmérőjű kőmaradványokat visszamaradó fragmentumoknak nevezzük.
– Az 5mm vagy annál nagyobb átmérőjű kőmaradványokat visszamaradt köveknek nevezzük.

A tünetmentes kőmaradványok klinikai problémája, hogy újabb kövek keletkezésének kiindulópontjai lehetnek. A visszamaradó fragmentumokkal vagy kövekkel diagnosztizált betegeket folyamatos ellenőrzésnek kell alávetni a betegségük során (evidencia szint: 4, ajánlási szint: C) (45). Ezen betegeknél különösen indokolt a megfelelő kőmegelőzés. A visszamaradott kövek ajánlott terápiáját a III. táblázat ismerteti.

III.3.e. Kövek aktív eltávolítása az ureterből

Amennyiben a panaszt okozó kő az ureterből spontán nem távozik, méretétől függetlenül eltávolítása indokolt. Ez lehetséges ESWL, ureteroscopia (semirigid, vagy flexibilis), laparoscopos-, vagy nyílt ureterolithotomia útján. Az elsődleges szerep az ESWL-nek és az URS-nek jut. Ugyanazon szituációban az egymástól különböző kőeltávolítási lehetőségek egyaránt eredményre vezethetnek, így egyaránt javasolhatóak is. Ez utóbbi megállapítás elsősorban az ESWL és az URS vonatkozásában lehet érvényes.

Ureterkő eltávolítás ESWL-lel

Kövek eredményesen kezelhetők az ureter mindhárom szakaszában. A legkisebb invazivitású kőeltávolítási módszer, ezért első vonalbeli kezelésként általában az ESWL ajánlott. Általánosan elmondható, hogy fizikai okok, azaz a dezintegráció mechanizmusának ismeretében több ütésszám és magasabb intenzitás, ezáltal valamelyest hosszabb kezelés szükséges az ureterben elakadt kő eredményes porításához. Szövődmény gyakorlatilag nem fordul elő.

Ureterkő eltávolítás ureteroscoppal

Az ESWL-refrakter kövek, vagy ESWL kontraindikációja esetében eredményes kezelési mód lehet a semirigid, felső szakaszban elakadt kő esetében flexibilis URS (46, 47). URS azon betegeknél is biztonságosan megoldható, akiknél kockázatos lenne az antikoaguláns kezelés felfüggesztése. Emellett az URS eredményességét nem befolyásolja a beteg habitusa. A kórosan kövérek ugyanolyan sikerrel és komplikációs hányaddal kezelhetők, mint az átlag populáció, valamint a terhesség alatt is biztonsággal megoldható.

Ureteroscopos kőeltávolítás gerincközeli érzéstelenítésben, vagy altatásban végzendő.
Ureteroscop rigid és flexibilis változatban létezik. Legtöbb esetben a miniatürizáció szükségtelenné teszi az ureter lumenének tágítását, és ezzel a komplikációkat is csökkenti. A kis végátmérő (5-7,5F) biztonságosabb és könnyebb felfelé haladást tesz lehetővé a semirigid ureteroscopoknak a proximális ureterben.
Flexibilis ureteroscopok (5-7,5F) alkalmasabbak a felső ureter szakasz és a vese gyűjtő rendszerének elérésére, anélkül, hogy az uretert tágítani kellene. Az ureter alsóbb szakaszában ugyanakkor kevésbé alkalmazható, mivel gyakran visszacsúszik a hólyagba. Az eszköz munkacsatornájába vezetett lézerszál megbízható eljárás a húgyúti kövek kezelésére, függetlenül a keménységtől (48,49). A javasolt lézertípus a holmium lézer. A 365 um-es lézerszál a legjobb választás az ureter köveknél. Ballisztikus kőtörőknél (pneumatikus vagy elektropneumatikus) 2,4 F-es szondát használva semirigid ureteroszkóppal kiváló zúzási arányt biztosít (90-96%), bár a kövek vesemedence irányába történő vándorlása a középső és proximális ureter szakaszból, korláta lehet a ballisztikus kőtörőknek. Kis ureter kövek, zúzott fragmentumok eltávolítása kosárral vagy fogóval egy viszonylag egyszerű és gyors eljárás.
A szövődmények ritkák, a flexibilis ureteroscopiánál említettekhez hasonlóak. Az egyetlen hosszú távú komplikáció az ureterszűkület (becsült aránya 1%). A szűkület fő rizikófaktora a kő magasságában történő perforáció. A beavatkozás során bekövetkező perforációk sikeresen kezelhetők két hetes dupla „J" katéter felhelyezéssel. URS során a kőmentességi arány 81 és 94% között mozog a kő elhelyezkedésétől függően, és a legtöbb beteg a beavatkozás után kőmentes.

Ureterkövek ajánlott eltávolítási módszerei
A beavatkozások előtti, zárójelbe tett számok a választhatóság sorrendjét jelzik (2).

A FELSŐ URETERSZAKASZ KÖVEI
Röntgenpozitív kövek:
- (1) ESWL in situ,
- (2) ESWL a kő üregrendszerbe történő fellökése után,
- (3) retrográd (flexibilis) URS,
- (4) antegrád URS (vagy PCNL).

Gyulladással szövődött vagy infekciós eredetű kövek esetén az ajánlott beavatkozások sorrendje azonos az előbbivel, minden esetben kiegészítve antibiotikus előkezeléssel és annak védelmében.
Húgysavkövek:
- (1) stent + kőoldás,
- (2) ESWL + kőoldás,
- (3) antegrád URS (vagy PCNL),
- (4) retrográd URS.

Cisztinkövek:
- (1) ESWL in situ,
- (2) ESWL kőfellökés után,
- (2) antegrád URS (vagy PCNL),
- (3) retrográd URS.

A KÖZÉPSŐ URETERSZAKASZ KÖVEI
Röntgenpozitív kövek:
- (1) ESWL in situ,
- (1) retrográd URS,
- (2) ESWL fellökés után,
- (3) antegrád URS (vagy PCNL).

Gyulladással szövődött vagy infekciós eredetű kövek esetén az ajánlott beavatkozások sorrendje azonos az előbbivel, minden esetben kiegészítve célzott antibiotikus kezeléssel, illetve annak védelmében.

Húgysavkövek:

- (1) retrográd URS,
- (1) ESWL in situ,
- (2) fellökés utáni ESWL,
- (2) stent + kőoldás,
- (2) iv. kontrasztanyag + ESWL,
- (3) antegrád URS (vagy PCNL).

Cisztinkövek:

- (1) ESWL in situ,
- (1) retrográd URS,
- (*2*) iv. kontrasztanyag + ESWL,
- (2) kőfellökés utáni URS,
- (3) antegrád URS (vagy PCNL).

