

Fertőző megbetegedések kezelése a bizonyítékokon alapuló integratív medicina eszköztárával

Habilitációs előadás
dr. Szőke Henrik Ph.D.

Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola
Vezető: Prof. Bódis József
MTA doktora, egyetemi tanár



Egyetemek 3 klasszikus tevékenysége

Oktatás

Kutatás

Egészségmegőrzés/Gyógyítás

Szőke, H. et al: Anthroposophisch-medizinische Ausbildung in Ungarn,
DER MERKURSTAB: 72 : 3 pp. 243-249. , 7 p. (2019)

WHO, Benchmarks on trainings in anthroposophic medicine, accepted submission,
2022

G. S. Kienle, ... **H. Szőke**, Contributing to Global Health: Development of a
Consensus-Based Whole Systems Research Strategy for Anthroposophic Medicine,
Evidence-Based CAM, 2019



3 terület innovációi (oltalmai)

Húgyúti fertőzések

Lázas betegségek általában Légúti fertőzések

Baars EW, ... **Szőke H**, et al. The contribution of complementary and alternative medicine to reduce antibiotic use: a narrative review of health concepts, prevention, and treatment strategies. Evid Based Complement Alternat Med. 2019:5365608.

Grah C, Soldner G, Winkler M, Koshechkin D, **Szőke H**, Streit E. Community-Acquired Pneumonia in Adults. Recommendations of an International Expert Commission. Available at <https://www.anthromedics.org/PRA-0973-EN> (09.02.2021)

H Szőke et al. Prevention and Treatment of Acute Otitis Media in Children and Adults from the Perspective of Anthroposophic Medicine, Recommendations of an International Expert Commission for Medical Professionals, <https://www.anthromedics.org/PRA-0935-EN>, 2021



1. Egyszerű húgyúti fertőzések

1) Hipotézis

Dich the term (fordítsuk meg az alapelvet – ne a kórokozót célozzuk meg)

Change the host (a gazdaszervezetet változtasd meg)

Ha sikerül a vizelet pH-ját kellő ritmusban és mértékben megváltoztatni, akkor a létrejött diszbiózis helyreállítható



2) Vizsgálat (7277/PTE-2018) 3 fázisa

- Egészséges felnőttek (vizelet pH napi ingadozása)
 - a) kezelés nélkül,
 - b) kezeléssel
- Beteg felnőttek kezeléssel
- Outcome: klinikai tünet, vizelet státusz, vizelet bakteriológiai tenyésztés



3) Eliárás: www.hugyutifertozesek.hu



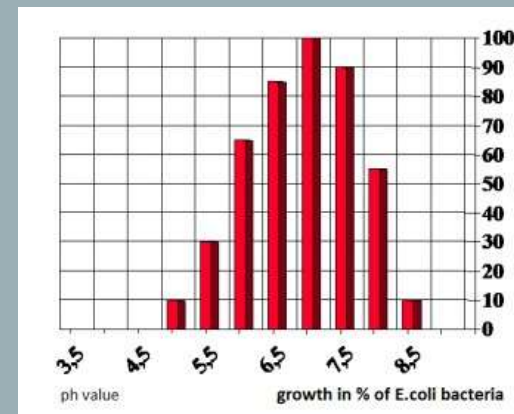
Okok, kiváltók: vendég és a gazdaszervezet szemszögéből

- Hypotermia: - lokális (lábak, combok, vesetáj)
 - szisztémás (uszoda, nátha, meghűlés: légutak, gastrointest.
- Dysbiosis (korábbi antibiotikum kezelés, túlzott cukorfogyasztás, túl- és alultápláltság, alacsony folyadékfogyasztás, székrekedés)
- „Mézes hetek”
- Óvszerek: savas pH - spermicid bevonat (diafragma vagy óvszerek)
- Posztmenopauzális hüvelyi nyálkahártya atrófia
- Húgyhólyag-diszfunkció: phimosis, adhesio cellularis, adipositas permagna
- Higiénia (helytelen törlési irány a WC-papírral ...)
- Túlmentális stressz, hatóanyagkezelés az antibiotikumrezisztencia fényében, Praxis, 2021. 30. évf. 5-7. szám p 31-32 ISSN: 1216-322

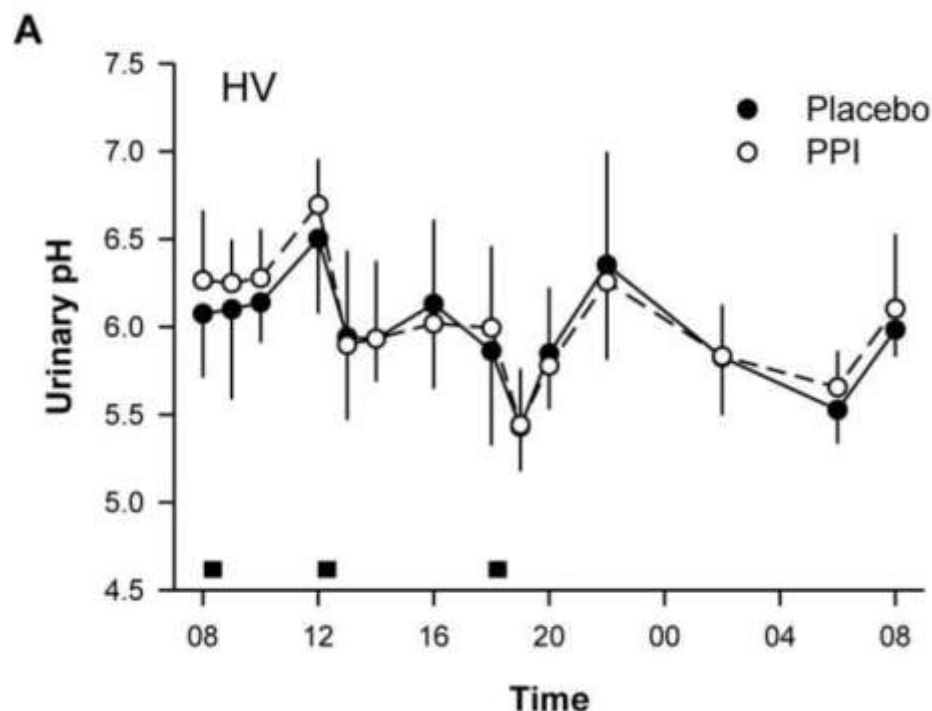


A kezelés: az integratív terápia alapelemei

- A **kórokozók** túlélésének és szaporodásának kedvezőtlené tétele (beteg ember = táptalaj)
- A **beteg** saját hőtermelésének stimulálása (helyi és szisztémás), ezzel
- az immunrendszer stimulálása,
- a vese-hólyag rendszer kiválasztási aktivitásának stimulálása,
- a reaktív-gyulladásos folyamatok enyhítése,
- az ön-érzékelés (mentális, lelki és fizikai) ösztönzése.



A vizsgálat 3 szakasza



Cameron M et al. The diurnal variation in urine acidification differs between normal individuals and uric acid stone formers. *Kidney Int.* 2012 Jun;81(11):1123-30.

- 1) Spontán vizelet pH
- 2) Egészséges kezelték
- 3) Beteg kezelték

Beteg, kezelt csoport P+pH mérés eredményei

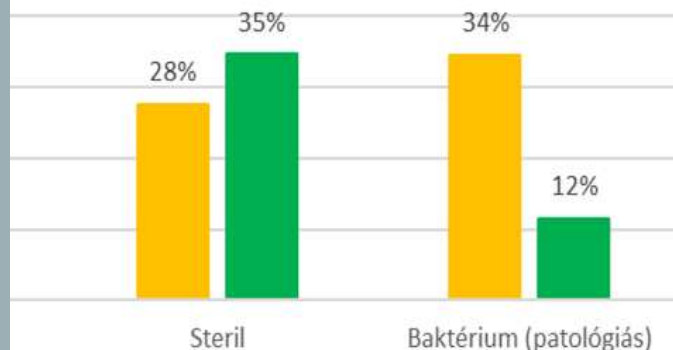


S: Na karbonátok és vörös áfonya
L: NaBi és aranyvessző

Kezelés státusz (kategória %)

■ Kezelés előtt ■ Kezelés után

Tenyésztés: a Fisher exact teszt szignifikáns



Szubjektív skála eredmények

■ Kezelés előtt ■ Kezelés után

Szubjektív fájdalom változása 0-5 skálán



2. Lázas betegségek

A láz szabályozása és az immunrendszer aktivitása egymáshoz szorosan kapcsolt.

