

M55

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



# HUMIRA

- **Az egyetlen 100% humán monoklonális antitest a Crohn betegség kezelésében**
- **Kiemelkedő hatékonyság hosszútávon**
- **Életminőség javulása**
- **Kényelmes adagolás**
- **CDAI 220 felett\***

Rövidített alkalmazási elírást: Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött lecsendesítő tűvel ATC: L04AA17

Mindsegi és mennyiségi összetétel: 40 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött lecsendesítő. Terápiás javallatok: Crohn-betegség; A Humira súlyos, aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan betegeknek, akik nem reagáltak a kortikoszteroidokkal és/vagy immunoszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél a szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt. Indukciós kezelésként a Humira-t kortikoszteroidokkal együtt kell adni. A Humira adható monoterápiaként kortikoszteroid intolerancia esetén, vagy ha a kortikoszteroid-kezelés folytatágot nem alkalmazható. Adagolás és alkalmazás: Felintétek: Crohn-betegség: A Humira javasolt adagolása súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (a dózis beadható 4 injekcióban egyetlen napon, vagy napi 2 injekcióban két egymást követő napon), a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata. Az indukciós kezelés követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Humira alkalmazását, és kijelölnek a betegség okozta panaszok és tünetek újrahagyását a Humira adása. Kévsé a tapasztalat a kezelés újrahagyásával, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el. Azoknál a betegeknek, akiknél csökken a terápiás hatás, előnyös lehet a Humira dózis intenzitását heti 40 mg-ra emelni. Idős betegek: Az adagolás megváltoztatása nem szükséges. Gyermekek és serdülők (13-17 év): Polyarthritis juvenilis idiopathias arthritisa a Humira ajánlott adagja 13 éves és idősebb, polyarthritis juvenilis idiopathias arthritissben szenvedő betegek részére minden második héten egyszeri dózisként, subcután injekció formájában beadott 40 mg adalimumab. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül érik el. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre. Csökkent vese- illetve májműködés: Ezen betegpopulációban nem állnak rendelkezésre adatok, így dózisa javaslat nem tehető. Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szépség vagy opportunista fertőzések. Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV). Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Fertőzések: A Humira-val való kezelés előtt, alatt és után a betegnek szoros megfigyelése szükséges a fertőzések, beleértve a tuberkulózis észlelését. Humira-val való kezelés nem kizárja az aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A Humira-val való kezelést abba kell hagyni olyan esetekben, amikor súlyos fertőzés alakul ki mindaddig, míg a fertőzés meg nem gyógyul. Tuberkulózis: A Humira-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív (látens) tuberkulózis irányában. Ha a diagnózis aktív tuberkulózis, a Humira-kezelést nem szabad elkezdni. Ha inaktív (látens) tuberkulózis diagnosztizálódik, a látens tuberkulózis helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberculoitikus profilaktikus kezelésnek a Humira alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie. Hepatitis B reaktiválódása: A HBV fertőzés által veszélyeztetett betegeknek a Humira-kezelés elkezdése előtt meg kell vizsgálni, hogy van-e korábbi HBV fertőzésre utaló bizonyíték. A HBV hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknek, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Humira adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. Neurológiai vonatkozások: A gyógyszer felírás orvosnak különös gondot kell fordítania olyan esetekben, amikor Humira-kezelés lehetséges felmerülő régi vagy friss demyelinizációs központi idegrendszeri betegségben szenvedő betegeknek. Allergiás reakciók: Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Humira adását azonnal abba kell hagy-

ni, és a megfelelő kezelést kell elkezdni. A lecsendesítő tűvédelmi kupakja természetes gumit (latex) tartalmaz. Ez súlyos allergiás reakciókat válthat ki latexre érzékeny betegeknek! Maligánus és lymphoproliferatív betegségek: Minden betegnek, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunoszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan proriasisos betegeknek, akik PUFA-kezelést kaptak, a Humira-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrakk előfordulását. Hematológiai reakciók: Minden betegnek javaslott az azonnali orvosi felügyelet amennyiben Humira-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, vértápláltság, vérzés, sápadtság). A Humira-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak. Védoítottság: A Humira-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védoítottság. Pangásos szívelégtelenség: A Humira-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II) szenvedők kezelésére. A Humira-kezelés megkezdése előtt a közepes-súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben. A Humira kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinek a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható. Autoimmun folyamatok: A Humira alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Humira adását. Sebészeti: Humira-kezelés alatt műtét beavatkozási igényű beteg infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és a megfelelő módon kell ellátni. Terhesség és szoptatás: Az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességban. Fogamzásképes nőbetegek esetében fokozottan ajánlott a fogamzásgátlás a Humira-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő 6 hónapban. A szoptatás alatti kezelést: Tekintettel arra, hogy a humán immunoglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Humira-kezelést követően legalább 6 hónapon keresztül szoptatni nem szabad. Nemkívánatos hatások mellékhatások: Fertőző betegségek és paratuberculozisek gyakori: légúti fertőzések (beleértve pneumonia, bronchitis), vírusfertőzések (beleértve influenza, herpeszvírusfertőzések), candidiasis, baktérium-fertőzések (beleértve hüvelyi fertőzések), felső légúti fertőzés (degráduszi fertőzések és tünetek: gyakori: szédülés (beleértve vertigo), fejfájás, neurológiai érzésváltozások (beleértve paraesthesia), anémia, fejfájás, szédülés, paraesthesia. Légzőszervi, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek: gyakori: köhögés, nasopharyngeális fájdalom. Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: gyakori: hasmenés, stomatitis és szájfájás, émelygés, Maj és epebetegségek illetve tünetek: gyakori: májenzim aktivitásának fokozódása. Bőr és bőralatti szövetek betegségei és tünetek: gyakori: bőrirritáció, pruritus. A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetek: gyakori: csont- és izomfájdalom. Általános tünetek: az alkalmazás helyén fellépő reakciók: nagyon gyakori: helyi reakció a beadás helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, bőrirritáció vagy viszketés), gyakori: láz, fáradtság (beleértve gyengeség és rossz közérzet). Inkompatibilitások: Kompatibilitási vizsgálatok hányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. A forgalomban hozatali engedély száma (1): EU/1/03/256/006. További információért forduljon az Abbott (Magyarország) Kft.-hez! Felírás előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást! Fogyasztói ár: 276 518 Ft. Támogatás mértéke: 100%. A beteg által fizetendő lértérsi díj: 300 Ft/doboz Magyar Köztársaság 2006/165. szám: 26 a) „Reumatoid arthritis (BNO: M06.9) azon esetében, melyek legalább 3 hónapig tartó alapgyógykezelés (methotrexát, vagy leflunomid, illetve elfogadott kombinációk) ellenére is aktív (aktívítási index 5,1 DAS 28 érték feletti), vagy szignifikáns radiológiai progressióval mutatnak (10% feletti) vagy az alapgyógykezelés toxicitása miatt nem volt kivételhez (BNO: M05, M06) a kijelölt intézkedés reumatológus szakorvosa három havonta, megfelelő klinikai válaszkészség esetén legalább egy évig az alábbi gyógyszereket”.

**HUMIRA**  
adalimumab

\*Módszertani levél, Magyar Belorvosi Archivum 2008/4

Abbott Laboratórius (Magyarország) Kft.  
1139 Budapest, Teve utca 1/a-c.  
Tel.: +36-1 465-2100  
Fax: +36-1 465-2199

**Abbott**  
A Promise for Life

# MIBA

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS A  
MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

### MOLEKULÁRIS GASZTROENTEROLÓGIA

- DR. SZABÓ GYÖNGYI 423 TOLL-LIKE RECEPTORS IN LIVER DISEASES  
DR. SAHIN-TÓTH MIKLÓS 431 A PROTEÁZOK SZEREPE A KRÓNIKUS  
PANCREATITIS KIALAKULÁSÁBAN  
DR. VARRÓ ANDREA 434 STRÓMASEJTEK ÉS A TUMOR  
MIKROKÖRNYEZETE  
DR. MOLNÁR BÉLA 436 A VASTAGBÉLDAGANATOK KIALAKULÁSÁNAK ÉS  
TERJEDÉSÉNEK MOLEKULÁRIS FOLYAMATA

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. FÖLDES JÁNOS 441 HYPOTHYREOSIS ÉS GRAVIDITÁS  
DR. WINKLER GÁBOR  
DR. VERES GÁBOR 452 A GYERMEKKORI KRÓNIKUS GYULLADÁSOS  
BÉLBETEGSÉG (IBD) SAJÁTOSÁGAI  
DR. JERMENDY GYÖRGY 461 SITAGLIPTIN (JANUVIA®): AZ  
INKRETINHATÁS-FOKOZÓK ELSŐ  
KÉPVISELŐJÉNEK JELLEGZETESSÉGEI ÉS HELYE  
A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES TERÁPIÁJÁBAN

### EREDETI KÖZLEMÉNY

- DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ 470 A MÁTRIX METALLOPROTEINÁZ-9 EXPRESSZIÓJA  
DR. SIPOS FERENC COLITIS ULCEROSÁBAN  
DR. MOLNÁR BÉLA  
GALAMB ORSOLYA  
DR. SOLYMOSI NORBERT  
DR. BERCZI LAJOS  
DR. JUHÁSZ MÁRK  
DR. MIHELLER PÁL  
DR. TULASSAY ZSOLT

### KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓK

- DR. BANAI JÁNOS 476 AZ ÜNNEPEK ÜZENETE  
DR. SIMON JÁNOS 479 TUDOMÁNYOS ÜLÉS A SZATMÁR-BEREGI  
KÓRHÁZ ÉS GYÓGYFÜRDŐ FEHÉRGYARMATI  
SZÉKHELYÉN 2008. JÚNIUS 5-ÉN

## KONGRESSZUSI FELHÍVÁS

- 418 X. BUDAPEST DIABETES SYMPOSIUM  
480 XVI. DUNÁNTÚLI DIABETES HÉTVÉGE  
A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

RÁNKI JÚLIA 482 PALYA BEA ÉNEKES

### KÖNYVISMERTETÉS

- 484 MÓZSIK GYULA – PÁR ALAJOS – VAS VIKTÓRIA:  
A PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM I. SZ.  
BELGYÓGYÁSZATI KLINIKÁJÁNAK TÍZ ÉVE (1993–  
2003)

## X. BUDAPEST DIABETES SYMPOSIUM

2009. február 21., szombat 9.00–13.30 óra  
Semmelweis Egyetem NET díszterem,  
Budapest IX. Nagyvárad tér 4.

### Újdonságok a diabetológiában

Szervezők: Prof. Dr. Halmos Tamás, Prof. Dr. Jermendy György

9.00–9.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

Üléselnökök: Dr. Jermendy György (20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)

9.30– 9.55 Dr. Halmos Tamás: Diabetes, depresszió, Alzheimer-kór – van-e összefüggés?

9.55–10.20 Dr. Paragh György: A lipidcsökkentő kezelés új evidenciái és a kutatás új irányjai

10.20–10.45 Dr. Wittmann István: Hangsúly-eltolódások a hypertonia kezelésének új szakmai irányelvében

10.45–11.15 Szünet

Üléselnökök: Dr. Halmos Tamás (20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)

11.15–11.40 Dr. Jermendy György: Kardiometabolikus terápias memória – a kardiovaszkuláris kockázatot csökkentő terápia késői hatásai

11.40–12.05 Dr. Winkler Gábor: A szoros glykaemiás kontroll előnye és kockázata diabetesben

12.05–12.30 Dr. Hidvégi Tibor: A 2-es típusú diabetes patogenetikai alapon nyugvó kezelése – mi szól az új koncepció mellett?

12.30–13.00 Dr. Gerő László: Az inkretinhatáson alapuló terápiával szerzett klinikai tapasztalatok diabetesben

Zárszó, tesztírás

13.30– Állófogadás

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 10 kreditpont értékű.

A részvétel az MDT diabetológus minősítése keretén belül 1 kreditpont értékű.

## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Földes János

Budapesten végezte az orvostudományi egyetemet 1951-ben. Belgyógyász endokrinológus szakorvos. Fő tudományos tevékenysége a pajzsmirigy betegségeinek a kimutatására és terápiájára, ill. a pajzsmirigyhormonok perifériás szövetekre kifejtett hatásának a vizsgálatára, továbbá a radioizotópok klinikai alkalmazására terjed ki. Az orvostudomány kandidátusa 1966-ban, az orvostudomány doktora 1975-ben lett. A Semmelweis Egyetem I. Belklinikáján dolgozott belgyógyászként, a pajzsmirigy szakrendelés és a radioizotóp-laboratórium vezetőjeként, majd nyugdíjba vonulása után 1999 óta a Szt. János Kórház II. Belosztályán a pajzsmirigy szakrendelésen működik. Két önálló monográfiája, 214 közleménye jelent meg magyar, angol, német és cseh nyelven, továbbá több monográfia társszerzője.

### Dr. Herszényi László

Orvosi diplomáját a marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán szerezte summa cum laude eredménnyel. 1987 óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. Jelenlegi beosztása osztályvezető egyetemi docens. PhD-téziseit 1997-ben védte meg. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus, klinikai farmakológus szakorvos. Tudományos érdeklődési területe a proteolitikus enzimek szerepe az emésztőszervi betegségekben.

### Dr. Jermendy György

A Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa, az orvostudomány (MTA) doktora, a Semmelweis Egyetem egyetemi magántanára. A Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság vezetősége, valamint a Belgyógyász Szakmai Kollégium tagja.

### Dr. Molnár Béla

A Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett orvosi diplomát 1989-ben. 1992 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján, 1999 óta belgyógyász-gasztroenterológusként. 1996-ban lett az orvostudomány kandidátusa. Jelenleg a Semmelweis Egyetem-Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport tudományos főmunkatársa, a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján lévő Sejtanalitikai Laboratórium vezetője. Fő érdeklődési köre a malignus és gyulladáshoz vezető betegségek molekuláris biológiai kutatása diagnosztikai és prognosztikai eljárások fejlesztése céljából. 1996-ban alapította a 3DHISTECH Kft.-t, a mára világszinten egyik piacvezetővé vált, a digitális hisztológia és a virtuális mikroszkópia területén működő céget.

### Dr. Sahin-Tóth Miklós

1963-ban született, orvosi diplomáját a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen (SOTE) szerezte 1988-ban, PhD-disszertációjának anyagát a University of California Los Angeles (UCLA) egyetemen készítette és 1994-ben védte meg Budapesten. Tudományos munkásságát a SOTE Élettani Intézetében, az ELTE Biokémiai Tanszékén, a UCLA Department of Physiology tanszékén, a Scripps Research Institute-ban, valamint a Boston University egyetemen végezte. 1999-től munkacsoportjával a krónikus pancreatitis patobiokémiáját kutatja, elsősorban a pankreatikus proteázok, valamint ezek fiziológiás gátlószereinek a szerepét vizsgálja. Jelenleg a Bostoni Egyetem Molekuláris és Sejtbiológia Tanszékének associate professzora.

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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. Herszényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rác Károly**

**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Tenczer József**

**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 Archivum

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

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Eves előfizetési díj magánelőfizetőknek

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági

díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2008. 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. Szabó Gyöngyi**

Diplomáját a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerezte 1984-ben, immunológiai témájú PhD-értekezését 1991-ben védte meg. Kutatómunkát végzett az insbrucki és a leideni egyetemen. 1986 óta az University of Massachusetts Medical Center, Worcester, MA gasztroenterológiai-hepatológiai osztályán dolgozik. 2000-től professzor, az egyetem hepatológiai centrumának igazgatója, a gasztroenterológiai kutatócsoport vezetője, 2007 óta pedig Associate Dean for Clinical and Translation Research. 2007-ben az NIH Merit Awarddal tüntette ki. Számos nemzetközi társaság vezetőségi tagja, 2005-ben a Semmelweis Egyetem honoris causa doktorává választották. Több folyóirat szerkesztőbizottsági tagja, köztük a Hepatology folyóirat associate editora.

**Dr. Varró Andrea**

1976-ban végzett a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán „summa cum laude” eredménnyel. 1976-tól 1984-ig a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Biokémiai Intézetének munkatársa, 1982-től az Egyesült Királyságban, a liverpooli egyetem Élettani Intézetének munkatársa, 2001-től ugyanitt az Élettani Intézet professzora. 2000-től a Szegedi Tudományegyetem vendégprofesszora. Fő kutatási területei a fertőzés szerepének vizsgálata a preneopláziás elváltozásokhoz vezető szöveti remodelingben, a mikrokörnyezet szerepének vizsgálata a rák keletkezésében, valamint a csontvelői mezenchimális őssejtek szerepének vizsgálata a rák strómájának kialakulásában. Eddig több mint 125 lektorált tudományos közleménye jelent meg.

**Dr. Veres Gábor**

Orvosegyetemi tanulmányait Budapesten (Semmelweis Egyetem) és Németországban, Freiburgban (Albert Ludwig Egyetem) végezte, 1994-ben graduált summa cum laude minősítéssel. Csecsemő- és gyermekgyógyász szakvizsgáját 2000-ben, gasztroenterológiai specializációját 2002-ben szerezte. Tudományos fokozatát (PhD) döntően Helsinkiben végzett kutatómunkája alapján 2004-ben nyerte el (coeliakia, ételallergia és gyulladáshoz vezető bélbetegségek immunológiai elemzése). A klinika gasztroenterológusaként elsősorban az endoszkópiával kórismézhető kórképekkel foglalkozik, főként a gyermekkori IBD-vel. Az Európai Gyermek IBD Munkacsoportjának magyar képviselője. Tudományos közleményei száma 67, összesített impakt faktoruk 58.

## TISZTELETTEL KÖSZÖNTJÜK AZ OLVASÓT!

A Magyar Belorvosi Archívum 2008. évi 6. száma a Magyar Belgyógyász Társaság 42. Nagygyűlése alkalmából jelenik meg. Ez a kétévenként sorra kerülő kongresszus társaságunk legnagyobb hazai nyilvánosága.

Az orvosi kongresszusok száma az utóbbi években ugrásszerűen növekedett. Az összejövetelek gyakoribbá válását az ismeretek gyarapodása, a részterületek súlyának növekedése, a hangsúlyok, arányok megváltozása, a különböző, sokszor eltérő nézetek megbeszélésének a szükségessége és a közös gondokkal szembenező, azonos terheket viselő kollégák találkozásának igénye egyaránt magyarázza. Nyilvánvalóvá vált azonban az is, hogy a tudásanyag növekedésével párhuzamosan a belgyógyászat tagolódása nem állítható meg, a belgyógyász ismeretei és érdeklődési köre fokozatosan szűkül. Az általános áttekintésre, az orvostudomány lehetőségeinek bizonyos szinten történő megítélésére is képes belgyógyászat művelését egyre kevesebben választják. A szakosodást, a szűk részterületekben való elmélyülést tartják sokan a jövő útjának, az érvényesülés és a szakmai előrehaladás egyetlen lehetőségének.

Joggal vetődik fel ezért a kérdés, szükség van-e még az általános áttekintés képességére, szükség van-e az ennek elsajátítására serkentő összejövetelekre, indokolt-e tehát belgyógyász nagygyűlés megrendezése. Ezekre a kérdésekre meggyőzően Magyar Imre szavaival adhatunk feleletet: „Elkerülhetetlen, hogy a belgyógyászat a fejlődés folyamán fel nem aprózódjék. Bármilyen szívesen küzdenénk is ez ellen, a küzdelem eleve reménytelen, mint minden olyan küzdelem, amelynek iránya ellentétes a haladással. Az az idő azonban sohasem következhet be, amelyben megszűnik az egyes kisebb területek összefogásának és áttekintésének szükségessége. Az áttekintés biztosítéka csak az lehet és csak az őrizheti meg a belgyógyászat szükséges integritását, ha nem csupán nefrológusok és angiológusok, nemcsak proktológu-

sok és endokrinológusok művelik a tudományt és a gyakorlatot, hanem olyan belgyógyászok is, akik nem az egyes szervek és szervrendszerek, hanem az egész ember iránt érdeklődnek. Ezeknek a belgyógyászoknak szűkebb érdeklődési területe változatlanul lehet endokrinológia vagy kardiológia, de az áttekintést a belgyógyászat egész területe felett sohasem szabad elveszteniök és mindenkor az egész ember orvosai kell, hogy maradjanak.”

Ha tehát hivatásunkat igényesen, az orvosi eskühöz híven szeretnénk művelni, akkor nem nélkülözhetjük az általános áttekintés képességeit. A belgyógyász a lelkiismeretén túl betegeinek is felelősséggel tartozik, hogy feladatát korszerű tudással teljesítse. Az ismeretek bővítésének igénye a távlatos látásmód kialakítására való törekvés, az orvos etikus gondolkodásának egyik meghatározó eleme.

Miért szükséges tehát, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság Nagygyűlését összehívjuk, és különböző kérdések megvitatását napirendre tűzzük. Az elmondottak alapján nyilvánvaló a felelet. Azért, hogy a belgyógyászat egységének szükségességét felmutassuk, az általános ismeretek bővüléséhez segítséget nyújtsunk, az orvoslás új eredményeit tudományunk egészének szerkezetében elhelyezzük, hogy látókörünk szélesebbé váljon és gazdagodjon, és megteremtsük annak a keretét is, hogy a magyar belgyógyászat a hagyományokat megőrizve és ápolva továbbadja azokat a nemzeti értékeket, amelyeket nagyra becsült elődeitől kapott.

A Magyar Belgyógyász Társaság 42. Nagygyűlése 2008-ban is ezt a feladatot tűzte ki célként. Kívánjuk, hogy kongresszusunk előadásai, témái, az összefogás szükségességére való törekvés légköre és hitelessége e feladat fontosságáról valamennyi kollégánkat meggyőzze.

Kelt Budapesten, a 2008. esztendő november havában

*Dr. Tulassay Zsolt*  
az MBT elnöke

*Dr. Rácz Károly*  
az MBT főtitkára

*Dr. Szathmári Miklós*  
az MBA főszerkesztője

A molekuláris elváltozások megismerése segítheti az emésztőrendszeri betegségek kialakulásának megértését, és a hatékony kezelési mód feltárását. A genetikai háttér vizsgálata mellett fontos a molekuláris eltéréseket tartalmazó sejtek azonosítási is. Ebben azonban nem a sejtszuszpenzióra alapozott vizsgálatok, hanem a genetikai és morfológiai módszerek összehangolása, új szemlélet kialakítása segíthet elsősorban. Ezen új közelítési mód nyomán sikerült több emésztőrendszeri betegség hátterének sejt- és génszintű feltárása.

A molekuláris gasztroenterológiai szimpózium az emésztőrendszer olyan területeit mutatja be, amelyekben a molekuláris genetikai vizsgálatok és a sejt szintű morfológiai módszerek együttes alkalmazása segítette az eltérés kórtani alapjainak megismerését.

**A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya a Magyar Belgyógyász Társaság és az MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport közreműködésével**

## **MOLEKULÁRIS GASZTROENTEROLÓGIA**

**témájú tudományos ülést rendez a Magyar Tudomány Napja 2008. évi rendezvényeihez kapcsolódva 2008. november 19-én 14 órától az MTA Székház Nagytermében**

### **Előadások**

*Szabó Gyöngyi, (Worcester, USA):*  
Toll-receptorok szerepe a májbetegségekben

*Sahin-Tóth Miklós: (Boston, USA):*  
A proteázok szerepe a krónikus pancreatitis kialakulásában

*Varró Andrea (Liverpool, Nagy-Britannia):*  
Strómasejtek és a tumor mikrokörnyezete

*Molnár Béla (Budapest, Magyarország):*  
A vastagbél daganatok kialakulásának és terjedésének molekuláris folyamata

Az előadások szerkesztett változatai olvashatók a következő oldalakon.



# TOLL-LIKE RECEPTORS IN LIVER DISEASES

Dr. Szabó Gyöngyi



Liver Center, Division of Gastroenterology Department of Medicine University of Massachusetts Medical School

**SUMMARY:** Toll-like receptors (TLRs) function as sensors of microbial danger signals enabling the vertebrate host to initiate an immune response. TLRs are present on both in immune cells and liver parenchymal cells and provide unique aspects to pathogen recognition and tissue damage in the liver. This review discusses the role of different TLRs in pathogen recognition in the liver, and focuses on the role of TLRs in hepatic inflammation, cholestasis, ischemia, repair and fibrosis. TLRs as novel therapeutic targets are evaluated.

**Key words:** TLR, NF $\kappa$ B, MyD88, TNF $\alpha$ , interferon, hepatocytes, Kupffer cells, acute liver failure, alcoholic liver disease, hepatitis C, hepatitis B, hepatocellular carcinoma, liver regeneration

## Szabó Gy: TOLL-RECEPTOROK SZEREPE A MÁJBETEGSÉGEKBE

**ÖSSZEFOGLALÓ:** A Toll-receptorok rendeltetése, mint a mikroorganizmusok vészjeleinek érzékelői, hogy képessé tegyék a gerinces gazdaszervezetet, hogy ezekre a jelzésekre immunválaszt kezdeményezzen. A Toll-receptorok jelen vannak mind az immunsejteken, mind a májsejteken, és egyedülálló módon részt vesznek a kórokozó felismerésben, ill. a májkárosodásban. Ez a dolgozat összefoglalja a különböző Toll-receptorok szerepét a kórokozófelismerésben a máj vonatkozásában, valamint elemzi ezen Toll-receptorok szerepét a máj gyulladásos, ischaemiás, fibrotikus és megújuló folyamataiban.

**Kulcsszavak:** Toll-receptorok, NF $\kappa$ B, MyD88, TNF $\alpha$ , interferon, májsejtek, Kupffer-sejtek, akut májelégtelenség, alkoholos májbetegség, hepatitis C, hepatitis B, hepatocelluláris carcinoma, májregeneráció

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 423–430.

## Toll-like Receptors

The fundamental role of the mammalian innate immune system to sense invading pathogens relies on pattern recognition receptors (PRR) that recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are essential for the survival of the microorganism but not present in eukaryotes. Toll-like receptors (TLRs) recognize microbes either on the cell surface or on lysosome/endosome membranes, while pathogens that invade the cytosol are detected by cytoplasmic TLRs. Recent studies suggest that TLRs may also recognize damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) from dying host cells and may induce inflammatory responses in the absence of microbes. Thus, TLRs play a central role in host homeostasis by recognizing both exogenous pathogen-derived and endogenous danger signals. To date, 13 mammalian and ten human TLRs have been discovered. All TLRs contain a conserved intracellular TIR (Toll/interleukin-1 receptor) domain while the extracellular domain is unique to the individual TLR as it confers specificity for ligand recognition. TLRs1, 2, 4, 5, 6 and 10 are expressed on the cellular membrane, while TLRs3, 7, 8 and 9 are found in the endo-

somal compartment allowing site-specific recognition of pathogens.

TLRs sensing extracellular danger signals: (Table 1. and Figure 1.).