AZ ALSÓ URETERSZAKASZ KÖVEI

Röntgenpozitív kövek:

- (1) ESWL in situ,
- (1) retrográd URS.

Gyulladással szövődött, illetve infekciós eredetű kövek:

- (1) antibiotikum + ESWL in situ,
- (1) antibiotikum + retrográd URS,
- (2) antibiotikum + perkután nephrostoma (PCN) + ESWL.

Húgysavkövek:

- (1) iv. kontrasztanyag +ESWL,
- (1) retrográd URS,
- (2) PCN + kontrasztanyag + ESWL.

Cisztinkövek:

- (1) ESWL in situ,
- (1) retrográd URS,
- (2) PCN + kontrasztanyag + ESWL.

ESWL után kialakuló ún. kőfüzér-formációk (Steinstrasse) kezelésére URS, PCN, valamint ESWL javasolt első vonalbeli kezelésként az eset individuális elbírálásának alapján. Kisebb fragmentumokból, törmelékekből összeálló formációknál stentfelhelyezés is gyakran megoldja a helyzetet. Steinstrasse javasolt kezelését a IV. táblázat tartalmazza.

Az ureterbe beszorult impaktált, nagy, vagy multiplex kövek, amelyek a fent említett módszerekkel nem távolíthatók el, sikerrel gyógyíthatók laparoscopos ureterolithotomiával. Ezek kevesebb, mint 2%-át kell nyitott műtétté konvertálni. A laparoscopos ureterolithotomia retroperitoneális és transperitonealis behatolásból is kivitelezhető.

A laparoscopos sebészet végzése csak azoknak ajánlott, akik erre ki vannak képezve és ehhez felszerelt centrumokban dolgoznak. A laparoscopia előnyei az alacsony posztoperatív morbiditás, rövidebb kórházi tartózkodás és minimális vérveszteség. Bár a beavatkozás valamivel hosszabb, mint a hagyományos műtétek. Ha a szaktudás megvan, a laparoscopia megfontolandó, mielőtt a nyitott műtét mellett döntünk (50).

KŐBETEGSÉG KEZELÉSE TERHESSÉG ALATT

A terhesség közben jelentkező kőbetegség ritka, de diagnosztikus és terápiás kihívást jelent. Az incidenciája 0,026–0,53%. Ha összehasonlítjuk a nem terhes azonos korú kontrollcsoporttal, akkor a terhes nőknél nem magasabb a kövesség incidenciája. Nem találtak jelentősebb különbséget a kőképződésben, amikor a terhes nőket a normál populációval összevetették (51).

A két oldal köves betegsége azonos frekvenciával fordul elő, az ureterkövek kétszer olyan gyakoriak, mint a vesekövek. Tüneteket okozó kőbetegség 80-90%-ban a második vagy harmadik trimeszterben jelentkezik. A kövek a két vesében azonos arányban fordulnak elő, ám fiziológiás pyelectasia terhességben gyakrabban érinti a jobb oldalt. Szerencsére a tüneteket okozó kövek

jelentős része spontán távozik (evidencia szint: 1a), azonban, olyan kőbetegséggel kapcsolatos szülészeti komplikációk léphetnek fel, mint a koraszülés és az idő előtti burokrepedés (52).

Legfontosabb tényező, ami bonyolítja a kőbetegség radiológiai igazolását terhesség alatt, az a potenciális károsodás, ahogy a sugárzással kitesszük a magzatot, beleértve a teratogén, mutagén, karcinogén hatásokat. A károsodás kockázata függ a terhességi kortól és a kapott sugármennyiségtől. Az UH legyen az elsődleges diagnosztikus módszer, szükség setén a rezisztencia indexet (Color-doppler), illetve transzvaginális fejet alkalmazva (evidencia szint: 1a, ajánlási szint: A). Egyszerű natív vese felvétel a terhesség bármely szakában veszély nélkül elvégezhető. A második és harmadik trimeszterben – ha más lehetőség nincs –, a kiválasztásos urogram kivitelezhető. Az MR urográfia a terhességi kort tekintve szintén bármikor elvégezhető, nincs ionizáló sugárzás. Ideális az obstrukció szintjének megállapítására, bár ez nem specifikus. Hátránya, hogy drága és nehezen hozzáférhető. CT vizsgálat kontraindikált.

Konzervatív terápia (ágynyugalommal, megfelelő folyadékbevitellel és fájdalomcsillapítással) legyen az első lépés minden nem komplikált köves terhes nőnél (evidencia szint: 3, ajánlási szint: B). Ha a kő spontán ürülése nem történik meg, a panaszok perzisztálnak, vagy lázas állapot, soliter vese lezáródása esetén anuria alakul ki, úgy beavatkozásra van szükség. Urológusból, szülészből, aneszteziológusból álló team ki tud alakítani egy megfelelő kezelési tervet a páciens akaratának, igényeinek megfelelően. Amikor a konzervatív terápia sikertelen és a vizelet elvezetését meg kell oldani, mind PCN mind pedig a belső ureter katéterek (dupla-J) megfelelő alternatívák (evidencia szint: 4, ajánlási szint: C). A terhesség alatt a behelyezett stentek vagy PCN-ek többszöri cseréjére lehet szükség, mivel az élettani változások miatt ezek élettartama rövidebb. URS bár invazívabb, azonban minimálisan káros, biztonságos terápiás alternatíva (evidencia szint: 1b, ajánlási szint: A). Flexibilis és vékony ureteroscopok használata diagnosztikus és terápiás célból a legkevésbé invazív és traumatizáló módszer, ezért sok urológus ezt a módszert választja konzervatív módszerrel eredménytelenül kezelt terhes nők esetében (53). Az URS terhesség alatti használata azonban csak tapasztalt urológiai központokban, fokozott szülészeti és anaestesiológiai felügyelet mellett tervezhető és kivitelezhető. A legtöbb alsó szakasz ureterkő eltávolítható kőkosárral, bár néhány zúzást is igényelhet, amely biztonságosan elvégezhető holmium lézerrel vagy pneumatikus zúzóval.

Az URS legfontosabb kontraindikációi terhesség alatt:

- tapasztalatlanság,
- nem megfelelő endoscopos műszerek,
- 1cm-nél nagyobb átmérőjű kövek,
- transzplantált vese,
- szepszis,
- terminus közelsége.

Az ESWL és a PCNL kontraindikált terhesség esetén, mivel a lökéshullámok és a sugárzás bizonyítottan veszélyt jelentenek a magzatra (evidencia szint: 4, ajánlási szint: C).

GYERMEKKORI KŐBETEGSÉG KEZELÉSE

A helytelen és egyoldalú táplálás és a faji faktoroknak következtében a pediátriai urolithiasis néhány területen (pl. Törökország, Távol-Kelet) népbetegség marad. Más régiókban a mutatók megegyeznek a fejlett országokban leírtakkal.