Evolúciósan stabilizálódott haszna ismert, a gyulladás folyamatában hasznos erőforrást jelent.

Számos tanulmány támasztja alá, hogy a veleszületett immunitás számos fontos összetevője, valamint a regulált láz is alapvetően szabályozott redox-folyamatokhoz kapcsolódik.

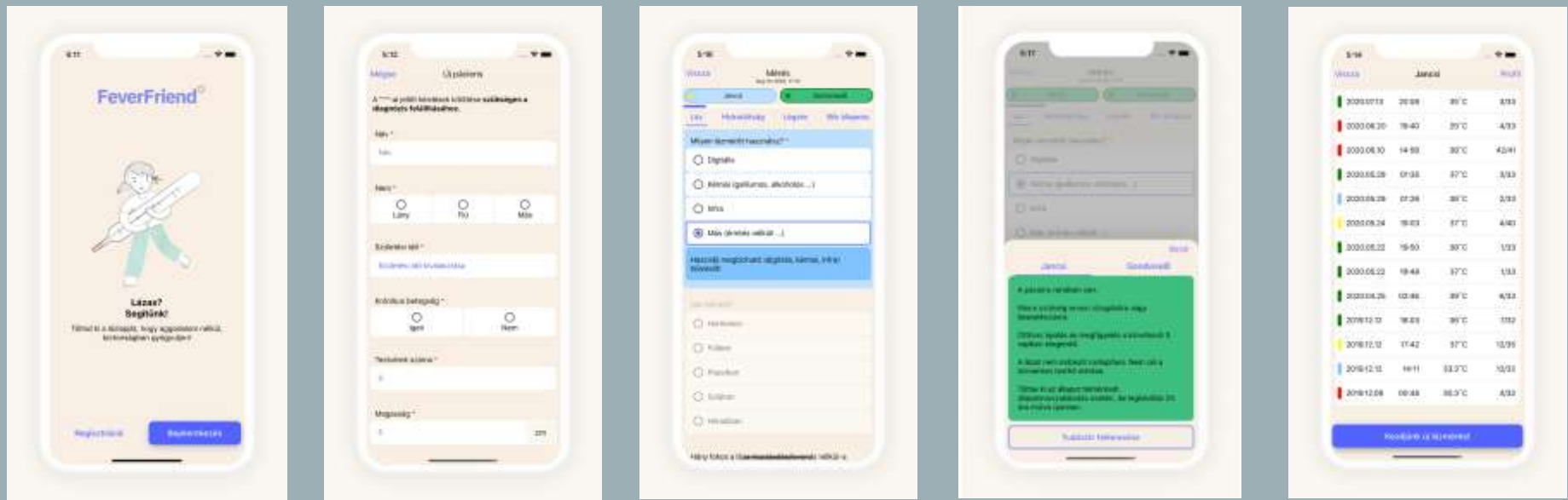
A magyar Nemzeti Erőforrás Minisztérium magyar szakmai ajánlását (2011) alapul véve indítottuk vizsgálatunkat: ClinicalTrials.gov NCT04633603.

Hipotézisek: Az App használatával fokozható a betegségértés, tájékozottság, csökkenthető az indokolatlan gyógyszerhasználat és orvosi konzultáció igénybe vétele.

Szőke H et al. The Innate Immune System and Fever under Redox Control: A Narrative Review, Current Medicinal Chemistry 2022; 29(25).

D. Martin ... **H. Szőke** ... et al.; Anthroposophic approach to fever, International experts' recommendations, Anthromedics, (2019)



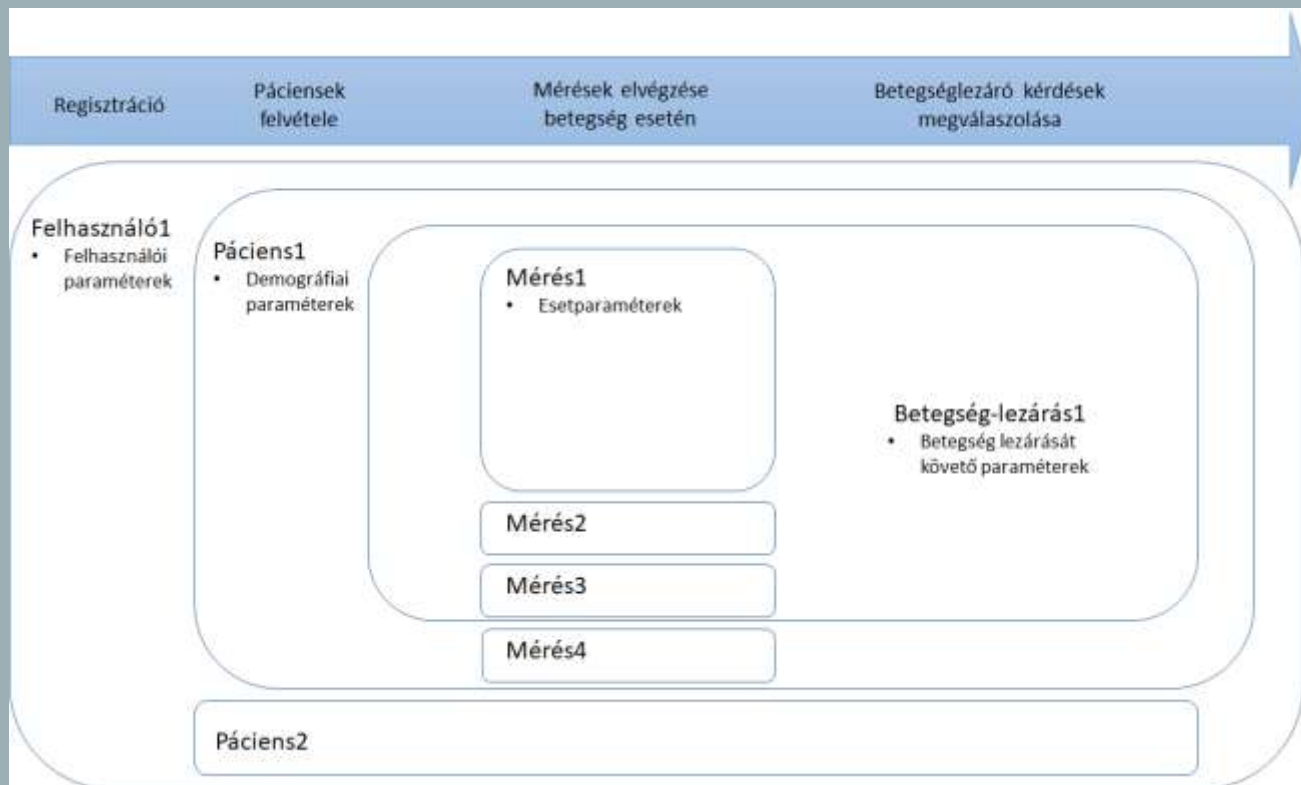


Delfi folyamat során 100%-os konszenzuserősséggel kidolgoztuk a döntéstámogató applikáció algoritmusát.

40 önkitöltős kérdés alapján differenciáldiagnosztikai RAG triázst hoztunk létre.