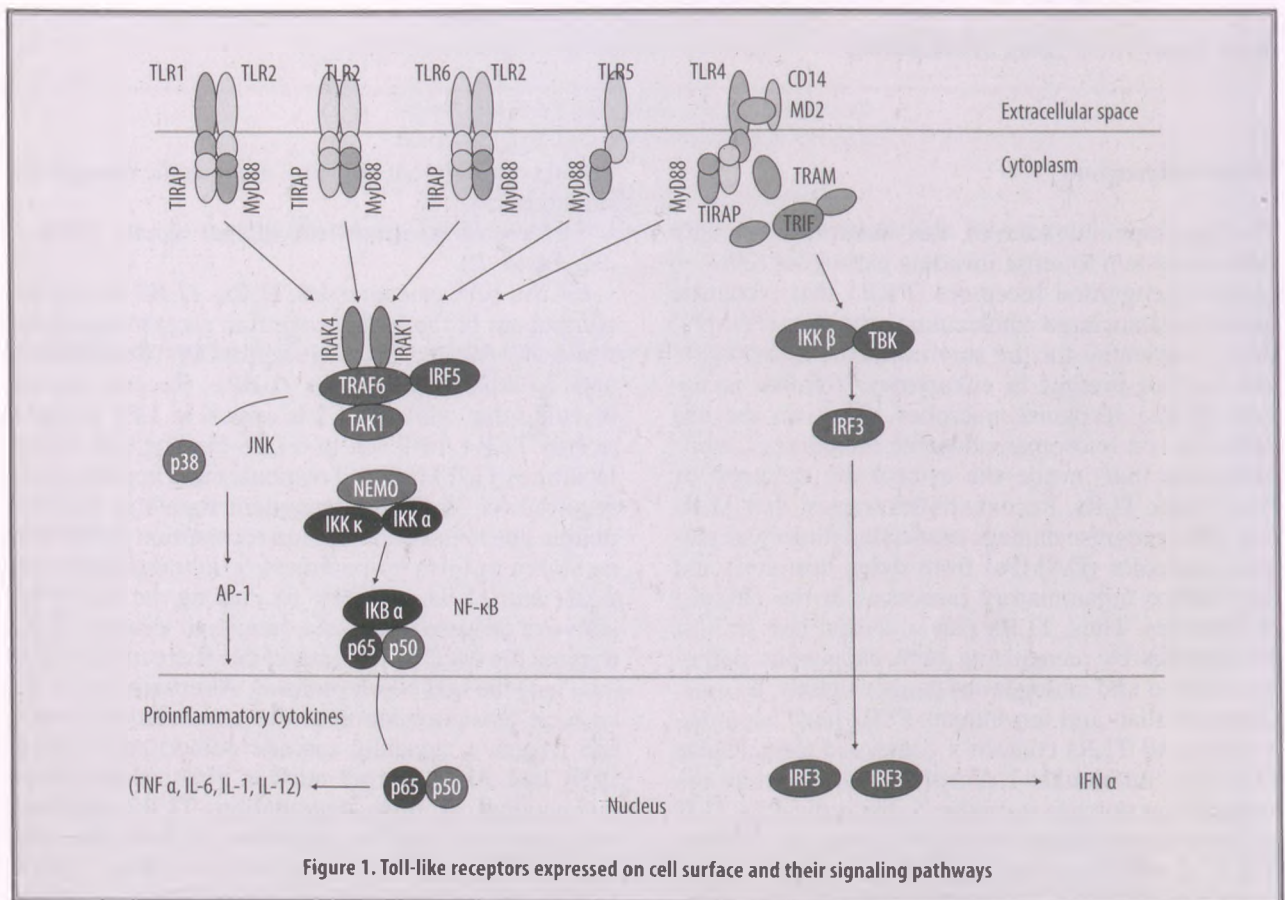
Of the surface-expressed TLRs, TLR4 is a major component of the LPS recognition receptor complex, which also involves the co-receptors CD14 and MD-2, and LPS-binding protein (LBP). Recent reports revealed that while MD-2 is critical in LPS recognition by TLR4, LBP acts as a LPS-binding unit. CD14 facilitates TLR4 induced responses and appears to be required for MyD88-independent signaling. TLR2 is unique due to its diverse ligand recognition profile and its ability to form homodimers or heterodimers with TLR1 and TLR6 and TLR 10. Among the TLR2 ligands are protozoa, bacteria, fungi and viruses. TLR2 triggers the MyD88-dependent downstream signaling involving the I $\kappa$ B/NF $\kappa$ B pathway. Alternatively, TLR2 tyrosine phosphorylation at the intracellular domain can trigger a signaling cascade composed of Rac1, PI3K and Akt to target nuclear p65 transactivation independent of I $\kappa$ B $\alpha$  degradation. TLR2-mediated cell activation leads to generation of both pro- and anti-inflammatory cytokines but not of type 1 IFNs. TLR5, a pattern recognition receptor that recognizes

**Table 1. Toll-like receptors and their ligands**

TLR	Ligand	Pathogen	
TLR2	Peptidoglycan	Gram-positive bacteria	Extracellular expression
	Hemagglutinin	Measles virus	
	Core, NSe	Hepatitis C virus	
	tGPI-mutin	Parasite (trypanosome)	
TLR2/1	Triacyl lipopeptide	Bacteria/mycoplasma	
TLR2/6	Diacyl lipopeptide	Mycoplasma	
	Zymozan	<i>S. cerevisiae</i>	
TLR4	LPS	Gram-negative bacteria	
	Envelope proteins	RSV, MMTV	
TLR 5	Flagellin	Bacteria	
TLR 11	Uropathogenic bacteria components	Bacteria	
	Prolin-like molecules	<i>Toxoplasma gondii</i>	
TLR3	dsRNA	Viruses	Endosomal expression
	polyI:C	Synthetic compound	
TLR 7/8	ssRNA	Viruses	
	Imidazoquinolines	Synthetic compound	
TLR9	CpG DNA	Bacteria	
	DNA	Viruses	
	Hemozin	plasmodium	

flagellin, signals via the MyD88-dependent cell activation pathway. TLRs sensing intracellular ligands: (Table 1 and Figure 2)

The intracellular TLRs, (TLR3, TLR7, TLR8 and TLR9) sense nucleic acids. *TLR3* is expressed in the endosomes of dendritic cells but also found on the cell surface in fibroblasts. *TLR3* recognizes double stranded RNA (dsRNA) derived from virus, host mRNA or a synthetic analog polyriboinosinic: polyribocytidylic acid (polyI:C). Upon ligand engagement, *TLR3* is phosphorylated at 2 tyrosine residues and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) is recruited, which, together with TRIF, is instrumental for full activation of IRF3 and production of type 1 IFNs. TRIF also associates with receptor-interacting protein 1 (RIP1), leading to NF- $\kappa$ B activation, thereby linking *TLR3* to the apoptotic cascade via association of the death domain of RIP-1 with caspase 8. *TLR7* and *TLR8* recognize unmethylated viral or synthetic ssRNA and double-stranded, short-interfering RNA (siRNA). *T* recognizes unmethylated CpG motifs of DNA. TLRs7, 8 and 9 are localized to the endosomes and share a common signaling pathway that requires MyD88 and endosomal acidification (maturation) for initiation of signaling. Interestingly, MyD88 can directly associate with and activate IRF7, leading to type 1 IFN production, *TLR7*-, *TLR8*- and *TLR9*-induced activation



**Figure 1. Toll-like receptors expressed on cell surface and their signaling pathways**

seem to be cell-type specific, leading to high levels of type I IFN production in plasmacytoid dendritic cells, or pro-inflammatory cytokine production in myeloid dendritic cells and macrophages, respectively.

TLR adapter molecules and intracellular signaling pathways: ligand recognition by TLRs triggers signaling from the cytoplasmic TIR domain via recruitment of different intracellular adaptors and culminates in activation of pro-inflammatory cytokines, co-stimulatory molecules, or type I interferons (IFN). The specificity of TLR-mediated signaling is determined by the combination of the TLR involved in ligand recognition, its coreceptors, intracellular adaptor and intracellular signaling pathways (Figure 1). Of the TLR adaptors identified to date, the myeloid differentiation factor 88 (MyD88), is common to all human TLRs except for TLR3 which exclusively utilizes TIR-domain containing adaptor inducing IFN- $\beta$  (TRIF). TLR4 is unique in utilization of both TRIF (MyD88 independent) and MyD88 for downstream signaling.

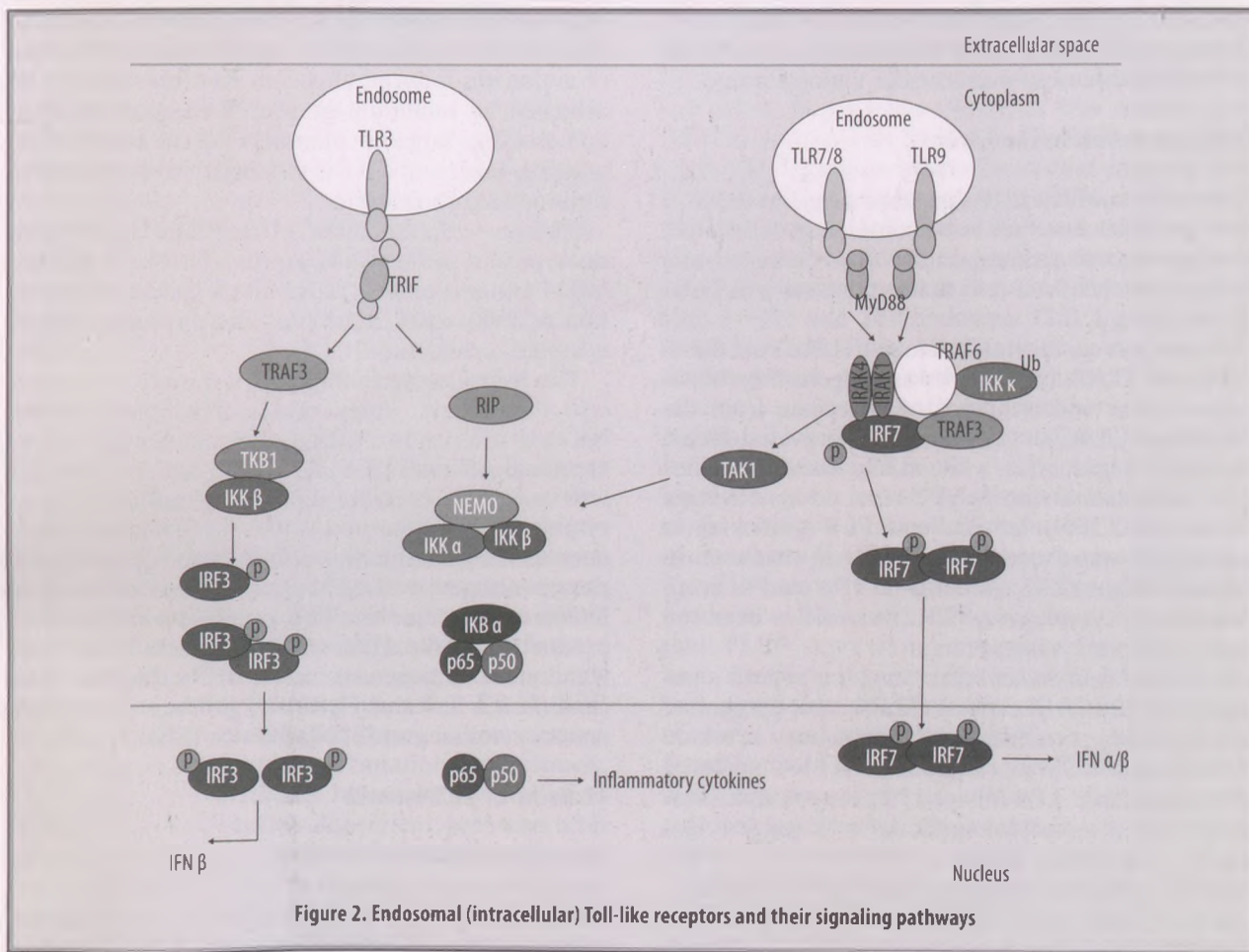
MyD88-dependent signaling is essential for the induction of pro-inflammatory cytokines. MyD88-dependent signaling recruits members of the IL-1 receptor-associated kinase (IRAK) family and hyperphosphorylates IRAK1 leading to dissociation of

IRAK1 from MyD88 and interaction with TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6). IRAK1/TRAF6 form a complex with transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ )-activating kinase (TAK1) and TAK1-binding proteins (TAB) 1 and 2 leading to activation of I $\kappa$ B kinases (IKK)  $\alpha$  and  $\beta$ , phosphorylation/degradation of I $\kappa$ B proteins to result in NF $\kappa$ B nuclear translocation and activation of NF $\kappa$ B-dependent genes.

The MyD88-independent signaling initiated by TLR3 or TLR4 activation leads to activation of IFN-inducible genes. The adapter molecule TRIF (and TRAM – TRIF-related adaptor molecule- for TLR4) is recruited and involves TBK1 to activate IRF3 and production of type I IFNs. These interferons then bind to the IFN receptor (IFNR), and initiate STAT-1-dependent activation of IFN-inducible genes, such as IP-10, IRG-1, GARG-16, etc.

### Negative regulation of TLR signaling

While TLR sensing of pathogens is a critical component of host defense against pathogens, excessive activation of TLR signaling may cause liver damage. Indeed, TLR signaling is strictly regulated at various levels though ST2 (also known as the IL-33



receptor), single immunoglobulin IL-1R-related molecule (SIGIRR/TIR8) and RP105 (a homologue of TLR4, essential for LPS recognition associated with MD-1 in B cells) at the TLR receptor level. Intracellular IRAK activity is inhibited by IRAK-M, a molecule described in monocytes but also expressed in other cell types, suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1), and Toll-interacting protein (Tollip). Loss of IRAK-M upregulation was associated with and increased in pro-inflammatory cytokine activation and loss of TLR tolerance in monocyte of patients with chronic HCV infection. SOCS-1 also degrades tyrosine-phosphorylated TIRAP to regulated TLR4. TLR4 signaling can also be prevented by TGF $\beta$  by ubiquitination and degradation of MyD88.

The TRIF-dependent pathway is negatively regulated by TRAF1, phosphoinositide 3-kinase, SRC homology 2-domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 (SHP2) and Sterile alpha and Tri-motif-containing 1 (SARM1/MyD885). A20 restricts MyD88-dependent signaling and TRIF-dependent NF- $\kappa$ B activation but not IRF3 activation. Bcl-3 stabilizes NF- $\kappa$ Bp50 by interfering with ubiquitination of p50 which limits TLR-induced NF- $\kappa$ B activation. RIP3 inhibits TRIF-RIP1-NF- $\kappa$ B pathways and IRF4 is a negative regulator of TLR signaling by complexing with IRF5, but not with IRF7 for MyD88 interaction. The particular role of these different negative regulators in liver diseases awaits further understanding.

### TLR Expression in the Liver

The extent to which PRRs are expressed in the liver and their roles have yet to be completely delineated. The liver accommodates a network of parenchymal and non-parenchymal cells that express various TLRs (Figure 2.).

*Hepatocytes* express mRNA for all TLRs. Functional activity of TLR2 and TLR4 was suggested by hepatocyte uptake and clearance of endotoxin from the circulation. TLR2 or TLR4 ligands activated NF $\kappa$ B in primary hepatocytes, while in hepatocyte cell lines TLR3 stimulation with polyI:C resulted in activation of the type 1 IFNs. Intracellular TLR trafficking in hepatocytes was found to be similar to that seen in immune cells, as LPS challenge in vivo lead to accumulation of cytoplasmic TLR2 in vesicles near the hepatocyte plasma membrane.

*Sinusoidal endothelial cells*, lining the hepatic sinusoids, constitutively express TLR4 and upregulate NF $\kappa$ B activity, produce pro-inflammatory cytokine (TNF $\alpha$ ) and ROS in response to TLR4-mediated LPS stimulation. LPS-induced "TLR tolerance" was also found in sinusoidal epithelial cells suggesting a role for functional a TLR4.

*Biliary epithelial cell lines* (MMNK-1, MZChA-1 and H-69) and biliary epithelium in vivo expressed mRNA for all TLRs, the co-receptor, MD-2 and neg-

ative regulators of TLR signaling (Tollip, SIGIRR and ST-2). TLR2, 3, 4 and 5, but not TLR7, 8, 9, were detected at the protein level and appeared functionally active based on ligand-induced IL-6, IL-8 and MCP-1 production in biliary epithelial cell lines. *In vitro* TLR mRNA expression and, to a lesser extent, protein levels were increased by Th1 cytokines (IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$ ) in biliary cells. *In vivo*, however, LPS failed to elicit an inflammatory response in intrahepatic cholangiocytes. This defect in response to the TLR4 ligand, referred to as "TLR tolerance", has been described in macrophages and represents a natural defense mechanism from gut-derived endotoxin. *Harada et al.* identified that human cholangiocytes develop tolerance to TLR2 and TLR4 ligands via induction of IRAK-M, a negative regulator of TLR signaling. TLR4 upregulation was shown after infection with *Cryptosporidium parvum* that led to decreased expression of a micro RNA that is involved in post-transcriptional regulation of TLR4.

*Kupffer cells*, the resident macrophages of the liver, express functional TLR2 and TLR4 and respond to their respective ligands resulting in NF $\kappa$ B activation, production of pro- and anti-inflammatory cytokines, and reactive oxygen species (ROS). In the space of Disse, TLR2 expression was found in the sinusoidal endothelium and in Kupffer cells after LPS stimulation. *Mulder et al.* recently reported that inhibition of endotoxin-induced effects in Kupffer cells can be achieved by inhibition of liver-X-receptor (LXR) $\alpha$  and  $\beta$  using targeted pharmacological intervention and may represent a novel strategy to treat inflammation-induced cholestasis.

*Stellate cells*, the main extracellular matrix-producing cells of the liver, express TLR4, TLR2 and CD14 and respond to TLR2 and 4 ligands by activation of JNK, ERK and NF $\kappa$ B and pro-inflammatory cytokines production.

The liver also accommodates a variety of *immune cells* that widely express TLRs. T lymphocytes and NK cells are rich in TLR1, 2, 4, 5 and 9, while B cells express high levels of TLR1, 6, 7, 9 and 10. *Dendritic cells* can be of myeloid (MDC) or lymphoid (plasmacytoid, PDC) origin and represent a major component of innate immunity. While both recognize and present antigens to T cells, plasmacytoid and myeloid DCs are distinct in their TLR expression and cytokine production profile. Human PDCs express TLRs 7 and 9 and produce large amounts of IFN $\alpha$ . Myeloid DCs carry TLR2, 3, 4 and TLR9 and produce pro-inflammatory cytokines and IFN $\beta$  but not IFN $\alpha$ .

### TLRs in Liver Diseases

#### *Acute Liver Failure*

Acute liver failure (ALF) closely resembles the clinical picture of endotoxin shock characterized by

inflammatory cytokine induction, hepatocyte damage, hemodynamic compromise, and coma. The development of endotoxin shock is critically dependent on TLRs. Activation of pro-inflammatory cytokines, including TNF $\alpha$ , interleukins-1, -6, -12, -18 and IFN $\gamma$  are pivotal in the pathophysiology and clinical resolution of ALF. Recent reports suggest that TLRs play a major role in an animal model of ALF, elicited by sensitization with heat-killed *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) and challenged with the TLR4 ligand LPS. While *P. acnes* is recognized by TLR2, TLR2 deficient mice were not protected from *P. acnes*-induced sensitization to LPS. In contrast, TLR9 ligand administration induced liver granulomas and sensitization to LPS-induced liver injury. A recent report by *Kalis et al.* also suggested a role for TLR9 in liver sensitization to LPS and *Romics et al.* found that MyD88 expression was indispensable in this process. We found that priming with *P. acnes* or with TLR9 and TLR2 co-stimulation up-regulates expression of TLR4 and MD-2 and set the stage for LPS-induced liver injury. Consistent with this observation, in isolated Kupffer cells, TLR9 pre-stimulation resulted in sensitization to LPS-induced TNF $\alpha$  production suggesting that TLR9 ligands may sensitize the liver to subsequent stimulation via TLR4. In contrast to TLR9, pretreatment with a TLR3 ligand attenuated LPS-induced liver injury by downregulation of TLR4 on macrophages.

In acetaminophen-induced fulminant hepatic failure there is no evidence for direct involvement of TLRs. However, low dose LPS was protective in acetaminophen-induced liver failure in mice which is similar to the phenomenon of LPS tolerance. Deficient LPS recognition by TLR4 and CD14 also protected mice from acetaminophen-induced liver disease suggesting a potential role for LPS and its receptor, TLR4.

#### *Ischemia-reperfusion Injury*

The negative effects of ischemia-reperfusion injury on graft function are limiting factors in liver transplantation. Although a role for ischemic-reperfusion injury in the liver can be independent of LPS recognition and due to oxidative stress, evidence suggests for a role for TLRs in ischemic-reperfusion injury. Recent studies suggest that LPS levels were elevated early after reperfusion and that multiple components of the LPS signaling pathway, including CD14, LBP, as well as TLR2, are activated during ischemia/reperfusion injury after liver transplantation. Interestingly, TLR4 activation mediates inflammatory responses via both IRF3 and MyD88-dependent, pathways after ischemia/reperfusion. TLR4-deficient, but not wild-type or TLR2-deficient, mice were protected against ischemia/reperfusion induced liver damage, suggesting an important role for TLR4. This was associated

neutrophil infiltration, TNF $\alpha$  production, and induction of heme-oxygenase 1. Studies by *Tsung et al.* indicate that the endogenous molecule high mobility group box 1 (HMGB1) in warm I/R may interact with TLR4 on non-parenchymal, phagocytic cells in the liver.

A recent study by *Halangk et al.* reported no impact of CD14 and TLR4 polymorphism on the incidence and outcome of chronic liver disease. In contrast, the authors found significantly increased frequency of homozygotes for CD14-260C>T in patients with persistently elevated transaminases in the absence of a readily identifiable etiology, and speculated that hepatic toxicity of microbial components may be mediated by the alterations of the CD14/TLR4 pathway in otherwise healthy individuals.

#### *Viral Hepatitis*

To date there is no direct evidence that either HBV (dsDNA) or HCV (ssRNA) would directly stimulate TLR9 or, TLR7/8, respectively. Recent reports suggest that in an *in vivo* model of chronic HBV infection, administration of ligands specific for TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, and TLR9, but not TLR2, inhibited HBV replication in the liver within 24 h in a type I interferon-dependent manner. Further, there was an activation of the antiviral program in nonparenchymal cells, especially in dendritic cells, but not in hepatocytes during *in vivo* treatment of HBV infection with TLR ligands. This is in agreement with previous observations that immune cells are the main producers of type I IFNs and stimulation via TLR 3, 4, 7, 8 and 9, but not TLR2, leads to production of IFN $\alpha$ , suggesting that endogenous IFNs play a critical role in anti-viral defense. Indeed, type I IFN and IFN-inducing TLR ligands (CpG) could be successfully used as therapeutic agents in viral hepatitis, or as potent adjuvants for anti-HBV vaccines, as shown both in animal models and in humans. However, increasing evidence suggest that viruses may use PRRs to escape immune surveillance. A recent report by *Cheng* showed that HBV surface antigen inhibits LPS-induced COX-2 expression, reduces IL-12 and IL-18 production by blocking the ERK and NF $\kappa$ B pathways, and regulates IFN $\gamma$  production. Recently, *Thompson et al.* hypothesized that TLR2 expression is required for HBV clearance, based on down-regulation of TLR2 by HBeAg and significant up-regulation of TLR2 expression observed in adefovir+emtricitabine-treated individuals with chronic HBV infection. *Hui et al.* found a correlation between increased levels of TLR7 expression and serological clearance of HbsAg in chronically HBV infected patients.

Unlike HBV, hepatitis C virus exhibits different sensitivity to IFNs depending on the viral genotype. High type I IFN response in the liver is seen during

acute infections with HCV, however, it does not correlate with viral clearance and it is unclear whether the IFN originates from immune or parenchymal compartment. Recombinant type 1 IFN is the main component of anti-HCV therapy, however, the success of viral elimination is limited. Recent reports using HCV subgenomic replicon-harboring Huh cells showed that HCV has developed strategies to interfere with IFN pathways through pattern recognition signals. NS3/4A protein interacts directly with TBK1 to decrease TBK1/IRF3 interaction, while NS3 protein alone induces degradation of the TLR adaptor TRIF, both leading to downregulation of IRF3 activity and hamper IRF3 mediated type 1 IFN induction. A recent report suggests that TLR3 plays a role in hepatitis C-associated glomerulonephritis.

In hepatocytes, type 1 IFN is induced by activation of PKR or RIG-I, which may occur independently of TLRs, but involve both IRF3 and IRF7. Recent studies demonstrated that HCV infection transiently induces RIG-I- and IPS-1-dependent IRF-3 activation. This host response initially limits HCV production; however, HCV interferes with this response early in infection via NS3/4A, the major serine protease expressed by HCV. NS3/4A disrupts the RIG-I pathway through proteolysis of essential signaling components of IRF-3 activation and downstream activation of the interferon pathway in hepatocytes. These data indicate that HCV subverts RIG-I recognition and TLR signaling pathways to escape from clearance in hepatocytes. In addition, both TLR9- and TLR7/8-induced IFN $\alpha$  production is diminished in peripheral plasmacytoid dendritic cells of HCV infected patients.

Prevention of type I IFN induction is not the only strategy that HCV developed to escape immune surveillance. HCV core and NS3 proteins activate TLR2 in monocytes to produce IL-8, IL-6 and TNF $\alpha$ , and inhibit differentiation and antigen-presenting functions of myeloid dendritic cells. Marked upregulation of TLR2 and TLR4 was reported in patients with chronic HCV infection irrespective of HCV genotype and viral load and was detected in hepatocytes, Kupffer cells, and peripheral blood monocytes. TLR2- and TLR4-induced TNF $\alpha$  production and circulating TNF $\alpha$  levels are increased in HCV-infected patients while HCV replication, unlike other RNA viruses, is resistant to TNF $\alpha$ . Thus, TLR2-mediated activation by HCV proteins may contribute to the increased pro-inflammatory cytokine activation and hepatocyte damage in chronic HCV infection.

*Other viruses* that cause hepatitis, such as members of the herpes virus family were shown to activate TLRs. Human cytomegalovirus activates inflammatory cytokine responses via CD14 and Toll-like receptor 2, while HSV activates via TLR9, suggesting that TLR-induced signals may play a role in virus-induced liver damage.

An essential role for the TLR4 ligand, LPS, was established by studies of Thurman and colleagues in alcoholic liver disease (ALD) where TLR4 mutant or CD14-deficient mice were protected against alcohol-induced liver disease. In the currently accepted model of ALD, LPS promotes hepatic injury via induction of Kupffer cell activation resulting in production of TNF $\alpha$  and other inflammatory mediators. LPS recognition by TLR4 expressed on hepatic stellate cells and sinusoidal epithelial cells may also contribute to the progression of ALD. Thus, TLR4-mediated intracellular events are critical in the pro-inflammatory mediator activation and fibrosis. In studies with mouse models, hepatic expression of TLR2 or TLR4 mRNA was not changed or increased by chronic alcohol feeding or by acute alcohol administration.

In contrast to chronic alcohol consumption, acute alcohol exposure inhibits TLR4 signaling in monocytes and macrophages after *in vitro* as well as *in vivo* alcohol treatment in mice leading to decreased LPS-induced TNF $\alpha$  production. Acute alcohol administration also suppressed TLR3 downstream signaling. Various laboratories have shown distinct roles for TLR-associated molecules such as CD14, TLR4 and LBP in ALD as well as for oxidative stress-related molecules such as NADPH oxidase (p47 phox) and iNOS. Recent evidence shows that direct interaction of NADPH oxidase isozyme 4 with TLR4 is involved in LPS-mediated ROS generation and NF $\kappa$ B activation and may be responsible for tissue damage in ALD. Thus, TLR-mediated innate immune responses play an important role in liver pathology related to acute and chronic alcohol consumption.

### *Biliary Diseases*

A recently developed animal model of primary biliary cirrhosis is induced by administration of a TLR3 ligand (polyI:C) and reveals a striking similarity between the animal model and human primary biliary cirrhosis (PBC) with respect to increases in alkaline phosphatase, appearance of auto-antibodies and extensive intra- and extra-hepatic inflammation. The PBC induced by polyI:C in mice was also accompanied by low degree of bile duct destruction. Biliary cirrhosis induced by common bile duct ligation leads to increased serum and liver levels of LBP and increase in total liver CD14 mRNA, however it does not lead to increase of CD14 or TLR4 at the protein level. In human liver tissues from patients with PBC expression of TLR4 was markedly increased in bile-duct epithelial cells and in periportal hepatocytes. Recently it was found that hyper-IgM production in PBC is a result of chronic B cell stimulation likely due to bacterial CpG-induced TLR9 activation. This supports the hypothesis that previous contact with patho-

gens and the consequential mimicry phenomena are potential players in the pathogenesis of autoimmune liver diseases.

### Liver Regeneration

Increasing evidence suggests that TLR-mediated pathways contribute to liver regeneration. Hepatocyte regeneration was impaired in endotoxin tolerant animals after carbon tetrachloride injection. After partial hepatectomy, liver regeneration was delayed in mice deficient in the common TLR adaptor, MyD88, suggesting that MyD88-mediated signals contribute to liver regeneration. It remains to be elicited whether this effect of MyD88 is mediated through TLR activation or other mechanisms. In mouse models, liver regeneration is inhibited by viral infection. Consistent with this, activation of TLR3 with polyI:C resulted in attenuation of liver regeneration after partial hepatectomy.

### Liver Fibrosis

Activation of stellate cells through TLRs has been suggested by recent studies in initiation of fibrosis in the liver. Cirrhotic patients have increased serum endotoxin levels, regardless of the etiology of liver disease. *Riordan et al.* reported that in cirrhotic patients the expression of TLR2 is up-regulated on peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and as a result, recognize Gram-positive bacterial products with a concurrent increase in serum TNF $\alpha$ . Interestingly, TLR4 expression on PBMC did not significantly differ between controls and cirrhotic patients. In another study, TLR4 mediated inflammation and fibrogenesis after bile duct ligation was reported. Many of these observations could be linked to TLR4 expression on stellate cells allowing their direct activation by fibrogenic insults.

### Hepatocellular Cancer

Clinical and epidemiologic studies suggest association between infectious agents, chronic hepatitis, inflammatory disorders and hepatocellular cancer. It was proposed that the infectious agents that are recognized by TLRs lead to activation of NF $\kappa$ B in myeloid cells resulting in production of growth and survival factors that stimulate tumor progression and development. Interestingly, in patients with chronic HCV infection, a population at high risk for hepatocellular carcinoma (HCC), monocytes have increased baseline NF $\kappa$ B activation and TNF $\alpha$  production. Moreover, HCV core and NS3 proteins can induce both NF $\kappa$ B activation and TNF $\alpha$  production in monocytes via TLR2. In hepatocytes, HCV NS5A inhibits NF $\kappa$ B activation by TNF $\alpha$  and potentiates TNF $\alpha$  induced JNK activation. Importantly, inhibition of NF $\kappa$ B acti-

vation in hepatocytes, the cells that are infected with HCV may lead to increased susceptibility to carcinogen-induced cell death. Thus, repeated tissue injury resulting first from acute, then chronic inflammation may serve as major mechanisms in promoting tumor growth in HCC associated with viral hepatitis.

### TLRs as Novel Targets of Therapeutic Approaches

Increasing evidence suggests that activation or inhibition of TLR signaling could be used as therapeutic interventions in multiple diseases including liver diseases. Although PRRs are important in liver disease, the extent to which they are expressed in the liver and their roles are yet to be fully delineated. For example, based on the involvement of LPS in various types of liver injury (acute liver failure, alcoholic hepatitis) it is tempting to speculate that pharmacological inhibition of endotoxin responses could benefit some of these conditions. Recently, *Visintin et al.* showed blocking of TLR4 signaling by targeting the TLR4 co-receptor, MD-2 *Kwata et al.* developed a synthetic non-toxic lipid A derivative with TLR4 blocking capacity while *Bartfai et al.* developed a low molecular weight mimic of Toll-IL-1 receptor/resistance domain that inhibits IL-1R-mediated responses. A recent report by *Meng G et al.* indicated that epitope-specific binding of exogenous ligands precedes specific TLR2 signaling and suggested therapeutic application of a neutralizing anti-TLR2 antibody in acute infections. Although it seems possible to disrupt TLR signaling at a downstream level (MyD88, TRIF, IRAK or TRAF proteins), by using short interfering RNAs, a suitable and safe *in vivo* application of this approach is yet to be established.