Gyermekek esetében alapvető a kődiagnózis illetve a metabolikus eltérések vizsgálata, mivel ez a csoport magas rizikófaktorral rendelkezik a kiújuló kövek tekintetében (evidencia szint 2a, ajánlási szint: B) (54).

A vizsgálatok az alábbi kategóriákba sorolhatók: azok, amelyek a kő diagnózisához kapcsolódnak, beleértve az anatómiai és funkcionális információt a húgyutakról (képalkotás), valamint azok, amelyek a metabolizmushoz köthetők (anyagcsere- és labor-vizsgálatok).

A képalkotó vizsgálatok alapvetően a felnőtteknél leírtakkal megegyeznek, azonban az ismétlődő, összeadódó hatású ionizáló sugárzás expozícióját minimalizálni kell. Így az ultrahang nagyon hasznos ebben az esetben (evidencia szint: 4, ajánlási szint: B) (55). Mindazonáltal az ultrahangos vizsgálaton kívül számos egyéb módszerre lehet szükség, mint például natív röntgen, IVU, spirál CT, MR urográfia vagy nukleáris képalkotás.

Különös gondot kell fordítani a metaphylaxisra a hatékony megelőzés érdekében. A kockázat oka a kiválasztó rendszer anatómiai és funkcionális rendellenességeiből, anyagcsere-problémákból, endokrin betegségekből, valamint genetikai betegségekből következhet. Amennyiben kőbetegség igazolódik, el kell végezni a gondos kőanalízist, valamint a megfelelő anyagcsere vizsgálatokat. Ezzel adott esetben akár a korai veseelégtelenség kifejlődését akadályozhatjuk meg (54, 56).

A kőeltávolítást tekintve, alapvetően ugyanazok a kezelési módok használatosak felnőtt és gyermek betegeknél. Mind ESWL, mind pedig endourológiai módszerek hatékonyan alkalmazhatók a kő eltávolítására.
Pediátriai betegeknél több tényezőt is figyelembe kell venni az eljárás kiválasztásánál:

- a felnőttekkel szemben a gyermekeknél az ESWL után akár nagyobb fragmentumok is kiürülhetnek,
- endourológiai módszereknél lehetőség szerint figyelembe kell venni a szervek kisebb méretét perkután-, vagy ureteroscopos eszközök kiválasztásánál,
- a káros sugárzás elkerülésére az ultrahang jól használható a kő lokalizálására az ESWL során,
- a kő jósolható összetétele,
- co-morbiditas és az ehhez kapcsolódó kezelések,
- általános anaesthesia szükségessége ESWL-nél, ez azonban függ a beteg életkorától és a használt kőzúzó berendezéstől.

ESWL kezelés gyermekkorban

Általános anaesthesiára az ESWL-lel kezelt gyermekek 30-100%-ánál van szükség. Az ESWL indikációja hasonló a felnőttekéhez, azonban még hangsúlyozottabban kerül előtérbe, azaz az esetek túlnyomó többségében az elsőként választandó módszer (57). A legfeljebb 20 mm átmérőjű kővel rendelkező gyermekek ideális alanyai ennek a kőeltávolítási módszernek, azonban nagyobb üregrendszeri kövek, részleges vagy teljes öntvénykövek eseteiben is magas százalékban érhető el kőmentesség (evidencia szint: 1a, ajánlási szint: A) (58).
Az alacsony energiájú, kis fókuszú piezoelektromos készülékek ideálisak a gyermekkori vesekövek kezelésére. Sem rövid-, sem pedig hosszútávon semmilyen visszafordíthatatlan funkcionális vagy alaktani mellékhatás (még magas energiájú lökéshullám esetén sem) nem mutatható ki. A felnőttekhez viszonyítva a gyermekeknél a fragmentumok továbbhaladása valószínűbb, és ritkán van szükség stent behelyezésére, valamint egyéb kiegészítő eljárásra.
A mindent átfogó kőmentességi mutatók veseköveknél 70-97% körül mozognak, a proximális és disztális ureterben elhelyezkedő kövek tekintetében pedig 75-100% körül (59).

Endoscopos kőeltávolítás gyermekkorban

Az endoscopos kőeltávolítási módszerek megkérdőjelezhetetlenül jól és eredményesen alkalmazhatók gyermekkorban. PCNL és ureteroszkópia egyaránt végezhető.
A PCNL nagy és kemény kövek eltávolítására, gyors kőmentesítésre elfogadott technika (60-62). Gyermek-nephroscopok alkalmazhatók (mini-PCNL, mini perc) de gyakorlott kezekben a felnőttkorban használatos 24-27F nephroscop is megfelelő lehet (63). A javasolt kőzúzó energia az ultrahangos, vagy pneumatikus szonda. URS során semirigid és flexibilis ureteroscopok egyaránt használatosak, kőzúzáshoz a holmium lézer a preferált energia.

Nyílt és laparoscopos kőeltávolítás gyermekkorban

Jelentősen csökkent a nyílt műtétek száma a kőbetegeknél minden korcsoportban, beleértve a gyermekeket is. A nyílt műtét, amennyiben felmerül szükségessége, helyettesíthető laparoscopos beavatkozással. Műtétre lehet szükség komplikált kövesség eseteiben, amennyiben az elsődleges kőeltávolítási módszerek sikertelennek bizonyulnak, a vese abnormálisan helyezkedik el, vagy a kőeltávolításon kívül más célja is van a beavatkozásnak.

KŐELTÁVOLÍTÁS TRANSZPLANTÁLT VESÉBŐL

A transzplantált beteg veseköveinek képződésében több hajlamosító tényezővel kell számolni. Kövek keletkezhetnek:

- a transzplantációt indikáló alapbetegség,
- szekunder anyagcsere- és endokrin eltérések (Ca, P), továbbá
- a transzplantáció utáni gyógyszeres kezelésre visszavezethető anyagcsere-változások miatt.

A kezelés alapelveit illetően hangsúlyozottabban kerül előtérbe az ESWL. A perkután beavatkozások szövődményei – a transzplantált vese helyzetéből adódóan – szignifikánsan gyakoribbak, mint a normál populációban. Az URS kivitelezése, a transzplantáció technikájától, az ureterovesicalis anastomosis helyzetétől függően nehéz lehet. Uretero-uretero-anastomosis esetén, a transzplantált vese ureterében elakadt kő gyakran csak flexibilis ureteroscoppal érhető el (2).

III.4. Egyéb terápia
A fent említetteken kívül egyéb terápia nincs.

III.5. Az ellátás megfelelőségének indikátorai, szakmai munka eredményességének mutatói.
Indikátornak, szakmai eredményességi mutatónak tekinthető az egyes intézetekben végzett kőeltávolítással kapcsolatos beavatkozások száma, eredményessége (kőmentességi arány), szövődményrátája.

