

M55

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXIV. ÉVFOLYAM



2/2011

DIAPREL® MR 60

ÚJ standard hatáserősség

ÚJ STANDARD HATÁSERŐSSÉG¹



60 mg

- Kiemelkedő glukózkontrol²
- Dupla védelem a szövődmények ellen²
(renális-kardiovaszkuláris)

1. www.whocc.no 2. ADVANCE Collaborative Group. N.Engl.J.Med. 2008;358:2560-70

Diaprel® MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta 60 mg gliklazid módosított hatóanyagleadású tablettánként. **Terápiás javallatok:** II. típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus kezelése **Adagolás és alkalmazás:**A javasolt kezdő adag 30 mg naponta (fél tabletta Diaprel® MR 60 mg). Ha a vércukorszint-kontroll hatékony, ez a dózis fenntartó kezelésként használható. Ha a vércukorszint kontrollja nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával, vagy egyéb szulfonilurea-származékokkal, szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység; I. típusú diabetes;diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis; **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Hypoglykaemia Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR 60 mg módosított hatóanyagleadású tabletta is okozhat hypoglykaémiát. **Farmakodinámiás tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. A gliklazid II. típusú diabetesben helyreállítja a glükóz adása után észlelhető első inzulin-szekréciós csúcsot. Részlegesen gátolja a thrombocyták aggregációját és adhesióját. **Csomagolás típusa:** Áttátszó PVC/Al buborékcsoomagolás dobozban. **Kiadhatóság:** II./1. **csoport.** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatal engedély száma: OGYI-T-8448/05 (2010.01.26) Kf. alapjául elf.ár: 1330 Ft Tám.összege: 732 Ft Térítési díj:598 Ft.

További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B torony 3. emelet. Telefon: (36-1) 238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot. Ez az információs anyag orvosok részére készült. Az esetleges árváltozásról kérem tájékozódjon az www.oep.hu honlapon.



MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

2012 AUG 29.

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

SEMMELWEIS EGYETEM

Budapest, 1035 Ulloi út 26.

Központi Könyvtár

9.

DR. WINKLER GÁBOR

DR. KEMPLER PÉTER

DR. EGGENHOFER JUDIT

DR. ZÖLD ÉVA,
DR. BARÁTH SÁNDOR,
DR. GYIMESI EDIT,
DR. CSÁTHY LÁSZLÓ,
DR. GAÁL JÁNOS,
DR. HAJAS ÁGOTA,
DR. ZEHER MARGIT,
DR. BODOLAY EDIT

DR. TARR TÜNDE,
DR. KISS EMESE,
GYÖRI NIKOLETT,
DR. ZEHER MARGIT

DR. BARÁTH SÁNDOR,
DR. TARR TÜNDE,
DR. BODOLAY EDIT,
DR. PAPP GÁBOR,
DR. ILLÉS ÁRPÁD,
DR. SOLTÉSZ PÁL,
DR. SZEGEDI ANDREA,
DR. ZEHER MARGIT,
DR. SIPKA SÁNDOR

57 KÖSZÖNTŐ

DIABETOLÓGIA

59 A DIABETES MELLITUS KÓRISMÉZÉSE, A
CUKORBETEGEK KEZELÉSE ÉS GONDOZÁSA
A FELNÖTTKORBAN. ÚJDONSÁGOK A
MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG MEGÚJÍTOTT
MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓJÁBAN

67 KORSZERŰ INZULINKEZELÉS DETEMIR
BÁZISANALÓGGAL

77 ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK – GLIPTINEK
ÉS GLITAZONOK

IMMUNOLÓGIA

83 D-VITAMIN-ANALÓG – ALFACALCIDOL –
IMMUNREGULATORIKUS HATÁSA NEM
DIFFERENCIÁLT COLLAGENOSISBAN

93 AZ ELTÉRŐ KLINIKAI FENOTÍPUSOK
JELLEMZÉSE SZISZTÉMÁS LUPUS
ERYTHEMATOSUSBAN

99 A CD3⁺25⁺FOXP3⁺ REGULÁCIÓS
T-LYMPHOCYTÁK VIZSGÁLATA
IMMUNOLÓGIAI ÉS IMMUNHEMATOLÓGIAI
KÓRKÉPEKBEN

GASZTROENTEROLÓGIA

- DR. MIHELLER PÁL, 105 HOGYAN KEZELJÜK A GYULLADÁSOS
DR. LŐRINCZY KATALIN, BÉLBETEGEKET – EGY HAZAI FELMÉRÉS
DR. TULASSAY ZSOLT EREDMÉNYEI
- DR. EGGENHOFER JUDIT 112 ANTACIDÁK
- ***
- 118 BESZÁMOLÓ A XI. GASZTROENTEROLÓGIAI
TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIÁRÓL, ÉS
AZ ORSZÁGOS GASZTROENTEROLÓGIAI
KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ TOVÁBBKÉPZŐ
TANFOLYAMRÓL
- 119 BESZÁMOLÓ A HEPATOLÓGIA 2011
KONFERENCIÁRÓL
- 120 KONGRESSZUSI FELHÍVÁS – THE 18TH
BUDAPEST NEPHROLOGY SCHOOL
(NEPHROLOGY, HYPERTENSION, DIALYSIS,
TRANSPLANTATION)

Köszönjük az Immunológia XXI. Alapítvány hozzájárulását kiadványunk elkészítéséhez.

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Baráth Sándor

2002-ben szerzett biológia-fizika szakos tanári diplomát a Debreceni Egyetemen. Diplomamunkáját molekuláris genetikai témából írta. 2002–2006 között a DEOEC, III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában (RIMM-ben) nappali tagozatos PhD-hallgató dr. Sipka Sándor mellett. PhD doktori disszertációját „Regulatív T-sejtek vizsgálata poliszisztémás autoimmun kórképekben és Hodgkin-lymphomában” címmel „summa cum laude” minősítéssel védte meg 2007-ben. Ebben a témában ez az első hazai PhD-értekezés. A RIMM-ben klinikai biokémiai szakképesítéssel laboratóriumi vezetőhelyettesként dolgozik.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerési diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerési szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszerével foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Kempler Péter

Egyetemi tanár, az MTA doktora, 1979 óta a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. Belgyógyász, diabetológus és hipertónológus szakképesítése van, klinikai érdeklődési területe a diabetes mellitus, kutatási területe a neuropathia. Számos tudományos társaság és nemzetközi munkacsoport tagja, a Magyar Diabetes Társaság (MDT) és az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportja (NEURODIAB) vezetőségi tagja, az MDT összekötője az International Diabetes Federation (IDF) felé. Egyéb elismerések mellett elnyerte az MDT Magyar Imre- és Hetényi Géza-díját és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Rolf Madaus- és Magyar Imre-díját. Két alkalommal részesült a Semmelweis Egyetem Kiváló Tudományos Nevelője kitüntetésben, 2007-ben Mestertanár Aranyérmert kapott.

Dr. Miheller Pál

1996-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán, majd az egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján kezdett dolgozni. 2001-ben belgyógyászatból, 2003-ban gasztroenterológiából szerzett szakvizsgát. Fő érdeklődési területe a gyulladásos bélbetegségek, munkája során lehetősége volt a jelenleg elérhető biológiai szerek alkalmazására is. Részt vesz a graduális képzésben és a gasztroenterológiai szakképzésben egyaránt.

Dr. Tarr Tünde

2001-ben végzett a DEOEC általános orvosi karán „summa cum laude” minősítéssel. 2001 októberétől a DEOEC, Belgyógyászati Intézet III. Belklinikáján dolgozik, belgyógyász, immunológus szakorvos, egyetemi tanársegéd. 2007-ben PhD-fokozatot szerzett. Az érdeklődési területe a klinikai immunológia, ezen belül is a szisztémás autoimmun kórképek, elsősorban a szisztémás lupus erythematosus.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY
OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the
Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. de Châtel Rudolf

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Hersényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rác Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető
a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Eves előfizetési díj magánelőfizetőknek
5775 Ft, közületeknek 7560 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2011. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464
INTERNET <http://www.tudomany-kiado.hu>

Dr. Winkler Gábor

Belgyógyász, diabetológus, endokrinológus, akadémiai doktor, egyetemi magántanár, a Fővárosi Szent János Kórház II. Belosztályának osztályvezető főorvosa. Megalapítása óta a Diabetologia Hungarica főszerkesztője, 2007-től a Magyar Diabetes Társaság elnöke. Diabetológiai érdeklődése előterében az elhízás-inzulinrezisztencia-2-es típusú diabetes kapcsolat, valamint az orális antidiabetikus kezelés elméleti és gyakorlati kérdéseinek tanulmányozása áll.

Dr. Zöld Éva

2003-ban végzett a DEOEC Általános Orvosi Karán, 'summa cum laude' minősítéssel. A végzés óta a DEOEC III. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik klinikai orvosként. A belgyógyászati szakvizsgát 2009-ben szerezte meg kiválóan megfelelt minősítéssel. 2004 óta vesz részt a magyar és angol hallgatók oktatásában belgyógyászat és immunológia tárgyokban. Érdeklődési területe a klinikai immunológia, különös tekintettel a poliszisztémás autoimmun betegségekre. Több angol és magyar nyelvű folyóiratcikk szerzője és társszerzője. 2007-től PhD-hallgató, témája a D-vitamin hatásának vizsgálata nem differenciált collagenosisban.

Álláshirdetés

A Zala Megyei Kórház pályázatot hirdet belgyógyász (gasztroenterológus, hematológus, infektológus) szakorvosok, valamint a szakterületek iránt érdeklődő pályakezdők részére.

A részletes pályázati feltételek a www.zmkorhaz.hu honlapon tekinthetők meg.

KÖSZÖNTŐ

„Mi ez az erő, amely messzire vezet a megszokott világ kényelmétől, és rávesz, hogy inkább vállaljuk a kihívások seregét, noha tudjuk, hogy e világ dicsősége múlandó? Úgy hiszem, hogy ezt az ösztönző erőt úgy hívják, az élet értelmének keresése.”

(Paulo Coelho)

Tisztelettel köszöntöm Szegedi Gyula professzor urat, akadémikust 75. születésnapja alkalmából!

Mint tanítványa és a DE OEC Belgyógyászati Intézet III. sz. Belgyógyászati Klinikájának orvos-szakmai igazgatója ezen „kerek” évfordulón szeretném méltatni professzor úr kihívásokban és sikerekben egyaránt gazdag pályafutását.

Szegedi professzor úr immunológia iránti érdeklődését tanítómestere, dr. Petrányi Gyula egyetemi tanár keltette fel, aki hazánkban először kezdett el mélyrehatóan foglalkozni az akkor még kollagén-betegségnek nevezett betegségsoporttal.

1975-ben nyílt arra lehetőség, hogy kezdetben a Tüdőgyógyászati Klinika Általános Belgyógyászati Osztályaként, majd önálló III. számú Belklinikaként jöjjön létre egy olyan klinika, ahol az integratív belgyógyászat megtartása mellett már a specializálódás igénye is domináns volt. Klinikánk alapítója és első igazgatója Szegedi Gyula professzor úr volt, aki áldozatos munkáját 26 éven keresztül végezte.

Klinikánk története klasszikus példája a fejlesztő, alkotó, mindig újíto, megújuló, a lehetőségeket megteremteni tudó szellemiségre. Szegedi professzor úr tevékenységét mindig a következetesség, a fegyelem, a teljesítményorientáltság és a sportszerű sikeresség jellemezte, és ma is ez jellemzi.

Klinikánk évkönyveiben is megfogalmazta, hogy „alapvetően a munkára lehet építeni, a teljesítmény képezhet alapot a klinika fejlődésére”. A sportban is a csapatjátékot szerette, és ezt folytatta a klinika kialakítása során. Hosszú távra tervezett, és azt vallotta, hogy egyéni teljesítményét kell olyan szintre emelni, ami hivatkozási alap lehet munkatársai számára. Professzor úrnak a mai napig is hét nappól áll a munkahét. Hihetetlen munkabírása és az új tudományos eredmények iránti érdeklődése már önmagában is példaértékű.

A klinikai immunológia az orvostudomány nagyon fiatal területe volt Szegedi professzor úr pályájának kezdetén. Hatalmas erőt fektetett abba, hogy a kezdetben romos épületben működő belgyógyászati osztályból a kor színvonalánál mindig egy kicsit jobb szintű, modern szemléletű, nagyon sok jól képzett munkatársat kibocsátó klinikát hozzon létre. A hosszú évek kitartó munkájának eredményeként mind regionális, mind országos és nemzetközi kitekintésben a klinikai immunológia fellegvárát alakította ki. Az új profilok dinamikus bevezetésével a



klinikán immun-hematológiai, reumatológiai, intenzív terápiás és angiológiai, valamint geriátriai tanszékek és részlegek alakultak ki.

Professzor úr széleskörű tevékenységét arra az alaptételre építette, miszerint kutatás nélkül nincs egyetemi színvonalú oktatás és gyógyítás.

Iskolateremtő intézetvezetői tevékenysége alatt 25 munkatársa szerzett kandidátusi vagy PhD-fokozatot, kilencen lettek az MTA doktorai, hat tanítványa egyetemi tanár, öt munkatársa főorvosként dolgozik, továbbá öt kolléga külföldön folytat sikeres kutatómunkát. Ahogy egy jó focicsapatban az utánpótlás jó játékosai a biztosítéka a hosszú távú sikernek, úgy a klinikai csapatba is már a tehetséges egyetemistákat, tudományos diákkörösöket megnyerte. Vonzóvá tette számukra a klinikát azzal, hogy viszonylag fiatal életkorban önálló tevékenységet biztosított számukra, ezzel emelve szakmai presztízsüket.

A fiatalnak mondható klinikán nagyon szerencsés korösszetételű csapat dolgozott, és ma is törekszünk erre. Szegedi professzor úrnak bőven jutott energiája arra, hogy számos rangos szakmai testületben aktívan tevékenykedjen. A teljesség igénye nélkül kiemelném a DOTE oktatási majd klinikai rektor-helyettesi feladatát, a DE OEC Klinikai Kutatások Doktori Iskolájának vezetését, a szakmai kollégiumi és az MTA Klinikai I. Tudományos Bizottság elnöki funkcióját, de a felsorolást még sokáig lehetne folytatni.

Professzor úr intenzív kutatásokat végzett és jelenleg is végez a klinikai immunológián belül, a poliszisztémás autoimmun betegségek területén. E betegségek előfázisában, a nem differenciált collagenosisban leírt megfigyelései nemzetközileg is nagy jelentőségűek. A Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává 1995-ben, majd rendes tagjává 2001-ben választották.

Szegedi professzor úr megszervezte az autoimmun betegek speciális gondozását, ami nagyban hozzájárult ahhoz, hogy a magyarországi poliszisztémás autoimmun betegek életkilátásai elérik a legfejlettebb államokban tapasztaltakat. Kutatócsoportja aktív hazai és nemzetközi együttműködést épített ki, eredményes munkájukat széles körben ismerik, és nagyra értékelik.

Jelenleg is kiterjedt kutatómunkát folytat, cikkeket ír, előadásokat tart. A klinikai immunológia mű-

velése, oktatása területén végzett iskolateremtő tevékenységéért, nemzetközileg is elismert tudományos, gyógyítói és oktatói munkásságáért 2006-ban Széchenyi-díjjal tüntették ki.

Tisztelt Professor Úr!

Kívánom, hogy töretlen lendülete, munkabírása, tudományos kíváncsisága állítsa meg az idő kere-

két, és még sokan vegyenek példát a kihívásokban és eredményekben nagyon gazdag életpályájáról!

Debrecen, 2011. április

*Prof. Dr. Zeher Margit, az MTA doktora
orvos-szakmai igazgató
DE OEC, Belgyógyászati Intézet
III. sz. Belgyógyászati Klinika*

Új támogatott

MÉRY
PLUSZ

vércukorszintmérő
www.mery.hu



Kisebb vérminta, kisebb fájdalom, gyorsabb eredmény

- kapilláris elvű bioelektronikus mérés
- plazma kalibrált mérési eredmény
- nincs kódolás
- 0,7 µl vér térfogat
- 7 másodperc reakcióidő
- 1.1-33.3 mmol/l mérési határ
- tesztcsik kiadó funkció
- nagy méretű háttérvilágított képernyő
- 4 féle mérési mód: általános, étkezés előtt, étkezés után és kontroll
- beállítható határértékek
- 450 memóriaegység dátummal és idővel
- 7, 14, 21, 28, 60, 90 napos átlag funkció
- számítógépes adatletöltési lehetőség

A MÉRY PLUSZ vércukorszintmérő 50% TB támogatással* és közgyógyellátás terhére is rendelhető 2011. január 1-től

***Inzulinkezelésre szoruló diabetes mellitus**

MÉRY PLUSZ vércukorszintmérő	Fogyasztói ár	TB-támogatás	Térítési díj (betegár)
MÉRY tesztcsik	9990 Ft	4995 Ft	4995 Ft
	2770 Ft	2216 Ft	554 Ft

A készlet a **MÉRY PLUSZ** vércukorszintmérő készüléket, 10 db tesztcsikot, ujjszűrőt, 10 db vérvételi lándzsát, felhasználói kézikönyvet, hordtáskát és 6 év teljes körű garanciát biztosító jótállási jegyet tartalmaz.

MÉRY, pontosan méri!

Forgalmazó: Di-Care Zrt., 1119 Budapest, Petzvál József utca 44., tel.: 06-1/786-7777, e-mail: info@dicare.hu www.mery.hu

A DIABETES MELLITUS KÓRISMÉZÉSE, A CUKORBETEGEK KEZELÉSE ÉS GONDOZÁSA A FELNŐTTKORBAN. ÚJDONSÁGOK A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG MEGÚJÍTOTT MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓJÁBAN

Dr. Winkler Gábor^(1,2)

(1) Fővárosi Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Intézményei, II. Belgyógyászat-Diabetológia

(2) Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A Magyar Diabetes Társaság az idei évben megújította a felnőttkori cukorbetegség kórismézésével, kezelésével és gondozásával kapcsolatos irányelvét. Az összefoglaló a diabetes kezelésével kapcsolatos legfontosabb újdonságokat ismerteti, hangsúlyozva, hogy a terápia irányelvei a korábbiakhoz képest nem, csak hangsúlyai módosultak. A munka közreadja a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésének szakmailag megalapozott lépéseit összefoglaló algoritmust is, amely most első alkalommal jelent meg a módszertani ajánlás részeként.

Kulcsszavak: felnőttkori diabetes, módszertani útmutatás, vércukorcsökkentő kezelés

Winkler G: DIAGNOSIS, TREATMENT AND CARE OF DIABETES MELLITUS IN ADULTS. THE NEW POSITION STATEMENT OF THE HUNGARIAN DIABETES ASSOCIATION

SUMMARY: The Hungarian Diabetes Association has renewed its position statement concerning the diagnosis, treatment and care of diabetes mellitus in adults. The article overviews the most important alterations of the new protocol, pointing out, that the basic principles of the therapy remained unchanged, only some accents became modified. The professionally based algorithm of the antihyperglycemic therapy of Type 2 diabetes is also discussed, which appeared at the first time as part of the position statement.

Key word: diabetes in adulthood, position statement, antihyperglycemic therapy

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 59–64.

RÖVIDÍTÉSEK: AACE: Amerikai Klinikai Endokrinológiai Társaság (American Association of Clinical Endocrinologists); ACE: Amerikai Endokrinológiai Kollégium (American College for Endocrinology); ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); BOT: bázishatású inzulin kiegészített orális vércukorcsökkentő kezelés (basal insulin supplemented oral therapy); CGMS: folyamatos szöveti glukózmonitorozás (continuous glucose monitoring system); 1-, 2DM: 1-es, 2-es típusú diabetes mellitus; DPP-4: dipeptidilpeptidáz-4 (enzim); EASD: Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); ESH: Európai Hypertonia Társaság (European Society for Hypertension); GLP-1: glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); MDT: Magyar Diabetes Társaság

A Magyar Diabetes Társaság (MDT) felnőtt cukorbetegség kórismézésével, kezelésével és gondozásával kapcsolatos előző állásfoglalása 2009-ben jelent meg,⁹ összeállításakor érvényességét a korábbi hasonló útmutatásokkal egyezően három évre, 2011 végéig terveztük. Megjelenését követően, más szakmai állásfoglalásokkal együtt, egy ma sem ismert összetételű szakértői testület véleményezte, s döntő részben formai – szakértővel való egyeztetés elmaradása, az irodalmi hivatkozások fejezetenkén-

ti bontásban és nem összesítve történő közzététele stb.–, valamint néhány, nem alapvető jelentőségű tartalmi észrevételt tett. Ennek nyomán a szakhatóság választási lehetőséget kínált: az útmutató átdolgozásával-kiegészítésével maradhat a tervezett 3 éves időtartam, avagy az eredetileg benyújtott összeállítás érvényességi ideje 2 évre, 2010. december 31-i határidőre módosul. Az MDT vezetősége mérlegelés után, tekintetbe véve a szakterület folyamatosan bővülő elméleti ismeretanyagát és szélesedő terápiás eszköz-

parkját, az utóbbi lehetőséget választotta. 2011 elejére az előző anyaggal kapcsolatban felmerült észrevételek és tanácsok figyelembevételével elkészült az új útmutatás,⁸ amely teljes terjedelmében a Diabetologia Hungarica ez évi 1. supplementumában jelenik meg.

Az új összeállítást előzetesen megküldtük a Magyar Hypertonia Társaságnak, a Magyar Nephrológiai Társaságnak, a Magyar Szemorvos Társaságnak, a Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaságnak, valamint a Háziorvostani Szakmai Kollégiumnak. A végleges anyag javaslataik figyelembevételével készült el, s megtárgyalta és kiegészítési javaslatokkal látta el a Belgyógyászati Szakmai Kollégium is.

A módszertani útmutatás az előző összeállítások tematikáját követi, kiegészült azonban a monogénes diabetesformák jelen hazai kórismézési lehetőségeivel (és kezelési irányelveivel), a folyamatos szöveti cukorszintmérés (continuous glucose monitoring system: CGMS) anyagcserekontrollt segítő szerepének, valamint a szénhidrátanyagcsere-zavarok és a cukorbetegség korai felismerését segítő kockázatalapú szűrés elvének és módszertanának ismertetésével.

A szénhidrátanyagcsere-zavarok kórismézése, az egyes állapotokhoz rendelt vércukorhatárok nem változtak, az emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glycemia: IFG) és a csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance: IGT) közös neve azonban a korábbi köztes hyperglykaemiáról (intermediate hyperglycemia), igazodva a nemzetközi nevezéktanhoz, a diabetest megelőző kórállapotokra (categories with increased risk to diabetes) módosult.

A vércukorcsökkentő kezelés gyakorlata 1-es típusú diabetesben (1DM) érdemben nem változott a korábbihoz képest, kezelési célérték helyett azonban a diabetes mindkét fő formájában, ugyancsak a nemzetközi álláspontot követve, céltartomány került meghatározásra. A 2-es típusú cukorbetegség (2DM) glykaemiás kezelésének hangsúlyos kérdéseiként az akut metabolikus dekompenzáció terápiája, a súlyos anyagcsere-kisiklással nem járó esetek első kezelési lépésének, illetve az antidiabetikum-kombináció választásának mérlegelési szempontjai, valamint a megszokott, egymásra épülő terápiás lépéseken alapuló kezelési stratégia esetenkénti módosulása, „kétirányúvá” válása említhető. Kismértékben változott a diabetest kísérő hypertonia kezelési célértékével kapcsolatos álláspont is, a dyslipidaemiák kezelésében pedig, a sztatinkezelés elsődleges szerepét nem érintve, nagyobb hangsúlyt kapott a fibrátterápia.

A jelen munka elsősorban a kezeléssel kapcsolatos részletek kiemelését tűzte ki célul. A monogénes diabetes, a CGMS kezeléstervezésben játszott szerepének, valamint a kockázatalapú szűrés metodikájának részleteire ehelyütt nem térünk ki.

Glykaemiás célérték vs. céltartomány

Korábbi nemzetközi kezelési irányelvek glykaemiás célként 1DM-ben a $HbA_{1c} \leq 6,5-6,0$, 2DM-ben $\leq 7,0\%$ -os értéket határozták meg, míg az Amerikai Diabetes Társaság (ADA)² egységesen a $<7,0\%$ -os értéket ajánlotta. Ez utóbbi szerepelt az ADA és az Európai Diabetes Társaság (EASD) megjelenését követően sokat vitatott¹⁷ „közös” állásfoglalásában,¹⁵ s ezt emelte be legutóbbi ajánlásába az MDT is.⁹ Közben fellángoltak a viták: biztosítja-e a kevésbé szorosnak tartott glykaemiás kontroll az érszövődmények, elsősorban a macroangiopathiás károsodások megelőzését/késleltetését, nem indokolt-e mégis alacsonyabb célérték meghatározása. E kérdés megválaszolását tűzte ki célul a hosszú (>10 év) betegségtartamú 2DM-es személyek bevonásával indult ADVANCE,²⁰ ACCORD¹⁹ és VADT vizsgálat,⁷ s ennek tisztázását segítette a UKPD vizsgálat 10 éves utánkövetése is.¹⁰ E tanulmányok együttes elemzésével megállapítható volt, hogy csak a korán, ideális esetben a diabetes felismerésétől kezdve alkalmazott normoglykaemiára törfő kezelés lehet eredményes a nagyér-szövődmények és a keringési eredetű halálozás csökkentésében, a késői, bármily „szoros” glykaemiás kontroll nem előzi meg a károsodást, sőt fokozhatja is a kardiovaszkuláris mortalitást.^{6,16,18}

Angol háziorvosi praxisok 1986–2008 között kezelt, 50 év feletti 2DM-es betegek adataiból készített retrospektív elemzés során azt találták, hogy mind a metformin-szulfanilurea kezelésben részesülő, mind az inzulinnal kezelt személyek keringési kockázata 7,5%-os HbA_{1c} -érték mellett volt a legkedvezőbb, e fölött és alatt egyaránt J görbeszerűen emelkedett.⁵ Bár az elemzéssel kapcsolatban később számos észrevétel merült fel – az adatbázisban szereplők magasabb átlagéletkora, a kezelési váltások késése, az inzulin késői bevezetése –, az adat elgondolkodtató, és felhívja a figyelmet a hypo- és hyperglykaemia keringési kockázatot egyaránt fokozó hatására. Ezen adatok vezettek azon álláspont kikristályosodásához, miszerint a hosszú távú glykaemiás kontroll tekintetében is a kockázat-haszon elemzését és a biztonságosságot kell szem előtt tartani. Fiatalabb, rövidebb ismert betegségtartammal rendelkező, ischaemiás szívbetegségtől mentes személyeken lehet indokolt a szorosabb anyagcserekontroll (HbA_{1c} 6–6,5%), ha az jelentős hypoglykaemia-kockázat nélkül elérhető és fenntartható, magasabb korú, hosszabb ideje ismert cukorbetegségben szenvedő betegeken, vagy szívbetegség társulása esetén azonban óvatosabb kezelésvezetés ($HbA_{1c} <7-8\%$) tanácsolható. Ezt az álláspontot tükrözi az MDT új útmutatása is, hozzáteve, hogy a céltartomány szakmai elvként történő megfogalmazása és az egészségbiztosító által, magasabb támogatással rendelhető gyógyszerek felírási feltételeként meghatározott célérték ($HbA_{1c} >7,0\%$) más-más megközelítést tükröz, és nem szükségszerűen esik egybe.

A 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésének hangsúlyos részletei

Az akut metabolikus dekompenzáció fogalma és kezelési vonatkozásai

Nem kétséges, hogy diabeteses ketoacidosisban és hyperglykaemiás hyperosmolaris állapotban a vércukorszint csökkentésére csak inzulin alkalmazható. Régóta ismert az is, hogy jelentősen emelkedett vércukorszinttel járó, de ketosissal nem kísért állapotokban a gluko- és lipotoxicitás gátolja az inzulinválasztást, aminek eredményeként az orális vércukorcsökkentők hatása nem vagy csak kevésbé érvényesül, noha reziduális inzulintermelés fennállása kimutatható. Először az ADA-EASD már említett állásfoglalása terjesztette ki az akut metabolikus dekompenzáció fogalmát a jelentős anyagcsere-eltérésekkel és kifejezett katabolikus tünetekkel járó állapotokra,¹⁵ amikor a diabetes ismert tartamától és az addigi vércukorcsökkentő kezelés formájától függetlenül inzulin adagolására kell áttérni (1. táblázat). Az állapot rendeződése után lehet mérlegelni a további kezelés módját, az orális kezelés vagy az inzulinadás folytatását.

Az anyagcsere-állapothoz igazodó intenzitású vércukorcsökkentő kezelés gondolatát először a Kanadai Diabetes Társaság kezelési útmutatása fogalmazta meg.⁴ Javaslatá szerint kisebb mértékű anyagcserezavar ($HbA_{1c} < 9,0\%$) esetén nem kifogásolható az intenzív életmódkezelés és orális monoterápia alkalmazása, jelentősebb károsodás esetén ($HbA_{1c} > 9,0\%$) kombinált orális kezelés vagy inzulin adása indítandó, míg ha a kifejezett anyagcserezavart ($HbA_{1c} > 9,0\%$) a hyperglykaemia tünetei is kísérik, napszakos inzulinadás önálló vagy metforminnal kiegészített alkalmazása a helyes választás. Némileg más HbA_{1c} -értékhatárokkal, de egyező szemléletű kezelési ajánlást fogalmazott meg az Amerikai Klinikai Endokrinológiai Társaság (American Association of Clinical Endocrinologists: AACE) és az Amerikai Endokrinológiai Kollégium (American College for Endocrinology: ACE) közös ajánlása is.¹

Az anyagcsere-károsodás mértékéhez igazodó intenzitású vércukorcsökkentő kezelés – elsősorban az érvényben lévő finanszírozási szabályokra való tekintettel – csak lehetőségként került be az útmutatásba. Kiemelt hangsúlyt kapott azonban a kezelésváltások szoros követése, az ellenőrzések szükségletehez igazodó sűrítése, s a terápia módosítása, ha a várt anyagcserejavulás elmarad.

A vércukorcsökkentő kezelés első lépése akut anyagcsere-kisiklással nem járó esetekben

Az első kezelés megválasztásánál két kérdéskör elemzése szükséges: az intenzív életmódkezelés önmagában való alkalmazása, vagy valamely antidiabetikummal együtt történő bevezetése a helyesebb-e, illetve

hogy minden esetben metformin (ellenjavallat vagy intolerancia esetén szulfanilurea-típusú szer) legyen-e az elsőként alkalmazandó orális vércukorcsökkentő.

Kétségtelen, hogy az intenzív életmódkezelés (szénhidrát- és energiatartalmában egyaránt kvantált, napi öt alkalomra elosztott étrend és életmódba épített, naponta legalább 30 percnyi fizikai aktivitás) edukációs előnye felbecsülhetetlen: az érintett személy megfigyelheti, hogy a fizikai tevékenység, a fogyás, a szokásosan végzett napi teendők hogyan befolyásolják vércukorértékeit. Anyagcsere-javító hatékonysága ugyanakkor elmaradhat attól, mintha az életmódkezeléssel együtt vércukorcsökkentő gyógyszer alkalmazására is sor kerül. E kettősség feloldására az a leginkább helyes állásfoglalás, miszerint megengedhető kizárólag intenzív életmódkezelés első lépésként történő bevezetése, ha az anyagcsere károsodása nem nagy mértékű ($HbA_{1c} < 8,5\%$), a kezelendő személy fiatalabb életkorú, s a diabetest jelentős társbetegség vagy szövődmények nem súlyosbítják. Minden más esetben életmódkezelés és antidiabetikum egyidejű bevezetése tanácsolható.

Jóllehet az ajánlások túlnyomó többségében metformin az elsőként választandó szer,^{1,4,8,15} törzskönyvi előírás alapján elvben – hazai gyakorlatunkban emelt támogatással nem finanszírozottan – sitagliptin, pioglitazon, akarbóz is adható lenne. (Adható inzulin is első vércukorcsökkentőként, erre azonban csak kivételes esetekben kerül sor.) Metformin választását előnyös hatásspektruma – azon belül is kiemelt hangsúllyal atherogenesis mérséklő, valamint kedvező kardiovaszkuláris hatásai –, az előírások betartása mellett biztonságos alkalmazhatósága, nem utolsósorban alacsony ára támogatja. Az utóbbi időben kedvezőnek bizonyult egyes rosszindulatú daganatok előfordulásának csökkentése tekintetében is.^{3,11,21} A mai álláspont szerint metformin adása a 2DM bármely szakaszában, a vércukorcsökkentő kezelés bármely formájában folytatandó, ha alkalmazásának ellenjavallata, vagy intolerancia nem áll fenn.

Az antidiabetikum-kombináció választási szempontjai

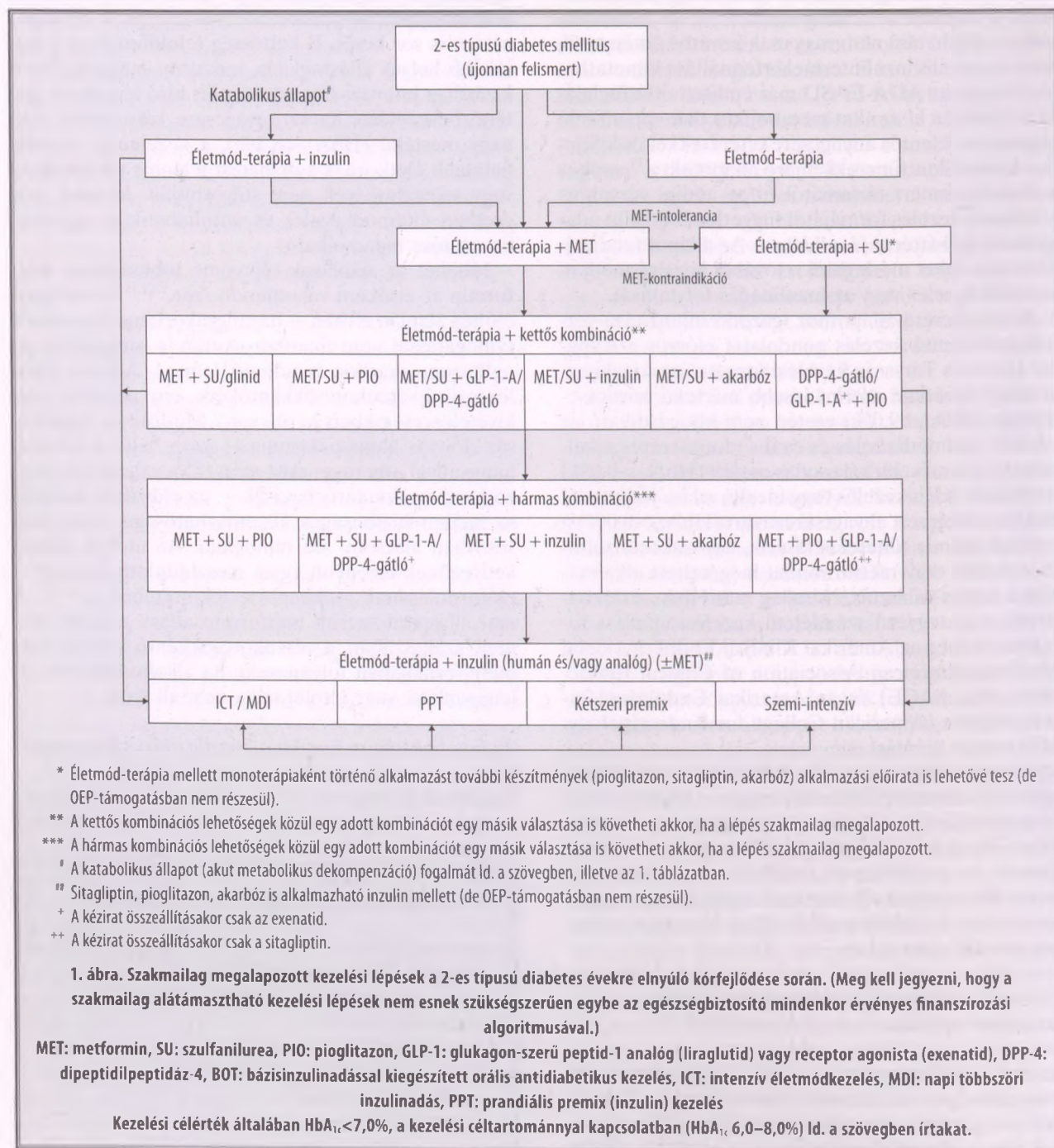
Korábban az egyes vércukorcsökkentők monoterápiás glykaemiás hatékonysága, valamint éhomi és/vagy

1. táblázat. Az akut metabolikus dekompenzáció formái

- Diabeteses ketoacidosis
- Hyperosmolaris-hyperglykaemiás állapot
- Jelentős anyagcsere-eltérésekkel és katabolikus, diabetes típusos tüneteivel kísért állapotok, ha
 - az éhomi vércukor $> 13,9$ mmol/l és/vagy
 - a posztprandiális vércukor $> 16,7$ mmol/l és/vagy
 - a $HbA_{1c} > 10\%$ és/vagy
 - ketonuria áll fenn

posztprandiális vércukorszintet csökkentő természete volt a választás mérlegelésében szerepet játszó meghatározó tényező. Mostanra a hosszú távú anyagcsere-javító tulajdonságára, a kezelés biztonságosságára, a béta-sejt-kímélő hatásra (az apoptózis gátlása, a neogenesis serkentése), az atherogenesis mérséklésére terelődött a hangsúly.^{3,14} Fontos további szempont a máj- és veseműködés gyógyszerválasztást, illetve dózist befolyásoló hatása. E mérlegelési tényezők figyelembevételével az új (inkretin hatásmechanizmusú vércukorcsökkentők: inkretinmimetikumok [li-

raglutid: humán GLP-1-analóg, exenatid: GLP-1-receptoragonista], dipeptidilpeptidáz [DPP]-4-gátlók) és hagyományos antidiabetikumoknak egyaránt helye van a vércukorcsökkentő kezelésben, a kombináció felépítését minden esetben egyénre szabottan kell meghatározni. Ennek megkönnyítésére az új ajánlás, most első ízben algoritmusábrát is tartalmaz (1. ábra), nem elsősorban azért, hogy az egyes kezelési lépéseket meghatározza, hanem hogy a választási lehetőségek felkínálásával megkönnyítse. Az inkretinmimetikumok forgalomba kerülése egyben új fogalom,



a parenterálisan adagolandó (nem inzulintermésze-tű) antidiabetikumok megszületését is eredményezte.

Ha életmódkezelés és két, helyes javallattal alkalmazott antidiabetikum hatékony dóziszú kombinációja a kívánt anyagcserekontrollt nem biztosítja, harmadik antidiabetikum választása helyett inkább inzulin bevezetése javasolt. Az esetek többségében az orális kezelés kiegészítésére bázis hatású inzulin készítmény adagolására – bázisinzulinnal kiegészített orális kezelés (BOT) – kerül sor, nem kifogásolható azonban metformin mellett prandiális (gyors hatású) inzulin bevezetése sem, ha annak indokoltsága vércukorértékekkel alátámasztható. Bár a korai inzulinadás elve mit sem veszített jelentőségéből, egyéni mérlegelés alapján megengedhető hármas antidiabetikum-kombináció alkalmazása is: minden olyan szer adható együtt, amelynek kombinációját a hatálys törzskönyvi előírás megengedi.

A 2DM-ben szenvedők vércukorcsökkentésében hagyományosan egymásra épülő kezelési lépéseket alkalmazunk. Fontos annak hangsúlyozása, hogy a kezelés fordított lépései is lehetnek indokoltak: jelentős súlycsökkenés, a fizikai aktivitás fokozódása eredményezheti napszakos inzulinadásról a BOT kezelésre, orális antidiabetikum-kombinációról a monoterápiára történő visszalépést is.

