

Őssejt implantáció az angiológiában



Összeállította:

Dr. Pécsvárad Zsolt kandidátus

A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság és a Belgyógyászati Kollégium vezetőségi tagja, a Magyar Hemorheológiai Társaság alelnöke. Az International Union of Angiology vezetőségének magyarországi delegáltja.
Pest megyei Flór Ferenc Kórház Angiológia-Kardiológia Kistarcsa

Készült az Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet megbízásából

Egészségügyi
Stratégiai
Kutatóintézet

Budapest, 2006

- Az anyag rehabilitációs részének összefoglalásához nagy segítséget nyújtott **Dr. Till Attila**, az OORI Módszertani Osztálya, a Szeptikus és Amputációs Sebészet Osztályvezető főorvosa.
- Az őssejt szeparálás, és a hazai lehetőségek összefoglalásában az OGYK Hematológiai és Őssejt Transzplantációs Osztály vezetőitől (Osztályvezető **Dr. Masszi Tamás**, Csontvelőátültető részleg vezető főorvos: **Dr. Reményi Péter**, Hemopheresis és Őssejt Laboratórium részlegvezető főorvos: **Dr. Réti Mariann**) kaptam alapvető segítséget, melyekért ezúton is köszönetemet fejezem ki.

Tartalom:

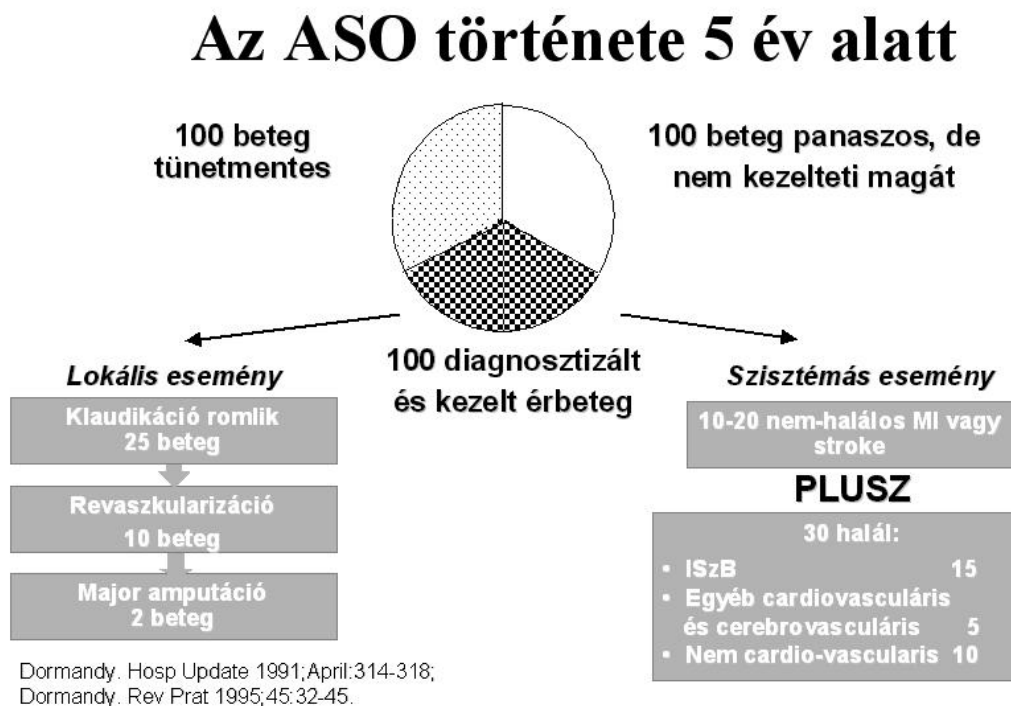
1.	Bevezetés	4
2.	Az angiogenesis folyamata	7
2.1.	Az érújdonképződés genetikai háttere	7
2.2.	Őssejtek szerepe az angiogenezisben	9
2.2.1.	Embrionalis őssejt	9
2.2.2.	Csontvelő eredetű őssejt (Haemopoetic stem cell – HSC)	10
3.	Betegkiválasztás	11
4.	Őssejtek bevitele	12
5.	Financiális kérdések	15
5.1.	Rehabilitáció költségei	15
5.2.	Őssejt nyeres költségei	16
6.	Hazai megvalósíthatóság	17
7.	Irodalom	19

1. Bevezetés:

Az érszűkület a fejlett országok morbiditási és mortalitási statisztikáiban mai napig vezető helyen szerepel. Igen széleskörű kutatás folyik ennek megfelelően e multifaktoriális betegség okainak felderítésére illetve a meglévő kórkép szövődményeinek elhárítására.

Az atherosclerosis kialakulásának megakadályozása mellett igen nagy fontossággal bír a már meglévő érbetegség kezelése, s a perifériás érbetegségek esetében, az amputáció megelőzése.

A perifériás érbetegség előrehaladását, vele kapcsolatos eseményeket Dormandy és munkatársai által összefoglalt ábrán láthatjuk legjobban.



Az egyre fejlettebb konzervatív, intervenciós radiológiai és érsebészeti beavatkozások ellenére sem sikerült elkerülni a perifériás érbetegségek fenyegető végstádiumát, a kritikus végtagi ischemiát, melynek manapság is közel 10000 végtag amputáció a végeredménye hazánkban. (1)

Különösen veszélyeztetettek a diabeteses (elsősorban a II. típusú betegek), akiknél a betegség korábban és agresszívabban jelentkezik. Nagyon nagy jelentősége van ezen betegcsoport szorosabb gondozásának, hiszen a WHO és a

hazai adatok alapján is drámai módon növekszik a diabeteses betegek száma a populáción belül.