The concept of stimulation of selected TLRs to boost immune responses has advanced for *in vivo* use in multiple diseases. The therapeutic effect of TLR ligands is mainly based on induction of a specific cytokine milieu that mobilizes the organism's intrinsic immune capacity to reinstate homeostasis. Basic and clinical investigations are ongoing with TLR7 and TLR9 ligands that may prove to be effective both as sole therapeutic agents and as adjuvants for vaccines in diverse liver diseases. In a recent phase 1b trial, the treatment of a small number of HCV positive subjects with different doses of a TLR9 agonist, CpG10101, resulted in marked reduction in HCV RNA levels and increased cytokine and chemokines induction, suggesting that TLR9-induced endogenous IFN-induction pathways could be elicited. A recent report by *Lee et al.* suggests that TLR7 agonists induce anti-HCV immunity not only by direct IFN induction, but also via an IFN-independent mechanism, when used *in vitro*. Further, *in vivo* administered Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. Drug development targeting non-TLR PRRs revealed that small

molecule inhibitors of HCV NS3/4A restored RIG-I signaling of IFN $\beta$  induction *in vitro*. This suggests that HCV protease inhibitors effectively prevent IPS-1 proteolysis thereby restoring the HCV-induced defect in PRR functions; thus, represent a virus-specific, PRR targeted therapeutic approach.

The therapeutic application of TLR ligands should be evaluated with cautious optimism because TLR ligands may have multiple detrimental effects. Some TLR ligands, such as the TLR9 ligand, CpG, are toxic and induce destruction of lymphoid follicle after repeated use. Excessive production or imbalanced amounts of TLR ligand-induced cytokines may unmask and/or favor development of non-infectious inflammatory or autoimmune diseases. An additional concern is that consecutive use of different TLR

(TLR2, TLR4, TLR9) ligands may lead to immune paralysis, or, as in case of combined TLR2 and TLR9 ligands, can result in sensitization to consecutive TLR4 stimulation and development of acute liver failure.

In the light of these recent discoveries, the involvement of pattern recognition receptors in therapy provides novel and promising grounds for amelioration of different liver diseases.

#### **Acknowledgments**

We thank Ms. Gail Bird for help with manuscript preparation.

*Az irodalomjegyzék hozzáférhető a szerkesztőségben.*



# A PROTEÁZOK SZEREPE A KRÓNIKUS PANCREATITIS KIALAKULÁSÁBAN

Dr. Sahin-Tóth Miklós

Boston University, Department of Molecular and Cell Biology, Boston, Massachusetts, USA



Magy Belov Arch. 2008; 61. 431–433.

A krónikus pancreatitis a hasnyálmirigy idült, progresszíven kifejlődő gyulladásos megbetegedése, amely a parenchyma egyre fokozódó pusztulásához és végül a pancreasműködés elégtelenségéhez vezet.<sup>10</sup> A krónikus gyulladás az esetek többségében idült alkoholizmus talaján fejlődik ki, míg a betegek 15–20%-ában a kiváltó ok nem ismert. A krónikus pancreatitis patomechanizmusának megértéséhez jelentősen hozzájárultak az elmúlt évtized genetikai és biokémiai vizsgálatai, amelyek kimutatták, hogy a tripszinaktiválódás és -semlegesítés egyensúlyának tartós felborulása a krónikus pancreatitis legfontosabb kockázati tényezője, ami végül is a pancreason belüli fokozott tripszinaktivitáshoz vezet.<sup>5,8</sup>

## Az örökletes pancreatitis és a kationos tripszinogén (PRSS1) mutációi

Az örökletes krónikus pancreatitis ritka, autoszomalisan domináns öröklésmentet mutató betegség, amelyre az inkomplett penetrancia és változó expresszivitás jellemző, azaz a családtagoknak csak mintegy 80%-a betegszik meg, és a betegek tünetei az enyhétől az igen súlyosakig változhatnak.<sup>1,8,9,10</sup> Klinikailag 10–14 éves korban kezdődő, visszatérő akut pancreatitis rohamok jellemzik, amelyekből idővel a krónikus pancreatitis kórképe alakul ki. Az örökletes pancreatitisben szenvedő családok felében a PRSS1 gén heterozigóta mutációi felelősek a betegségért, míg az esetek másik felében nem ismert a kiváltó genetikai ok. A PRSS1 gén a 7-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el, 3,6 kilobázis hosszú és 5 exont tartalmaz; szimbóluma a „PRoteaSe, Serine, 1” elnevezésből ered. A gén a kationos tripszinogén nevű emésztőenzimet kódolja. Klinikai szempontból a p.R122H és a p.N29I mutációk jelentősek, a p.R122H a betegek 70%-ában, míg a p.N29I az esetek 25%-ában azonosítható. A p.R122H mutáció elnevezés azt jelenti, hogy a fehérje (protein, ezt jelzi a kis p) aminosavszekvenciájában a 122-es helyen található arginin hisztidinre cserélődött. A p.N29I mutáció hatására pedig a polipeptidlánc 29. helyén az aszparagin izoleucinra cserélődik. A pancreas a tripszint, a szervezet legfontosabb proteolitikus emésztőenzimét inaktív, ún. zimogén formában termeli, amelyet tripszinogén-

nek hívunk. A tripszinogént fiziológiai körülmények között a vékonybélben az enteropeptidáz nevű proteáz aktiválja tripszinné. A tripszin patológiás körülmények között a pancreason belül is képes aktiválódni, ami úgy tűnik, hogy elsősorban autoaktiváció útján megy végbe. Az autoaktiváció során a tripszinogénből először spontán kis mennyiségű tripszin képződik, majd a tripszin katalizálja a tripszinogén tripszinné alakulását, és ezáltal egy öngerjesztő folyamat indul el, ami a tripszinogén gyors aktiválódásához vezet. Ez a mechanizmus felerősödik az örökletes pancreatitist okozó PRSS1 mutációk hatására, és kórosan fokozott intrapancreatikus tripszinaktivitáshoz vezethet.<sup>5,8</sup>

## A tripszininhibitor SPINK1 mutációi krónikus pancreatitisben

A PRSS1 génmutációk felfedezését követően, az utóbbi 10 évben kivitelezett intenzív kutatások újabb gének (SPINK1, CTRC) szerepére világítottak rá a krónikus pancreatitis kialakulásában. Arra is fény derült, hogy e gének mutációi elsősorban sporadikus esetekben fordulnak elő, amikor is a betegség családi halmozódása nem igazolható. Következésképpen ezek nem betegséget okozó mutációk, hanem genetikai rizikófaktorok, amelyek megnövelik a krónikus pancreatitis kialakulásának kockázatát. Ezek a genetikai kockázati tényezők sokkal gyakoribbak, mint az örökletes pancreatitist okozó PRSS1 mutációk, ezért klinikai jelentőségük is nagyobb. Szemben a PRSS1 génmutációkkal, amelyek fokozott tripszinaktivitást okoznak, ezek a faktorok a tripszin inaktiválódásáért felelősek.

Az emberi SPINK1 gén az 5. kromoszómán helyezkedik el, 7,1 kilobázis hosszú, 4 exont tartalmaz és a tripszin fiziológiai gátlószerét, a pancreatikus szekretoros tripszininhibitor nevű 6,3 kilodalton nagyságú fehérjét kódolja. A gén szimbóluma a „Serine Protease INhibitor Kazal Type 1” elnevezésből ered. Heiko Witt berlini gyermekorvos írta le elsőként 2000-ben a p.N34S SPINK1 variáns és a krónikus pancreatitis közötti kapcsolatot.<sup>11</sup> A p.N34S mutáció hatására az SPINK1 fehérje aminosavsorrendjében a 34-es helyen található aszparagin szerinre cserélődik. A p.N34S mutáció önmagában nem okoz betegséget,

de annak kockázatát 10–15-szörösre növeli. Az irodalomban a p.N34S variáns mellett több más, ritkán előforduló SPINK1 mutációt is leírtak. Az SPINK1 gén terméke fontos szerepet játszik a pancreason belül a már kockázatot jelentő tripszin inaktiválásában. A pancreatikus szekretoros tripszininhibitor szoros komplexet képez a tripszinnel, és ezáltal gátolja azt. Az SPINK1 gén mutációi csökkentik a tripszininhibitor képződésének mértékét, és ezáltal károsítják ezt a védelmi vonalat.<sup>2,3</sup>

### A kimotripszinogén C (CTRC) mutációi krónikus pancreatitisben

Munkacsoportunk nemzetközi együttműködés keretében megvizsgálta az 1-es kromoszómán elhelyezkedő, 8,2 kilobázis hosszú CTRC gén 8 exonját idiopathiás és alkoholos krónikus pancreatitisben szenvedő német betegekben.<sup>4</sup> Két CTRC génvariánszt azonosítottunk a 7. exonban, amelyek együttesen a betegek körülbelül 3%-ában voltak jelen, ezzel szemben egészségesekben csak 0,7% gyakorisággal fordultak elő. A p.R254W mutáció a kimotripszin C fehérje peptidláncának 254-es helyén lévő arginint triptofánra cseréli, míg a p.K247\_R254del deléciós mutáció 8 aminosav elvesztését eredményezi a 247-es és 254-es helyek között. Eredményeink azt mutatják, hogy a CTRC gén mutációi körülbelül ötszörösére fokozzák a krónikus pancreatitis kialakulásának esélyét. A CTRC gén által kódolt kimotripszin C specifikusan bontja a tripszint, és ezáltal semlegesíti annak proteáz hatását.<sup>7</sup> A krónikus pancreatitisben szenvedő betegekben azonosított CTRC mutációk gátolják a kimotripszin C aktivitását és/vagy szekrécióját, és ezáltal csökkentik az intrapancreatikus tripszinlebon-tás hatékonyságát.<sup>4</sup>

### Védő hatású génmutációk krónikus pancreatitisben

Szemben az eddig tárgyalt genetikai rizikófaktorokkal, az anionos tripszinogént kódoló PRSS2 gén p.G191R mutációja a krónikus pancreatitis kialakulásával szemben védő hatású.<sup>12</sup> Ez a génvariáns az anionos tripszinogén aminosavsorrendjében a 191-es helyen lévő glicin argininra történő cseréjét eredményezi, és körülbelül háromszor gyakrabban fordul elő egészséges egyéneknél, mint idiopathiás vagy alkoholos krónikus pancreatitisben szenvedő betegekben. Egy újabb tanulmány a magyar népességben is megerősítette a p.G191R védő szerepét.<sup>6</sup> Saját kísérleteinkben azt találtuk, hogy ez a tripszinogénvariáns gyorsan lebomlik, mert a mutáció hatására egy olyan új peptidkötés képződik, amelyet a tripszin emészt.<sup>12</sup> A tripszin a fehérjékben a bázikus természetű lizin és arginin aminosavak utáni peptidkötéseket hasítja, és ebben az esetben éppen egy arginin jelenik meg a glicin helyén. Elképzelésünk szerint a p.G191R mutáns gyors lebomlása ellensúlyozhatja a pancreason belüli

kórosan meggyorsult tripszinaktiválódást, és ezáltal akadályozza a gyulladáshoz vezető kóros tripszinszint kialakulását.

Összefoglalva, a biokémiai eredmények egységes modellbe foglalják a PRSS1, SPINK1 és CTRC génmutációk hatásmechanizmusát, amennyiben a PRSS1 mutációk okozta fokozott tripszinképződés vagy a SPINK1 és CTRC mutációk okozta csökkent tripszininaktiválás egyaránt kóros tripszinaktivitás-emelkedéshez vezethet a pancreason belül, ami fokozza a krónikus pancreatitis kialakulásának kockázatát.

### Irodalom

1. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos, JP, az European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC): Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252-261.
2. Király O, Boulling A, Witt H, Le Maréchal C, Chen JM, Rosendahl J, Battaglia C, Wartmann T, Sahin-Tóth M, Férec C: Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Hum Mutat* 2007; 28: 469-476.
3. Király O, Wartmann T, Sahin-Tóth M: Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause intracellular retention and degradation. *Gut* 2007; 56: 1433-1438.
4. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ózsvári B, Landt O, Schulz H-U, Gress TM, Pfützer R, Löhr M, Kovacs P, Blüher M, Stumvoll M, Choudhuri G, Hegyi P, te Morsche RHM, Drenth JPH, Truninger K, Macek M Jr, Puhl G, Witt U, Schmidt H, Büning C, Ockenga J, Kage A, Groneberg DA, Nickel R, Berg T, Wiedenmann B, Bödeker H, Keim V, Mössner J, Teich N, Sahin-Tóth M: Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008; 40: 78-82.
5. Sahin-Tóth M: Biochemical models of hereditary pancreatitis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 303-312.
6. Santhosh S, Witt H, te Morsche RH, Nemoda Z, Molnár T, Pap A, Jansen JB, Drenth JP: A loss of function polymorphism (G191R) of anionic trypsinogen (PRSS2) confers protection against chronic pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 317-320.
7. Szmola R, Sahin-Tóth M: Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11227-11232.
8. Teich N, Rosendahl J, Tóth M, Mössner J, Sahin-Tóth M: Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis. *Hum Mutat* 2006; 27: 721-730.
9. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145.

10. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS: Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; **132**: 1557-1573.
11. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; **25**: 213-216.
12. Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kahne T, Drenth JP, Kukor Z, Szepessy E, Halangk W, Dahm S, Rohde K, Schulz HU, Le Marechal C, Akar N, Ammann RW, Truninger K, Bargetzi M, Bhatia E, Castellani C, Cavestro GM, Cerny M, Destro-Bisol G, Spedini G, Eiberg H, Jansen JB, Koudova M, Rausova E, Macek M Jr, Malats N, Real FX, Menzel HJ, Moral P, Galavotti R, Pignatti PF, Rickards O, Spicak J, Zarnescu NO, Bock W, Gress TM, Friess H, Ockenga J, Schmidt H, Pfützer R, Löhr M, Simon P, Weiss FU, Lerch MM, Teich N, Keim V, Berg T, Wiedenmann B, Luck W, Groneberg DA, Becker M, Keil T, Kage A, Bernardova J, Braun M, Guldner C, Halangk J, Rosendahl J, Witt U, Treiber M, Nickel R, Ferec C: A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2006; **38**: 668-673.

# STRÓMASEJTEK ÉS A TUMOR MIKROKÖRNYEZETE

Dr. Varró Andrea

Physiological Laboratories, School of Biomedical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK



Magy Belorv Arch. 2008; 61. 434–435.

A carcinoma keletkezése azon genetikus mutációk következménye, melyek során a rákkeltő őssejtek dominánssá válnak a normális őssejtekkel szemben. A mutációk kialakulását maga a gazdaszervezet, valamint környezeti tényezők befolyásolják, és gyakran idült gyulladás előzi meg.<sup>2</sup> A rák keletkezéséhez és progressziójához vezető hámsejtmutációkat az utolsó egy-két évtizedben számosan tanulmányozták.<sup>4</sup> Egy idő óta az is tisztázódott, hogy a tumor növekedése (az áttétképződéssel együtt) nagyban függ annak mikrokörnyezetétől, mely képes elősegíteni a fokozott sejtproliferációt, migrációt (motilitást) és invazív hajlamot, valamint csökkenteni az apoptózist. A növekedési faktorok, proteázok, proteázgátlók, citokiniek és az extracelluláris mátrix (ECM) fehérjék fokozott termelődése mind szerepet játszik ebben a folyamatban,<sup>3,15</sup> és együttesen előnyt biztosítanak az átalakult ráksejteknek az át nem alakult, egészséges sejtekkel szemben.<sup>2,9,18</sup> Ily módon a karcinogenezis során a hámsejteket körülvevő mikrokörnyezet összetétele megváltozik, megjelennek olyan sejtek is, amelyek normális körülmények között legfeljebb csak kis számban és átmeneti jelleggel vannak jelen. Ilyenek az erek endothelsejtjei, pericyták, az erek simaizomsejtjei, gyulladásosejtek (köztük hízósejtek, lymphocyták, macrophagok) és a myofibroblastoknak nevezett speciális fibroblastok.

A myofibroblastok jelentős szerepet játszanak a normális őssejtkörnyezet fenntartásában, különösen a regeneráció fázisában, és egyikük a legnépesebb strómasejteknek, melyek egyébként is már korán felszaporodtak a karcinogenezisben. Miközben egyre nő a realitása annak, hogy a strómának döntő szerepe van a carcinoma progressziójában, az is egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy rákban a stróma a carcinomasejtek által generált diszfunkcionális mikrokörnyezetnek tekinthető. Korábbi munkákban, többek között az emlő- és az ováriumcarcinoma genesisében, rávilágítottak az extracelluláris mátrix jelentőségére. Ezek az eredmények közös karcinogenetikai mechanizmusokra utalnak, melyekben meghatározó a szervespecifikus mikrokörnyezet.<sup>1,17</sup> Ezenkívül bizonyíték van arra is, hogy a strómális génexpresszió előre meghatározhatja más prognosztikus tényezőktől függetlenül az emlőrák klinikai lefolyását, és például leukaemiában hozzájárulhat a tumor terápiarezisztenssé válásá-

hoz is.<sup>7,19</sup> Különösen érdekes, hogy gyomorrák strómájában – hasonlóan az emlőrák strómájához – nem található mutáció,<sup>6,14</sup> és a gyomorban, összehasonlítva a szomszédos, ép területen található myofibroblastokkal, a tumorból nyert myofibroblastokban az egész genomra kiterjedő hipometiláció volt kimutatható, ami arra utal, hogy epigenetikus változások nagy szerepet játszanak ezen strómasejtek génexpressziós változásaiban.<sup>6</sup>

A gyomorrák kifejlődése egyébként is a karcinogenezis kitűnő modelljének tekinthető, mivel ezek a tumorerősségek tipikusan *Helicobacter pylori* okozta krónikus gyulladás talaján keletkeznek, és a carcinoma keletkezését jól meghatározható preneoplasztikus stádiumok előzik meg. Az is megkönnyíti a kutatást, hogy általában nem jelent akadályt, hogy a gasztroszkópia során nyert szövetszövetmintákban egyidejűleg tanulmányozzák a primer hámsejteket és a myofibroblastokat. Az első gyomor-bélrendszeri myofibroblast-kultúrák azokból a fibroblastszerű sejtekből készültek, melyek a nyálkahártyasejtek lamina propria-járól levált hámsejtek után a szubepiteliális bazális membrán apró pórusain jutottak át.<sup>20</sup> Azt feltételezik, hogy ezek a sejtek a fibroblastokból vagy a simaizomsejtekből keletkeztek, bár újabb vizsgálatok, amelyek férfi donorból női recipiensbe csontvelőátültetett egyénekből származnak, azt bizonyították, hogy a myofibroblastok származhatnak a csontvelő mezenchimális őssejtjeiből is transzifferenciálódás útján.<sup>5,8</sup>

A gyomorban a *H. pylori* (vagy egerekben *H. felis*) fertőzés megnöveli a submucosában a myofibroblastok számát.<sup>12,13</sup> A myofibroblast-populáció megnövekedését a hámsejtek parakrin mediátorok fokozott expressziójának és szekréciójának tulajdonítják. Később aztán a myofibroblastok maguk is serkentik saját proliferációjukat, valamint a migrációjukat fokozó faktorok termelését. Jó példa erre a hámsejtek fokozott mátrix metalloproteináz (MMP)-7 expressziója és szekréciója, amely oly módon szabadít fel inzulin-szerű növekedési faktort (IGF-II) a myofibroblastokból, hogy lehasítja a kötőfehérjéről (IGFBP-5). Az IGF-II fokozott bioavailability-je viszont az IGFBP-5-ről történő lehasítás után megnöveli mind a hámsejtek, mind a myofibroblastok proliferációját és motilitását.<sup>12</sup> Az MMP-7 hatása legalábbis részben indirekt, mert aktiválni képes a más myofibroblast által termelt MMP-eket is, mint pl.

MMP-3-at és a MMP-8-at, és így ezek is növelhetik az IGFBP-5-ből felszabaduló IGF-II bioavailability-t.<sup>18</sup> Hangsúlyoznunk kell, hogy nem csak ezek lehetnek a myofibroblastok által generált fontos extracelluláris proteázok, hanem például az urokináz plazminogén-aktivátor (uPA) is egy meghatározó tényezője lehet a rákban az őssejt környezetének remodellezésében.<sup>11</sup> Azonkívül, hogy közvetíti a plazminogén plazminná történő átalakulását (mely a tumorsejt invazív képessége szempontjából fontos), az uPA az extracelluláris mátrixot is képes lebontani, aktiválja az MMP-eket és ezáltal szintén növekedési faktorokat szabadít fel, melyek viszont mind a hámsejtek, mind a strómasejtek proliferációját és migrációját stimulálják.

Összefoglalva, úgy fest, hogy az előbbieken leírt mechanizmusok sérülés, károsodás vagy fertőzés esetén aktiválódhatnak, és a szöveti helyreállítás (regeneráció) mechanizmusainak egy részét képezhetik, habár egyre nő azoknak a bizonyítékoknak a száma is, hogy a myofibroblastok szintén aktív szerepet játszanak a rák keletkezésében és progressziójában azáltal, hogy nemcsak a növekedési faktorok, hanem a citokininnek és kemokininnek produkcióját is serkentik. Az utóbbi csoport elősegíti az egyéb sejttípusok, pl. a macrophagok, pericyták és endothelsejtek megjelenését. Ezek aztán nemcsak a tumor növekedését, hanem a neoangiogenezist is elősegítik.<sup>16</sup> Mindent egybevéve, a rendelkezésre álló adatok erősen azt támogatják, hogy a strómasejtek a rák növekedésében nem ártalmatlan jelenlevők (bystanderek), hanem aktívan hozzájárulnak az onkogén folyamatokhoz, és potenciálisan terápiás célpontnak is tekinthetők.

## Irodalom

1. Bissell MJ, Radisky DC, Rizki A, Weaver VM, Petersen OW: The organizing principle: microenvironmental influences in the normal and malignant breast. *Differentiation* 2002; **70**: 537-546.
2. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL: Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004; **432**: 332-337.
3. Bhowmick NA, Chtil A, Plieth D, Gorska AE, Dumont N, Shappell S, Washington MK, Neilson EG, Moses HL: TGF-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004; **303**: 848-851.
4. Christofori G: Cancer: division of labour. *Nature* 2007; **446**: 735-736.
5. Direkze NC, Forbes SJ, Brittan M, Hunt T, Jeffery R, Preston SL, Poulosom R, Hodivala-Dilke K, Alison MR, Wright NA: Multiple organ engraftment by bone-marrow-derived myofibroblasts and fibroblasts in bone-marrow-transplanted mice. *Stem Cells* 2003; **21**: 514-520.
6. Le Jiang, Gonda TA, Gamble M, Seshan V, Tu S, Twaddell WS, Hegyi P, Lazar Gy, Steele I, Varro A, Wang TC, Tycko B: Global hypomethylation of genomic DNA in cancer associated myofibroblasts. *Cancer Research* 2008 in press.
7. Finak G, Bertos N, Pepin F, Sadekova S, Souleimanova M, Zhao H, Chen H, Omeroglu G, Meterissian S, Omeroglu A, Hallett M, Park M: Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. *Nat Med* 2008; **14**: 518-27.
8. Gabbiani G: The cellular derivation and the life span of the myofibroblast. *Pathol Res Pract* 1996; **192**: 708-711.
9. Jodele S, Blavier L, Yoon JM, DeClerck YA: Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2006; **25**: 35-43.
10. Hemers E, Duval C, McCaig C, Handley M, Dockray GJ, Varro A: Insulin-like growth factor binding protein-5 is a target of matrix metalloproteinase-7: implications for epithelial-mesenchymal signaling. *Cancer Res* 2005; **65**: 7363-7369.
11. Kenny S, Duval C, Sammut SJ, Steele I, Pritchard DM, Atherton JC, Argent RH, Dimaline R, Dockray GJ, Varro A: Increased expression of the urokinase plasminogen activator system by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; **295**: G431-41.
12. McCaig C, Duval C, Hemers E, Steele I, Pritchard DM, Przemeczek S, Dimaline R, Ahmed S, Bodger K, Kerrigan DD, Wang TC, Dockray GJ, Varro A: The role of matrix metalloproteinase-7 in redefining the gastric microenvironment in response to *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1754-1763.
13. Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Osawa H, Tomiyama T, Kita H, Yoshida T, Tamada K, Yamamoto H, Isoda N, Ido K, Sugano K: Pericyptal fibroblast sheath in intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Gut* 2005; **54**: 33-39.
14. Qiu W, Hu M, Sridhar A, Opekin K, Fox S, Shipitsin M, Trivett M, Thompson ER, Ramakrishna M, Gorringer KL, Polyak K, Haviv I, Campbell IG: No evidence of clonal somatic genetic alterations in cancer-associated fibroblasts from human breast and ovarian carcinomas. *Nat Genet* 2008; **40**: 650-655.
15. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Renzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, Carey VJ, Richardson AL, Weinberg RA: Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; **121**: 335-348.
16. Orimo A, Weinberg RA: Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type. *Cell Cycle* 2006; **5**: 1597-1601.
17. Radisky D, Muschler J, Bissell MJ: Order and disorder: the role of extracellular matrix in epithelial cancer. *Cancer Invest* 2002; **20**: 139-153.
18. van Kempen LC, Rhee JS, Dehne K, Lee J, Edwards DR, Coussens LM: Epithelial carcinogenesis: dynamic interplay between neoplastic cells and their microenvironment. *Differentiation* 2002; **70**: 610-623.
19. Williams RT, den Besten W, Sherr CJ: Cytokine-dependent imatinib resistance in mouse BCR-ABL+, Arf-null lymphoblastic leukemia. *Genes Dev* 2007; **21**: 2283-2287.
20. Wu KC, Jackson LM, Galvin AM, Gray T, Hawkey CJ, Mahida YR: Phenotypic and functional characterisation of myofibroblasts, macrophages, and lymphocytes migrating out of the human gastric lamina propria following the loss of epithelial cells. *Gut* 1999; **44**: 323-330.

# A VASTAGBÉLDAGANATOK KIALAKULÁSÁNAK ÉS TERJEDÉSÉNEK MOLEKULÁRIS FOLYAMATA

Dr. Molnár Béla

Semmelweis Egyetem-Magyar Tudományos Akadémia Molekuláris Medicina Kutatócsoport,  
Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Sejtanalitikai Laboratórium



Magy Belorv Arch. 2008; 61. 436–440.

Az Egészségügyi Világszervezet becslése alapján évente világszerte mintegy 945000 új vastagbélrákos megbetegedést regisztrálnak, melyből több mint 490000-en halnak meg.<sup>27</sup> Magyarországon a kolorektális rák mindkét nemből évente közel 8000 új vastag- és végbélrákos beteget diagnosztizálnak, és évi közel 5000 halálesetért felelős ez a betegségcsoport. A vastagbél-daganatok korai diagnosztikájának, terápiájának és követésének molekuláris biológiai módszere még nem megoldott.

A korábbi években elérhető és alkalmazott molekuláris biológiai módszerekkel a betegség okainak, markereinek csak egy-egy kiválasztott génje, géncsoportja volt vizsgálható, a teljes molekuláris patológiai háttér vizsgálata nem volt lehetséges. Erre csak az elmúlt években megjelent *microarray* technikák adtak lehetőséget. Segítségükkel új diagnosztikus és differenciáldiagnosztikus lehetőségek is elérhetővé váltak.

A vastagbélrákok molekuláris patológiai szempontból a CpG sziget metilátor fenotípus megléte vagy hiánya, valamint a genetikai instabilitás típusa (mikroszatellita-instabilitás, MSI) alapján osztályozhatók.<sup>15,28</sup>

Jass és Szentirmay szerint az életkorral összefüggő (A-típusú) metiláció hatására az ép nyálkahártyában felgyorsul a sejtosztódás, ami megnöveli a daganatok kialakulásának kockázatát. Ezt követően daganattal összefüggő (C-típusú) metiláció léphet fel, CIMP+ (CpG sziget metilátor) fenotípust eredményezve. Attól függően, hogy a C-típusú metiláció milyen géneket érint, mikroszatellita-stabil vagy -instabil tumorok jönnek létre. A C-típusú metiláció hiányában CIMP-fenotípus alakul ki, itt a daganatkialakulás irányát és a mikroszatellita-státuszt kulcsgének mutációi határozzák meg. A kétféle fejlődés menet kombinációjának tekinthetők a CIMP+ MSI-L carcinomák, mivel alacsony szintű promotermetiláció és a mikroszatellita-stabil rákokra jellemző génmutációk egyaránt előfordulnak bennük. A molekuláris alapú felosztás csoportjai nem mindig feleltethetők meg egyértelműen a hagyományos morfológiai és klinikai típusoknak. Például az öröklött vastagbélrák két fő típusa,

a hereditér non-polyposis vastagbélrák (HNPCC) és a familiáris adenomatosis polyposis (FAP) eltérő molekuláris tulajdonságokkal rendelkeznek, így más molekuláris csoportokba sorolhatók.