Kezelési célérték (cél tartomány) a diabetest kísérő hypertóniában

Korábbi állásfoglalásokban – beleértve a IV. Kardi-ovaszkuláris Terápiás Konszenzuskonferencia útmutatását¹² is – a <130/80 Hgmm szerepelt a hypertonia kezelési célértékeként diabetesben, nephropathia diabetica (fehérjeürítés >1 g/nap) esetén azonban szorosabb kezelési cél (<125/75 Hgmm) látszott indokoltnak.⁹ Az Európai Hypertonia Társaság (ESH) 2009-ben megújított irányelve leszögezi, hogy bár érdemesnek látszik cukorbetegségben jelentkező hypertonia esetén a 130/80 Hgmm-es határ alá csökkenteni a vérnyomást, ennek keringési kimenetelre gyakorolt kedvező hatását ez ideig nem lehetett megfelelő evidenciával alátámasztani (mivel az ezt célzó klinikai tanulmányokban nem sikerült a kezelési célértéket elérni, illetve fenntartani).¹³ A jelenleg ismert adatok alapján ezért diabetesben a 130–139/80–85 Hgmm-es cél tartomány elérése a kívánatos, lehetőség szerint az alsó érték fenntartását célul kitűzve.

A vérnyomáscsökkentő kezelésben továbbra is a renin-angiotenzin rendszerre ható készítményeké a vezető szerep. A több támadáspontú, kombinált kezelés alkalmazása kívánatos, amelyben kiemelt hangsúlyt kap a kardiovaszkuláris eseményeket csökkentő, a veseműködés szempontjából előnyös, valamint a szimpatikus idegrendszeri aktivitást mérséklő készítménycsoportok alkalmazása.

Vérzsír-csökkentő kezelés

Az antilipidaemiás kezelés célértékei nem módosultak az előzőekhez képest, s nem változott az sem, hogy a kezelésben az életmódterápia (orvosi táplálkozási terápia + fizikai aktivitás) mellett a sztatinoké a meghatározó szerep. Az elsődleges kezelési cél az LDL-koleszterin-tartalom csökkentése. Ha helyes étrend mellett alkalmazott sztatin-monoterápiával sem érhető el a <2,5 mmol/l kezelési cél, legalább a kiindulási érték 50%-os mérséklésére kell törekedni. Ennek elősegítésére sztatin+ezetimib kombináció alkalmazható. Ezetimib lehet a választás akkor is, ha sztatinkezelés indokolt lenne, de mellékhatások miatt nem adható.

A korábbihoz képest nagyobb hangsúlyt kapott a fibrátok alkalmazása. Ha a triglicerid tartalom >4,0 mmol/l, sztatin+fibrát kombináció alkalmazása javasolt. Izomszövődények (myositis, rhabdomyolysis) fokozott kockázatára való tekintettel ilyen esetekben szorosabb ellenőrzés indokolt, s fibrátkészítményként az e tekintetben kedvezőbb fenofibrát hatóanyag-tartalmú szer alkalmazandó. Ha a trigliceridszint >4,0 mmol/l és az LDL-koleszterin célértéken van, lehet fibrát típusú szer az elsőként választott vérzsír-csökkentő.

Az MDT felnőttkori cukorbetegség felismerésével, kezelésével és gondozásával kapcsolatos új irányelve – az előzőekkel összhangban – azzal a céllal íródott, hogy a legszükségesebb elméleti ismeretek összefoglalása mellett a diabetesellátás napi gyakorlatát segítse. A társszakmai társaságokkal történt előzetes egyeztetés alapján remélhető, hogy hosszabb távon betöltheti feladatát és kellő útmutatást nyújt a klinikusok számára.

Irodalom

1. **ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force:** Road maps to achieve glycemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; **13**: 261-269.
2. **American Diabetes Association:** Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; **32**(Suppl. 1): S13-S61.
3. **Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN** (eds): Metformin – the gold standard. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2007.
4. **Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee (2008):** Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; **32**(Suppl 1): S1-S201.
5. **Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD:** Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; **375**: 481-489.
6. **Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V:** Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1389-1394.

7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson G, Huang GD for the VADT investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**: 129-139.
8. Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. *A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve*, 2011. (szerkesztette: Jermendy Gy). *Diabetologia Hungarica* 2011; **19**(Suppl. 1.): 1-72.
9. Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. *A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve*, 2008. (szerkesztette: Jermendy Gy). *Diabetol Hung* 2009; **17**(Suppl. 1): 5-48.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1577-1589.
11. Jermendy Gy: Új klinikai adatok a cukorbetegség metforminterápiájával kapcsolatban. *Orv Hetil* 2010; **151**: 2025-2030.
12. Jermendy Gy, Winkler G: A IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzuskonferencia – Budapest, 2009. november 6. *Diabetol Hung* 2010; **18**: 51-54.
13. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A: European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; **27**: 2121-2158.
14. Marchetti P, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, D'Aleo V, Occhipinti M, Boggi U, Marselli L, Masini M: Goals of treatment for type 2 diabetes. B-cell preservation for glycemic control. *Diabetes Care* 2009; **32**(Suppl. 2): S178-S183.
15. Nathan BM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008; **31**: 1-11. és *Diabetologia* 2009; **52**: 17-30. (párhuzamos közlés)
16. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Netherrcott S, Erqou S, Sattar N: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; **373**: 1765-1772.
17. Scherthner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, Hanefeld M, Lehmann R, Malecki MT, Nesto R, Pirags V, Scheen A, Seufert J, Sjöholm A, Tsatsoulis A, DeFronzo R: Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010; **53**: 1258-1269.
18. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; **32**: 187-192.
19. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive blood glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-2549.
20. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560-2572.
21. Winkler G: Metformin – új klinikai adatok tükrében. A készítmény előnyeit alátámasztó újabb megfigyelések. *Praxis* in press.

Levelezési cím: Dr. Winkler Gábor
 Fővárosi Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, II. Belgyógyászat-Diabetológia
 1125 Budapest, Diós árok 1–3.
 E-mail: gabor.winkler@mail.janoskorhaz.hu



XVII. Dunántúli Diabetes Hétvége

Tihany, 2011. április 14-16.

[www.diabet.hu/ddh2011]

Meghívó

Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt. Belgyógyászati, Diabetes és Nyagcsere Centrum és a Magyar Diabetes Társaság tisztelettel meghívja Önt és munkatárát a XVII. Dunántúli Diabetes Hétvégére (DDH), melyet a Club Tihanyban rendez az AAC kongresszusi Iroda szervezésében.

A rendezvényt párhuzamosan, 2011. április 16-án TERÁPIÁS MŰHELY (TM) címmel háziorvosoknak, ill. munkatársaiknak HÁZIORVOSI NŐVÉR AKADÉMIA (HNA) pontszerző továbbképzést szervezünk.

A továbbképzésekre a DDH-től függetlenül is lehet jelentkezni!

További részletek, bővebb információ és online jelentkezés a Magyar Diabetes Társaság honlapján.

[www.diabet.hu/ddh2011]

[www.diabet.hu/tm2011]

[www.diabet.hu/hna2011]



XVII. Dunántúli Diabetes Hétvége

2011. április 14-16., Tihany, Club Tihany
[www.diabet.hu/ddh2011]



Alapítvány a Cukorbetegékekért
Veszprém

BIZTONSÁGRA
TERVEZVE^{8,9}

NovoPen® 4
EGYSZERŰ, PONTOS,
BIZTONSÁGOS⁷

ALACSONY
HIPOGLIKÉMIA
KOCKÁZAT^{3,4}

OPTIMÁLIS
HbA_{1c}
KONTROLL^{1,2}

NAPI
EGYSZERI
ADAGOLÁS^{1,6}

KISEBB
TESTSÚLY-
GYARAPODÁS^{4,5}

Levemir®. Többet remélj & Többet elér

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE: Levemir® 100 E/ml oldatos injekció patronban **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉL:** 1 ml oldat 100 egység detemir inzulint* tartalmaz (14,2 mg·al egyenértékű). 1 patron 3 ml-t tartalmaz, ami 300 E-nek felel meg. *A detemir inzulint rekombináns DNS technológiával, *Saccharomyces cerevisiae*-ben állítják elő. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban **3. GYÓGYSZERFORMA:** Oldatos injekció patronban, Penfill®. Tiszta, színtelen, semleges oldat **4. KLINIKAI JELLEMZŐK:** **4.1 Terápiás javallatok:** A diabetes mellitus kezelése felnőtteknél, serdülőknél és 6-17 éves korú gyermekeknél **4.2 Adagolás és alkalmazás:** Adagolás: Az inzulin analógok, köztük a detemir inzulint hatásosságát egységben (E), míg a humán inzulintok hatásosságát nemzetközi egységekben (NE) fejezik ki. 1 egység (E) detemir inzulinnal 1 nemzetközi egység (NE) humán inzulinnal felel meg. Orális antidiabetikum kombinálva a Levemir® napi egyszeri adása javasolt, kezdetben 10 E vagy 0,1-0,2 E/ttkg adagjal. A Levemir® adagját a beteg egyéni igényének megfelelően kell beállítani. A vizsgálatok eredményei alapján az alábbi utasításokat ajánljuk:

Reggeli előtti átlagos SMPG*	A Levemir® adag módosítása
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 E
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 E
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 E
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 E
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 E
Amennyiben az egyik SMPG	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 E
< 3,1 mmol/l (56 mg/dl)	- 4 E

* SMPG: *Self Monitoring Plasma Glucose* – beteg által mért plazma glükóz.

Ha a Levemir® injekciót bázis-bólus inzulins adagolás rendszer részeként adják, akkor a Levemir® injekciót a beteg szükségletének megfelelően napi egy vagy két alkalommal kell beadni. A Levemir® adagját személyre szabottnak kell beállítani. Az adag módosítására lehet szükség a beteg fizikai aktivitásának fokozásakor, szokásos étrendjének megváltozásakor vagy egyidejű egyéb betegség esetén. **Különleges betegcsoportok: Idősek (≥ 65 év).** A Levemir® alkalmazható idős betegeknél. Mint minden inzulins gyógyszer esetében, idős betegeknél a vércukor fokozott ellenőrzésére és a detemir inzulins adag egyéni beállítására van szükség.

1. Brandt L et al. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 623-631. 2. Hermansen K et al. Observational, open-label study of type 1 and type 2 obese patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PRICED-TIVE study. *Current Medical Research & Opinion* 2009; 25 (11): 2601-2608. 3. Levemir® Alkalmazási útmutató. 4. O'Connell M et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin administered with mealtime prandial insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (10): 1801-1807. 5. Rosenstock J et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to gluccoselowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (10): 2090-909. 6. Klein O et al. Albuminbound basal insulin analogues (insulin detemir and NPH344) comparable time action profile but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 2007; 9(3): 290-9. 7. NovoPen® 4 Használati útmutató. 8. Kurzhals P et al. Correlations of Insulin Binding and Metabolic and Mitogenic Potencies of Insulin Analogs Designed for Clinical Use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005. 9. Deggaard A et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52: 2507-2512.



Novo Nordisk Hungária Kft.
1025 Budapest, Felsőzöldmáli út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169
Ingenyenes hívható zöldszám, munkanapokon: 9-12-ig 06-80-200-970
www.novonordisk.hu

Levemir®
(detemir inzulins)

KORSZERŰ INZULINKEZELÉS DETEMIR BÁZISANALÓGGAL

Dr. Kempler Péter

Semmelweis Egyetem AOK, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A bázis analóg inzulinok sorába tartozó detemirt kis felszívódási variabilitás jellemzi. A bázis-bolus kezelési rendszer keretében adott detemir mellett az NPH-inzulinkezelésben részesülő betegekhez viszonyítva kisebb a hypoglykaemia kockázata. Glargin és detemir összehasonlítása során mind BOT (bázisinzulin + orális antidiabetikum), mind pedig bázis-bolus kezelési rendszer részeként történő alkalmazás során azonos glykaemiás hatékonyság és hypoglykaemia-kockázat mellett a detemir-kezelésben részesülő betegekben kevésbé számottevő a testsúly növekedése. A szerző összefoglalja a detemir testsúlynövekedést gátló hatásának lehetséges magyarázatait. Inzulinkezelésben korábban nem részesülő betegekben a BOT terápia részeként, az ún. 303 algoritmusnak megfelelően alkalmazott detemir egyszerű, betegbarát módszernek bizonyult, és lehetőséget biztosított a betegek kezelés irányításába történő aktívabb bevonására. E kezelési rendszer során a detemir adagját annak alapján növelték, csökkentették, ill. hagyták változatlanul, hogy az éhomi vércukorszint a céltartomány felett, alatt, vagy éppen azon belüli volt. Korábban metformin- és szulfanilurea-kezelésben részesülő betegekben három csoport (kétfázisú [30/70] aszpart-inzulin napi kétszer, prandiális aszpart napi háromszor, valamint detemir bázisinzulin) összehasonlítása során a 4T vizsgálat keretében a hypoglykaemia gyakorisága, ill. a testsúly növekedése egyaránt a detemirrel kezeltékben volt a legkisebb. A detemir az IGF-1-receptort csak minimális mértékben aktiválja, így adása onkológiai szempontból biztonságosnak tekinthető.

Kulcsszavak: detemir-inzulin, hypoglykaemia, felszívódási variabilitás, BOT terápia, bázis-bolus terápia

Kempler P: MODERN INSULIN THERAPY WITH THE LONG-ACTING BASAL ANALOGUE DETEMIR

SUMMARY: The long-acting insulin analogue detemir is characterized by low absorption variability. The risk of hypoglycaemia is lower among patients treated with detemir, compared to those treated with NPH-insulin therapy, administered as part of basal-bolus regime. Administration of glargin and detemir as part of BOT (basal-oral treatment) as well as of basal-bolus treatment is associated with similar glucose lowering efficacy and risk of hypoglycaemia, while the weight gain is lower among patients receiving detemir. The authors summarize the potential explanations of lower weight gain observed in detemir treated patients. The use of the „303-algorithm” among insulin-naive patients treated with detemir as part of BOT-therapy is considered as a patient friendly method providing a possibility for more active involvement of patients into the management of their diabetes. According to this treatment algorithm, dosage of detemir were increased, decreased or unchanged according that fasting blood glucose values were higher or lower than target values, or just met them. In the 4T trial, patients earlier treated with metformin and sulfanilurea recieved either biphasic (30/70) insulin aspart twice daily, prandial aspart three times daily, or the long-acting analogue detemir. The frequency of hypoglycaemia, just as weight gain were the lower among patients treated with detemir. Detemir activates the IGF-1 receptor minimally only, this way, it should be considered as a safe therapy from oncological aspect as well.

Key words: detemir insulin, hypoglycaemia, absorption variability, BOT therapy, basal-bolus therapy

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 67–74.

RÖVIDÍTÉSEK: CGMS: Glukózártékét folyamatosan ellenőrző rendszer (Continuous Glucose Monitoring System)

A cukorbetegség száma világszerte emelkedik, a becslések szerint számuk 2030-ban eléri a 438 milliót.²⁷ Ezzel párhuzamosan a betegek meghatározó többségét kitevő 2-es típusú cukorbetegség körében is egyre inkább emelkedik az inzulinkezelésben részesülő betegek szá-

ma. A közelmúltban napvilágot látott hazai adatok szerint a 2-es típusú cukorbetegség 22,1%-a részesült inzulinkezelésben.²⁸ A humán inzulinok alkalmazását követően az inzulinkezelés terén újabb érdemi előrelépést az inzulinanalógok kifejlesztése jelentett.

Hogyan reprodukálható leginkább a fiziológiás inzulinválasz?

Az analóg inzulinok kifejlesztése lehetővé tette a humán inzulinterápia korlátainak részbeni áttörését. Előszörként a gyors hatású prandiális (vagy bolus) analógok (aszpart, lispro, glulisin) kerültek forgalomba. Már a 90-es évek végén kiderült, hogy a gyors hatású analógok a humán NPH-inzulinnal bázis-bolus kombinációban előnyösebben befolyásolják a posztprandiális vércukorszintet, mint a hagyományos reguláris inzulin. Ez a megfigyelés azért is jelentős volt, mert a posztprandiális hypoglykaemiát a kardiovaszkuláris morbiditás független kockázati tényezőjének tekintik.^{5,7}

Gerő 2010-ben az aszpart-inzulinnal szerzett 10 éves hazai tapasztalatokat foglalta össze.¹⁵ Az aszpart-inzulin 2 éves kortól kezdődően minden életkorban hatékonyan és biztonságosan alkalmazható, mind intenzív-konzervatív inzulinkezelés részeként, bázis-bolus kezelési rendszerben, mind pedig inzulinpumpában történő alkalmazás során.¹⁵

Az ultragyors analógok a reguláris inzulinhoz képest rövidebb hatástartammal rendelkeznek, így bázis-bolus kezelési rendszerben NPH-inzulinnal kombinálva nem képesek az étkezések közötti megfelelő inzulinszint fenntartására. Így a bázisinzulin adagjának kompenzatorikus emelése vált szükségessé; ennek következtében viszont inkább előtérbe került a hagyományos humán bázisinzulinok előnytelen farmakokinetikája: az injekcióról injekcióra változó felszívódás és a beadás után kb. hat órával jelentkező hatásmaximum. A kiszámíthatatlan abszorpciós csúcs növeli a hypoglykaemia kockázatát, ennek jelentősége kiemelkedő az esti bázisinjekciót követően. E körülmények számottevően korlátozták a gyors analóg inzulinok nyújtotta terápiás előnyöket. A betegek gyakran kényszerültek a lefekvést megelőzően egy további étkezés beiktatására az éjszakai hypoglykaemia elkerülése céljából. A valódi megoldást olyan bázisinzulin-analóg kifejlesztése jelentette, amely 24 órán át egyenletes vércukorszintet biztosít.

A detemir hatástartama és egyéb klinikai jellemzői

A detemir a humán inzulin vízoldékony származéka,^{1,36} a másodikként piacra került bázisinzulin-analóg. A *Saccharomyces cerevisiae* élesztőgombában géntechnikai úton hozták létre, az inzulin B-láncának 30-as aminosavát (treonin) levágták, és a lizint egy 14 szénatomos zsírsavval észtereszítették. E 14 szénatomos zsírsav teszi lehetővé, hogy a szubkután térbe való bejuttatás után az inzulin hexamert-dihexamert képezzen, és albuminhoz kötődjön. A hexamerizáció a felszívódás fő lassítója. A hexamerizáció, illetve az albumin által létrehozott szállító- és pufferrendszer teszi lehetővé, hogy a detemir felszívódása egyedülállóan egyenletes legyen, és minimálisra csökkenjen az inzulinhatás ingadozása (variabilitása), amit az NPH-inzu-

linok vagy a glargin esetében kifejezettebb mértékben tapasztalhatunk. A fentiek következtében az ún. felszívódási variabilitás (tehát a vércukorértékek ingadozása változatlan szénhidrátbevitel és inzulinmennyiség mellett) detemir mellett nagyságrenddel kisebb, mint NPH- vagy glargin-inzulin esetében.²⁰ A hypalbuminemia a detemir farmakinetikáját nem befolyásolja és érdemi gyógyszer-interakció sem ismeretes.²⁶

Kettős vak, véletlen besorolásos, keresztzett vizsgálatban a bázisinzulinként adott glargin és detemir hatását hasonlították össze 2-es típusú, korábban más módon kezelt betegek esetében. A vizsgálat során CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) segítségével mérték a glukózértékeket. A detemirrel és a glarginnal kezelt betegek között nem volt érdemi eltérés az inzulinok végső dózisában, a titrálás idejében és a glykaemiás hatékonyságban. Mindkét inzulin 24 órás időtartamban biztosította a megfelelő vércukorértékeket. E tanulmányban valós, nem kórházi körülmények között és keresztzett módszerrel vizsgálták a betegek glykaemiás állapotát.³² A rendelkezésre álló adatok szerint a napi egyszer alkalmazott detemir és glargin vércukorcsökkenő hatása ekvivalens.^{21,38,40}

A klinikus az inzulinterápia megválasztása során egyrészt a bőség zavarával küzd, másrészt mégis dilemma előtt áll, amikor evidenciák alapján próbálja elkezdni az inzulinkezelést. A randomizált klinikai vizsgálatok mellett az obszervációs vizsgálatok, illetve a klinikai tapasztalatok segíthetnek a döntés meghozásában. Ugyanakkor arra vonatkozóan, hogy milyen típusú kezelési rendszert válasszunk az inzulinkezelés megkezdésekor, napjainkig nem állt rendelkezésünkre evidencián alapuló iránymutatás.

A 2-es típusú cukorbetegség inzulinkezelése során figyelembe kell venni az életkort, a várható életkilátásokat, a diabetes időtartamát, a hypoglykaemia-körtörténetet és -rizikót, a mikro- és makrovaszkuláris diabeteses szövődmények, valamint társbetegségek fennállását, a várható testsúlygyarapodást, továbbá a beteg életvitelét, és az utóbbival összefüggésben a glykaemiás kontroll megvalósíthatóságát.¹⁶ A szóba jövő kezelési rendszerek közül a továbbiakban a bázisanalóg detemirre vonatkozó adatokat tekintjük át.

BOT terápia – orális antidiabetikus kezelés + detemir-inzulin kombinációja

Hermansen és mtsai az orális antidiabetikus terápiához adott detemir-, ill. NPH-inzulin hatékonyságát és tolerálhatóságát hasonlították össze.²³ A 476 beteg napi kétszer detemir-, illetve NPH-inzulin-terápiában részesült, a kezelést a kitűzött célértékeknek (reggeli és vacsora előtti 6 mmol/l-t meg nem haladó vércukorszint) megfelelően folytatták 24 héten keresztül. A terápia a detemir- és az NPH-inzulin esetében egyaránt a HbA_{1c} hasonló mértékű csökkenését eredményezte (az előbbi sorrendben: 8,6%-ról 6,8%-ra,

ill. 8,5%-ról 6,6%-ra). A hypoglykaemiák előfordulása detemir használata mellett csökkent, ennek mértéke az összes hypoglykaemia esetében 47%, az éjszakai hypoglykaemiák esetében 55%-volt ($p < 0,001$). A tanulmány tehát a két inzulin azonos hatékonysága mellett a detemir lényegesen biztonságosabb alkalmazhatóságát igazolta. Az inzulinkezelést elkerülhetetlen módon kísérő súlygyarapodás mértéke is kisebb volt detemir mellett.²³

Egy három vizsgálati ágat felölelő tanulmány keretében napi egyszeri esti, illetve reggeli detemir, valamint az esti NPH-inzulin adásának összehasonlítására került sor 10 E kezdő dózisok mellett 498 betegben, akik egyéb kezelésként legalább egy orális antidiabetikumot kaptak.³⁹ Mindhárom terápiás rendszer hasonló HbA_{1c}-csökkenést eredményezett. Az NPH-kezelés adataival összevetve a detemir reggeli, ill. esti adása esetén mind az összes, mind pedig az éjszakai hypoglykaemia kockázata csökkent. A legnagyobb mértékű csökkenést (87%) az éjszakai hypoglykaemiák előfordulása esetében a reggeli detemir-, ill. az esti NPH-kezelésben részesülő csoportok között találták.³⁹

Rosenstock és mtsai nyílt, randomizált vizsgálat keretében 582, korábban inzulinnal nem kezelt betegben értékelték az orális antidiabetikum kezelés bázisanalógokkal (glargin, illetve detemir) történt kiegészítését követően a glykaemiás kontroll paramétereit.⁴⁵ Az esti inzulinadagokat úgy titrálták fel, hogy a reggeli éhomi vércukor 6 mmol/l alatt legyen. A kezelés második, reggeli detemiradaggal történő kiegészítésére akkor került sor, ha a reggeli glukózszint ≤ 7 mmol/l, ugyanakkor a vacsora előtti > 7 mmol/l volt. A HbA_{1c} és az éhomi vércukorértékek mind glargin, mind pedig detemir analóg adása mellett hasonló mértékben csökkentek, és a hypoglykaemia előfordulását tekintve sem adódott különbség a két inzulin között. A betegek 55%-a tért át napi kétszeri detemirre, legtöbbször az első 12 hét során. A glykaemiás hatékonyság esetében a napi egyszeri, ill. napi kétszeri detemirkezelésben részesülő betegek között nem figyeltek meg különbséget. A testsúly növekedése glargin adása mellett volt jelentősebb mértékű (3,9 kg vs. 3,0 kg, $p < 0,01$), különösen akkor, ha a napi egyszeri adott detemirt és glargin-t hasonlították össze (1,8 vs. 3,9 kg).⁴⁵

*Swinen és mtsa*⁴⁸ 973 inzulinnaiv betegben az orális antidiabetikus terápia változatlan folytatása mellett a kezelést detemir, ill. glargin adásával egészítették ki. A cél a 7% alatti HbA_{1c}-érték tünetekkel járó hypoglykaemia ($< 3,1$ mmol/l) nélküli elérése volt. A HbA_{1c} csökkenése, ill. a hypoglykaemia gyakorisága a két kezelési csoport között nem különbözött, jóllehet 6,5% alatti HbA_{1c}-értéket többen értek el detemirkezelésben részesülők körében ($p < 0,017$). A testsúly növekedésének mértéke e tanulmányban is mérsékeltebb volt a detemir adása mellett. Detemirből nagyobb dózis alkalmazása volt szükséges, mint glarginból – ennek valószínű magyarázata, hogy e vizsgálatban a detemirt napi kétszer adták.⁴⁸

Klinikai tanulmányok bázis-bolus kezelési rendszerben adott detemir bázisanalóg inzulinnal

A 2-es típusú cukorbetegség körében két hasonló elrendezésű nemzetközi, nyílt, randomizált, párhuzamos csoportú tanulmányt^{18,42} végeztek a detemirt, illetve NPH-inzulint tartalmazó bázis-bolus terápia hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére.

Az egyik tanulmányban⁴² a detemirt bázisinzulinként, az aszpartot prandiális inzulinként alkalmazó kombinációt NPH + reguláris humán inzulin kombinációjával vetették össze. A 22 hetes, 395 beteg körében végzett tanulmány során a HbA_{1c}-érték csökkenése a két csoportban hasonló volt: 0,65%, ill. 0,68% a detemirrel, ill. a NPH-inzulinnal kezelt csoportban. A detemir + aszpart kombinációhoz az éhomi vércukorértékek szignifikánsan kisebb változékonysága társult, és e betegekben kisebb volt a testsúlygyarapodás is. A detemir-csoportban jelentősen kisebb volt az éjjeli hypoglykaemia relatív kockázata is (RR=0,54, 95% CI 0,30–0,97, $p < 0,05$).⁴²

A másik tanulmányba 505 beteget vontak be. A 26 hetes vizsgálat során a betegek prandiális inzulinként mindkét ágon aszpart-kezelésben részesültek, bázisinzulinként detemirt, ill. NPH-inzulint kaptak.¹⁸ A detemir-alapú kezelési rendszer az NPH-val összevetve hasonló glykaemiás kontrollt, ugyanakkor szignifikánsan jobb reprodukálhatóságot és kisebb súlytöbbletet eredményezett.

*Hollander és mtsai*²⁴ 52 hetes vizsgálatukban 2-es típusú cukorbetegjeiket 2:1 arányban randomizálták bázisinzulinként detemirt, ill. glargin-t tartalmazó, bázis-bolus kezelésben részesülő csoportokba. A detemirt naponta egyszer vagy kétszer, míg a glargin-t naponta egyszer alkalmazták, az étkezési inzulin az aszpart volt. A szekretagóg hatású orális antidiabetikumokat és az alfa-glukozidáz-gátlókat a tanulmány kezdetekor elhagyták, az egyéb orális antidiabetikumok adását folytatták. Az inzulinok adagját ≤ 6 mmol/l reggeli (valamint kétszeri detemir-terápia mellett ≤ 6 mmol/l vacsora előtti) vércukorszint eléréséig titrálták fel. A detemir és a glargin esetében hasonlóan alakult a HbA_{1c}-érték csökkenése az előbbi sorrendben: 1,52%, ill. 1,64%. A 7% alatti HbA_{1c}-értéket a betegek 36,2, ill. 36,7%-a érte el. A két analóg esetében nem volt szignifikáns különbség a hypoglykaemiás epizódok gyakoriságában, azonban a testsúly növekedése tekintetében a detemir előnyösebbnek bizonyult (2,8 kg vs. 3,8 kg, $p < 0,05$). A detemirkezelésben részesülő betegek inzulinigénye nagyobb volt (0,82 E/kg vs. 0,69 E/kg), ugyanakkor ez a különbség teljes mértékben eltűnt, ha a napi egyszeri detemirkezelésben részesülő betegek adatait vetették össze a glargin-csoport adataival (0,69 E/kg vs. 0,69 E/kg).²⁴

Egy további, 385 beteg körében végzett tanulmányban ugyancsak glargin-t és detemirt bázis-bolus terápiaiban kapó betegeket hasonlítottak össze.⁴¹ A prandiális inzulin az aszpart volt. A 26 hetes, az előbbiekhöz

hasonlóan a célértékek elérésére törekvő vizsgálatban a HbA_{1c} csökkenése a két kezelési rendszer esetében hasonló volt (detemirrel kezeltékben a csökkenés mértéke 1,1%, az elért érték 7,1% volt, ugyanazon értékek glarginnal kezeltékben: 1,3%, ill. 6,9%). A testsúlynövekedés mértéke szignifikánsan kisebb volt a detemirrel kezeltékben (detemir mellett 1,2 kg, glargin mellett 2,7 kg, p<0,0001). A detemir-csoport betegeinek 87,4%-a mindvégig napi egyszer kapta a bázisinzulint.⁴¹

A fenti klinikai tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy a korszerű bázis-bolus kezelési rendszer keretében adott bázisanalóg detemir-inzulin mellett, az NPH-inzulin-kezelésben részesülő betegekhez viszonyítva kisebb a hypoglykaemia kockázata. A glarginnal történt összehasonlító vizsgálatok adatai szerint azonos glykaemiás hatékonyság és hypoglykaemia-kockázat mellett a detemir-kezelésben részesülő betegekben kevésbé számottevő a testsúly növekedése. Ez a megfigyelés az általában amúgy is túlsúlyos 2-es típusú cukorbeteg kardiovaszkuláris veszélyeztetettsége szempontjából fontos körülményként értékelendő.

PREDICTIVE™ vizsgálat

Az obszervációs vizsgálatok megerősíthetik, illetve kiegészíthetik a klinikai tanulmányok eredményeit. A PREDICTIVE (Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: an International Variability Evaluation) tanulmányban multinacionális, nyílt, prospektív obszervációs vizsgálat keretében a detemir biztonságosságát és hatékonyságát elemezték a klinikai gyakorlatban, 20531 beteg bevonásával.¹¹ Az alcsoport-analízisek közül a korábban inzulinkezelésben nem részesült betegek körében javuló szénhidrát-anyagcserét észleltek testsúlycsökkenés és kevesebb súlyos hypoglykaemia előfordulása mellett a 3 hónapos vizsgálati periódus során. A testsúly változása BMI-függő volt, 27 kg/m²-nél nagyobb testtömegindex esetén a testsúlycsökkenés jelentősebb volt.¹²

Az orális antidiabetikum + inzulin kezelésben részesülő alcsoportban NPH- vagy glargin-terápia után vezették be a detemirt.¹³ Az éjszakai hypoglykaemiák száma csökkent, a HbA_{1c} és az éhomi vércukorszint alacsonyabb lett, az addig tapasztalt reggeli vércukor-változékonyság elmaradt, a testsúly mind az eredetileg NPH-, mind pedig a korábban glarginkezelésben részesülő betegek körében csökkent a detemir bevezetését követően.

Kisebbségi testsúlynövekedés detemir adása mellett

Az inzulinkezeléssel együtt járó testsúlynövekedés a cukorbeteg számára több okból is hátrányos lehet. A súlygyarapodás lehetősége, párosulva a hypoglykaemiától való félelemmel, mind az orvosok, mind a be-

tegek részéről az inzulinkezelés megkezdésének, ill. intenzifikálásának késleltetéséhez vezethet. A metabolikus szindróma ugyan továbbra is szakmai viták keresztjében áll,⁶ az azonban kétségtelen, hogy a nagyobb testsúly a cukorbeteg többségében hipertóniával, a koleszterin- és trigliceridszint emelkedésével, a HDL-koleszterin-szint csökkenésével és a csípő-derék hányados emelkedésével társul. E változások összességében a kardiovaszkuláris kockázat növekedéséhez vezetnek, így egyúttal korlátozhatják a kedvezőbb anyagcserehelyzetből adódó előnyöket is. A fentiek alapján az inzulinterápiával együtt járó testsúlynövekedést a lehető legkisebb mértékűre célszerű csökkentenünk.

A detemir esetében – részben az előbbieken részletesebben is bemutatott – randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok igazolták, hogy testsúlyelönnyel rendelkezik a humán inzulinokkal, sőt a glarginnal szemben is mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesesekben.^{11,12,13,18,24,41,42} E hatás annál jelentősebb, minél nagyobb súlytöbblettel rendelkeznek a betegek.⁴³

A detemir súlynövekedést gátló hatásának hátterében álló folyamatok még ma sem teljesen tisztázottak. A hypoglykaemia kisebb valószínűsége – mely részben a kedvezőbb felszívódási variabilitás következménye – feltehetően csökkenti a betegek hypoglykaemiától való félelmét, így defenzív „nassolását”, ezáltal mérsékelheti a súlynövekedést.⁹

Az úgynevezett „máj-hipotézis” szerint a fiziológiás körülmények között a pancreasban termelődő inzulin közvetlenül a májba jutva gátolja a glukoneogenezist, s közel 60%-ban le is bomlik. A szubkután adott inzulin nagyobb hányada éri el a zsírszövetet, ahol gátolja a lipolízist, serkenti a lipogenezist, az adipocyták növekedését, tehát összességében a testsúly emelkedéséhez vezet. Az albuminhoz kötődő detemir könnyedén átjut a máj sinusoidjain, így a májra közvetlenebb hatást fejt ki, ugyanakkor mérsékeltabb a perifériás szövetekre kifejtett hatása, így a portális és a perifériás vér inzulintartalmának aránya detemirrel kezeltékben az élettani viszonyokhoz közelít.² Klinikai vizsgálatban a detemir az NPH-val összevetve kevésbé szupprimálta a nem-észteressített szabad zsírsavak koncentrációját, és erősebben gátolta a máj glukózkibocsátását.

Egy harmadik teória szerint a detemir a humán inzulinval összehasonlítva hatékonyabban jelzi a teltségérzetet az agyban. Az inzulin közvetlen, táplálékfelvételt csökkentő hatását egészséges önkénteseken magnetoencefalográfiával tesztelték.⁴⁴ Az agykéreg aktivitását sovány és túlsúlyos, nem diabeteses személyekben vizsgálták kétlépcsős hyperinsulinaemiás-euglykaemiás clamp során humán inzulin, fiziológiás sóoldat és detemir infúziója során. A túlsúlyosokban tapasztalható humán inzulinval szembeni cerebrocorticalis rezisztencia ellenére a detemir növelte a béta-aktivitást a túlsúlyos egyéneknél, hasonló hatást figyeltek meg sovány egyéneknél humán inzulin adásakor. A detemir feltételezhetően képes helyreállítani a túlsúlyosokban csökkent béta-aktivitási választ.⁴⁴

Hallschmid és mtsai a humán és detemir-inzulin EEG-re és táplálékfelvételre kifejtett akut hatásait mérték fel 15 egészséges személyben bolusban adott humán, ill. detemir-inzulin, majd 90 perces állandó infúzió segítségével.¹⁹ Az infúziót 20 perccel követően a kísérletben részt vevőknek megengedték, hogy egy tesztbüféből annyit egyenek, amennyi csak jólesik. Míg a perifériás hatások az egyes inzulinok esetében hasonlóak voltak, a detemir a humán inzulinnál erősebb akut hatást fejtett ki az agyi funkciókra (negatív DC-potenciál shiftet indukált) és 303 kcal-val kevesebb fogyasztást eredményezett. Ez a megfigyelés azt sugallja, hogy a detemir a humán inzulinhoz képest fokozott központi anorexogén hatással rendelkezik, és ez vezethet a tápanyagfelvétel csökkenéséhez.¹⁹

303 algoritmus: a BOT kezelés egyszerű, betegbarát alternatívája

A korszerű inzulinkezeléssel szembeni alapvető kívánalmak sorába tartozik, hogy a betegek képesek legyenek – természetesen bizonyos határok között – az inzulin dózis változtatására. A klinikai tanulmányokban a célérték szerinti kezelés kiváló eredményeket hozott, de kétséges volt, hogy a mindennapi gyakorlatban valóban a betegekre bízható-e az inzulinkezelés folyamatos módosításának elvégzése. Az inzulin dózisok betegektől általi titrálását a detemir-inzulinnal kezelt körében az ún. „303 algoritmus” szerint alkalmazták.³⁵

A betegek attól függően, hogy az éhomi vércukorszintjük a céltartomány felett, alatt, vagy éppen céltartományon belül volt, három egységgel emelték vagy csökkentették a bázisinzulinadagjukat, ill. nem változtattak rajta. Ezt a megközelítést hasonlították össze a standard orvosi terápiavezetés eredményeivel. A „303 algoritmus” alapján irányított kezelés legalább olyan eredményesnek bizonyult, mint a hagyományos gondozás (a HbA_{1c}-érték csökkenése 1,1%, illetve 1,0% volt a „303 algoritmus” szerint, ill. hagyományosan kezeltben a vizsgálatba bevont, inzulinkezelésben korábban nem részesülő betegektől).

A TITRATE tanulmányban⁴ a betegek ugyancsak naponta egyszer kaptak detemir-inzulint, a dózismódosítást maguk végezték a „303 algoritmus” szerint. A beválasztási kritériumok megfeleltek a bázis-orális terápia (BOT) ideális célcsoportjának: a betegek anyagcserehelyzet a korábbi orális antidiabetikumokkal végzett kezelés során szuboptimális volt, a HbA_{1c}-értékük nem haladta meg a 9%-ot, kezdeti átlagos BMI-jük meghaladta a 33 kg/m²-t. A hypoglykaemia kis kockázata alapján a betegeket az éhomi vércukorszint célértéke alapján két csoportba sorolták, melyek a korábbi tanulmányokban alkalmazottakhoz képest alacsonyabbak voltak: az egyik csoportban 4,4–6,1 mmol/l, a másik csoportban 3,9–5,0 mmol/l célérték elérésére törekedtek. Az alacsonyabb célérték szerint kezelt csoportban az átlagos

HbA_{1c} a kezdeti 8,0%-ról 6,8%-ra csökkent, és a betegek összesen 64,3%-a érte el a <7%-os HbA_{1c}-t. A kevésbé agresszívan kezelt csoportban a HbA_{1c} 7,9%-ról 7,0%-ra csökkent, és a betegek 54,5%-ának HbA_{1c}-értéke csökkent 7,0% alá a húszhetes megfigyelés során. A betegek többsége a tanulmány ideje alatt testsúlygyarapodás nélkül érte el a 7% alatti HbA_{1c}-értéket. A hypoglykaemia gyakorisága 7,73, illetve 5,27 esemény/személy/év volt az egyes csoportokban, és mindössze egyetlen súlyos hypoglykaemia fordult elő, a 3,9–5,0 mmol/l céltartományra titrált csoportban.

A „303 algoritmus” összességében a klinikai gyakorlatban igen jól használhatónak bizonyult. Egyszerű, betegbarát módszerről van szó, mely a betegnek a kezelés irányításába történő aktív bevonása révén alkalmas a compliance javítására is.