A Framingham tanulmány alapján a tünetekkel rendelkező alsóvégtagi verőérbetegek kb. 20%-a diabeteses (2). A diabeteses alsóvégtagi verőérbetegek valódi prevalenciája ennél valószínűleg nagyobb, azonban ennek megítélése nehéz, mert a perifériás érbetegek többsége tünetmentes, így szűrővizsgálat hiányában nem kerülnek azonosításra. Az objektív boka/kar index meghatározással végzett szűrések alapján a diabeteses betegek PAD prevalenciája 40 évnél idősebbek esetén 20% (3), 50 évnél idősebbek esetén 29% volt (4) akkor, amikor az átlag 40-71 év közötti nem diabéteszes populáció PAD prevalenciája 6,1% (5). Az alsóvégtagi fekély prevalenciája diabeteses betegekben 2.5%-10% között mozog (6-8).

Összességében a 40 évnél idősebb diabeteses betegek kb. 20%-a szenved alsóvégtagi perifériás érbetegségben. Esetükben 5 év alatt 27%-ban a perifériás érbetegség progressziója, 20%-ban valamilyen nem-fatális cardiovascularis esemény, 4%-ban végtagvesztés és 30%-ban halálozás várható (9). Diabetes mellitus melletti kritikus végtagi ischaemia esetén a helyzet még drámaibb: 6 hónapon belül 30%-ban amputáció és 20%-ban halálozás várható (10).

Az amputációs ráta diabeteses betegekben kb. 15-ször nagyobb, mint nem diabetesesekben (11). A térd alatti amputációk 20-29%-a diabeteses betegekben történik (11,12), ugyanakkor a perioperatív mortalitás nagyobb arányú diabetesesekben mint nem diabetesesekben.

Az Egyesült Királyságban az amputációk és protetizálás költsége 1986-ban 13.4 millió font volt (13), az USA-ban pedig 1989-ben kb. 500 millió dollárt költöttek erre (14). A diabéteszes lábbal összefüggő amputáció közvetlen költsége 30.000 és 60.000 dollár között mozog.

A helyzet Magyarországon sem jobb. Ha figyelembe vesszük az amputáció közvetlen költségén túl:

- megelőző non-invazív és invazív diagnosztika,
- megelőző többféle konzervatív kezelés,
- ismételt rekonstrukciós érműtétek,
- amputáció utáni rehabilitáció
- protetizálás
- rokkantosítás költsége
- a leszázalékolás miatt elvesztett munkaerő

óriási tehertétel az egyén és a társadalom számára is.

Ennek az óriási népegészségügyi problémakörnek a felismerése vezetett oda, hogy az érrendszeri betegségek intenzív kutatás tárgyává váltak az elmúlt évtizedekben.

A tudományágat manapság vaszkuláris medicina-ként emlegetik, s nagy léptekkel fejlődik. Az utóbbi években mind korábbi stádiumait sikerül megismerni az atherosclerosis kialakulásának és sikerült megismerni az érújdonszövet képződés számos fontos lépését is.

Ennek megfelelően az érbetegség kezelésének két alapvető lehetősége körvonalazódik.

A meglévő érrendszer megóvása az atherosclerostól és a fennálló állapot progressziójának megakadályozása, illetve a már kóros, elégtelenné vált érrendszer mellé új, működőképes érrendszer felépítése.

Az új érhalózat kialakítása, a vasculogenesis megvalósítása a géntechnológia új eredményeinek segítségével történhet. A megfigyelésnek az adja a gyakorlati alapját, hogy normál körülmények között is észlelhető ez a folyamat pl. sebgyógyulása kapcsán, de krónikus perifériás érbetegség kapcsán is, amikor a kollaterális keringés át tudja venni az elzáródott nagyobb ér funkcióját, mely jól dokumentálható az angiographiás felvételeken.

A megvalósítandó cél tehát az, hogy a természetben ismert folyamat felgyorsuljon, még időben ki tudjon alakulni az új érhalózat, ami megelőzheti a súlyos következményekkel járó végstádiumú kritikus végtagi ischémiát.

2. Az angiogenesis folyamata:

Emlősök szöveteinek tápanyagellátásához az érrendszer alapvető fontosságú. Jelen tudásunk szerint az adott sejt túléléséhez 100-200 μm –en belül tápláló kapillárisra van szükség. A szervezetünknek ezért a meglévő erek épségének biztosítása mellett feladata az angiogenezis, mely új ereket biztosít a hypoxiás szöveteknek.