A vastagbélrák kialakulásával kapcsolatos legfontosabb elmélet az adenoma–dysplasia–carcinoma szekvenciamodel.<sup>8</sup> Napjainkban is elfogadott álláspont, hogy a vastagbélben előforduló jóindulatú daganatból, adenomából kolorektális carcinoma fejlődhet ki.<sup>18</sup> A felmérések szerint az átlagpopuláció 10–24%-ában igazolható adenoma, közülük 5%-ban alakul ki vastagbélrák. Az adenoma–carcinoma szekvencia azt a folyamatot jelenti, melynek keretében az adenomából (a dysplasia különböző fokozatainak keresztül) *in situ* carcinoma alakul ki. Az adenoma kialakulása és átmenete rosszindulatú daganattá hosszú időt, több évet vehet igénybe.<sup>21</sup>

Az ép szövetből való carcinomakialakulással kapcsolatban Vogelstein és mtsai is végeztek kutatásokat.<sup>29</sup> Az ép vastagbél-nyálkahártya környezeti mutagének és az életkor előrehaladásával szaporodó promotermetiláció hatására hiperproliferatív nyálkahártyává alakul. Ezekből a karcinogén hatásokra fokozottan érzékeny osztódó sejtes csoportokból további mutációk (pl. APC) hatására enyhe dysplasiát mutató, 1 cm-nél kisebb, tubuláris adenoma jöhet létre. A Wnt-útvonalhoz tartozó APC gén mutációja a sporadikus vastagbél-daganatok 75–80%-ára jellemző. A mutáns APC génterméke nem tudja megkötni a  $\beta$ -katenint, amely felszaporodik a citoplazmában, és a sejtmagba jutva kóros TCF/LEF-függő transzkripcióaktiválódást okoz. Ezáltal fokozódik – többek között – a ciklin-D1, a c-myc és a c-jun sejtosztódásért felelős gének, valamint az antiapoptotikus survivin gén expressziója. Ezek elősegíthetik a kolorektális carcinoma kialakulását. Az APC gén mutációján kívül szintén a kolorektális karcinogenezis korai eseménye a genom globális hipometilációja, amely számos gén aktivációját és fokozott expresszióját okozza. A kolorektális karcinogenezis korai szakaszában a ciklooxigenáz-2 (COX-2) génnek is szerepe lehet. Erre utalhat, hogy a vastagbélrákok 85%-ában COX-2-túlműködést mutattak ki az ép nyálkahártyához képest, és ez az expressziós változás már az adenomák egy részében

(50%-ában) is jelen van.<sup>5</sup> A COX-2 fokozott aktivitása számos tumorképződéssel kapcsolatos biológiai útvonalon keresztül (hypoxia és gyulladás hatására az NF $\kappa$ B-útvonalon, a Wnt-szignálúton, valamint az onkogén Ras-útvonalakon keresztül) megvalósulhat.<sup>3</sup> Az emelkedett COX-2-szint az apoptotikus folyamatok gátlásához, az immunrendszer legyengüléséhez, az érképződés és a tumorinvaszió fokozódásához vezet. A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a vastagbél-adenomában szenvedő betegek szelektív COX-2-inhibitorokkal való kezelése a vastagbélrák kemoprevenciójának része lehet.<sup>3</sup>

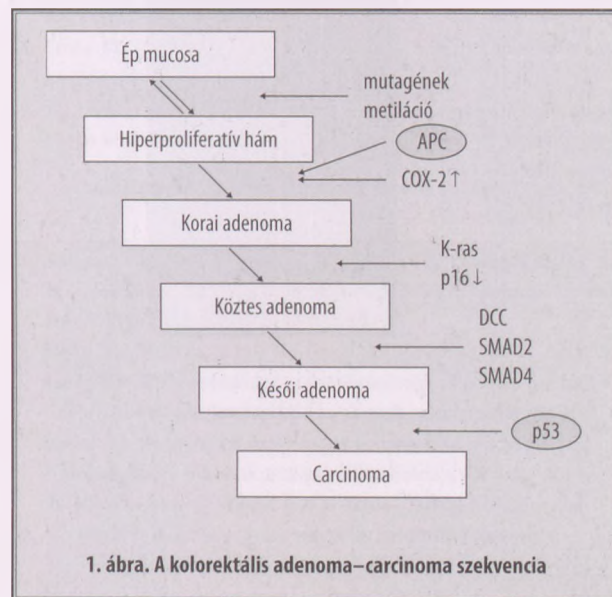
Az enyhén diszplasztikus adenomából 1-2 cm-es tubulovillosus, mérsékelt dysplasiát mutató adenoma alakul ki. Ebben fontos szerepe van a K-ras onkogén mutációinak, amelyek a vastagbélrákok mintegy 40–50%-ában fordulnak elő.<sup>24,26</sup> A ras onkogén család tagjai membránhoz kötött fehérjék, amelyek központi szerepet töltenek be a proliferációs és mitogén jelátviteli utakban.<sup>1</sup> A p16 tumorszuppresszor gén hipermetilációját és expressziójának csökkenését tapasztalták a kolorektális karcinogenezis folyamán. A p16 gén terméke a sejtciklus előrehaladásában szerepet játszó CDK4 ciklindependens kinázt gátolja, ezenkívül stabilizálja a p53 tumorszuppresszor fehérjét, amely a sejtciklus G0/G1 átmenetének ellenőrzésében alapvető szerepet tölt be. A p16-expresszió csökkenését elsősorban idősebb betegek jobb oldali, mikroszatellita-instabil, alacsony differenciált vastagbél-daganataiban tapasztalták,<sup>22</sup> míg Yi és mtsai a colrectalis rák progressziójának előrehaladásával párhuzamosan a p16-metiláció fokozódását mutatták ki.<sup>30</sup>

A következő lépcső a 2 cm-nél nagyobb villosus, súlyosan diszplasztikus adenoma, amelynek létrejöttében az esetek 70%-ában a 18. kromoszóma hosszú karján lévő gének allévesztése játszik szerepet. A DCC (deleted in colon carcinoma) tumorszuppresszor gén deléciója legkorábban súlyos dysplasiában mutatható ki. A DCC gén terméke egy membránhoz kötött fehérje, amely az axonképződésben, az apoptózis indukciójában és a sejtproliferáció negatív szabályozásában vesz részt,<sup>8,12</sup> hiánya elősegíti a tumorképződést. Szintén ebben a kromoszómaregióban helyezkedik el további két tumorszuppresszor gén, a SMAD2 és a SMAD4/DPC4. Mindkét fehérje a TGF- $\beta$  jelátviteli úthoz tartozik,<sup>32</sup> amely számos sejtfolyamatot (sejtosztódás, apoptózis, sejt differenciáció) szabályoz. A SMAD2 és a SMAD4 mutációi is előfordulhatnak vastagbélrákban.<sup>6,25</sup>

A súlyosan diszplasztikus adenomából a carcinoma kialakulását elsősorban a p53 tumorszuppresszor mutációja és inaktivációja segíti elő. A p53 a humán daganatokban leggyakrabban károsodott gén,<sup>4</sup> mutációja 70%-os gyakorisággal következik be az adenoma–carcinoma szekvenciában, közvetlenül az invazív növekedési fázis előtt. A p53 gén terméke egy DNS-kötő fehérje, amely transzkripciós faktorként számos gén kifejeződését szabályozza.<sup>19,23</sup> A p53 indukálhat

géneket, amelyek aktiválhatják az apoptózist (BAX, PIDD, NOXA, PUMA), valamint szerepet játszanak a túlélési szignál gátlásában (inzulinszerű növekedési faktor kötő fehérje 3, PTEN), a sejtciklus megállításában és a DNS-javításban (ciklindependens kináz inhibitor 1A, p53-indukált ribonukleotid-reduktáz, B-sejt transzlokációs gén 2, GADD45), az angiogenezis és a daganatos invázió folyamatában (tromboszpondin-1, GD-AIF, mártix metalloproteináz-2, maspin), végül a p53 hatásának a szabályozásában (MDM2, ciklin-G1, tumorprotein 73, tumorprotein 63).<sup>19,23</sup> A p53 fehérjét a „genom őrének” is nevezik, mivel DNS-károsodás esetén a sejtciklus G1 (és G2) ellenőrzőpontján blokkolja a sejtosztódást, és aktiválja a DNS-javító mechanizmusokat, illetve – ha a DNS javítása nem megfelelő – a programozott sejthalált.<sup>17</sup> A p53 elvesztése, illetve mutáció okozta funkcióvesztése miatt lehetlenné válik a sejtciklus megállítása, ez növeli a mutációs gyakoriságot, valamint a genom instabilitását. Az in situ carcinoma állapotot a valódi invázió követi (invazív rák), melynek jele a lamina basalis mucosae áttörése.<sup>7,20</sup> Az 1. ábrán a Vogelstein-modell fontosabb lépéseit tüntettem fel.

A huzamosabb ideig fennálló gyulladással járó bélbetegségek (IBD) talaján a vastagbélrák kialakulásának fokozott a kockázata, ami a betegség kiterjedésével és fennállásának időtartamával függ össze.<sup>13,16</sup> A colitis ulcerosa carcinomakockázata jobban ismert, mint a Crohn-colitisé. A colitis ulcerosás betegek 5–10%-ában fejlődik ki vastagbélrák, míg a Crohn-betegségben szenvedők 0,4–0,8%-ában. A colitis ulcerosa 8–10 éves fennállása során még nem vagy alig növekszik a malignus transzformáció esélye, míg 20 éves betegségtartam után 5–10%, 30 évet követően 12–20%.<sup>11</sup> A vastagbélrák kialakulása gyakoribb olyan esetekben, amikor az IBD kezdete fiatalkorra esik, vagy ha a colitis kiterjedt, különösen, ha a gyulla-



1. ábra. A kolorektális adenoma–carcinoma szekvencia

dás ez egész vastagbelet érinti. A CRC-rizikó proctitis ulcerosa esetén nem nagyobb az átlagpopulációhoz képest, míg bal oldali UC esetén négyszeres, pancolitis esetén pedig húszszoros.<sup>10</sup> Hosszú ideig fennálló, kiterjedt Crohn-betegség a pancolitishez hasonló vastagbélrák-kockázatot jelent.<sup>10</sup>

IBD talaján a vastagbélrák polypoid elváltozásokból és ún. flat adenomákból egyaránt kialakulhat.<sup>31</sup> A colitis talaján kialakuló vastagbélrákok molekuláris patológiai szempontból többnyire a mikroszatellita-stabil típusba tartoznak. Ezeknek a daganatoknak a kialakulása során is a sporadikus vastagbélrákokra jellemző molekuláris eltérések jelentkeznek: hasonló arányban fordul elő a kromozómainstabilitás (80%), illetve a mikroszatellita-instabilitás (20%).<sup>31</sup> Az APC gén funkcióvesztése sporadikus vastagbélrákok esetén iniciais lépés, míg a colitis-asszociált tumorokban

a malignus transzformáció késői történése.<sup>14</sup> Ezzel szemben a p53 gén mutációja, amely a sporadikus vastagbél-carcinomák nagy részében csak közvetlenül az invazív növekedési fázis kialakulása előtt következik be, a colitis ulcerosa talaján létrejövő vastagbélrákok esetén a karcinogenezis korábbi stádiumában kimutatható.<sup>2</sup>

A nagy teljesítményű mikroarray vizsgálatok (pl. Affymetrix rendszer) az eddig ismertetett molekuláris biológiai háttér kiegészítésére, továbbá a mindennapi orvosi diagnosztika során alkalmazható betegség-specifikus génexpressziós profil meghatározására is lehetővé teszi.

Saját vizsgálatunkban<sup>9</sup> normális vastagbél-nyálkahártya, valamint hiperplasztikus polipok, tubulovillózus adenomák és invazív vastagbélrákok összehasonlításával olyan kisszámú, de jelentős szentivitást és specificitást mutató géncsoportokat határoztunk meg, amelyek segítségével biopsziás anyagból az egyes betegségcsoportok elkülöníthetők.

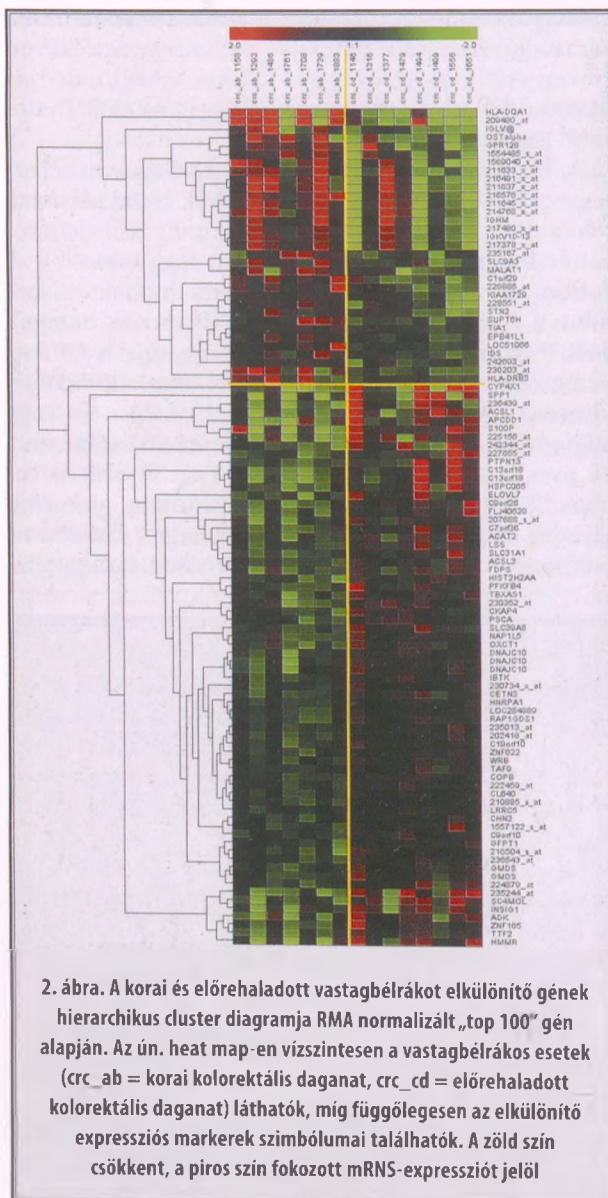
A vastagbélrák és az adenomák elkülönítését az intracelluláris jelátvitelben (GNG11, latrophilin, AKAP12, ELTD1, tenzin 1, axin 2, GNB4, ELTD1), a sejtosztódásban (IGFBP3, MCC, LATS2), a sejtheadhézióban (ROBO1, AEBP1, VWF, kollagén 15A1, DDR2, PLEKHC1) és a transzkripció-szabályozásban (NR3C1, WWTR1, MEIS1, MEF2C, SNAI2) szerepet játszó gének alapján tudtuk végrehajtani.

Az endoszkooposan polypoid képletnek imponáló elváltozásokat 9 transzkriptum kifejeződése alapján osztályozhatjuk az adenoma, ill. a hiperplasztikus polip csoportba.

A gyulladásos vastagbélbetegségek és a vastagbélrák elkülönítését lehetővé tevő gének főként az immunválaszban (CXCL9, CXCL10 kemokin ligands, CCR2, CCRL1 kemokinreceptorok, interleukin-18-kötő protein, GBP1, GBP5, NOS2A, INDO, TNFSF13B, toll-like receptor 8, 227458\_at), a sejtheadhézióban és a jelátvitelben (CD38), a sejtosztódás szabályozásában (RARRES3) vagy az angiogenezisben (ECGF1) játszanak szerepet.

A high-grade és low-grade dysplasiát mutató villózus adenomák elkülönítésére is lehetőség volt, elsősorban a tumorgenezissel kapcsolatos gének kifejeződése alapján (pl. HIPK1, CDC25B, CXCL2, HMGA2).

A különböző klinikai stádiumú vastagbélrákok elkülönítése transzportproteinek (kalciumion-transzporter: transzmembrán protein 37, ubiquitous calcium-transzporting ATPáz, CLIC6 kloridtranszporter, CYP4X1 elektrontranszporter, GABRB2 kloridcsatorna, SLC26A2 szulfátranszporter), anyagcsereenzimek (karbonanhidráz-4, UDP glukuronozil-transzferáz 2 A3 polipeptid, glikozil-transzferáz-like 1B, monoacilglicerol-O-aciltranszferáz 2), sejtheadhézió és motilitás (espin, mucin-like protocadherin, tetraspanin 5), jelátvitel (visinin-like 1, C13orf18), és sejtciklus-szabályozó fehérjék (SPC25 kinetochore comp-





lex component, CDK-inhibitor 2B) segítségével volt lehetséges (2. ábra).

Az ilyen jellegű génexpressziós vizsgálatoknak nem csak az önkényes csoportalkotás a célja, hanem a hétköznapi gyakorlat során felmerülő diagnosztikus bizonytalanságok molekuláris biológiai módszerekkel való megerősítése. Például, ha egy biopsziás minta levétele során hagyományos szövettani vizsgálattal nem állítható fel a korrekt diagnózis, akkor ismételt, a beteget és az egészségügyi finanszírozót is megterhelő vizsgálatra és mintavételre van szükség. A nagy teljesítményű chip-rendszerek segítségével kiszűrte, betegségspecifikus génmintázatokat azonban kis teljesítményű, a hétköznapi gyakorlatban már ma is rendszeresen használt rendszerekre (pl. multiplex PCR kártyák) transzponálva gyors és pontos diagnózis állítható fel már az első vizsgálatot követően is.

Nagy előnye az ilyen vizsgálatoknak az is, hogy segítségükkel az új terápiás hatóanyagokra való érzékenység is felderíthető, és ezáltal csak az adott kezelésre reagáló beteg bevonásával folytatódhat a daganattellenes kezelés.

Megjegyzés: A szövegben szereplő génekről részletes leírás a génevek rövidítéseit a <http://pubmed.com/OMIM> adatbázisba beírva kapható.

## Irodalom

1. **Barbacid M:** Ras genes. *Annu Rev Biochem* 1987; **56:** 779-827.
2. **Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS, Haggitt RC, Rubin CE, Stevens AC, Burmer GC:** Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994; **107:** 369-378.
3. **Brown JR, DuBois RN:** COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005; **23:** 2840-2855.
4. **Caron de Fromentel C, Soussi T:** TP53 tumor suppressor gene: a model for investigating human mutagenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 1992; **4:** 1-15.
5. **Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN:** Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*. 1994; **107:** 1183-1188.
6. **Eppert K, Scherer SW, Ozelik H, Pirone R, Hoodless P, Kim H, Tsui LC, Bapat B, Gallinger S, Andrusis IL, Thomsen GH, Wrana JL, Attisano L:** MADR2 maps to 18q21 and encodes a TGFbeta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma. *Cell* 1996; **86:** 543-552.
7. **Fearnhead NS, Wilding JL, Bodmer WF:** Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *Br Med Bull* 2002; **64:** 27-43.
8. **Fearon ER, Vogelstein B:** A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; **61:** 759-767.
9. **Galamb O, Sipos F, Solymosi N, Spisák S, Krenács T, Tóth K, Tulasay Zs, Molnár B:** Diagnostic mRNA expression patterns of inflamed, benign and malignant colorectal biopsy specimen and their correlation with peripheral blood results. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008. In press.
10. **Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN:** Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; **35(11):** 1590-1592.
11. **Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, Lofberg R, Brostrom O, Hellers G:** Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; **29:** 206-217.
12. **Hedrick L, Cho KR, Fearon ER, Wu TC, Kinzler KW, Vogelstein B:** The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev* 1994; **8:** 1174-1183.
13. **Hendriksen C, Kreiner S, Binder V:** Long term prognosis in ulcerative colitis—based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985; **26:** 158-163.
14. **Itzkowitz SH, Yio X:** Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; **287:** G7-17.
15. **Jass JR:** Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; **50:** 113-130.
16. **Kewenter J, Ahlman H, Hultén L:** Cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Ann Surg* 1978; **188:** 824-828.
17. **Lane DP:** Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; **358(6381):** 15-16.
18. **Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ:** The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; **89:** 845-860.
19. **May P, May E:** Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene* 1999; **18:** 7621-7636.
20. **Menke H:** Gastroenterology. In: Herold G: Internal medicine. Budapest: B+V Medical; 2001; 347-485.
21. **Nagy F:** Diseases of the colon. In: Lonovics J, Tulassay Z, Varró V (eds.): Clinical Gastroenterology. Budapest, Medicina, 2003; 197-266.
22. **Norrie MW, Hawkins NJ, Todd AV, Meagher AP, O'Connor TW, Ward RL:** Inactivation of p16INK4a by CpG hypermethylation is not a frequent event in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003; **84(3):** 143-150.
23. **Oren M, Rotter V:** Introduction: p53 – the first twenty years. *Cell Mol Life Sci* 1999; **55:** 9-11.
24. **Ranaldi R, Gioacchini AM, Manzin A, Clementi M, Paolucci S, Bearzi I:** Adenoma-carcinoma sequence of colorectum. Prevalence of K-ras gene mutation in adenomas with increasing degree of dysplasia and aneuploidy. *Diagn Mol Pathol* 1995; **4:** 198-202.
25. **Riggins GJ, Kinzler KW, Vogelstein B, Thiagalingam S:** Frequency of Smad gene mutations in human cancers. *Cancer Res* 1997; **57:** 2578-2580.
26. **Span M, Moerkkerk PT, De Goeij AF, Arends JW:** A detailed analysis of K-ras point mutations in relation to tumor progression and survival in colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 1996; **69:** 241-245.
27. **Steward BW, Kleihues P (eds.):** World Cancer Report. Colorectal Cancer. Lyon: IARC Press 2003; 198-202.
28. **Szentirmay Z, Csuka O:** A vastagbélrák molekuláris patológiája. In: Tulassay Z (szerk.): A vastagbélrák megelőzése és kezelése. Springer Tudományos Kiadó, Budapest, 2004.

29. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al.: Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988; 319: 525-532.
30. Yi J, Wang ZW, Cang H, Chen YY, Zhao R, Yu BM, Tang XM: p16 gene methylation in colorectal cancers associated with Duke's staging. World J Gastroenterol 2001; 7: 722-75.
31. Zágoni T: A vastagbélrák, mint a gyulladássos bélbetegségek lehetséges szövődménye. In: Tulassay Z (szerk.): A vastagbélrák megelőzése és kezelése. Springer Tudományos Kiadó, Budapest, 2004.
32. Zhou S, Buckhaults P, Zawal L, Bunz F, Riggins G, Dai JL, Kern SE, Kinzler KW, Vogelstein B: Targeted deletion of Smad4 shows it is required for transforming growth factor beta and activin signaling in colorectal cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 2412-2416

18. évfolyam 2-3. szám 2008. szeptember

# REHABILITÁCIÓ

Az Orvosi Rehabilitáció és a Fizikális Medicina Magyarországi Társaságának folyóirata

TARTALOM	
BÓDI MARIANN	LABORDIAGNOSZTIKAI HIBÁK A MINDENNAPOS BETEGELLÁTÁS BORÁN: INR VÉRVÉTEL 67
JUHÁSZ FERENC	ÚJ KOMPLEX REHABILITÁCIÓS PROGRAM MAGYARORSZÁGON 70
NÉMETH NÓRA	INTEGRÁLT ORVOSI REHABILITÁCIÓS PROGRAMOK AZ ÚJNÓ EGÉSZSÉGVÉDEL 72
	A TÁRSASÁG HÍREI 75
AZ ORVOSI REHABILITÁCIÓ ÉS A FIZIKÁLIS MEDICINA MAGYARORSZÁGI TÁRSASÁGA XXVII. VÁNDORGYŰLÉSE	
	BEKÖZZÖNTŐ 81
	PROGRAM 83
	OKTATÓKURZUSOK 91
	ELŐADÁSBKIVONATOK 95
	NÉVMUTATÓ 155

Bemutatkozik a Tudomány Kiadó legújabb lapja, a

## REHABILITÁCIÓ

az Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Magyarországi Társasága negyedéves lapja.

Főszerkesztő: Prof. Dr. Katona Ferenc

A következő számok tervezett fő témája

- 2008/4 A kardiovaszkuláris betegségek és a rehabilitáció
- 2009/1 Az epilepszia és a rehabilitáció
- 2009/2 Demencia és rehabilitáció
- 2009/3 A gyógyszerek szerepe a rehabilitációban (reumás, ideg-, ill. kardiológiai betegségek)
- 2009/4 Otthonápolás

A lap megrendelhető a Kiadónál:

- egyéni megrendelés esetén: 2500 Ft + 5% ÁFA = 2625 Ft
- közületeknek: 3800 Ft + 5% ÁFA = 3990 Ft

**TUDOMÁNY**  
KIADÓ

# HYPOTHYREOSIS ÉS GRAVIDITÁS

Dr. Földes János, Dr. Winkler Gábor

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházai, II. Belgyógyászati-Diabetológiai Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az utóbbi időben egyre több szó esik a hypothyreosis és graviditás kapcsolatáról. A gesztáció alatti enyhe pajzsmirigy-diszfunkció nem ritka, az USA-ban, ill. Nyugat-Európában közölt adatok szerint gyakorisága eléri a fogamzáskorú nők, ill. gravidák kb. 2,5%-át. Úgy vélik, hogy nemcsak a manifeszt, hanem a szubklinikus hypothyreosisnak, sőt az euthyreosisis, autoimmun pajzsmirigy-diszfunkciónak is szerepe lehet a nők esetleges meddőségében. Az említett kórképek kórosan befolyásolhatják a graviditás kimenetelét, a magzat fejlődését. Új szempontok vetődtek fel a levotiroxinnal végzett szubsztitúciós kezelés jótékony hatásáról. Minderről nemcsak a szülész-nőgyógyászoknak és endokrinológusoknak, hanem a kezelőorvosok széles körének is tudnia kell. Tekintve, hogy az enyhe fokú thyreoidea-diszfunkció graviditásban nem ritka jelenség, felvetődik a kérdés, érdemes-e graviditásban széleskörű pajzsmirigy-szűrést végezni, és amennyiben ajánlott, úgy azt milyen vizsgáló eljárásokkal végezzük el. E tekintetben pillanatnyilag ellentétesek a vélemények, azonban szükségesnek látszik e kérdés mielőbbi tisztázása. A referátum az említett témaköröket tekinti át, és ad felvilágosítást ezen problémákról alkotott jelenlegi tudásunkról.

**Kulcsszavak:** hypothyreosis, szubklinikus hypothyreosis, graviditás

Földes J, Winkler G: HYPOTHYROIDISM AND PREGNANCY

**SUMMARY:** Recently a good many of endocrinologists are dealing with the relationship between hypothyroidism and pregnancy. During gestation mild thyroid dysfunction is not a rare finding and according to data published in the USA and in Western-Europe its prevalence is about 2.5% in females during the childbearing age or in pregnant women. It is assumed, that not only overt, but also subclinical hypothyroidism, moreover euthyroid autoimmune thyroid dysfunction play a pathogenic role in the female infertility. Furthermore, the aforementioned diseases may have an adverse effect on the outcome of pregnancy and on the development of the fetus. New aspects are raised about the probable beneficial effects of levothyroxine substitution therapy, too. Not only the endocrinologists and the obstetrists-gynecologists, but also a high proportion of attending physicians must know the progress on this field. As during gestation mild thyroid dysfunction is not a rare phenomenon, the question is raised whether routine screening for hypothyroidism should be instituted in all or in selected pregnant women and if it is recommended, which thyroid function-tests should be used. At present in this respect the opinions are ambiguous. It is necessary, however, to clear up this problem with as little delay as possible. In this review the above mentioned subjects are surveyed and informations are given on our present knowledge about these problems.

**Key words:** overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, pregnancy

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 441–451.

## Rövidítések

**AACE:** American Association of Clinical Endocrinologist; **AITD:** autoimmun thyreoidea diszfunkció; **ATA:** American Thyroid Association; **D:** dejodináz; **hCG:** humán koriogonadotropin; **L-T4:** levotiroxin; **T3:** trijód-tironin; **FT4:** szabad tiroxin; **TT4:** ossztiroxin; **TBG:** tiroxinkötő globulin (thyroxine binding globulin); **TG:** tireoglobulin; **TPO:** thyreoidea peroxidáz; **TSH:** thyreoideastimuláló hormon

Az utóbbi időben egyre több szó esik a hypothyreosis és graviditás kapcsolatáról. Újra kell értékelnünk graviditás alatt a hypothyreosis kimutathatóságának a lehetőségét, mivel új szempontok vetődtek fel a diagnosztikus vizsgálatok értékelésében. Mind nagyobb

jelentőséget tulajdonítanak graviditás alatt nemcsak a manifeszt, hanem a szubklinikus hypothyreosisnak is, mennyiben hat ez a gravidításra, ill. a magzatra, sőt szülés után az újszülött további fejlődésére, és kérdéses, hogy az esetleges kóros eltéréseket miként befo-

lyásolja a levothyroxin (L-T<sub>4</sub>)-nal végzett szubsztitúciós kezelés. Mindezeket tekintetbe véve fel kívánjuk hívni a figyelmet ezekre a kérdésekre, és azokat mai tudásunk szerint tisztázni. Szükségesnek tartjuk felvetni azt a nagyon aktuális kérdést, vajon érdemes-e graviditásban általános pajzsmirigy irányú szűrővizsgálatot végezni vagy sem.

### **Pajzsmirigyműködés szabályozása egészséges várandós nőkben**

A graviditás több irányból is megváltoztatja a pajzsmirigy működését. Az anyai hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely alkalmazkodik a graviditáshoz, ugyanakkor tekintetbe kell venni a jód, valamint a tiroxinháztartásban és -transzportban bekövetkező változásokat, a foetus kialakuló pajzsmirigyét és a placenta aktív szerepét is.<sup>14,15,36</sup>

Már a graviditás kezdetén több tényező megváltoztatja a pajzsmirigyműködés fogamzás előtti egyensúlyi állapotát, növelve a tiroxin iránti igényt, ami a pajzsmirigyét több tiroxin képzésére serkenti. Az események láncolatának első lépésekor a megnövekedett keringő ösztrogénmennyiség hatására megemelkedik a tiroxin-kötő globulin (TBG) koncentrációja. A két-háromszorosára megnövekedett TBG-koncentráció a szérum össz-T<sub>4</sub> (TT<sub>4</sub>)-tartalmának a növekedéséhez vezet, amit azonban egyúttal a szabad-T<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>) szintjének csökkenése kíséri. Jóddal megfelelően ellátott területeken egészséges gravidákban az FT<sub>4</sub>-szint csökkenése csak marginális, nem haladja meg a kiindulási szint 10–15%-át. Az FT<sub>4</sub>-szint ennél nagyobb mérvű csökkenésével számolhatunk azonban jódszegény területeken.