IV. Rehabilitáció

Rehabilitáció ESWL-t, valamint a modern endoscopos kőeltávolítási módszereket követően nem szükséges, a beavatkozások előtti fizikai aktivitás, munkaképesség rövid időn belül visszanyerhető.

V. Gondozás, megelőzés

Alapvető, hogy megfelelően túltelített vizelet nélkül nem következhet be kristályképződés, így kőképződés sem. Emiatt fontos a vizelet összetételének lényeges korrekciója annak érdekében, hogy ellensúlyozzuk a kritikus túltelítődést és patológiás kristályosodást. A terápiás javaslatokat, melyek feltételezett, vagy kimutatott eltéréseken alapulnak, a betegség súlyosságához mérten kell alkalmazni. Általános vélemény, hogy az összes terápia, ami a vizelet összetételének eltéréseinek korrekcióját, vagy a patológiás kristályosodás rizikótényezőinek kiküszöbölését célozzák, mindig diétás és folyadékfogyasztási tanácsokkal kell kezdődniük. A kőképződés visszatérése tekintetében várhatóan alacsony kockázatú betegek számára a bő folyadékbevitel és diéta elégséges a kőbetegség kiújulásának megelőzésére.

Kiújulást megelőző terápia kalcium köves betegek részére
Az V. táblázat foglalja össze azon terápiás lehetőségeket, melyek a visszatérő kalcium kőképződés rizikójának csökkentését célozzák.
A kalcium kőképzők számára általános ajánlás a bőséges folyadékfogyasztással fenntartott magas vizeletáramlás. A cél, hogy a 24 óra alatt ürített vizeletmennyiség elérje legalább a 2 litert (evidencia szint: 1b) (64). Az étrendet tekintve kevert, könnyű vegyes táplálkozás javasolt, amelyben minden táplálékféleség megtalálható, de egyik sem túlzottan nagy mennyiségben. A zöldség és gyümölcsfogyasztás előnyös a rostok jótékony hatásai miatt. Az oxalátban gazdag termékek túlzott fogyasztása kerülendő, hogy megelőzzük a nagy oxalát terhelést. A C-vitamin az oxalát prekurzora, ezért indokoltnak tűnik a kalcium-oxalát kőképzőknek azt tanácsolni, hogy kerüljék a fokozott C-vitamin bevitelt. A megengedett mennyiség nem egyértelmű, de a napi 500-1000 mg feletti fogyasztás lehetőség szerint kerülendő. Az állati fehérjék túlzott mértékű fogyasztását kerüljük. A túlzott állati fehérje fogyasztásnak számos kedvezőtlen hatása van a kőképződéssel kapcsolatban úgy, mint hypocitraturia, alacsony vizelet pH, hyperoxaluria és hyperuricosuria. A kalciumbevitelt nem tanácsos korlátozni, hacsak nincs valami jelentős ok rá. A kalciumpótlás azonban nem ajánlott, kivéve az enteralis hyperoxaluria eseteit, amikor pótlás szükséges olyan táplálékokkal, amelyek a bélben megkötik az oxalátot. A túlzott Na fogyasztás a vizelet összetételében a kalcium túltelítődéshez vezet. A hyperurikozuriás kalcium veseköves betegek számára ajánlott a húgysavban gazdag ételeket korlátozott fogyasztása ugyanúgy, ahogy a húgysavköves betegek számára is.
Ha gyógyszeres terápia szóba jön, a leggyakoribb hatóanyagok a visszatérő kalcium köves betegek kezelésére a thiazidok, a kálium-citrát, az orthofoszfát, a magnézium és az allopurinol.
Hazánkban jelenleg a hydrochlorothiazidot, lehet alkalmazni a kalcium kövek kiújulásának megelőzésére. A thiazid terápia célja, hogy csökkentse a kalcium kiválasztást a hypercalciuriás betegeknél, de megállapították, hogy a normocalciuriás betegeknél is csökkenti a kalcium kiválasztást (65). Szignifikánsan csökken a kiújulási arány olyan visszatérő veseköves betegeknél, akik intermittáló thiazid kezelésben részesülnek (66). A legfőbb hátránya a thiazid kezelésnek a mellékhatások megjelenése. A normocalcemiás hyperparathyreoidismus, cukorbetegség, köszvény, erectilis diszfunkció kialakulásának lehetősége hozzájárul a betegek csökkent toleranciájához és a gyógyszer elhagyásához. Azt, hogy a thiazid terápiát kizárólag hypercalciuriás betegeknél alkalmazzuk, vagy a nem hypercalciuriás betegeknél is, a különböző közlemények alapján nem lehet egyértelműen eldönte-

ni. A hydrochlorothiazid adagolása általában napi egyszer vagy kétszer 25-50 mg. A thiazid indukált káliumvesztést napi kétszer adagolt 3,5–7 mmol kálium–citráttal, vagy egyéb káliumsóval pótoljuk.

Az alkalikus citrátot rendszerint a hypocitraturiás betegek esetében alkalmazzuk, a vizelet citrát szint emelése céljából. Az alacsony citrátkiválasztás gyakori lelet a kalcium veseköves betegeknél. A citrát szerepe fontos, mivel komplexet képez a kalciummal. Az alkalizáló szerek, amelyek visszatérő kalciumkövek megelőzésére szolgálnak, a nátrium- kálium citrát, a kálium-citrát, a nátrium-citrát, a kálium-magnézium citrát, a nátrium-bikarbonát és a kálium-bikarbonát. Egy közlemény sem foglal állást egyértelműen, hogy az alkalikus citrát készítményeket hypocitraturiás betegek számára kell fenntartani, vagy nem szelektíven – a vizelet citráttartalmától függetlenül – adható.

Igen gyenge bizonyítékaink vannak a tekintetben, hogy az orthofoszfát szignifikánsan csökkentené a kalcium oxalát kőképződést. Bár e kezelési forma abszorptív hypercalciuriás betegek számára egy lehetséges terápia, kevés bizonyíték áll birtokunkban, hogy ajánljuk használatát.

A magnézium korábban leközölt pozitív hatásait a legfrissebb kontrollált tanulmányok nem igazolják, így nincs elég bizonyíték, hogy ajánlani lehessen kalciumkövek megelőzésében.

Az eredmények azt mutatják, hogy az allopurinol hatásos lehet a hyperuricosuriás kalcium-oxalát köves betegek kezelésére.

A pyridoxin alkalmazható orthofoszfáttal együtt primer hyperoxaluriás betegek kezelésében (67), valamint idiopátiás hyperoxaluria esetén is (68).