2.1. Az érújdonképződés genetikai háttere

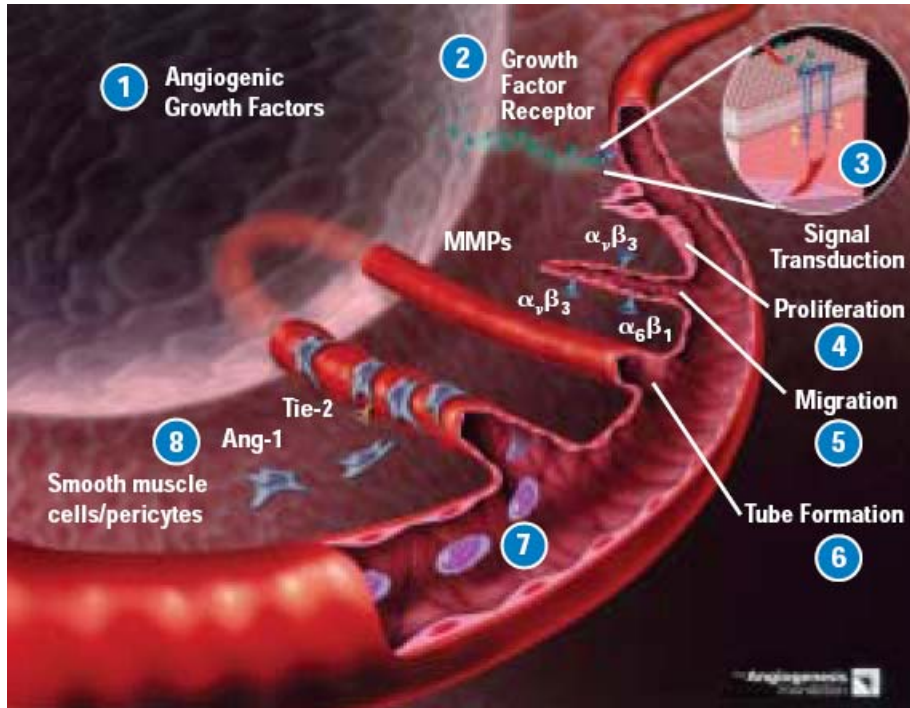
Normál körülmények között az endothelsejtek az érrendszer kialakulása során létrehozzák az elsődleges csöves hálózatot a szövetekben. Ez a folyamat a vaszkulogenezis.

A továbbiakban az áramlás mértékének megfelelően adott érszakaszok megerősödnek, kialakulnak az elágazódások, pericyták és simaizomsejtek kapcsolódnak az elsődleges érhálózatához, s megfelelő szignálok alapján eldől, hogy artériás illetve vénás irányban fejlődik tovább az érhálózat. Ezt a folyamatot nevezik angiogenezisnek.

A mai kutatások elsősorban az utóbbi folyamatot próbálják tisztázni, mivel az előbbi inkább az embrió kifejlődésében fontos. (15)

Az érképződésben számos gén játszik alapvető szerepet, a legfontosabb az alábbiak:

- VEGF család (vascular endothelial growth factor): az endothel sejt proliferációhoz szükséges
- Angiopoietinek: az elsődleges vaszkuláris plexusokat hozzák létre
- PDGF (platelet-derived growth factor): pericyták kapcsolódásához elengedhetelen
- Ephrin: artériás ill vénás irányban történő organizációt működteti.
- FGF (fibroblast growth factor), TGF (transforming growth factor) a végleges, szabályos érstruktúra kialakítása a feladata.

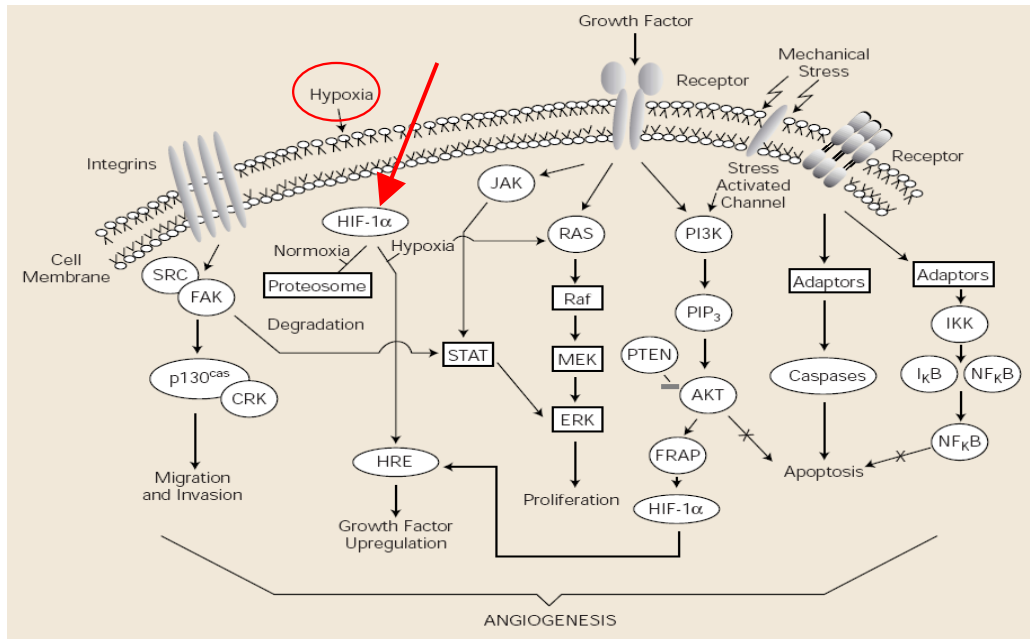


2. ábra Az érújdonképződés folyamata (A supplement to Contemporary Surgery, November 2003)

Fenti gének működése felnőtteknél is észlelhető, hiszen pl. kimutatták, hogy szívinfarktus után az elzáródott koronáriaág körüli kollateralizáció a VEGF expresszióval arányos, s a koronária kollateralizáció eredményezte szívizomzat mennyiségének túlélésével korrelál.

Elmondható tehát, hogy a VEGF eredményezte érújdonképződés alapvető adaptív folyamat a krónikus myocardialis ischemia esetében. Hasonló kollaterális keringés kiépülése a perifériás keringés területén is megfigyelhető.

Újabban a HIF-1 gén (hypoxia inducible factor) fontosságára hívják fel a figyelmet, mely a VEGF gén aktivátora, s ily módon hypoxia esetén az egész angiogenesis cascade elindítója lehet.(16) (master switch gene) (17) Az angiogenesisről foglalkozó tudomány egyik ága tehát ezen gének működésének megismerése, génmanipulációval aktivitásuk serkentése. Sajnálatosan jelenl tudásunk még nem elégséges a folyamatos teljes megértéséhez, így a korai próbálkozások, elsősorban a VEGF génnel, nem hozták meg a várt eredményt, az erek helyett sokszor csak endothel falú csövek jöttek létre, megfelelő funkcionalitás nélkül.