A graviditás első trimeszterében megnövekedik a humán koriongonadotrop hormon (hCG) elválasztása, és ez a pajzsmirigyét fokozott hormonszintre serkenti. A hCG plazmaszintje a maximumát az első trimeszter vége felé éri el, amelyet egyidejűleg átmenetileg, a graviditás 8–14. hetében a szérum TSH-szintjének csökkenése követ. Később – a második és harmadik trimeszterben – mind jobban megfigyelhető az FT<sub>4</sub> marginális csökkenése, ez viszont magával hozza a TSH-elválasztás kismérvű növekedését. A szérum-TSH-szint ugyan emelkedő tendenciát mutat, de értéke egészséges gravidákban még a normális értéktartományon belül marad.

Graviditásban megnövekszik a jód iránti igény, aminek a létrejöttében egyrészt a jód megnövekedett vese clearance-ja, másrészt az anya fokozott hormonszintje, ill. a foetusnak a graviditás 18–20. hetében beinduló saját pajzsmirigyműködése is szerepet játszik. Ezen utóbbi időpontig az anyai T<sub>4</sub>-nek kell transzplacentáris úton a fejlődő magzat hormonigényét ellátni.

Megváltozik – különösen a graviditás második felében – az anyai pajzsmirigyhormonok perifériás metabolizmusa is.<sup>27</sup> A perifériás szövetekben három enzim felelős a pajzsmirigyhormonok dejodinációjá-

ért. Az 1. típusú dejodináz aktivitása graviditásban valószínűleg nem változik meg. A 2. típusú dejodináz azonban az agyban is expresszálódik, és felelős lehet azért a mechanizmusért, ami helyileg fenntartja a T<sub>3</sub>-képződést abban az esetben, amikor az anyai T<sub>4</sub>-koncentráció csökken. A placenta 3. típusú dejodinázt is tartalmaz, és ez a T<sub>4</sub>-et reverz-T<sub>3</sub>-má, ill. a T<sub>3</sub>-at dijódtironinná alakítja át.

Az előbbieken részletezett eltérések az anyai pajzsmirigy fokozott hormonelválasztását teszik szükségessé. Egészséges gravidákban – amennyiben a jódelátottság megfelelő – az anyai pajzsmirigy ennek a kívánalomnak és kihívásnak könnyedén eleget tud tenni, és egészen a szülésig új egyensúlyi állapot marad fenn. Más a helyzet azonban akkor, ha a jódelátottság nem teljesen megfelelő, vagy valamilyen okból (pl. subklinikus hypothyreosis) az anyai pajzsmirigy funkcionális kapacitása nem kielégítő.

Ennek a referátumnak nem lehet a feladata a jódszegénység és a graviditás alatti pajzsmirigyműködés összefüggésének a részletes taglalása. A kérdés azonban teljesen nem kerülhető meg. Ismeretes, hogy graviditás alatt megnövekszik a jódszükséglet, és a WHO adatai szerint napi 200–300 µg jódbevitelre van szükség.<sup>16</sup> Amennyiben a fogamzás előtt a jódraktárak nem kielégítőek és a jódelátottság a graviditás kezdetekor sem megfelelő, a jódháztartás egyensúlyi állapota negatívvá válik, a pajzsmirigyműködés fiziológiás adaptációjában kóros eltérések jönnek létre és mutathatók ki. Ezt jellemzi a hypothyroxinaemia kifejezettebbé válása és a pajzsmirigy fokozott stimulálása, valamint volumenének megnövekedése, golyva képződése. A klinikai gyakorlatban ezt az állapotot négy biokémiai paraméter jellemzi:

1. relatív hypothyroxinaemia;
2. a pajzsmirigyből megnövekszik a trijódtironin (T<sub>3</sub>) elválasztása, a plazmában megemelkedik a T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> moláris hányados értéke;
3. megemelkedik a plazma TSH-szintje (a szülés időpontjában a kiindulási értékhez viszonyítva akár meg is kétszereződhet a TSH-szint, azonban többnyire még így is a normális értéktartományon belül marad);
4. megemelkedik a szérum tireoglobulin-szintje.

### **Diagnosztikus pajzsmirigyvizsgálatok graviditásban**

Graviditásban számos tényező (mégpedig trimeszterspecifikusan) befolyásolja a pajzsmirigyvizsgálat eredményét. Mindennek tudatában kell lennünk, különben helytelenül ítéljük meg a pajzsmirigyműködés állapotát.<sup>37</sup> Hazai vonatkozásban Molnár és mtsai számoltak be részletesen erről.<sup>26</sup>

Graviditásban is a TSH-vizsgálat tekinthető a pajzsmirigystátusz legérzékenyebb jelzőjének, ugyanúgy, mint a nem-gravidák esetében, és tükrözi a log./lineáris kapcsolatot a TSH és FT<sub>4</sub> között. Nagy előnye az, hogy a harmadik generációs TSH-assay-t alkalmaz-

va szükségtelen külön megadni a módszer-specifikus normál értéktartományt. Meg kell határozni azonban graviditásban a TSH-ra vonatkozó trimeszterspecifikus értéktartományt. Tudnunk kéne azt, hogy például az I. trimeszterben mit is tekintünk normális felső határnak, ami fölött már L-T<sub>4</sub>-szubsztitúciót kéne alkalmazni. Egyesek ezt 2,5 mE/l-nek vélik, egyhangú vélemény azonban e tekintetben nem alakult ki.<sup>6,25</sup>

A diagnosztikus vizsgálatok közül a legnagyobb kihívást az FT<sub>4</sub>-vizsgálat jelenti. Legmegbízhatóbbnak az ekvilibrium dialízisen alapuló módszert tartják, ez azonban költséges és munkaigényes. A mindennapi gyakorlatban jelenleg a kereskedelmi forgalomban beszerezhető, az FT<sub>4</sub> megbecslésére szolgáló módszereket alkalmazzuk, amelyek nem határozzák meg közvetlenül a szérum FT<sub>4</sub>-tartalmát. A vizsgálati értékeket jelentősen befolyásolják a graviditásban észlelt vérfehérje-eltérések! Ezen vérfehérje-eltérésekre az FT<sub>4</sub> megbecslésére alkalmas különböző módszerek egymástól eltérő módon reagálnak. Így graviditásban FT<sub>4</sub>-vizsgálatot végezve nemcsak a trimeszterspecifikus, hanem a módszer-specifikus referencia értéktartomány meghatározására is szorulunk. Pillanatnyilag nem tudjuk megadni az FT<sub>4</sub>-szint normális alsó határát, pedig a hypothyroxinaemia megállapításához erre nagy szükség lenne.

Egyesek graviditásban az FT<sub>4</sub>-módszerrel szemben az össz-T<sub>4</sub> (TT<sub>4</sub>)-vizsgálatot megbízhatóbbnak vélik. E vizsgálati eredmények kevésbé módszer-specifikusak. Természetesen graviditásban a TT<sub>4</sub>-szint a normálnál magasabb már az első trimeszterben, és ez a gestáció végéig fennmarad. Ennek hátterében a szérum normálnál nagyobb TBG-koncentrációja áll, ilyenkor a nem-gravid referenciatartomány értékeit célszerű 1,5-ös faktorral beszorozni. Sajnos a mindennapi gyakorlat részére a TT<sub>4</sub>-készletek már csak nehezen beszerezhetőek, mivel a laboratóriumok a TT<sub>4</sub>-módszert FT<sub>4</sub> megbecslésére szolgáló vizsgálattal helyettesítik, az utóbbi azonban graviditásban kevésbé megbízhatónak tűnik. Amennyiben a TT<sub>4</sub> alsó határa 100 nmol/l (7,8 µg/dl) alatt van, ez graviditásban alacsony T<sub>4</sub>-státuszra utal.

Nagyon fontos a trimeszterspecifikus értéktartomány megadása egészséges gravidákban.<sup>37</sup> Így pl. a szérum T<sub>3</sub>-szintje az egymást követő trimeszterekben fokozatosan emelkedik, és értéke a III. trimeszterben kb. 20%-kal magasabb, mint az I.-ben. Ezzel szemben az FT<sub>4</sub>-szint a II. trimeszterben az I.-hez viszonyítva kb. 15%-kal csökken, és ez a III. trimeszterben is megfigyelhető. Ennek megfelelően a T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> moláris ráta a graviditás utolsó heteire megemelkedik, bár még a normális értéktartományon belül marad. A szérum tireoglobulinszintje jóddal jól ellátott területen nem vagy csak kissé emelkedik meg a III. trimeszterben. A tireoglobulinszint megemelkedését elsősorban jódszegény területeken figyelték meg.

Kiegészítő vizsgálatként sokszor el kell végezni az anti-TPO antitest meghatározását, tudván azt, hogy

autoimmun thyreoidea-diszfunkcióban (továbbiakban AITD) ennek a pozitivitása igen gyakori, és ez együtt járhat graviditásban a foetusra és anyára kifej-tett káros hatással.

### **Hypothyreosis hatása a nők fogamzóképeségére és a graviditás kimenetelére**

#### *Hypothyreosis és meddőség*

Primer hypothyreosisban gyakori az anovulációs ciklus, a peteérés elmaradása pedig meddőséghez vezethet. Úgy vélték, hogy kezeletlen hypothyreosisban ritkaságszámba megy a fogamzás, viszont ha ez mégis bekövetkezik, úgy a graviditással kapcsolatos szövőd-mények gyakoribbak, mint az egészséges nőknél. Ma már tudjuk, hogy kezeletlen hypothyreosisos nőkben is bekövetkezik a fogamzás, és egészséges újszülötteknek adhatnak életet. Ugyanakkor kétségtelen, hogy a megtermékenyülés hypothyreosisos nőkben ritkábban jön létre, és amennyiben ez bekövetkezik, úgy számolni kell a graviditással esetleg együtt járó szövőd-mények gyakoribbá válásával. Ez vonatkozhat mind a manifeszt, mind a szubklinikus hypothyreosisra. Az infertilitás és pajzsmirigy-diszfunkció közti összefüggést vizsgálva finnországi adatok szerint a meddő nőkben, valamint az ovulációs diszfunkcióban szenvedőkben gyakrabban mutatható ki hypothyreosis, mint a kontrollként szereplőkben.<sup>5</sup> Nehezíti a kérdés megítélését az is, hogy euthyreosisos nőkben, AITD esetén – amikor a szérum TSH-szintje még a normális értéktartományon belül van, ugyanakkor anti-TPO és/vagy anti-tireoglobulin antitest pozitív-tás már kimutatható – szintén a fogamzás romlásával számolhatunk.<sup>14,30</sup> Legújabb adatok mellett tanúskodnak, hogy meddő nőkben gyakori a thyreoidea antitest-pozitivitás.<sup>28</sup> Infertilitásban összefügghet egymással az anti-TPO ellenanyag pozitív-tás és a kismértékben, de már szignifikánsan megemelkedett szérum-TSH-szint. Meddő, thyreoideaantitest-pozitív nők szérum-TSH-szintjét sokszor kissé magasabbnak találták, mint az egészséges kontroll nőkéit.<sup>14,30</sup> Mindezeket tekintetbe véve mind többben ajánlják meddő nőkben pajzsmirigy irányú szűrővizsgálat elvégzését, és autoimmun pajzsmirigybetegség, valamint szubklinikus hypothyreosis esetén is L-T<sub>4</sub>-gyel végzett szubsztitúciós kezelés bevezetését.<sup>28</sup>

#### *Milyen szövőd-ményekkel számolhatunk hypothyreosisos gravidákban?*

Nem ritka, hogy graviditásban emelkedett a szérum TSH-szintje. Klein és mtsai-nak még 1990-ben végzett felmérései<sup>20</sup> szerint az USA-ban a gravidáknak kb. 0,3%-ában manifeszt, 2,5%-ában azonban már szubklinikus hypothyreosist lehetett kimutatni, tehát ez nem ritkán előforduló kór-kép. Ezt mások is megerősítették.<sup>13</sup> Megjegyzendő, hogy a jódelátottság függvényé-

ben gyakorisága ettől eltérő lehet. Számolnunk kell azzal a lehetőséggel is, hogy amennyiben manifeszt vagy szubklinikus hypothyreosisban (emelkedett szérum-TSH-szint, ugyanakkor az FT<sub>4</sub> és FT<sub>3</sub> a normális értéktartományon belül van) graviditás következne be, bizonyos szövődményekkel gyakrabban találkozunk, mint az egészséges gravidákban. Az ezzel kapcsolatos megfigyelések nem mindig egyértelműek. Nehezíti a kérdés megítélését, hogy a graviditással kapcsolatos szövődmények elemzésekor sokszor nem alkalmaztak kontrollcsoportot, eltérően ítélték meg graviditás-ban a szérum TSH-szintjének normális felső határát és nem különítették el egymástól a szubklinikus és manifeszt hypothyreosisos eseteket. A szövődmények kiterjedhetnek mind az anyára, mind a magzatra, sőt befolyásolhatják az újszülött későbbi fejlődését is. Így például mind manifeszt, mind szubklinikus hypothyreosisos anyákban egyaránt gyakoribb a graviditás indukálta hypertonia és preeklampszia, mint az egészséges nőkben. *La Franchi* manifeszt hypothyreosisos gravidákban kifejlődő hypertonia gyakoriságát 11,6%-nak vélte, míg az egészséges nőkben ez csak 3,8%-ban következett be.<sup>21</sup> Mások – ugyanezen közleményben szereplő adatok szerint – hét tanulmány összesített eredményei alapján (melyben nem szerepeltek kontrollcsoportok) a szubklinikus hypothyreosisos gravidákban előforduló hypertoniát 11%-ban, míg manifeszt hypothyreosisban már 23%-ban adták meg. A graviditás okozta hypertoniát különösen azon nőkben figyelték meg, akiknél a koraszülés igen korai időpontban

(32. gesztációs héten vagy ez előtt) következett be. Náluk ez elérte az esetek 34,1%-át, ugyanakkor a kontrollként vizsgált nőkben a graviditás által kiváltott hypertoniát csak 10,5%-ában figyelték meg.<sup>39</sup> Mások már a szubklinikus hypothyreosisban is háromszor gyakoribbnak vélik a placentaruptura előfordulását, mint az egészséges gravidákban.<sup>7</sup>

Már 55 évvel ezelőtt kimutatták, hogy a kezeletlen hypothyreosisos gravidákban a spontán vetélés gyakorisága eléri a 45%-ot. Későbbi vizsgálatok megerősítették, hogy hypothyreosisos nőkben nagyobb az elvetélés kockázata, mint az egészséges gravidákban. A másik szövődmény, amelynek gyakori előfordulásával számolnunk kell, a koraszülés. Viszonylag kevés olyan prospektív tanulmánnyal találkozunk, melybe kontroll gravidákat is bevontak. Az 1. táblázatban láthatjuk néhány ilyen tanulmány adatait. A hypothyreosisos gravidákban legtöbbször a spontán vetélés és koraszülés gyakoriságát vizsgálták. Szinte valamennyi tanulmány arról tanúskodik, hogy ez a két szövődmény manifeszt hypothyreosisban jelentősen gyakoribb, mint a kontrollként szereplő gravidákban. Az adatok arra utalnak, hogy ezek a szövődmények már szubklinikus hypothyreosisban is észlelhetők, gyakoriságuk a kontroll és manifeszt hypothyreosisos csoportok közé esik. A legújabb vizsgálatok alátámasztják azt a korábbi nézetet, mely szerint a koraszülés kétszer gyakrabban következik be szubklinikus hypothyreosisban, mint a kontroll gravidákban.<sup>7</sup> A szubklinikus hypothyreosist elsősorban akkor észlelték, ha

**1. táblázat. Graviditásban észlelt szövődmények szubklinikus és manifeszt hypothyreosisban, autoimmun pajzsmirigybetegségben, pajzsmirigyellenanyag-pozitivitás, valamint kontrollként szereplő gravidákban**

	Kontroll (%)	Szubklin. hypothyr. (%)	Manifeszt hypothyr. (%)	Autoim. pajzsmirigy-betegség (%)	Pajzsmirigyautoantitest-pozitivitás (%)
<b>Graviditás alatti hypertonia</b>					
• <i>Leung</i> <sup>23</sup> (1993)	7,6	15,0	22,0		
• <i>Negro</i> <sup>28</sup> (2006)	7,2				12,0
<b>Spontán vetélés</b>					
• <i>Stagnaro-Green</i> <sup>38</sup> (1990)	8,4				17,0
• <i>Glianoer</i> <sup>12</sup> (1991)	3,3			13,3	
• <i>Abalovich</i> <sup>1</sup> (2002)	4,0	71,4*	60,0*		
• <i>Negro</i> <sup>28</sup> (2006)	2,4				13,8
<b>Foetuselhalás</b>					
• <i>Allan</i> <sup>1</sup> (2000)	0,9	2,9	8,1		
<b>Koraszülés</b>					
• <i>Glianoer</i> <sup>12</sup> (1991)	8,0			16,0	
• <i>Leung</i> <sup>23</sup> (1993)	6,8	9,0	22,0		
• <i>Casey</i> <sup>7</sup> (2005)	2,5	4,0			

\* L-T<sub>4</sub>-el nem megfelelően kezelt hypothyreosis

a koraszülés igen korai időpontban, már a gesztáció 32. hete előtt bekövetkezett.<sup>16</sup> Említést érdemel az is, hogy a szubklinikus hypothyreosisis anyák újszülötteiben kétszer gyakoribb volt a respiratorikus disztressz szindróma, mint az egészséges anyák esetében.

Külön foglalkoztak azzal a kérdéssel, hogy milyen kapcsolat áll fenn a thyreoidea autoimmunitás és a spontán vetélés között. Erre először *Stagnaro-Green*<sup>38</sup> és *Glinoe*<sup>12</sup> hívták fel a figyelmet. Ők euthyreosisis, thyreoideaantitest-pozitív gravidákban kettőtől-négy-szer gyakrabban figyelték meg a spontán vetélést, mint az autoantitest-negatív esetekben. Ezt az észlelést a továbbiakban mások is megerősítették. Az 1. ábrán látható néhány ezzel kapcsolatos vizsgálati eredmény. Megjegyzendő, hogy a spontán vetélés és a thyreoidea autoimmunitás közti összefüggést retrospektív vizsgálattal is igazolták.<sup>32</sup> Azokban a nőkben, akiknek az anamnézisében kettőnél több spontán vetélés szerepelt, sokkal gyakoribb volt a thyreoideaantitest-pozitivitás, mint azokban, akiknél megelőzően spontán abortusz nem volt kimutatható. Az említett adatok mind arra utalnak, hogy a thyreoideaantitest-pozitivitás és a spontán vetélés között kapcsolat áll fenn, ez azonban még nem bizonyít ok-okozati összefüggést.<sup>32</sup>

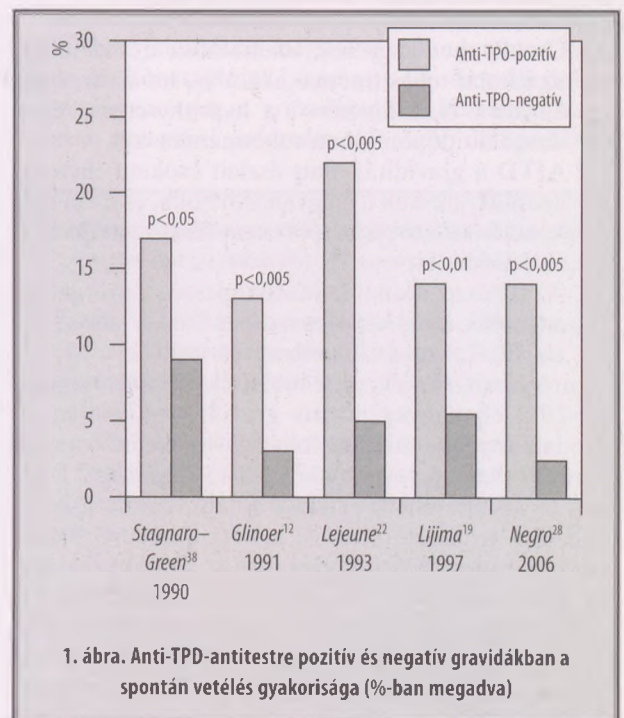
A thyreoideaantitest-pozitivitás és az említett szövődmények közti összefüggések okát vizsgálva több lehetőség is adódik:<sup>32</sup>

1. Egyéb autoimmun eredetű betegségekben, mint például szisztémás lupus erythematodesben vagy antifoszfolipid szindrómában is gyakori a spontán abortusz. Valóban, az antithyreoidea ellenanyagok és antikardiolipin antitestek néha egyidejűleg is kimutathatók. A thyreoidea autoimmunitás és a vetélés közti összefüggést azonban többnyire olyan nőkben vizsgálták, akiknek a vérében egyéb ellenanyagok nem voltak kimutathatók. Így minden bizonnyal az említett összefüggés egyéb ellenanyagok egyidejű jelenlétével nem volt megmagyarázható. Ugyanakkor az abortuszt nem lehet a thyreoideaellenes antitestek közvetlen hatására sem visszavezetni. Lehetséges, hogy AITD-ben az anti-TPO antitest pozitivitás csak egy még pontosabb meghatározásra váró általános autoimmun folyamat jelzője, mely felelőssé tehető a nagyszámú spontán elvetélésért, és megmagyarázhatja a foetusnak mint grafnak a rejekeióját.
2. Graviditásban az idősebb életkor a spontán vetélés egyik kockázati tényezője lehet. Az anti-TPO ellenanyag pozitív gravidák 3-4 évvel idősebbek, mint a thyreoideaantitest-negatívak, az életkor-különbség azonban nem látszik olyan jelentősnek, hogy ezzel megmagyarázható lenne a gyakoribb vetélés thyreoidea autoimmunitásában.
3. Arra utalnak vizsgálatok, hogy euthyreosisis, thyreoideaantitest-pozitív gravidákban a szérum-TSH-szint kissé magasabb, mint az ellenanyagnegatív nőkben, és ez a különbség átlago-

san 0,81 mE/l-nek adódik. Ez pedig már csökkent pajzsmirigyrezervet, ill. igen enyhe fokban csökkent pajzsmirigyműködést jelezhet. Feltételezik, hogy az anti-TPO antitest pozitív gravidák hajlamosak arra, hogy bennük a gesztáció alatt szubklinikus hypothyreosisis fejlődjön ki. Több vizsgálat arra utal, hogy ezen nőkben csökken a thyreoidea funkcionális rezervje és a pajzsmirigy képtelen a graviditás során a megnövekedett hormonigényt kielégíteni. Mindezek alapján lehetséges, hogy enyhe fokban csökkent pajzsmirigyműködés szerepet játszik az AITD és spontán vetélés közti összefüggés magyarázatában.

A fenti hipotézisek nem mondanak egymásnak ellent, és valószínűnek látszik, hogy AITD-ben a spontán vetélések megnövekedett kockázatát több károsító tényező egyidejű egymásra hatása hozza létre.

Még egy válaszadásra váró kérdés maradt: meddő nőkben mesterséges megtermékenyítés után milyen gyakori a vetélés thyreoideaantitest-pozitivitás és -negativitás esetén? Elsőként *Geva és mtsai* hívták fel a figyelmet arra, hogy a sikeres *in vitro* megtermékenyítést követően a thyreoideaantitest-pozitív nőkben gyakoribb a vetélés, mint az antitestnegatívokban.<sup>9</sup> Legújabb vizsgálatok pedig arra utalnak, hogy amennyiben a mesterséges megtermékenyítés sikeres volt és graviditás következett be, a vetélés sokkal gyakoribb szövődményként jelentkezett a thyreoideaantitest-pozitív, mint a -negatív nőkben.<sup>31</sup> A vetélés pontos oka ma is vita tárgya, háttérben két mechanizmus állhat: immunológiai diszfunkció és/vagy a thyreoidea elégtelen működése pajzsmirigy autoimmunitás esetén.



## Graviditás alatti hypothyreosis és a gyerek későbbi neuropszichológiai fejlődése

Az elmúlt években ismételt felvetődött a kérdés, vajon várandós nők hypothyreosisa mennyiben befolyásolja szülést követően a gyermekek (akik születéskor euthyreosisosak voltak) későbbi fejlődését. E kérdésre először *Man és Jones* igyekeztek választ adni.<sup>24</sup> Ők még 1969-ben – akkor még a butanollal extrahált jód meghatározása segítségével – kimutatták, hogy az enyhe fokú anyai hypothyreosis összefüggésbe hozható a gyermek későbbi kisebb IQ-értékével. E kérdés tisztázására, modern módszerek alkalmazásával, prospektív vizsgálatokat csak az elmúlt 15 évben végeztek. Ilyen irányú vizsgálatok elsősorban az USA-ban, Európában pedig Hollandiában történtek.

*Klein és mtsai* először kétezer, a gesztáció 17. hetében lévő gravida szérum-TSH-szintjét határozták meg.<sup>20</sup> Szülést követően 7–9 évvel megvizsgálták azon gravidák gyermekeit, akiknek a gesztáció második trimeszterében a szérum-TSH-szintje a gravid nők 99,7%-ának a TSH-értékét meghaladta.<sup>17</sup> Enyhe hypothyreosisos eseteket is bevontak vizsgálataikba, mégpedig azokat, akiknek a TSH-szintje a 98 és 99,6% közé esett. Kimutatták, hogy a gyerekek neuropszichológiai teszteken lemért teljesítménye még akkor is csökkent volt, ha az anyák csak enyhe hypothyreosisban szenvedtek és tünetmentesek voltak. A gyakori anti-TPO ellenanyag pozitívitas arra utalt, hogy az esetek 77%-ában a hypothyreosis oka idült autoimmun thyreoiditis volt. A hypothyreosisos gravidákat L-T<sub>4</sub>-szubsztitúcióban részesítve kiderült, hogy ezen kezelés a gyerekek további fejlődésében jótékonyan hatott. Vizsgálati eredményeik alapján a szerzők az alábbi következtetéseket vonták le:<sup>17,35</sup>

1. Csökkenhet a gyerek intellektusa és romolhat az iskolai teljesítménye akkor is, ha a várandós anyának csak kismérvű a hypothyreosisa és a vizsgálat időpontjában tünetmentes volt.
2. AITD a graviditás alatt észlelt csökkent thyreoidaműködésnek a leggyakoribb oka, és ezen nők jelentős részében később manifeszt hypothyreosis fejlődik ki.
3. Az IQ és az iskolai teljesítőképesség a gyerekekben normális, ha a hypothyreosisos anyák graviditás alatt L-T<sub>4</sub>-szubsztitúcióban részesültek.

Európában, *Pop és mtsai* észlelték először, hogy az anti-TPO ellenanyag pozitív gravidák utódaiban az IQ alacsonyabb, mint az ellenanyag-negatív anyák gyermekeiben. A továbbiakban azt vizsgálták,<sup>29</sup> hogy azon anyák esetében, akiknek az FT<sub>4</sub>-szintje a gesztáció első trimeszterében (12. hét) a normál értéktartomány alsó 10%-ába esett (ez az általuk alkalmazott módszerrel átlagban 10,4 pmol/l-nek bizonyult), miként alakul a gyerekek fejlődése. Ezekben az anyáknál hypothyroxinaemiás (alacsony-normál FT<sub>4</sub>-szintű) nőkben a TSH-koncentráció még a normális értéktartományon belül volt. Azt találták, hogy az ilyen ese-

tekben nagy a kockázata annak, hogy a szülést követő két éven belül a gyermekeknek mind a mentális, mind a motoros fejlődése a kontrollokhoz viszonyítva elmaradjon. Ez különösen akkor volt megfigyelhető, amikor az anyák FT<sub>4</sub>-szintje a gesztáció későbbi szakaszában még tovább csökkent. Véleményük szerint ennek a hátterében az áll, hogy ilyenkor a foetusba a placentán keresztül elégtelen mennyiségben jut át az anyai pajzsmirigyhormon. Márpedig ez feltétlenül szükséges több pajzsmirigyhormon-dependens szövet fejlődéséhez, és ilyen szerv az agy is. Ma még nem tudjuk, hogy az említett fejlődési probléma fennmarad-e a gyermek későbbi életkorában is. Úgy tűnik, hogy a várandós anyák L-T<sub>4</sub>-kezelésével kivédhető az utód neuropszichológiai fejlődésének az elmaradása. Jelenleg azonban csak töredékes adatok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, vajon a graviditás korai időszakában elkezdett L-T<sub>4</sub>-szubsztitúcióval csökkenthetjük, ill. elkerülhetjük-e az előbbieken vázolt problémákat.

Nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy az anyai hypothyreosis másik gyakori oka még ma is a jódszegénység, mely a Föld számos területén kimutatható. A jóddhiány további kockázati tényezőt jelent. A gyermek kóros fejlődését illetően súlyosbító körülmény, hogy a jódszegénységnek a gyermek nemcsak a gesztáció alatt, hanem a születés után is ki van téve.

Ami graviditás alatt az enyhe és mérsékelt fokú jóddhiány okozta hypothyreosis és a gyermek kóros későbbi neuropszichológiai fejlődése közti összefüggést illeti, újabban kimutatták,<sup>44</sup> hogy jódszegény területeken a graviditás első trimeszterében hypothyroxinaemiás anyák 8–10 éves gyerekeiben igen gyakori a „figyelemhiányos-hiperaktivitás szindróma”. Jódszegény területeken a kórkép kifejlődésének az oka az lehet, hogy a graviditás alatt a különböző mértékben hypothyroxinaemiás anyákban a placentán átjutott anyai pajzsmirigyhormon-kínálat a magzati agy részére elégtelen volt, és így annak a fejlődése károsodást szenvedett.