A fentieket összegezve elmondható, hogy diétás és folyadékfogyasztási tanácsokkal érdemes kezdeni a terápiát, a gyógyszeres kezelést csak akkor szükséges bevezetni, ha az első lépés sikertelen volt, vagy valamilyen speciális ok áll fenn a primer gyógyszeres terápiára. Lényeges azonban ismételten megjegyezni, hogy a gyógyszeres terápia mellett minden esetben megfelelő diétás és folyadékfogyasztási tanácsokkal kell ellátni a beteget.

Kiújulást megelőző terápia húgysavköves betegek részére

A húgysavkövek húgysavval túltelített vizeletben alakulnak ki. A leggyakoribb eltérés az alacsony vizelet pH, általában kis vizeletmennyiség mellett. Ez a két eltérés jelenti az alapot a húgysav kicsapódásához, még normál húgysav kiválasztás esetén is. Purin metabolizmus-zavarban szenvedő betegeknél magas húgysavkiválasztást találunk, ami normális pH és vizeletmennyiség mellett is járhat kritikus vizelet túltelítődéssel.

A folyadékbevitelt úgy érdemes beállítani, hogy a vizeletmennyiség elérje a napi 2-2,5 litert (69). Az állati fehérjebevitel korlátozandó.

A vizelet alkalizálás kötelező lépés és leginkább kálium-citrát adással érdemes elérni, de citrátok keverékével, nátrium-bikarbonáttal is megfelelő. A dózist úgy állítsuk be, hogy a pH 6,1 és 7,0 között legyen (70, 71). Amennyiben a 24 órás húgysav kiválasztás meghaladja a 4 mmol-os szintet, a húgysav kiválasztás csökkentése érdekében allopurinol adandó (72). A húgysavköves betegek prevencióját a VII. táblázat tartalmazza.

Kiújulást megelőző terápia cisztin köves betegek részére

A magas diuresis alapvető fontosságú. A cél a vizelet cisztinnel valló túltelítettségének csökkentése a cisztin oldékonysági szintje alá történő vizelethígítással. A napi vizeletmennyiség legalább 3 liter legyen (73). Ezt úgy tudjuk elérni, ha a tetemes folyadékbevitelt egyenletesen osztjuk el a nap folyamán. Cisztinben és metioninben szegény étrend javasolandó, vagyis állati fehérjék helyett szója, zöldségek és gyümölcsök. A tartós, túlzott fehérje megszorítás azonban gyermekek esetében előnytelen.

Lúgos vizeletben a cisztin oldhatósága nő, ám lényeges növekedést csak akkor tudunk elérni, ha a pH-t 7,5 fölé emeljük. A vizelet lúgosítására a kálium-citrát a legjobb választás. A nátrium-bikarbonát, a nátrium-citrát vagy a nátrium-kálium-citrát nem ajánlott a nátriumnak a cisztin kiválasztásra gyakorolt nemkívánatos hatása miatt. A kálium-citrát dózisa általában 20-25 mmol/nap három adagra elosztva, bár a szükséges dózist az étrend vizelet pH-ra gyakorolt hatása alapján kell meghatározni. Acetazolamid adagolással tudjuk még elősegíteni a bővebb diuresist. Amikor a vizelet mennyiségének növelése és a lúgosítás nem elegendő a kőképződés megelőzésére, kelátképzők adása szükséges (74). Thiol vegyületek, mint a D-penicillamin és az α-mercaptopropionyl glycin (tiopronin) alkalmazhatók. (75, 76). A napi ajánlott dózis 10-15 mg/kg (vagy 750 mg/nap), de a napi szükséges dózis a 250-2000 mg közti tartományban is lehet. A penicillamin napi dózisa 1-2 g. További lehetőség a captopril. Pozitív hatás 75-100 mg-os napi dózis mellett igazolódott (77). Thiol vegyületek mellett minden esetben pyridoxin is adagolandó, hogy elkerüljük a B_6-vitamin hiányt. A thiol vegyületekkel kezelt betegek hemoglobin, fehérvérsejt és thrombocyta szintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Cisztinköves betegek kezelését a VIII. táblázat foglalja össze.

Kiújulást megelőző terápia fertőzött (elsősorban struvit) köves betegek részére

A fertőzött köves betegek gyógyszeres kezelése vázlatosan a VIII. táblázatban látható. E köveket ureáz termelő mikroorganizmusok okozzák. Alapvető, hogy a vese üregrendszert mentesítsük a kőalkotó anyagoktól, hogy megelőzzük a fertőzött kövek kiújulását (evidencia szint: 3) (78-82).

VI. Irodalomjegyzék

1. Modified from Oxford Centre for Evidence – based Medicine Levels of Evidence (May. 2001) Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sacket, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes, 1998. Nov.
2. Karsza Attila, Berényi Mihály: A kőbetegség kezelése. Módszertani levél. Magyar urológia. 2004. 1: 60-75.
3. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Türk C, Wolf JS Jr; American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol 2007;52(6):1610-31.
4. Shokeir AA, Abdulmaaboud M. Prospective comparison of non-enhanced helical computerized tomography and Doppler ultrasonography for the diagnosis of renal colic. J Urol 2001;165(4):1082-4.
5. Asper R. Stone analysis. Urol Res 1990;18(Suppl):S9-S12.
6. Herring LC. Observations on the analysis of ten thousand urinary calculi. J Urol 1962;88:545-62.
7. Daudon M, Jungers P. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. Nephron Physiol 2004;98(2):31-6.
8. Otnes B. Crystalline composition of urinary stones in Norwegian patients. Scand J Urol Nephrol 1983;17(1):85-92.
9. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. Scand J Urol Nephrol 1990;24(3):205-10.
10. Bek-Jensen H, Tiselius HG. Evaluation of urine composition and calcium salt crystallization properties in standardized volume-adjusted 12-h night urine from normal subjects and calcium oxalate stone formers. Urol Res 1997;25(5):365-72.
11. Strohmaier WL, Hoelz K-J, Bichler KH. Spot urine samples for the metabolic evaluation of urolithiasis patients. Eur Urol 1997;32(3):294-300.
12. Tiselius HG. An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. Clin Chim Acta 1982;122(3):409-18.
13. Andersson L, Sylven M. Small renal caliceal calculi as a cause of pain. J Urol 1983;130(4):752-3.
14. Rodman JS, Sosa E, Lopez ML. Diagnosis and treatment of uric acid calculi. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. *Kidney Stones. Medical and Surgical Management*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, pp. 973-989.
15. Low RK, Stoller ML. Uric acid-related nephrolithiasis. Urol Clin North Am 1997;24(1):135-48.
16. Hesse A, Tiselius HG, Jahnen A. Urinary Stones: Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. Uric acid stones. Basel: Karger, 2002:73-91.
17. Wong HY, Riedl CR, Griffith DP. Medical management and prevention of struvite stones. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, pp. 941-50.
18. Burns JR, Joseph DB. Combination therapy for a partial staghorn calculus in an infant. J Endourol 1993;7(6):469-71.
19. Levy DA, Resnick MI. Management of urinary stones in the patient with spinal cord injury. Urol Clin North Am 1993;20(3):435-42.
20. Kachel TA, Vijan SR, Dretler SP. Endourological experience with cystine calculi and a treatment algorithm. J Urol 1991;145(1):25-8.
21. Lee YH, Chang LS, Chen MT, Huang JK. Local chemolysis of obstructive uric acid stones with 0,1 M THAM and 0,02% chlorhexidine. Urol Int 1993;51(3):147-51.
22. Walden M, Lahtinen J, Elvander E. Analgesic effect and tolerance of ketoprofen and diclofenac in acute ureteral colic. Scand J Urol Nephrol 1993;27(3):323-5.
23. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, Hollenbeck BK. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet 2006; 368(9542):1171-9.

24. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. J Urol 2005;173(6):2010-2.
25. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, Summa JA, Mutz JM, Petty BA, Roehrborn CG, Kryger JV, Nakada SY. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. J Urol 1998;160(4):1260-4.
26. Tóth Cs.: Endoszkópos vesekősebészet. Medicina. Budapest, 1987.
27. Ibrahim AI, Shetty SD, Awad RM, Patel KP. Prognostic factors in the conservative treatment of ureteric stones. Br J Urol 1991;67(4):358-61.
28. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. J Urol 1999;162(3 Pt 1):688-90.
29. Coz F, Orvieto M, Bustos M, Lyng R, Stein C, Hinrichs A, San Francisco I. Extracorporeal shockwave lithotripsy of 2000 urinary calculi with the Modulith SL-20: success and failure according to size and location of stones. J Endourol 2000;14(3):239-46.
30. Rassweiler JJ, Renner C, Chaussy C, Thürhoff S. Treatment of renal stones by extracorporeal shockwave lithotripsy: an update. Eur Urol 2001;39(2):187-99.
31. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. BMJ 2007;334(7591):468-72.
32. Villanyi KK, Szekely JG, Farkas LM, Javor E, Pusztai C. Short term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J Urol 2001;166(1):222-4.
33. Yilmaz E, Batislam E, Basar M, Tuglu D, Mert C, Basar H. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study. Urology 2005;66(6):1160-4.
34. Egilmez T, Tekin MI, Gonen M, Kilinc F, Goren R, Ozkardes H. Efficacy and safety of a new-generation shockwave lithotripsy machine in the treatment of single renal or ureteral stones: Experience with 2670 patients.J Endourol 2007;21(1):23-7.
35. Sulaiman MN, Buchholz NP, Clark PB. The role of ureteral stent placement in the prevention of Steinstrasse. J Endourol 1999;13(3):151-5.
36. Musa AA. Use of double-J stents prior to shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. Int Urol Nephrol. 2008;40(1):19-22.
37. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R, Kuo R, Preminger GM, Nadler RB, Macaluso J, Monga M, Kumar U, Dushinski J, Albala DM, Wolf JS Jr, Assimos D, Fabrizio M, Munch LC, Nakada SY, Auge B, Honey J, Ogan K, Pattaras J, McDougall EM, Averch TD, Turk T, Pietrow P, Watkins S. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. J Urol 2005;173(6):2005-9.
38. Baltaci S, Köhle R, Kunit G, Joos H, Frick J. Long-term follow-up after extracorporeal shock wave lithotripsy of large kidney stones. Eur Urol 1992;22(2):106-11.
39. Feng MI, Tamaddon K, Mikhail A, Kaptein JS, Bellman GC. Prospective randomized study of various techniques of percutaneous nephrolithotomy. Urology 2001;58(3):345-50.
40. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R, Kuo R, Preminger GM, Nadler RB, Macaluso J, Monga M, Kumar U, Dushinski J, Albala DM, Wolf JS Jr, Assimos D, Fabrizio M,Munch LC, Nakada SY, Auge B, Honey J, Ogan K, Pattaras J, McDougall EM, Averch TD, Turk T, Pietrow P, Watkins S. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. J Urol 2005;173(6):2005-9.
41. Obek C, Onal B, Kantay K, Kalkan M, Yalçin V, Oner A, Solok V, Tansu N. The efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower pole calculi compared with isolated middle and upper caliceal calculi. J Urol 2001;166(6):2081-4.
42. Preminger GM. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. Urol Res 2006;34(2):108-11.
43. Johnson GB, Portela D, Grasso M. Advanced ureteroscopy: wireless and sheathless. J Endourol 2006;20(8):552-5.
44. Mariani AJ. Combined electrohydraulic and holmium:YAGlaser ureteroscopic nephrolithotripsy of large (greater than 4 cm) renal calculi. J Urol 2007;177(1):168-73.
45. Kang DE, Maloney MM, Haleblian GE, Springhart WP, Honeycutt EF, Eisenstein EL, Marguet CG, Preminger GM. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. J Urol 2007;177(5):1785-8; discussion 1788-9.
46. Johnson GB, Portela D, Grasso M. Advanced ureteroscopy: wireless and sheathless. J Endourol 2006;20(8):552-5.
47. Mariani AJ. Combined electrohydraulic and holmium:YAGlaser ureteroscopic nephrolithotripsy of large (greater than 4 cm) renal calculi. J Urol 2007;177(1):168-73.