4T vizsgálat: a bázis-bolus intenzív kezelési rendszer alkalmazásának szükségessége 2-es típusú cukorbetegekben

A detemirnek a testsúlynövekedésre, ill. a hypoglykaemiák előfordulására gyakorolt kedvező hatását a 4T vizsgálat adatai is megerősítették. A 3 éves multicentrikus, nyílt vizsgálat kezdetén 708, korábban metformin + szulfanilurea kezelésben részesülő 2-es típusú cukorbetegét véletlenszerűen három különböző csoportba osztottak: kétfázisú (30/70) aszpart-inzulint napi kétszer, prandiális aszpartot napi háromszor, vagy detemir bázisinzulint kaptak napi egyszer (szüksége esetén kétszer) az orális antidiabetikus terápia mellé.²⁵ A vizsgálat második évében, ha a HbA_{1c} értéke 6,5% felett volt, a betegek szulfanilurea helyett újabb inzulint kaptak. A prandiális rezsimmel kezelt betegek detemir bázisinzulint, a csak detemir-kezelésben részesülő betegek még három alkalommal bolus aszpart-inzulint kaptak, a két alkalommal bifázisos inzulint kapó betegek kezelését pedig prandiális déli aszparttal egészítették ki. A vizsgálatban részt vevő betegek 68–82%-ában volt szükséges az eredeti kezelési rendszer mellé új inzulin beiktatása. A glykaemiás hatékonyság a bifázisos aszpart-kezelésben részesülő betegek esetében elmaradt a másik két kezelési csoport eredményeitől. A hypoglykaemia gyakorisága a detemir-csoportban volt a legkisebb (1,7 epizód/év); ugyanezen érték mind a bifázisos inzulinnal kezeltben (3 epizód/év), mind pedig a prandiális aszpart-kezelésben részesülő betegektől (5,7 epizód/év) nagyobb volt (p<0,001). A testsúlynövekedés ugyancsak a detemirrel kezeltben bizonyult a legkisebbnek (3,6 kg), a másik két csoportban az előbbi sorrendben 5,7, ill. 6,4 kg-nak adódott.

Hazai obszervációs tapasztalatok detemirrel

Jermendy és mtsai²⁹ többcentrumos, megfigyeléses, követéses vizsgálat keretében a humán NPH-inzulin

helyett napjában egyszer adott detemir-inzulin hatását vizsgálták bázis-bolus rendszerrel kezelt 2-es típusú cukorbeteg körében. Beválasztási feltétel volt a $HbA_{1c} > 7,0\%$ értéke. A 24 hétre terjedő követéses vizsgálatban 1474 cukorbeteg adatát (életkor: $59,1 \pm 9,8$ év, testtömeg $89,6 \pm 8,6$ kg, testtömegindex $31,6 \pm 5,4$ kg/m²) értékelték. A beválasztást követően a betegek NPH-inzulin helyett napjában egyszer detemir-inzulint kaptak, a bolusinzulinok folytatólagos alkalmazása mellett. A betegeket a 12. és a 24. héten ellenőrizték.

A HbA_{1c} a 24. héten a kiindulási helyzetben talált $8,63 \pm 1,04\%$ értékről $0,79 \pm 0,63\%$ -kal, szignifikáns mértékben ($p < 0,001$) csökkent, a változás az egyes BMI-kategóriákban közel azonos volt. Az éhomi vércukor $8,86 \pm 1,78$ mmol/l-ről $7,09 \pm 1,31$ mmol/l értékre csökkent; $p < 0,0001$. A HbA_{1c} kezelési célértékét ($< 7,0\%$) 194 beteg (13,1%) érte el. A betegek testtömege a kiindulási értékhez képest csökkent a 12. héten ($-0,69 \pm 2,00$ kg; $p < 0,0001$) és a 24. héten ($-1,28 \pm 2,80$ kg; $p < 0,0001$). A csökkenés kifejezettebb volt nagyobb kiindulási BMI-érték esetén (p a tendenciára $< 0,0001$). A bázisinzulin napi átlagos dózisa $0,28$ NE/kg-ról $0,33$ NE/kg-ra nőtt, a bolusinzulinok dózisa nem változott. A súlyos hypoglykaemiás események előfordulása szignifikánsan ($p = 0,048$) csökkent (kiindulási helyzet: 2,95 epizód/betegév [nappal 1,02, éjszaka 1,93], 24. hét: 0,06 [nappal 0,04, éjszaka 0,02] epizód/betegév).

Onkológiai biztonság

A cukorbetegség, annak különböző kezelési módjai, ill. a daganatkockázat összefüggése az elmúlt évtizedben került a tudományos érdeklődés homlokterébe.^{8,17,22,31,37,46} Feltételezték, hogy a daganatkockázat fokozódása a hyperglykaemiával lehet összefüggésben. Egy közelmúltban napvilágot látott metaanalízis adatai szerint ugyanakkor az intenzív kezelés által elért kedvezőbb anyagcserehelyzet nem vezetett a daganatkockázat csökkenéséhez.³⁰

A glukózmetabolizmusra gyakorolt alapvető hatás mellett az inzulin számos más biológiai hatást is kifejti, így befolyásolja a sejtproliferációt, a differenciációt és az apoptosist is. Nagyobb koncentrációban az inzulin elősegíti a sejtnövekedést azáltal, hogy kötődik az IGF-1-receptorhoz, és stimulálja azt.⁵⁰

Az inzulinanalógok mitogén potenciálja számos tényezőtől függ, mint például a receptorkötés időtartamától, a disszociációs hányadostól vagy a receptorinternalizációtól. Egyes inzulinanalógok kockázatmentes felhasználhatóságával kapcsolatban az utóbbi években kételyek merültek fel, minthogy az inzulinmolekula megváltoztatása nem csak a metabolikus, de a mitogén aktivitást is módosíthatja.⁵⁰

Epidemiológiai tény, hogy a diabetes független előjelzője az emlő-, colon-, hólyag-, máj-, pancreas- és endometriumráknak. Az IGF potenciális szerepet

játszik a humán tumorok progressiójában. A magas IGF-1-szintű páciensek daganatkockázata fokozott azokhoz a betegekhez képest, akikben az IGF-1-érték a normális vagy az alacsony tartományban van. Bizonyos tumorok kezelésére anti-IGF-1 antitesteket is kifejlesztettek.¹⁰

*Kurtzhals és mtsai*³³ humán osteosarcoma-sejtvonalak segítségével tanulmányozták az inzulinanalógok (lispro, aszpart, detemir, glargin) mitogén potenciálját. A gyors hatású analógok mitogén aktivitása teljesen megegyezett a humán inzulinéval. A detemir esetében a humán inzulinhoz képest alacsonyabb IGF-1-receptor aktivitás és alacsonyabb mitogén potenciál igazolódott, míg a glargin esetében mindkét paraméter értéke emelkedettnek bizonyult. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy ebben a tanulmányban a glargin jellegű fokozott mitogén potenciál értelemszerűen csak a vizsgált humán osteosarcoma-sejtvonalak esetében volt megfigyelhető.³³

Több vizsgálatban glargin adása mellett fokozott tumorkockázatról számoltak be.^{8,22,31} A témakörrel kapcsolatban az EASD hivatalos lapjában, a Diabetológiában szerkesztőségi közlemény is megjelent,⁴⁷ mely felhívta a figyelmet a vizsgálatok retrospektív jellegére, ill. az adatbázisok hiányosságaira.

Mind az EMEA (European Medicines Agency), mind az EASD (European Association for the Study of Diabetes) hangsúlyozta, hogy a közölt adatok alapján nem lehet egyértelműen bizonyított összefüggést kimutatni a daganatkockázat és a glargin között. A témakör vázlatos ismertetése is meghaladja közleményünk kereteit, és a hazai szakirodalomban is hozzáférhető.^{3,14} Különösen hasznosnak tekinthető e témakörben *Tamás Gyula* professzornak az Orvostovábbképző Szemle 2011 január-februári számában megjelent kommentárja.⁴⁹

Említést érdemel ugyanakkor egy közelmúltban megjelent vizsgálat: *Mannucci és mtsai*³⁴ eset-kontrollos típusú, átlagosan 76 hónapos követés eredményeit feldolgozó tanulmányukban inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegekben az inzulinok adagja, illetve a daganatok incidenciája közötti potenciális összefüggést értékelték. Az adatok nagyobb glargin-dózisok esetében a malignus tumorok nagyobb incidenciájára utaltak, az összefüggés a szóba jöhető egyéb változókra történő korrekciót követően is szignifikáns maradt. Hasonló kapcsolatot a malignomák incidenciája és egyéb típusú inzulinok (humán inzulinok, lispro, aszpart, detemir) között nem figyeltek meg. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az inzulinanalógok és a daganatkockázat összefüggésének értékelése során az inzulin-dózisokat tekintetbe kell venni.³⁴

A zsírsavval észtereszített detemir térbeli szerkezete miatt a kritikus IGF-1-receptorhoz kevésbé tud kötődni, s emiatt mitogenitása is töredéke a humán inzulinéknak és a glarginéknak. *Dejgaard* metaanalízise¹⁰ szerint a detemirrel kezelt betegek között szignifikán-

san kisebbnek bizonyult a daganatok aránya, mint az NPH-inzulinnal kezelt betegek körében.

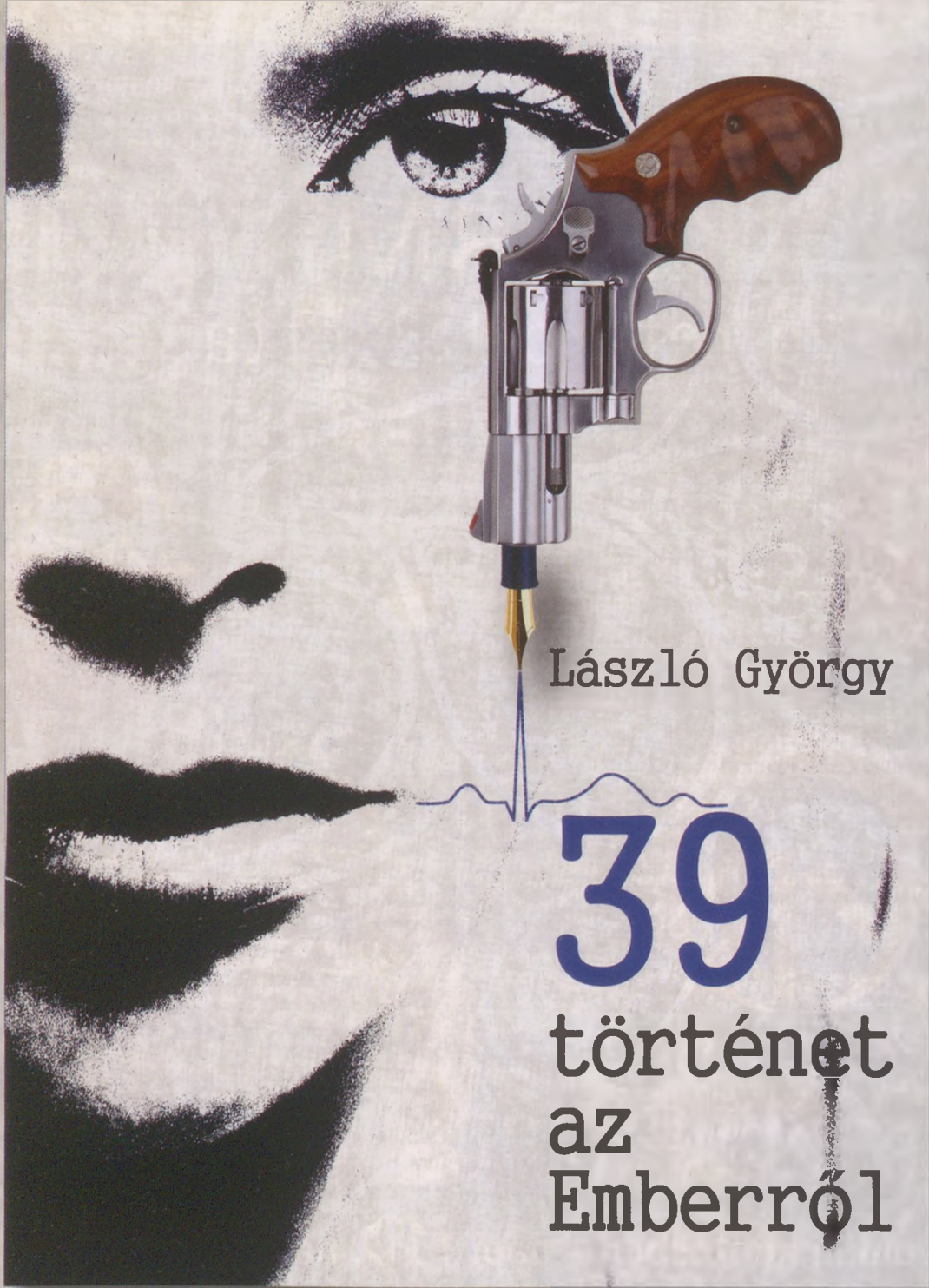
Prospektív humán vizsgálatok adatai az inzulinanalógok onkológiai biztonságát tekintve nyilvánvalóan csak évek múlva fognak rendelkezésre állni. A cukorbetegség mindennapi kezelésének megválasztását a rákkockázat gondolata nem befolyásolhatja.⁴⁹ Ugyanakkor megfontolandó, különösen új inzulinkészítmény választásakor, hogy fokozott tumorkockázatnak kitett betegekben olyan szert részesítsünk előnyben, mely a preklinikai adatok alapján csak minimális mértékben aktiválja az IGF-1-receptort. A detemir eleget tesz e kívánalomnak.

Irodalom

1. **Becher P:** A detemir szerepe a korszerű inzulinkezelésben. Magyar Belorvosi Arch 2009; **62:** 111-118.
2. **Becher P:** A detemir-inzulin kedvező hatása a cukorbeteg testtömegére. LAM 2007; **17:** 573-578.
3. **Becher P, Patai Á, Májer K:** A cukorbetegség és a daganatos kockázat. LAM 2009; **19:** 651-655.
4. **Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P, TITRATE Study Group:** Patientdirected titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE study. Diabetes Obes Metab 2009; **11:** 623-631.
5. **Bonora, E, Muggeo, M:** Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. Diabetologia 2001; **44:** 2107-2114.
6. **Borch-Johnsen K, Wareham N:** The rise and fall of metabolic syndrome. Diabetologia 2010; **53:** 597-599.
7. **Ceriello A:** Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? Diabetes 2005; **54:** 1-7.
8. **Colhoun HM:** Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia 2009; **52:** 1755-1765.
9. **Davies MJ, Dereziński T, Pedersen CB, Clauson P:** Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia. Diabetes Technol Ther 2008; **10:** 273-277.
10. **Dejgaard A, Lynggaard H, Ristam J, Krogsgaard Thomsen M:** No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Diabetologia 2009; **52:** 2507-2512.
11. **Dornhorst A, Luddeke HJ, Honka M, Ackermann RW, Merilainen M, Gallwitz B, Screenan S:** Safety and efficacy of insulin detemir basal-bolus therapy in type 1 diabetes patients: 14 week data from the European cohort of the Predictive study. Curr Med Res Opin 2008; **24:** 369-376.
12. **Dornhorst A, Luddeke HJ, Screenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Loolj RJ, Meneghini L:** Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. Int J Clin Pract 2008; **62:** 659-665.
13. **Dornhorst A, Luddeke HJ, Koenen C, Merilainen M, King Arobinson A, Screenan S:** Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14 week follow-up data from PREDICTIVE. Diabetes Obes Metab 2008; **10:** 75-81.
14. **Gaál Zs:** Kérdések, kételyek és tények a bázisinzulin-kezeléssel kapcsolatban. LAM 2010; **20:** 39-42.
15. **Gerő L:** Az aszpart inzulín kezelés hatékonysága és biztonságossága. 10 év klinikai tapasztalatai. Magy Belorv Arch 2010; **63:** 63-70.
16. **Gerő L, Hídvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G:** A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2011. Diabetologia Hungarica 2011; **19(Suppl. 1)** in press.
17. **Grouven U, Hemkens LG, Bender R, Sawicki PT:** Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues. Reply to Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K et al. [letter] and Simon D [letter]. Diabetologia 2010; **53:** 209-211.
18. **Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W:** Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2005; **7:** 56-64.
19. **Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, Mölle M, Rasch B, Born J, Schultes B, Kern W:** Euglycemic infusion of insulin detemir compared to human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. Diabetes 2010; **59:** 1101-1107.
20. **Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E:** Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabetes 2004; **53:** 1614-1620.
21. **Heise T, Pieber TR:** Towards peakless, reproducible and long-acting insulins: an assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. Diabetes Obesity and Metab 2007; **9:** 648-659.
22. **Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT:** Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009; **52:** 1232-1244.
23. **Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P:** A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; **29:** 1269-1274.
24. **Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB:** A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2008; **30:** 1976-1987.

25. **Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK, 4-T Study Group:** Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1736-1747.
26. **Home PH, Kurtzhals P:** Insulin detemir: from concept to clinical experience. *Expert Opin Pharmacother* 2006; **7**: 325-340.
27. IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, 2009. www.eatlas.idf.org
28. **Jermendy Gy, Ádány R, Balogh S, Karádi I, Paragh Gy, Tulassay Zs, Wittmann I:** Glikémiás kontroll 2-es típusú diabéteszben. *Metabolizmus* 2010; **8**: 23-28.
29. **Jermendy Gy:** Áttérés humán bázisinzulinról napjában egyszer adott detemir-inzulinra. A LEONCET2 többcentrumos, megfigyeléses, követéses vizsgálat eredményei. *LAM* 2010; **20**: 113-119.
30. **Johnson JA, Bowker SL:** Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011; **54**: 25-31.
31. **Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G:** Insulin glargin use and short-term incidence of malignancies – a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; **52**: 1745-1754.
32. **King AB:** Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24h in patients with type 2 diabetes: a double blind, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2009; **11**: 69-71.
33. **Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T:** Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; **49**: 999-1005.
34. **Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C, Lamanna C, Bracali I, Bigiarini M, Barchielli A, Marchionni N, Rotella CM:** Doses of Insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1997-2003.
35. **Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL:** The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes – results of the randomized, controlled PREDICTIVE™ 303 study. *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**: 902-913.
36. **Meneghini L, Liebl A, Abrahamson MJ:** Insulin detemir: a historical perspective on a modern basal insulin analogue. *Primary Care Diabetes* 2010; **4(Suppl 1)**: 31-42.
37. **Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K, Röhmel K:** Insulin resistance and increased risk for malignant neoplasms: confounding of the data on insulin glargine. *Diabetologia* 2010; **53**: 206-208.
38. **Phillis-Tsimikas A:** An update on the use of insulin detemir with a focus on type 2 diabetes (drug evaluation update). *Expert Opin Pharmacother* 2009; **9**: 2181-2195.
39. **Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B:** Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; **28**: 1569-1581.
40. **Raskin P, Chaykin L, Mak C, Koenen C:** Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a treat-to-target study in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; **23(Suppl. 4)**: 341-342.
41. **Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L:** Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; **25**: 542-548.
42. **Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N:** Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; **66**: 193-201. Corrigendum in: *Diabetes Res Clin Pract* 2006; **72**: 112.
43. **Raslova K, Tamer SC, Clauson P, Karl D:** Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Invest* 2007; **27**: 279-285.
44. **Raslova K:** An update on the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: focus on insulin detemir, a long-acting human insulin analog. *Vascular Health and Risk Management* 2010; **6**: 399-410.
45. **Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G:** A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; **51**: 408-416.
46. **Simon D:** Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: methodological pitfalls and ethical issues. *Diabetologia* 2010; **53**: 204-205.
47. **Smith U, Gale M:** Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; **2**: 1699-708.
48. **Swinnen SG, Dain Mp, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, Snoek FJ, Devries JH, Hoekstra JB, Holleman F:** A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1176-1178.
49. **Tamás Gy:** Diabetes, inzulin, inzulinanalógok és a rák (Kommentár). *Orvostovábbképző Szemle* 2011; **18**: 31-33.
50. **Zelobowska K, Gumprecht J, Grzeszczak W:** Mitogenic potency of insulin glargine. *Pol J Endocrinol* 2009; **60**: 34-39.

Levelezési cím: Dr. Kempler Péter
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a
 E-mail: kempet@bell.sote.hu



László György

39

történet
az
Emberről

László György interjúkötetében 39 híres, a szakmájában nagyot alkotó ember szólal meg megdöbbentő őszinteséggel. Beszélnek érzelmekről, értékrendről, hitről, gyökerekről és családról, sikerekről és kudarcokról, be- és be nem teljesült álmokról, a rendszerváltás előtti és utáni Magyarországról. A teljesség igénye nélkül, színészek (Bálint András, Gálovölgyi János, Hegedűs D. Géza, Mácsai Pál), orvosprofesszorok (Bodor Elek, Merkely Béla, Moravcsik Endre, Popper Péter, Szabó Zoltán), vallási vezetők (Donáth László, Schweitzer József, Várszegi Asztrik), előadóművészek (Koucz Zsuzsa, Payer András), írók (Görgey Gábor, Ördögh Szilveszter, Parti Nagy Lajos) és sportolók (Hegedűs Csaba, Lékó Péter, Monspart Sarolta, Rátgéber László, Szekeres Pál) úgy mesélnek önmagukról, hogy az olvasó azt érzi: a történetek kicsit róla is szólnak. A szerző szerényen, a háttérből, de átütő szeretettel és empátiával vezeti beszélgetőtársát az interjúk során, néha belefonna egy-egy saját élményt vagy gondolatot a történetbe. A 336 oldalas kötetben minden interjú egy portréképpel indul, a végét képgaléria színesíti.

Idézet Bodor Pál (Diurnus) bevezetőjéből: „Örvendezek László György interjúkötetének. Magasztos stiklijje, bravúrja, hogy kihagyta a kéziratokból saját kérdéseit, azt is jelzi, hogy a mai sietős olvasót nemigen érdekli a kérdező és a kérdés. Hacsak nem provokáló. László György, aki legszívesebben együtt szenvedne és gondolkodna alanyával, nem provokál. Azt szeretné, ha a megkérdezett – és az olvasó! – sérülés nélkül, nyugodtan, önismeretében megerősödve dőlne hátra karosszékében. László György óvatosan, körültekintően mert eredeti lenni ebben a könyvében.”

MERCKFORMIN[®] XR

1000 mg retard tableta



ÚJ!
MÁR RENDELHETŐ!



Metformin új köntösben – napi 1 **XR**, hogy jól érezze magát!

Merckformin XR, Merckformin XR 500 mg retard tableta, Merckformin XR 750 mg retard tableta, Merckformin XR 1000 mg retard tableta

Hatóanyag: metformin-hidroklorid ATC: A10BA02 Terápiás javallatok: 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére felnőttek esetén, különös tekintettel a túlsúlyos betegekre, amikor a diéta és a fokozott fizikai aktivitás nem eredményez a szénhidrát-anyagszere megfelelő kontrollját. A Merckformin XR alkalmazható monoterápiában, más orális antidiabetikummal vagy inzulinnal kombináltan. Túlsúlyos, 2-es típusú diabeteszes betegeknél a diéta sikerességét követő elsővonalbeli metformin-terápia esetén a diabeteszes szövődmények csökkentését mutatják ki. **Adagolás:** Monoterápia és kombináció más orális antidiabetikumokkal. A szokásos kezdőadag raporta egyszer egy tableta Merckformin XR az esti étkezéssel együtt bevéve. 10–15 nap után az adagolási a vércukormértékek eredménye alapján kell módosítani. Az adagok fokozatos emelése javítja a gastrointestinalis toleranciát. A javasolt maximális dózis napi 4 tableta a Merckformin XR 500 mg-os retard tableta esetén, napi 2 tableta a Merckformin XR 750 mg-os és 1000 mg-os tableta esetén. Az adagolást heti 500 mg-mal javasolt emelni, legfeljebb napi 2000 mg-ig, a napi egyszeri, az esti étkezéssel együtt történő bevételre. Amennyiben a beteg már metformint szed, a Merckformin XR kezdő dózisának azonosnak kell lennie az azonnali hatóanyag-leadású tableta szedett napi mennyiségével. A Merckformin XR 1000 mg retard tableta olyan betegek fenntartó kezelésére tervezett készítmény, akik jelenleg 1000 mg vagy 2000 mg metformin-hidroklorid terápiaiban részesülnek. Átállásakor a Merckformin XR 1000 mg retard tableta napi dózisának azonosnak kell lennie a metformin-hidroklorid jelenlegi dózisával. Amennyiben a napi egyszeri Merckformin XR 750 mg retard tablettával nem érhető el a glikémás kontroll, az adagolást maximum napi 3 retard tableta egyszeri, az esti étkezéssel együtt történő bevételre lehet emelni. Amennyiben a Merckformin XR 1000 mg retard tableta napi egyszeri adagolásával, 2000 mg maximális napi dózissal nem érhető el a glikémás kontroll, akkor napi kétszeri adagolást kell betervezni, figyelembe véve mindkét dózis ételle együtt történő bevételét a reggeli és esti étkezés során. Ha a glikémás kontroll még mindig nem érhető el, a beteget standard metformin-hidroklorid tablettára kell átállítani 3000 mg maximális napi dózissal. A 2000 mg napi dózissal nagyobb adaggal kezelt betegek esetén nem javasolt az átállítást Merckformin XR 1000 mg tablettára. Ha más orális antidiabetikumról tervezik az átállítást, akkor abba kell hagyni a korábbi szer szedését és Merckformin XR adását kell elkezdni a fenti javallat szerint. **Kombináció inzulinnal:** A metformin és az inzulin alkalmazható kombinált terápiaként a vércukorszint jobb beállítása érdekében. A Merckformin XR 500 mg és 750 mg retard tableta szokásos kezdő adaga nap egyszer egy tableta az esti étkezéssel bevéve, míg az inzulin mennyiségét a vércukormértékek alapján kell megállapítani. Titrálás után Merckformin XR 1000 mg retard tablettára történő átállítást megfontolandó. **Létszámok:** Csökkent vese-funkció lehetősége miatt a metformin adagolását a vese-funkció alapján kell meghatározni. Rendszeres vese-funkció-ellenőrzés szükséges. **Gyermekkorúak:** Adatok hiányában a Merckformin XR alkalmazása nem javasolt gyermekkorban. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, a metformin-hidrokloriddal, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Diabeteszes ketoacidózis, diabeteszes prekóma. Veseelégtelenség vagy renális diszfunkció (kreatinin clearance < 60 ml/min). Akut állapotok, melyek megváltoztathatják a vese-funkciót, mint: dehidráció, súlyos fertőzés, sokk, jód tartalmú kontrasztanyag intravasculáris adása. Akut vagy krónikus betegségek, melyek zöveti hypoxiát okozhatnak, mint: kardális vagy respiratorikus elégtelenség, akut myocardialis infarctus, sokk. Májelégtelenség, akut alkoholis intoxikáció, alkoholizmus. Szoptatás. **Mellékhatások:** Nagyon gyakori: gyomori-bél rendszeri elérések, mint a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság. Ezek a nemkívánatos mellékhatások leggyakrabban a terápia megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán rendeződnek. Megelőzésükhöz a metformint napi 2-3 részre osztott adagokban, étkezés közben vagy után javasolt bevenni. Az adag lassú emelése szintén javítja a gastrointestinalis tolerálhatóságot. **Gyakori megváltozati lézés:** Rendszeres vese-funkció-ellenőrzés szükséges! **Tárolás:** Különleges tárolást nem igényel. **Megjegyzés:** • (egy keresztl) Kizárólag orvos rendelvényhez kötött gyógyszer (V) Forgalomba hozatali eng. száma: OGYI-T-5157/13-14 (XR 500 mg), OGYI-T-5157/04-06 (XR 750 mg), OGYI-T-5157/15-16 (XR 1000 mg) Szöveg ellenőrzésének dátuma 2010. augusztus 16. KERJUK, OLIVASSA EL A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST! Rövidített alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma 2011-02-14 Ár: OFP által nem támogatott termék

Merck Kft. • 1113 Budapest, Boesai út 134-146. • Telefon: 463 8100 • Fax: 463 8174 • Web: www.merck.hu • E-mail: orvosinformacio@merck.hu

ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK – GLIPTINEK ÉS GLITAZONOK

Dr. Eggenhofer Judit

Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 77–82.

Az orális antidiabetikumok jelentős választékkal rendelkező gyógyszercsoport, jó néhány régi és néhány újnak nevezhető képviselővel. A következőkben a szelektív dipeptidilpeptidáz-4-gátlók és a PPAR- γ (peroxiszóma proliferátor aktivált gamma-receptor) magreceptor szelektív agonistái ismertetésére kerül sor.

Dipeptidilpeptidáz-4-gátlók, gliptinek

Inkretinhatás^{2,6,7,10}

Az inkretinhatást először az 1960-as években írták le. Az első inkretinhormont szárított sertés vékonybélből izolálták és azonosították mint „gastric inhibitory polypeptide” (GIP), mivel kutyákban gátolta a gyomorsav-elválasztást. Ezt követően a már tovább tisztított GIP-vel végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy állatokban és emberben is serkenti az inzulin elválasztását. Miután a GIP gyomorsav-elválasztást befolyásoló hatása csak nagy, ún. farmakológiai dózisokban jelentkezett, a már fiziológiai koncentrációban is jelentkező, inzulinszekrécióra kifejtett hatás alapján kapta a hormon a „glucose-dependent insulinotrop polypeptide”, magyarul a glukózdependens inzulinotrop polipeptid elnevezést. Az élettani hatásra utalva a GIP mint akronim elnevezés megmaradt. A GIP a vékonybél K-sejtjeiből felszabadulva – ami elsősorban glukóz- és zsírfelvétel hatására történik – potenciózza a glukóz által stimulált inzulinelválasztást. A későbbiekben azt is megfigyelték, hogy a GIP nem önmagában felel az inkretinhatásért.

A hatást a másodikként felfedezett inkretinhormon, a „glucagon-like peptide-1” (GLP-1), magyar nevén a glukagonszerű peptid-1 egészíti ki. A hormon szekvenciáját emlős proglukagon gén segítségével határozták meg. A vizsgálat során átlagosan 50-50%-ban jelen lévő két homológot mutattak ki, melyek a glucagon-like peptide-1 és a glucagon-like peptide-2 nevet kapták. A két peptid inzulinotrop aktivitását vizsgálva azt találták, hogy csak a GLP-1 rendelkezik inzulinelválasztást stimuláló hatással. A GLP-1 a belek L-sejtjeiből szabadul fel táplálékfelvétel hatására, és fokozza a glukóz által stimulált inzulinszekréciót.

Egészséges egyénekben azt tapasztalták, hogy a két inkretinhormon, a GIP és a GLP-1 additív módon potenciózza a glukóz által stimulált inzulinszekréciót. A GIP- és a GLP-1-elválasztás napszaki periodicitással rendelkezik, azaz táplálékfelvételt követően reggel nagyobb mértékű a szekréció, mint a nap későbbi időpontjaiban.¹¹ Bár más hormonok is rendelkeznek inkretinhatással, de e hatásban a döntő szerep a GIP és a GLP-1 hormonoké.

Az inkretinhormonokat – beleértve a glukagonszerű peptid-1-et (GLP-1) és a glukózdependens inzulinotrop polipeptidet (GIP) – a bél 24 órán át termeli. Szintjük az étkezést követően megemelkedik. Az inkretinek a glukóz-homeosztázis élettani szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP, a ciklikus AMP-vel működő intracelluláris jelátvitelen keresztül, fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását.

Az inkretinhatás és a 2-es típusú diabetes mellitus

Számos emberi szövetben, így a belek ereinek endoteliális sejtjei membránjában megtalálható dipeptidilpeptidáz (DPP)-4 enzim az inzulin elválasztásában jelentős fiziológiás szerepet játszó GLP-1 és GIP inkretinhormonokat gyorsan inaktíválja. Vizsgálatok igazolták, hogy 2-es típusú diabetes mellitusban az inkretinhatás csökkent. A felmerülő kérdések a következők: vajon a diabetes összefüggésbe hozható-e az inkretintengely egy vagy több hibájával, vajon ez a hiba hozzájárul-e a 2-es típusú diabetes kialakulásához, vagy esetleg a hyperglykaemia következménye, vagy talán önmagában a diabetes egy másik anyagcsere-tünete.⁸

Az inkretinhatás ismeretében a DPP-4 új és logikus célpontjává válhatott a 2-es típusú diabetes mellitus gyógyszeres terápiájának. A DPP-4 gátlása megakadályozhatja a GLP-1 gyors lebomlását, emelve ezzel a GLP-1 aktivitását és javítva a glikémiás kontrollt.

Napjaikban már egész gyógyszer család képviseli azokat a készítményeket, amelyek az inkretinhormonokat bontó DPP-4 enzimet gátolják. Ezek a dipeptidilpeptidáz-4-gátlók, „családnevükön” a gliptinek.

Gliptin hatóanyagok

Szaxagliptin (Onglyza)¹

A szaxagliptin jelentős aktivitással rendelkező, szelektív és reverzibilis hatású vegyület, a DPP-4 enzim kompetitív inhibitora. Klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben a DPP-4 enzimaktivitást 24 órán keresztül gátolta. Per os glukózterhelést követően ez a gátlás az aktív, keringő inkretinhormonszint 2-3-szoros emelkedését eredményezte, beleértve a glukagonszerű peptid-1-et (GLP-1) és a glukóz-dependens inzulinotróp polipeptidet (GIP), továbbá csökkentette a glukagon koncentrációját és növelte a béta-sejtek glukózdependens válaszkészségét, ami nagyobb inzulin- és C-peptid-koncentrációt eredményezett. A hasnyálmirigy béta-sejtjeiből származó inzulin emelkedése és a hasnyálmirigy alfa-sejtjeiből származó glukagon csökkenése alacsonyabb éhomi glukózkoncentrációval párosult, és csökkentette a glukózsztint emelkedését per os glukózterhelés vagy étkezés után. A szaxagliptin, az éhomi és a posztprandiális glukózkoncentráció csökkentése révén javítja a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyát 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

Terápiás javallatai az Onglyza alkalmazási előírása szerint

Kiegészítő kombinációs terápia részeként 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves vagy annál idősebb felnőtt betegek szénhidrátanyagcsere-egyensúlyának javítására:

- metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett a metformin önmagában nem biztosít megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt;
- szulfanilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett a szulfanilurea önmagában nem biztosít megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt, olyan betegeknél, akiknél metformin nem alkalmazható;
- tiazolidindionnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett a tiazolidindion önmagában nem biztosít megfelelő szénhidrát-anyagcsere-egyensúlyt, olyan betegeknél, akiknél a tiazolidindion alkalmazható.

Szitagliptin (Januvia)¹

A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony gátlója. Terápiás koncentrációban hatása szelektív, mivel nem gátolja a DPP-4-hez igen hasonló DPP-8 és a DPP-9 enzimet. A glikémiás kontroll e szer alkalmazása mellett megfigyelt javulása az aktív inkretinhormonok szintjének növelésével állhat összefüggésben.

Egészséges vizsgálati alanyokkal végzett kétnapos vizsgálat során az önmagában adagolt szitagliptin nö-

velte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adagolt metformin hasonló mértékben növelte mind a teljes, mind az aktív GLP-1-koncentrációkat. A szitagliptin monoterápiában vagy kombinációs terápiában történő alkalmazása során javította a glikémiás kontrollt.

Terápiás javallatai a Januvia alkalmazási előírása szerint

2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek glikémiás kontrolljának javítására javallt

- monoterápiában:
 - olyan betegek esetén, akiknél a diéta és a testmozgás önmagában történő alkalmazása mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő, és akik számára a metformin ellenjavallt, vagy intolerancia miatt nem alkalmazható;
- kettős orális terápiában a következő szerekkel kombinálva:
 - metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül metformint alkalmazva a glikémiás kontroll nem megfelelő,
 - szulfanilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a szulfanilurea nem biztosít megfelelő vércukorszint-beállítást, és a metformin kontraindikációja vagy intolerancia miatt nem alkalmazható,
 - peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor gamma (PPAR- γ)-agonistával (pl. tiazolidindion) kombinációban, ha a PPAR- γ -agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás mellett a PPAR- γ -agonista nem biztosít megfelelő vércukorszint-beállítást;
- hármas orális terápiában, a következő szerekkel kombinálva:
 - szulfanilureával és metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett az ezzel a két szerrel végzett együttes kezelés nem biztosít megfelelő vércukorszint-beállítást,
 - PPAR- γ -agonistával és metforminnal kombinációban adva, amennyiben e kettős terápia mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő.

Javallt még az inzulin (metforminnal vagy anélkül) kiegészítő terápiájaként, ha a diéta és testmozgás és az inzulin állandó dózisa mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő.

Vildagliptin (Galvus)¹

A vildagliptin szelektív DPP-4-gátló. Alkalmazása a DPP-4 aktivitás gyors és teljes gátlását eredményezi, ami a GLP-1 és GIP inkretinhormonok éhgyomri és posztprandiális endogén szintjének növekedését eredményezi.

Monoterápiában, illetve metforminnal, szulfanilureával és tiazolidindionnal kombinációban adva javítja a vércukorszint-beállítást.

Terápiás javallatai a Galvus alkalmazási előírása szerint

A vildagliptin 2-es típusú diabetes kezelésére javallt:

- kettős orális kezelésként, kombinációban:
 - metforminnal, olyan betegeknél, akiknél a monoterápiában alkalmazott metformin maximális tolerált adagjával nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani,
 - szulfanilureával, olyan betegeknél, akiknél a szulfanilurea maximális tolerált adagjával nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani, és a metformin intolerancia vagy ellenjavallat miatt nem alkalmazható,
 - tiazolidindionnal, olyan betegeknél, akiknél nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani, és akiknél a tiazolidindion alkalmazható.

Gliptinek kombinációi

Szitagliptin + metformin (Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta)¹

A készítmény két, eltérő hatásmechanizmusú hatóanyag, a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlók csoportjába tartozó szitagliptin-foszfát és a biguanidok osztályába sorolható metformin-hidroklorid kombinációja. 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek glikémiás kontrolljának javítására szolgáló készítmény. A szitagliptin metforminnal történő együttes adása additív hatású az aktív GLP-1-koncentrációkra. Az aktív GIP-koncentrációkat a szitagliptin növelte, míg a metformin nem.

Terápiás javallatai az Efficib filmtabletta alkalmazási előírása szerint

2-típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek részére:

- a diéta és a testmozgás mellett kiegészítő terápiaként olyan betegek glikémiás kontrolljának javítására javallott, akik glikémiás kontrollja a metformin maximálisan tolerálható adagja mellett nem megfelelő, vagy akiket már külön-külön készítményben adva a szitagliptin és a metformin kombinációjával kezeltek,
- a diéta és a testmozgás mellett kiegészítő terápiaként szulfanilureával kombinációban alkalmazva (azaz hármas kombinációs terápia keretein belül) javallott olyan betegek számára, akik glikémiás kontrollja a metformin és a szulfanilurea maximálisan tolerálható adagja mellett nem megfelelő,
- a diéta és a testmozgás mellett egy peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor-gamma (PPAR- γ)-agonistával (azaz egy tiazolidindionnal) hármas kombinációs terápiában alkal-

mazva javallott olyan betegek számára, akiknél a vércukorszint beállítása a metformin és egy PPAR- γ -agonista maximálisan tolerálható adagja mellett nem megfelelő.

Ezeken kívül diéta és testmozgás mellett a glikémiás kontroll javítására javallott inzulinnal kombinációban adva (azaz hármas kombinációs terápia keretein belül), olyan betegek számára, akiknél az inzulin állandó dózisa és a metformin önmagában nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

Vildagliptin + metformin (Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta)¹

A kombináció két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antidiabetikumot tartalmaz: a DPP-4-gátló vildagliptint és a biguanid metformin-hidrokloridot.

Terápiás javallatai az Eucreas filmtabletta alkalmazási előírása szerint

Az Eucreas azoknak a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a kezelésére javallt, akiknél a monoterápiában alkalmazott metformin maximális tolerált orális adagjával nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani, vagy akiket már különálló tablettákban adott vildagliptin és metformin kombinációval kezelnek.

Az ismertetett gliptinek és kombinációik alkalmazhatósága speciális betegpopulációkban

Gyermekekben: 18 év alatti életkorban elegendő adat hiányában nem alkalmazhatók.