### Hypothyreosis kezelése graviditásban

Graviditás alatt a pajzsmirigy csökkent működésének négy válfaját különböztük el:<sup>25</sup>

1. *Graviditás előtt már diagnosztizált hypothyreosis:* Fogamzás előtt a nő hypothyreosis miatt már részesült L-T<sub>4</sub>-szubsztitúciós kezelésben. Ezen esetekben a tervbe vett graviditás előtt célszerű az L-T<sub>4</sub>-terápia optimális beállítása. Ajánlott az L-T<sub>4</sub>-et olyan dózisban adni, hogy a szérum TSH-szintje 2,5 (legfeljebb 3,0) mE/l alatt legyen. Egybehangzó adatok szerint graviditásban a T<sub>4</sub>-igény megnövekszik, így a várandós állapotban a hypothyreosisos nők nagy részében az L-T<sub>4</sub> dózist növelni kell. Graviditás alatt a T<sub>4</sub>-szükséglet növelésében több tényező is szerepet játszik:

- a. a keringésben a hyperoestrogenismus által kiváltott TBG-szint-növekedés;



- b. a placentában a 3. típusú dejodináz útján a T<sub>4</sub> megnövekedett inaktiválódása;
- c. az anyai pajzsmirigyhormon transzplacentális átjutása a foetusba;
- d. graviditás alatt csökkenhet a per os bevett L-T<sub>4</sub> felszívódása.

Az L-T<sub>4</sub> adagjának az emelésére már az első trimeszterben szükség van, erre többnyire a graviditás 8–10. hetében kerül sor. *Alexander és mtsai*<sup>2</sup> úgy vélik, hogy amikor a graviditás diagnózisa már biztos – amíg nem történik meg a terhesség alatti első pajzsmirigyvizsgálat –, célszerű az addig adott L-T<sub>4</sub> mellett hetente két alkalommal egy-egy extra-L-T<sub>4</sub>-adagot adni. Így a pajzsmirigy-vizsgálati eredmény beérkezéseig és amíg a grávida nem kap megfelelő szakmai utasítást, már kb. 30%-os L-T<sub>4</sub>-dózisnövelésben részesül. Nagyon megkönnyíti helyzetünket ma már az, hogy a vérvétel után 1–2 nappal rendelkezésre áll a pajzsmirigy-vizsgálati eredmény. A TSH-szint normálissá válásához szükséges L-T<sub>4</sub>-dózisnövelés mértéke egyrészt a kiindulási TSH-szinttől, másrészt az anyai hypothyreosist kiváltó októl függ. Minél magasabb volt a fogamzás előtti TSH-szint, rendszerint annál nagyobb L-T<sub>4</sub>-dózisnövelés szükséges. Az L-T<sub>4</sub>-dózt úgy célszerű beállítani, hogy a szérumban TSH-szintje a gesztációs időszaknak megfelelő normális értéktartományba kerüljön. *Abalovich és mtsai*<sup>1</sup> adatai szerint L-T<sub>4</sub>-dózisnövelésre a gravidák 69,5%-ában volt szükség, míg 25,3%-ukban a dózis változatlan maradt, sőt 5,2%-ban az L-T<sub>4</sub> adagját csökkenteni lehetett. Úgy tűnik, hogy ezen utóbbira azon gravidákban került sor, akik a fogamzás előtt a szükségesnél nagyobb L-T<sub>4</sub>-dózt szedtek. Az említett szerzők vizsgálatai szerint azok között, akik a fogamzás időpontjában, az L-T<sub>4</sub>-szubsztitúciós kezelés alatt euthyreosisosak voltak, a spontán vetélés csak 4%-ban fordult elő, míg akiknél a szubsztitúciós terápia elégtelennek bizonyult, manifest hypothyreosis esetén ez 60%, szubklinikus hypothyreosisban 71,4% volt. Az L-T<sub>4</sub>-szubsztitúcióval jó eredményt akkor érünk el, ha a gravidát 6–8 hetente ellenőrizzük; dóziszváltoztatás esetén a kontroll pajzsmirigyvizsgálat 4–6 hét múlva történjen meg. Ismeretes, hogy a vas- és kalciumtartalmú készítmények rontják a T<sub>4</sub> felszívódását. Márpedig a gravidák gyakran részesülnek ilyen kezelésben. Célszerű az anyák figyelmét felhívni arra, hogy az L-T<sub>4</sub> és a vas-, ill. kalciumtartalmú készítmények bevétele között legalább 4 óra teljen el. A 2. táblázatban látható, hogy milyen útmutatást célszerű adni a hypothyreosisos nőknek a tervbe vett graviditás előtt, ill. a terhesség alatt.

#### 2. Graviditás első trimeszterében először kimutatott emelkedett szérumban-TSH-szint:

Különböző felmérések szerint ez a gravidák 1–3%-ában mutatható ki. Ezekben a nőkben az L-T<sub>4</sub>-szubsztitúciós kezelést olyan dózisban ajánlott adni, hogy a szérumban TSH-szintje a trimeszterspecifikus értéktartományba kerüljön. Egyesek úgy vélik, hogy

míg a nem terheseek átlag napi 1,6 µg/kg szubsztitúciós dózissal szorulnak, addig graviditásban ez kb. 2 µg/kg-ra tehető.

3. *Graviditás előtt a szérumban TSH-szintje a normális értéktartomány felső régiójában mutatható ki:* Ez annyit jelent, hogy a szérumban-TSH-szint 2,5–4,5 mE/l között van (azaz meghaladja a normál referenciapopuláció 96%-ának a TSH-értékét). Arra nincsenek megbízható adatok, hogy graviditás alatt milyen lesz ezekben az esetekben a pajzsmirigy működési állapota. Ilyenkor két lehetőség adódik. Az egyik szerint, amennyiben a szérumban TSH-szintje 2,5 mE/l felett van, úgy kis adagban L-T<sub>4</sub>-szubsztitúciós kezelést végzünk. A másik, gyakrabban alkalmazott eljárás szerint az egész gesztációs időszak alatt 6–8 hetente ellenőrizzük a szérumban-TSH-szintet, és amennyiben ennek az értéke meghaladja a trimeszterspecifikus normális TSH-szintet, érdemes elkezdni az L-T<sub>4</sub>-szubsztitúciós kezelést.

4. *Graviditás alatt kimutatott autoimmun thyreoida-diszfunkció:* Egyes adatok szerint a fogamzáskorú nők 5–10%-ában mutatható ki anti-TPO és/vagy anti-TG ellenanyag pozitívitás (ugyanakkor a szérumban TSH-szintje a normális értéktartományon belül van). Amennyiben ezeket a nőket a graviditás egész ideje alatt prospektíven követik, kb. 30%-ban a gesztáció későbbi időpontjában a szérumban-TSH-szint meghaladja a 3,0 mE/l-t, 16%-ban pedig a 4,0 mE/l-t. Ha a graviditás előtt ismeretes az anti-TPO-pozitívitás, ill. a nőnek 1. típusú diabetes mellitusa van, anamnézisében egyéni vagy családi autoimmun betegség szerepel, célszerű még a fogamzás előtt vagy a graviditás bekövetkezése után az első trimeszterben szérumban-TSH-vizsgálatot végezni.

*Glinoeer* már 10 évvel ezelőtt rámutatott arra, hogy AITD-ben jelentősen megnövekszik a spontán vetélések és koraszülések száma.<sup>13</sup> Új megvilágításba helyezték ezeknek a gravidáknak a kezelését *Negro és mtsai* vizsgálati eredményei.<sup>28</sup> Azon elképzelésből

#### 2. táblázat. Hypothyreosisos nőknek ajánlott klinikai útmutatás tervbe vett graviditás előtt, ill. a gesztáció ideje alatt

- A tervbe vett graviditás előtt célszerű a nőket felvilágosítani arról, hogy pontosan alkalmazkodjanak az ajánlott L-T<sub>4</sub>-kezeléshez, a TSH-ellenőrzéshez, és az L-T<sub>4</sub> legoptimálisabb adagjával történjen a szubsztitúciós kezelés
- A szérumban-TSH-szint vizsgálata történjen meg az első trimeszterben
- A TSH-ellenőrző vizsgálatot ajánlott a gesztáció ideje alatt 6–8 hetente elvégezni. A dózis változtatása esetén a kontroll 4–6 hét múlva történjen meg
- Az L-T<sub>4</sub> és a vas-, ill. Ca-tartalmú készítmények bevétele között legalább 4 óra teljen el
- Szülést követően ajánlott az L-T<sub>4</sub> szubsztitúciós adagját a graviditás előtti dózissal visszaállítani, de a szubsztitúciós kezelést a laktáció ideje alatt folytatni kell

kiindulva, hogy ezekben a nőkben a graviditás alatt csökkent a thyreoida funkcionális rezervje és a megnövekedett hormonigényt a pajzsmirigy csak kevésbé tudja kielégíteni, továbbá náluk a gesztáció előrehaladtával gyakran fejlődik ki szubklinikus hypothyreosis, az euthyreosisos anti-TPO-pozitív nőket L-T<sub>4</sub>-kezelésben részesítették. A terápiára mind a spontán abortuszok, mind a koraszülések száma olyan mértékben csökkent, hogy ezek a szövődmények csak ugyanolyan ritkán fordultak elő, mint az egészséges gravidákban. Vizsgálataik szerint azon gravidákban, akikben AITD kimutatható volt, a spontán vetélések gyakorisága 13,8% volt, és ez L-T<sub>4</sub>-kezelésre 3,5%-ra visszaszorult (a kontrollcsoportban 2,4% volt). Hasonló volt a helyzet a koraszülések területén is. AITD-ben a koraszülések gyakorisága 22,4% volt, és ez az L-T<sub>4</sub>-gyel kezeltéken csak 7,0%-nak adódott (a kontrollcsoportban 8,2%). Továbbá AITD-ben L-T<sub>4</sub>-kezelésre csökkent a graviditás alatt létrejött hypertonia és preeklampszia gyakorisága is. *Negro és mtsai* adataik alapján úgy vélték, hogy AITD-ben célszerű lehet az L-T<sub>4</sub>-gyel végzett kezelés, legalábbis azon esetekben, amikor a graviditás kezdetén a szérum TSH-szintje meghaladja a 2–3 mE/l értéket vagy az anti-TPO ellenanyag títtere igen magas.<sup>28</sup> Mindez azonban még további randomizált, prospektív vizsgálatok elvégzését és az eddigi eredmények megerősítését igényli.

### Pajzsmirigy irányú szűrés gravidításban

Az összes gravidára kiterjedő szűrés ajánlása a pajzsmirigy-diszfunkció gyakoriságának, esetleges egészségkárosító hatásának és a kezelés hasznosságának függvénye. Az ismert adatok alapján valóban felvetődik, hogy gravidításban célszerű lenne pajzsmirigy irányú szűrést bevezetni. E téren az egyes klinikusok és a kérdéssel foglalkozó társaságok javaslatai között azonban jelentős az eltérés. Az endokrinológusok egy része az összes gravidában elvégzendő pajzsmirigy irányú szűrést, míg a másik része az ún. „célirányos esetfelderítést” ajánlja. A kérdés tisztázására 2002 szeptemberében az American Thyroid Association (ATA), az American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) és az Endokrin Társaság támogatásával konszenzuskonferenciát tartottak. Javaslataikat a tényeken alapuló orvoslás stratégiáját tekintetbe véve igyekeztek meghozni, mindig szem előtt tartva a haszon-kockázat elvét. Véleményüket az addig rendelkezésre álló irodalom és saját tapasztalatuk alapján hozták meg. Mindezeket tekintetbe véve úgy vélték, hogy jelenleg nincs kellő bizonyíték az összes gravidára kiterjedő pajzsmirigy irányú szűrés támogatására.<sup>40</sup> A bizottság mégis a következő javaslatot tette: a TSH-vizsgálat kieszközölhető azon gravidákon, ill. graviditást óhajtó nőknél, akiknek az anamnézisében egyéni vagy családi pajzsmirigybetegség szerepel, ha a panaszok hypothyreosisra utalnak,

1-es típusú diabetes mellitusról, ill. egyéni vagy családi autoimmun betegségről tesznek említést. Azok a gravidák pedig, akiknél magas TSH-szintet mutattak ki, kapjanak L-T<sub>4</sub>-kezelést úgy, hogy a szérum TSH-szint visszatérjen a normális referenciatartományba.

Az ATA, AACE és Endokrin Társaság vezetősége úgy érezte, hogy e területen alternatív vélemény és ajánlás kinyilvánítására is szükség van. A kérdés újraértékelésére „ad hoc task force” bizottság létrehozására került sor és véleményüket 2005-ben hozták nyilvánosságra.<sup>11</sup> Noha ezen bizottság egyetértett a célirányos esetfelderítéssel, erősen elleneztek azt, hogy gravidításban a pajzsmirigyfunkció vizsgálata csak a nagy kockázatú esetekre korlátozódjék, már azért is, mert gravidításban és fogamzóképes korú nőkben a szubklinikus hypothyreosis gyakorisága 2–3% között ingadozik. Ajánlásuk szerint gravidításban történjen rutinszerűen TSH-vizsgálat, amelyet kövessen FT<sub>4</sub>-megtározás abban az esetben, ha a TSH-teszt eredménye kóros. Megjegyzendő, hogy erről több endokrintársaságnak ellentétes a véleménye.<sup>410</sup> A vita ezzel még nem zárult le. *Surks*,<sup>41</sup> a konszenzuskonferencia elnöke viszontválaszában ragaszkodott a bizottság előző véleményéhez, amely szerint jelenleg sincsen kellő bizonyíték arra, hogy gravidításban javasolják a rutin szűrés elvégzését. Úgy vélte, hogy gravidításban a pajzsmirigyhormonok és a TSH értékei a különböző trimeszterekben gyakorta a normális értéktartományon kívüli zónába esnek, ugyanakkor ezek az értékek terhességben még normálisnak tekinthetők. Ezen vizsgálati eredményeket többnyire nem endokrinológusok értékelik ki, és ez felesleges kezeléshez, a betegek aggodalmaskodásához vezet. Ez szólna leginkább a rutin szűrés ellen. Mindenesetre a konszenzuskonferencia véleményében bizonyos ellentmondás megállapítható volt, és erre *Ringel és Mazzaferrri* hívták fel a figyelmet.<sup>34</sup> A konszenzuskonferencia ugyanis nem javasolta a rutin szűrést, ugyanakkor megállapította, hogy amennyiben magas a szérum-TSH-szint, végezzenek L-T<sub>4</sub>-gyel szubsztitúciós kezelést úgy, hogy a TSH-szint visszakerüljön a normális értéktartományba. A kérdés ezek után az, hogy amennyiben nem végzünk rutin szűrést, hogyan ismerjük fel gravidításban a szubklinikus hypothyreosist, márpedig ezekben az esetekben az L-T<sub>4</sub>-kezelés jótékony hatásával számolhatunk. *Hollowell és mtsai* újabban mégis úgy nyilatkoztak, hogy jelenleg még korai az összes gravidára kiterjedő pajzsmirigy-szűrés ajánlása.<sup>18</sup> Ennek a bevezetése előtt több kérdést tisztázni kéne (3. táblázat).

Megállapítható, hogy a klinikusok egy része gravidításban az általános pajzsmirigy irányú szűrés helyett az ún. „célirányos esetfelderítést” ajánlja. Ennek alapján a gravidákat két csoportra osztják: az egyikben nagy, a másikban kicsi a pajzsmirigybetegség kockázata. A nagy kockázatú csoportba sorolható a gravidáknak kb. 25%-a, és ide sorolják azokat, akiknek golyvája vagy hypothyrosisra utaló panaszai vannak, anamnézisükben pajzsmirigybetegség, posztpartum

thyreoiditis, pajzsmirigy-reszekció, <sup>131</sup>I-terápia, meddőség, gyakori spontán abortusz, depresszióra utaló panasz, 1-es típusú diabetes mellitus, egyéb autoimmun betegség egyéni vagy családi előfordulása szerepel, ill. anti-TPO antitest pozitivitás mutatható ki. Pajzsmirigy irányú vizsgálat elvégzését pedig csak a nagy kockázatú gravidákban ajánlják. Ezek alapján a nagy kockázatú csoportban a pajzsmirigybetegek jelentős része valóban kiszűrhető. Sajnos, ezt az ajánlást alkalmazva a gravidák kb. 30%-ában a pajzsmirigybetegség nem került felderítésre.<sup>43</sup> Ennek az oka pedig az, hogy a kis kockázatú csoportban is találunk magas TSH-szintű hypothyreosisos egyéneket. Ezek után fennmarad a kérdés: elegendő-e graviditásban a pajzsmirigybetegeknek csak a 2/3-át kiszűrni? A másik nehézség abban rejlik, hogy a mindennapi gyakorlatban viszonylag kis határfokkal történik a nagy kockázatú gravidáknak pajzsmirigyvizsgálatra történő kiemelése, kik is tartoznak ebbe a vizsgálandó csoportba? Adatok szerint ugyanis a nagy kockázatú gravidáknak csak kevesebb mint 20%-a kerül pajzsmirigy irányú felmérésre.<sup>33</sup> A vita tehát jelenleg még nem dőlt el: az összes gravidára kiterjedő általános pajzsmirigy-szűrést végezzünk-e, vagy az ún. „célirányos esetfelderítést”. Mindegyik vélemény mellett számos érv és ellenérv hozható fel.

Ahhoz, hogy széleskörű szűrővizsgálatot ajánljunk, meg kellene állapítani, hogy mivel és mikor végezzük el a vizsgálatot. Legtöbbször úgy vélik, hogy erre első tesztként a szérum TSH-szintjének a meghatározása a legalkalmasabb. Ahhoz azonban, hogy a TSH-tesztet szűrővizsgálatként kiterjedten alkalmazzuk, feltétlenül szükséges a trimeszterspecifikus értéktartomány megadása. Ez vonatkozik különösen az első trimeszterre, miután a szűrés elvégzését elsősorban ebben az időpontban ajánlják. Sürgős volna annak a megállapítása, hogy ekkor mit is tekintünk a TSH-szint normális felső határának, e felett ugyanis már érdemes lenne L-T<sub>4</sub>-kezelést végezni. Egyesek ezt a határt 2,5 mE/l-nek tekintik.

Kérdés, hogy graviditásban szűrésre elegendő-e az egymagában elvégzett TSH-meghatározás, vagy ezt egészítsük ki egyéb vizsgálattal is. Sokan úgy vélik, hogy a szűrési programba célszerű volna beiktatni a T<sub>4</sub>-vizsgálatot is. Ismeretes ugyanis, hogy graviditásban nem ritka az enyhe fokú hypothyroxinaemia, mely már károsan hat a magzat (különösen az agy) fejlődésére. Az enyhe fokú hypothyroxinaemia pedig nem jár mindig együtt emelkedett TSH-szinttel. Ez elsősorban jódszegény területekre érvényes. Jelenleg az FT<sub>4</sub> megbecslésére szolgáló, kereskedelmi forgalomban beszerezhető készletek legnagyobb hátránya az, hogy nagyon érzékenyek a vérfehérjék hormonkötő képességének a megváltozására, mint amilyenek a graviditásban is találkozunk. Mindezek alapján ha szűrésre alkalmazzuk ezeket az eljárásokat, nemcsak a trimeszterspecifikus, hanem a módszerspecifikus értéktartományokat is meg kell határozni. Ezért ajánlják

egyesek graviditásban szűrésre FT<sub>4</sub> helyett az össz-T<sub>4</sub> (TT<sub>4</sub>) meghatározását. A TT<sub>4</sub>-vizsgálat ugyanis kevésbé módszerspecifikus (l. diagnosztika fejezetrészt).

Amennyiben graviditásban széles körben alkalmaznánk a pajzsmirigy-szűrő vizsgálatot, úgy meg kellene állapítani az anti-TPO és/vagy anti-TG ellenanyag meghatározások helyét is. Mind több adat szól amellett, hogy euthyreosisos AITD-ben, anti-TPO antitest pozitivitás esetén jelentősen gyakoribbá válik a spontán vetélések és koraszülések száma, sőt L-T<sub>4</sub>-kezeléssel ezeknek a gyakorisága szignifikánsan csökkenthető,<sup>28</sup> szűrés esetén tehát ezt szintén számításba kell venni.

Meg kellene határozni a szűrővizsgálat időpontját is. Ideális a preconcepcionális időpont lenne (a diabetes mellitushoz hasonlóan), ez azonban számos nehézségbe ütközik. Így a szűrést legtöbbször az első trimeszterben, az első nőgyógyászati vizit alkalmával tartanák szükségesnek. Másik probléma az, hogy a pajzsmirigy-vizsgálati eredmények egészséges gravidákon is sokszor kívül esnek az ún. normál értéktartományon. Ez a beteg felesleges aggodalmaskodásához, máskor szükségtelen L-T<sub>4</sub>-kezeléshez vezethet. Ezért a szűrési program bevezetése esetén szükséges lenne mind a betegek, mind a kezelőorvosok széleskörű felvilágosítása. Felvetik azt a lehetőséget is, hogy ilyenkor az L-T<sub>4</sub>-kezelés bevezetése előtt célszerű volna az endokrinológus szakorvosok véleményét is kikérni. Ez azonban sok felesleges vizithez vezetne.

T. F. Davies (a Thyroid főszerkesztője 2007 végéig) már 7 évvel ezelőtt panaszkodott szerkesztőségi közleményében, hogy az ATA, AACE és Endokrin Társaság csak összezavar minket a graviditásban végzett pajzsmirigy irányú szűréssel kapcsolatban. Nagyon lehangoló, hogy most, 7 év múltán ez a zavar változatlanul ural minket. L. D. De Groot 2007-ben az Endokrin Társaság évi kongresszusán beszámolt arról,

### 3. táblázat. Különböző konferenciák eltérő véleménye a graviditásban ajánlott általános pajzsmirigy irányú szűrésről

- Amer. Assoc. Clin. Endocr. (1999): TSH-val végzett rutin szűrés javasolt minden esetben a graviditás első trimeszterében<sup>10</sup>
- Amer. Coll. Obstetrics and Gynecologists (2002): Panasz- és tünetmentes graviditásban általános pajzsmirigy-szűrés elvégzésére nem áll rendelkezésre elegendő adat<sup>4</sup>
- U. S. Preventive Services Task Force (2004): Adatok nem szólnak sem a szűrés mellett, sem az ellen<sup>42</sup>
- Surks és mtsai (2004): tényeken alapuló orvoslás szerint nem javasolt graviditásban a rutin szűrés, helyette adott esetben „célirányos esetfelderítés” ajánlott<sup>40</sup>
- Gharib és mtsai (2005): Ellenzi, hogy szűrés csak a nagy kockázatú esetekben történjen, így sok gravidában nem diagnosztizálnák a szubklinikus hypothyreosis<sup>11</sup>
- Hollowell és mtsai (2005): Jelenleg még korai az összes gravidára kiterjedő szűrés ajánlása. Bevezetése előtt több kérdést tisztázni kell<sup>18</sup>

hogy az ATA, ETA, AACE és az Endokrin Társaság közös útmutatót készít a pajzsmirigybetegek kezeléséről graviditásban. Noha – Davies véleménye szerint<sup>8</sup> – ezen a kongresszuson az adott témakörrel sok jó előadás hangzott el, továbbra is fennmaradt a probléma – történjen-e általános pajzsmirigy irányú szűrés graviditásban. Pillanatnyilag a kérdés nem eldöntött.

Legyünk mégis optimisták! A ház építőkövei lassan összeállnak. Gyűlnek az adatok, amelyek arra utalnak, hogy graviditásban mind a manifeszt, mind a szubklinikus hypothyreosis károsan hat az anyára, a magzatra, sőt még szülést követően a gyermek további fejlődésére is. Mindez kiterjeszhetőnek látszik az AITD-re is, sőt megfigyelések szerint hypothyreosisos gravidáknak adott L-T<sub>4</sub>-kezelés jótékony hatású, és a haszon/kockázat ráta az L-T<sub>4</sub>-kezelés hasznára billen. Valószínűleg ahhoz, hogy a végső szót kimondjuk, még sok prospektív, randomizált vizsgálatra lesz szükség. Reméljük, hogy az Egyesült Királyságban *Lazarus professor* által jelenleg vezetett ún. CATS vizsgálat (Controlled Antenatal Thyroid Screening Study) segít majd eldönteni, hogy végezzünk-e graviditásban pajzsmirigyszűrő vizsgálatot. Ugyanakkor kérdéses, hogy Walesben végzett vizsgálat eredménye egy az egyben átültethető lesz-e a Kárpát-medencére, hisz eltérő az etnikum és a jódeledettség. Az mindenestre biztosnak látszik, hogy a végső megoldás csak a tireodológusok és szülész-nőgyógyászok közös munkájának a gyümölcse lehet.

## Irodalom

1. **Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccalini G, Galcia A, Levalle O:** Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; **12:** 63-68.
2. **Alexander EK, Markuzee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR:** Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; **351:** 241-249.
3. **Allan WC, Haddow JE, Polomaki E, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ:** Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications. *J M Screen* 2000; **7:** 127-130.
4. **Amer. College of Obstetrics and Gynecology:** Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; **100:** 387-396.
5. **Arajoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen R, Irjala K, Antila L:** Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol* 2000; **10:** 127-131.
6. **Baloch Z, Carayan P, Conte-Devoix B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, Ruf J, Smyth PP, Spemcer CA, Stockigt JR:** Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; **13:** 3-126.
7. **Casey BM, Dashe JS, Wells CE, Leveno JJ, Cunningham FG:** Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; **105:** 239-245.
8. **Davies TF:** Time for the American Thyroid Association to lead on thyroid screening in pregnancy. *Thyroid* 2007; **17:** 697-698.
9. **Geva E, Vardinon N, Lessing JB:** Organ specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1996; **11:** 1627-1631.
10. **Gharib H, Cobin R, Dickey R:** Subclinical hypothyroidism in pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999; **5:** 367-368.
11. **Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fisch LH, Singer PA, McDermot MT:** Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90:** 581-585.
12. **Glinoe D, Soto MF, Bordoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Robijn C, Grun JP, de Nayer P:** Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73:** 421-427.
13. **Glinoe D, Riaht M, Grun JP, Kinthaert J:** Risk of subclinical hypothyroidism in women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79:** 197-2004.
14. **Glinoe D:** The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; **18:** 404-433.
15. **Glinoe D:** What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 1999; **9:** 631-635.
16. **Glinoe D:** Iodine nutrition requirements during pregnancy. *Thyroid* 2006; **16:** 947-948.
17. **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnow J, O'Heir CE, Mitchell MI, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ:** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development. *N Engl J Med* 1999; **341:** 549-555.
18. **Hollowell JG, La Franchi S, Smallridge RC, Spong CY, Haddow JE, Boyle CA:** Summary of working group discussions on thyroid function and gestational outcomes. *Thyroid* 2005; **15:** 72-76.
19. **Iijima T, Tada H, Hidaka J, Mitsuda N, Murata J, Amino N:** Effect of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997; **90:** 364-369.
20. **Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Paulkinen A:** Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; **35:** 41-46.
21. **La Franchi SH, Haddow JE, Hollowell JG:** Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005; **15:** 60-71.
22. **Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoe D:** Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Brit J Obstet Gynecol* 1993; **100:** 669-672.
23. **Leung AS, Millar LK, Kooning PP, Montoro M, Mestman JH:** Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; **81:** 349-353.
24. **Man EB, Jones WS:** Thyroid function in human pregnancy. V. Incidence of maternal serum low butanol-extractable-iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities, retardation of 8-month-old infants. *Am J Obstet Gynecol* 1969; **104:** 898-908.

25. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG: Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005; **15**: 44-53.
26. Molnár, Z, Szabó, Z, Gazdag, A, Jenei, K, Jakab, A, Mezósi, E, Lenkey, A, Boda, J, Varga, E, Korányi, Zs, Major, T, Poka, R, Erdei, A, Nagy, VE: Pajzsmirigy és graviditás: A laboratóriumi paraméterek változása egészséges nőkben. *Magy Bel Arch* 2006; **60**: 114-119.
27. Morreale G, de Escobar Obregon, M Roy, FE: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3976-3987.
28. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease. Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2587-2591.
29. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ: Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; **59**: 282-288.
30. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghen A, Tournaye H, Devroey P, Schiettercatte J, Valkeniers B: Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; **12**: 997-1001.
31. Poppe K, Glinoeer D, Tournaye H, Devroey P, Steirtegham A, Kaufman L, Valkeniers B: Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: An unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 4149-4152.
32. Prummel MF, Wiersinga WM: Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Europ J Endocrinol* 2004; **150**: 751-755.
33. Rinaldi MD, Stagnaro-Green AS: Thyroid disease and pregnancy: Degrees of knowledge. *Thyroid* 2007; **17**: 747-753.
34. Ringel, M D, Mazzaferri, E L: Editorial: Subclinical thyroid dysfunction – can there be a consensus about the consensus? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 588-590.
35. Smallridge, RC, Ladenson, PW: Hypothyroidism and pregnancy (consequences to neonatal health.) *J clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 2349-2353.
36. Smallridge, R C, Glinoeer, D, Hollowell, J G, Brent, G: Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005; **15**: 54-59.
37. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell IG, Jonklaas JG, Janicie N, Soldin SJ: Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during gestation. *Thyroid* 2004; **14**: 1084-1090.
38. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, Herazy E, Alvarez-Marfany M, Davies T F: Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assay for thyroid antibodies. *JAMA* 1990; **264**: 1422-1425.
39. Stagnaro-Green A, Chen X, Boyden J D, Davies TF, Scholl Th: The thyroid and pregnancy: A novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; **15**: 351-357.
40. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RN, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke M, Gorman C, Cooper RS, Weisman NJ: Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; **291**: 228-238.
41. Surks MJ **Commentary**: Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 586-587.
42. U. S. Preventive Services Task Force. **Screening for thyroid diseases**: recommendation statement. *Amer Int Med* 2004; **140**: 125-127.
43. Vaidya, B, Antony, S, Bilous, M, Shields, B, Drury, J, Hutchinson, S, Bilous, R: Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high risk case finding. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 203-207.
44. Vermiglio F, Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scattido G: Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 6054-6060.