3. ábra Az angiogenesis ma ismert részletei
A supplement to Contemporary Surgery, November 2003

2.2. Össejtek szerepe az angiogenesisben

Az össejtekkel történő angiogenesis a kutatási irány másik karját jelenti. (18-21) A módszer alapgondolata, hogy azokat a nagytudású sejteket használhatjuk, melyek valószínűleg pontosabban tudják a teendőiket az érújdonképződésben, mint azt a tudomány mai állása szerint – a fentebb leírtaknak megfelelően – ismerjük (17) Az össejtkutatás két irányban folyik. (22)

2.2.1. Embrionalis össejt

Az embrionalis össejt kutatás azon felismerésnek az eredménye, hogy a korai embrionalis időszakban nyert sejtek pluripotensek, azaz számtalan (plures) irányban képesek fejlődni, bár nem rendelkeznek már a zygóták totipotenciájával (totus = teljes). Sejtkultúrában szinte korlátlan ideig szaporíthatóak, mely a felhasználásukat segíti. Számtalan előnyük mellett azonban hátrányuk, hogy hajlamosan tumoros irányban fejlődni, illetve a fogadó szervezet immunrendszere kilökheti. (23-24) A másik komoly probléma etikai, jelenleg számos országban törvény tiltja az embrionalis össejtkutatást. (25)

2.2.2. Csontvelő eredetű őssejt (Haemopoetic stem cell – HSC)

Amióta 1999 Pittenger és munkatársai igazolták, hogy csontvelőből származó őssejtek képesek mesenchymalis eredű sejtekké differenciálódni (csont, porc, zsír, inszalag, izom stb), azóta jelentősen fejlődött az őssejt kutatás. Nyilvánvaló előnye ugyanis e módszernek, hogy nem okoz gondot az immunrendszer, nincsenek etikai akadályok, hiszen a beteg saját sejtjeit használhatjuk fel.(26)

Az őssejtek külön csoportjait is vizsgálták. Úgy tűnik, hogy a CD 34+ csoport a leginkább alkalmas az angiogenesis szempontjából (27), bár ezen kérdés még nem dőlt el egyértelműen, más csoportok is kandidátusok, s nem voltak eredménytelenek a nem szeparált őssejtekkel történő angiogenesis kísérletek sem.

Fontos újabb felfedezés lehet az is, hogy nem csupán a csontvelőben találhatóak őssejtek, de talán a kifejlődött, egy irányban elkötelezett sejteket is lehet arra programozni, hogy pluripotenssé alakuljanak vissza. Ennek kapcsán olyan fehérjét (pl. az u.n. nucleoplasmint) adtak a rendszerhez, mely képes volt a DNS-ről eltávolítani szabályzó fehérjéket (hisztonok), aminek eredményeként a sejtek újraprogramozhatókká váltak, új irányban fejlődhettek. (28)

Valószínűnek tűnik, hogy a jövő az őssejtes kezelés összekapcsolása lesz a génterápia másik ágával, amikor speciális génekkel (jelenleg leginkább a korábban említett VEGF génnel történnek vizsgálatok (29), illetve citokinek adásával (pl. GM-CSF granulocita-monocita colonia stimuláló faktor) (30) kombinálják a kezelést, hiszen az őssejt kezelés legnehezebb kérdése az, hogy milyen módon leszünk képesek a sejteket arra kényszeríteni, hogy az angiogenesis irányába differenciálódjon. Érdekes új módszer, amikor a GM-CSF előkezelés után, a perifériás vérből nyerik az őssejteket, melyeket aztán a szeparálás után hasonló módon ültetnek be az ischemiás izomzatba. (31-32)

Jelenleg a differenciálódás szignáljaként a kifejezett hypoxiát használhatjuk, mely egyúttal be is határolja a célcsoportot, ahol a kezelés eredményes lehet. A betegek kiválasztásának kulcsa is az ennek megfelelően, hogy sikerül-e olyan súlyosan ischemiás végtagú beteget találni, akinek azonban még nem irreverzibilis a szövetkárosodása.