Idős betegeknél: 75 év felett elegendő adat hiányában csak megfelelő elővigyázatossággal alkalmazhatók.

Veseelégtelenségben: mérsékelt és súlyos vesekárosodás fennállásakor adásuk nem javasolt.

Májkárosodás esetén: súlyos májkárosodás esetén nem alkalmazhatók.

Terhességben: a DPP-4-gátlók terhességben történő alkalmazására nincs megfelelő adat. Az állatokban végzett vizsgálatok szerint nagy dózis adásakor reprodukciós toxicitás jelentkezett. Emberben a potenciális veszély nem ismert. A humán adatok hiányában terhesség ideje alatt nem alkalmazhatók. A kombinált készítményekben a metformin hatóanyag állatkísérletben teratogenitásra utaló jeleket nem, de fötotoxicus hatást mutatott az anyaállat számára toxikus dózis alkalmazásakor. Emberben a potenciális veszély itt sem ismert. Ezért a kombinált készítmény a metformintartalma miatt sem adható terhesség fennállásakor.

Szoptatás időszaka: állatkísérletekben kimutatták, hogy mind a vildagliptin, mind a metformin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismert, hogy a vildagliptin kiválasztódik-e, de a metformin kis mennyiségek-

ben kiválasztódik a humán anyatejbe. Mind az újszülött metformin miatti hypoglykaemiájának potenciális kockázata, mind a vildagliptinre vonatkozó humán adatok hiánya miatt a készítményeket szoptatás időszakában nem szabad alkalmazni.

Az Onglyza 5 mg filmtabletta (szaxagliptin), a Januvia 25 mg filmtabletta (szitagliptin), a Galvus 50 mg tabletták (vildagliptin), valamint a kombinált készítmények, az Efficib 50 mg/850 mg filmtabletta (szitagliptin+metformin) és az Eucreas 50 mg/850 mg filmtabletta (vildagliptin+metformin) centrális törzskönyvezési eljárással kerültek bevezetésre, így nálunk is törzskönyvezett gyógyszerek.

Linagliptin (Ondero)

A linagliptin kémiai szerkezetében xantin-származék. Szelektív és tartós hatású DPP-4-gátló. A vércukorszintet tartósan fennálló inkretinhatása szabályozza.

Az EASD (European Association for the Study of Diabetes) 46. éves közgyűlésén új adatokat ismertettek a linagliptin folyamatban lévő két III. fázisú klinikai vizsgálatáról. Az egyik vizsgálatban a linagliptint monoterápiában alkalmazták metforminra nem jól reagáló 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben, míg a másik vizsgálatban a szulfanilurea kezelést egészítették ki linagliptinnel a nem megfelelően beállított 2-es típusú diabeteses betegekben. Ezenkívül különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő betegpopuláció bevonásával végzett farmakokinetikai vizsgálatot is ismertettek. Mind a terápiás, mind pedig a farmakokinetikai vizsgálatok előzetes eredményei biztatók. A linagliptin előnye lehet a kedvező és a gliptinek csoportjában egyedülálló farmakokinetikai sajátosságai, tartós hatása, és az a tény, hogy a szerkezetéből nem a vesén keresztül ürül. Ez utóbbi lehetővé teheti, hogy mérsékelt és súlyos vesekárosodás fennállásakor sem kell feltehetően a dózist módosítani. A klinikai vizsgálatokban az alkalmazott dózis naponta egyszer adott 5 mg.³

Alogliptin (Nesina)

Az alogliptin quinazolinon szerkezetű, jelentős gátló hatással rendelkező, szelektív DPP-4-inhibitor. Több mint 250, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg bevonásával végzett kettős vak klinikai vizsgálatokban monoterápiában, vagy más antidiabetikummal (metformin, glibenklamid, pioglitazon) kombinálva, illetve inzulinkezelés kiegészítéseként alkalmazták az alogliptint. A betegek a kezelést jól tolerálták, jelentős mértékben javult a glikémiás kontroll.

A Japánban elfogadott terápiás javallatai: olyan felnőtt, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelése,

- akiknél önmagában a diéta és a testmozgás, valamint

- akiknél a diéta és az alfa-glikozidáz együttes adása nem hozott megfelelő eredményt,
- tiazolidindionnal kombinációban diéta és fizikai megterhelés kiegészítéseként.⁹

PPAR- γ -agonisták, glitazonok

Roziglitazon (Avandia)¹

A roziglitazon a PPAR- γ (peroxiszoma proliferátor aktivált gamma-receptor) magreceptor szelektív agonistája és az antidiabetikumok tiazolidindionok családjába tartozik. A vércukorszintet azáltal csökkenti, hogy a zsírszövetben, a vázizomban és a májban csökkenti az inzulinrezisztenciát.

Mi is történt a roziglitazonnal?

Mivel a roziglitazon alkalmazása során jelentős számú kardiovaszkuláris mellékhatást észleltek (ilyen hatásokra már a kifejlesztés során is mutatkoztak jelek), az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2010. szeptember 23-án egy ún. Press release-t⁴ bocsátott ki, amelyben felvázolta az Avandia alkalmazása során tapasztaltakat, és ennek figyelembevételével szigorította meg a készítmény alkalmazhatóságát, ajánlva a készítmény forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését. Ennek megfelelően a készítmény forgalombahozatali engedélyének tulajdonosa, a GSK orvosok és gyógyszerészek részére felhívást tett közzé, amely figyelembe vette az EMA utasításait.⁵ Mi is olvasható ebben?

„A betegek biztonsága kiemelt fontosságú a GSK számára. Az EMA és a CHMP döntésének megfelelően a GSK a következőket tanácsolja:

- Az orvosok ne írjanak fel újonnan vagy ismételten roziglitazontartalmú gyógyszerkészítményeket.
- Az orvosok ellenőrzik a jelenleg kezelt betegeket, és állítsák át őket megfelelő alternatív kezelésre.
- A gyógyszerészek irányítsák orvosukhoz a betegeket a kezelésükkel kapcsolatos tanácsért.
- A betegek forduljanak orvosukhoz, hogy megbeszéljék kezelésüket. Ne hagyják abba a roziglitazon szedését orvosukkal történő konzultáció nélkül!”

Majd így folytatódik:

„Az Avandia forgalomba hozatalának első engedélyezése óta ismert, hogy a roziglitazon alkalmazása folyadék-retencióval és a szívelégtelenség fokozott kockázatával jár együtt. Ezért a gyógyszer kardiovaszkuláris biztonságosságát szorosan figyelemmel kísérték. Az alkalmazási előírást az Európai Unióban a CHMP iránymutatásának megfelelően folyamatosan frissítik, beleértve az alkalmazás korlátozását ischaemiás szívbetegségekben szenvedőkben. A legutóbbi felülvizsgálat során, amely számba vette a közelmúltban

publikált tanulmányokat is, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a roziglitazon alkalmazása fokozott kardiovaszkuláris kockázattal jár együtt. A roziglitazonnal kapcsolatban már hatályban lévő megszorításokat figyelembe véve, a CHMP nem tudott további lépéseket meghatározni, amelyekkel a kardiovaszkuláris kockázat csökkenthető lenne. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a roziglitazon előnyei a továbbiakban nem haladják meg annak kockázatait, így a forgalombahozatali engedélyek felfüggesztését javasolta.”

Azóta a felfüggesztés meg is történt. Az OGYI 2011. február 15-én az Európai Bizottság döntéséhez igazodva a roziglitazon tartalmú készítményeket (Avandia filmtabletták, Avandamet filmtabletták és Avaglim filmtabletták) a forgalomból kivonta.

Pioglitazon (Actos)¹

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon specifikus magreceptorok (peroxiszomal proliferátor aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejtjeinek inzulinrezisztenciáját csökkenti. A pioglitazon-kezelés csökkenti a máj glukóztermelését, és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glukózhasznosítás mértékét.

Terápiás javallatai az Actos alkalmazási előírása szerint

2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javasolt

- monoterápiában
 - olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés az ellenjavallatok, illetve intolerancia miatt nem megfelelő;
- kettős kombinációban
 - metforminnal olyan felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetében, akiknél a maximálisan tolerálható dózisban adott orális metformin-monoterápia ellenére a glikémiás kontroll elégtelen;
 - egy szulfanilureával kizárólag olyan felnőtt betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfanilurea-monoterápia ellenére a glikémiás kontroll elégtelen;
- hármass kombinációban
 - metforminnal és egy szulfanilureával, olyan felnőtt betegeknél (különösen túlsúlyosaknál), akiknél a kettős orális kombináció ellenére a glikémiás kontroll nem kielégítő.

A pioglitazon inzulinnal kombinációban is javallt olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt bete-

geknél, akiknél a glikémiás kontroll inzulin mellett nem kielégítő, és akiknél a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.

Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban

Idősek: idős betegek esetében az adag módosítása nem szükséges.

Vesekárosodásban: ha a kreatinin clearance értéke >4 ml/perc(?), nem szükséges az adag módosítása. Dializált betegeken nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat, ezért ilyen betegek esetében a pioglitazon nem alkalmazható.

Májkárosodásban: nem alkalmazható.

Gyermekpopulációban: biztonságosságát és hatékonyságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták.

Terhesség: elegendő humán adat nem áll rendelkezésre a pioglitazon terhesség során történő alkalmazásának biztonságosságáról. Állatkísérletekben a magzatok növekedésének visszamaradását okozta. Ez a pioglitazonnak az anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatt előforduló, megnövekedett inzulinrezisztenciát megszüntető hatására vezethető vissza, csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét. Ennek a folyamatnak humán jelentősége nem tisztázott. A pioglitazon a terhesség időtartama alatt nem alkalmazható.

Szoptatás: kimutatták, hogy patkányok anyatejében kiválasztódik. Nem ismeretes, hogy kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A pioglitazon nem adható a szoptatás időszakában.

Pioglitazon + metformin (Competact)¹

Két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antidiabetikum kombinációja, hatóanyagai a PPAR- γ -agonista tiazolidindion, a pioglitazon és a biguanid metformin.

A tiazolidindionok elsősorban az inzulinérzékenység növelésével fejtik ki a hatásukat, a biguanidok pedig főként azáltal, hogy csökkentik a máj endogén glukóztermelését.

Terápiás javallatai a Competact alkalmazási előírása szerint

2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen túlsúlyos betegeknek, amikor a monoterápiában adott, legnagyobb tolerálható dózisz orális metformin nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban

Időskor: mivel a metformin a vesén keresztül ürül, és az idős betegeknél gyakori a csökkent veseműködés,

időskorúak esetében szükséges a veseműködés rendszeres ellenőrzése.

Vesekárosodásban: nem alkalmazható veseelégtelenségben vagy veseműködési zavarban szenvedő betegeknél, ha a kreatinin clearance érték < 60 ml/perc.

Májkárosodásban: nem alkalmazható.

Gyermekek és serdülőkorúak: 18 év alatti betegekben nem áll rendelkezésre adat a pioglitazon alkalmazásával kapcsolatban, ezért ebben a korcsoportban alkalmazása nem ajánlott.

Terhességben: nem áll rendelkezésre nem-klinikai vizsgálatokban vagy klinikai adat terhes nőknél vagy a szoptatás időszakában történő alkalmazására vonatkozóan.

A pioglitazonnal kapcsolatos kockázatok: terhes nőkben történő alkalmazásra nincs megfelelő, emberre vonatkozó adat. Az állatkísérletekben nem mutatnak ki rákkeltő hatást, azonban főtotoxicitás kimutatható volt.

A metforminnal kapcsolatos kockázatok: alkalmazása nem javallt terhesség idején, vagy termékeny, fogamzásgátló módszert nem alkalmazó nők esetében. Amennyiben a beteg gyermeket szeretne, vagy a kezelés ideje alatt esik teherbe, a Competact-kezelést fel kell függeszteni.

Szoptatás időszaka: patkányok anyatejébe mind a pioglitazon, mind a metformin kiválasztódik. Nem ismert, hogy a humán anyatejbe is kiválasztódnak-e, ezért a Competact szoptatás időszakában nem alkalmazható.

Az Avandia filmtabletták* (rozigliptazon), az Avandamet filmtabletták* (rozigliptazon+metformin), az Avaglim 4 mg/4 mg filmtabletták* (rozigliptazon+glimepirid), az Actos 15 mg filmtabletta (pioglitazon) és a Competact 15 mg/850 mg filmtabletta (pioglitazon+metformin) centrális törzskönyvezési eljárással kerültek bevezetésre, és így nálunk is törzskönyvezett gyógyszerek (*: forgalomból kivonva 2011. február 15-én).

Rivoglitazon

Kifejlesztés alatt álló, tiazolidindion gyógyszer-családba tartozó PPAR- γ -agonista. A 2006-ban az Egyesült Államokban és az Európai Unióban elkezdődött III. fázisú klinikai vizsgálataiban 1, 2 és 3 mg, napi egyszeri dózisban kerül alkalmazásra. Egyes források szerint a vizsgálatokban jelentős volt a drop-out.

Troglitazon (Rezulin)

Ez is tiazolidindion szerkezetű PPAR- γ -agonista. A molekula alfa-tokoferol csoportot is tartalmaz, ezért potenciálisan E-vitamin-szerű hatással is rendelkezik. Gyulladásgátló hatása is van. Az 1990-es években került bevezetésre, de májat érintő mellékhatása miatt 1997-ben az Egyesült Királyságban, 2000-ben pedig az Egyesült Államokban, majd ezt követően Japánban is visszavonták.

A leírtakban a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére bevezetett orális antidiabitikumok két csoportjának – a DPP-4-gátlók és a PPAR- γ -agonisták – képviselőiről olvashattunk, azok hatásmechanizmusáról, terápiás javallataikról és speciális betegpopulációban történő alkalmazhatóságukra vonatkozó ajánlásokról, tiltásokról. A már bevezetett készítmények mellett teret kapott néhány kifejlesztés alatt álló molekula is.

Irodalom

1. Alkalmazási előírások (www.ogyi.hu)
2. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC: Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 826-828.
3. EASD 2010. **Linagliptin effective in treating patients with type 2 diabetes.**
4. EMA Press release 23. September 2010.
5. Fontos új gyógyszerbiztonsági információ. 2010. szeptember 24. GSK felhívás.
6. Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR: Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 330(8571): P1300-1304.
7. Lauritsen KB, Moody AJ, Christensen KC, Lindkaer Jensen S: Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 833-840.
8. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W: Reduced incretin effect in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1986; 1: 46-52.
9. Scott LJ: Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70: 2051-2072.
10. **The incretin effect.** Glucagon.com.
11. Vollmer K, Gardiwal H, Menge BA, Goetze O, Deacon CF, Schmidt WE, Holst JJ, Meier JJ: Hyperglycemia acutely lowers the postprandial excursions of glucagon-like Peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1379-1385.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
Országos Gyógyszerészeti Intézet
1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
E-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu

D-VITAMIN-ANALÓG – ALFACALCIDOL – IMMUNREGULATORIKUS HATÁSA NEM DIFFERENCIÁLT COLLAGENOSISBAN

Dr. Zöld Éva,⁽¹⁾ Dr. Baráth Sándor,⁽¹⁾ Dr. Gyimesi Edit,⁽¹⁾ Dr. Csáthy László,⁽²⁾ Dr. Gaál János,⁽³⁾ Dr. Hajas Ágota,⁽¹⁾
Dr. Zeher Margit,⁽¹⁾ Dr. Bodolay Edit⁽¹⁾

(1) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen, III. Belgyógyászati Klinika

(2) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

(3) Kenézy Gyula Megyei Kórház és Rendelőintézet, Debrecen, Reumatológiai Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A nem differenciált collagenosis (NDC) olyan kórállapot, amelyben szisztémás kötőszöveti betegségre jellemző tünetek észlelhetők, a betegek szérumában autoantitestek vannak jelen, ugyanakkor a meglévő eltérések nem elegendők ahhoz, hogy egy meghatározott kötőszöveti betegség diagnózisa felállítható legyen. Az NDC kórállapot általában 30%-ban differenciálódik poliszisztémás autoimmun betegségbe. A klinikai tünetek típusa és az autoantitestek jelenléte az NDC kórállapotban felveti, hogy az NDC stádiumban már észlelhető az immunrendszer szabályozási rendellenessége, és a definitív kötőszöveti betegségre jellemző patológiás eltérések vannak. NDC-ben még nincsenek kiterjedt vizsgálatok a kórfolyamat patomechanizmusának megismerésére. A szerzők előzetes munkájukban észlelték, hogy NDC-s betegekben a Th1/Th2 egyensúly a Th1 irányba tolódott el, és a Th1 sejteknek fokozott az IFN- γ -termelése. A D-vitamin-hiány egyike azoknak a tényezőknek, amelyek az autoimmun betegségek kialakulásáért felelősek lehetnek. A D-vitamin optimális szintje szükséges a normális immunológiai funkciókhoz, és jelentős szerepe van az immuntolerancia fenntartásában. A szerzők azokat az eredményeiket összegzik, melyeket egy D-vitamin-analóggal, az alfacalcidollal való kezelés során kaptak. A 25(OH)D-vitamin mennyiségét NDC-s betegek szérumában alacsonyabbnak találták, mint a kontrollcsoportban. NDC-ben a CD4⁺ T-sejtek IL-17-túlprodukciónak, és a CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ regulatorikus T-sejtek (nT_{reg}) számának és funkciójának csökkenését észlelték. Az nT_{reg} /Th17 sejtek arányának eltolódása az immunológiai szabályozás zavarát jelzi, ami szerepet játszhat abban, hogy az NDC-ből definitív kötőszöveti betegség alakuljon ki. Napi 1,0 μ g alfacalcidol optimális adagnak bizonyult, hogy helyreállítsa az nT_{reg} /Th17 egyensúlyának zavarát NDC-ben oly módon, hogy gátolja a Th17 sejtek IL-17 citokin termelését, és elősegíti az nT_{reg} sejtek számának és funkciójának növekedését. Vizsgálataik alapján az nT_{reg} /Th17 arány javításával a D-vitamin-pótlás hatásos lehet az NDC-s betegek kezelésében.

Kulcsszavak: D-vitamin, nem differenciált collagenosis, regulatorikus T-sejtek, citokinek

Zöld É, Baráth S, Gyimesi E, Csáthy L, Gaál J, Hajas Á, Zeher M, Bodolay E: IMMUNOREGULATORY FUNCTION OF VITAMIN D ANALOGUE – ALFACALCIDOL – IN PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

SUMMARY: The term Undifferentiated Connective Tissue Disease is used to define conditions characterized by the presence of signs and symptoms suggestive of a systemic autoimmune disease that do not satisfy the classification criteria for defined connective tissue diseases (CTD). The authors described that an average of 30% of patients with UCTD progress to defined CTDs. However, the clinical symptoms and the presence of the autoantibodies in patients with UCTD presume that many of the same immunological mechanisms that play a pathogenic role in different well-defined CTDs may also be involved. Yet, studies on patients with UCTD have not been performed regarding immunoregulatory abnormalities. In the previous study of authors was published that in patients with UCTD, changes in the Th1/Th2 rate toward Th1 with increased IFN- γ production. In this same study, the relative and absolute number of T regulatory cells (T_{reg} 's) was found to be decreased compared with controls. Yet, little is known about the pathomechanism of CTDs. Vitamin D deficiency is one of the environmental factors that may play a role in developing autoimmune diseases. The optimal level of vitamin D intake is necessary to normalize the immune functions and it plays an important role in the development of self-tolerance. The author summarized their results, what was made in patients with UCTD by vitamin D analogue, alfacalcidol. It was found that the levels of 25(OH)D vitamins in patients with UCTD were significantly lower, compared to healthy individuals. The IL-17 expression of CD4⁺ T lymphocytes was significant higher in untreated UCTD patients, compared to UCTD patients who were treated with alfacalcidol. Their data demonstrated that the CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ regulatory T cells – nT_{reg} /Th17 cell imbalance exists in patients with UCTD, suggesting a potential role for this immunoregulatory error in the progression from the UCTD stage

towards well-established CTDs. Their results indicated that 1.0 µg/day alfacalcidol was the optimal therapeutic regime to increase the vitamin D levels, repair the $nT_{reg}/Th17$ balance and raise the functional activity of nT_{reg} cells to suppress the proliferation of autologous $CD4^+CD25^-$ cells. Their findings support the idea that the clinical application of vitamin D in patients with UCTD may influence and restore $nT_{reg}/Th17$ imbalance, therefore could be beneficial in the management of the disease.

Key words: Vitamin-D, undifferentiated connective tissue disease, regulatory T cells, cytokines

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 83–91.

A poliszisztémás autoimmun kórképek – vagy ahogy a nemzetközi irodalomban nevezik, kötőszöveti betegségek (connective tissue disease – CTD) – sok szervet érintő gyulladós betegségek, kialakulásukhoz egy adott genetikai háttér mellett külső és/vagy belső környezeti tényezők, például vírus-, baktériumfertőzés, gyógyszerhatás, hormonális változások, napfény szükségesek.^{5,40,41,43,46} A poliszisztémás autoimmun kórképeknek nemzetközileg elfogadott kritériumtünetei vannak. Meghatározott klinikai és immunszerológiai eltérések jelenléte szükséges ahhoz, hogy a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a kevert kötőszöveti betegséget (mixed connective tissue disease – MCTD), a szisztémás sclerosist (SSc), a polymyositis/dermatomyosist (PM/DM), a Sjögren-szindrómát (Ss), a rheumatoid arthritist (RA) diagnosztizálni tudjuk.

A poliszisztémás autoimmun kór állapot kifejlődésére az esetek többségében hetek, hónapok, sokszor évek szükségesek. A kialakulás fázisában már észlelhetők olyan klinikai tünetek és immunszerológiai sajátosságok, amelyek gyanút kelhetnek SLE, MCTD, SSc, Sjögren-szindróma, PM/DM képződésére, de a meglévő eltérések még nem elégségesek ahhoz, hogy a poliszisztémás autoimmun betegséget egyértelműen véleményezhessük.^{2,31,35,39,44}

Azt az állapotot, amikor a poliszisztémás autoimmun betegségnek csak a gyanúja merül fel, de nincs meg az adott kórkép diagnosztizálásához szükséges tünetcsoport és autoantitest, illetve nincsenek meg a poliszisztémás autoimmun betegség diagnosztikai kritériumkövetelményei, a poliszisztémás autoimmun kórképek előfázisának, a nem differenciált collagenosis (NDC) – más terminológiával UCTD (undifferentiated connective tissue disease) – stádiumának tekintik.^{10,11,19}

Az NDC-ben észlelt leggyakoribb klinikai tünetek a polyarthritis/polyarthralgia, a reggeli kéz kisízületi merevség, Raynaud-jelenség a kéz és vagy a láb ujjain, myalgiform fájdalom, bőrtünetek, ismétlődő serositisek, szem- és szájszáradás, központi idegrendszeri tünetek (convulsio, fejfájás, migrén, trigeminus neuralgia), funkcionális és morfológiai légzőszervi eltérések, perifériás neuropathia, visszatérő hőemelkedés vagy egyéb okkal nem magyarázható láz, máskor nyirokcsomó-, máj-, lépnyagobodás.^{30,36}

A betegek szérumában a sejtmag- és citoplazmakomponensek ellen termelődött autoantitestek – anti-natív-DNS, anti-ENA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-Scl-70, anti-centromer, anti-Jo1, anti-PM1 és anti-foszfolipid struktúrák – mutathatók ki.

Az NDC-s betegek közel egyharmadában poliszisztémás autoimmun betegség alakul ki, a betegek fele megmarad az NDC stádiumban, és 10–20%-ban az is előfordulhat, hogy a meglévő tünetek visszafejlődhetnek, és nem is jelentkeznek újra.⁹ Az NDC stádiumból a poliszisztémás autoimmun betegségbe történő átmenet mértéke az NDC állapot fennállásának első két évében a legnagyobb, 70–80%, míg a továbbiakban évente 3–4%-ban alakul ki poliszisztémás autoimmun kórkép.

Jelenleg is hiányosak az ismereteink arról, melyek azok a provokáló tényezők, amelyek elősegítik azt, hogy az NDC-ből szisztémás autoimmun kórképpé történjen átmenet. A tünetek típusa és az autoantitestek jelenléte az NDC kór állapotban felveti, hogy az NDC stádiumban már a poliszisztémás autoimmun betegségre jellemző patológiás szabályozási rendellenességek vannak. Korábbi munkánkban igazoltuk, hogy NDC-s betegekben a Th1/Th2 egyensúly a Th1 irányba tolódott el, és a Th1 sejteknek fokozott az IFN- γ -termelése.⁴⁵

NDC-ben azonban még nincsenek a kórfolyamat patomechanizmusának megismerésére szolgáló kiterjedt vizsgálatok.

Epidemiológiai és kísérletes adatok alapján úgy tűnik, hogy a D-vitamin egyike azoknak a környezeti tényezőknek, amelyek alapvető szerepet játszanak az autoimmun betegségek kifejlődésében vagy progressziójában.

A D-vitamin immunmoduláló hatása

A D-vitamin klasszikus hatása a kalcium és a foszfor felszívódásának fokozása a bélrendszerből.^{4,17,38} A D-vitamin receptorokon (VDR) keresztül kifejtett autokrin és parakrin hatása révén gátolja a keratinocyták és a daganatos sejtek proliferációját, és megakadályozza, valamint csökkenti a transzplantátum kilökődését.²¹

A D-vitamin immunmoduláló hatását az elmúlt évek kísérletes és humán vizsgálatai bizonyították.

A dendritikus sejtek (DC) professzionális antigénprezentáló sejtek, melyeknek a T-sejt-függő immunválasz elindításában és fenntartásában van szerepük. Az aktív D-vitamin gátolja a myeloid prekurzorok dendritikus sejtjé történő differenciálódását és érését, csökkenti a MHC-II és a kostimulátorok (CD80, CD86, CD40), valamint más, érést elősegítő proteinek (CD1a, CD83) felszíni megjelenését, a DC-sejtek antigénprezentáló képességét és az IL-12-termelést.^{20,24,37} *In vivo* az 1,25(OH)₂D₃-vitamin hatása a DC-sejtekre abban is megnyilvánul, hogy gátolja az IL-12-termelést, így az IL-12 által befolyásolt Th1-választ, és ezzel a Th1 típusú citokinek, az IFN- γ , az IL-2, és a TNF- α termelésének csökkenését eredményezi.²⁴

Figurelembe véve a DC-sejtekre kifejtett hatását, az immunrendszert a D-vitamin egyértelműen a tolerogenitás irányába tereli.³⁷

A nyugvó CD4⁺ T-sejtek is expresszálják VDR-t kis koncentrációban, ami azonban ötszörösére nő, ha a T-sejtek aktiválódnak.³⁴ Az 1,25(OH)₂D₃-vitaminnak a Th2 sejtekre kifejtett hatása még nem egyértelmű. Egyes megfigyelések szerint *in vivo* a 1,25(OH)₂D₃ fokozza a Th2 sejtek IL-4 citokin termelését, míg más adatok azt mutatják, hogy gátolja a Th2 sejtek IL-4 citokin szekrécióját. *Penna és Adorini*,³⁷ valamint *Canning*¹³ adatai szerint az 1,25(OH)₂D₃-vitamin fokozza az IL-10 termelését, és ezáltal segíti a Th2 típusú T-sejtek funkcióját.

A DC-sejtek által prezentált antigének hatására a naiv CD4⁺ T-sejtekből Th1, Th2, Th17 típusú sejtek differenciálódnak, amelyek az effektorfeladataikat ellátják. Ezek az effektorreakciók fiziológiás körülmények között protektivitást biztosítanak a szervezet számára, de nemritkán ezek a saját szervezet ellen irányulhatnak, vagyis autoreaktívak lehetnek. Az immunszisztémának szabályozni kell a protektív immunreakciók intenzitását, és különösen vigyázni kell arra, hogy a saját antigénstruktúráját ne károsítsa, hanem tolerálja. Ebben a szabályozásban kitüntetett szerepet játszanak a különböző típusú immunregulatorikus sejtek, így jórészt a thymusban képződő természetes, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatorikus T-sejtek (nT_{reg} sejtek), továbbá az IL-10-et termelő, indukálható T_{reg} sejtek (iT_{reg}) és a TGF- β -termelő Th3 helper sejtek.^{16,22,42}

Az T-helper típusú Th17 sejtek az IL-17 pleiotrop hatású proinflammatorikus citokin termelésével növelhetik az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét.^{1,26,38}

Az IL-6, IL-21, IL-23 és TGF- β együttes hatása segíti elő a naiv humán Th sejtek Th17 effektorsejtek irányába történő polarizációját.^{7,8,15} Az IL-6 csökkenti a TGF- β indukálta Foxp3 (forkhead box) expressziót és a T_{reg} sejtek kialakulását, ugyanakkor az IL-6 és a TGF- β együttes jelenléte elősegíti a Th17 sejtek képződését. Mindez azt jelenti, hogy az effektor- és a regulatorikus T-sejtek ugyanabból a naiv CD4⁺

T-prekurzor sejtéből alakulhatnak ki, és differenciálódásuk eredménye a lokális citokinmiliótól függ. Ennek megfelelően a citokinkörnyezet módosulására, a TGF- β /IL-6 arány változására, az effektor Th17 sejtek Foxp3⁺ regulatorikus, aktív, szuppresszor T-sejttekké (T_{reg}) képesek konvertálódni.⁴⁸ *In vitro*, D-vitamin-analógok gátolják az IL-6 citokin termelődést, és a Th17 sejtek számát is csökkentik.

A Foxp3⁺ T-sejteknek tehát alapvető regulatív-szuppresszív funkciójuk van, és kulcsszerepet játszanak az immunrendszer homeosztázisának, valamint a saját antigénnel szembeni toleranciának a fenntartásában. A természetes regulatív T-sejtek működésében a Foxp3 transzkripciófaktor molekula lényegi szerepet tölt be, hiányában több szervet érintő autoimmun betegség, az ún. IPEX (immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött szindróma) alakulhat ki. A Foxp3⁺ T_{reg} sejtek és a Th17 sejtek közötti egyensúly alapvető az immunválasz kimenetele szempontjából. Az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy az aktív D-vitamin jelenléte elősegíti a T_{reg} sejt irányú differenciálódást, míg a Th17 sejtekre szuppresszív hatású.²³

2002-ben *Barrat és mtsai* igazolták, hogy 1,25(OH)₂D₃ elősegíti az IL-10-t tartalmazó CD4⁺/CD25⁺ iT_{reg} sejtek keletkezését.⁶ *Urry és munkacsoportja* mutatta ki, hogy az 1,25(OH)₂D₃ az IL-10-szekréció fokozása mellett a T_{reg} sejtek TLR9-expresszióját is növeli, és így szoros kapcsolatot létesít az innate és az adaptív immunitás között.⁴⁷

1,25(OH)₂D₃-vitamin hiányában a T_{reg} sejtek száma és funkciója csökken, ami megnöveli az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét.

A D-vitamin és a B-sejt-funkció

Az aktivált B-sejtekben is kimutatható a nukleáris VDR.¹⁴ Az 1,25(OH)₂D₃ a B-sejtekre hatva gátolja azok proliferációját és immunglobulintermelését, a B-sejtek plazmasejtjé történő differenciálódását, a B-memóriasejtek kialakulását. Az 1 α -hidroxiláz gén, a CYP27b1 a B-sejtekben is jelen van, ami azt jelenti, hogy a B-sejtek a T-sejthez hasonlóan autokrin/interkrin válaszra képesek.

D-vitamin-hatás és az antimikrobás peptidek

Macrophagok

A D-vitamin elősegíti a monocyták macrophag irányba történő érését, differenciálódását, ugyanakkor befolyásolja a macrophagok gyulladáscitokin és kemokin termelését.²⁷ A D-vitamin fokozza a macrophagok fagocitáló képességét, az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC) reakciót, de mérsékli az antigénprezentáló tulajdonságát. Az epithelsejtek, a felső és az alsó légúti rendszer sejtjei – továbbá egyéb sejtek, köztük a keratinocyták – a vírus és

a bakteriális fertőzések lokális gátlására képes peptideket, a defenzinokat és a katelicidineket termelik.

A szisztémás bakteriális és virális fertőzések ágensei a PAM TLR2/CD14 komplexhez kapcsolódva fokozzák az 1α -hidroxilációt, és ilyen módon a D-vitamin-termelődést. A képződött kalcitriol a VDR-hez kapcsolódva elősegíti az antibakteriális peptidok szintézisét. Az endogén antibakteriális α - és β -defenzinnek és a katelicidinnek direkt mikroorganizmusokat károsító funkciójuk van. D-vitamin hiányában a macrophagok kevesebb lizoszomális enzimet és hidrogén-peroxidot termelnek, ami elengedhetetlenül szükséges az antimikrobás funkciójukhoz. D-vitamin hiányában a fertőzések kialakulásának valószínűsége nő.²⁴

A D-vitaminnal kapcsolatos érdeklődés jelentős mértékben megnőtt. Az utóbbi években exponenciálisan szaporodnak a D-vitaminnal foglalkozó közlemények, s ebben közrejátszik többek között az az immunmoduláló tulajdonság, amiről egyre többet tudunk. Nem véletlen, hogy az ásványi csontanyagcserére mellett felzárkóztak a daganatos, az infektív, a különböző dermatológiai és az immunológiai természetű betegségekről szóló dolgozatok, ami a D-vitamin pleiotrop molekuláris hatásával magyarázható.

A klinikai vizsgálatok egyre növekvő száma alapján általánosan elfogadott, hogy a szervezet optimális D-vitamin-ellátottságáról 30 ng/ml vagy e fölötti 25(OH)D-értéknél beszélhetünk. 21–29 ng/ml közötti 25(OH)D-érték esetén D-vitamin-elégtelenség, 20 ng/ml vagy ez alatti szérumszint D-vitamin-hiányt jelent.^{28,32} Kritikusan alacsony 25(OH)D-vitamin-szintnek tekintik, amikor 10 ng/ml, vagy ez alatt van a plazma 25(OH)D-mennyisége.

Az epidemiológiai felmérések egyértelműen igazolják, hogy D-vitamin-hiány állapotában az egyes autoimmun kórképek, így a szisztémás lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), diabetes mellitus (DM), sclerosis multiplex (SM) prevalenciája nő, és a betegség kórlefolyása súlyosabb.^{3,17,18,29,33} Alacsony D-vitamin-szintet (<30 ng/ml) észleltünk a kevert kötőszöveti betegségben szenvedő betegek 59,2%-ában, és az alacsony D-vitamin-szint szoros összefüggést mutatott a kardiovaszkuláris szövődmények megjelenésével.²⁵

Alfacalcidollal végzett vizsgálatok NDC-ben

Nincsenek irodalmi adatok az NDC-s betegek D-vitamin-ellátottságáról, és a D-vitaminnak az immunszisztéma regulatorikus sejtfunkciókra gyakorolt hatásáról. A továbbiakban az NDC-s betegeink D-vitamin-kezelésével nyert vizsgálataink eredményeit összegezzük. Az eddigi munkánkat három megválaszolható kérdés köré csoportosítottuk.

1. Gyakoribb-e, illetve milyen mértékű a D-vitamin-hiány NDC-s betegekben a kontroll, egészséges populációhoz képest?

2. Az NDC-s betegek D-vitamin-kezelése miként befolyásolja a T regulatorikus sejt számot és funkciót, valamint hogyan hat a Th17 sejtek IL-17-termelésére?
3. Mennyi a D-vitamin optimális adagja, ami a legkedvezőbbben képes javítani a T regulatorikus sejt funkciót, és csökkenteni tudja a proinflammatorikus citokinek termelődését?

Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DEOEC), III. sz. Belgyógyászati Klinika „Új betegeket fogadó” autoimmun szakrendelésén 2002 és 2006 között kezelt és gondozott, 161 randszerűen kiválasztott NDC-s beteg került a vizsgálatba.

Kontrollként 66, korban és nemből illesztett, egészséges egyének mintáiból végeztünk meghatározást. A 161 NDC-s betegben és a 66 egészséges kontrollban meghatároztuk a plazma 25-hidroxi-D-vitamin-szintjét a nyári (júniustól októberig) és a téli (januártól májusig) időszakban.

A vizsgálatba bevont betegek és kontrollok mindegyikénél ellenőriztük a kalcium homeosztázisában szerepet játszó faktorokat (parathormon, szérumszint), amelyek kóros eltérést nem mutattak. A betegek egyike sem szenvedett osteoporosisban, vesebetegségben, illetőleg a vizsgálatot megelőzően D-vitamin szedése nem történt.

Az NDC-s betegeket 4 havonta ellenőriztük az autoimmun járóbeteg-szakrendelésen.

A D-vitamin-terápiát a következőképpen alkalmaztuk: csoportonként a betegek (összesen 21 beteg) naponta 0,5 μ g, 1,0 μ g, illetve 1,5 μ g alfacalcidolt kaptak 5 héten át. Az alfacalcidol-kezelést a szérumszintjének meghatározása után kezdtük el. A különböző alfacalcidoldózt kapó NDC-s beteg mindegyike D-vitamin-elégtelenségben szenvedett (D-vitamin-szintek <30 ng/ml).

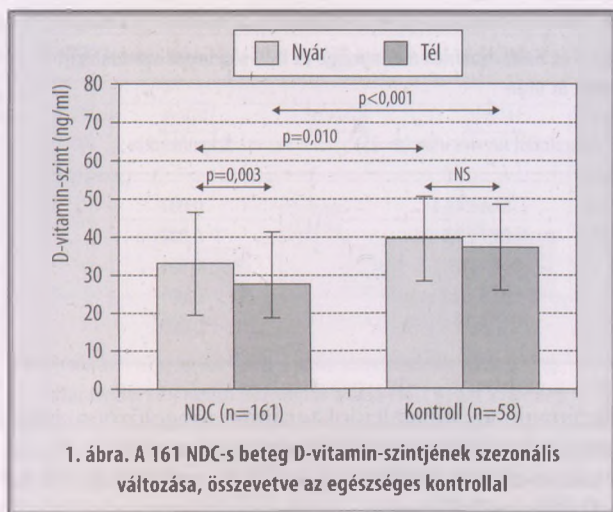
A módszerek részletes leírása az előzetesen közölt munkánkban szerepel.^{50,51}

A betegek és a kontrollcsoport 25(OH)D-vitamin-szintjének meghatározása folyadékromatográfias módszerrel történt. A CD4⁺CD25⁺ T-sejtek izolálását, a szuppressziós assay-t, a CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ T-sejtek meghatározását, valamint az intracitoplazmatikus citokinek mérését (INF- γ , IL-10, IL-17) áramlási citométerrel végeztük az előzetesen leírtak alapján. A szérumszintjeit (INF- γ , IL-12, IL-6, IL-17 IL-23 és IL-10) enzimelinked immunosorbent assay (ELISA) módszerrel határoztuk meg.

Eredmények

Az NDC-s betegek D-vitamin-ellátottsága

A 161 NDC-s beteg 41,6%-a (67 beteg) D-vitamin-elégtelenségben (25(OH)D 21–29 ng/ml) szenvedett, és a betegek 25(OH)D-szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll egészségesek csoportjéé (1. ábra). Az NDC-s betegekben a plazma D-vitamin-mennyisége szezonális ingadozást mutatott, a nyári hónapokban magasabb, a téli időszak-

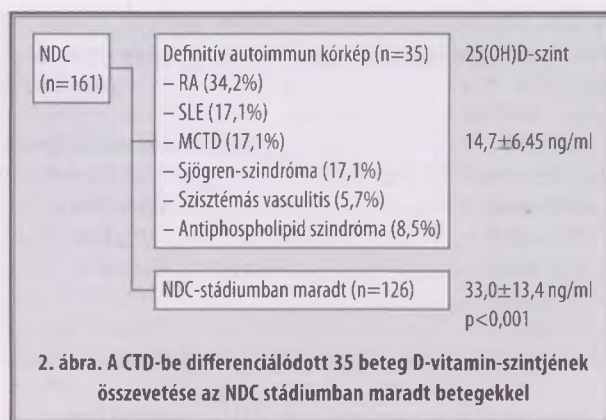


ban alacsonyabb értékeket mértünk. A nyári és a téli D-vitamin-értékek között szignifikáns különbséget találtunk (NDC nyár: $33,0 \pm 13,4$ ng/ml, NDC tél: $27,8 \pm 2,48$ ng/ml, $p < 0,001$), míg a kontrollcsoportban az ingadozás mértéke nem volt jelentős (kontroll nyár: $39,5 \pm 11,2$ ng/ml, kontroll tél: $38,2 \pm 12,1$; ns).⁵⁰

Az alacsony D-vitamin-szintű (<30 ng/ml) betegekben a nyári hónapokhoz képest a téli időszakban tovább csökkent a D-vitamin plazmakoncentrációja (nyár: $21,9$ ng/ml $\pm 4,7$ tél: $18,1$ ng/ml $\pm 5,9$; $p < 0,03$). Kritikusan alacsony volt a D-vitamin (<10 ng/ml) mennyisége az NDC-s betegek 3,1%-ában (5 beteg), míg az egészséges kontrollok csoportjában egy esetben sem.