Levelezési cím: Dr. Földes János  
 1066 Budapest, Teréz krt. 12. 4/29.  
 E-mail: ajvek @t-online.hu

# A GYERMEKKORI KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG (IBD) SAJÁTOSÁGAI

Dr. Veres Gábor

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekklinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A gyermekkori krónikus gyulladós bélbetegség (IBD: inflammatory bowel disease) egyre gyakrabban kerül kórismzésre. Nemzetközi felmérések alapján különösen a Crohn-betegség (CD) incidenciája növekszik, amit hazai adatok is igazoltak. 2007. január 1-től indult gyermek-IBD regiszter (HUPIR: Hungarian Pediatric IBD Registry) adatai szerint a gyermekkori CD incidenciája hazánkban 2007-ben  $3,8/10^5$ , colitis ulcerosában pedig  $2,2/10^5$  volt. A különböző genetikai polimorfizmusok és a diagnosztikában használatos szerológiai módszerek sajátosságai gyermekkori IBD-ben is ismertek. A jelen közlemény a gyermekkori IBD-vel kapcsolatos tudnivalókat összegzi, kiemelve az epidemiológiai, klinikai és diagnosztikai sajátosságokat.

**Kulcsszavak:** gyermekkori IBD, regiszter, klinikai jellemzők, diagnosztika

## Veres G: CHARACTERISTICS OF PEDIATRIC IBD

**SUMMARY:** Incidence of pediatric IBD is increasing, especially in patients with Crohn's disease (CD). This trend has been observed in Hungary also hence from the 1st of January 2007 Hungarian Pediatric IBD Registry (HUPIR) was launched. Based on these data the incidence of CD in 2007 was  $3.8/10^5$ , and of ulcerative colitis was  $2.2/10^5$ . Characteristics of different genetic polymorphisms and diagnostic serological modalities are well known in pediatric field. Epidemiological-, clinical-, and diagnostics characteristics concerning pediatric IBD are summarized in this paper.

**Key words:** pediatric IBD, registry, clinical characteristics, diagnostic

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 452–459.

Az IBD (inflammatory bowel disease, idült gyulladós bélbetegség) a gasztrointesztinális rendszer krónikus gyulladása, melyben genetikai hajlam, trigger faktorok, illetve környezeti tényezők hatására kóros, krónikus immunválasz generálódik, melynek egyik sajátossága a saját bélflóra elleni tolerancia részleges elvesztése. A gyermekkori IBD-vel kapcsolatos ismeretek az elmúlt években jelentősen bővültek.<sup>6,5</sup> A betegek egy része gyermek, 10–25%-ban az IBD kórismzése 18 éves életkor előtt történik.<sup>29</sup> Az elmúlt években közölt észak-amerikai és európai adatok szerint a Crohn-betegség (CD) incidenciája meghaladja a colitis ulcerosáét (ulceratív colitis: UC). Ezekben az országokban<sup>35</sup> a gyermekkori UC incidenciája  $2-3/10^5$ , a CD-é  $3-4/10^5$ . Hazánkban prospektív, az egész országra kiterjedő adatok korábban nem voltak ismeretesek. A Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaság megbízásából 2007. január elsejétől hazánkban gyermek-IBD regiszter indult, melyben 27 intézmény (klinika, kórház, gasztroenterológiai rendelő) vett részt, biztosítva az országos lefedettséget. Az IBD-regiszter első éves működése során kapott incidenciák hasonlóak voltak az európai és észak-amerikai adatokhoz. Az első évben összesen 131 új IBD-s gyermeket regisztráltunk, közülük 78 bizonyult

Crohn-betegnek, 44 colitis ulcerosásnak és 9 nem meghatározott (indeterminált) colitisesnek. Így a gyermekkori CD incidenciája hazánkban 2007-ben  $3,8/10^5$ , colitis ulcerosában:  $2,2/10^5$  és indeterminált colitisben  $0,45/10^5$  volt. A családban történő előfordulással az esetek 8,4%-ában, míg fisztulás formával az esetek 9%-ában talákoztunk.

## Gyermekkori IBD speciális szempontjai

A felnőttkori IBD-vel kapcsolatos különbségek szempontjából a legfontosabb az, hogy gyermekkorban rendkívüli jelentőségű a megfelelő hossznövekedés, csont- és súlygyarapodás. Növekedési zavar a gyermekkori CD-ben 85%-ban, UC-ben pedig 65%-ban igazolható.<sup>35</sup> Leghamarabb a növekedés üteme lassul, a prepubertás gyermekek 90%-a érintett, az érintettek felében pedig már a gasztrointesztinális tünetek előtt kimutatható a növekedési ütem csökkenése. Ennek hátterében egyrészt a rosszabb étvágy, csökkent energiabevitel (hasfájás, hányinger, hasmenés, depresszió miatt), másrészt a gyulladás miatt megnövekedett alpanyagszere, emelkedett citokinszint áll. Újabb vizsgálatok szerint az IBD-s gyermekben megfigyelt osteopenia súlyossága leginkább a magasabb

citokinszinttel (IL-6) és az IBD aktivitási indexével korrelál.<sup>33</sup> *Persad és mtsai* felmérése szerint a hosszú csöves csontok törésének gyakorisága gyermekkori IBD-ben nem fokozott.<sup>33</sup>

A pubertás normális kialakulásában és a szexuális érésben is kulcsfontosságú a megfelelő táplálás és az IBD remisszióban tartása.<sup>17</sup> Kimutatták, hogy a felzárkózási növekedési ütem („catch-up growth”) gyorsabb volt azoknál az IBD-s gyermekeknél, akik a pubertást úgy érték el, hogy a betegségük remisszióban volt. Ellenkező esetben a növekedési elmaradás irreverzibilis lehet, a remisszió későbbi elérése sem garantálja a normális testmagasság elérését.

A legfiatalabb életkorban kórismézett IBD-s betegnél a haematochesia már 2 hónapos korban indult. Ez a gyermek amennyiben megéri a 60 éves kort, akkor 2 hónap híján 60 éve Crohn-beteg. Ennek megfelelően a felnőtt IBD-s betegeket gondozó kolégák leghosszabb ideje tartó IBD-s beteget a gyermekek köréből kerülnek hozzájuk. Így a gyermekkori IBD jellemzőinek ismerete minden gasztroenterológus számára hasznos lehet.<sup>9,15</sup> A gyermekkori és felnőttkori IBD közötti legfontosabb különbségeket az 1. táblázat ismerteti.

### Genetikai tényezők

Jól ismert, hogy a genetikai tényezők jelentősége CD-ben nagyobb, mint UC-ben. Az IBD-s gyermekek 20–35%-ánál lehet pozitív családi anamnézist igazolni.<sup>42</sup> A genetikai tényezők jelentőségét jól mutatják az ikerkutatások eredményei: monozigótás ikrek egyezési aránya 44,4%, míg kétvetéjű ikreké csak 3,8% volt. Úgy tűnik, hogy a gyermekkori CD-ben a genetikai tényezők hatása jelentősebb, mint a felnőttkorban: 20 éves életkor előtt induló formában a családi érintettség 30%, utána kevesebb, mint a fele (13%), bár ebben környezeti tényezők hatása is szerepet játszhat. A gyermekkori IBD-vel kapcsolatos genetikai kutatások szerint a NOD2/CARD15 mutációja a gyermekkorban induló IBD-ben gyakoribb, mint felnőttkorban,<sup>26</sup> bár ezt az összefüggést másoknak nem sikerült megállapítani.<sup>34</sup> A közelmúltban megjelent amszterdami összehasonlító elemzés azt mutatta, hogy DLG5 SNP rs2165047 jelenléte a perianális elváltozásnál szignifikánsan többször fordul elő, továbbá a NOD2/CARD15 3020insC mutációja gyermekkorban szignifikánsan gyakoribb, mint felnőttkori CD-ben.<sup>11</sup> Megjegyzésre érdemes, hogy más adatok szerint ennek a mutációnak előfordulása jóval gyakoribb a felnőttekben. Magyar multicentrikus felmérésben 527 betegben ez a polimorfizmus CD-ben 19,4% vs. 5,0% a kontroll betegekben.<sup>24</sup>

A kaukázusi CD-s gyermekek 42%-ában legalább egy NOD2/CARD15 mutációt igazoltak a három közül (R702W, G908R és 3020insC), viszont ennek a mutációnak afro-amerikai és hispán gyermekek között jóval kisebb előfordulási arányát találták.<sup>21</sup> Az

ileum érintettsége, a stricturás forma és a sebészi intervenció a 3020insC mutációjánál volt a leggyakoribb. Ez nem meglepő, hiszen ez a mutáció az ileális lokalizációhoz kötött. Ugyanennek a munkacsoportnak legújabb közleményében 678 CD-ben szenvedő gyermeket vizsgáltak: a NOD2/CARD15 mutációt és a kórkép lokalizációját elemezték a korai (10 év alatt) és a későbbi életkorban (11–18 év) induló CD-ben.<sup>27</sup> A korai kezdetű CD-ben a NOD2/CARD15 mutáció gyakoribban ileocolitisszel, ritkábban izolált ileitisszel járt együtt. Érdekes módon a mutációt nem hordozó, 10 év alatti gyermekekre az izolált colitis volt a jellemző. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a korai kezdetű CD-ben a gyakoribb colonérintettség más, eddig még jórészt ismeretlen tényezőknek tulajdonítható.

Az autophagiával kapcsolatos ATG16L1 rs2241880A/G variánsának elemzését 361 gyermek és 855 felnőtt IBD-s betegben végezték el Skóciában, ahol a kórkép incidenciája az egyik legmagasabb a különböző országok között.<sup>39</sup> A korábbi, kisebb elemszámon alapuló felméréssel ellentétben<sup>2</sup> ugyanennek a polimorfizmusnak fokozott expresszióját csak a felnőttkori CD-ben igazolták. Ennek hátterében az állhat, hogy a skót vizsgálatban a felnőttkori CD-ben gyakoribban fordult elő izolált terminális ileum érintettség, ahol eleve az ATG16L1 rs2241880A/G polimorfizmusa gyakoribb. Ez a nagy elemszámon alapuló közlemény jól példázza azt, hogy az adott polimorfizmus eltérő gyermek- és felnőttkori megjelenésének oka nem önmagában az életkor, hanem a két populáció eltérő fenotípusa, ti. gyermekkori CD-ben nagyon ritka az izolált terminális ileitis.

Az IL-23 receptor bizonyos polimorfizmusának hasonló protektív hatását mások is igazolták, kisebb<sup>3,13</sup> és nagyobb (259 CD gyermek, Kanada)<sup>1</sup> elemszámon alapuló közleményekben.

Mivel az IBD poligénes kórkép, nehezen képzelhető el, hogy egy adott allél mutációja olyan gyakorisággal fordulna elő, hogy kimutatása jelentős diagnosztici-

#### 1. táblázat. A gyermek- és felnőttkori IBD közötti fontosabb különbségek

- Gyermekek növekednek és fejlődnek, a kórkép késői felismerése emiatt komolyabb következményekkel járhat, mint a felnőttkorban induló IBD-ben
- Fiatal gyermekkorban, 5–10 év alatt ritka CD-ben az izolált terminális ileitis, gyakoribb a colon érintettsége (is)
- Gyermekkorban rendkívül ritka az izolált disztális colitis ulcerosa, a betegek túlnyomó többségében (80%) pancolitis van
- Gyermekkorban rendkívül fontos a teljes ileokolonoszkópia, hiszen a colitises kép gyakran Crohn-colitist maszkíroz
- Minél fiatalabb a gyermek, a szerológiai vizsgálatok annál kevésbé informatívak
- Az IBD kezelésében jelentős gyógyszerek gyermekekben nincsenek hivatalosan kipróbálva és engedélyezve

kus segítséget jelentene. Valószínűbbnek tűnik, hogy a különböző allélokat érintő mutációk kombinációjának eredményeként lesz egy olyan mintázat, melynek vizsgálata egyértelmű segítséget fog nyújtani akár a diagnózisban, prognózisban vagy a terápiában.

A természetes immunitásban fontos szerepet játszó sejtfelszíni molekulák közé tartoznak a Toll-like receptorok (TLR), melyek fokozott expresszióját felnőttkori IBD-ben már közölték. Saját vizsgálataink szerint gyermekkori IBD-ben a TLR2 és TLR4 jelenik meg igen kifejezett mértékben, de csak a colon gyulladásban levő szakaszán. Érdekes módon az IBD-s gyermekek makroszkóposan nem gyulladt mucosájában a TLR-expresszió nem volt magas, vagyis a gyermekkori IBD-ben a fokozott TLR-expresszió csak a gyulladásra jellemző jelenség és nem a kórképet indukáló, primer tényező.<sup>38</sup> *Cucchiara és mtsai* vizsgálatai szintén csak a gyulladásban levő bélszegmensben mutattak ki fokozott aktivitást, konkrétan nagyobb NOD2 és NF-kappaB expressziót.<sup>37</sup>

### Környezeti tényezők

Az elmúlt évtizedekben az IBD – elsősorban a CD – egyre gyakoribb. Ennek hátterében döntően a megváltozott környezeti tényezők állhatnak, hiszen ilyen rövid idő alatt a genomban nem jöhetnek létre ekkora mértékű, utódokra örökíthető változások.<sup>40</sup>

Másfelől első pillantásra genetikailag determináltak látszó jegyek hátterében is gyakran környezeti faktorok állnak. A szülőket és gyerekeiket egyaránt érintő családkutatások megállapították, hogy a gyermekeknél jóval fiatalabb életkorban kórismézik a kórképet, mint a szüleiknél, vagyis azt gondolhatnánk, hogy ez genetika! CD-ben 17,5 évvel, UC-ben pedig 16 évvel korábban állítják fel a diagnózist. Ennek hátterében azonban elsősorban nem genetikai tényezők állnak, hiszen ekkor markánsabb különbség lenne az IBD két formája között (CD-ben erősebb a genetikai hatás). Valójában arról van szó, hogy az elmúlt évtizedekben gyökeresen megváltozott környezeti tényezők a gyerekeket már a megszületésüktől érintik, míg a szülei a káros faktorokkal csak később érintkeztek (inverz korreláció a diagnózis felállításának éve és a születési év között).

A környezeti tényezők fontosságát mutatja ugyanennek a munkacsoportnak egy másik közleménye: IBD-vel terhelt családokban (658 beteg) egy környezeti tényező (dohányzás) befolyásolta leginkább azt, hogy egy fiatal leszármazottban CD vagy UC alakul ki. Vagyis az utódokban nem a genetikai hasonlóság, nem a szülő CD- vagy UC-betegsége határozta meg azt, hogy az IBD melyik válfaja jön létre, hanem az adott családon belüli dohányzás: amennyiben a szülők dohányoztak, akkor a gyermekeikben inkább CD, ha nem, akkor inkább UC alakult ki. Ennek megfelelően CD-ben a diagnózis felállításakor a dohányzás jelentős rizikótényezőt jelentett (esélyhányados: 3,55;

95% CI: 2,50–5,02,  $p < 0,001$ ), továbbá jelenléte ileocecalis betegségre, fibrostenosisra és intesztinális reszekcióra hajlamosított. UC-ben a dohányzás protektív tényezőt jelentett (esélyhányados: 0,28; 95% CI: 0,2–0,4;  $p < 0,001$ ).<sup>7</sup>

A szoptatás mint az IBD kialakulásának esélyét csökkentő tényező valószínűsíthető, bár a témával kapcsolatos metaanalízis csupán négy releváns közleményt talált.<sup>20</sup> Az összesített valószínűségi hányados (OR) CD-ben 0,45 (95% CI: 0,6–0,79) és UC-ben 0,56 (95% CI: 0,38–0,81) volt.

CD-rizikófaktornak tekinthető a jól ismert pozitív családi anamnézisen és az appendectomián kívül a BCG-oltás, az ekcéma és a koraszülés; a szülés módja (hüvelyi úton vagy császármetszés) viszont nem szignifikáns tényező.<sup>4,36</sup> Kontrollált vizsgálatok szerint sem a kanyaróepidemiák, sem az elmúlt évtizedekben bevezetett kanyaróellenes vakcinák nem hozhatók összefüggésbe a CD nagyobb arányú megjelenésével.<sup>16</sup> A táplálkozással kapcsolatos felmérések szerint lányokban jelentős CD-rizikónak (OR: 4,7; 95% CI: 1,6–14,2) tekinthető a zsíros ételek, hús és édességek fogyasztása. Ezzel ellentétben az egészségesebb táplálkozás (zöltség, gyümölcs, hal és olívaolaj) mindkét nemben védőhatásúnak bizonyult (lányok: OR: 0,3; 95% CI: 0,1–0,9; fiúk: OR: 0,2; 95% CI: 0,1–0,5).<sup>12</sup>

### Crohn-betegség

A CD olyan krónikus gyulladós betegség, mely a béltraktus bármely területét érintheti. Az UC összefüggő, folytonos kiterjedésével ellentétben a CD szegmentális elhelyezkedésű, az érintett bélszakaszok között gyulladástól megkímélt részekkel. A betegség korábbi szinonimájának megfelelően (ileitis terminalis) a leggyakrabban érintett bélszakasz az ileum terminális része (önállóan vagy a colonnal együtt). A közhiedelemmel ellentétben az eredeti „ileitis terminalis” elnevezés nem az ileum disztális, terminális végét jelentette, hanem a kórkép – akkori – súlyos, sokszor végzetes (terminális) kimenetelét. Gyermekkorban a kórkép leggyakrabban az ileocolicus régióra lokalizálódik (35–45%), terminális ileum az esetek kb. 25–30%-ában érintett izoláltan, 20%-ban izolált colitis, 5–15%-ban pedig a terminális ileumtól proximális bélszakasz érintett. Csak a felső gasztrointesztinális traktust érintő CD gyermekkorban is igen ritka, előfordulása 1–2%-os. Bár a felnőttkori colon- és ileocolicus érintettséggel ellentétben, gyermekkorban az ileális forma dominál, fontos kiemelni, hogy a 10 éves életkor alatti (korai kezdetű) CD többsége izolált colonérintettséget mutat.<sup>18</sup>

Bármely életkorban is jelentkeznek a kórkép, leggyakrabban a klasszikus tünetek különböző kombinációjával találkozunk, vagyis hasfájással, hasmenéssel, étvágyesökkenéssel vagy fogyással. Jobb alsó kvadránst érintő elváltozás a terminális ileum érintettségére utalhat, akut appendicitist, lymphadenitis mesen-



terialist, kezdeti, pre-purpurás Schönlein–Henoch-betegséget utánozva. A hasmenés gyakori panasz, de hiányozhat is, főként vékonybélbetegségben. A véres hasmenés ritka, különösen, ha a bal colonfél nem érintett. Crohn-beteg masszívabb véres széklete perianális fissura gyanúját veti fel. A perianális lézió lehet izolált, vagy a gasztrointesztinális rendszer Crohn-betegségének a részjelensége. Perianális fistula, bőrfüggelék („skin tag”, „elefántfül”) vagy visszatérő perianális tályog esetén gondoljunk CD-re. Kötelező a rektális digitális vizsgálat, direkt megtekintés az esetleges fissura megítélése miatt is.

A CD differenciáldiagnosztikájában a legfontosabb kórképeket a 2. táblázat foglalja össze.

### Colitis ulcerosa

Felnőttekben az UC leggyakrabban a bal colonefet érinti. Ezzel szemben gyermekkorban ennek aránya csak 20%; leggyakoribb a pancolitis. Ritkán előfordul, hogy UC-ben a rectum nem érintett („rectal sparing”), mások szerint ez nem lehetséges, valójában vagy indeterminált colitisről, vagy olyan CD-ről van szó, ahol a biopsziás mintába granuloma nem került bele.

UC-ben a gyulladásos folyamat a mukózára korlátozódik, ennek megfelelően a fekély-erózió felszínes, az elváltozás folytonos, vérzéssel, nyálkahártya-oedemával, következményes csökkent vaszkularizációval és regenerációs epitéliummal. A kórképre jellemző tünet-triász: krónikus hasmenés, hasfájás és rektális vérzés. Fontos azonban megjegyezni, hogy a kórkép súlyosabb formáiban komoly anaemia, vashiány, pubertas tarda, dobverőujj és láz is jelen lehet.<sup>22</sup>

### Korai kezdetű IBD

A korai kezdetű (5 év alatti) IBD a gyermekkori gyulladásos bélbetegség sajátos formája. A kisgyermekek jelentős részének a CD kóriszmézésekor colonérintettsége (kb. 90%) és perianális betegsége van. Érdekes megfigyelés, hogy amennyiben 5 év alatt IBD-t kóris-

méznek és a gyermeknek növekedési/súlygyarapodási elmaradása is van, akkor az igen nagy valószínűséggel nem UC. A philadelphiai IBD-centrumban 82 gyermeket követtek nyomon, akiknél 5 évnél fiatalabb életkorban történt az IBD kóriszmézése (35 Crohn-beteg, 30 colitis ulcerosa és 17 indeterminált colitis).<sup>30</sup> Hossznövekedési elmaradást a CD harmadában, az indeterminált colitisben szenvedők 18%-ában és csak egy colitis ulcerosásban találtak. Induló tünetként a súlygyarapodási elmaradás gyakran szerepelt (Crohn: 44%, indeterminált colitis: 39%). Sajnos ebben a korai kezdetű IBD-ben az újabb szerológiai vizsgálatok (ASCA és ANCA) differenciáldiagnosztikai haszna csekély.

Különös diagnosztikus és terápiás nehézséggel jár az egyéves életkor alatt induló IBD (IBD-s gyermekek kb. 1%-a). Enyhébb esetben legtöbbször még anyatejjel táplált csecsemő haematochesiájának hátterében – infekció kizárása után – először általában multiplex allergiás colitist, eosinophil colitist vélelményeznek, és a terápia sikertelensége, illetve a hosszabb távú nyomon követés vezet a helyes diagnózishoz. Az előbb említett kórképeken kívül a differenciáldiagnosztikában még szóba jövő betegségeket a 3. táblázat foglalja össze. Ritkább, a colon-ulcerációval járó betegségek közé tartozik a krónikus granulomatosis, a kongenitális/szerzett immunhiányok és a glycogenosis 1/b típusa. Ebben az életkorban polippal még ritkán találkozunk, ritka a kemény széklettel járó obstitatio, sokszor a fissurát a rektális vizsgálatot végző orvos ujjja okozza. Nodusnál mindig gondoljunk krónikus májbetegség okozta portális hypertensio lehetőségére. Az egyéves kor előtt induló IBD-re az izolált colonérintettség jellemző (pancolitis 70%-ban), ellentétben a későbbi életkorok ileocolitises formájával. Az ASCA- és ANCA-meghatározás igen limitált segítséget ad, a betegek 20%-ában volt ANCA-pozitivitás, ASCA pedig gyakorlatilag nem volt jelen. Ennek hátterében egyrészt időfaktor állhat (még nem volt elég idő az antitesttermeléshez), másrészt az ASCA-produkció inkább vékonybél-, illetve ileocecalis érintettségre utal, egyéves kor alatt viszont az izolált colitis dominál. Általánosságban elmondható, hogy a lefolyás súlyosabb, mint a későbbi életkorokban, gyakrabban lesz a relapszus (80%) és igény a sebészi beavatkozásra (4,5 éves átlagos nyomon köve-

**2. táblázat. A gyermekkori Crohn-betegség differenciáldiagnosztikájában legfontosabb kórképek**

- Ismeretlen eredetű láz (FUO) hátterében álló ritka fertőzések
- Felszívódási zavar (coeliakia, ételallergia, eosinophil enteropathia)
- Endokrinológiai kórképek (pl. hypothyreosis, hypopituitarismus),
- Juvenilis rheumatoid arthritis
- Vasculitisek (SLE, Wegener-granulomatosis, Schönlein–Henoch-purpura)
- Daganatok (pl. non-Hodgkin-lymphoma, leukaemia),
- Immunhiányos szindrómák
- Pszichiátriai és funkcionális betegségek (anorexia nervosa, irritabilis bél szindróma)
- Akut esetben: appendicitis acuta, ulcus pepticum

**3. táblázat. Egyéves életkor alatt induló Crohn-betegség differenciáldiagnosztikájában szereplő gyakoribb betegségek**

- Fertőzés (CMV, *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Yersinia* stb.)
- Súlyos, multiplex allergiás colitis
- Eosinophil colitis
- Szerzett/kongenitális immunhiány
- Krónikus granulomatosis betegség (CGD)
- Glycogenosis 1/b típus

tés után 30%). Az egyéves életkor alatt induló IBD-ben a szülők jelentős hányadában fordul elő IBD vagy autoimmun betegség (60%).

### A gyermekkori IBD diagnosztikája

A gyermekkori IBD diagnosztikája fő vonalaiban megegyezik a felnőttekével, ugyanakkor egyrészt a betegség részben eltérő jellegzetességei, másrészt az életkori sajátosságok miatt az egyes vizsgálatok sorrendje, elvégzésének az indikációja, módja különbözhet. Alapvetően itt is elmondható, hogy a betegséget bizonyító kizárólagos módszer nincs, a diagnózist a klinikai, endoszkópos, képalkotó, laboratóriumi és szövettani adatok együttes értékelése alapján, nem ritkán csak hosszabb megfigyelési idő után mondhatjuk ki. Nem elég továbbá a diagnózis kimondása, tisztázni kell az aktivitást, súlyosságot, lokalizációt, intesztinális és extraintesztinális szövődmények esetleges jelenlétét.

### Laboratóriumi eltérések IBD-ben

Az infekatív eredet kizárására rutin széklet bakteriális tenyésztés mellett *Clostridium difficile* kimutatást és toxinmeghatározást is minden esetben el kell végezni. Megjegyzésre érdemes, hogy az infekció kimutatása (pl. *Clostridium difficile*, CMV) önmagában nem zárja ki az IBD lehetőségét, mert előfordulhat mint társfertőzés vagy a fellángolást elősegítő tényező. Fertőzéses eredetű véres hasmenés hátterében az első életévben inkább vírusinfekciókkal találkozunk (CMV, rotavírus), míg későbbi életkorban inkább bakteriális fertőzéssel (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *E. coli*, *Yersinia*).

Enyhébb esetben, különösen colitis ulcerosában sokszor semmilyen laboratóriumi eltérést nem találunk az okkult vérzésen kívül. Máskor gyorsult sülyedés, magasabb CRP, leukocytosis, vashiány és anaemia mutatható ki. Érdekes megfigyelés, hogy az azathioprinrel kezelt gyermekekben csak a magas CRP jelzi megbízhatóan a relapszus/gyulladás jelenlétét, a gyorsult sülyedés kevésbé jellemző. Súlyosabb formában csontanyagcsere-zavarok (oszteodenzitometria, kalcium, ALP, parathormon eltérései) és fehérjevesztő enteropathia (hypalbuminaemia, fokozott széklet alfa1-antitripszin) jelei mutathatók ki.

Egy kanadai közleményben 4 egyszerű laboratóriumi paramétert (sülyedés, szérumalbumin, thrombocytaszám és szérumhemoglobin) vizsgáltak az IBD különböző súlyossági formáiban.<sup>28</sup> Enyhe CD-ben a betegek ötödében (21%) volt a négy paraméter normális, enyhe UC-ben pedig a gyermekek felében (51%). Ezzel ellentétben közepsúlyos/súlyos CD-ben és UC-ben csupán kb. 4%-ban volt normális a négy paraméter. Általánosságban megállapítható volt, hogy ennek a négy paraméternek a vizsgálata jól korrelált az UC súlyossági fokával, CD-ben viszont ezt az összefüggést nem találták meg.

A napi gyakorlatban az egyik legnagyobb jelentőségű a thrombocytosis és az anaemia. Egy krónikus bélvérzést mutató gyermeknél csupán ennek a két paraméternek az együttes előfordulása jelentős mértékben valószínűsíti az IBD-t.<sup>10,41</sup>

### Szerológiai vizsgálatok, ASCA és ANCA

A CD-re jellemző ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitest/pékélesztő) és az UC-ben megfigyelhető atípusos p-ANCA (perinukleáris anti-neutrophil citoplazmatikus antitest) pozitivitás kb. 50–70%-ban jellemző az adott kórképre. Sajnos Crohn-colitisben is előfordul pozitív p-ANCA. A két antitest szimultán meghatározásával a prediktív érték javul. Másfelől indeterminált colitisben a betegek közel felében negatív mind az ASCA, mind az ANCA. Érdekesebb azok a megfigyelések, amelyekben a szerológiai vizsgálatok megbízhatóságát az anaemiával és sülyedéssel hasonlították össze. Itt az IBD-gyanús gyermekekben a szerológiai teszt szenzitivitása 60%, specificitása pedig 92% volt. Amennyiben a gyorsult sülyedést és anaemiát együttesen határozták meg, akkor a szenzitivitás már 83%, a specificitás pedig 96% volt. Az újabb szerológiai vizsgálatok (anti-OmpC, ALCA, ACCA, AMCA, pancreas exokrin protein elleni antitestek, anti-I2/Pseudomonas fluoreszcens) jelentősége gyermekkori IBD-ben még nem pontosan meghatározott. Általánosságban elmondható, hogy az ASCA és az atípusos p-ANCA együttes vizsgálata segít az IBD diagnózisában, ugyanakkor minél fiatalabb egy gyermek, annál ritkábban tudjuk kimutatni, annál kevésbé szenzitív. Az antitestek jelenléte, illetve bizonyos konstellációjuk korrelálhat az IBD súlyosságával, pi. ASCA jelenléte CD-ben súlyosabb lefolyással, gyakoribb sebészeti intervencióval jár.