48. Gupta PK. Is the holmium:YAGlaser the best intracorporeal lithotripter for the ureter?. A3-year retrospective study. J Endourol 2007;21(3):305-9.
49. Scarpa RM, De Lisa A, Porru D, Usai E. Holmium:YAGlaser ureterolithotripsy. Eur Urol 1999;35(3): 233-8.
50. Flasko T, Holman E, Kovacs G, Tallai B, Toth C, Salah MA. Laparoscopic ureterolithotomy: the method of choice in selected cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2005;15(2):149-52.
51. McAleer S, Loughlin K. Nephrolithiasis and pregnancy. Curr Opin Urol 2004;14(2):123-7.
52. Gorton E, Whitfield H. Renal calculi in pregnancy. BJU1997;80(1):4-9.
53. Cormier CM, Canzoneri BJ, Lewis DF, Briery C, Knoepp L, Mailhes JB. Urolithiasis in pregnancy: current diagnosis, treatment, and pregnancy complications. Obstet Gynecol Surv 2006;61(11): 733-41.
54. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S, Schmidt M, Hesse A, Koehrmann KU. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol 2005;23(5):309-23.
55. Palmer LS. Pediatric urologic imaging Urol Clin North Am 2006;33(3):409-23.
56. Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). Clin Chem Lab Med 2005;43(3):298-303.
57. Lahme S. Shockwave lithotripsy and endourological stone treatment in children. Urol Res 2006; 34(2):112-7.
58. Dogan HS, Tekgül S. Management of pediatric stone disease. Curr Urol Rep 2007;8(2):163-73.
59. Muslumanoglu AY, Tefekli A, Sarilar O, Binbay M, Altunrende F, Ozkuvanci U. Extracorporeal shockwave lithotripsy as the first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. J Urol 2003;170(6 Pt 1):2405-8.
60. Holman E., Hódi I., Tóth Cs.: Húgyúti kövek endoszkópos eltávolítása gyermekkorban. Orv. Hetil. 1989; 130:1859.
61. Tóth Cs., Nagy A., Kocsis I.: Percutaneous lithotripsy in chilhood. J. Endourol. 1997;11:S71.
62. Holman E.: Felső húgyúti kövek endoscopos eltávolítása gyermekkorban. Magyar Urológia. 2000;12(4):383-389.
63. Tóth Cs.,Varga A., Flaskó T., Tállai B.: Mini percutan nephrolithotomia. Endoscopia és minimálisan invazív terápia. 2002;2:27-29.
64. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urine volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J Urol 1996;155(3):839-43.
65. Yendt ER. Commentary: Renal calculi–twenty years later. J Lithotripsy Stone Dis 1990;2:164-72.
66. Ala-Opas M, Elomaa I, Porkka L, Alfthan O. Unprocessed bran and intermittent thiazide therapy in prevention of recurrent urinary calcium stones. Scand J Urol Nephrol 1987;21(4):311-4.
67. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. NEngl J Med 1994;331(23):1553-8.
68 Mitwalli A, Ayiomamitis A, Grass L, Oreopoulos DG. Control of hyperoxaluria with large doses of pyridoxine in patients with kidney stones. Int Urol Nephrol 1988;20(4):353-9.
69. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. J Urol 2002;168(4 Pt 1):1307-14.
70. Low RK, Stoller ML. Uric acid-related nephrolithiasis. Urol Clin North Am 1997;24(1):135-48.
71. Hesse A, Tiselius HG, Jahnen A. Urinary Stones: Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. Uric acid stones. Basel: Karger, 2002:73-91.
72. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. Kidney Int 1986;30(3):422-8.
73. Biyani CS, Cartledge JJ. Cystinuria–Diagnosis and Management. EAU-EBUUpdate Series 4, issue 5. 2006:175-83.
74. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimos DG. Management of cystinuria. Urol Clin North Am 2007;34(3):347-62.
75. Halperin EC, Their SO, Rosenberg LE. The use of D-penicillamine in cystinuria: efficacy and untoward reactions. Yale J Biol Med 1981;54(6):439-46.
76. Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. J Urol 2000;163(5):1419-23.
77. Ng CS, Streem SB. Contemporary management of cystinuria. J Endourol 1999;13(9):645-51.
78. Wong HY, Riedl CR, Griffith DP. Medical management and prevention of struvite stones. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, pp. 941-50.

79. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. Ann Urol (Paris) 1996;30(3):112-17.
80. Wall I, Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. Urol Int 1990;45(6):336-41.
81. Griffith DP, Gleeson MJ, Lee H, Longuet R, Deman E, Earle N. Randomized double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection induced urinary calculi. Eur Urol 1991;20(3):243-7.
82. Williams JJ, Rodman JS, Peterson CM. Arandomized double blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis.NEngl J Med 1984;311(12):760-4.

A szakmai protokoll érvényessége: 2012. december 31.

VII. Melléklet

VII.1. Érintett társszakmákkal való konszenzus

Jelenleg nincs konszenzus az urológusok és egyéb szakorvosok között a húgyúti kőbetegség kezelésének tekintetében. A kialakult kövek eltávolítása kizárólag urológus feladata és kompetenciája. A még hatékonyabb gyógyítás érdekében elsősorban a kivizsgálás, konzervatív-gyógyszeres kezelés tekintetében a jövőben esetleg a gyermekgyógyászattal, belgyógyászattal kötött megállapodás gyümölcsöző lehet, mivel ezen tevékenységek gyakran az említett intézetekben zajlanak, ebből kifolyólag a gyakorlat, jártasság is nagyobb lehet.

VII.2. táblázatok

I. táblázat. Az egyes kőféleségek kristályosodási és makroszkópos jellemzői.

Kőösszetevő	Kristályosodási vegyhatás (pH)	Főbb jellemvonások
kalcium-oxalát monohidrát (whewellit)	6-6,7	Sötétbarna, vagy fekete színű, igen kemény, sima felszínű, általában kisebb, mint 1 cm. Felnőtt, vagy idősebb életkorban észlelhető, 3-5 évente recidiválhat. ESWL-el nemigen zúzható.
kalcium-oxalát dihidrát (whedellit)	6-6,7	Világosbarna, puha, laza szerkezetű, két ujj között elmorzsolható, ritkán nagyobb 2 cm-nél, gyermekekben, fiatal felnőttekben fordul elő. Átlagosan akár 2 évente is recidiválhat. ESWL-el jó eredménnyel kezelhető.
Kalcium-foszfátok és magnézium-ammónium-foszfát-hexahidrát (struvit)	6,7-8	Világos színű, puha, krétaszerű, gyorsan növekszik akár öntvénykővé. Igen rövid idő alatt recidiválhat. ESWL-el eredményesen kezelhető.
Húgysav	4,5-5,5	Kemény, sárga színű, gyakran réteges szerkezetű, felnőttkorban fordul elő. Jelentős méretet elérhet, öntvénykövet formálhat, rövid időn belül recidiválhat. Szájon át szedett gyógyszerrel oldható. ESWL-el szegényes eredménnyel kezelhető.
Cisztin	5,6-6,6	Kemény, világossárga, gyermekkorban és fiatal felnőttkorban kerül felismerésre, akár öntvénykő nagyságúra nőhet, gyorsan recidivál. ESWL-el szintén kevésbé zúzható, bár 1 cm alatt megpróbálható.