Szőke H. et al., Ősz – Lázás betegségek – Evidence based kezelésük
– Van új a nap alatt? Praxis ISSN: 1216-322, 2021. 30. évf. 3-4 szám, p 35-37





A Lázbarát applikáció felhasználói folyamata és az adatstruktúra

Minta: nyílt populációból 0-100 év közötti, de főleg gyermekkorú páciens

Adatelemzés: Az anonim adatokat elemzés céljából az applikáció szoftveréből, a Firebase-ből R v4.2.1-be migráltuk

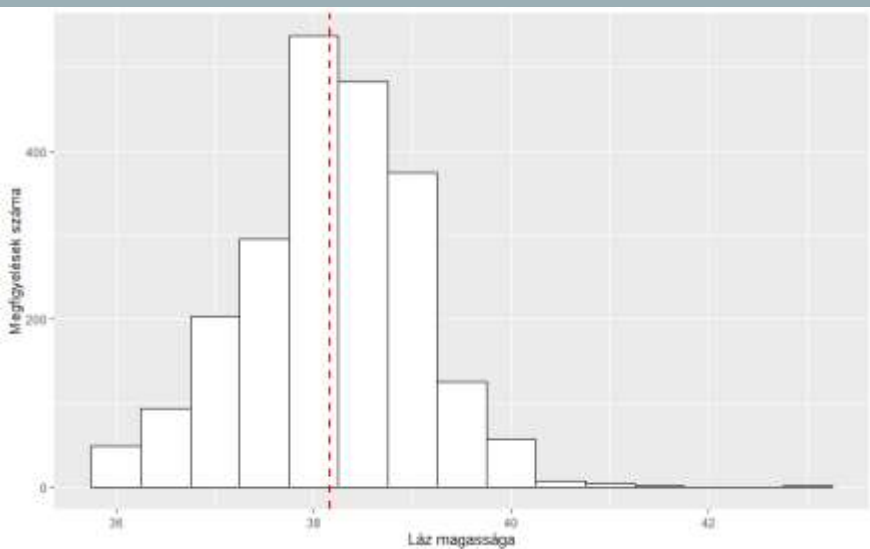
Szőke H. et al.: A láz kezelésének modern szemlélete – a LázBarát programról, Orvosi Hetilap, 2022 submitted

Eredmények - Demográfiai alapadatok

Életkor	(év)
N	13,370
átlag	3.30
(SD)	(3.39)
Nem	N (%)
Nő	6,454 (48)
Férfi	6,887 (52)

Páciens életkora és neme, leíró statisztikák

Testhő	(Fok Celsius)		1-3 nap	3-5 nap	5+ nap
N	12`970	Elemzés			
átlag	38.42	(N)	10,675	1,272	218
(SD)	(0.98)	Átlag testhő			
Láz hossza (nap)	N (%)	(Fok Celsius)	38.43	38.45	38.48
1-3	10,694 (88)	(SD)	(0.92)	(0.99)	(1.21)
3-5	1,276 (10)				
5+	225 (2)				

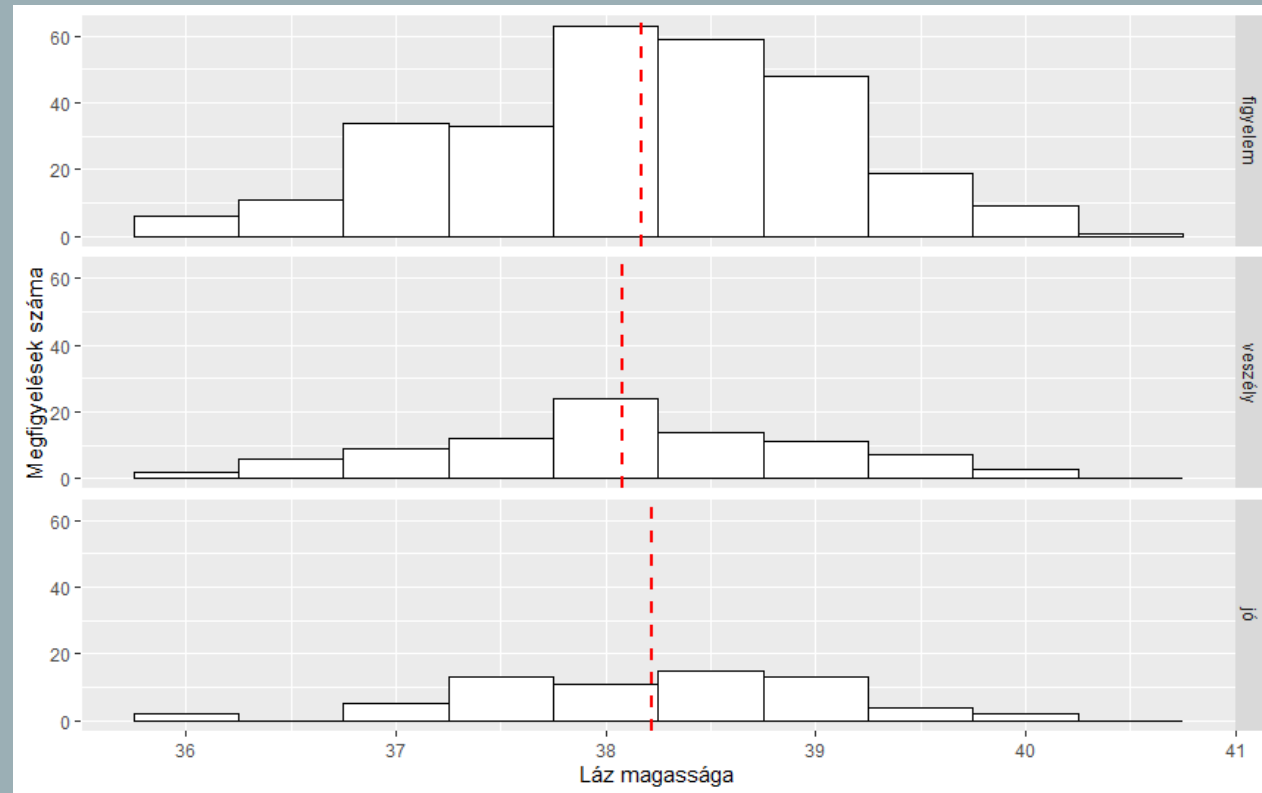


A lázas betegségek közel 90%-a 1-3 nap időtartamú. A Kruskal-Wallis teszt (nemparaméteres) mutatja, hogy a betegség hossza és a láz magassága között nincs összefüggés:
 $H(2) = 0.18, P = .91$

Páciens állapotának és láz magasságának a kapcsolata

Páciens állapota	N (%)
Magas kockázatú	1,895 (15)
Közepes kockázatú	8,772 (67)
Alacsony kockázatú	2,388 (18)

