

Hematológia

Essentialis thrombocytaemia

40 évvel a splenectomia után (Essential thrombocytosis 40 years after splenectomy)

Neuhaus O, Käfer G. (Department of Neurology, SRH Kliniken Landkreis Sigmaringen GmbH, Sigmaringen, Németország; e-mail: o.neuhaus@klksig.de): **BMJ Case Rep.** 2018; 2018: bcr-2017-223959.

Egy 69 éves férfi akut afáziával került a Neurológiai Osztályra 2016 decemberében. Anamnézisében a következők szerepeltek: 25 éves korában splenectomia, trauma lépruptura – autóbaleset miatt –, 35 éves korában subarachnoidalis haemorrhagia (SAH) cerebralis aneurysma nélkül és myocardialis infarctus 63 éves korában. Az utóbbi miatt gyógyszerkibocsátó sztentet implantáltak a ramus interventricularis anteriorba, majd kombinált thrombocytogátló terápiát kapott 2 évig, és a kórházba kerülésig acetilszalicilsavat szedett, naponként 100 mg-ot.

A bal féltelki ischaemiás stroke-ot koponya-MR-vizsgálat igazolta. Major vascularis rizikófaktort nem találtak. Az egyetlen kóros lelet az $1700 \times 10^3/\mu\text{l}$ thrombocytosis volt, a normáltartomány $150\text{--}450 \times 10^3/\mu\text{l}$. Postsplenectomiás szindrómára gyanakodtak, de a korábbi thrombocytaszámok a SAH- és a rutin-kontrollvizsgálatok során $840 \times 10^3/\mu\text{l}$ alatt voltak 2012 decemberéig. A thrombocytosis egyéb okait, például reaktív thrombocytosis, gyulladási betegségeket, autoimmun vagy paraneoplastikus thrombocytosis nem találtak. A csontvelővizsgálat és a genetikai vizsgálat essentialis thrombocytosis (ET) igazolt.

A stroke után az antithrombocytakezelést (acetilszalicilsav) folytatták. Az essentialis thrombocytaemia kezelésére hidroxicareazol kezelést vezettek be (500 mg naponta kétszer), amelyet követően a thrombocyták száma gyakorlatilag normalizálódott.

A rehabilitáció után enyhe afázia maradt vissza, amelyet beszédterápiával gyógykezelték.

A splenectomia thrombocytosis okozhat, de egyéb okokat, hematológiai betegségeket, különösen myeloproliferatív neoplazmákat is figyelembe kell venni. A betegnél a thrombocytaszám időbeli változása segített a szerzőknek a diagnózis felállításában. A splenectomia mintegy 40 évvel később mérsékelt emelkedett vérlemezkeszámmal, $450\text{--}500 \times 10^3/\mu\text{l}$ -hez veze-

tett. A jelentősen fokozott, $1755 \times 10^3/\mu\text{l}$ érték a beteg esetében clonalis haemopoieticus betegséggel magyarázható. A stroke az ET első klinikai manifesztációja lehet.

Tanulságok

- A splenectomia thrombocytosis indukálhat, de egyéb okokat is figyelembe kell venni.
 - A thrombocytosis a myocardialis infarctus és a stroke független rizikófaktora lehet.
- A közlemény végén három hivatkozás található.

Gáspárdy Géza dr.

Sportorvostan

A terhelés mennyiségének és intenzitásának hatása a hasi kövérségre, illetve a glükóztoleranciára (Effects of exercise amount and intensity on abdominal obesity and glucose tolerance in obese adults: a randomized trial)

Ross R, Hudson R, Stotz PJ, et al. (School of Kinesiology and Health Studies, Queen's University, 28 Division Street, Kingston, Ontario K7L 3N6, Kanada; e-mail: rossr@queensu.ca): **Ann Intern Med.** 2015; 162: 325–334.

A kövérség egyik oka a testmozgás hiánya. Az ajánlások az egészségvédelemre a heti 150 perces mérsékelt vagy a 75 perces intenzív testmozgást javasolják – azonban sok a bizonyossággal alá nem támasztott kérdés ezen a téren. Egy centrumban 24 hetes randomizált, párhuzamos edzésprogramot szerveztek 2009 és 2013 között a nem beteg, nem diabetikus, a heti legalább két edzést vállaló, hasi elhízást mutatók számára. A média által közölt felhívásra 1479 személy jelentkezett, akik közül háromszáz került a négy csoport valamelyikébe. A nem edző *kontrollok* heti öt 'kis volumenű-kis intenzitású' (*LaLi*) edzést végeztek a VO_{2max} 50%-ával – alkalmanként 180 kalória (nők), illetve 300 kalória (férfiak) –, a másik csoport 'high intensity-low amount' (*HaLi*) edzést végzett az aerob kapacitás felének megfelelő intenzitással: 360, illetve 600 kalória/alkalom, míg a 'nagy intenzitású' (*HaHi*) edzés az aerob kapacitás 75%-ával történt 360, illetve 600 kalória felhasználásával. A résztvevők 24 héten át heti öt alkalommal edzettek. A hétköznapi mozgásmennyiség megítélésére időnként 1-1 hétig akcelerométert visel-