A kétéves követési időszakban a 161 NDC-s beteg 21,7%-a (35 beteg) differenciálódott definitív CTD-be (2. ábra). A 35 CTD-be progrediált beteg D-vitamin-szintje jelentősen alacsonyabb volt, mint az NDC stádiumában maradt betegek értékei (CTD-be progrediált betegek: $14,7 \pm 6,45$ ng/ml, NDC stádiumban maradt betegek: $33,0 \pm 13,4$ ng/ml; $p < 0,0001$). A kritikusan alacsony D-vitamin-szintű NDC-s betegek mindegyikében szisztémás autoimmun betegség alakult ki.

Az eredményeink alapján felvethető, hogy az alacsony D-vitamin-mennyiség mellett megnő az esélye annak, hogy az NDC-s kórállapotból poliszisztémás autoimmun betegség alakuljon ki.⁵²



A természetes regulatorikus T-sejtek és a Th17 sejtek megoszlása NDC-s betegek perifériás vérében alfalcidol-kezelés előtt és után

Arra kerestük a választ, hogy egy 5 héten át tartó, 0,5 μ g/nap dózisú alfalcidol-kezelés befolyásolja-e a CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ nT_{reg} sejtek, valamint a Th17 sejtek számát.

Az alfalcidol-kezelést megelőzően a Th17 sejtek százalékos megoszlását és abszolút számát nagyobb-nak találtuk a vizsgált NDC-s betegekben, összehasonlítva a kezelés után mért értékekkel (1. táblázat). Az nT_{reg} sejtek százalékos értéke és abszolút száma kisebb volt az NDC-s betegek perifériás vérében, ami az immunválasz szabályozásának károsodását, az autoimmun reakciók szuppressziójának csökkenését jelzi. A 0,5 μ g/nap dózisban adott alfalcidol-kezelést követően a betegek nT_{reg} sejtjeinek a száma emelkedett.

Az alfalcidol-kezelés után a CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ nT_{reg}/Th17 sejtarány módosult: az nT_{reg} sejtek száma több mint kétszeresére nőtt, a Th17 sejtek száma százalékos értékben és abszolút számban is a felére csökkent, így az nT_{reg}/Th17 sejtek aránya emelkedett (1. táblázat).

Eredményeink szerint az NDC-s betegek perifériás vérében alacsony az nT_{reg} sejtek aránya, illetőleg abszolút száma, ami az immunválasz szabályozásának károsodását, az autoimmun reakciók szuppressziójának csökkenését jelzi. Adataink alapján úgy tűnik, hogy az nT_{reg} sejteknek fontos szerepük van abban, hogy az NDC-ből mint előfázisból definitív CTD legyen.⁵¹

	0,5 μ g/nap		p
	Kezelés előtt	Kezelés után	
CD4 ⁺ CD25 ^{high} Foxp3 ⁺ (G/l)	$0,03200 \pm 0,0290$	$0,07100 \pm 0,02000$	0,020
CD4 ⁺ Th17 ⁺ (G/l)	$27,20000 \pm 6,5000$	$13,10000 \pm 3,00000$	0,001
CD4 ⁺ CD25 ^{high} Foxp3 ⁺ /CD4 ⁺ Th17 ⁺ (G/l)	$0,00114 \pm 0,0061$	$0,00355 \pm 0,00223$	0,050

2. táblázat. A szignifikáns eltérést mutató, így az IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-23, IL-6 és IL-10 citokinek mennyisége az NDC-s betegek szérumban alfalcidol-kezelés előtt és után

Citokinek	Alfalcidol-kezelés előtt (n=25)	Alfalcidol-kezelés után (n=25)	Szignifikancia
IL-12 (pg/ml)	156,7 \pm 75,2	87,5 \pm 42,1	0,001
IFN- γ (pg/ml)	41,5 \pm 12,0	21,7 \pm 9,9	0,001
IL-23 (pg/ml)	385,2 \pm 82,2	210,0 \pm 69,3	0,001
IL-6 (pg/ml)	39,4 \pm 11,3	23,5 \pm 6,3	0,001
IL-17 (pg/ml)	37,8 \pm 9,6	17,8 \pm 4,5	0,009

A szérumban citokinkoncentrációi NDC-s betegekben alfalcidol-kezelés előtt és után

Az NDC-s betegek szérumban magasnak találtuk a Th1 által termelt IFN- γ , a Th17 sejtek termelte IL-17 citokint, valamint az IL-23 és IL-6 és az IL-12 koncentrációját (2. táblázat). A D-vitamin-analóg alfalcidollal való kezelés csökkentette az IL-17 termelését, mérsékelte az IL-6, IL-17 és IL-23 citokinek szintjét, illetőleg csökkentette a Th1 sejtek differenciálódását elősegítő IL-12 mennyiségét és a Th1 sejtek IFN- γ -termelését. Az eredmények alapján az alfalcidol-kezelés egyaránt gátolja a Th1 és a Th17 sejtek működését, azok citokinprodukciónak, miközben elősegítette az IL-10 regulatív citokin képződését. A D-vitamin-analóg alfalcidol elsődlegesen a naiv CD4⁺ T-sejtek Th1 és Th17 irányú differenciálódását gátolja. A vizsgált NDC-s betegekben a 25(OH)D-vi-

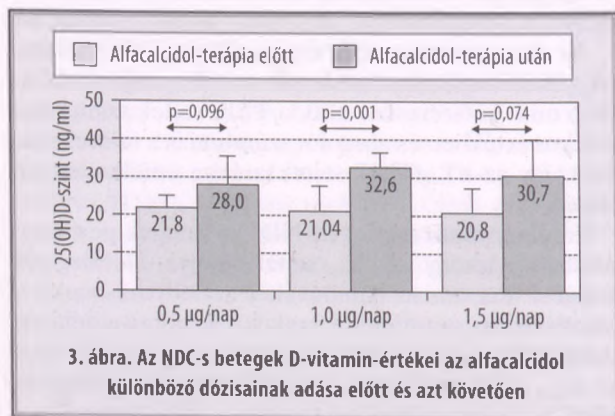
taminnak az alfalcidol-terápiát megelőzően mért szintje fordított korrelációt mutatott a szérumban IL-23 és IL-6 citokin szintjével (IL-23: R: -0,713; IL-6: R: -0,751; p<0,01).

Mi az optimális D-vitamin-dózis, ami kedvezően befolyásolja a T regulatorikus sejt számot és funkciót NDC-ben?

További kérdés volt, hogy mekkora a D-vitamin-analóg alfalcidol optimális adagja, ami módosítani képes az nT_{reg}/Th17 sejtek arányát, és növeli az nT_{reg} sejtek regulatív funkcióját. Hét-hét NDC-s beteg (összesen 21 beteg) 5 héten keresztül 3 különböző dózisban (0,5, 1,0, ill. 1,5 μ g/nap) kapott D-vitamin-analóg alfalcidol. A napi 1,0 μ g/nap dózisban alkalmazott alfalcidol már az 5. héten szignifikánsan növelte a betegek 25(OH)D szintjét (3. ábra). A napi 1,5 μ g dózisú alfalcidol-kezelés hatása nem volt eredményesebb, mint a napi 1,0 μ g-os adagban adott alfalcidol.⁴⁵

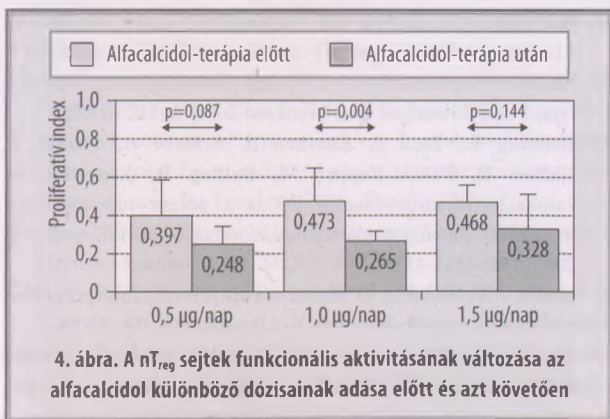
A 3 különböző dózisban alkalmazott alfalcidol-kezelést követően vizsgáltuk a betegek perifériás vérében a CD4⁺ T-sejtek intracitoplazmatikus IFN- γ -, IL-4-, és IL-10-tartalmát. A 0,5 μ g/nap és az 1,0 μ g/nap alfalcidol-kezelés csökkentette a CD4⁺ T-sejtek IFN- γ -expresszióját, és az alfalcidol ugyanazon adagja növelte a CD4⁺IL-10 és a CD4⁺IL-4 expressziót a CD4⁺ T-sejtekben. A napi 1,5 μ g alfalcidol-kezelés nem tudta tovább növelni a CD4⁺ T-sejtek INF- γ -, IL-10- és IL-4-tartalmát (3. táblázat).

A CD4⁺CD25^{high} T-sejtek autológ CD4⁺CD25^{high} T-sejtek proliferációjára kifejtett gátló hatását an-

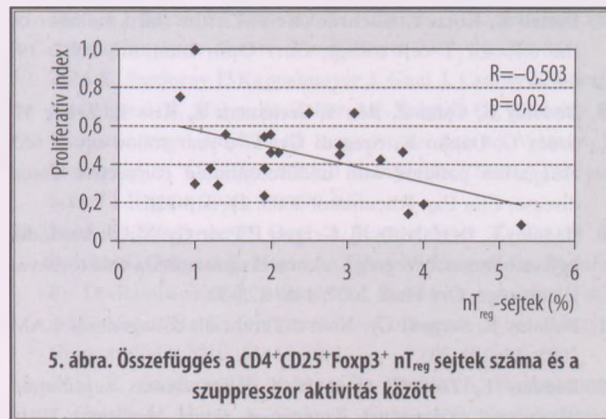


3. táblázat. A CD4⁺IFN- γ ⁺, CD4⁺IL-10⁺ és a CD4⁺IL-4⁺ T-sejtek százalékos megoszlása alfalcidol-kezelés előtt és azt követően

	CD4 ⁺ IFN- γ ⁺		p	CD4 ⁺ IL-10 ⁺		p	CD4 ⁺ IL-4 ⁺		p
	Kezelés előtt	Kezelés után		Kezelés előtt	Kezelés után		Kezelés előtt	Kezelés után	
0,5 μ g/nap	18,5 \pm 6,6	12,8 \pm 4,9	0,050	0,78 \pm 0,20	1,26 \pm 0,35	0,04	1,02 \pm 0,36	1,94 \pm 0,71	0,030
1,0 μ g/nap	18,4 \pm 5,9	10,6 \pm 0,9	0,020	0,71 \pm 0,20	1,16 \pm 0,23	0,01	1,12 \pm 0,30	2,90 \pm 1,18	0,010
1,5 μ g/nap	17,0 \pm 4,6	15,7 \pm 4,1	0,655	1,12 \pm 0,36	1,12 \pm 0,28	1,00	1,1 \pm 0,530	1,40 \pm 0,60	0,489



4. ábra. A nT_{reg} sejtek funkcionális aktivitásának változása az alfacalcidol különböző dózisaival adása előtt és azt követően



5. ábra. Összefüggés a $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ nT_{reg} sejtek száma és a szuppresszor aktivitás között

ti-CD3-mal és anti-CD28-cal történő stimuláció segítségével vizsgáltuk (4. ábra). A napi 0,5 µg alfacalcidol-kezelés nem volt elégséges ahhoz, hogy növelje a T regulatorikus funkciót. Napi 1,0 µg dózist használva a $CD4^+CD25^{high}$ T-sejtek szuppressziós aktivitása nőtt, míg a 1,5 µg/nap alfacalcidol-kezelés hasonló mértékben javította a $CD4^+CD25^{high}$ T-sejtek szuppresszor funkcióját, mint az 1,0 µg/nap alfacalcidol (proliferatív index alfacalcidol-kezelés előtt és után: 0,5 µg/nap: $0,397 \pm 0,190$ vs. $0,247 \pm 0,09$, $p < 0,08$; 1,0 µg/nap: $0,473 \pm 0,146$ vs. $0,264 \pm 0,05$, $p < 0,004$; 1,5 µg/nap: $0,468 \pm 0,151$ vs. $0,328 \pm 0,182$, $p < 0,144$).

Negatív korrelációt találtunk a $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ nT_{reg} sejtek száma és a proliferatív index között ($r = -0,503$, $p = 0,02$) (5. ábra).

Megbeszélés

Eredményeink alapján az 1,0 µg/nap alfacalcidol-kezelés tűnik optimálisnak arra, hogy az NDC-s betegek nT_{reg} sejtszáma és aktivitása növekedjen.

Az eddig elért eredményeink alátámasztják azokat az előzetes megfigyeléseinket, hogy az NDC-s betegekben már az immunreguláció károsodására utaló eltérések észlelhetők, ami megnyilvánul az alacsony nT_{reg} sejtszámban és funkcióban, a Th17 sejtek fokozott IL-17-termelésében. Az NDC-s betegek D-vitamin-hiánya tovább ronthatja a meglévő szabályozási mechanizmust, aminek következménye lehet az, hogy az NDC-ből poliszisztémás autoimmun betegség alakul ki.^{51,52}

Az eredmények feljogosíthatnak minket arra, hogy kijelenthessük, az autoimmun betegség korai fázisában D-vitamin-pótlást kell alkalmazni. A D-vitamin optimális szintje megelőzheti, valamint lassíthatja a definitív kötőszöveti betegségbe való differenciálódást. D-vitamin-pótlástól remélhető a kórállapot progressziójának lassítása.

A gyulladásszerű citokint termelő T-sejtek további megismerése, a nT_{reg} sejtek funkciójának további vizsgálata előrelépést jelenthet az NDC terápiás stratégi-

ájának kialakításában. Az alfacalcidol immunmodulatív hatása révén új terápiás lehetőséget képviselhet NDC kórállapot kezelésében is.⁴⁹

Irodalom

1. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM: The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (t_{reg}) in human organ transplantation Sakauchi S. Viewpoints on T_{reg} . Eur J Immunol 2008; 38: 901-937.
2. Alarcon GS, Williams GV, Singer JZ, Steen VD, Clegg DO, Paulus HE, Billingsley LM, Luggen ME, Polisson RP, Willkens RF: Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. J Rheumatol 1991; 18: 1332-1339.
3. Amital H, Szekanez Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T, Kiss E, Rovinsky J, Tuchynova A, Kozakova D, Doria A, Corocher N, Agmon-Levin N, Barak V, Orbach H, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y: Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? Ann Rheum Dis 2010; 69: 1155-1157.
4. Anderson PH, O'Loughlin PD, May BK, Morris HA: Determinants of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels: the role of renal synthesis and catabolism of vitamin D. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89: 111-113.
5. Aune TM, Parker JS, Maas K, Liu Z, Olsen NJ, Moore JH: Co-localization of differentially expressed genes and shared susceptibility loci in human autoimmunity. Genet Epidemiol 2004; 2: 162-172.
6. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, de Waal-Malefyt R, Coffman RL, Hawrylowicz CM, O'Garra A: In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. J Exp Med 2002; 195: 603.
7. Betteli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature 2006; 441: 235-238.

8. Betteli E, Korn T, KuchrooVK: Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol* 2007; **19**: 652-657.
9. Bodolay E, Csiki Z, Ben T, Szekanez Z, Kiss E, Zehner M, Szűcs G, Dankó K, Szegedi Gy: Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; **21**: 313-320.
10. Bodolay E, Dérfalvi B, ifj. Gergely P, Poór Gy: Mikor kezdődik egy autoimmun betegség? A korai diagnosztikára való törekvés jelentősége. *Orv Hetil* 2007; **148**: S25-30.
11. Bodolay E, Szegedi Gy: Nem differenciált collagenosis. *LAM* 2005; **15**: 198-205.
12. Bodolay E, Zöld É, Gaál J: A poliszisztémás autoimmun betegségek előfázisának jelentősége. *Focus Medicinæ* 2010; **12**: 3-6.
13. Canning MO, Grotenhuis K, de Wit H, Ruwhof C, Drexhage HA: 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol* 2001; **145**: 351-357.
14. Chen S, Sims GP, Chen XX, GU YY, Chen S, Lipsky PE: Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; **179**: 1634-1647.
15. Chen Z, O'Shea JJ: Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res* 2008; **41**: 87-102.
16. Cools N, Ponsaerts P, VanTendeloo VFI, Berneman ZN: Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol* 2007; **82**: 981-995.
17. Cutolo M: Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009; **48**: 210-212.
18. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Seriole B: Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007; **7**: 59-64.
19. Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A, Pietrogrande M, Invernizzi F, Vanoli M, Scorza R, Sabbadini MG, Gerli R, Corvetta A, Farina G, Salsano F, Priori R, Valesini G, Danieli G: Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1999; **17**: 585-591.
20. Deluca HE, Cantina M: Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; **15**: 2579-2585.
21. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am Physiol Renal Physiol* 2005; **289**: F8-28.
22. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, Mauri C: Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *J Exp Medicine* 2004; **200**: 277-285.
23. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L: Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001; **167**: 1945-1953.
24. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R: Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **270**: 701-708.
25. Hajas A, Sandor J, Csathy L, Csapó I, Barath S, Paragh Gy, Seres I, Szegedi Gy, Shoenfeld Y, Bodolay E: Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. *Autoimmunity Rev* 2011; **10**: 317-324.
26. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT: Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; **6**: 1123-1132.
27. Helming L, Bose J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, Probst-Kepper M, Balling R, Lengeling A: 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood* 2005; **106**: 4351-4358.
28. Holick MF: Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; **19**: 73-78.
29. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; **5**: 114-117.
30. Kumanovics G, Zibotics H, Nagy Z, Czirják L: Nem differenciált kollagenózisos betegek klinikai jellemzői. *Magyar Reumatol* 2003; **44**: 213-221.
31. Leroy EC, Maricq HR, Kahaleh MR: Undifferentiated connective tissue syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; **23**: 341-343.
32. Lips P: Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; **89-90**: 611-614.
33. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekblom-Schnell A, Eriksson JW, Gudbjörnsdóttir S, Nyström L, Ostman J, Sundkvist G: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; **49**: 2847-2852.
34. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT: The targets of vitamin D depend of the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003; **89**: 922-932.
35. Mosca M, Neri R, Bencivelli W, Tavoni A, Bombardieri S: Undifferentiated Connective Tissue Disease: Analysis of 83 Patients with a Minimum Followup of 5 Years. *J Rheumatol* 2002; **29**: 2345-2349.
36. Mosca M, Tani C, Bombardieri S: A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? *Nature Clinical Practice. Rheumatology* 2008; **4**: 328-332.
37. Penna D, Adorini L: Alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; **164**: 2405-2411.
38. Penna LG: Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrin system. *Nature Clinical Practice* 2008; **4**: 404-412.
39. Petrányi Gy: Nem-differenciált kollagén betegség. *Orv Hetil* 1961; **102**: 1585-1589.
40. Rioux JD, Abbas AK: Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 2005; **435**: 584-589.
41. Rodenhiser D, Mann M: Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006; **174**: 341-348.
42. Roncaldo MG, Gregori S, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK: Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunological Reviews* 2006; **212**: 28-50.
43. Szegedi Gy: A poliszisztémás autoimmun betegségek patogenezisének ismerete, korszerű kezelésük feltétele. *Magyar Tudomány* 2006; **10**: 1185-1189.

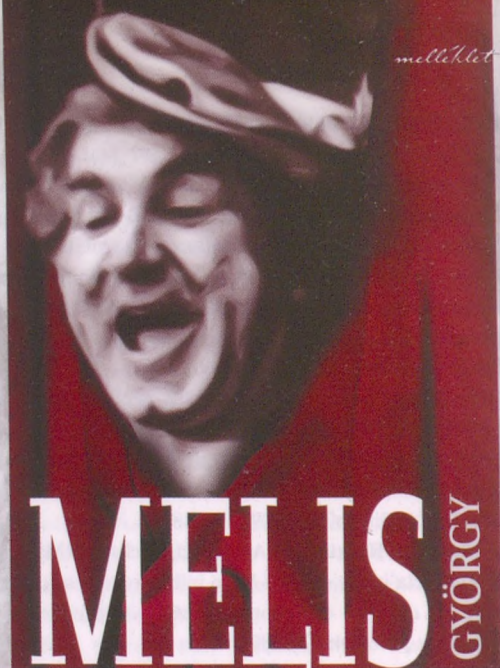
44. **Szegedi Gy:** Az autoimmun betegségek sajátosságai. *LAM* 2004; **14:** 739–746.
45. **Szodoray Nakken B, Barath S, Gaal J, Aleksza M, Zeher M, Sipka S, Szilagy A, Zold E, Szegedi G, Bodolay E:** Progressive divergent shifts in natural and induced T-regulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease. *Int Immunol* 2008; **20:** 971-979.
46. **Tsao BP:** The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends Immunol* 2003; **24:** 595-602.
47. **Urry Z, Xystrakis E, Rochards DF, McDonald J, Sattar Z, Cousins DJ, Corrigan CJ, Hickman E, Brown Z, Hawrylowicz CM:** Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Treg by 1alpha,25dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009; **119:** 387.
48. **Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B:** TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; **24:** 179-189.
49. **Zold É, Barta Z, Bodolay E:** Vitamin D deficiency and connective tissue disease. *Vitam Horm* 2011; **86:** 261-86.
50. **Zold É, Szodoray P, Kappelmayer J, Gaal J, Csathy L, Barath S, Gyimesi E, Hajas A, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E:** Impaired regulatory T-cell homeostasis due to Vitamin D deficiency in Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Scand J Rheum* 2010; **39:** 490-497.
51. **Zöld É, Szodoray P, Gaál J, Kappelmayer J, Csáthy L, Baráth S, Gyimesi E, Hajas Á, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E:** D-vitamin-analóg, alfalcidol hatása a regulatív T-sejt működésre Nem Differenciált Collagenosisban. *Magyar Reumatológia* 2010; **51:** 12-20.
52. **Zöld É, Szodoray P, Nakken B, Barath S, Kappelmayer J, Csathy L, Hajas A, Sipka S, Gyimesi E, Gaal J, Hallay J, Szegedi G, Bodolay E:** Alfalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun Rev* 2011; **10:** 155-162.

Levelezési cím: Dr. Bodolay Edit
 Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Belgyógyászati Klinika
 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22
 E-mail: edit.bodolay@gmail.com

A könyv megjelenésének napjaiban ünnepeltük Melis György színpadra lépésének 60. évfordulóját: 1949. október 19-én Bizet Carmen c. operájának Morales szerepében láthatta őt először a közönség a Magyar Állami Operaházban. Az évfordulóra kiadónk egy portréval készült: Winkler Gábor, a Barangolás az operák világában c. négykötetes „operalexikon” szerzője egy olvasmányos, minden részletre kiterjedő életrajzi könyvet állított össze a művészről személyes beszélgetésekből, korabeli kritikákból, újságcikkekből, illetve saját élményekből. Az életmű megismerését a művész rendelkezésünkre bocsátott közel 120 képe illusztrálja. A könyvet névmutató, valamint a művész operaházi szerepeinek, lemezfelvételeinek, filmszerepeinek és a Magyar Rádió számára készített felvételeinek tematikus listái teszik teljessé.



A kötethez CD melléklet is készült, amely igazi gyöngyszem az érdeklődők számára, hiszen eddig lemezen még meg nem jelent felvételeket tartalmaz. Részletek csendülnek fel – egyebek mellett – Mozart, Rossini, Donizetti, Giordano, Leoncavallo, Puccini, Planquette operáiból, Offenbach, Kálmán Imre, Lehár Ferenc operettjeiből, valamint elhangzik Arany János A fülemile c. verse is a művész tolmácsolásában.



melléklet sub. mag. 2009
CD

*Egy élet az operaszínpadon
Portré Melis Györgyről*

Winkler Gábor

**A könyv CD-melléklettel
kedvezményes áron
(3900 Ft + postaköltség)
megrendelhető közvetlenül a kiadótól**

**A kiadótól közvetlenül vásárolt példányokhoz
hagyományos CD-tokot ajándékozunk,
hogy a melléklet tartalmához méltó módon
foglalhasson helyet gyűjteményében.**

**Tudomány Kiadó
(1) 273-2840
www.tudomany-kiado.hu**

AZ ELTÉRŐ KLINIKAI FENOTÍPUSOK JELLEMZÉSE SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUSBAN

Dr. Tarr Tünde,⁽¹⁾ Dr. Kiss Emese,⁽²⁾ Győri Nikolett,⁽³⁾ Dr. Zeher Margit⁽¹⁾

(1) DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

(2) Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Klinikai Immunológiai Felnőtt és Gyermekreumatológiai osztály, Budapest

(3) DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék Tudományos Diákköre, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők munkájukban a szisztémás lupus erythematosus eltérő klinikai sajátosságokat mutató formáit vizsgálták. A vizsgálatba a DEOEC III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott 226 SLE-s beteget bevónásra. A tanulmány megkezdésekor és annak során a követési periódusban a betegek korábbi és aktuális szervi tüneteit, azok aktivitását, súlyosságát a nemzetközileg elfogadott BILAG indexszel jellemezték. A betegeket négy fenotípus-csoportba sorolták be: 1. a döntően bőrtüneteket mutató betegeket a mukokután csoportba ($n=77$), 2. az ízületi és izomérintettséggel rendelkezőket a muszkuloszkeletális csoportba ($n=74$), 3. a neurológiai tünetekkel járó formát a neuropszichiátriai csoportba ($n=19$) sorolták, a 4. csoportba a lupus nephritises betegek kerültek ($n=56$). Az SLE egyéb szervi tünetei közül a kardiopulmonális tünetek szignifikánsan gyakoribbak voltak a muszkuloszkeletális csoportban ($p<0,05$). A követési időszakban észlelt alapbetegség-aktivitásokat rendszerint a korábbi szervi érintettség és aktivitások határozták meg. A szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy szisztémás lupus erythematosusban eltérő tulajdonságot mutató klinikai fenotípusok különíthetők el, amely sajátosságok a kórlefolyás során alapvetően nem változnak, a betegek korábbi szervi megnyilvánulásai meghatározzák a lupus teljes klinikai lefolyását. A jelen megfigyelések további megerősítést igényelnek hosszabb távú prospektív követéssel.

Kulcsszavak: SLE, mukokután, lupus nephritis, muszkuloszkeletális, neuro-pszichiátriai, fenotípus

Tarr T, Kiss E, Győri N, Zeher M: ANALYSIS OF DIFFERENT PHENOTYPES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SUMMARY: The authors analyse different kinds of phenotype in lupus patients. A total of 226 lupus patients were followed up for 5 years during which the presence of clinical manifestation was collected and the activity of lupus was determined by BILAG index. Patients were assigned to four different groups based on their case history and disease activity: a mucocutaneous group with 77 patients, a musculoskeletal group with 74 patients, neuropsychiatric group with 19 patients and 56 lupus nephritis patients. Involvements of cardiopulmonary system were significantly higher in the musculoskeletal group ($p<0.05$) than in the other groups. In the follow up period, the following observation could be detected: patients once having a certain systemic involvement are likely to have progression or relapse in the same organ, whenever their disease is relapsing. In systemic lupus erythematosus different kinds of phenotype can be detected, and the previous disease course and organ involvement determines a patient's likelihood of developing further episodes of active disease. The results need to be confirmed with longitudinal prospective studies.

Key words: SLE, mucocutan, lupus nephritis, musculeskeletal, neuro-pszichiatric, fenotype

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 93–98.

Az utóbbi években általános törekvés, hogy az autoimmun kórképeket, figyelembe véve azok klinikai és immunológiai jellemzőit, fenotípus szerint alcsoportokba sorolják. A szervspecifikus autoimmun kórképek mellett újabban a szisztémás betegségek (poly/dermatomyositis, kevert kötőszöveti betegség, scleroderma) esetén is előtérbe kerültek hasonló próbálkozások.^{3,5,7} Fenotípusok szerinti beosztás több

szempontból is hasznos, még differenciáltabbá teheti az alkalmazott terápiát, segíthet a kórlefolyás és prognózis meghatározásában, és alapul szolgálhat a molekuláris kutatások számára is.

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) sokszínűsége és betegenként változatos formában történő megjelenése ismert. A szervi manifesztációk rendkívül változatos módon nyilvánulhatnak meg, számos

kóros autoantitest mutatható ki a betegek szérumában, amelyek szerepe a szöveti károsodások és a gyulladás kialakításában egyre jobban ismert.^{9,10,12,13}

SLE-ben is megfigyelhetők bizonyos szabályosságok, amelyek lehetővé tehetik lupusban is fenotípus-csoportok kialakítását. Az egyik ilyen próbálkozás esetében *Allen és munkatársai* 440 SLE-s beteget vizsgáltak meg.¹ Arra keresték a választ, hogy lupusos betegek kórlefolása során vannak-e domináns patológiai szervi-szöveti elváltozások, amelyek alapján homogénebb alcsoportokat lehet kialakítani. A szerzők 10 éven keresztül, prospektív módon követték a betegség klinikai aktivitását, és annak változását a BILAG pontrendszerrel jellemezték. Azt találták, hogy a lupus nephritis betegeknek a veseérintettsége határozta meg a kórlefolását, a követés során kis valószínűséggel fordult elő a későbbiekben aktivitás a bőr vagy a vázrendszer részéről. Hasonlóan a muszkuloskeletális és mukokután érintettséggel rendelkező betegekben a későbbi aktivitások is ugyanazon szervrendszeren belül következtek be, lupus nephritis előfordulásával csak kis számban találkoztak. Mindezek alapján azt állapították meg, hogy a lupusos betegekben a kezdeti, illetve megelőző szervi érintettségek alapvetően meghatározzák a betegség aktivitását és klinikai-szervi irányultságát.

Munkánk célja az volt, hogy a saját SLE-s betegek kórlefolását elemezve véleményt formáljunk a fenotípus szerinti négy csoportba sorolhatóságról magyar betegek közül származó tapasztalatok alapján. Arra kerestük a választ, hogy a csoportokba való besorolást követően mennyire tekinthető stabilnak a betegség, változik-e a fenotípus a követési idő alatt, van-e különbség a szervi manifesztációkat illetően az egyes csoportok között.

Betegek, módszerek

A DEOEC Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 226 SLE-s beteg adatait dolgoztuk fel prospektív módon. A vizsgálatot 2004. januárban kezdtük, majd 2008. decemberben zártuk le. A követési időszakban hat beteg meghalt, négy beteg pedig kiesett gondozásunkból. Valamennyi beteg kimerítette az SLE 1997-ben revidált ACR klaszifikációs kritériumait.⁸ A diagnózis felállítása 1995-ben vagy azután történt, mivel ezekről a betegekről megbízható információkkal rendelkezünk.

Vizsgálatunk indításakor a betegek addigi kórlefolását áttekintettük, a korábbi SLE-s szervi manifesztációkat és betegségaktivitásokat értékelve, elfogadva *Allen és munkatársainak* beosztását, négy fenotípus-csoportot alakítottunk ki. A csoportokba való besorolásnál fontos szempont volt, hogy az SLE egyéb klinikai tüneteinek túlmenően melyik volt az, amely a betegnek a korábbi panaszait leginkább meghatározta és alapvetően befolyásolta a gyógyszeres terápiát. Az első csoportba (mukokután csoport) azok a betegek kerültek, akiknek a kórtörténetét áttekintve az SLE egyéb szervi manifesztációi mellett súlyos bőrtüneteik, mint akut után lupus, fényérzékenység, szubakut után lupus erythematosus, diszkoid

lupus, vasculitis voltak. A második csoportot (muszkuloskeletális csoport) azok a betegek alkották, akiknek az SLE egyéb tüneteinek túlmenően polyarthrit, myositis határozta meg az addigi kórlefolását. A harmadik csoportot azok az SLE-s betegek alkották (neuropszichiátriai csoport), akiknek súlyos neurológiai tüneteik voltak észlelhetők: epilepsia, psychosis, ischaemiás agyi lézió, perifériás idegrendszeri komplikációk. A negyedik csoportot a lupus nephritis betegek alkották.

A vizsgálat indítását követően 5 éven keresztül a BILAG index segítségével rögzítettük a klinikai aktivitásokat, valamennyi betegnél 3 havonta, illetve aktivitás esetén a köztes időszakban is. Az alábbi nyolc szervrendszert vizsgáltuk: általános tünetek, mukokután rendszer, neuropszichiátriai tünetek, muszkuloskeletális, kardiopulmonális rendszer, veseérintettség, hematológiai szövődmények, vasculitises eltérések. A betegség súlyos aktivitását a BILAG A vagy B szint, közepes aktivitást a BILAG C szint jelentette, a BILAG D arra utalt, hogy korábban volt, de jelenleg nem észlelhető aktivitás az adott szervrendszer részéről, míg a BILAG E, hogy soha sem volt az adott szervrendszeren belüli érintettség a betegnek.^{6,11}

Az egyes szervi manifesztációkat a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően diagnosztizáltuk, szükség szerint képalkotó vizsgálatokkal vagy biopsziás mintavétellel igazolva, a társszakmák bevonásával. Az autoantitestek meghatározása a Regionális Immunológiai Laboratóriumban, egyéb laboratóriumi paramétereiké a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történt.

Eredmények

A vizsgálatunkba 226 gondozott beteget vontunk be, akiknek a betegsége 1995-ben vagy azt követően igazolódott. Átlagéletkoruk az SLE diagnózisának felállításakor 25,8 év volt, az átlagos követési idő 6,2 (1–15) év. A betegek közt 203 nő (90%) és 23 (10%) férfi beteg volt. 2004. januárban az egyes csoportokba való besorolás a következőképpen alakult: 77 beteg tartozott a mukokután csoportba (34%). Egy betegnél akár többféle bőrtünet is észlelhető volt a kórlefolás során egy vagy több alkalommal. Negyvenegy (53,2%) esetben észleltünk pillangó-erythemát, 46 betegnél fotoszenzitivitást (60%), diffúz akut után lupusos tünetek 25 (32,5%) betegnél fordultak elő. Harmincnégy (44,1%) esetben DLE volt a diagnózis, 17 (22%) esetben SCLE, öt betegnél (6,5%) diffúz alopecia volt igazolható. A korábbi ízületi aktivitások alapján 74 beteget soroltunk a muszkuloskeletális csoportba (32,7%). Tizenkilenc betegnél (8,6%) észleltünk visszatérő neurológiai komplikációkat, ezek a betegek kerültek a neuropszichiátriai csoportba. Központi idegrendszert érintő vasculitis öt esetben fordult elő, maradandó tüneteket okozó vaszkuláris léziót hét esetben észleltünk, öt betegnek epilepsziája volt. Két betegnek volt súlyos polyneuropathiája, egy betegnél myelitis transversa és vakságot okozó neuronitis retrobulbaris társulása volt észlelhető. Lupus nephritis 56 esetben igazolódott (24,7%), ők alkották a negyedik csoportot. Hat esetben vesebiopszia nem

1. táblázat. SLE-s szervi manifesztációk a mukokután, muszkuloszkeletális, neuropszichiátriai és lupus nephritises csoportokban

	Mukokután (n=77)	Muszkuloszkeletális (n=74)	Neuropszichiátriai (n=19)	Lupus nephritis (n=56)
Polyarthritis/arthralgia	68 (88,4%)	74 (100%)	10 (52,6%)	52 (92,7%)
Mukokután érintettség	77 (100%)	25 (33,8%)	4 (21%)	15 (26,8%)
Kardiopulmonális eltérés	17 (22%)	34 (46%)*	3 (15,8%)	15 (26,8%)
Lupus nephritis	0	0	0	56 (100%)
Neuropszichiátriai eltérés	12 (15,6%)	15 (20,3%)	19 (100%)	10 (17,9%)
Vasculitis	15 (19,5%)	13 (17,6%)	1 (5,3%)	13 (23,2%)
Hematológiai eltérés	40 (52%)	58 (78,4%)	12 (63,2%)	40 (71,4%)

*p<0,05

történt, 35 betegnek volt WHO IV-es típusú, 6 betegnek WHO III-as, míg 9-nek WHO V. típusú lupus nephritise. Mindegyik beteg adekvát immunszuppresszív kezelésben részesült.

Az egyes csoportok szervi manifesztációit az 1. táblázatban foglaltuk össze. A csoportokra jellemző fenotípus-sajátosságokon túl a BILAG-ban szereplő manifesztációkat vizsgáltuk. Az egyes csoportok közül a kardiopulmonális tünetek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a muszkuloszkeletális csoport-

ban ($p < 0,05$), a vasculitis és a hematológiai eltérések tekintetében nem volt szignifikáns különbség.

Az ötéves követési periódusban az alábbi megfigyeléseket tettük. A mukokután csoportban 60 (78%) betegnél nem jelentkezett aktivitás, míg 17 betegnél (22%) összesen 27 BILAG A vagy B szintű eltéréseket észleltünk a különböző szervrendszerek részéről: tizennégy betegnél összesen 20 esetben ismételt súlyos mukokután aktivitás fordult elő, emellett csak enyhébb arthritis, hematológiai és vasculitises aktivi-

2. táblázat. A mukokután és muszkuloszkeletális rendszer aktivitása mellett jelentkező aktivitások a többi szervrendszerben

	Mukokután BILAG A, B (n=20)	Mukokután BILAG C (n=7)	Muszkuloszkeletális BILAG A, B (n= 37)	Muszkuloszkeletális BILAG C (n=20)
Mukokután				
• BILAG A, B	n. é.	n. é.	nem volt	nem volt
• BILAG C	n. é.	n. é.	1	nem volt
Muszkuloszkeletális				
• BILAG A, B	nem volt	6	n. é.	n. é.
• BILAG C	10	nem volt	n. é.	n. é.
Lupus nephritis				
• BILAG A, B	nem volt	1	nem volt	nem volt
• BILAG C	nem volt	nem volt	nem volt	nem volt
Neuropszichiátria				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	nem volt	nem volt
• BILAG C	nem volt	nem volt	nem volt	nem volt
Kardiopulmonális				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	nem volt	nem volt
• BILAG C	nem volt	nem volt	4	nem volt
Hematológiai				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	nem volt	nem volt
• BILAG C	13	2	15	5
Vasculitis				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	nem volt	nem volt
• BILAG C	5	nem volt	nem volt	nem volt

n az aktivitások számát jelenti, n. é. nem értelmezhető

tások jelentkeztek, de sem a vesében, sem az idegrendszerben nem észleltünk új klinikai tüneteket (2. táblázat). Két betegnél összesen öt alkalommal súlyos muszkuloskeletális aktivitások jelentkeztek enyhébb bőrtünetek mellett, egy esetben muszkuloskeletális, majd 1/2 éven belül súlyos lupus nephritis volt észlelhető. A mukokután manifesztációkkal jellemezhető betegek 96%-a (74 beteg) a követési periódusban is maradt ebben a csoportban.