Páciens állapotának
százalékos eloszlása

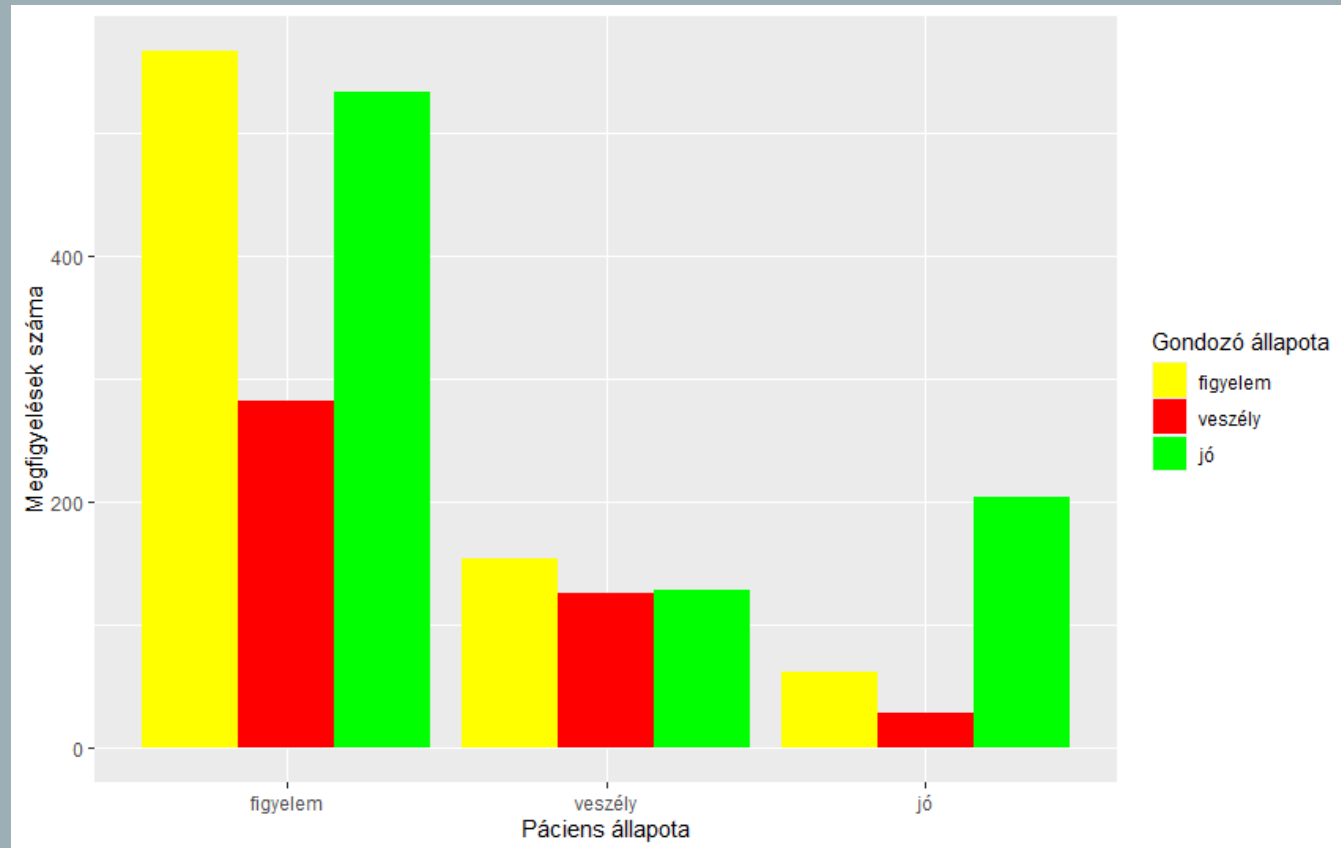


A magas kockázatú páciensek körében a legalacsonyabb a láz átlaga, ebben a csoportban a láz magasságának eloszlása szimmetrikus – **nem a láz miatt kerültek magas kockázatú kategóriába.**

Páciens és gondozója állapotának valamint a láz magasságának kapcsolata

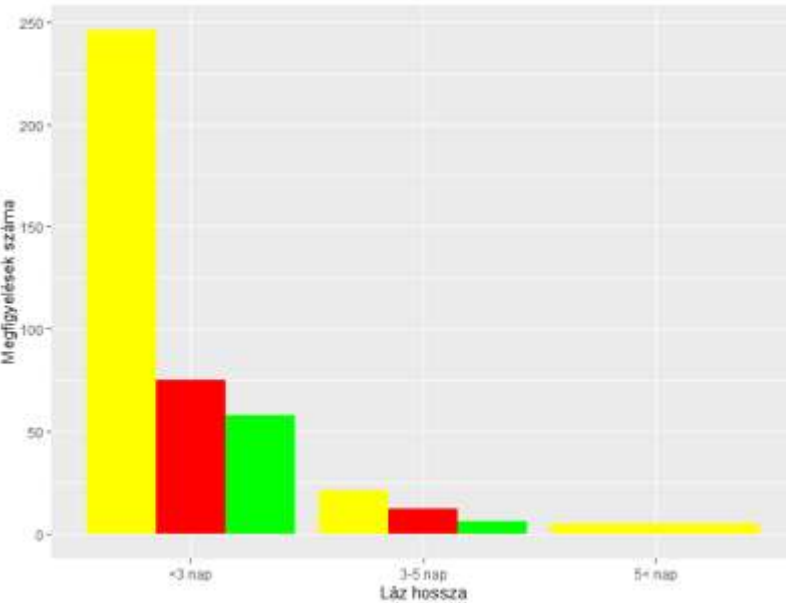
1) Egyes lázas
események során
**szignifikáns
kapcsolat** van
a páciens és
gondozója állapota
között ($\chi^2 =$
132.49, $df = 4$,
 $p < 0.05$)

2) A gondozók
reálisan ítélik meg
az állapotot,
ám az állapot
romlásával a
**bizonytalanságuk /
szorongásuk is nő.**

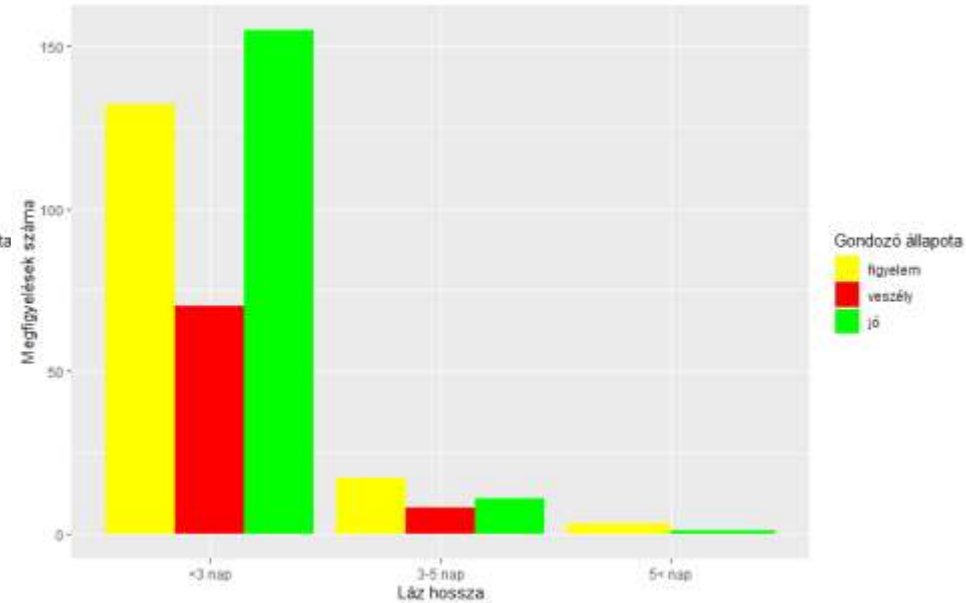


3) Az aggódó (veszélyes) állapotú gondozók
gyerekei között több a magasabb lázú, a másik
két csoporttal összevetve, és **a gondozók a
magasabb láztól kerülnek rosszabb állapotba.**