tek. A program kezdetén egy héten át étkezési tanácsokat adtak személy szerint, és napló vezetését kérték, amit komputerrel értékelték. A haskörfogatot a crista felső élének magasságában mérték 8 hetente, ugyanakkor 75 grammos glükózterhelés teszt is történt. A VO_{2max} -ot a futószalagon a maguk választotta sebességgel gyaloglás közben kétpercenként növelt meredekség-protokoll során állapították meg. Az inzulinérzékenységet a Matsuda-indexszel jellemezték (Diabetes Care 1999; 22: 146). A 24 hét után 217 személy maradt a vizsgálatban, a legnagyobb kimaradás (63%) a *HaHi*-csoportból volt.

A haskörfogat csökkenése a *LaLi*-csoportban 3,9 cm, a *HaLi*-ban 4,6 cm, a *HaHi*-ban 4,6 cm volt – nem különböztek egymástól, de a kontrolloktól igen. A kétórás vércukorszint a *HaHi*-csoportban volt a legnagyobb: 0,7 mmol/l; a *LaLi*- és *HaLi*-csoport nem különbözött a kontrolloktól. A glükózkörbe alatti terület egyik csoportban sem változott, az inzulinszint a nagy intenzitású edzéseket végzőkön csökkent. A testsúly mindegyik edzésprotokoll következtében csökkent, nem különböző mértékben. A VO_{2max} növekedése 0,2–0,5 l/perc mértékben az intenzitással arányos. Az otthoni fizikai aktivitás nem változott egyik csoportban sem. Mozgásszervi panaszok a nagy intenzitást végzők körében gyakrabban jelentkeztek.

Az útmutatókban javasolt mozgás csökkenti a haskörfogatot – itt 4,5 cm-rel –, az intenzitástól függetlenül. Ez a középkorú, egészséges személyek halálzási valószínűségét 9%-kal mérsékli. Szembetűnő a cukorterheléses vizsgálat eredménye: a cukorszint, az inzulinszint, az inzulin iránti érzékenység egyaránt javult a heti 200 perces intenzív testmozgás hatására – ám ennek a klinikai következményeit (előnyeit) még nem ismerjük. A heti 150 perces mérsékelt intenzitású testmozgás nem járt ezzel a következménnyel, de a testsúlycsökkenés ebben a vizsgálatban csak 5–6% volt, elmaradt a Diabetes Társaság 5–10%-os súlycsökkentési javaslatától. Az intenzív edzés nagyobb mértékű aerobkapacitás-növekedést eredményezett, 2,2 MET-nyit. Egy MET javulás 15–20%-kal csökkenti a cardiovascularis betegségben való elhalálozás veszélyét (Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. *JAMA* 2009; 301: 2024–1035), a nagy intenzitású edzést végzők VO_{2max} -a kétszer nagyobb mértékben javult, mint a kisebb intenzitással edzőké. Az inaktivitással eltöltött időt az edzések nem befolyásolták.

(Ref.: A „mindenkinek ajánlott” heti legalább 5 × félórás, mérsékelt-közepes testmozgás és heti két rezisztenciaedzés körülbelül

1000–1200 kalóriát használ fel. Ennek a kétszerese, heti 2000 kalóriányi testmozgás ad biztosabb védelmet: 4–5 órányi testmozgás, olykor intenzívebb szakaszokkal – persze az alapbetegség adta korlátokat az intenzitás terén be kell tartani. Néhány átszámítás: 1 liter $VO_2 = 5,1$ kalória; egy kg testtömegcsökkenést 1 km-re számítva gyalogolva 100 ml oxigén felhasználásával érünk el; futva 200 ml-rel; meredekre futáskor hozzáadódik a felfelé megtett méter 1,8-szorosa szorozva 100, illetve 200 ml-rel. 1 watt teljesítése 1,25 ml VO_2 -t igényel; 100 wattot 1250 ml plusz alapanyagcsere-oxigénfelhasználással tudunk teljesíteni; a nyugalmi oxigénigény testsúlykilogrammonként 3,5 ml/perc.)

Apor Péter dr.

Tüdőgyógyászat

PD-1/PD-L1 gátlóval vagy monokemoterápiával kezelt előrehaladott nem kissejtes tüdőrákos betegek hiperprogresszív betegsége (Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy)

Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. (Levelező szerző: B. Besse, Cancer Medicine Department, Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, Franciaország; e-mail: benjamin.besse@gustaveroussy.fr): *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1543–1552.