3. Beteg kiválasztás:

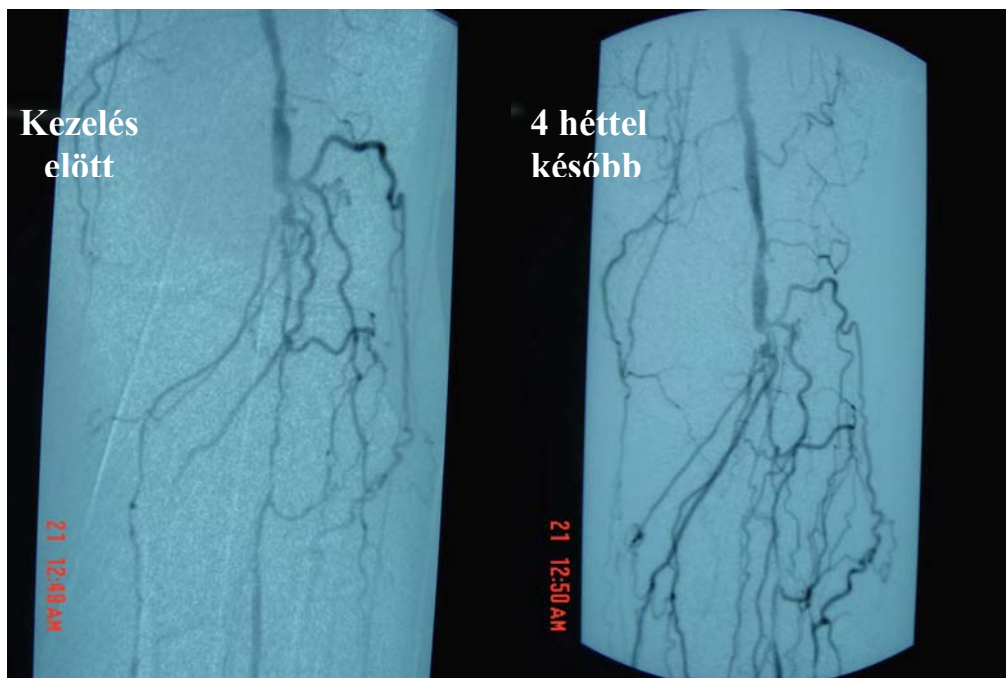
Ezen probléma megoldásában kulcsszerepe van az angiológusnak. Speciális műszerekkel meg kell választani azt a helyet, ami a leginkább esélyes a revaszkularizálódásra. Ehhez a hagyományos CW Doppler és color duplex UH valamint angiographia mellett olyan mikrocirkulációt értékelni tudó – rutin klinikai gyakorlatban még nem használt - műszerre is szükség van, mint a Laser Doppler, a szövet oxigéntensiót (TCPO2 meter) meghatározó készülék, thermo monitorozás, valamint scintigraphia és MR angiographia. Ilymódon meg lehet találni a beavatkozásra leginkább alkalmas betegeket, s meg lehet határozni az össejtek beadásának lehetséges lokalizációit.

Jelenleg rendelkezésre állnak már olyan angiológiai központok, ahol a megfelelően kiképzett személyzet és a tárgyi feltételek adottak a nélkülözhetetlen vizsgálatok elvégzésére.

4. Össejtek bevitele:

A beavatkozás során a betegtől altatás során távolítják el a csontvelőt régóta ismert szokványos módszerrel a csípőlapátból, melyet kb 6 órás szeparálási folyamatot követően, még aznap visszajuttatnak vagy muszkulárisan, kis bóluszokban az ischemiás izomzatba, vagy angiographiás arteriás katether segítségével az elzáródás környezetébe. A beteget ezt követően 24 órás megfigyelés után otthonába bocsáthatják. (15) Meglepve tapasztalták, hogy igen rövid időn belül a korábban krónikus kritikus végtagi ischemiás betegnek a járástávolsága jelentősen növekszik. Ezzel párhuzamosan angiographia 4-24 héttel a beavatkozást követően igen kifejezett kollaterális hálózatot mutatott. Laser doppler vizsgálat már egy héttel a beültetést követően a fokozott vaszkularizáció jól látható jeleit mutatja. Mindemellett majd az összes vizsgált esetben javulás volt elérhető és jelentős számban elkerülhetővé váltak az amputációk, megszűntek a nyugalmi fájdalmak (!). Mivel a betegválasztás kritériuma minden vizsgálat során az volt, hogy olyan beteget kezeltek, akiknek nyugalmi fájdalma volt és csak az amputáció volt az egyetlen terápiás lehetőség számukra, az eredmények elképesztően jónak mondhatók, s érdemi mellékhatásról nem számoltak be.

Ezen módszer tehát az obliteratív érbetegség olyan eseteiben is segítséget nyújthat, amelyek korábban már kezelhetetlenek voltak. (33)

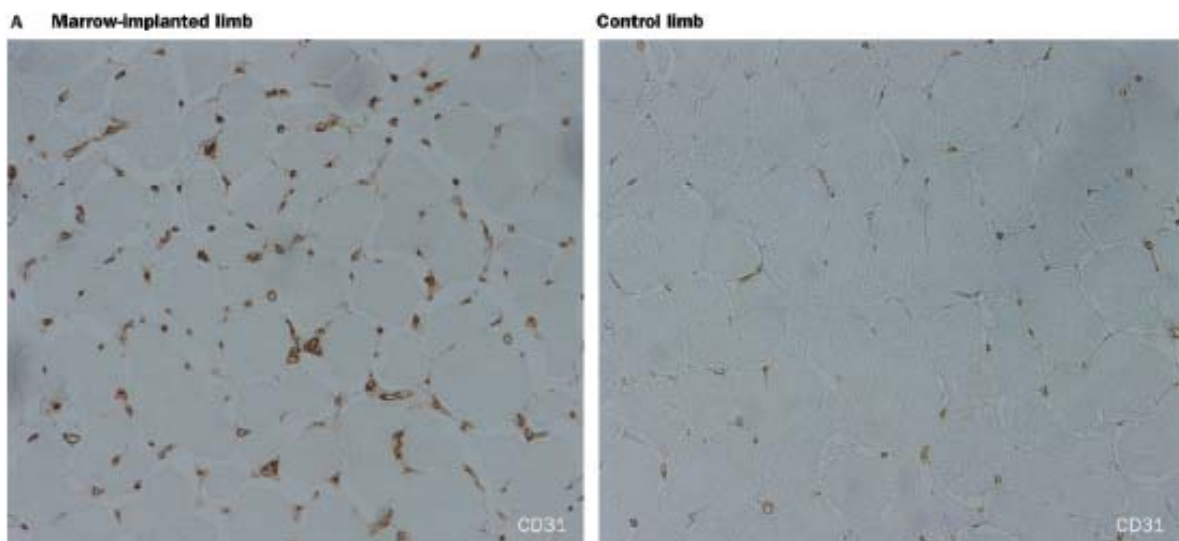


4. ábra: Yong-Quan Gu, Zhonggao Wang (Institute of vascular surgery Capital University of Medical Sciences Beijing China) személyes anyaga felhasználásra átadva a 2005-ben Rómában tartott

IUA konferencián elhangzott „Autologous transplantation of bone-marrow mononuclear cells for treatment of patients with severe lower limb ischemia” előadásból.