Láz hosszának és páciens állapotának valamint a gondozó állapotának kapcsolata

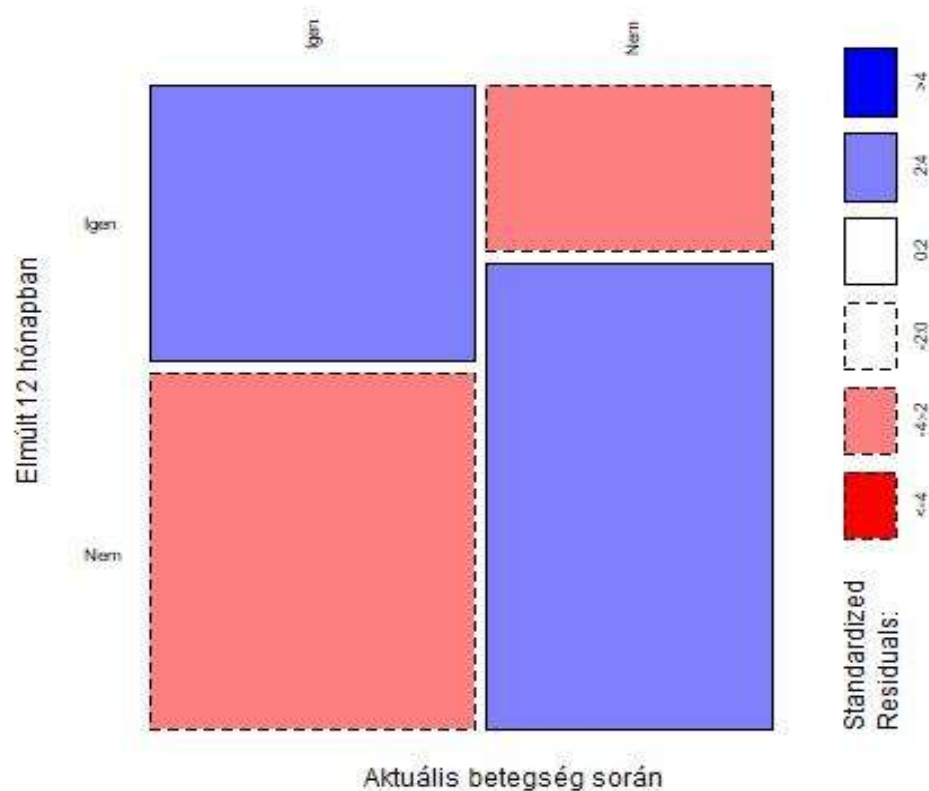


A láz hossza és a páciens állapota között nincs szignifikáns kapcsolat



A láz hossza és a gondozók aggodalma között nincs szignifikáns kapcsolat

Láz miatt konzultált orvossal?



Viselkedésváltozás

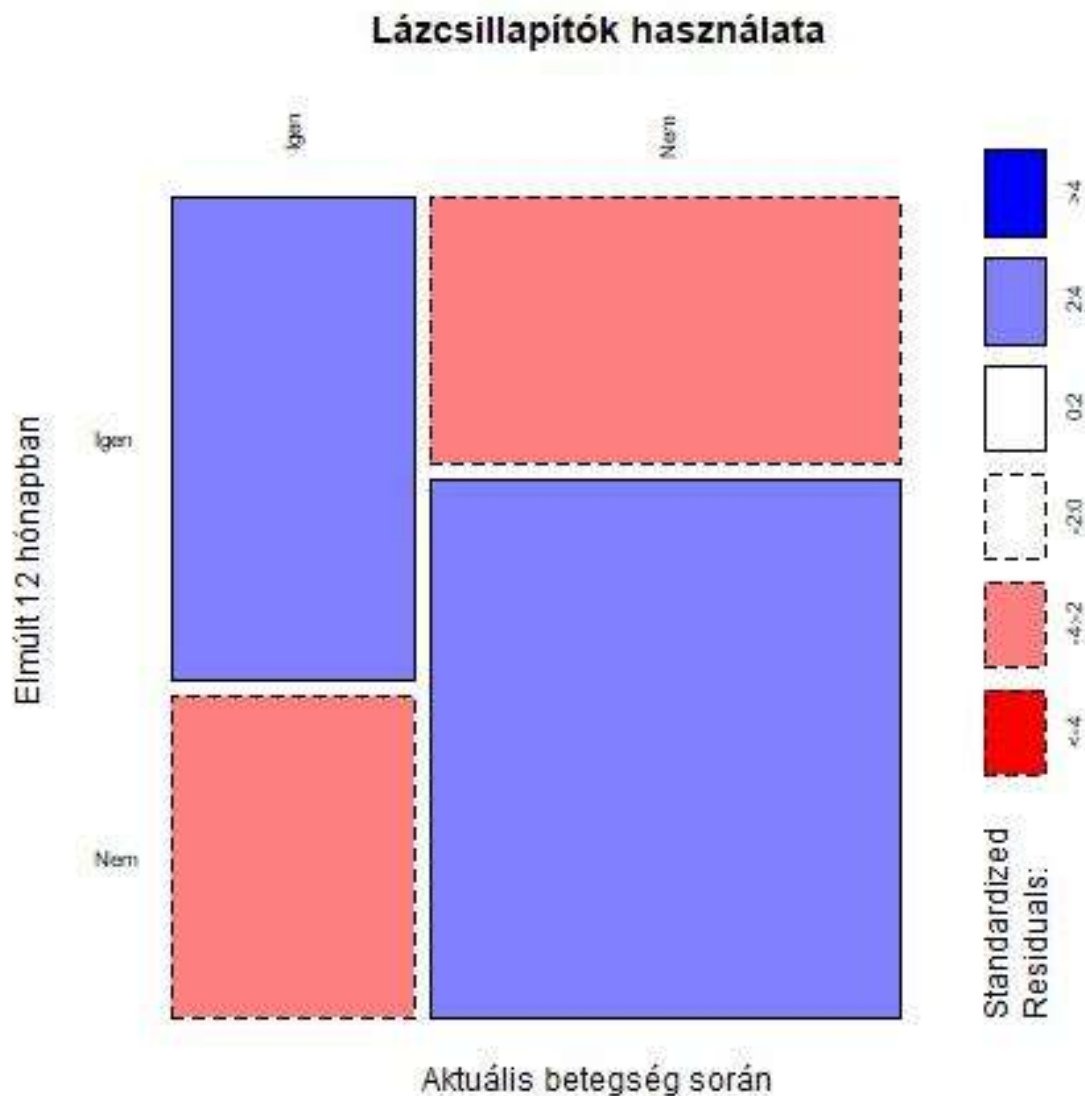
Korábbi és az aktuális orvoskonzultációs viselkedés nem különbözik szignifikánsan: **viselkedést nem változtatók többen vannak**, mint egy független táblában várnánk.

A viselkedést váltóknál azonban azok aránya nagyobb, akik korábban felkeresek orvos, de az **aktuális betegségnél már nem.**

$$\text{Khi}^2 = 39.782$$

$$\text{df} = 1, p < 0.05$$

- A kék (pozitív Pearson standardizált reziduálisok) azt mutatják, hogy az adott cella értékei magasabbak, mint random adat (vagyis független tábla) várható értéke.
- A piros (negatív Pearson standardizált reziduálisok) azt mutatják, hogy az adott cella értékei alacsonyabbak, mint random adat (vagyis független tábla ugyanezen cellája) várható értéke.



Korábbi és az aktuális
lázcsillapító
 használata nem
 különbözik
 szignifikánsan:
 viselkedést nem
 változtatók többen
 vannak, mint egy
 független táblában
 várnánk.

A viselkedést
 váltóknál azonban
 azok aránya nagyobb,
 akik korábban szedtek
 lázcsillapítót, de az
 aktuális betegségnél
 már nem.