A muszkuloskeletális csoportban bekövetkező aktivitásokat szintén a 2. táblázat tartalmazza. Öt év alatt 18 betegnél összesen 37 súlyos (BILAG A vagy B) aktivitás volt regisztrálható a muszkuloskeletális rendszer részéről. A többi szervrendszerben súlyos aktivitás nem volt észlelhető, kisebb mukokután, kardiopulmonális és hematólogiai eltérések fordultak elő, de a többi szervrendszert érintő új klinikai tünetek nem jelentkeztek, mindezek alapján a csoportba sorolás mindvégig stabil maradt.

A neuropszichiátriai csoportban és a lupus nephritisek között észlelhető aktivitásokat a 3. táblázat tartalmazza. A központi és perifériás idegrendszeri tünetek mellett súlyos egyéb szervi manifesztációk nem voltak észlelhetőek. Összesen öt betegnél 9 esetben volt észlelhető BILAG A vagy B szintű aktivitás a neurológiai tüneteikben, ehhez enyhébb hematólo-

giai, mozgásszervi, bőr- és vasculitises tünetek társultak, de egyik sem volt súlyos.

A lupus nephritis csoportban tizennyolc esetben észleltünk ismételt súlyos aktivitást a vese részéről. Ehhez egyéb szervrendszerek részéről is társult BILAG A és B szintű aktivitás, 1-1 esetben súlyos ízületi és bőrtüneteket, 3 esetben hematólogiai eltéréseket észleltünk, emellett több esetben enyhébb aktivitások is megfigyelhetők voltak. Közepes aktivitású lupus nephritis mellett 2 betegnél súlyos mukokután, háromnál súlyos muszkuloskeletális, egynél súlyos kardiopulmonális aktivitások voltak észlelhetőek.

Megbeszélés

Az utóbbi években egyre inkább előtérbe kerülnek azok a törekvések, hogy a szisztémás autoimmun kórképeket fenotípus tulajdonságaik alapján alcsoportokba sorolják. Az elmúlt évek kutatásainak köszönhetően kiderült, hogy ezek a kórképek nem tekinthetők homogén betegségeknek, hanem számos kóros autoantitést mutatható ki a betegek szérumban és ehhez jellegzetes klinikai tünetek társulnak. A legtöbbet vizsgált és jellemzett betegség e szempontból a poly- és dermatomyositis, de hasonló megfigyelé-

3. táblázat. Neuropszichiátriai és lupus nephritis aktivitás mellett észlelhető egyéb szervi aktivitások

	Neuropszichiátriai BILAG A, B (n=9)	Neuropszichiátriai BILAG C (n=5)	Lupus nephritis BILAG A, B (n=18)	Lupus nephritis BILAG C (n=7)
Mukokután				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	1	2
• BILAG C	3	nem volt	2	2
Muszkuloskeletális				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	1	3
• BILAG C	4	nem volt	3	1
Lupus nephritis				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	n. é.	n. é.
• BILAG C	nem volt	nem volt	n. é.	n. é.
Neuropszichiátria				
• BILAG A, B	n. é.	n. é.	nem volt	nem volt
• BILAG C	n. é.	n. é.	nem volt	nem volt
Kardiopulmonális				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	nem volt	1
• BILAG C	nem volt	nem volt	2	nem volt
Hematológiai				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	3	nem volt
• BILAG C	4	2	5	3
Vasculitis				
• BILAG A, B	nem volt	nem volt	nem volt	nem volt
• BILAG C	3	nem volt	2	nem volt

n az aktivitások számát jelenti, n. é.: nem értelmezhető

sek sclerodermában és kevert kötőszöveti betegségben is vannak.^{2,3,14}

Mindezek a törekvések a legszívesebb és legheterogénebb szisztémás autoimmun kórképnél, az SLE-nél is megfigyelhetők. Az alcsoportok és ezek jellegzetességei már régóta ismertek lupusban, de fenotípus sajátosságok vizsgálatával eddig csak kevés munkacsoport foglalkozott.

Korábban angol szerzőcsoport, a BILAG alkotói írták le betegek követésével szerzett tapasztalataik alapján, hogy lupusban a betegség lefolyása során a mukokután, muszkuloszkeletális tünetekkel rendelkező betegeknél ugyanazon szervrendszeren belül következett be ismételt aktivitás, lupus nephritis jelentkezése ritkábban volt észlelhető. Ugyanezt figyelték meg a lupus nephritis csoportban is, vagyis azt a következtetést vonták le, hogy a lupus kórlefordulása során a korábbi szervi tünetek alapvetően meghatározzák a későbbiekben is a betegség aktivitását.

Szerzőcsoportunk *Allen és munkatársai* munkájából kiindulva több kérdésre kereste a választ. Vizsgálatunk indításakor a korábbi szervi manifesztációk és aktivitások alapján jól meghatározott módon besorolhatónak találtuk a betegeket a britek által is alkalmazott négyes fenotípus csoportokba. Az egyes csoportok egyéb klinikai tünetek tekintetében nem különböztek egymástól, csak a muszkuloszkeletális manifesztációkkal rendelkezők körében volt gyakoribb a kardiopulmonális szervi érintettség.

A követési időszak alatt tapasztaltak szerint a legstabilabbnak a muszkuloszkeletális és neuropszichiátriai csoport bizonyult, az ide tartozó betegeknél az ismételt aktivitások ugyanazon szervrendszeren belül következtek be, más szervrendszer részéről nagyobb aktivitásokat nem észleltünk.

A stabilitás és átfedések tekintetében a mukokután csoportba tartozó betegek között két olyan esetünk volt, akiknek bőrtünetekkel indult a betegségük, amely több alkalommal aktiválódott is, majd a követési periódusban súlyos deformáló, de nem erozív polyarthritisek alakult ki a bőrtüneteik mellett, vagyis a két csoport között átfedés alakult ki. Egy esetben a kezdeti mukokután tüneteket súlyos lupus nephritis aktivitás követte, így a beteg átkerült ennek megfelelően a veseérintettek csoportjába. Ennek ellenére a betegek 96%-ában a mukokután manifesztációk stabilak maradtak.

Az egyéb szervrendszerekben is bekövetkező aktivitásokat a lupus nephritis csoportban észleltük, ezt tekinthetjük a legtöbb szervet involváló csoportnak. Több betegünkönél is észleltünk mukokután, muszkuloszkeletális, hematológiai aktivitásokat egy időben, a legsúlyosabb esetek is ebben a csoportban fordulnak elő. Azoknál a betegeknél, akiknek fiatalon lupus nephritisszel indult a betegségük, a követési periódusban a vesemanifesztációk remisszióba kerültek és inkább ízületi panaszok és mukoku-

tán tünetek jelentkeztek a követési periódusban, de jelentős csoportváltás e betegek körében sem fordult elő.

Eredményeink alapján a magyar lupusos betegekben is alkalmazható a fenotípusok szerinti besorolás. Néhány esetben ez változhat, elsősorban a lupus nephritiseselek körében, de alapvetően az előző szervi manifesztációk meghatározzák a későbbi kórlefordulást.

Az egyes csoportok közti különbség oka még nem tisztázott. Genetikai különbség minden bizonnyal áll az eltérő kórlefordulás hátterében. *Chung és munkatársai* nagyszámú SLE-s betegben vizsgálták a mukokután manifesztációk és az antitestprofil genetikai hátterét. Azt találták, hogy az észak-európai SLE-s populációban a fényérzékenység és a DLE gyakoribb, míg a különböző autoantitestek ritkábban fordulnak elő, mint a dél-európai lupusosok körében. Ugyanakkor úgy gondolják, hogy a genetikai tényezők a súlyos SLE-s manifesztációk jelenlétét is befolyásolják. Mindezek alapján genetikai különbségek állhatnak az egyes alcsoportok között is.⁴

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a lupus színes klinikumú szisztémás autoimmun kórkép volta ellenére mégis mutathat szabályosságot. Nemcsak egy szervrendszerben észlelhető aktivitás a betegség indulása, lefolyása során, hiszen akkor nem teljesülne a klasszifikációs kritériumok alapján az SLE diagnózisa, mégis négy jól karakterizálható csoportba a betegek besorolhatók. Mint láthattuk, a csoportokban egyszerre több szervrendszer részéről is észlelhető aktivitás, de adataink alapján úgy tűnik, hogy a kórlefordulás során mégis vannak vezető klinikai tünetek, amelyek alapvetően meghatározhatják a későbbi kórlefordulást, és kiszámíthatóvá teszik a lupus klinikumát.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki dr. Szegedi Gyula akadémikus úrnak a közlemény megszületésében és megírásában nyújtott segítségével.

Irodalom

1. Allen E, Farewell VT, Isenberg DA, Gordon C: A statistical analysis of the interrelationships between disease activity in different systems in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45**: 308-313.
2. Aringer M, Smolen JS: Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? *Best Pract Res Clin Rheum* 2007; **21**: 1037-1049.
3. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, Gröndal G, Hietarinta M, Isenberg D, Kalden JR, Lundberg I, Moutsopoulos H, Roux-Lombard P, Vencovsky J, Wikman A, Seelig HP, van Engelen BG, van Venrooij WJ: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**: 116-123.

4. **Chung SA, Tian C, Taylor KE, Lee AT, Ortmann WA, Hom G, Graham RR, Nititham J, Kelly JA, Morrissey J, Wu H, Yin H, Alarcón-Riquelme ME, Tsao BP, Harley JB, Gaffney PM, Moser KL, Manzi S, Petri M, Gregersen PK, Langefeld CD, Behrens TW, Seldin MF, Criswell LA:** European population substructure is associated with mucocutaneous manifestation and autoantibody productin in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheumatol* 2009; **60:** 2448-2456.
5. **Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L, Bendo R, Briani C, Rondinone R, Sarzi-Puttini P, Todesco S, Doria A:** Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006; **39:** 217-221.
6. **Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, Symmons DP, Viner N, Zoma A:** The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; **86:** 447-458.
7. **Ho KT, Reveille JD:** The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; **5:** 80-93.
8. **Hochberg M:** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1997; **40:** 1725-1734.
9. **Kiss E, Lakos G, Németh J, Sipka S, Szegedi Gy:** Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythamatosusban. *Orv Hetil* 2001; **142:** 1731-1736.
10. **Kittaka K, Dobashi H, Baba N, Iseki K, Kameda T, Susaki K, Kitanaka A, Kubota Y, Ishida T:** A case of Evans syndrome combined with systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Scand J Rheumatol* 2008; **37:** 390-393.
11. **Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA:** Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1996; **55:** 756-760.
12. **Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E:** Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; **32:** 131-137.
13. **Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G:** Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009; **301:** 99-105.
14. **Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M:** Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; **66:** 754-763.

Levelezési cím: Dr. Tarr Tünde
 DEOEC, III. Belgyógyászati Klinika
 4032 Debrecen, Móricz Zs. u. 22.
 E-mail: drtarr.tunde@gmail.com

A CD3⁺CD25⁺FOXP3⁺ REGULÁCIÓS T-LYMPHOCYTÁK VIZSGÁLATA IMMUNOLÓGIAI ÉS IMMUNHEMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

Dr. Baráth Sándor,⁽¹⁾ Dr. Tarr Tünde,⁽¹⁾ Dr. Bodolay Edit,⁽¹⁾ Dr. Papp Gábor,⁽¹⁾ Dr. Illés Árpád,⁽¹⁾ Dr. Soltész Pál,⁽¹⁾ Dr. Szegedi Andrea,⁽²⁾ Dr. Zeher Margit,⁽¹⁾ Dr. Sipka Sándor⁽¹⁾

(1) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen, III. Belgyógyászati Klinika

(2) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen, Bőrgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők bemutatják a CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ szuppresszor funkciójú perifériás regulációs T- (T_{reg}) sejtek vizsgálatával kapott eredményeiket szisztémás lupus erythematosus (SLE), nem differenciált collagenosis (NDC), kevert kötőszöveti betegség (MCTD), Sjögren-szindróma (Ss), szisztémás sclerosis (SS), atopiás dermatitis és Hodgkin-kór betegségekben.

Kulcsszavak: T_{reg} sejt, SLE, NDC, MCTD, Sjögren-szindróma, szisztémás sclerosis, atopiás dermatitis, Hodgkin-kór

Baráth S, Tarr T, Bodolay E, Papp G, Illés Á, Sotész P, Szegedi A, Zeher M, Sipka S: INVESTIGATIONS ON CD3⁺CD25⁺FOXP3⁺ REGULATORY T LYMPHOCYTES IN IMMUNOLOGICAL AND IMMUNOHEMATOLOGICAL DISEASES

SUMMARY: The authors present their results on the investigation of the CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ peripheral suppressor regulatory T (T_{reg}) cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), undifferentiated collagenosis (UDC), mixed connective tissue disease (MCTD), Sjögren's syndrome, (Ss), systemic sclerosis (SS), atopic dermatitis and Hodgkin's disease.

Key words: T reg cells, SLE, UDC, MCTD, Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, atopic dermatitis, Hodgkin's disease

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 99–103.

RÖVIDÍTÉSEK: IFN: interferon; IL: interleukin; MCTD: kevert kötőszöveti betegség; NDC: nem differenciált collagenosis; RA: rheumatoid arthritis; ROR: retinoid-related orphan receptor; SLE: szisztémás lupus erythematosus; SLE DAI: SLE disease activity index; Ss: Sjögren-szindróma; SS: szisztémás sclerosis; STAT: signal transducer and activator of transcription; TGF: transzforming growth factor; T_{reg}: regulációs T-sejt

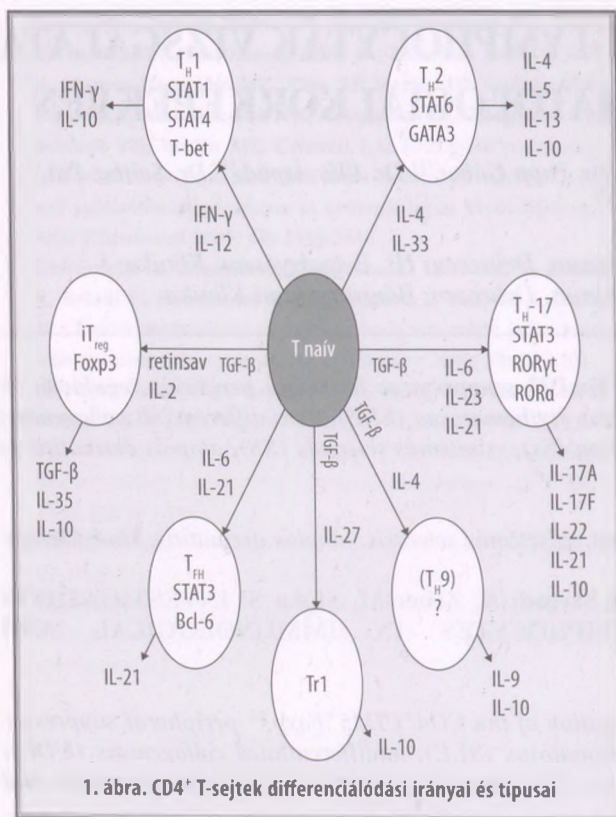
A CD3⁺CD4⁺ T-sejtek típusai

Az antigén által aktivált naiv CD3⁺CD4⁺ T-sejtek-ből különböző fenotípusú sejtfarmák jöhetnek létre a külső körülmények és más-más transzkripciós faktorok hatására (1. ábra). Az interleukin (IL)-12 és interferon-γ (IFN-γ), STAT1, STAT4, továbbá T-bet transzkripciós faktor differenciálja, alakítja ki a Th1 sejteket, amelyek „kulcs”-terméke az IFN-γ. Az IL-4 a STAT6 és a GATA3 transzkripciós faktorkkal együtt hozzá létre a Th2 sejteket, melyek az IL-4, IL-5 és IL-13 képzését végzik. A Foxp3⁺ és regulációs, szuppresszor hatású CD4⁺CD25⁺ T_{reg} sejteknek két formája van a képződésük módja szerint:

- a thymusban már kialakult, de a perifériára is jutó „natural” nT_{reg} sejtek,
- a CD4⁺CD25⁺ sejtekből a kis dózisú antigén vagy az IL-2, a TGF-β vagy retinsav útján „in-

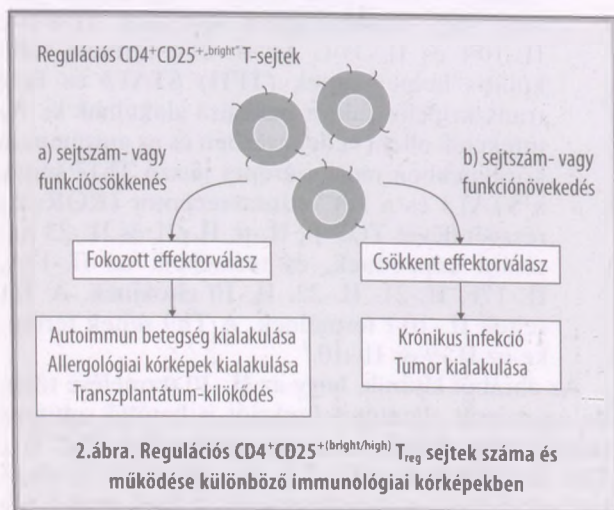
dukált” CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ iT_{reg} sejtek, melyek nagy mennyiségben képeznek TGF-β-t, IL-10-t és IL-35-t. Az IL-21-t termelő folliculáris helper sejtek (TFH) STAT3 és Bcl6 transzkripciós faktor hatására alakulnak ki. Az infekciók elleni védekezésben és az autoimmun kórképekben nagy szerepet játszó Th17 sejtek a STAT3 és a két retinsavreceptor (RORγ/α) részvételével TGF-β, IL-6, IL-21 és IL-23 hatására képződnek, és termékeik az IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-10 citokinek. A Tr1 sejtek IL-10-t termelnek. A Th9 sejtek terméke az IL-9 és IL-10.⁹

Az ábrából kitűnik, hogy az IL-10 termelése több, de egymással ellentétes funkciót is betöltő sejtípus tulajdonsága. Közös vonása ez mind a Th1, Th2, Tr1, Th9, de különösen a Th17 és iT_{reg} sejteknek. A végső hatásokat illetően természetesen sok függ attól, hogy



1. ábra. CD4⁺ T-sejtek differenciálódási irányai és típusai

melyik sejttípus mennyi IL-10-t termel, (a T_{reg} sejtek erős termelők), és ez a hatás az immunológiai gyulladás melyik stádiumában jut érvényre. Ugyanis az IL-10 nagy mennyiségben az akut sejt immunválasz folyamatainak gátlását, fékezését, leállítását, a gyulladások krónikus formába való átalakulását hozza létre. Az a tény azonban, hogy több T-sejt-csoport, ha különböző mértékben is, az egyéb, más citokin produkciója mellett még IL-10-t is termel, arra utal, hogy ez a molekula funkcionális „kapcsoló” jelent köztük a különböző regulációs és ellenregulációs folyamatok összehangolására.¹²



2. ábra. Regulációs CD4⁺CD25⁺(bright/high) T_{reg} sejtek száma és működése különböző immunológiai kórképekben

Kiemelt jelentőségű, másik immunregulációs jelenség a Th17 és a T_{reg} sejtek egymással ellentétes, „reciprok” hatású működése, ami azt jelenti, hogy az egyik számának vagy aktivitásának növekedése a másik ugyanilyen mértékű gyengülésével jár. Ezt lehet hasonlítani az ismert, kínai taoista szimbólumban megfogalmazott „yin-yang” modellhez is.⁸ A két sejttípus reciprok szabályzásának létezését igazolták már rheumatoid arthritisben (RA-ban)⁸ és szisztémás lupus erythematosusban (SLE-ben).⁷ Mi ezt szisztémás sclerosisban figyeltük meg.¹⁰ Ugyanakkor a Th17 és T_{reg} sejtek működési egyensúlyának fontos eleme a „plaszticitás”. Vannak ugyanis olyan Foxp3⁺RORγt⁺ kettős pozitív, átmeneti T-sejtek, amelyek az aktuális igénynek megfelelően differenciálódnak vagy az egyik, vagy a másik irányba.¹⁶

A T_{reg} sejtek működése és hatásai

A T_{reg} lymphocyták összetett és nagy biológiai hatású sejtek, amelyeknek közvetlen, sejt-sejt kapcsolódáson, vagy közvetett, valamilyen közvetítő „mediátor” molekulán keresztül érvényre jutó hatásai vannak. Így:

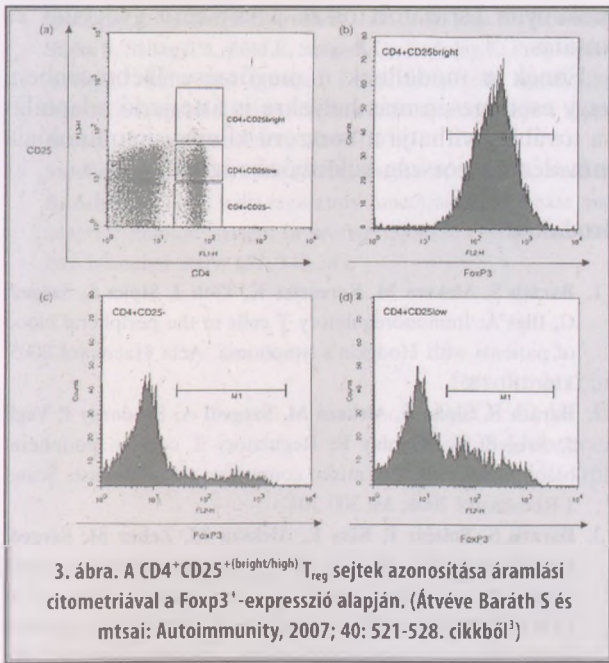
- szuppresszor hatású citokineket, IL-10-t, IL-35-t és TGF-β-t termelnek, amelyek a dendritikus sejtek gátlását hozzák létre,
- citolitikus hatású granzymet és perforint bocsátanak ki, amelyek apoptosist indukálnak a partnersejtekben,
- közvetlen sejt-sejt kapcsolat révén blokkolják a dendritikus sejteket,
- immunszuppresszor hatású adenozint és egy triptofánanyagcsere-terméket, kinurenint hoznak létre,
- ezek hatására a mikrobiális fertőzések okozta vagy az immunológiai mechanizmusú gyulladások krónikussá válhatnak,
- vagy fokozódhat a tumorok progressziója.¹⁷

A T_{reg} sejtek szerepe különféle kórképekben

A 2. ábra mutatja, hogy a csökkent vagy a fokozott T_{reg} sejt működésnek milyen hatása van a különböző kórképek kialakulására. E sejtek számának vagy működésének a csökkenése autoimmun betegségek, allergiás kórképek kialakulását okozza vagy kíséri, továbbá elősegíti a transzplantátumok kilökődését. Ezzel szemben a számuk vagy aktivitásuk növekedése a gyulladások krónikussá válásának, vagy a tumorok kifejlődésének kedvez.¹⁷

T_{reg} lymphocyták mérések a DEOEC III. Belgyógyászati Klinikán

A DEOEC, III. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában 2002-ben vezették be – az országban elsőnek – a CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺



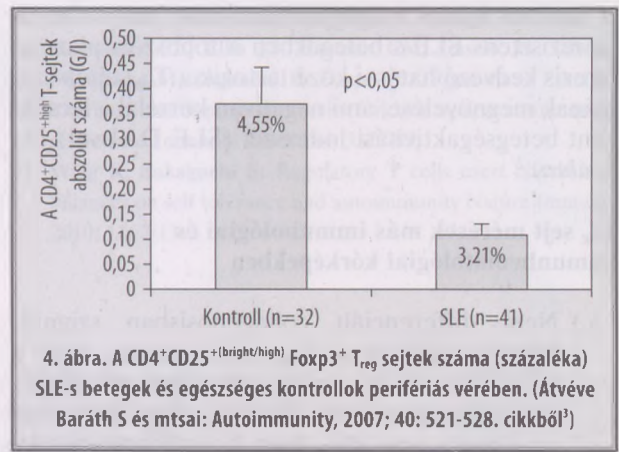
3. ábra. A $CD4^+CD25^{+(bright/high)}$ T_{reg} sejtek azonosítása áramlási citometriával a Foxp3⁺-expresszió alapján. (Átvéve Baráth S és mtsai: Autoimmunity, 2007; 40: 521-528. cikkből³)

T_{reg} sejtek mérésének áramlási citometriás módszerét rutin vizsgálatként különböző autoimmun, allergiás kórképekben és vesetranszplantált betegeknél. Az utóbbi két évben mérjük még ezeknél a sejteknél a CD127 markert is. A szuppresszor T_{reg} sejtek CD127-negatívak, vagy legalábbis ezt a markert kis számban tartalmazzák a felszínükön. E munkák eredményeként több kórképben az első vagy az elsők között megjelenő közleményt tudtuk közölni a gyakorlati klinikai immunológia, a napi rutin számára. A következő részben ezekből az adatokból mutatunk be egy rövid összefoglalást. A 3. ábra egy T_{reg} lymphocita mérés áramlási citometriás diagramját mutatja be.

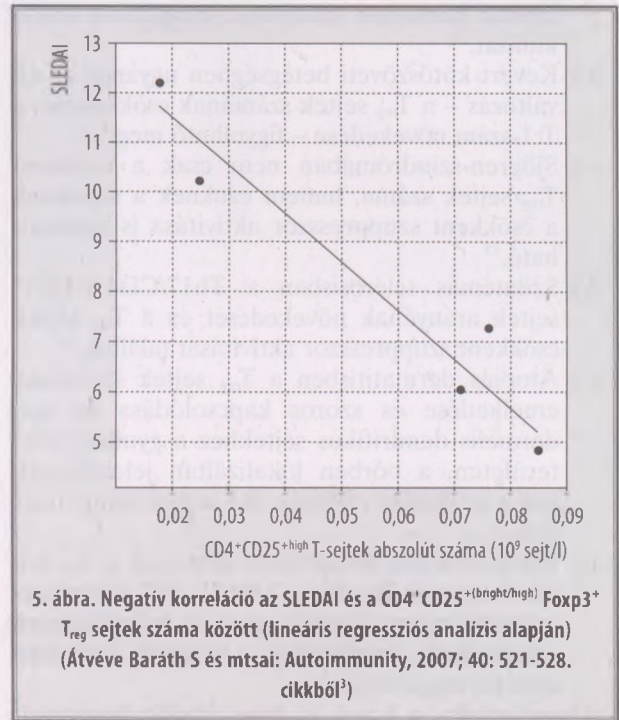
T_{reg} lymphocita mérések SLE-ben a DEOEC III. Belgyógyászati Klinikán

A 2. ábra egyszerűsített modellje szerint a T_{reg} sejtek számának vagy funkciójának csökkenésétől az autoimmun és allergiás betegségek aktiválódása várható. Az SLE-ben sok, de ellentmondásos adat került közlésre. Születtek olyan közlemények, melyek csökkent T_{reg} sejtarányt mutattak ki,⁶ de kiderült, hogy a jelentőséget árnyaltabban kell megközelíteni aktív és inaktív stádiumban.⁴

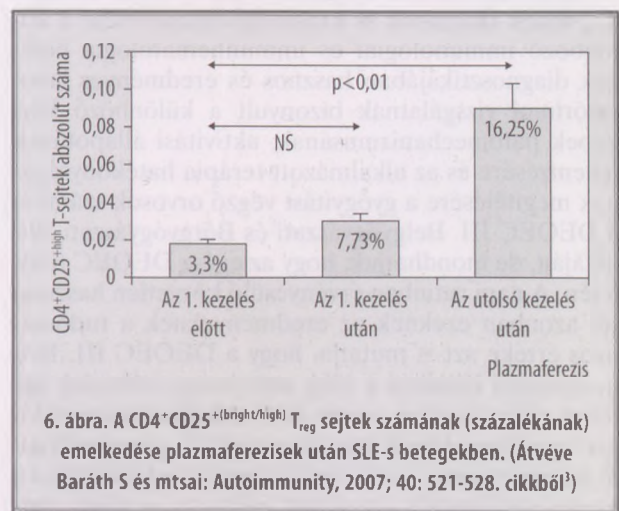
A mi 2007-ben megjelent cikkünk két lényeges újdonságot hozott ebben a vitában.³ Elsőként mutatuk ki, hogy SLE-ben a perifériás T_{reg} sejteknek nemcsak az aránya, hanem az abszolút száma is csökken az egészséges kontrollokhoz képest, de ez csak akkor látszik, ha szteroidmentes betegeket vizsgálunk. A glukokortikoidok ugyanis megemelik a T_{reg} sejtek számát.^{5,11} A korábbi ellentmondás így oldható fel (4. ábra).



4. ábra. A $CD4^+CD25^{+(bright/high)}$ Foxp3⁺ T_{reg} sejtek száma (százaléka) SLE-s betegek és egészséges kontrollok perifériás vérében. (Átvéve Baráth S és mtsai: Autoimmunity, 2007; 40: 521-528. cikkből³)



5. ábra. Negatív korreláció az SLEDAI és a $CD4^+CD25^{+(bright/high)}$ Foxp3⁺ T_{reg} sejtek száma között (lineáris regressziós analízis alapján) (Átvéve Baráth S és mtsai: Autoimmunity, 2007; 40: 521-528. cikkből³)



6. ábra. A $CD4^+CD25^{+(bright/high)}$ T_{reg} sejtek számának (százalékának) emelkedése plazmaferézisek után SLE-s betegekben. (Átvéve Baráth S és mtsai: Autoimmunity, 2007; 40: 521-528. cikkből³)

További fontos megfigyelésünk volt, hogy a terápiaerezisztens SLE-s betegekben a többszöri plazmaferezis kedvező hatásai közé tartozik a T_{reg} sejtek számának megnövelése, ami negatívan korrelál a lecsökkent betegségaktivitási indexszel (SLE DAI-val) (5., 6. ábra).³

T_{reg} sejt mérések más immunológiai és immunhematológiai kórképekben

- a.) Nem differenciált collagenosisban szignifikánsan csökken a T_{reg} sejtek száma, míg a $CD4^+/IL-10^+$ Tr1 sejtek számának növekedése egy kompenzációs folyamat része lehet, bár ez annyira nem erős, hogy hosszabb távon elegendő lenne a megakadályozni a valódi autoimmun kórképek valamelyik formájának kialakulását.¹⁴
- b.) Kevert kötőszöveti betegségben ugyanez az elváltozás – a T_{reg} sejtek számának csökkenése, a Tr1-szám növekedése – figyelhető meg.²
- c.) Sjögren-szindrómában nem csak a csökkent T_{reg} sejtek száma, hanem ezeknek a sejteknek a csökkent szuppresszor aktivitása is kimutatható.¹⁵
- d.) Szisztémás sclerosisban a $Th17/CD4^+CD25^+$ sejtek arányának növekedését és a T_{reg} sejtek csökkent szuppresszor aktivitását találtuk.¹⁰
- e.) Atopiás dermatitisben a T_{reg} sejtek számának emelkedése és szoros kapcsolódása az epidermális dendritikus sejtekhez a gyulladt bőrterületen, a bőrben lokálisan jelentkezett, míg a perifériás vérben a Tr1 sejtek száma nagy volt.¹³
- f.) Hodgkin-kóros betegekben nem csak a T_{reg} sejtek, hanem a Tr1 és a $CD8^+/IL-10^+$ szuppresszor citotoxikus T-sejtek száma is szignifikánsan emelkedett a kezeléstől és a betegség fennállási idejétől függetlenül.¹

Összefoglalva, a közel 10 évvel ezelőtt bevezetett áramlási citometriás módszer a $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ T_{reg} sejtek számának és funkciójának mérésére a különböző immunológiai és immunhematológia betegek diagnosztikájában hasznos és eredményes laboratóriumi vizsgálatnak bizonyult a különböző kórképek patomechanizmusának, aktivitási állapotának jellemzésére és az alkalmazott terápia hatékonyságának megítélésére a gyógyítást végző orvosok számára a DEOEC III. Belgyógyászati és Bőrgyógyászati Klinikáján, de mondhatjuk, hogy az egész DEOEC területén. A napi rutinban érvényesülő közvetlen haszon túl azonban ezeknek az eredményeknek a tudományos értéke azt is mutatja, hogy a DEOEC III. Belgyógyászati Klinikán a több ezer beteg évtizedek óta folyó gyógyításában testet öltő „klinikai immunológia” és a közvetlenül hozzákapcsolódó „immunológiai laboratórium” tevékenysége egy olyan kivételesen szerencsés modell létrejöttét példázza, amiben ter-

mékenyen forrhatott össze a korszerű gyógyítás és kutatás.

Ennek a modellnek a megőrzése Debrecenben, vagy esetlegesen más helyekre is áttérhető adaptálása tovább javíthatja a korszerű klinikai immunológia művelését az ország különböző régióiban.

Irodalom

1. Baráth S, Aleksza M, Keresztes K, Tóth J, Sipka S, Szegedi G, Illés Á: Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's lymphoma. *Acta Haematol* 2005; **116**: 181-185.
2. Baráth S, Sipka S, Aleksza M, Szegedi A, Szodoray P, Végh J, Szegedi G, Bodolay E: Regulatory T cells in peripheral blood of patients with mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 2006; **35**: 300-304.
3. Baráth S, Soltész P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi Gy, Sipka S: The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increased number of $CD4^+CD25^{high} FoxP3^+$ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients. *Autoimmunity* 2007; **40**: 521-528.
4. Habibagahi M, Habibagahi Z, Jaberipour M, Aghadashi A: Quantification of regulatory T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2010; (in press)
5. Karagiannidis C, Adkis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hense G, Rückert B, Mantel PY, Menz G, Akdis CA, Blaser K, Schmidt-weber CB: Gkucocortikoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**: 425-433.
6. Liu MF, Wang MF, Fung LL, Wu CR: Decreased $CD4^+CD25^+$ T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2004; **59**: 198-202.
7. Ma J, Yu J, Tao X, Cai L, Wang J, Zheng SG: The imbalance between regulatory and IL-17 secreting $CD4^+$ T cells in lupus patients. *Clin Rheumatol* 2010; **11**: 1251-8.
8. Notley CA, Ehrenstein MR: The yin and yang of regulator T cells and inflammation in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2010; **572**: 331-344.
9. Palmer MT, Weaver CT: Autoimmunity: increasing suspects in the $CD4^+$ T cell lineup. *Nature Immunol* 2010; **11**: 36-39.
10. Papp G, Horváth IF, Baráth S, Gyimesi E, Sipka S, Szodoray P, Zeher M: Altered T-cell and regulatory cell repertoire in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2011; in press
11. Prado C, Gomez J, Lopez P, de Paz B, Gutiérrez C, Suarez A: Dexamethasone upregulates FOXP3 expression without increasing regulatory activity. *Immunobiology* 2010; **216**: 386-92.
12. Sabat R, Grütz G, Warszawsaka K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginat J: Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; **21**: 331-44.
13. Szegedi A, Baráth S, Nagy P, Szodoray P, Gál M, Sipka S, Bagdi E, Banham AH, Krenács I: Regulatory T cells in atopic dermatitis: epidermal dendritic cell clusters may contribute to their local expansion. *Br J Dermatol* 2009; **160**: 984-993.

14. Szodoray P, Nakken B, Barath S, Gaál J, Aleksza M, Zeher M, Sipka S, Szilagyi A, Zöld É, Szegedi Gy, Bodolay E: Progressive divergent shifts and induced T-regulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease. *Int Immunol* 2008; **20**: 971-979.
15. Szodoray P, Papp G, Horváth IE, Baráth S, Sipka S, Nakken B, Zeher M: Cells with regulatory function of the innate and adaptive immune system in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2009; **157**: 343-349.
16. Tartar DM, VanMorian AM, Wan X, Guoglu FB, Jain R, Haymaker CL, Ellis JS, Hoeman CM, Cascio JA, Dhakal M, Oukka M, Zaghouni H: Foxp3+RORgamma+ T helper intermediates display suppressive function against autoimmune diabetes. *J Immunol* 2010; **184**: 3377-85.
17. Wing K, Sakaguchi S: Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity *Nature Immunol* 2010; **11**: 7-13.

Levelezési cím: Dr. Sipka Sándor
DEOEC, III. Belgyógyászati Klinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: sipka@iiibel.dote.hu

HOGYAN KEZELJÜK A GYULLADÁSOS BÉLBETEGEKET – EGY HAZAI FELMÉRÉS EREDMÉNYEI

Dr. Miheller Pál, Dr. Lőrinczy Katalin, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A Crohn-betegség krónikus emésztőszervi gyulladásos megbetegedés. Az előfordulási gyakoriság megnövekedése és új terápiás lehetőség, a biológiai kezelés megjelenése miatt a betegség kezelésének alapelvei jelentősen változtak az utóbbi időben. Vizsgálatukban a szerzők kérdőíves módszerrel mérték fel a Crohn-betegség kezelésével kapcsolatos hazai szokásokat. Az eredmények értékelésével megállapítható, hogy a már régóta ismert konzervatív kezelési lehetőségeket sem mindig használják ki. Magyarországon még mindig igen későn kerülnek biológiai kezelésre a Crohn-betegségben szenvedők még akkor is, ha a kedvezőtlen kórházi tényezők már a diagnóziskor ismertek. Úgy tűnik, hogy a beteg gondozás terén is számos teendő van még, az ezzel kapcsolatos házi orvosi-szakorvosi munkakapcsolaton is javítani kell.*

Kulcsszavak: *Crohn-betegség, kezelés, kórház kérdőív*

Miheller P, Lőrinczy K, Tulassay Zs: EVERYDAY PRACTICE REGARDING THE THERAPY OF CROHN'S DISEASE – RESULTS OF A NATIONWIDE SURVEY

SUMMARY: *Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease of the gut. Principles of the therapy had been changed due to the increasing incidence and new therapeutic modality, the biological therapy. Authors evaluated the nationwide practice regarding the therapy of Crohn's disease applying a questionnaire. We do not exploit the opportunities provided by the conservative therapy. Introducing the biological therapy seems to be introduced late in most of the cases, despite the existence of the unfavourable prognostic factors at the time of the diagnosis. Cooperation between the general practitioners and gastroenterologist should be improved to enhance the quality of the patient care.*

Key words: *Crohn's disease, therapy, prognosis, questionnaire*

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 105–111.

Az elmúlt évtizedben az emésztőrendszeri megbetegedések közül a gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease – IBD) kezelése volt az egyik leginkább változó terület. Ez annak köszönhető, hogy terápiás fegyvertárunk egy új taggal, a tumor nekrosis faktor-alfa (TNF- α) gátlókkal bővült. Az új gyógyszer-csoport megjelenése számos kérdést vetett fel. Meg kellett találni a megfelelő indikációkat, meghatározni a lehetséges mellékhatás-pofilt, illetve fel kellett mérni az új szer és a régi hatóanyagcsoportok kombinációjából fakadó előnyöket és hátrányokat. Tovább növeli a téma jelentőségét, hogy az IBD előfordulási gyakorisága világszerte, így hazánkban is folyamatosan növekszik.^{9,14}

Bár a hazai és európai irányelvek lehetővé teszik, hogy a gyulladásos bélbetegségeket egységes szakmai szempontok szerint kezeljük, az országok közötti eltérő szokásjog, szabályozási és finanszírozási lehetőségek miatt minden országban eltérő módon jutnak a betegek a biológiai kezeléshez.

Az Európai Unió országaiban, így Magyarországon is két TNF- α -gátló van gyógyszer-tári forgalom-

ban, az infliximab és az adalimumab. A két szerrel végzett főbb nemzetközi tanulmányokat és azok legfontosabb eredményeit az 1. táblázat szemlélteti. Az egyéb TNF- α -gátlók közül az etanercept és az onarcept nem vált be IBD kezelésében, míg a certolizumab pegol jelenleg még nem elérhető az EU-országokban.

A hazai szabályozás két fő pilléren nyugszik. Az egyik a Magyar Gasztroenterológiai Társaság biológiai kezeléssel kapcsolatos szakmai ajánlása,¹¹ a másik pedig az Országos Egészségbiztosítási Pénztár finanszírozási protokollja.¹³

A dolgozat egy olyan hazai tanulmány adatait mutatja be, amely magyarországi kezelési szokások alapvető vonásainak és a biológiai kezelése hazai hozzáférési lehetőségeinek jellemzését célozta.