5. ábra Az össejt beadásának lokalizációi és az egyik eredményes Buerger kóros beteg kezelésének eredménye.(34)



6. ábra Kétoldali alsó végtag harántcsíktolt izomzatának keresztmetszeti képe. A barna területek az új ereket mutatja, ellenoldal a kontrollt. (33)

A 2002-ben a neves Lancet orvosi folyóiratban megjelent cikket (33) követően világszerte több munkacsoport próbálkozott hasonlóan jó eredménnyel ezen terápiával. Közlemények jelentek meg több európai, török(34), kínai és japán munkacsoport eredményeiről, s 2006 februárjában az FDA az őssejtkutatás engedélyezése szempontjából konzervatív nézetű Egyesült Államokban – az Indiana Egyetemi Kórházban - engedélyezte a beteg ilyen irányú kísérleti kezelését (35). A munkacsoport vezető az USA-ban is igen nagyszámú beteg potenciális kezelési lehetőségéről beszél, összesen 10 millió körüli perifériás érbeteget feltételezve, akiknek közel 12 % már nem kerülhet rekonstrukciós műtetre, s a szokványos konzervatív kezelés nem eredményes.

Összességében elmondható, hogy a csontvelőből nyert autológ őssejtel történő érújdonképződés kritikus végtagischemiában, amikor már az amputáción kívül eddig nem volt más terápiás lehetőség:

Hatékony,

Egyszerű,

Biztonságos terápiás módszer lehet.

Jelen tudásunk alapján még nem jósolható meg a terápia hosszútávú eredményessége, az azonban bizonyos, hogy egyéb módon nem kezelhető súlyos érszűkület esetén rövidebb-hosszabb távon végtagmentő terápia lehet. Természetesen számos kérdés vár még megválaszolásra, melyek intenzív kutatások céljai (hosszútávú hatás, beadás módja, a beadandó őssejt mennyisége, az őssejt gyűjtés helye, módja, angiogenesis irányában történő aktiválás módszerei stb.stb.).

5. Finanziális kérdések:

5.1. Rehabilitáció költségei:

Jelenleg más megoldás hiányában a beteg ismételt kórházi kezelések, otthoni ellátás, tartós betegállomány után végül amputációra kerül. Már ezen időszak is jelentős anyagi teher mind a betegnek, mind az egészségügynek, de ennek felmérése még várat magára.

Az amputációs költségeket **Dr. Till Attila** OORI Módszertani Osztálya, a Szeptikus és Amputációs Sebészet Osztályvezető főorvosától nyert adatok alapján az alábbiakban foglalhatjuk össze:

- Az éves amputáció mint korábban is említettük 6000-10 000, nagyrészt érbetegség miatt. A betegek jelentős százaléka (OORI adatok szerint 55-70 %-a) diabeteses.

- A major amputációk száma 3500-4000 körül van évente.

- Amputációk OEP finanszírozása:

minor /ujj/ amp. $132\ 000 \times 1.32968$ / **175 517,78 Ft**

major amp. $132\ 000 \times 2.65721$ / **350 751,72 Ft**

- Rehabilitációs költség: intenzív rehabilitáció esetén /2,1 szorzó/ a krónikus alapdíj: 8505 Ft/nap, s az OORI átlagos ápolási dő 25,1 nap. Így átlagban egy beteg rehabilitációs költsége **213 475,5 Ft**

- amputációt követően a lábszáramputált az első évben 1 ideiglenes és 1 végleges protézist kap. Ezt követően évente 1 véglegest, a combamputált az amputáció után 1 véglegest, majd két évente 1 új végleges protézist kap az OEP finanszírozás alapján.

Ennek költségei:

ideiglenes lábszár protézis: 95 000 Ft

végleges lábszár protézis: 176 000 Ft

végleges combprotézis: 360 000 Ft

- Egyéb segédeszközök: kerekesszék, kapaszkodók, mankók, járókeret, wc magasító, kádülőke kb. 100 000 Ft

Összeségében tehát a beteg amputálásának **közvetlen** költsége a nyomott magyar finanszírozás ellenére is közelíti az 1.000.000 Ft-ot (töredéke a fentebb említett angliai és USA költségeknek) úgy, hogy a betegek átlagéletkora a munkaképes időszakra esik (59,4 év), s gyakorlatilag rokkant nyugdíjasokká válnak a műtétet követően (III. csoportú rokkantak)az államnak és a családnak is további finciális terheket is eredményezve.

Fontos azonban azt is meglátni, hogy ha csak annyit sikerül elérni, hogy a betegnek ne comb, hanem csak “takarékos”, lábszáramputáció történjen,

jelentősen csökkenhet az ellátás költsége, s a beteg rokkantsági szintje is “csak” 50%, s ha esetleg nem is az eredeti munkakörbe, de újra munkába állíthatóvá válik.