II. táblázat. Aktív vesekő eltávolítás javallatai a leggyakoribb kőalkotók, valamint a kőméret függvényében.

	2 cm-nél nem nagyobb vesekő	2 cm-nél nagyobb vesekő	Részleges vagy teljes öntvénykő
Kalcium-oxalát kövek	ESWL vagy PCNL	PCNL vagy ESWL, vagy ezek	PCNL monoterápia, vagy ESWL-el kombinálva

		kombinációja	
inficiált kövek (jobbára struvit)	ESWL vagy PCNL antibiotikum adásával	ESWL és PCNL antibiotikum adásával	PCNL monoterápia vagy ESWL-el kombinálva, és antibiotikum
húgysav kövek	ESWL orális kemolízissel	ESWL orális kemolízissel, előzetesen felvezetett dupla-J katéterrel	PCNL monoterápia vagy ESWL-el és orális kemolízissel kombinálva.
cisztin kövek	ESWL vagy PCNL	PCNL monoterápia vagy ESWL-el kombinálva	PCNL monoterápia vagy ESWL-el kombinálva

III. táblázat. A visszamaradott kövek ajánlott terápiája.

Visszamaradó fragmentumok, kövek (legnagyobb átmérő)	Tünetekkel járó residuumok	Tünetmentes residuumok
<4-5 mm	kőeltávolítás	ésszerű utánkövetés
>6-7 mm	kőeltávolítás	a kőeltávolítás optimális módjának kiválasztása

IV. táblázat. Steinstrasse javasolt terápiája.

Elhelyezkedés	Nem obstruálódott	Obstruálódott és/vagy szimptómás	Evidencia szint	Ajánlási szint
proximális ureter	1. ESWL 2. URS	1. PCN 1. Stent 1. URS 1. ESWL	4	C
középső szakasz ureter	1. ESWL 2. URS	1. PCN 1. Stent 1. URS 1. ESWL	4	C
disztális ureter	1. ESWL 1. URS	1. PCN 1. Stent 1. URS 1. ESWL	4	C

V. táblázat. Visszatérő kalcium kőképződés megelőzésére szolgáló étrend és gyógyszeres kezelés.

Kezelés	Biokémiai hatás	Evidencia szint	Ajánlási szint
bő folyadékfogyasztás	vizelethígulás	1b	A
oxalát bevitel csökkentése	csökkent oxalát kiválasztás		
állati fehérjebevitel csökkentése	csökkent kiválasztás: kalcium oxalát urát emelkedett kiválasztás: citrát emelkedett pH	1b	A
nátrium bevitel csökkentése	csökkent kalcium kiválasztás	1b	A
	emelkedett citrát kiválasztás		
rostdús étrend		2b	B

Kezelés	Biokémiai hatás	Evidencia szint	Ajánlási szint
bőséges zöldség és ezzel együtt kalciumfogyasztás		3	B
C-vitamin megadózis kerülése	csökkent vizeletoxalát-szint	2b	B
Thiazidok	csökkent kalcium kiválasztás	1a	A
Kálium-citrát	emelkedett citrát kiválasztás emelkedett vizelet pH fokozott kristálynövekedés és kristály felhalmozódás gátlás	1b	A
kálium-magnézium-citrát	emelkedett vizelet pH emelkedett citrát kiválasztás fokozott kristálynövekedés és kristály felhalmozódás gátlás emelkedett vizelet magnézium okozta csökkent kalcium-oxalát túltelítődés fokozott kalcium-foszfát kristálynövekedés és felhalmozódás gátlás	1b	A
allopurinol (hiperuricosuriás kalcium-oxalát köves betegek esetén)	kalcium-oxalát kristályképződés rizikójának csökkenése csökkent vizelet urát	1b	A
Pyridoxin	primer hyperoxaluriás betegeknél: csökkent oxalát kiválasztás	3	C

VI. táblázat. Ajánlott terápia a specifikus vizelet eltéréssel rendelkező betegek esetén.

Vizelet rizikó faktor	Ajánlott terápia	Evidencia szint	Ajánlási szint
Hypercalciuria	thiazid + kálium citrát	1a	A
Hyperoxaluria	oxalát megszorítás	2b	A
Hypocitraturia	kálium-citrát	1b	A
enterális hyperoxaluria	kálium-citrát kalciumpótlás oxalát felszívódás	3-4 2 3	C B B
emelkedett nátrium kiválasztás	nátrium megszorítás	1b	A
kis vizeletmennyiség	bő folyadékbevitel	1b	A
magas állati fehérjeforrásra utaló urea szint	excesszív állati fehérjebevitel kerülése	1b	A
disztális renális tubuláris acidózis	kálium-citrát	2b	B
primer hyperoxaluria	pyridoxin	3	B
kimutatott eltérés nélkül	bő folyadékbevitel	2b	B

VII. táblázat. Húgysav köves betegek gyógyszeres kezelése.

Cél	Terápiás lépés	Evidencia szint	Ajánlási szint
Megelőzés	vizelethígítás bőséges folyadékfogyasztás; vizelet mennyiség 2-2,5 l/nap	3	B
	lúgosítás Kálium-citrát 2-3 x 3-7 mmol	2b	B
	1x 300 mg allopurinol adása magas szérum húgysav szint esetén	3	B
gyógyszeres húgysavkő oldás	vizelethígítás bőséges folyadékfogyasztás; vizelet mennyiség 2-2,5 l/nap	4	C
	lúgosítás kálium citrát 2-3 x 6-10 mmol	1b	A
	húgysav kiválasztást mindig csökkenteni 1x 300 mg allopurinollal	4	C

VIII. táblázat. Cisztinköves betegek kezelése.

Terápiás lépés	Evidencia szint	Ajánlási szint
vizelethígítás Bőséges folyadékbevitel, ajánlott a napi 3000 ml vizelet. A bevitel legalább 150 ml/óra.	3	B
lúgosítás A 3 mmol/24 óra alatti cisztin kiválasztású betegek esetén: 2-3 x 3-10 mmol kálium-citrát adása a 7,5-ös pH eléréséig.	3	B
komplexképzés cisztinnel A 3 mmol/24 óra feletti cisztin kiválasztású betegek, vagy egyéb terápia hatástalansága esetén: α-mercapto-propionyl glycine, 250-2000 mg/nap, vagy Captopril 75-150 mg.	3	B

IX. táblázat. Fertőzött köves betegek kezelése.

Terápiás lépés	Evidencia szint	Ajánlási szint
kő eltávolítása kövek sebészi eltávolítása, amennyire lehetséges	4	C
antibiotikus terápia		
rövidtávú antibiotikus kezelés	3	B
hosszútávú antibiotikus kezelés	3	B
Savanyítás		
ammónium-klorid 2-3 x 1 g	3	B
methionin 500 mg 1-2 x 3	3	B
ureáz gátlás válogatott esetekben, súlyos fertőzés esetén aceto-hidroxámsav jön szóba.	1b	A

A Hivatalos Értesítőt a Szerkesztőbizottság közreműködésével a Miniszterelnöki Hivatal szerkeszti.
A szerkesztésért felelős: dr. Latkóczy Antal. A szerkesztőség címe: Budapest V., Kossuth tér 1–3.
A Hivatalos Értesítő hiteles tartalma elektronikus dokumentumként a http://kozlony.magyarorszag.hu honlapon érhető el. Felelős kiadó: dr. Tordai Csaba.
A Hivatalos Értesítő oldalhű másolatát papíron kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó.
Felelős kiadó: dr. Kodela László elnök-vezérigazgató.