Betegek és módszerek

A kutatás Crohn-betegségben (Crohn's disease – CD) szenvedő betegek körében zajlott. A tervezett betegszám 300 volt. A diagnózis helyességének megítélése a gondozóorvos kompetenciája volt.

1. táblázat. Az infliximabbal és az adalimumabbal végzett legfontosabb klinikai vizsgálatok és eredményeik

Vizsgált betegek	A vizsgálat felépítése	A vizsgált végpont	Hatékonyág	
Infliximab				
Accent I ⁵	CD (n=573), CDAI >220	5 mg/kg egyszeri infúzió	CDAI-csökkenés >70 2. hét klinikai válasz 54. hét remisszió	58% 39 és 45%
Accent II ¹⁹ REACH ⁷	Fisztulázó CD (n=306) Gyermekkori CD (n=112)	5 vagy 10 mg/kg fenntartó a reagálóknak 5 mg/kg a válaszolóknak 5 mg/kg indukció a 0., 2. és 6. héten. 5 mg/kg fenntartó a 46. hétig a válaszolóknak	A fisztula teljes gyógyulása az 54. héten Válasz: PCDAI-csökkenés >15 remisszió: PCDAI<10 10. hét válasz remisszió 54. hét válasz remisszió	36% 88,4% 58,9% 63,5% 55,8%
ACT I és II ¹⁵	UC (n=364) Mayo: 6–12	5 vagy 10 mg/kg infliximab a 0., 2. és 6. héten 5 mg/kg a 46. hétig (ACTI), illetve a 22. hétig (ACT II)	Válasz: Mayo >3 pontos csökkenés (30%), rectalis vérzés megszűnésével: 0-1 ACT I válasz a 8. héten az 54. héten ACT II válasz a 8. héten a 30. héten	69% (5 mg/kg) 45% (5 mg/kg) 64% (5mg/kg) 31% (5mg/kg)
Adalimumab				
Classic I ⁶	Közepesen súlyos és súlyos CD (n=299)	160, majd 80 mg, vagy 80, majd 40 mg, vagy 40 és 20 mg adalimumab sc. a 0. és 2. héten	Remisszió aránya (CDAI <150) a 4. héten	36% 24% 18%
Classic II ¹⁷	A Classic I betegeiből (n=276)	40 mg a 0. és 2. héten, majd 40 mg minden 2. héten vagy hetente az 56. hétig	Remisszió aránya (CDAI <150)	79% 83%
Charm ²	TNF inhibitor naív CD (n=854),	Nyílt indukciós fázis 80/40 mg adalimumab, majd randomizáció aktív vagy placebo fenntartó kezelésre	Remisszió a 26. héten 40 mg 2 hetente 40 mg hetente remisszió az 56. héten 40 mg 2 hetente 40 mg hetente	40% 47% 36% 41%
Gain ¹⁸	CD (n=325), infliximab hatásvesztés esetén	160 mg majd 80 mg a 0. és 2. héten, majd a 4. héttől nyílt fázisú kiterjesztés 1 évig (n=310) 40 mg kéthetente/hetente	4. hét klinikai válasz remisszió 1. év klinikai válasz (CR-100) remisszió	38% 21% 44% 29%

CD: Crohn-betegség, CDAI: Crohn-betegség aktivitási index, PDAI: perianális betegség-aktivitási index, TNF: tumor nekrosis faktor-alfa

A kutatás alapvetően kérdőíves kikérdezéssel történt. Kétféle kérdőívet készítettünk, az egyiket az orvos, a másikat a beteg számára. Ilyen kérdőív-párok kerültek ki 15 olyan munkahelyre, amely biológiai kezelés alkalmazására jogosított centrum. Tizen-egy centrum összesen 14 orvosa töltötte ki a kérdőíveket. Hu-

szon egy olyan gasztroenterológiai osztályra is küldtünk kérdőívet, amelyekben egyelőre nem adható biológiai kezelés, de nagy tapasztalatuk van az IBD-s betegek kezelésében. Ezek a munkahelyeken összesen 19 kolléga töltötte ki a kérdőíveket. Az orvosok által kitöltött kérdőívek a beteg kórtörténetével, prognózisával,

korábbi és aktuális kezelésével kapcsolatos kérdéseket tartalmazták, míg a beteg számára készített kérdőív a gondozás egyes összetevőire kérdezett rá (2. és 3. táblázat).

Minden beteg írásos betegtájékoztatót kapott, és azt aláírta. A kérdőíves kutatást az ETT-TUKEB jóváhagyta (222/PI/10, 3529-0/2010-1018EKU).

A kapott eredmények statisztikai elemzése az SPSS 17.0 szoftverrel készült, t-próbákat és chi-négyzet tesztet alkalmaztunk. A különbséget $p < 0,05$ érték esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Összesen 285 beteg adatait tudtuk összegyűjteni, közülük 200-at biológiai terápiás centrumban, 85-öt pedig egyéb centrumban gondoztak. A betegek közül 120-an kaptak a kérdőíves vizsgálat idejében biológiai kezelést (B csoport), 147-en egyéb, konzervatív kezelésben részesültek (K csoport), 18 esetben nem volt értékelhető a válasz.

Alapvető adatok

A betegség átlagos lefolyási ideje $7,72 \pm 5,59$ év volt. A diagnóziskor a betegek összesen 68%-a volt gyulladásos típusú, 20%-a sipolyozó, 22%-a szűkületező típusú. A két csoportban az életkori megoszlás és a nemek aránya nem különbözött ($\chi^2 = 0,926$, ill. $0,684$). A B, illetve K csoportban a betegek 41, illetve 39%-a esett a 18–30 éves korosztályba, és 29, illetve 30% töltötte élete 4. életévét. A kései IBD-nek megfelelő 51–60 éves korosztályban is hasonló volt a két csoport megoszlása, 6, illetve 8%-os aránnyal. Életkor szerinti évenkénti bontásban a fiatalabb és idősebb betegek ugyanolyan arányban kaptak biológiai kezelést. Mindkét csoportban kicsit több volt a nőbeteg (B: 57%, K: 54%).

A betegek 13%-a tudta úgy, hogy a családban másnak is van IBD-je. A kérdőívre válaszolók 27%-a dohányzott, a vélhetően súlyosabb/terápiarezisztensebb B csoportban ez az arány nagyobb volt, mint a K csoportban (31% vs. 24%).

A betegek a kórtörténetük során átlagosan 3,5 relapszust (medián: 2) szenvedtek el, a B csoport tagjai szignifikánsan többet, mint a K csoport tagjai (4,2 vs. 2,8; $p < 0,05$).

A kórijóslati tényezőkkel kapcsolatos adatok

A hosszú távú kórlefolyást befolyásoló tényezőnek tartjuk a 40 éves kor előtt kezdődő, a sipolyozó típusú, és az első alkalommal szisztémás szteroidkezelésre szoruló betegséget.¹

Az összes beteg 20%-ában már a diagnóziskor sipolyt lehetett észlelni. Jelentősen több volt a már kezdetben is sipolyozó típusú beteg a B csoportban (30% vs. 13%; $p < 0,001$) – ezek 20, illetve 26%-a volt komplex a B és K csoportokban. A CD másik, viselkedés szempontjából rossz prognózisú típusa, a szűkület-

2. táblázat. Az orvosi kérdőívek által célzott főbb kérdések

Alapadatok:

- beteg kora a diagnóziskor
- testsúly, magasság (BMI)
- hogyan kezdődött a betegsége (gyulladásos típus vagy sipolyozó volt)
- hány éve diagnosztizálták
- dohányzik-e
- családban van-e másnak gyulladásos bélbetegsége

Diagnózis:

- Kiterjedtséget célzó vizsgálatok megtörténtek-e?
 - szelektív enterográfia
 - gasztroszkópia
 - ileokolonoszkópiaa fentiek a diagnóziskor, vagy később?
- Sipolyozó betegnél:
 - kismencedei MR/rectalis UH vagy sebészeti manuális vizsgálat
 - komplex vagy egyszerű sipoly

Kezelés:

- 5-ASA/sulphasalazin
- szteroidkezelés (jelenleg/korábban hány alkalommal, milyen gyakorisággal)
- immunszupprimáns (relapszusok száma immunszuppr-kezelés alatt)
- biológiai kezelés és körülményei

Szövődmények:

- sphincter-funkció
- operációk száma, típusa
- kórházi kezelések száma

3. táblázat. Betegek számára készült kérdőív főbb szempontjai

Gondozás:

- Hány gondozóorvosa volt idáig?
- Van-e sebésze?
- Beszélt-e valaha diétás nővérrel? (ha stomája van – stoma-nővérrel)
- Betegszervezetről tud-e? Van-e velük kapcsolata?
- Kapott-e a betegségről valaha írásos betegtájékoztatót?
- Van-e olyan telefonszám, amit sürgős esetben hívhat?
- Az elmúlt fél évben hányszor volt orvosnál?
- Kapott-e védőoltásokat?
- Csontritkulás-vizsgálata volt-e?
- Alternatív medicinát igénybe veszi-e?

Életminőség:

- Hány munkahelye volt?
- Le van-e százelékolva?
- Kell-e évet halasztania a betegsége miatt?
- Gyermekvállalás zökkenőmentes volt-e (teherbe esés, várandósság, szülés, szoptatás)?
- Házaséletet/szabadidőt mennyiben korlátozza?

képződés a diagnózis időpontjában még nem jelent meg, de a vizsgálat időpontjában a betegek 22%-ában igazolható volt.

A betegek 85%-a 40 évesnél fiatalabb korban került diagnosztizálásra, és 40%-uk szisztémás szteroidkezelésre szorult az első aktív periódus jelentkezésekor.

A betegek 49%-ában már a diagnóziskor legalább egy, harmaduknál kettő, 10%-ában pedig három kedvezőtlen kórházi tényező fennállt. A vizsgálat időpontjában a B, illetve K csoportban egy kedvezőtlen kórházi tényező teljesült a diagnóziskor 43, illetve 54%-ban, két tényező 39, illetve 29%-ban és 13, ill. 7%-ban három kedvezőtlen prognosztikai tényező is szerepelt.

A kezeléssel kapcsolatos adatok

A biológiai kezelés megkezdéséig eltelt idő a diagnózistól számítva átlagosan $7,09 \pm 5,62$ (medián: 6,00) év volt. A centrumokban gondozott betegek esetében 7,0 év, míg az eredetileg nem biológiai terápiás centrumban 7,8 év telt el a biológia kezelés indikációjáig, a különbség nem volt szignifikáns.

A B csoportban a diagnózishoz képest 5 éven belül kezdték meg a biológiai kezelést a betegek 45%-ában, míg 55%-ukban 5 éven túl. Ugyanakkor a tünetek első jelentkezése és a definitív diagnózis felállítása között a betegek 21%-ában kettő vagy több év telt el, és csak 50%-ban diagnosztizálták a betegséget egy éven belül. Így a betegség kezdete és a biológiai kezelés megkezdése közötti idő ezzel a periódussal hosszabbodik. Ezek az adatok nem különböztek a már jogosult és a még nem jogosult centrumokban. A diagnózist leggyakrabban (86%) gasztroenterológus szakorvos állította fel, kisebb részben sebész (10%) vagy belgyógyász (4%).

A kezelés átlagos időtartama a vizsgálat időpontjában 10,9 hónap volt (medián: 8 hónap).

Az egyéb, „konzervatív” kezelésre vonatkozó adatokat is gyűjtöttük. A betegek 84%-a szedett sulphasalazint vagy mesalazint, az átlagos dózis 2,6 g volt. A biológiai kezelés mellé ezt a hatóanyagcsoportot csak a betegek 75%-ánál, míg a K csoportban 90%-ánál alkalmazták. Néhány centrumban a biológiai kezelés előtt rutinszerűen alkalmaznak szisztémás szteroid-előkezelést, ennek köszönhetően a B csoportban a párhuzamos szteroidkezelés aránya 12%, volt, míg a K csoportban 2%. Immunszuppresszív kezelést ugyanolyan arányban, 71, illetve 60%-ban alkalmaztak a B és a K csoportban. Az azathioprin-kezelés átlagos adagja 119 mg/nap, az átlagos testtömeg 66,4 kg volt.

Alapvető szociológiai adatok

A B csoport 18%-a budapesti, 24%-a valamelyik megyeszékhelyen, 33%-a egyéb városban, 25%-a pedig falun lakott. A K csoport biológiai kezelésben nem részesülők lakhelyének földrajzi megoszlási aránya az előbbieket szerint 21%, 22%, 33%, 23% volt.

A betegek 22%-a volt leszázalékolt, a B csoportban ez az arány 28%, míg a K csoportban 18% volt. A leszázalékolások 72%-ában a betegek egyértelműen a Crohn-betegséget jelölték meg egyedüli okként. Aktív munkavállalónak vallotta magát a betegek 49%-a, 14%-uk diák volt. Az aktív munkavállalók 24%-ban kényszerültek a betegség miatt munkahelyváltásra, a B csoportban 31%-ban, a K csoportban 18%-ban. A diákok 13%-a kényszerült évhalasztásra a betegség miatt.

Rákérdeztünk azokra az adatokra is, melyek nem a közvetlen gyógyítással, hanem a klasszikus beteggondozással kapcsolatosak. A betegek 29%-a nem beszélt soha diétás nővérrel, 33%-nak tart kapcsolatot rendszeresen gondozó sebésszel. A stomás betegek mintegy fele sohasem beszélt speciális stoma-nővérrel, és 69%-uk sohasem vette fel a kapcsolatot hivatalos betegszervezettel.

A betegek 27%-a dohányzik, a B csoportban gyakrabban, mint a K csoportban (32% vs. 24%).

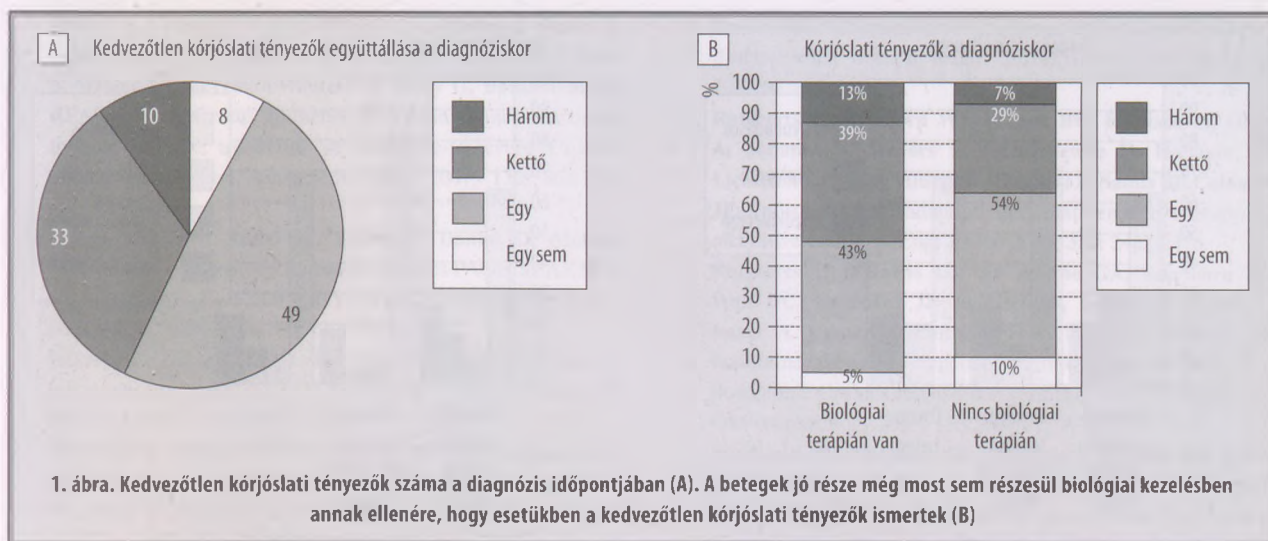
Megbeszélés

A CD olyan, élethosszig tartó krónikus gyulladással járó bélbetegség, amely leggyakrabban fiatal korban jelentkezik, és nem gyógyítható. A betegség természetes lefolyásából fakad, hogy az egyes aktív periódusok nem múlnak el nyom nélkül, hanem hegesedések, szűkületek és következményes egyéb szövődmények hátrahagyásával, illetve ezek halmozódásával gyógyulnak. A gyulladás a bélfal külső rétegeire is ráterjed, ami sipolyokat és tályogokat okoz. A visszamaradó heges gyulladás torzítja a vastagbelet, az akut szövődmények miatt végzett műtétek pedig gyakran tovább rontják az anatómiát. Fontos ezért, hogy a rendelkezésre álló néhány gyógyszer optimálisan alkalmazzuk.

Ezzel a vizsgálattal elsősorban azt mértük fel, hogy a biológiai kezelés milyen helyet foglal el a hazai kezelési palettában, és hogy ezek a szokások hogyan viszonyulnak az érvényes hazai és nemzetközi ajánlásokhoz.

A vizsgálat másodlagos célja az volt, hogy a képet kapjunk a gondozási munka minőségéről.

Az adatelemzés legfontosabb tanulsága, hogy a múltban nem vettük figyelembe (vagy nem volt lehetőségünk figyelembe venni) a kezelés megtervezésekor a már diagnóziskor is fennálló kedvezőtlen kórházi tényezőket, ezért a kezelés megkezdése gyakran később. A biológiai kezelés bevezetéséig eltelt betegségperiódus átlagos 7,7 éve nagyon hosszúnak számít. Tudjuk, hogy szigorúbb elvek szerint a kezelés első, ²⁰ más felmérések adatai szerint az első három évben elért remisszió ¹² meghatározza a betegség további lefolyását. Ezek az adatok ráadásul abból az időszakból származnak, amikor a klinikai remisszió volt az elsődleges cél. Újabb adatok szerint a gyorsan elért, nyálkahártyaszintű remisszió az, ami ténylegesen be-



folyósolja a további években a műtéti szükséglet, a szteroidigény és a kórházi kezelések szükségességének mértékét. Bár ismert, hogy az azathioprin tartós adásával is elérhető nyálkahártya-gyógyulás,^{3,4} a felmérés adatai szerint ezt a lehetőséget sem használjuk ki kellőképpen: az azathioprin testtömegre vonatkoztatott átlagos dózisa 2 mg/kg alatt volt (1,79 mg/kg).

Ha gyors nyálkahártya-gyógyulást szeretnénk elérni, akkor erre a célra a TNF-gátló szerek valamelyikét kell alkalmaznunk – és lehetőleg mindjárt a kedvezőtlen prognosztikai faktorok megjelenésekor –, tehát adott esetben akár a diagnóziskor. Az infliximab nyálkahártya-gyógyító hatékonyságát az ACCENT tanulmány alcsoport-analízise,⁵ míg az adalimumab nyálkahártya-gyógyító hatását az EXTEND vizsgálat adatai igazolják.¹⁶

Természetesen nem minden betegnek kell korai erélyes immunszuppresszióban részesülnie, de a bevont betegek csaknem felénél egy, harmaduknál pedig legalább 2 kedvezőtlen kórhajlati tényező állt fenn már a diagnózis időpontjában (1/A ábra). A felmérés idejében biológia kezelésben nem részesülők között is 54%-nak legalább egy, 29%-nak kettő és 9%-nak 3 kedvezőtlen kórhajlati tényezője volt (1/B ábra).

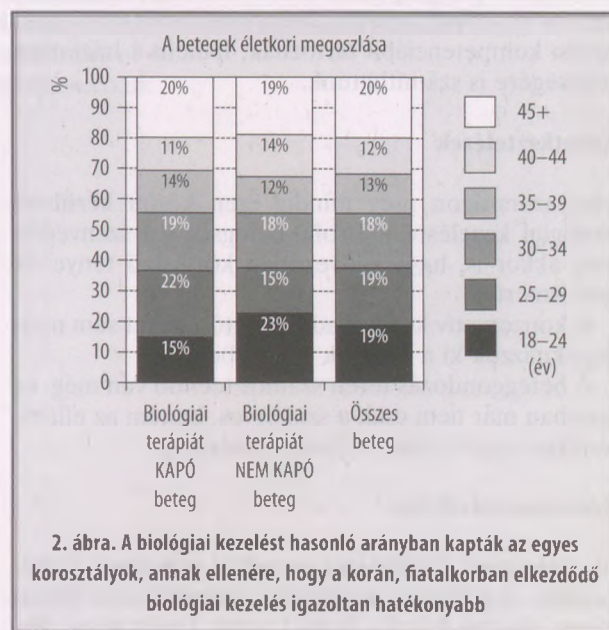
A megkésett kezelésnek számos oka lehet. A kezdeti időszakban a korai kezelést akadályozták a finanszírozási és adminisztrációs nehézségek, de ha az alig 11 hónapos kezelési időtartamot és a kezelés átlagos kezdési idejét is figyelembe vesszük, akkor még mindig az állapítható meg, hogy a betegek nem kerülnek időben a kezelésre jogosult centrumokba. Ennek köszönhető, hogy nemhogy egy éven belül, de 5 éven belül is csak a betegek mintegy fele kapta meg a biológiai kezelést. További késedelem oka lehet, hogy a panaszok és a diagnózis között a betegek több mint felénél egy évnél hosszabb időtartam telt el.

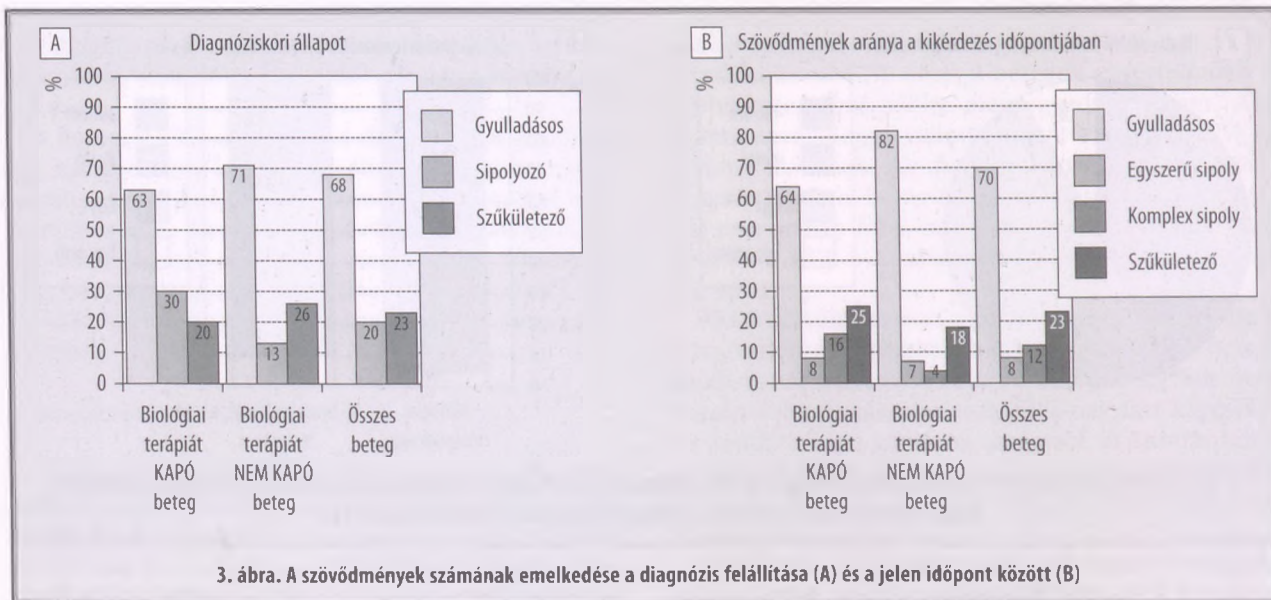
Az adatok alapján az egyenlőtlen hozzáférés nem tartozik a kezelést késleltető tényezők közé. A megyeszékhelyekről, a fővárosból, az egyéb városokból

és a falvakból hasonló arányban kerültek ki a betegek. Igazi képet akkor kaphatnánk a biológiai kezelésre vonatkozó szükségletekről, ha az egyes kórházakban klinikai gyógyszervizsgálatban részt vevő betegekről is lenne publikus adatunk. Ezek a betegek ugyanis biológiai kezelésre szorulók – és jórészt azt is kapnak – ugyanakkor az ilyen típusú szakmai vagy finanszírozói felmérésbe nem kerülnek bele. Csak minden IBD-s betegre kiterjedő szakmai regiszter pontos vezetésével lehetne ezeket az igényeket felmérni – ennek megvalósítása azonban utópisztikus.

A jelen rendszerben mégis vannak egyenlőtlenségek, hiszen a különböző régiókban a biológiai kezelésre nominált centrumok sűrűsége eltérő, illetve az egyes centrumok aktivitása nagyon különböző.⁸

A megvalósult biológiai kezelésekkal kapcsolatban is számos érdekes adatot nyertünk. Az egyes korosz-





tályok a biológiai kezelésben részesülők között csaknem azonos arányban szerepeltek (2. ábra), annak ellenére, hogy fiatalabb, rövidebb kórtörténetű betegek esetében ez a terápia igazoltan hatékonyabb.¹⁰ A biológiai kezelés alkalmazásának szuboptimális voltát jellemzi a 3. ábra. Megfigyelhető, hogy a diagnózis időpontja és a kérdőíves kikerdezés időpontja között számos definitív károsodás és szövődmény jelenik meg.

A vizsgálat másodlagos célja a klasszikus gondozási feladatok megvalósulásának felmérése volt. A kapott adatok alapján a nem közvetlenül a gyógyítással kapcsolatos feladatok, mint például a diétás tanácsadás, védőoltások megvalósulása, betegszervezetekben való részvétel, a dohányzás jelentőségének hangsúlyozása terén még sokat kell fejlődnünk. Talán ezek azok a feladatok, amelyek nem feltétlenül csak szakorvosi kompetenciába tartoznak, hanem a házi orvos segítségére is számíthatunk.

Következtetések

Magyarországon még mindig igen későn kerülnek biológiai kezelésre a Crohn-betegségben szenvedők még akkor is, ha a kedvezőtlen kórházi tényezők már ismertek.

A konzervatív kezelés adta lehetőségeket sem mindig aknázzuk ki a betegek érdekében.

A beteggondozás terén számos teendő van még, ez azonban már nem csak a szakorvos, hanem az ellátórendszer egyéb résztvevőinek feladata is.

Köszönetnyilvánítás

Itt szeretnénk köszönetet mondani mindazon kollégáknak, akik betegei kitöltötték a kérdőíveket: Banai János, Bárány László, Bene László, Emih Ákos, Fu-

szek Péter, Gasztonyi Beáta, Hamvas József, Horváth Gábor, Hunyady Béla, Kersák János, Kristóf Tünde, Kuthy Gábor, Lakatos László, Lakatos Péter László, Lakner Lilla, László András, Madácsy László, Molnár Tamás, Novák János, Pák Péter, Palatka Károly, Pap Ákos, Patai Árpád, Rácz Ferenc, Rácz István, Salamon Ágnes, Schnabel Róbert, Szalóki Tibor, Szepes Attila, Takács Rita, Topa Lajos, Tóth Gábor Tamás, Varga Márta, Vincze Áron.

Irodalom

1. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J: Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; **130**: 650-656.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; **132**: 52-65.
3. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P: Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; **112**: 1475-1481.
4. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P: Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999; **50**: 667-671.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 1541-1549.
6. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; **130**: 323-333.

7. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; **132**: 863-873. quiz 1165-1166.
8. Kozma PO NN, Szabó M, Berta G, Dankó D, Molnár MP: http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/GYOGYSZER/SZAKMAI%20ELEMZ%C3%89SEK/20091209.PDF. 2010.
9. Lakatos L, Lakatos PL: Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006; **82**: 332-337.
10. Miheller P, Lakatos PL, Horvath G, Molnar T, Szamosi T, Czeglédi Z, Salamon A, Czimmer J, Rumi G, Palatka, Papp M, Jakab Z, Szabó A, Gelley A, Lakatos L, Barta Z, Balázs C, Rác I, Zeher M, Döbrönte Z, Altorjay I, Hunyady B, Simon L, Papp J, Banai J, Nagy F, Lonovics J, Ujszászy L, Muzes G, Herszényi L, Tulassay Z: Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe--a Hungarian nationwide observational study. *BMC Gastroenterol* 2009; **9**: 66.
11. Miheller P NF, Lakatos L, Molnár T, Bene L, Lakatos PL, Horváth G, Újszászy L, Hunyady B, Banai J: A felnőttkori gyulladásoos bélbetegségek anti-TNF-alfa-kezeléséről. *Lege Artis Medicinæ* 2010; **19**: 515-522.
12. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V: Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; **30**: 699-706.
13. OEP: http://www.oep.hu/portal/page?_pageid=35,31793613&_dad=portal&_schema=POR. 2010.
14. Russel MG: Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *Eur J Intern Med* 2000; **11**: 191-196.
15. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2462-2476.
16. Rutgeerts P, D'Haens G, Van Assche GA, Sandborn WJ, Wolf DC, Colombel JF, Reinisch W, Geboes K, Khan M, Lazar A, Camez A, Pollack PF: Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease--first results of the EXTEND Trial. *Gastroenterology* 2009; **136**(Suppl-1) A-116.
17. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; **56**: 1232-1239.
18. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 829-838.
19. Sands BE, Winston BD, Salzberg B, Safdi M, Barish C, Wruble L, Wilkins R, Shapiro M, Schwertschlag US: Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 399-406.
20. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S: Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001; **7**: 306-313.

Levelezési cím: Dr. Miheller Pál
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: mihpal@yahoo.co.uk

ANTACIDÁK

Dr. Eggenhofer Judit

Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 112–117.

Az antacidák, a gyomorsavat közömbösítő gyógyszerek ugyan nem sorolhatók a gyógyszerkutatás legújabb felfedezettjei közé, mégis igen közkedveltek, mivel képesek a gyakran jelentkező, komoly vagy csak kellemetlen betegségeinket, azok tüneteit enyhíteni vagy meg is szüntetni. Gyomorsav-közömbösítők, tehát bevezetesként szóljunk arról, hogy mi is az a gyomorsav, mi tudunk, mit kell tudnunk róla?

A gyomorsav¹

Az ókori görögök a savat – mint kémiai fogalmat – nem ismerték, ezt az anyagot keserű-savanyú folyadékként azonosították. A Kr. e. IV. században *Diocles* már említést tesz a gyomorégésről és a hátra kisugárzó fájdalomról mint a gyomor bizonyos betegségének tüneteiről. Háromszáz évvel később *A. C. Celsus* – aki a lexikonok megfogalmazása szerint csak „orvostudományi író” volt – felismerte, hogy vannak savas étel-ek, és könyvében azt írja, hogy gyomorfekély esetén csak könnyű étel fogyasztása megengedett, és kerülendő a fűszeres és a savas étrend. Ezt követően hosszú időn át nem sok újdonságot hozott a gyomor fiziológiai szerepének, illetve az emésztés folyamatának kutatása. A XVI. században élő *Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus* – sokkal rövidebb és főképpen sokkal ismertebb nevén *Paracelsus* – már biztosan állította, hogy a gyomorban sav van, ami feltétlenül szükséges a táplálék megemésztéséhez. Szerinte ez a sav szervezeten kívüli eredetű.^{9,10} Paracelsus téves állításának cáfolata *William Prout* névéhez fűződik. 1823-ban ő írta le, hogy a sav a gyomorban keletkezik, azonban az ő névéhez is fűződik egy tévedés, mivel az emésztésben szerepet játszó fiziológiás savról azt hitte, hogy az foszforsav.⁹

Az 1900-as évek elején *Karl Schwarz* ismerte fel azt a tényt, hogy a gyomor- és bélrendszer nyálkahártyájának károsodását a gyomorsav okozza, és ezt az összefüggést a *no acid – no ulcer* kifejezéssel fogalmazta meg. Pontosabban így: „Ohne saueren Magensaft kein peptisches Geschwür”, mivel német kutató volt.¹¹

A hiperaciditás gátlásának útjai

A gyógyszerkutatás legsikeresebb fejezeteinek tekinthetők a gyomorsav-elválasztás gátlására irányuló ku-

ratások, megtalálva a gátlás lehetséges pontjait és az ezekre épülő hatóanyagokat.

Jól ismerjük a klasszikus és a modernebb antiko-linerg vegyületeket, az egy receptorrendszer felfedezését követően rövid időn belül megjelenő H₂-receptor-gátlókat és a kutatás megkoronázását jelentő, új hatásmechanizmusra épülő protonpumpa-gátlókat. Ezek a vegyületek a gyomorsav-elválasztást képesek meggátolni, de legalábbis csökkenteni.

Ismerünk azonban egy olyan gyógyszercsoportot is, amelynek tagjai a már fokozott mértékben felszabadult, ezáltal kellemetlen tüneteket okozó gyomorsavat képesek közömbösíteni. Ezek az antacidák.

Az antacidák története²

Az antacidák nem sorolhatók a modern gyógyszerkutatás kiemelkedő eredményei közé. Jelentőségük hosszú történetükben és a gyógyszeres terápiában még napjainkban is elfoglalt fontos szerepükben rejlik.

A gyomorsavtermelés felismerését követően indult el az a próbálkozás, hogy a fokozott sósavtermelő-dés káros hatásait a sósav közömbösítésével próbálják meg kedvezően befolyásolni.

Az antacidák gyógyszerként történő alkalmazásának ötlete megelőzte a sav-bázis elmélet ismeretét. A legősibb antacida a szódabikarbóna, amiről a későbbiekben még olvashatunk. A XIX. század második felében, 1846-ban *Claude Bernard* (1813–1878) volt az a kutató, aki kísérletekkel igazolta, hogy az alkáliák csökkentik a gyomornedv savtartalmát. Erre a megállapításra épülve kezdtek az 1860-70-es években az alkáliákat diszpepsziás betegek kezelésében alkalmazni. Gyógyszerként történő rendszeres alkalmazásuk *Bertram Welton Sippy* (1866–1924) nevéhez köthető, aki New Yorkban 1915-ben elsőként adta betegeinek étkezések között, többek között, a napjainkban is használt magnézium-hidroxidot (ez a Sippy-diéta). Az egymást követően megjelenő, a gyomorsav hatásait befolyásoló, különböző hatásmechanizmusú modern gyógyszerek ugyan jelentősen beszűkítették az antacidák alkalmazását a peptikus fekély kezelésében, de onnan azokat kiszorítani nem tudták.

Az antacidák terápiás javallatai

Ha a forgalomban lévő antacidáink „alkalmazási előírásaiban” a hivatalosan elfogadott terápiás javallatokat hasonlítjuk össze, azt találhatjuk, hogy megfogalmazásuk ugyan eltérő, de tartalmukban megegyezők.

Összefoglalva a javallatok: a következő kórképeket kísérő, gyomorsav-túltengés (hiperaciditás) okozta panaszok tüneti kezelése: fekélyes nyelőcsőgyulladás (reflux oesophagitis) és fekély (ulcus pepticum oesophagei), gyomorsav-túltengés (hiperaciditás) okozta panaszok, mint a regurgitáció és a gyomorégés, akut és krónikus gastritis, hiatus hernia. Idesorolható az egyik leggyakoribb kórkép, a gyomor és a duodenum peptikus fekélye (ulcus duodeni et ventriculi), a gyomornyálkahártya irritációja nem megfelelő diéta, alkohol, kávé, dohányzás vagy gyógyszeres által kialakuló funkcionális gastropathia (irritábilis gyomor).⁸

Az antacidák hatásai⁵

Hosszú időn át az antacidákról csak annyit tudtunk, hogy gyengén lúgos, azaz bázikus tulajdonságuk révén a gyomorban megkötik a sósavat. Ez volt a „klaszikus” antacidahatás.

Az utóbbi évek felismerései bővítették hatásspektrumukat. Ma már ismert, hogy azáltal, hogy a gyomornyálkahártyát egy védőréteggel vonják be, erősítik a gyomornak a sósavval szembeni védekező mechanizmusát. Ez a bevonat védelmet biztosít a nyálkahártyát károsító anyagokkal szemben.

A sósav közömbösítésével emelik a pH-értéket, így a gyomorban csökkentik a savas kémhatást. Ez a változás mérsékli az emésztésben fontos szerepet játszó enzim, a pepszin aktivitását is. Megkötik az epesavakat. Serkentik a citoprotektív hatású, nyálkahártyát védő prosztaglandinok termelődését, ami helyileg kialakuló védelmet nyújt a károsító anyagokkal – pl. alkohollal vagy szalicilsavval – szemben.

Hatásuk erőssége az ún. pufferkapacitásuk mértékétől függ, azaz a megkötött sav mennyiségével fejezhető ki: elméleti alapon minél több savat közömbösítenek, annál hatásosabbak.

A túlzott savtermelés okát nem szüntetik meg, ezért nem jelentenek oki terápiát. Alkalmazásuk tüneti kezelés, azaz a fokozott mértékben felszabadult gyomorsav okozta tüneteket enyhítik vagy megszüntetik.

Farmakokinetikájukra jellemző, hogy vagy felszívódnak a bélrendszerből és a szervezetből a vizelettel távoznak, vagy gyenge bázisok lévén a sósavval bázikus só (pl. hidroxidot, karbonátot, foszfátot, kloridot) alkotva kiürülnek a széklettel. Ez utóbbiak metabolikus alkalózist nem okoznak, ezért terápiás alkalmazásuk veszélytelenebb. Számos antacida hatóanyaga lokálisan fejti ki hatását, azaz nem szívódik fel. Ezeknél szisztémás mellékhatásokkal nem kell számolni.

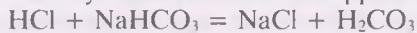
Hatóanyagok, kombinációk és hatásmechanizmusok

Nátrium-hidrogénkarbonát

Ismertebb nevén ez a jó öreg szódadikarbóna. A legősibb antacida. Már az ókorban is alkalmazták. No, azért ennél közelebbi időből is lehetnek emlékeink. Az idősebb generációból ki nem ismerné azt a reklámot, hogy „Gyomorégés – Ship szóda”, és látjuk magunk előtt azt a fémdobozt is, amelyen az a felkiáltás volt olvasható, hogy SHIP! SHIP! HURRÁ! Egyes irodalmi források szerint² kiállta az idők próbáját, mivel mindmáig használatos. Ezzel a megállapítással csak részben lehet egyetérteni, hiszen csak egy, a múlt évben törzskönyvezett készítmény-családnak (Gaviscon) hatóanyaga. A Formulae Normalesben⁶ találhatunk nátrium-hidrogénkarbonát-tartalmú porkeveréket. Bár törzskönyvezett gyógyszer hatóanyagaként csak a Gaviscon készítményekben szerepel, azért ez nem jelenti azt, hogy ma már nem térnek be a patikákba szódadikarbónáért gyomorégésben szenvedő betegek fájdalmuk enyhítésére (vagy jó háziaszszonyok régi süteményeik elkészítéséhez).

Hogyan is hat a nátrium-hidrogénkarbonát?

Egyszerű kémiai folyamattal. Gyengén lúgos tulajdonsága révén a gyomorban megkötik a sósavat. Ez a „kémia nyelvén” a következőképpen írható le:



A szénsav – H_2CO_3 – szinte azonnal elbomlik, ami így írható le:



Víz és szén-dioxid keletkezik, azaz megjelenik a kellemetlen mellékhatást, a puffadást okozó szén-dioxid. Ez az, ami szerepet játszott abban, hogy a szódadikarbóna szakmai elfogadottsága visszaszorult.