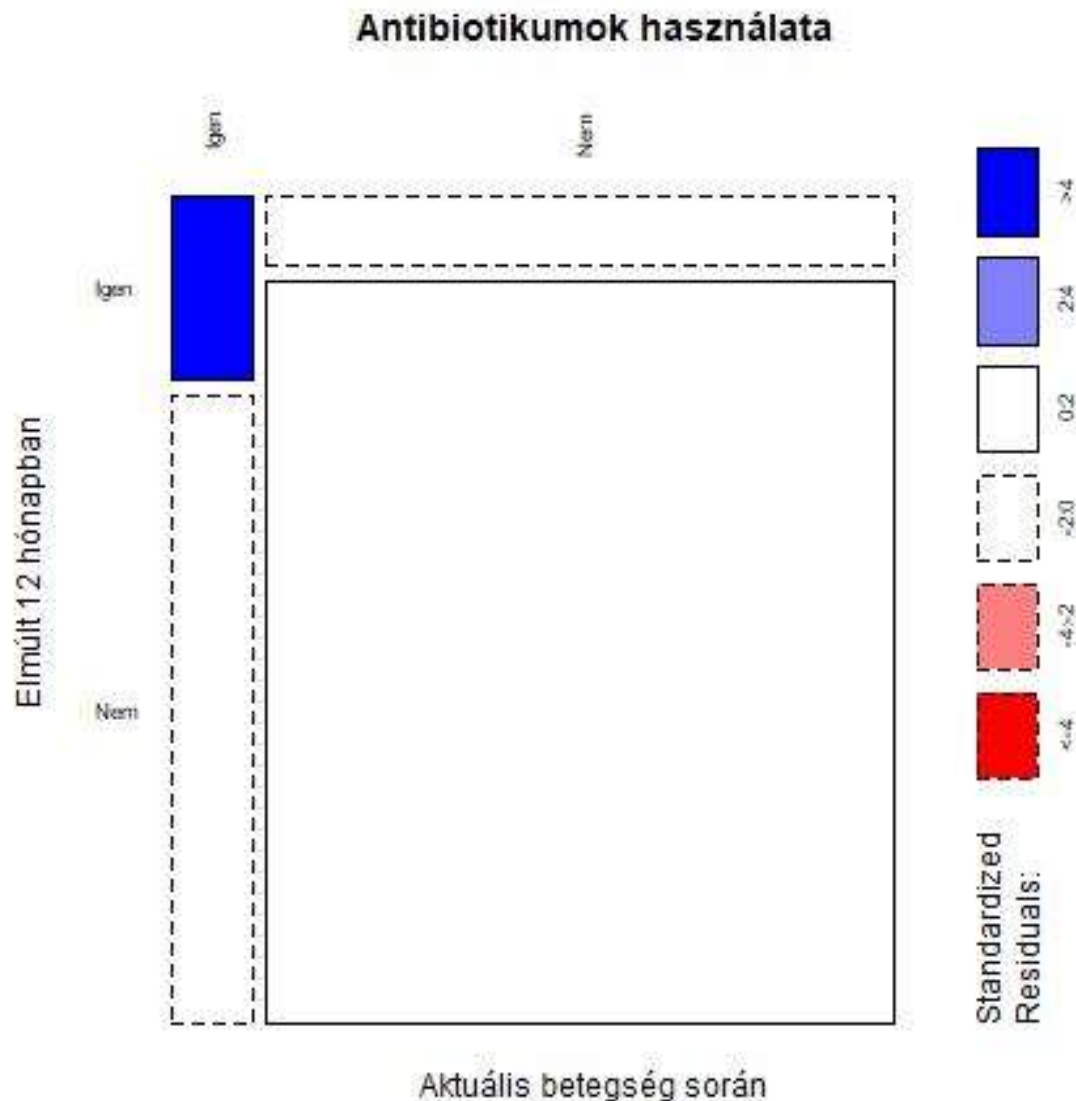
$\text{Khi}^2 = 28.966,$
 $\text{df} = 1, p < 0.05$

Miért adott a gondozó lázcsillapítót?	(N, %)
Aggódott, hogy baj lesz	1,933 (27)
A beteg közérzetének javítására	4,671 (66)
Más okból	456 (6)

Miért adott a gondozó lázcsillapítót?

Ricarda Möhler, Ekkehart Jenetzky, Silke Schwarz, Moritz Gwiasda, Larisa Rathjens, **Henrik Szőke**, David Martin Parental Confidence in Relation to Antipyretic Use, Warning Signs, Symptoms and Well-Being in Fever Management – Results from an App-Based Registry, 2022, International Journal of Environmental Research and Public Health





Korábbi és az aktuális antibiotikum használata nem különbözik szignifikánsan: **viselkedést nem változtatók többen vannak**, mint egy független táblában várnánk.

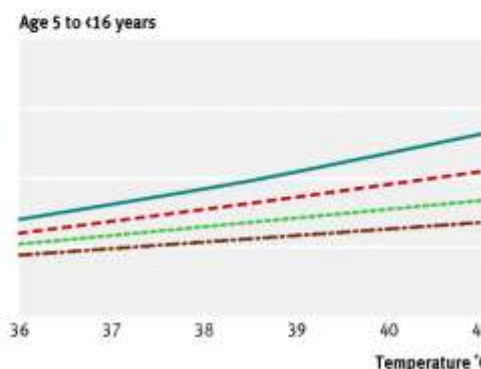
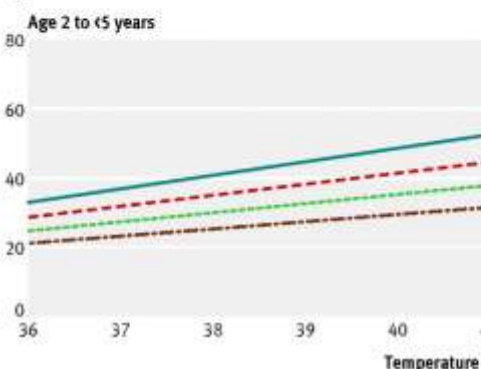
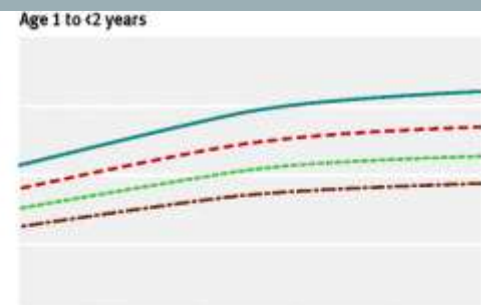
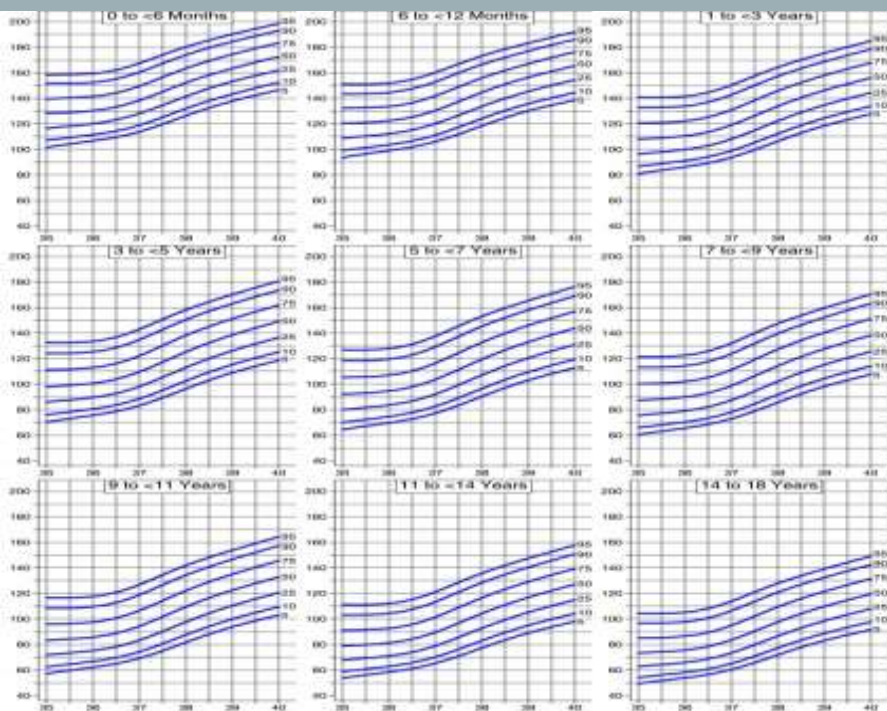
A viselkedést váltóknál azonban azok aránya nagyobb, akik korábban szedtek antibiotikumot, de az aktuális betegségnél már nem.

$$\text{Khi}^2 = 23.997, \text{ df} = 1, p < 0.05$$

Korábbi és az aktuális antibiotikumhasználat kevésbé függ össze, mint a korábbi és aktuális lázcsillapító fogyasztás.