5.2. Óssejt nyerés költségei:

Óssejt terápia költségeit az **OGYK Hematológiai és Óssejt Transzplantációs Osztálytól** (*Osztályvezető Dr. Masszi Tamás, Csontvelőátültető részleg vezető főorvos: Dr. Reményi Péter, Hemopheresis és Óssejt Laboratórium részlegvezető főorvos: Dr. Réti Mariann*) nyert adatok alapján az alábbiakban foglalhatjuk össze::

Az őssejtek elkülönítése speciális központokban történik. A módszer a haematológiai megbetegedések kezelésére régóta használt, begyakorlott team végzi. Jelenleg hazánkban 5 helyen működik őssejt feldolgozó laboratórium, s évi 250 beavatkozás történik, mely optimális esetben 400-ra emelhető. Módszerükkel Budapesten és Debrecenben már történt angiogenesis myocardialis infarctus után kialakult súlyos bal kamrai elégtelenség eseteiben. A kezdeti eredmények biztatóak voltak, hosszútávú hatéknység azonban még nem megítélhető a relatíve rövid idő miatt.

A szeparálás 5-6 órát vesz igénybe. Költsége, amennyiben csak őssejt elkülönítés történik kb. 300e Ft. Abban az esetben, ha a speciális CD 34+ vagy egyéb subfrakciók szeparálása történik, a költségek jelentősen megemelkednek, kb 2,5 millió forintra.

Az őssejt nyerhető a csontvelőből, melyet altatásos műtét kapcsán a a csípőlapátból távolítanak el. Az eltávolított mennyiség általában 400-500 ml. Újabban a perifériás vérből is megoldották az őssejt nyertését. Ezt 5 napos GM-CSF kezelés előzi meg, melynek során a betegnek heparin profilaxist kell kapnia a thrombosisveszély elkerülésére. A mobilizált őssejteket aztán 400 ml perifériás vérből nyerik s ültetik be az ischemiás területre.(36) Ezen igen ígéretes, beteg számára kevésbé megterhelő módszer azonban a fokozott thrombosis veszélyeztetettség mellett más veszéllyel is jár. Igazolt ugyanis, hogy a diabeteses betegség két súlyos szövődménye, a diabetes retinopathia és a perifériás érbetegség az angiogenesis szempontjából ellentétesen mechanizmusokat involvál. Mig a diabetes retinopathia fokozott addig a makroangiopathia csökkent angiogenetikus aktivitással jár. Ez az u.n. diabetes paradoxon, mely miatt még további vizsgálatok várhatóak a legmegfelelőbb őssejt nyerési technika megválasztásához. (37)

6. Hazai megvalósíthatóság:

Nemzetközi és hazai adatok alapján a perifériás érbetegség súlyos végstádiuma, a kritikus végtagi ischemia miatti amputáció jelentős közvetlen és tartós költséggel jár, s az esetek nagy részében teljes rokkantságot okoz a betegnek. Jelentős probléma az is, hogy az amputációra szoruló betegek nagy százaléka diabetéses, ami egyébként is szorosabb gondozást, ellátást igénylő betegség.

Hazánkban 6-10000 amputáció történik évente.

Amennyiben az összes végstádiumú elváltozást kezelnénk összejtten, feltételezve, hogy olyan esetekben is érdemes megkísérelni a kezelést, amikor csak az amputáció szintjének javulását tudjuk elérni (comb amputáció helyett csak lábszár, illetve lábfej részleges eltávolítása) ez az egyszerűbb szeparálási módszert használva évente: $10000 \text{ Fő} * 300000 \text{ Ft} = 3 \text{ milliárd Ft-ba kerülne.}$

Ugyanezen betegeknél az amputáció s követő rehabilitáció, protetizálást számoljuk a korábban kalkulált értékekkel: $10000 \text{ fő} * 1000000 = 10 \text{ milliárd Ft}$ plusz a rokkantsági nyugdíj, s az évente szükséges újabb protézisek stb. költsége.

Elmondható tehát, hogyha figyelembe vesszük a nemzetközi adatokat, mely szerint a javulási arányt (amputáció elkerülése, nyugalmi fájdalom megszűntése) 70-75%-nak vesszük, akkor nem beszélve a betegek számára jelentősen jobb életminőség biztosításáról, az egészségügy számára is kisebb kiadást jelentene a módszer mielőbbi megkezdése.

Abban az esetben, ha szükségessé válik a speciális csontvelő alcsoport drágább szeparálása, a rentabilitás kevésbé szembeötlő, de még mindig megkérdőjelezhetetlennek tűnik, tekintettel a jó eredményekre.

Tekintettel arra, hogy hazai tapasztalatok jelenleg még nem állnak rendelkezésre, a tudományos igényű vizsgálatok mielőbbi megkezdése, támogatása szorgalmazandó.

A betegek kiválasztása, bevonása a kezelésbe feltehetően nem jelenthet etikai, szakmai aggályt, mert a nemzetközi tapasztalatok biztonságosnak mutatják a beavatkozást.

A beteg ráadásul a beavatkozással csupán nyerhet, hiszen a beválasztási feltétel alapja az egyébként menthetetlen végtag, így egyéni és társadalmi hasznossága megkérdőjelezhetetlennek tűnik.

Az eredmények ismeretében feltehetően nagy társadalmi igény is fellépne a beavatkozás széleskörű alkalmazására.

Későbbiekben, további vizsgálatok tükrében szóba kerülhet korábbi, kevésbé súlyos stádiumban történő alkalmazása is, mely megelőzheti a nagyobb bajt és gyorsabb, teljesebb felépülést is biztosíthat. Ezesetben azonban nagyobb kapacitású állomások kiépítésének igénye merül fel.

Összességében elmondható, hogy a kevesebb mint 10 éve felismert (26) potenciális lehetőség, hogy új, működőképes érstrukturát hozzunk létre ischemiás szövetekben, mára már komoly tudományos megalapozottsággal bír, fontos, hogy hazánkban is meginduljanak ezirányban az első lépések.