Mint már említettük, napjainkban két FoNo-s készítmény hatóanyaga. Ezek a következők: a Pulvis antacidus és a Pulvis neutracidus (ez utóbbi – és megint csak a régebbi időkre kell hivatkozni – a Rotter pr).⁶

Magnézium-aluminium-hidroxid-karbonát-tetrahidrát (Talcid tableta)

Nem-szisztémás antacida. A neutralizáció fokozatosan, a jelen levő gyomorsav mennyiségével arányosan megy végbe. A pH-érték 3–5-re emelkedik néhány másodpercen belül, és 75–90 percen keresztül ezen az értéken marad. A reakció akkor áll le, mikor már nincs szabad hidrogénion; a változatlan hidrotalcit a gyomorban marad tartalékként. A pH 3 és 5 közötti tartományban a gyomorsav 99%-a puffertolt, a pepszin 80%-a inaktívált.⁸

Aluminium-magnézium-hidroxid-karbonát-hexahidrát (Tisacid tableta)

Ez a hidrotalcit. Olyan szeretlen molekula-komplex, amely gyors, tartós és nagy savkötő képességgel ren-

delkezik. Növeli a gyomorban és az oesophagusban mért pH-értéket, de azt 5 fölé nem emeli. Csökkenti a pepszin aktivitását, de az enzim molekuláját nem roncsolja. A Tisacid tableta a gyomorban percekben belül szétesik, majd a nyálkahártyán védőréteget képez. Ez a védőréteg még kialakulása után két órával is kimutatható. A hatás tehát tartós. Fiziológias körülmények között a hatóanyagok csak kis mennyiségben szívódnak fel.⁸

Alginsav és nátrium-alginát

Az alginsav és nátriummal alkotott sója, a nátrium-alginát egyes barnaalgák (*Macrocystis pyrifera*, *Ascophyllum nodosum*, *Laminara*-fajták) sejtfalának alkotóeleme. Vízoldékony, hőre és savakra érzékeny. Hatásmechanizmusa alapján tulajdonképpen nem is antacida, de mégis ebbe a gyógyszercsoportba sorolható, egyrészt speciális hatása miatt, másrészt azért, mivel gyógyszerekben igazi antacidákkal kombinálva található meg.

Hatásmechanizmusa speciális. A gyomorban (a nátrium-alginát azonnal alginsavra bomlik) a gyomorsavval reakcióba lépve közel semleges pH-értékű, viszkózus alginsav-gél réteget képez, amely a gyomortartalom felszínén lebegve, fizikális védőréteggént megakadályozza a gastrooesophagialis refluxot. Súlyos esetekben előfordulhat, hogy maga az alginsavréteg kerül vissza a nyelőcsőbe a gyomortartalom helyett, ez fájdalomcsillapító hatású lehet. A hatás fizikai jellegű és nem függ az anyag felszívódásától, illetve a szisztémás keringésbe történő bejutásától.⁸

Alginsav/nátrium-alginát kombinációk

Alginsav + kalcium-karbonát + bázisos magnézium-karbonát (Rennie Duo rágótableta)

A semlegesítő hatású alginsavról az előzőekben már írtunk. A kombináció antacidái közül a kalcium-karbonát gyors, hosszan tartó és erős neutralizáló hatással rendelkezik. Hatását fokozza a szintén erős semlegesítő hatású magnézium-karbonát. Egészséges egyéneknél mérve a gyomortartalom pH-ja már két perccel belül szignifikánsan megemelkedik. A kalcium-karbonát és a magnézium-karbonát a gyomorban a gyomorsavval reakcióba lépve oldható sókat képez. A kalcium és a magnézium ezekből az oldható sókból, igen kis mértékben, felszívódhat. Az alginsav hatása itt is fizikai jellegű, és így ennek mértéke nem függ a felszívódástól.⁸

Nátrium-alginát + nátrium-hidrogénkarbonát + kalcium-karbonát (Gaviscon készítmények)

A Gaviscon gyógyszer-család az antacidáinknak viszonylag új tagja. A nátrium-alginát azonnal alginsavvá bomlik. Speciális hatásmechanizmusáról az előző-

ekben már írtunk. A két antacida komponens közül a nátrium-hidrogénkarbonátot kell kiemelni, mivel csak itt található meg törzskönyvezett, hazai gyógyszerben hatóanyagként. A szódabikarbóna előnyös és előnytelen tulajdonságairól hatóanyagként történő ismertetése során már részletesen szövegtünk. A kalcium-karbonát az alginsav védőréteg felszíni hatását erősíti. A nátrium-alginát hatása is fizikai jellegű (mivel alginsavként hat), ezért a hatás mértéke független a felszívódástól.⁸

Nátrium-alginát + kálium-hidrogénkarbonát (GavisconPro belsőleges szuszpenzió)

Az antacidák érdekes és egyedülálló összetételű képviselője. Nem a nátrium-alginát, hanem a káliumsó miatt. A készítmény kifejlesztésével az előállítók az alkalmazás elfogadhatóságát kívánták javítani azzal, hogy csökkentették az egyszeri dózis térfogatát fenntartva a kívánt terápiás hatást. A nátrium-hidrogénkarbonátnak kálium-hidrogénkarbonátra történő cseréjével a szén-dioxid képződését iktatták ki, és ezzel az alginsav védőrétegre is kedvező hatást gyakoroltak. A redukált nátrium-tartalom előnyös a sódiétára szoruló betegek szempontjából is. Ez az összetétel gyógyszer-technológiai szempontból is kedvezőbb, mivel javítja a szuszpenzió viszkozitását.⁷

Alumínium-hidroxid + magnézium-hidroxid (Maalox készítmények, Anacid belsőleges szuszpenzió, Antagel belsőleges szuszpenzió)

A két hatóanyag olyan gyengén bázikus anyagok kombinációja, melyek a gyomorban megkötik a sósavat, és a károsító hatásokkal szemben a nyálkahártyán védőréteget alkotnak. Emelik a pH-értéket, ezáltal a gyomorban csökkentik a savas kémhatást. Ez a változás megszünteti vagy mérsékli a pepszin aktivitását is. Serkentik a védőhatású prosztaglandinok termelődését, és ezzel megelőzik a károsító anyagok – pl. alkohol vagy szalicilsav – által okozott nyálkahártya-károsodást.

A két antacidum kedvező hatású kombinációja csökkenti néhány mellékhatás kialakulásának veszélyét (mint pl. az alumínium-hidroxid enyhe obstipációt okozó és a magnézium-hidroxid laxatív hatása.)

A hatáskezdet lassú, megjelenésének ideje egyénileg változó. Általában mintegy 20–60 perc. Ha az antacidumot étkezés után egy órával alkalmazzák, akkor a savmegkötő hatás három órán át fennáll.

Az alumínium-hidroxid közömbösíti a gyomorban a fokozott szekréció miatt megnövekedett sósavat, miközben alumínium-kloriddá alakul. A hatás megjelenése lassú, de elnyújtott. Az alumínium-klorid képződését a gyomor teltsége és más, a gyomor ürülését lelassító tényezők elnyújtják.

A magnézium-hidroxid semlegesíti a sósavat a gyomorban. A semlegesítő hatás gyorsan, néhány perccel

belül megjelenik, de csak rövid ideig áll fenn. Az alumínium-hidroxidhoz hasonlóan a magnézium-hidroxid sósavval történő reakciója is kloridsót képez. Az alumínium-hidroxid és magnézium-hidroxid kombinációja képes a gyomorban a pH 3–4,5-s értéket akár néhány órán át is fenntartani. A hatás időtartama itt is egyéni. Ennek a kombinációnak étkezés után 1 órával való alkalmazása esetén a hatás legfeljebb 3 órán keresztül áll fenn.³

Kalcium-karbonát + bázisos magnézium-karbonát (Rennie rágótabletta)

A kettős kombináció lokálisan hat, ezért hatása a szisztémás felszívódástól független. A kalcium-karbonát és a bázisos magnézium-karbonát a gyomorban a gyomorsavval reakcióba lépve oldható sókat képez. A kalcium és a magnézium ezekből a sókból felszívódhat. A felszívódás mértéke azonban beteg- és dóziszfüggő.³

Magnézium triszilikát + magnézium-oxid + nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát + bázisos bizmut-nitrát (Nilacid tablettá)

Ez a négyes kombináció antacid és adszorbens hatású. Az egyes hatóanyagok hatásaikban jól kiegészítik egymást. A magnézium-oxid és a nátrium-dihidrogén-foszfát laxáns hatása ellensúlyozza a bázisos bizmut-nitrát obstipáns hatását, és így a kombináció – főként nagyobb adagban – a széket lágyítja, illetve akár enyhe hasmenést is okozhat.

A kombináció gyomorsav-közömbösítő hatását időben elhúzódóan, fokozatosan fejti ki, ezért – csökkentett alkália-bevitel mellett – a kombináció hatása más antacid készítményekénél tartósabb. Ennek következménye, hogy csak kismértékben jelentkezik a savközömbösítés után gyakran észlelhető, kedvezőtlen fokozott savelválasztás.³

Mire kell vagy mire érdemes figyelni az antacidák alkalmazásakor?

Minden törzskönyvezett és forgalomban lévő gyógyszer egyik és talán a legfontosabb dokumentációja az ún. Alkalmazási előírás. Ebben található mindaz, ami fontos, ami lényeges – az orvos, a gyógyszerész és még a beteg számára is – az adott gyógyszer hatásos és biztonságos alkalmazásához. Ez az összeállítás tekinthető a sokszor félelmetes terjedelmű törzskönyvi dokumentáció esszenciájának, kikristályosodott kivonatának. Hogy milyen legyen ennek szerkezete, milyen szakmai adatokat tartalmazzon, azt az Európai Bizottság (European Commission) által kiadott irányelv¹ írja elő.

A továbbiakban az antacidák Alkalmazási előírásaiból idézünk példákat arra vonatkozóan, hogy alkalmazásuk során mire ügyeljünk.

Segédanyagok

Az Alkalmazási előírások 6.1 pontja sorolja fel tételesen azokat az ún. segédanyagokat, amelyeket a gyógyszer a hatóanyagon kívül tartalmaz. Bizonyos esetekben azonban már a 2. pontban (Minőségi és mennyiségi összetevők) is találkozhatunk segédanyagokkal. Azok kerülnek itt is felsorolásra, amelyek bizonyos szempontból kiemelt figyelmet érdemelnek. A leggyakrabban a laktózzal találkozhatunk itt, így figyelmeztetve a laktóztoleranciára. Érdekes módon azonban az antacidák nem tartalmaz laktózt segédanyagként.

Melyek az antacidák kiemelendő segédanyagai?

Allergiás tüneteket okozó anyagok

Ilyen például a metil-parahidroxibenzoát és a propil-parahidroxibenzoát, amelyek allergiás tüneteket okozhatnak. Bár csak igen csekély mennyiségben tartalmazzák ezeket a vegyületeket, de mint tudjuk, ezek a tünetek nem dóziszfüggők, tehát megjelenésük nem függ a szervezetbe került mennyiségtől. Megtalálhatóak az Antagel belsőleges szuszpenzióban, a Maalox belsőleges szuszpenzióban, a Gaviscon belsőleges szuszpenziókban és a GavisconPro belsőleges szuszpenzióban.

Etilalkohol

Ki gondolna arra, hogy egy antacida alkoholt tartalmazhat, ami a koncentrálóképeséget, a figyelmet befolyásolhatja, vagy ahogy az alkalmazási előírás 4.7 pontja (A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre) fogalmaz: „Szedése alatt a gépjárművezetés és veszélyes gépek kezelése nem javasolt”. Az Antagel belsőleges szuszpenzió, az Anacid belsőleges szuszpenzió tartalmaz segédanyagként etilalkoholt.

Szorbit, szacharóz

Ez a két anyag gyakori gyógyszersegédanyag. Az alkalmazási előírásokban leírtak szerint azok az antacidák, amelyek szorbitot vagy szacharózt tartalmaznak, örökletes fruktóztolerancia fennállásakor nem szedhetők (4.4 Különleges figyelmeztetések). Az Anacid belsőleges szuszpenzió, a Rennie cukorkmentes rágótabletta szorbitot, a Rennie rágótabletta és a Rennie Duo rágótabletta szacharózt, míg a Maalox rágótabletta és belsőleges szuszpenzió tasakban szorbitot és szacharózt is tartalmaz.

Gyermekkori megszorítások

Az antacidáknak – más gyógyszerekhez hasonlóan – gyermekkorban történő alkalmazása az alkalmazá-

si előírásoknak is egyik sarkalatos pontja. Jól ismert, hogy a törzskönyvezést megelőzően az elmúlt időikig ritkán került sor gyermekek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokra, így aztán a konkrét ajánlások és a megszorítások is ritkák. Érdekes módon azonban az antacidák esetében gyakori az életkorhoz kapcsolt gyermekkori javaslat. Természetes azért itt is találkozunk olyan megfogalmazással, hogy „A gyermekek kezelésével kapcsolatban nincsen kellő tapasztalat” (Tisacid tabletta), vagy egyszerűen nem tesz említést sem az adagolásnál, sem figyelmeztetésként erről az életkori csoportról (Antagel belsőleges szuszpenzió). Előfordul az is, hogy adagolást csak felnőttekre vonatkozóan ad meg, így kerülve meg ezt a kérdést (Talcid rágótabletta).

Jöjjenek a szigorúbbak, a konkrétabbak. A Nilacid tabletta alkalmazása gyermekkorban ellenjavallt. Tizenkét év alatt csak orvosi utasításra adhatók a Gaviscon belsőleges szuszpenziók és a GavisconPro belsőleges szuszpenzió, de a Gaviscon rágótabletta, hasonlóan a Rennie rágótablettához és a cukormentes rágótablettához, a Rennie Duo rágótablettához csak 12 éves kor felett adható. Az Anacid belsőleges szuszpenzió 14 éves életkor alatt ellenjavallt, míg a sort a Maalox készítmények zárják, amelyek 15 év alatt ellenjavalltak.

Láthatjuk, hogy széles a megszorítások skálája!

Terhesség és szoptatás időszaka

Itt sem könnyű biztonságos és vizsgálatokkal alátámasztott ajánlásokat megadni, mivel a gyógyszerkifejlesztés során végzett klinikai vizsgálatokba szinte sohasem vonhatók be a várandós nők és a szoptatóanyák. Az esetleges célzott vizsgálatok, de gyakrabban a sokévi tapasztalat nyújthat segítséget, bár sok esetben a gyógyszercégek – nem vállalva a veszélyt – nem ajánlják a gyógyszer alkalmazását ezekben az életszakaszokban.

Csak néhány példa arra, hogy az antacidák hogyan „oldják meg” ezt a problémát.

Alkalmazási előírások 4.6 Terhesség és szoptatás:

Az epidemiológiai vizsgálatok nem mutattak születési rendellenességet... (Tisacid tabletta).

Hosszú időn át és nagy dózisban nem adható (Anacid és Antagel belsőleges szuszpenzió, Maalox és Rennie készítmények).

A legszigorúbb a Nilacid tabletta, ahol egyszerűen terhesség és szoptatás időszakában alkalmazása ellenjavallt, a „legengedékenyebb” a Gaviscon választék és a GavisconPro belsőleges szuszpenzió, ahol a terápiás javallatban egyenesen ajánlja a készítmény alkalmazását terhesség idején.

Súlyos veseelégtelenség

Az antacidák – magnézium- és alumíniumtartalmuk miatt – súlyos veseelégtelenségben ellenjavalltak. Ki-

vétel csak a Gaviscon készítmények és a GavisconPro belsőleges szuszpenzió, ahol ezzel a megszorítással nem találkozunk.

A Formulae Normales antacidái⁶

A gyógyszerek széles választéka mellett hajlamosak vagyunk a régi Fo-No-s készítményekről megfeledkezni. Két porkeverékről már szóltunk a szódabikarbóna kapcsán. Ezek voltak a Pulvis antacidus és a Pulvis neutracidus. Ezek mellett hiperaciditás indikációval szerepel még a Pulvis aluminii et magnesi, ami enyhe adsztringens is, valamint a Suspensio bismogeli. A Formulae Normales (Szabványos vénymin-ták) legújabb orvosi és gyógyszerési kiadása fontos és használható adatokat, információkat tartalmaz az itt felsoroltakra vonatkozóan.

A választott gyógyszerforma

Minden gyógyszeres beavatkozástól a hatásos és a biztonságos alkalmazás mellett – mivel alapvetően türelmetlenek vagyunk – azt várjuk el, hogy gyorsan hasson és a hatás tartós legyen.

Hogyan érhető ez el? A „legkényelmesebb” megoldás az, ha a hatóanyag a szervezetből hosszú felezési idővel, lassan ürül, vagy a hatás helyéhez tartósan kötődik.

Ha ez nem áll fenn, akkor segítségül hívhatjuk a gyógyszer-technológiát, hogy olyan gyógyszerformát alakítson ki, amely biztosítja a gyors, vagy a tartós, vagy mindkét hatást.

Tabletták esetében, ha a választott összetétel és a tablettázóeljárás megfelelő, akkor a tabletta a gyomorban gyorsan szétesik, aminek köszönhetően a hatóanyag szinte azonnal szabaddá válik és a terápiás hatás hamar jelentkezik. Ezzel kapcsolatban egy több évtizedes emlék jut eszembe. Volt egyszer forgalomban egy olyan alumínium-hidroxid-tartalmú tabletta, amely erős kifejezéssel elve, de az igazságot megközelítve még baltával sem volt széttörhető (feltehetően a gyomorban sem „viselkedett” jobban), ezért aztán csak a szuszpenziós formája maradt piacon.

A forgalomban lévő antacidák a gyors szétesést, a hatóanyag gyors felszabadulását úgy biztosítják, hogy például az Alkalmazási előírás 4.2 pontjában (Adagolás és alkalmazás) a bevételnél a tabletta szétrágását javasolja (Antagel és Tisacid tabletta), vagy a tabletta elszopogatását ajánlja (Rennie rágótabletta, annak ellenére – biztos, ami biztos –, hogy rágótabletta). És természetesen vannak szép számban a rágótabletták (például Rennie Duo, a Rennie, a Talcid és az ízesített Gaviscon rágótabletták), amelyeknél ez a gyógyszerforma, a bevételnek ez a módja támogatja a gyors hatást.

A folyékony gyógyszerforma már önmagában kiiktatja a hatóanyag lassú felszabadulását, hiszen a bevételt követően a hatóanyag azonnal hatásra készen

áll. Az antacidáknál számos szuszpenziót találhatunk, igazolva, hogy így gyorsan jelentkező hatás várható (Gaviscon, GavisconPro, Maalox és Antagel belsőleges szuszpenziók).

Compliance

Mint már említettük, gyors és tartós hatást várunk el a betegségünk, fájdalmunk megszüntetésére, de legalábbis enyhítésére szánt gyógyszereinktől, és mindemellett azt is, hogy alkalmazásuk legyen elviselhető és egyszerű, a lehető legkevesebb kellemetlenséggel járjon. Azaz, divatos szóval, a compliance legyen biztosítva.

Az antacidák néhány megoldással javítják, biztosítják a gyógyszeres kezelés elfogadhatóságát. Például egyszerűbbé válik az adagolás a szuszpenzió tasakban történő kiszorításával (Gaviscon belsőleges szuszpenzió). A szuszpenzió ízesítése is kellemesebbé teszi a bevételt. (Csak mellékesen jegyezzük meg, hogy jól ismerünk olyan antibiotikumtartalmú, gyermekek számára készített szirupot, amely elviselhetetlen íz-kombinációt visel!) Az antacidáknál erről szó sincs. Van például narancsos, menta vagy borsosmenta ízesítésű szuszpenzió (Gaviscon belsőleges szuszpenziók). Az alkalmazók körét szélesítheti a cukormentes tabletta, a Rennie cukormentes rágótabletta.

Mint az a bevezető sorokban már említésre került, az antacidák nem tekinthetők modern, az újdonság erejével rendelkező gyógyszercsoportnak, de hisszük, hogy – bár az elmúlt évtizedekben számos olyan korszerűbb gyógyszer jelent meg, amely az antacidák in-

dikációs területét is érintheti – többszörösen igazolt kedvező terápiás hatásuk és biztonságos alkalmazhatóságuk révén az antacidák még hosszú időn át megőrzik népszerűségüket. Ez az összeállítás is ennek az igazolására szolgál.

Irodalom

1. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) European Commission, September 2009.
2. **Buzás GyM:** A gasztroenterológia története. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2010; 380.
3. **Eggenhofer J:** Antacidumok. Gyógyszereink 2009; 59: 211-222.
4. **Eggenhofer J:** No acid – no ulcer. A savelválasztás gátlásának útjai. Eur J Gasstroenterol/Hepato 2006; IX: 121-124.
5. **Eggenhofer J:** A tápcsatorna egyes betegségei. Gyomorsav-közömbösítők. Tünet-ok-kezelés. Melánia Kiadói Kft., Budapest, 2010; 29.
6. Formulae Normales. VII. Orvosi és Gyógyszerészi kiadás. Melánia Könyvkiadó, Budapest, 2003.
7. GavisconPro belsőleges szuszpenzió. Törzskönyvi dokumentáció.
8. Hivatalos alkalmazási előírások: Anacid tabletta, Antagel készítmények, Gaviscon készítmények, GavisconPro belsőleges szuszpenzió, Maalox készítmények, Nilacid tabletta, Rennie készítmények, Talcid rágótabletta, Tisacid tabletta
9. **Modlin IM, Sachs G:** Acid Related Diseases. Schmerztor – Verlag GmbH., Section 1. Chapter 1. 1998; 3.
10. **Modlin IM:** A History of Gastroenterology at the Millennium. Nexthealth srl., Milano, Section II. Chapter 2. 2000; 6.
11. **Modlin IM, Sachs G:** Acid Related Diseases. Schmerztor – Verlag GmbH., Section 5. Chapter 1. 1998; 201.

Levelezési cím:
Dr. Eggenhofer Judit
Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest
1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
E-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu

BESZÁMOLÓ A XI. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIÁRÓL ÉS AZ ORSZÁGOS GASZTROENTEROLÓGIAI KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAMRÓL

A XI. Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencia és az Országos Gasztroenterológiai Kötelező Szinten tartó Továbbképző Tanfolyam 2011. február 10–12. között került megrendezésre Budapesten a Marriott Hotelben, a négy Orvostudományi Egyetem, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium és az European Association of Gastroenterology and Endoscopy (EAGE) támogatásával. A konferencia hagyományaihoz illően az emésztőrendszeri betegségek kezelésének aktualitásaival ismerkedhettünk meg. A kongresszus szervezője és elnöke Tulassay Zsolt akadémikus volt.

A rendezvény első napjának előadássorozatát a májbetegségek kezelésével kapcsolatos időszerű kérdések nyitották meg, a táplálék- és étrend-kiegészítőknek a máj működésére gyakorolt hatásairól, az idült vírushepatitiszek májon kívüli megnyilvánulásairól és a májcirrhosisos betegek gondozásáról. Egyes immunológiai kórképek emésztőrendszeri hatásainak ismertetésére a II. szimpózium keretén belül került sor.

A gyulladásoos bélbetegségek gyermek- és felnőttkori lefolyása, előrejelzése, kezelése némileg eltérő. Kiváló összefoglalót hallhattunk még a biológiai terápiáról és a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján alkalmazott biológiai terápiával kapcsolatos eddigi tapasztalatokról.

Az emésztőrendszeri betegségek diagnosztikájában a képalkotó vizsgálatok fontos szerepet játszanak. A máj keringésének ultrahangos vizsgálata napjainkban már rutín vizsgálatnak tekinthető. A tápcsatornát érintő kórképek kezelésében a minőségi endoszkópia kiemelt diagnosztikus és terápiás lehetőséget jelent. A nemzetközi élvonalban alkalmazott, új és már nagy gyakorlattal végzett eljárások megismerése a hazai endoszkópos beavatkozások sikerességét szolgálja.

A konferencia második napját egy igen forrongó terület, a gyomorrák kezelésével kapcsolatos újabb ismeretek nyitották meg. A gyomorrák a csökkenő incidenciá ellenére napjainkban is a vezető halálokok között foglal helyet. Korai felismerés esetén a betegség kezelése jó kimenetelű lehet, a betegség azonban sokáig tünetzegény. Az a felismerés, hogy a gyomor daganatainak egy része HER2-t expresszál, új és hatékonyabb terápiás lehetőséget jelent a betegség kezelésében, a személyre szabott daganatterápiában.

A rendezvény egyik fontos célja, hogy teret adjon az emésztőrendszeri betegségek új kezelési lehetőségei-

nek ismertetésére. Idült C-vírus hepatitisz kezelésében a pegilált interferon és ribavirin kombináció mellett alkalmazott proteázgátlók reményeink szerint jelentősen növelhetik a betegség sikeres kezelésének esélyét.

Hazánkban számos beteg szenved savfüggő emésztőrendszeri panaszoktól. Az antacidák korszerű ismerete és alkalmazása hozzájárulhat e kórképek eredményes kezeléséhez. A gastrooesophagealis reflux betegség (GORB) gyógyszeres terápiájával kapcsolatban ismerhettünk meg egy régi-új terápiás lehetőséget. Az antacidatartalmú kombinált készítmény (nátrium-alginát, nátrium-hidrogénkarbonát és kalcium-karbonát) fizikai hatása és a nyálkahártya-károsító tényezők semlegesítése révén gyors és tartós kezelési lehetőséget jelent, akár a PPI-terápia kiegészítőjeként is.

A szegedi gasztroenterológiai iskola tolmácsolásában hallgathattunk meg több érdekes előadást a felső tápcsatorna endoszonográfiás vizsgálatáról, a diabete mellitusban fennálló tápcsatornai működési zavarokról és az exokrin pancreasdiszfunkcióról, valamint az IBD kezelésének legnagyobb kihívásairól.

A programot a molekuláris gasztroenterológia jeles képviselőinek előadásai zárták. Az emésztőrendszeri daganatok molekuláris jellemzőinek megismerése, a tudományterület fejlődése és újabb felfedezései a személyre szabott terápiában nagy jelentőséggel bírnak. A biomarker-vizsgálatok a klinikumban is egyre szélesebb körben érhetőek el.

A konferencia utolsó napját egy pezsgő előadássorozat nyitotta meg a protonpumpa-kezelés aktualitásairól. Az előadások kapcsán a hallgatóság körében felmerült kérdésekre a kerekasztal-megbeszélés keretében válaszoltak az előadók.

A X. szimpózium során számos, az emésztőrendszert érintő gyakorlati kérdéssel ismerkedhettünk meg.

A rendezvényen került bemutatásra A belgyógyászati alapjai című könyv, megújult formában és kibővített tartalommal. Az első példányokból egy-egy szerencsés résztvevő is részesülhetett a tombolán.

A konferencián körülbelül 500 belgyógyász, gasztroenterológus és háziorvos vett részt. A jó szervezés, a kitűnő előadások, az érdekes témák nagy visszhangot váltottak ki, és a kongresszus hatalmas sikert aratott.

A XII. Gasztroenterológiai Konferencia 2012 februárjában kerül megrendezésre.

Dr. Leiszter Katalin

BESZÁMOLÓ A HEPATOLÓGIA 2011 KONFERENCIÁRÓL

Az MGT Hepatológiai Szekciója, a Magyar Májkutató Társaság és a Májbetegekért Alapítvány 2011. március 6–8. között Balatonfüreden, az Anna Grand Hotelben közösen rendezte meg a HEPATOLÓGIA 2011 KONFERENCIÁT, mintegy 150 résztvevővel.

A Konferencia két nemzetközileg elismert külföldi előadót látott vendégül: *Prof. Geoffrey Dusheiko* (Royal Free Hospital and University College School of Medicine, London, UK) „First generation of HCV viral protease inhibitors. Met and unmet challenges, uncertainties.” címmel, valamint *Prof. Juan Carlos Garcia-Pagan* (Hospital Clínic.Barcelona, Unidad de Hepatología. Hospital Clínico de Barcelona. Universidad de Barcelona, Spain) „Treatment of Acute Esophageal Variceal Bleeding” címmel tartott state-of-the art előadást.

A külföldi előadókhoz csatlakozott *Makara Mihály dr.* (Results of public awareness and screening campaigns in Hungary) és *Altorjay István dr.* (Prevention of esophageal variceal bleeding) előadása.

A Konferencia főtémái a „Májbetegek korszerű endoszkópos ellátása” (előadók: *Gyökeres Tibor dr.*, *Haragh Attila dr.*, *Vincze Aron dr.*), „Új szempontok a portalis hipertenzió és következményeinek ellátásában” (előadók: *Pár Gabriella dr.*, *Lengyel Gabriella dr.*, *Tornai István dr.*, *Gasztonyi Beáta dr.*) voltak. Referátumok hangoztak el az elmúlt év hepatológiai újdonságairól (előadók: *Harmat Zoltán dr.*, *Fehérvári Imre dr.*, *Újhelyi Eszter dr.*, *Szalay Ferenc prof. dr.*, *Horváth Gábor dr.*, *Pár Alajos prof. dr.* és *Schuller János dr.*).

A programot tovább színesítette *prof. Szalay Ferenc* state-of-the art előadása Treatment of hepatic encephalopathy 2011 címmel.

A két kiemelt szponzor (az MSD Magyarország, valamint a Roche Magyarország) szimpóziумai a vírushepatitisekkel, két további szponzor miniszimpóziумai a „Cirrhosis és hepatocellularis carcinoma” (Bayer Hungária Kft.), illetve a „Változások a Hepatitis B antivirális kezelésében” (Bristol-Myers Squibb) kérdéskörrel foglalkoztak.

Bejelentett előadások hangoztak el az interleukin 28B genetika, a haemochromatosis, a veselégtelen krónikus C-vírushepatitises betegek kezelése, a májdaganatok sebészeti kezelése és májtranszplantáció, a HCV és a II. típusú diabetes mellitus kapcsolata, valamint a szociális otthonokban élők körében előforduló hepatológiai betegségek témakörökben.

Sor került az MGT Hepatológiai Szekciója, valamint a Magyar Májkutató Társaság közgyűlésére. Előbbinek fő napirendi pontja a HCV új, direkt antivirális szerekekkel történő kezelésére való felkészülés volt.

Az esti programokat a kaposvári Roxinház és a HelloKids zenekar színesítette.

A Konferenciát követően, 2011. március 8–10-ig ugyanitt zajlott le a „Hepatológia szakvizsgaelőkészítő és kötelezően választható tanfolyam”.

A Főszerző megköszöni a kitűnően felkészült előadók közreműködését, a résztvevők aktivitását és a szponzorok támogatását.

Dr. Hunyady Béla
a Konferencia főszerzője

KONGRESSZUSI FELHÍVÁS

The 18th Budapest Nephrology School (Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

ISN, ERA-EDTA and ISP – 26–31 August, 2011

Held at the Semmelweis University with a highly distinguished international faculty, this program is one of the best known and oldest refresher courses on nephrology that has attracted many young physicians from Europe and around the world during the past two decades. The course is designed to meet the requirements of 30 European/US CME credit points. For Hungarian participants the course is accredited by OFTEX for 50 credits.

Features

- Meet the Professors: session during which the participants discuss their experiences and observations with the faculty.
- Poster session during which the participants discuss and consult their own research cases with the faculty.
- Modest participation fee which includes: attendance to the course; certificate of attendance; coffee, snacks and lunches; free attend-

ance to the 9th International Wine and Health Symposium with dinner and wine tasting; visiting an Organ Concert at St. Stephen's Basilica; Sightseeing Tour with Parliament visit; attendance at the Evening Danube Cruise; Farewell Reception dinner; support for buying the book of Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation (Eds: Thomas E. Andreoli, Eberhard Ritz, László Rosivall), all coming with Hungarian hospitality.

- ERA-EDTA grants are available (www.ndt-educational.org/Budapest2011.html).

For further information please visit the website: www.bns-hungary.hu

László Rosivall, MD, PhD, DSc

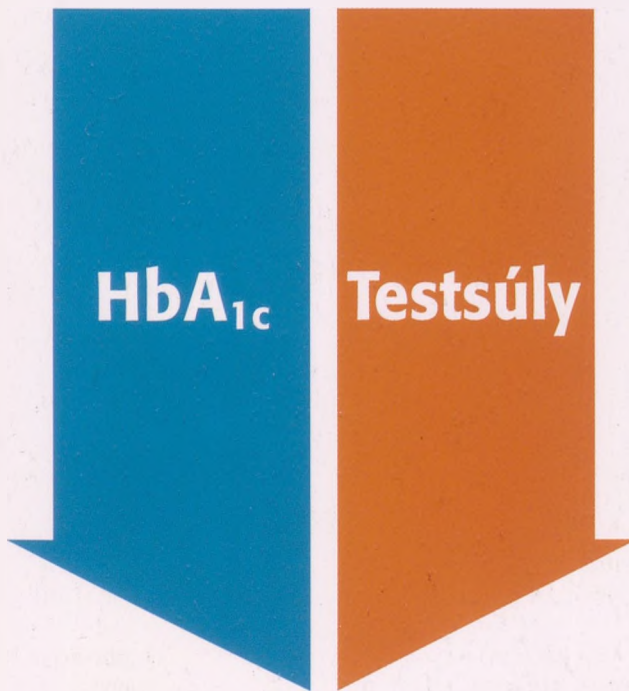
Professor of Pathophysiology
Semmelweis University, Institute of Pathophysiology

Nephrology Research and Training Center

Nagyvárad tér 4, 1089 Budapest, Hungary

Fax: +361-2100-100; Email: rosivall@net.sote.hu

Érjen el hosszú távú glikémiás kontrollt, tartós testsúlycsökkenés mellett



Hatékony és hosszú távú HbA_{1c} csökkenés,
valamint tartós testsúlycsökkenés akár 3 éven át^{3,4}



Byetta 5 µg és 10 µg oldatos injekció rövidített alkalmazási előírása

Hatányanyag: adagjanként 5 µg és 10 µg exenatid 20 illetve 40 mikroliterben (µl) (0,25 mg exenatid/ml). Egy előretöltött injekciós toll 60 adagot tartalmaz. **Javallatok:** 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére, metforminnal, szulfonilureáival, tiazolidindionnal, metforminnal és szulfonilureáival, metforminnal és tiazolidindionnal, olyan betegeknek, akiknél a fenti orális készítmények maximálisan tolerálható adagjával nem biztosítható a megfelelő vércukorszint. **Adagolás és alkalmazás:** napi kétszer 5 µg exenatid adag alkalmazásával kell kezdeni, a tolerálhatóság fokozása érdekében legalább egy hónapig. Ezt követően az exenatid adagja napi kétszer 10 µg-ra emelhető. Napi kétszer 10 µg-nál magasabb adagok alkalmazása nem javasolt. A Byetta a reggeli és esti étkezés előtti 60 perces időszokban (vagy a nap folyamán két nagyobb étkezés előtt), megköltetés előtt, megköltetés után 6 vagy több óra szünettel a két adag között) bémikor beadható; étkezés után nem alkalmazható. Ha egy injekció beadása elmarad, a kezelést a következő adaggal kell folytatni. Szubkután injekcióként kell beadni a combba, a hasba vagy a felkarba. A korábbi metformin- és/vagy tiazolidindion beadított adagja folytatandó, mivel a metformin vagy tiazolidindion önálló alkalmazásához képest nem várható a hipoglykaemia kockázatának fokozódása. Ha a BYETTA szulfonilurea terápia kiegészítéséeként kerül bevezetésre, a hipoglykaemia kockázata csökkentése érdekében a szulfonilurea adagjának csökkentése mérlegelendő. A BYETTA adagját nem szükséges a beteg által mért vércukorszint alapján naponta módosítani. Mindazonáltal szükséges lehet a vércukorszint mérése a szulfonilurea adagjának beállításához. 70 éves kor feletti elővigyázatosságot szükséges, az adagot óvatosan kell 5 µg-ról 10 µg-ra emelni. 75 éves kor feletti a klinikai tapasztalat igen korlátozott. **Mérsékelt vesekárosodás esetén** (kreatinin-clearance: 30-50 ml/min), az adagot óvatosan kell 5 µg-ról 10 µg-ra emelni. Az exenatid biztonságosságát és hatékonyságát 18 év alatti betegeknek nem állapították meg. A készítmény metakrozolt tartalmaz, mely allergiás reakciókat idézhet elő. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatányanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Legfontosabb figyelmeztetések:** A BYETTA nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére, továbbá olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek, akiknek a béta-sejtek elégtelensége miatt inzulin-kezelésre van szükségük. A BYETTA intravénás vagy intramuscularis beadása nem javasolt. **BYETTA** inzullinnal, D-fenilalanin származékokkal (meglitinidekkel) vagy alfa-glukozidáz gátlókkal való együttes alkalmazását nem vizsgálták súlyos gastrinintesztinális betegségeknél (pl. gastritis) szenvedő betegeknek, alkalmazása ilyen esetekben nem javasolt. A BYETTA inzullinnal, D-fenilalanin származékokkal (meglitinidekkel) vagy alfa-glukozidáz gátlókkal való együttes alkalmazását nem vizsgálták, ezért egyidejű alkalmazásuk nem javasolt. Ha felmerül a pancreatitis gyanúja, a BYETTA és egyéb, potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek adását fel kell függeszteni. A pancreatitis diagnózisának felállítását követően a BYETTA-kezelést nem szabad folytatni. **Gyógyszerközös hatások:** Warfarin és/vagy kumarin származékok szedése esetén a kezelés indításakor és az adag emelésekor az INR-értéket szorosan ellenőrizni kell. **Terhesség és szoptatás:** A BYETTA terhesség és szoptatás ideje alatt nem alkalmazható. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** nagyon gyakori (≥1/10): hipoglykaemia (szulfonilurea, metformin és szulfonilurea-készítmény mellett), hányinger, hányás, hasmenés; gyakori (≥1/100 – <1/10): étvágycsökkenés, fejfájás, szédülés, emésztési zavar, hasi fájdalom, gastroesophagealis reflux, puffadás, fokozott verejtékezés, nyugtalanság, aritmia, fogyás, a beadás helyén jelentkező helyi reakciók; nem gyakori (≥1/1000 – <1/100): akut pancreatitis. A betegek 38%-ánál alacsony exenatid-ellenes antitest titer, további 6%-ánál magasabb antitest-titer mérték a 30. héten; ennek a 6%-nak kb. a felénél a glikémiás válasz hiányzott. Akiknél exenatid elleni antitestek jelentek meg, hajlamosabbak voltak arra, hogy az injekció helyén reakciók lépjenek fel (pl. bőrpír és viszketés), de egyebekben hasonló gyakorisággal, hasonló jellegű nemkívánatos események jelentek meg náluk, mint azoknál, akiknél nem mutattak ki exenatid ellen antitesteket. A BYETTA foglamba hozatalát követően a fentiekben kívül a következő mellékhatásokat jelezték: nagyon ritkán anafilaxis reakció; dehidráció, általában hányingert, hányás és/vagy hasmenés mellett, néhány esetben a szérum kreatininszint emelkedése mellett; ritkán a vesefunkció változása, beleértve az akut veseelégtelenséget, a krónikus veseelégtelenség romlását, vesekárosodást; iszértés zavara, aluszékonyság; eructatio, székrekedés, flatulencia; ritkán akut pancreatitis, nagyon ritkán nekrotizáló vagy haemorrhagikus pancreatitis eseteket és/vagy halált jelentettek; alopecia (ritkán), macula vagy papula, viszketés, urticaria, angioneurotikus oedema; emelkett INR egyidejű warfarin szedés mellett, melyet néhány esetben vérzés követ. **Csomagolás:** 1 injekciós toll. A csomag nem tartalmaz injekciós tűt. **Forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/06/362/001 – 2, EU/1/06/362/001-4 **dátuma:** 2006. november 20. **Alkalmazási előírás dátuma:** 2010. augusztus 6. **Kiadhatóság:** (J) szakorvos/kórboncoló. **Jelentés közzététel dátuma:** 2010. augusztus 6. **Fogyasztói ár:** 21 860 Ft. **Beteg térítési díja:** 70%-os támogatással (Eü 70%, 1. pont): 7 498 Ft. **Jelen tájékoztató anyag leírásának dátuma:** 2011. 03. 18. **Bővebb információért kérjük, olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását, amelyet készítése elküldünk Önnek.** Lilly Hungaria Kft. 1075 Budapest, Mátyás u. 13-14.

Irodalom: 1. DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2005;28:1092-1100 2. <http://www.amylin.com/products> 3. Heine RJ, et al. Ann Intern Med. 2005;143:559-569. 4. Klonoff DC, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:275-286.