Események kockázati besorolása

– az algoritmus validálása, adaptálása (gépi tanulás)



Derivation and validation of age and temperature specific reference values and centile charts to predict lower respiratory tract infection in children with fever ... 2017

Heart Rates in Hospitalized Children
by Age and Body Temperature:
Pediatrics. 2015 May



3. Felső légúti fertőzések

A gyermekkori otitis media catarrhalis chronica serosa (COME) és adenoid hypertrophia (AH)

- 1) Szükség van-e kezelési opciókra a jelen protokoll fényében?
- 2) A P.E.A.N.U.T. Módszer
- 3) Tudományos eredmények

Szőke H, P.E.A.N.U.T. method - komplex módszer a gyermekkori otitis media catarrhalis chronica serosa és adenoid hypertrophia kezelésére
GYERMEKGYÓGYÁSZAT 69 : 5 pp. 338-338. , 1 p. (2018)



A COME és az AH 3-7 éves korban gyakoriak

1. stádium

- a fülkürt szellőzési zavara
- fluktuáló vákuum
- enyhe, intermittáló halláscsökkenés

2. stádium

- a nyálkahártya hyper- vagy metapláziája
- dobüregi folyadékgyülem
- az adenoid intermittáló duzzanata vagy tartós szöveti hyperpláziája
- gyakoribb visszatérő heveny otitisz media

3. stádium

- szövődményes: adhéziók, letapadások, behúzódások/tasakok, atrófia,
cholesterol granuloma

Konvencionális kezelés (COM)

Rosenfeld et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion Executive Summary (Update). Otolaryngol. Head Neck Surg **2016**, 154, 201–214.

- 3 hónapos megfigyelés – helyi meleg, nyákoldók és dekongesztánsok alkalmazásával – általában sebészi marad
- A legújabb irányelvek szerint az antibiotikumok, helyi szteroidok, dekongesztánsok és antihisztaminok rutinszerű alkalmazása nem hatékony, nem ajánlott, mégis gyakran kerülnek felírásra
- A mindennapi klinikai gyakorlatban alacsony a guideline-adherencia (bad practice)

1) Szükség van-e kezelési opciókra a jelen protokoll fényében? Válaszunk: IGEN





Érdemes megvizsgálnunk minden kezelési
lehetőséget a bizonyítékokon alapuló orvoslás
szemszögéből

Minden kezelés iránti feltétel

Bizonyítékokon alapuló - diagnosztika, staging
indikációjának felállítása - a kezelés

Hatékonyság rövid és hosszú távon

Biztonság (mellékhatások)

Kedvező ár, fenntartható

Egyszerű kivitelezhetőség különböző klinikai helyzetekben

**Empírikus alaptudástól a
magas evidenciaszintig**



2) A P.E.A.N.U.T. Módszer

Pneumatization exercises = a dobüreg szellőzését segítő eljárások

- I. Nyomás nélküli passzív gyakorlatok
- II. Alacsony nyomású gyakorlatok (0 - kb. 50 mmHg)
- III. Közepes nyomású gyakorlatok (kb. 50-100 mmHg)
- IV. Nagy nyomású autoinszuflációs gyakorlatok (kb. 100-150 mmHg)
 - a) Ballonos technikák
 - b) Valsalva manőver
 - c) Misurya manőver

Education of parents and patient = a szülők és a gyermekek oktatása

Videók, rajzok, táblázatok, visszakérdezés.

Allergy-diet = allergia esetén célzott eliminációs diéta

Emelkedett specifikus IgE-szint és/vagy IgG-pozitivitás esetén béta-laktoglobulinra, albuminra vagy kazeinre a tej és tejtermékek teljes elhagyása.

Minden más betegek a tej és tejtermékek részleges, napi 150 g-ra korlátozás

A vizsgált populációban a betegek 15%-a tartotta be a teljes eliminációs, 85%-a részleges diétát.



Nasal spray and hygiene = orrspray és orrhigiéne

Birsalma (Cydonia fructibus glycerinum extractum APC 3,0; 9% térfogat) és citrom (Citrus fruct. (2% térfogat) valamint 1% térfogat NaCl oldószerben), naponta 4-5 alkalommal mindkét orrlyukba.

Hatása dekongesztáns, összehúzó, immunmoduláló, azaz gyulladáscsökkentő, antibakteriális és antiallergiás tulajdonságain alapul.

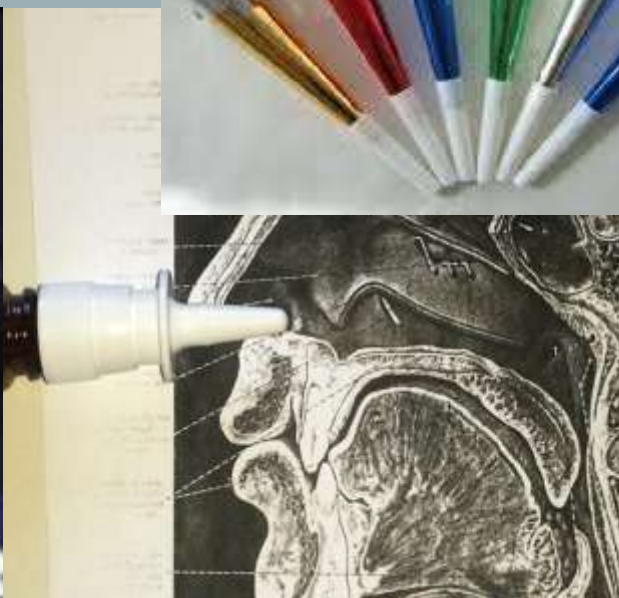
Useful constitutional therapy = hasznos alkati kezelés

Tanulmányunkban Berberis/Quarz Glob. (WALA) volt ez a beavatkozás.

Thermal interventions = meleg külső beavatkozások, ápolási eljárások

- Helyi beavatkozás infravörös lámpával vagy melegítő sapkával, hetente 2-3 alkalommal néhány percig a fülön.
- Szisztémás beavatkozások, mint például a hideg területek kerülése a beteg testén és napi meleg (kb. 40-45 C) lábfürdő 1-1,5% NaCl és szárított gyömbér por (Zingiber officinale pulvis) segítségével.





Szőke H et al P.E.A.N.U.T. method, Der Merkurstab 71, (2018)



3) Tudományos eredmények

Kutatási terv:

Prospektív, nem randomizált, kontrollált, multicenter összehasonlító kohorsz vizsgálat 2015-2016 és 2017-2020

A betegek önválasztással kerültek a COM és IM csoportokba.

Statisztikai elemzés:

A statisztikai kiértékelése az IBM SPSS Statistics 22 szoftver és Microsoft Excel segítségével történt.

A következő tesztek alkalmaztuk: mediánok különbségeinek tesztje, Chi-négyzet teszt, Mann-Whitney teszt és Fischer egzakt teszt.

Minden elemzésnél a $p > 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Több mint 100 teljesen követett beteg 7 év alatt, 5 járóbeteg-központban, valós körülmények között.