7. Irodalom:

1. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Az alsóvégtag amputációk és amputáltak rehabilitációja. Készítette: Rehabilitációs Szakmai Kollégium és az Ortopédiai Szakmai Kollégium. Érvényessége: 2008, december 31.
2. Murabito JM, D'Agostino RB, Silberhartz H et al. Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:44-49
3. Elhadd TA, Robb R, Jung RT et al. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int* 1999;16:163-166
4. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson T et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317-24
5. Prevalence of intermittent claudication. Management of peripheral arterial disease (PAD): TASC Working Group: TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *International Angiology* 2000 19; suppl 1: 9-11
6. Gill GV: Type 2 diabetes -is it 'mild diabetes' ? *Practical Diabetes* 1986; 3: 280-2
7. Nabarro JD: Diabetes in United Kingdom: A personal series. *Diabetes Med* 1991; 8: 59-68
8. Gall MA, Rossing P, Skott P et al: Prevalence of micro- and macro-albuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent diabetic) patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-61
9. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE Jr, Taylor LM: Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 94:3026-3049, 1996
10. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD): TASC Working Group: TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 31:S1-S296, 2000
11. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes care* 1983; 6: 87-91

12. Brand PW, Coleman WC. The diabetic foot. In: Ellenberg M, Ritkin H (eds) *Diabetes mellitus: Theory and Practice*. 4th edn. New York: Medical Examination Publishers 1990: 792-811
13. Connor H: The economic impact of diabetic foot disease. In: Connor H, Boulton AJM, Ward JD (eds) *The Foot in Diabetes*. Chichester: John Wiley and Sons, 1987: 145-9
14. Bild DE, Selby JV, Sinnock P, et al: Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention*. *Diabetes Care* 1989; 12: 24-30
15. Seppo Ylä-Herttuala, John F Martin: Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 2000; 355: 213-22
16. Semenza GL.: Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders *Annu. Rev. Med.* 2003; 54:17-28
17. Yin-Shan Ng and Patricia A D'Amore: Therapeutic angiogenesis for cardiovascular disease. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* December 2001 Vol 2 No 6
18. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, •• Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S: Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001, 7: 430-436 .
19. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
20. Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107:1395-402.
21. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Nat Med* 2002;8: 403-9.
22. Aldhous P: Can they rebuild us? *Nature* 2001; 410:622-5
23. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2001; 19:193-204
24. Grompe M. Adult versus embryonic stem cells: it's still a tie. *Mol Ther* 2002;6:303-5. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society

25. Pearson H.: Stem cell hopes double Embryonic and adult stem-cell findings may re-fuel cloning debates. *Nature* 2002; 21 June
26. Pittenger MF et al: Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science* 1999; 284:143-147.
27. Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, Satake M, Suda T: A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. *Cell* 2000, 102:199-209
28. Dimitrov S et al.: Remodeling somatic nuclei in *Xenopus laevis* egg extracts: molecular mechanisms for the selective release of histones H1 and H1(0) from chromatin and the acquisition of transcriptional competence. *EMBO J (England)*, 1996; 15(21):5897-906
29. Kalka C, Tehrani H, Laudenberg B, Vale PR, Isner JM, Asahara T, Symes JF: VEGF gene transfer mobilizes endothelial progenitor cells in patients with inoperable coronary disease. *Ann Thorac Surg* 2000, 70:829-834
30. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *NatMed* 1999;5:434-8
31. Huang PP, Li SZ, Han MZ, Xiao ZJ, Yang RC, Qiu LG, Han ZC. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells as an effective therapeutic approach for severe arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Thromb Haemost.* 2004 Mar;91(3):606-9.
32. Pingping Huang, Shangzhu Li, Mingzhe Han, Zhijian Xiao, Renchi Yang, and Zhong Chao Han: Autologous Transplantation of Granulocyte Colony–Stimulating Factor–Mobilized Peripheral Blood Mononuclear Cells Improves Critical Limb Ischemia in Diabetes. *Diabetes Care* 28:2155–2160, 2005
33. Eriko Tateishi-Yuyama et al: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial.. *Lancet* 2002;360: 427-435
34. Rüçhan Akar, Serkan Durdu, Mutlu Arat, Neyyir Tuncay Eren, Önder Arslan, Tümer Çorapcio, Tanzer Sancak, Burcu Uzun, Metin KR, Osman Lhan, Ümit Özyurda: Therapeutic Angiogenesis by Autologous Transplantation of Bone-Marrow Mononuclear Cells for Buerger’s Patients with Retractable Limb Ischaemia: A Preliminary Report *Turk J Haematol* 2004;21(1):13-21
35. <http://www.centerwatch.com/patient/studies/stu84789.html>

36. Pingping Huang, Shangzhu Li, , Mingzhe Han, Zhijian Xiao, Renchi Yang, and Zhong Chao Han. Autologous Transplantation of Granulocyte Colony–Stimulating Factor–Mobilized Peripheral Blood Mononuclear Cells Improves Critical Limb Ischemia in Diabetes. *Diabetes Care* 28:2155-2160, 2005.
37. Gian Paolo Fadini, Saverio Sartore, Ilenia Baesso, Maddalena Lenzi, Carlo Agostini, Antonio Tiengo, and Angelo Avogaro Endothelial Progenitor Cells and the Diabetic Paradox. *Diabetes Care* 29:714-716, 2006

Dr. Pécsvárady Zsolt
zssecs@chello.hu
Pest megyei Flór Ferenc kh.
Angiológiai-Kardiológiai osztálya
Kistarcsa