Korábban több daganatfajtában, köztük a nem kissejtes tüdőrákban is demonstrálták, hogy a kemoterápiához képest a PD-1- és

PD-L1- (programozott sejthalálreceptor és ligandja) gátló szerek mind a terápiáinak, mind a már kezelt betegeken kedvezőbb eredményt adnak. Tavaly közöltek olyan adatokat, melyek szerint a készítmények a betegek egy részénél gyorsították a progressziót, és elneveztek ezt a jelenséget hiperprogresszív betegséggnek. A jelen közlemény az eddigi legnagyobb ilyen feldolgozás, és az első, amely nem kissejtes tüdőrákot vizsgált, valamint az első, amelyben kemoterápiás kontrollcsoport volt. 406 beteg kapott PD-1/PD-L1 gátlót (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab vagy durvalumab). 72,4%-uk nem laphám-, 27,6%-uk laphámsejtes carcinoma. Onkológiai stádiumuk III. vagy IV. PD-L1-statusuk 19,2%-ban pozitív (azaz 1% feletti). Molekuláris statusuk vegyes (ALK-átrendeződés, EGFR-mutáció, KRAS-mutáció, vad típus, egyéb). Korábban már kaptak egyéb terápiát (platinaalapú, taxán, tirozinkináz-gátló stb). A tumorprogressziót a RECIST version 1.1 szerint számították az ismételt CT-vizsgálat alapján, kiszámítva a daganat egy hónapra eső %-os növekedését is. Hiperprogresszióknak vették, ha a daganat térfogat-növekedése elérte az 50%-ot, vagy ha a havi %-os növekedés meghaladta az 50%-ot. Az immunkezelés előtt már minden beteg progresszióban volt, vagy az eredeti laesio nőtt, vagy új lépett fel. A medián követési idő a PD-1-terápiával 12,1 hónap. Az objektív válasz aránya 18,9%. A 406 beteg 41,9%-a tovább progrediált. A medián progressziómentes túlélés 2,1 hónap. A medián teljes túlélés 13,4 hónap. Az immunterápiás csoportban 62 betegnél észleltek hiperprogressziót, mely a betegek 15,3%-a. A kontrollcsoport 59 beteg, akik ugyancsak előkezelték voltak, és most monoterápiát kaptak kemoterápiás készí-

ménnyel. A betegek klinikai jellemzői hasonlóak voltak az immunterápiás csoportéhoz. A medián követési idő 26,3 hónap. Az objektív válasz aránya 10,2%. A medián progressziómentes túlélés 3,9 hónap, a medián teljes túlélés 8,6 hónap. Közülük 3 esetben észleltek hiperprogressziót (a betegek 5,1%-a). A hiperprogressziót mutató betegek túlélése mindkét csoportban rosszabb volt a többi betegénél. Elemezve a hiperprogresszív esetek jellemzőit, azok összefüggtek azzal, ha a kezelés előtt több, mint 2 metasztázis állt fenn, és azal, ha az immunterápia első 6 hetében kevesebb volt az objektív válasz, de nem mutatott összefüggést a kezdeti tumornagysággal. Az utóbbit magyarázhatja, hogy a látható tumornagyság nem fejezi ki a szervezet teljes daganatterhelését, mivel nem tartalmazza például a lymphangitist, a csontmetasztázisokat, a pleura- vagy peritoneumáttétet, de nem találtak összefüggést a molekuláris profillal, sem pedig biomarkerekkel.

Következtetésük az, hogy a PD-1-gátló immunterápia mellett gyakoribb a hiperprogresszió. Ennek mechanizmusa további vizsgálatokat igényel.

(Ref.: Az eredmény egyrészt nagy gyakorlati jelentőségű, hiszen arra utal, hogy betegeink egy része nemhogy profitálna az ilyen típusú immunterápiából, hanem az még rontja is a prognózisukat. Másrészt nagy elméleti jelentőségű, miszerint az immunterápia kérdése bonyolultabb, mint hittük kezdetben. Hiszen PD-1-receptorokat az immunsejtek is kifejeznek, és például a CD8+ citotoxikus vagy a T-helper sejtek esetén ezen receptor aktivációja csökkenti az immunválaszt.)

Nagy László Béla dr.

ELADÓ PRAXIS

Soproni, Harka csatolt községgel bővített 2500 fős felnőtt **háziiorvosi praxisomat** nyugdíjazás miatt eladnám, foglalkozás-egészségügyi praxisom későbbi átadásának lehetőségével. Munkájára igényes kolléga jelentkezését várom!

e-mail: videograf@t-online.hu