1) Number of invasive surgical interventions	Count
2) Number of acute infection episodes needing antibiotic therapy	Number during the observation period
3) Number of acute infection episodes needing analgesic therapy (local and systemic)	Number during the observation period
4) Tympanometric measurement with evaluation of the worse ear	A-type curve: normal pressure C- or D-type curve: under- or overpressure B-type curve: low admittance
5) Audiometric measurement with evaluation of the worse ear	Normal hearing: -10 to -20 dB Light hearing loss: -30 to -40 dB Middle hearing loss: -50 to -60 dB Severe hearing loss: > -60 dB

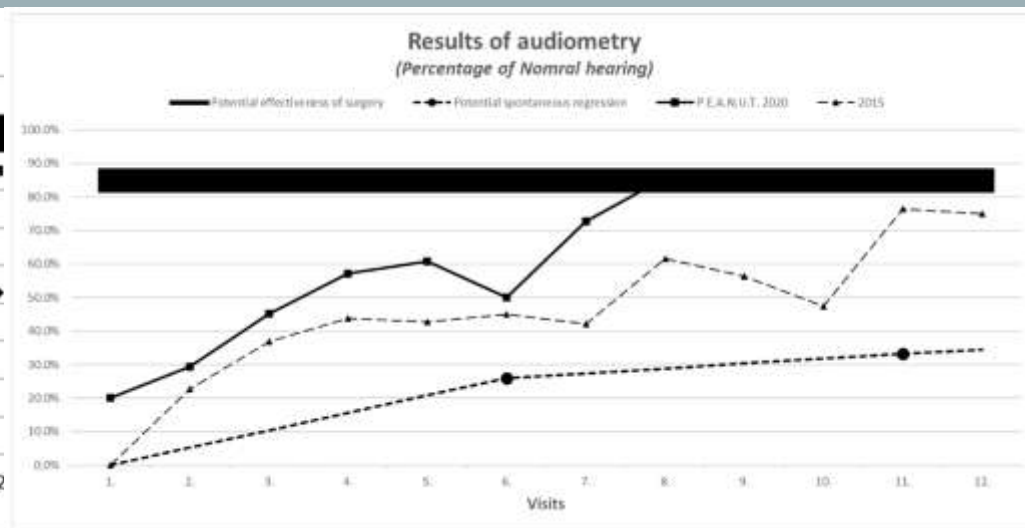
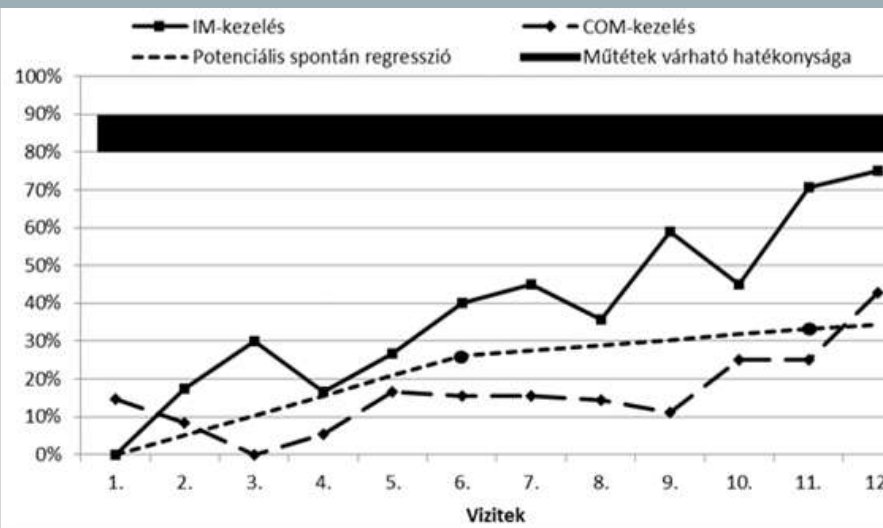
Másodlagos
kimeneteli
kritériumok

Elsődleges
kimeneteli
kritériumok

1) Frequency of acute otitis media during the observed time period	Count
2) Parents' report on treatment outcome by subjective scales: a) nasal congestion b) hearing	a) 1 = no, 2 = moderate, 3 = severe b) 1 = good, 2 = moderate, 3 = bad
3) Adherence to therapy by subjective scale	1 = good, 2 = moderate, 3 = bad
4) Median time of follow-ups	Days
5) Mean number of days counted from the first visit during the follow-up period	Days
6) Participation on the visits	Number of patients, %



3) Eredmények



Elsődleges kimeneteli kritériumok

Szőke H et al. Integrative versus Conventional Therapy of Chronic Otitis Media with Effusion and Adenoid Hypertrophy in Children: A Prospective Observational Study. *Forsch Komplementmed.* **2016**;23(4):231-239. doi:10.1159/000448440

Szőke, H et al. The P.E.A.N.U.T. Method: Update on an Integrative System Approach for the Treatment of Chronic Otitis Media with Effusion and Adenoid Hypertrophy in Children. *Antibiotics* **2021**, 10, 134.



Elsődleges kimeneteli kritériumok

	2015	2020	p-value
Number of invasive surgical interventions	1 out of 28 = 3.6%	3 out of 48 = 6.25%	Mann-Whitney test 0.616
Frequency of antibiotic use, number of patients	5 out of 28 = 17.9%	10 out of 48% = 20.8%	Chi-Square test 0.753
Number of antibiotic treatments/year/patient	0.21	0.48	Mann-Whitney test 0.545
Use of analgesic or antipyretic medication, number of patients	6 out of 28 = 21.4%	16 out of 48 = 33.3%	Chi-Square test 0.27
Number of analgesic treatments/year/patient	0.36	0.63	Mann-Whitney test 0.257
Improvement in tympanometric measurement with evaluation of the worse ear	A-type curve: normal pressure C- or D-type curve: under- or overpressure B-type curve: low admittance		See comparison in Figure 1.
Improvement in audiometric measurement with evaluation of the worse ear	Normal hearing: -10 to -20 dB Light hearing loss: -30 to -40 dB Middle hearing loss: -50 to -60 dB Severe hearing loss: > - 60 dB		See comparison in Figure 2

A fájdalom- és lázcsillapító (helyi és szisztémás) gyógyszeres kezelés gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt (a t-próba p-értéke: 0,006 2015-ben, 0,001 2020-ban), mint a kiindulási értéken, és mindkét időszakban sokkal alacsonyabb volt a hagyományos kezelési csoporthoz képest.

A módszer egyes elemeinek hatásossága

Reference	Mean age (years range)	Diagnostic method	Intervention	Time of follow up (months)	Effect
Rosenfeld 2016, 2003 [10, 37]	NA (0-18)	NA	No intervention = natural resolution	6 vs. 12	26 vs. 33%
Williamson 2015 [38]	5.4 (4-11)	Tympanometry, quality of life	Usual care alone	1 vs. 3	36 vs. 38%
			Usual care plus Autoinflation	1 vs. 3	47 vs. 50%
Bidarian-Moniri 2014 [39]	5 (2-8)	Tympanometry middle ear pressure (daPa) for both ears	Balloon autoinflation	Inclusion 2 6 12	-389, -400 -189, -182 -196, -185 -151, -123
		Audiometry mean, median hearing level (dB) for best ear		Inclusion 2 6 12	22,22 16,13 16,13 14.12
Szőke [11]	4.7 (1-8)	Tympanometry, audiometry	P.E.A.N.U.T. method	12	70-80%
Chen 2020 [40]	NA	Audiometry (air-bone gap)	Surgery	6-18	80-90% (range 60-94)

Vagedes, Jan **Szőke, H** et al. Warm Footbaths with Sinapis nigra or Zingiber officinale Enhance Self-Reported Vitality in Healthy Adults More than Footbaths with Warm Water Only: A Randomized, Controlled Trial EVIDENCE-BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE (2021)

Vagedes, J ; ...; **Szőke, H** et al. Effects of Footbaths with Mustard, Ginger, or Warm Water Only on Objective and Subjective Warmth Distribution in Healthy Subjects: A Randomized Controlled Trial COMPLEMENTARY THERAPIES IN MEDICINE 41 pp. 287-294. , 8 p. (2018)



Következtetések

Az integratív multimodális kezelés

- 1) szignifikánsan alacsonyabb invazív sebészeti beavatkozási arányt igényel,
- 2) jelentősen csökkenti az antibiotikum- és fájdalomcsillapító-használatát,
- 3) összességében hatékony, biztonságos és jól tolerálható.

Köszönetnyilvánítás

Családom

Prof. Bódis József

Prof. Betlehem József

Prof. Verzár Zsófia

Prof. Hegyi Gabriella

Prof. Sulyok Endre

Dr. Prémusz Viktória Ph.D.

Az ET Kar és Doktori Iskolájának munkatársai

A bemutatott kutatások munkatársai