### Képalkotó eljárások IBD-ben

A hasi UH széles körben alkalmazott, olcsó, nem invazív vizsgálati módszer, mely a mindennapi gyakorlatban egyrészt az IBD gyanújának felvetésében, másrészt a relapszus/remisszió megítélésében fontos eszköz. Újabb vizsgálati módszer a színes Doppler-UH, intravénás kontrasztanyag-beadással. Válogatott esetekben a leukocytaszintigráfia segítséget jelenthet az IBD kórismézésében, azonban sem szűrés céljára, sem a proximális bélszakasz specifikus gyulladásának pontos megítélésére nem alkalmas.<sup>14</sup>

### Kontrasztanyag passzázsvizsgálat és MRI-enteroclysis

Bár a hagyományos kontrasztanyag vizsgálatnak (szelektív enterográfia és a bélpasszázsvizsgálata) továbbra is jelentős szerepe van a szűkületek, sipolyok megítélésére, egyre nagyobb szerepet kap a megfelelően kivitelezett mágneses rezonancia enterocly-

sis vizsgálat. Az MRI-enteroclysis további előnye, hogy sugárterheléssel nem jár, ami azért is fontos, mert egy hagyományos passzázsvizsgálat sugárterhelése 300–450 darab mellkasi RTG-felvétellel egyenértékű. Az IBD Working Group Portói Konszenzusa<sup>19</sup> szerint a kontrasztanyag passzázsvizsgálatot minden Crohn-beteg gyermekben el kell végezni. 2006 novemberében a Rómában megtartott Első Európai Gyermekgyógyászati IBD-szimposiumon ezt módosították: megfelelően kivitelezett hasi MRI-enteroclysis kiválthatja a kontrasztanyag passzázsvizsgálatot.<sup>23</sup>

## Kapszula-endoszkópia

A kapszula-endoszkópia ígéretes, viszonylag új módszer, mellyel a vékonybél hagyományos endoszkóp számára megközelíthetetlen szakaszait lehet megtekinteni. Gyermekkori IBD-ben történő alkalmazásáról csak kisebb esetszámú közlemény ismeretesek.<sup>25,31</sup> Hazai alkalmazásának gátja, hogy az OEP nem finanszírozza.

## Endoszkópia IBD-ben

A gyermekkori IBD-ben végzett ileo-kolonoszkópiás vizsgálat és a szövettani elemzés a felnőttekéhez hasonló. Ismételten kiemelésre szorul, hogy nagyon fontos a teljes értékű alsó endoszkópia, mert a felnőttekhez képest egyrészt gyermekkorban ritka a disztális UC, másrészt a colitises kép gyakran ileocolitist takar. Egy 5 éves gyermek téves diagnózisa, pl. tévesen UC-nak gondolva Crohn-colitist igen súlyos következményekkel járhat a hátralévő több évtizedes élete során.

## Felső endoszkópia jelentősége gyermekkori IBD-ben

A 2005 júliusában megjelent „portói kritériumok” szerint minden IBD-gyanús gyermeknél el kell végezni a felső endoszkópiás vizsgálatot is, függetlenül attól, hogy vannak-e diszpepsiás vagy egyéb felső emésztőrendszeri érintettségre utaló tünetek. Ez alól csak azok a betegek képeznek kivételt, akiknél a diagnózis egyértelműen UC, bár újabb adatok szerint<sup>8</sup> UC-ben is számos esetben ki lehet mutatni a felső gasztrointesztinális traktus területén különböző nem-specifikus gyulladással elváltozásokat, noha ennek gyakorlati jelentősége kérdéses.

## Irodalom

1. Amre DK, Mack D, Israel D, Morgan K, Lambrette P, Law L, Grimard G, Deslandres C, Krupoves A, Bucionis V, Costea I, Bissonauth V, Feguery H, D'Souza S, Levy E, Seidman EG: Association between genetic variants in the IL-23R gene and early-onset Crohn's disease: results from a case-control and family-based study among Canadian children. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 615-620.

2. Baldassano RN, Bradfield JP, Monos DS, Kim CE, Glessner JT, Casalunovo T, Frackelton EC, Otieno FG, Kanterakis S, Shaner JL, Smith RM, Eckert AW, Robinson LJ, Onyiah CC, Abrams DJ, Chiavacci RM, Skraban R, Devoto M, Grant SF, Hakonarson H: Association of the T300A non-synonymous variant of the ATG16L1 gene with susceptibility to paediatric Crohn's disease. *Gut* 2007; **56**: 1171-1173.
3. Baldassano RN, Bradfield JP, Monos DS, Kim CE, Glessner JT, Casalunovo T, Frackelton EC, Otieno FG, Kanterakis S, Shaner JL, Smith RM, Eckert AW, Robinson LJ, Onyiah CC, Abrams DJ, Chiavacci RM, Skraban R, Devoto M, Grant SF, Hakonarson H: Association of variants of the interleukin-23 receptor gene with susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 972-976.
4. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, Zzet T, Lerebours E, Dupas JL, Debeugny S, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF: Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 2005; **54**: 357-363.
5. B. Kovács J: A krónikus gyulladással járó bélbetegségek. In: Arató A, Szőnyi L (szerk): Gyermekgasztroenterológia. Első kiadás, Medicina, Budapest, 2003; 327-338.
6. Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S, Szigethy E, Fiocchi C, Colletti R, Otley A, Amre D, Ferry G, Czinn SJ, Splawski JB, Oliva-Hemker M, Hyams JS, Faubion WA, Kirschner BS, Dubinsky MC; Challenges in Pediatric IBD Study Groups: Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; **12**: 885-913.
7. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ: In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; **51**: 21-25.
8. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, Walker-Smith JA, Thomson M, Srivastava A: Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **39**: 257-261.
9. Dabadie A, Troadec F, Heresbach D, Siproudhis L, Pagenault M, Bretagne JF: Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; **32**: 451-459.
10. Danese S, de la Motte, Fiocchi C: Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 938-945.
11. de Ridder L, Weersma RK, Dijkstra G van der Steege G, Benninga MA, Nolte IM, Taminiu JA, Hommes DW, Stokkers PC: Genetic susceptibility has a more important role in pediatric-onset Crohn's disease than in adult-onset Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 1083-1092.
12. D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P, Deslandres C, Morgan K, Seidman EG, Amre DK: Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; **14**: 367-373.
13. Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y, Wrobel I, Katzir L, Quiros A, Dutridge D, Wahbeh G, Silber G, Bahar R, Mengesha E, Targan SR, Taylor KD, Rotter JJ; Western Regional Research Alliance for Pediatric IBD: IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 511-515.

14. **Grahnquist L, Chapman SC, Hvidsten S, Murphy MS:** Evaluation of 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2003; **143:** 48-53.
15. **Haller CA, Markowitz J:** IBD in children: lessons for adults. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; **9:** 528-532.
16. **Haslam N, Mayberry JF, Hawthorne AB, Newcombe RG, Holmes GK, Probert CS:** Measles, month of birth, and Crohn's disease. *Gut* 2000; **47:** 801-803.
17. **Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A:** Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14:** 839-849.
18. **Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain R, King C, Smith T, El-Serag HB:** Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005; **146:** 35-40.
19. **IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN):** Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis – the Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; **41:** 1-7.
20. **Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S:** Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; **80:** 1342-1352.
21. **Kugathasan S, Loizides A, Babusukumar U McGuire E, Wang T, Hooper P, Nebel J, Kofman G, Noel R, Broeckel U, Tolia V:** Comparative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and White children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; **11:** 631-638.
22. **Kugathasan S:** Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and therapeutic aspects. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001; **17:** 350-5
23. **Laghi A, Paolantonio P:** Imaging diagnosis: current approach and new acquisitions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **43(Suppl 2):** S21-22.
24. **Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Osterreicher C, Tulassay Z, Molnar T, Reinisch W, Papp J, Mozsik G, Ferenci P:** Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. *World J Gastroenterol* 2005; **11:** 1489-1495.
25. **Legnani P, Abreu MT:** Use of capsule endoscopy for established Crohn's disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; **16:** 299-306.
26. **Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Maury J, Merlin F, Chamailard M, Jannot AS, Thomas G, Hugot JP; EPWG-IBD Group; EPIMAD Group; GETAID Group:** CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; **70:** 845-857.
27. **Levine A, Kugathasan S, Annesse V, Biank V, Leshinsky-Silver E, Davidovich O, Kimmel G, Shamir R, Orazio P, Karban A, Broeckel U, Cucchiara S:** Pediatric onset Crohn's colitis is characterized by genotype-dependent age-related susceptibility. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13:** 1509-1515.
28. **Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Kugathasan S, Otley A, Pfefferkorn M, Rosh J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Rothbaum R, Wyllie R, delRosario JF, Keljo D, Lerer T, Hyams J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group:** Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007; **119:** 1113-1119.
29. **Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN:** Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; **32:** 967-95
30. **Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, Baldassano RN:** Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002; **97:** 2005-2010.
31. **Moy L, Levine J:** Wireless capsule endoscopy in the pediatric age group: experience and complications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; **44:** 516-520.
32. **Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, Passariello R, Cucchiara S:** Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13:** 416-423.
33. **Persad R, Jaffer I, Isseman RM:** The prevalence of long bone fractures in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **43:** 597-602.
34. **Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, Anderson N, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Satsangi J:** Genotype-phenotype analysis in childhood-onset Crohn's disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristics of severe disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; **11:** 955-964.
35. **Seidman E, LeLeiko N, Ament M, Berman W, Caplan D, Evans J, Kocoshis S, Lake A, Motil K, Sutphen J:** Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; **12:** 424-438.
36. **Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, Luegering A, Heidemann J, Lebiecz P, Rijcken E, Kiesel L, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C:** Preterm birth but not mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later in life. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13:** 1385-1390.
37. **Stronati L, Negroni A, Merola P, Pannone V, Borrelli O, Cirulli M, Annesse V, Cucchiara S:** Mucosal NOD2 expression and NF-kappaB activation in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14:** 295-302.
38. **Szebeni B, Veres G, Dezsófi A, Rusai K, Vannay A, Mraz M, Majorova E, Arató A:** Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2008; **151:** 34-41.
39. **Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Drummond HE, Smith L, Anderson NH, Davies G, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Wilson DC, Satsangi J:** Autophagy gene ATG16L1 influences susceptibility and disease location but not childhood-onset in Crohn's disease in Northern Europe. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14:** 338-346.
40. **Vernier-Massouille G, Baldé M, Turck D:** Environmental risk factors in paediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **43(Suppl 2):** S1-2.

41. Walker TR, Land ML, Kartashov A, Saslowsky TM, Lyerly DM, Boone JH, Rufo PA: Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; **44**: 414-422.
42. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ: Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; **37**: 609-613.

Levelezési cím: Dr. Veres Gábor  
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Gyermekklinika  
1083 Budapest, Bókay u. 53.  
E-mail: vergab@gyer1.sote.hu

Új adjuváns terápia 2-es típusú diabeteses betegek számára

## Napi egyszeri 100 mg JANUVIA:

Erősíti az inkretinhatást.

Erősíti a fiziológiás kontrollt.

### A JANUVIA a DPP-4-gátló új adjuváns terápiás csoport első képviselője, amely klinikai vizsgálatokban jelentősen javította a vércukorkontrollt

- Jelentősen csökkenti a  $HbA_{1c}$ -t új, fiziológiás hatásmechanizmusa révén<sup>1-4</sup>
- 24 órán át tartó glükózfüggő kontrollt biztosít<sup>1</sup>
- Nincs testsúlygyarapodás, és ritkán fordul elő hypoglycaemia metformin terápia együttes alkalmazásakor<sup>3</sup>
- Általánosan jól tolerálható<sup>1</sup>

#### EÜ 70% támogatással rendelheti 2-es típusú diabeteses beteg számára:

- belgyógyász szakorvos vagy diabetológiai szakrendelés szakorvosa
- háziorvos a fenti szakorvosok javaslata alapján a javaslat keltétől számított egy évig
- metforminnal kombinálva, amennyiben diétával, testsúlycsökkenéssel, életmód-változtatással és metforminnal történő kezeléssel megfelelő vércukoranyagcsere-háztartás ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) nem volt elérhető, vagy
- szulfonilureával kombinálva metforminintolerancia, kontraindikáció esetén\*

\* Ha a szitagliptint egy szulfonilureával együtt adták, a hypoglycaemia előfordulási aránya a placebo mellett megfigyelt fölé emelkedett. Ennélfogva tehát a hypoglycaemia kockázatát csökkentendő, meg kell fontolni a szulfonilurea alacsonyabb dózisának alkalmazását.

Felírás előtt kérjük, olvassa el az újsághoz mellékelt teljes alkalmazási előírást.

A JANUVIA 100 mg (28x) 3120 Ft-ért kapható (teljes ára: 10 400 Ft, a tb-támogatás: 7280 Ft [az érvényes Eü-pontok alapján; esetleges változásokat l.: [www.oep.hu](http://www.oep.hu)]).

#### Referenciák:

1. Januvia (szitagliptin, MSD) alkalmazási előírása. 2. Charbonnel B., Keraskis A., Liu J., et al. for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-2643. 3. Nauck M., Meininger G., Sheng D., et al. for the Q24 Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:14-205. 4. Raz I., et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24:537-550.



MSD  
MSD Magyarország Kft.  
1123 Budapest, Alkotás u. 50  
Telefon: 888-5300 Fax: 888-5382

© A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA leányvállalata. Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA 2008  
Minden jog fenntartva. 08-2009-JAN-2008-HU-1909-J A dokumentum lezárva: 2008.08.25

ÚJ

Napi egyszeri  
**Januvia**<sup>®</sup>  
(szitagliptin, MSD)

Erősíti az inkretinhatást.

Erősíti a fiziológiás kontrollt.

# SITAGLIPTIN (JANUVIA®): AZ INKRETINHATÁS-FOKOZÓK ELSŐ KÉPVISELŐJÉNEK JELLEGZETESSÉGEI ÉS HELYE A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES TERÁPIÁJÁBAN

Dr. Jermendy György

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A 2-es típusú diabetesben szenvedők nagy száma, az incidencia várható folyamatos növekedése arra ösztönözte a kutatókat, hogy az antidiabetikus terápia lehetőségeit újabb és újabb gyógyszerekkel bővítsék. Napjainkban az inkretintengelyen ható készítmények (inkretin-mimetikumok, inkretinhatás-fokozók) állnak az érdeklődés előterében. Az inkretinhatás-fokozók hazánkban elérhető első képviselője a sitagliptin (Januvia®). A per os alkalmazható sitagliptin napi egyszeri 100 mg dózisban csökkenti a HbA<sub>1c</sub>-értéket, dózistitrálásra nincs szükség, a készítmény jól tolerálható, a hypoglycaemia kockázatát metformin mellett nem növeli, s a testsúlyt érdemben nem befolyásolja. Az új orális antidiabetikum elsősorban metforminnal kombinációban alkalmazható a kezelési célértéket (HbA<sub>1c</sub> <7,0%) el nem érő, 2-es típusú diabetesben szenvedők kezelésében.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, orális antidiabetikumok, inkretinek, GLP-1, dipeptidilpeptidáz (DPP)-4-gátlók, sitagliptin

**Jermendy Gy: CLINICAL CHARACTERISTICS AND POTENTIAL ROLE OF SITAGLIPTIN (JANUVIA®), THE FIRST INCRETIN ENHANCER DRUG, IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

**SUMMARY:** Due to the high prevalence rate and the continuously increasing incidence of type 2 diabetes, the development of new antidiabetic drugs is of great clinical importance. Recently, drugs affecting incretin hormones are in the focus of interest. In Hungary, sitagliptin (Januvia®), the first incretin enhancer drug, reached the market in 2008. Using sitagliptin with a daily dose of 100 mg and without dose titration, a significant decrease in HbA<sub>1c</sub>-value can be expected. According to the clinical data available, sitagliptin proved to be well tolerated and weight neutral. No increase in hypoglycaemia risk was observed by using sitagliptin alone or in combination with non-hypoglycaemic antidiabetic drugs. Sitagliptin can be used orally, preferably in combination with metformin in type 2 diabetic patients not targeted the optimal (<7.0%) HbA<sub>1c</sub> value.

**Key words:** type 2 diabetes, oral antidiabetic drugs, incretines, GLP-1, DPP-4-inhibitors, sitagliptin

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 461–467.

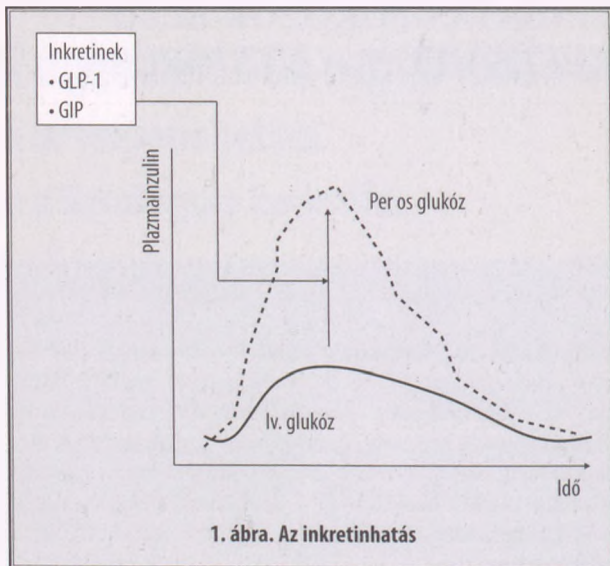
## Rövidítések

**ADA:** Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **DPP-4:** dipeptidilpeptidáz-4; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **GIP:** glukózdependens inzulinotrop peptid; **GLP-1:** glukagonszerű peptid-1; **HOMA:** homeostasis model assessment; **PPAR:** peroxiszóma proliferátor aktivátor receptor; **TZD:** tiazolidindion

A 2-es típusú diabetesben szenvedők nagy száma, az incidencia várható drámai növekedése arra ösztönözte a kutatókat, hogy az antidiabetikus terápia lehetőségeit újabb és újabb gyógyszerekkel bővítsék. Napjainkban az inkretintengelyen ható készítmények állnak az érdeklődés előterében. Noha az inkretinhatást az élettan, ill. a kórélettan évtizedek óta tankönyvi adatként ismeri, jelentőségére éppen a

gyógyszerfejlesztés legújabb sikerei hívták fel újólag a figyelmet.

Az inkretinek felfedezését az a felismerés indította el, hogy azonos mennyiségű glukóz *per os* és intravénás alkalmazása egymástól jelentősen eltérő inzulin szekréciót eredményez: a szájon keresztüli bevitel után kialakuló inzulinelválasztás számottevő mértékben meghaladja az intravénás bevitel utáni értékeket



(1. ábra). Kiderült, hogy a jelenség hátterében az inkretinek, a bélrendszer nyálkahártya-sejtjeiből felszabaduló hormonszerű peptidok állnak. A humorális inkretinhatásért két hormonszerű peptid, a glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1) és a glukózdependens inzulinotrop peptid (GIP) felelős.<sup>9</sup>

A GLP-1 a bélrendszer disztális részében (ileum, colon kezdeti szakasza) termelődik, a nyálkahártya specifikus, ún. L-sejtjeiben.<sup>4,5</sup> Elválasztásának ingerét a táplálékbevitel jelenti. A GLP-1 az inzulinszekréciónak serkenti, a glukagon-elválasztást szupprimálja, a gyomorürülést lassítja, a teltségérzetet növeli, experimentális körülmények között pedig elősegíti a béta-sejtek proliferációját. Fontos körülmény, hogy a GLP-1 glukózdependens módon fejt ki hatását, azaz a plazmaglukóz emelkedésével összefüggésben fokozódik hatása, süllyedésekor pedig csökken.<sup>21</sup>

A GIP termelődésének helye a proximális vékonybél szakasz (duodenum, jejunum kezdeti része) specifikus, ún. K-sejtjei. Elválasztásának ingere a táplálék szénhidrát- és zsírtartalma. Legfontosabb hatása a pancreas inzulinszekréciónak glukózdependens stimulálása.

A GLP-1 és a GIP élettani tulajdonságai (1. táblázat) alapján joggal remélhető volt, hogy terápiás alkalmazásuk során számos előnnyel számolhatunk. A kezdeti gondok a gyors metabolizálódással voltak kapcsolatosak, miután kiderült, hogy a GLP-1 *in vivo* felezési ideje kevesebb, mint 2 perc. A lebontást a dipeptidildipeptidáz-4 (DPP-4) enzim végzi. A DPP-4 egy ubiquiter enzim, az oligopeptidáz enzimsaládba tartozó szerin-proteáz, amely szolúbilis (keringő) és membránhoz kötött formában is előfordul. A DPP-4 a GLP-1 terminális két aminosavának lehasításával inaktiválja azt. A GIP metabolizmusában szintén kiemelt jelentőségű a DPP-4, a degradáció hasonló a GLP-1 esetében megfigyelthez. A GIP *in vivo* féleletideje 7 perc körül van.

Diabetesben (2-es típusú cukorbetegségben) az inkretinhatás közel teljesen hiányzik, vagy legalábbis igen nagymértékben csökken. Igazolható volt, hogy ilyenkor a GLP-1 szekréciónak jelentősen csökkent, a funkció azonban nem károsodott. Ezzel szemben a GIP vérszintje megtartott (olykor növekedett), de hatása csökkent, a jelenség okaként receptorszintű működési zavar („GIP-rezisztencia”) tételezhető fel. A 2-es típusú diabetesben megfigyelt adatok alapján remélhető volt, hogy az inkretinek (elsősorban a GLP-1) pótlásával az anyagcserehelyzet javítható. Ez teremtette meg az alapját az inkretintengelyen ható gyógyszerek fejlesztésének.<sup>13</sup>

A kutatás során abból kellett kiindulni, hogy a GLP-1 és a GIP féleletideje rendkívül rövid. Tartós hatás biztosítására három út kínálkozott:

1. táblázat. A GLP-1 és a GIP jellegzetességei

	GLP-1	GIP
Termelődés helye	L-sejtek (tápcsatorna disztális része: ileum, colon)	K-sejtek (tápcsatorna proximális része: duodenum)
Elválasztás ingere	étkezés	étkezés
Lebontását végzi	DPP-4	DPP-4
Féleletidő plazmában	kb. 2 perc	kb. 7 perc
2-es típusú diabetesben plazmaszintje	csökkent	megtartott
2-es típusú diabetesben funkciója	megtartott	csökkent
Inzulinszekréciónak	stimulálja (glukózdependens)	stimulálja (glukózdependens)
Glukagonszekréciónak	gátolja (glukózdependens)	
Gyomorürülés	lassítja	
Táplálékfelvétel	csökkenti	
Béta-sejt-prolifерáció (experimentális körülmények között)	serkenti	serkenti



- DPP-4-rezisztens GLP-1-mimetikumok (GLP-1-receptoragonisták) előállítása – a készítményt nem bontja el a DPP-4, ezért tartós GLP-1-hatás biztosítható (így fejlesztették az exenatidot, amelyet már hazánkban is regisztráltak, de még nem hirdettek ki);
- GLP-1-analógok előállítása – a natív GLP-1 szerkezetmódosítása révén, aminek következtében részben a felszívódás válik elhúzódóvá, részben DPP-4-rezisztens voltak miatt ellenállnak a természetes degradációnak (képviselője a liraglutid, amely még klinikai kipróbálás stádiumában van);
- DPP-4-gátlók kifejlesztése – a készítmény reverzibilisen gátolja a DPP-4 enzimet, aminek következtében az élettani körülmények között elválasztódó inkretinek nem bomlanak le, hanem plazmaszintjük tartós marad (ily módon állították elő a „gliptinek”-et [sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin]).

Az első két csoportba tartozó készítményeket ma összefoglalóan inkretin-mimetikumoknak, a harmadik megoldással fejlesztett készítményeket pedig inkretinhatás-fokozóknak (incretin enhancers) nevezzük.<sup>22,35</sup>

Az inkretintengelyen ható készítmények közül hazánkban elsőként a sitagliptin (Januvia®) került forgalomba (2008. augusztus 1-én hirdették ki), így indokolt az új orális antidiabetikummal kapcsolatos ismeretek összefoglalása.

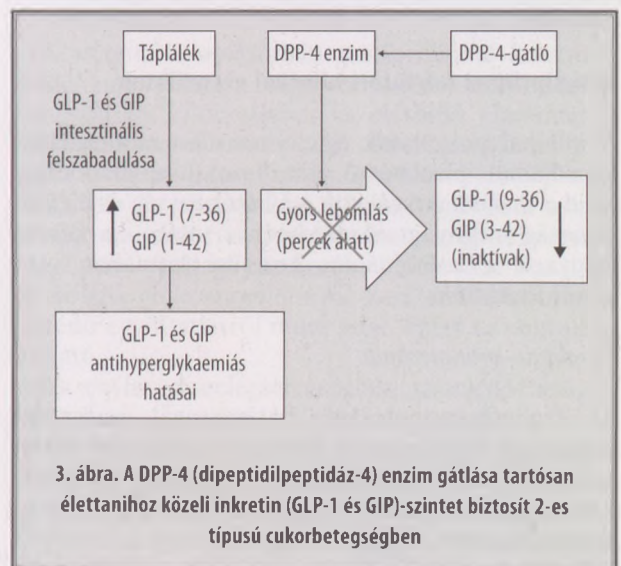
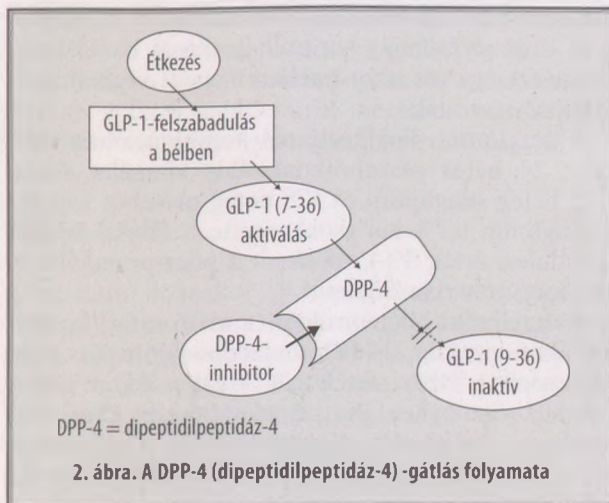
### A sitagliptin farmakológiai jellemzői

A sitagliptin (a fejlesztés fázisában: MK-431) a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora. A reverzibilis gátlás (2. ábra) következtében a GLP-1 és GIP plazmaszintje tartósan élettanihoz közeli marad, s ennek révén az inkretinek anyagcsere- és egyéb hatásai érvényesülnek (3. ábra). Fontos körülmény, hogy a sitagliptin nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és

DPP-9 enzimeket. A DPP-8 és DPP-9 gátlását ugyanis – ellentétben a DPP-4 gátlásával – a preklinikai állatkísérletek során a toxicitással, illetve az *in vitro* immunfunkció megváltozásával hozták összefüggésbe.

A sitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges egyéneknél az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik, és bevitelét követő 1–4 órán belül kialakul a plazma csúcskoncentráció.<sup>5</sup> A sitagliptin abszolút biohasznosíthatósága 87%. A sitagliptin étellel vagy anélkül is bevehető, ugyanis igazolták, hogy magas zsírtartalmú étel egyidejű fogyasztása nincs hatással a farmakokinetikára. A sitagliptin elsősorban (79%-ban) a vizelettel, változatlan formában ürül, a metabolizálódás nem jellemző. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a sitagliptin limitált metabolizmusáért felelős fő enzim a CYP3A4 volt a CYP2C8 közreműködésével. *In vitro* adatok alapján a sitagliptin nem gátolja a CYP izoenzimeket (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vagy 2B6). A sitagliptin terminális félféletideje 12,4 óra. A renális clearance 350 ml/min, a vesén keresztüli kiválasztás döntően aktív tubuláris transzporttal valósul meg.<sup>3</sup>

A sitagliptin farmakokinetikája hasonló volt egészséges egyének és T2DM-ben szenvedők esetében. A készítmény renális eliminációja miatt adása nem javasolt közepesen súlyos vagy végstádiumú veseelégtelenségben, ill. dializált betegek kezelésére. Ezt a megszorítást érdemes szem előtt tartani még akkor is, ha egy legújabb tanulmány a sitagliptint megbízható készítménynek találta végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő, s ezért dialízisre szoruló 2-es típusú cukorbetegek körében.<sup>7</sup> Egyesek dóziscsökkentést javasolnak 50 ml/min kreatinin clearance érték alatt.<sup>4</sup> Enyhe vagy közepsúlyos hepatikus elégtelenségben a sitagliptin dózismódosítás nélkül alkalmazható. Az időskor vagy az elhízás nem befolyásolja a sitagliptin farmakokinetikáját, ezért ilyen esetekben dózismó-



dosításra nincs szükség.<sup>16</sup> Kombinálása metforminnal vagy szulfonilureával nem változtatja meg egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem.<sup>18,26</sup>

A sitagliptin – a hatékonyságot, a biztonságosságot és a dózis nagyságát tisztázó vizsgálatok alapján – naponta egyszer, 100 mg dózisban, szájon keresztül alkalmazandó.<sup>12,24</sup> Dózisztitrálásra nincs szükség, alkalmazását követően a plazmában tartós élettani inkretin (GLP-1 és GIP)-szint biztosítható. Ez utóbbi révén nő az étkezést követő inzulinválasztás, csökken a glukagonszekréció, csökken az étkezés utáni vércukor (kisebb mértékben az éhomi vércukor), aminek következtében csökken a HbA<sub>1c</sub> értéke.<sup>17,19</sup> A HbA<sub>1c</sub>-csökkenés mértéke függ a kiindulási értéktől, nagyobb HbA<sub>1c</sub>-érték esetén a csökkenés markáns, kisebb kezdeti érték esetében szerény. Az ADA-EASD 2008-ban kiadott kezelési ajánlása a sitagliptin HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatását – monoterápiaként alkalmazva – 0,5–0,8%-ban adta meg.<sup>28</sup>

A sitagliptinnel kapcsolatban nagy kérdés, hogy tartós alkalmazása során igazolható-e béta-sejt-működést megóvó tulajdonsága. Állatkísérletes vizsgálatok adatai szerint sitagliptin mellett javultak a szénhidrát- és lipidanyagcsere paraméterei, és hisztomorfológiai jelek szerint nőtt az inzulinpozitív béta-sejtek száma, valamint a béta/alfa sejtek aránya.<sup>27</sup> Az adat nem meglepő, hiszen a GLP-1-ről korábban már igazolták, hogy javítja a bétasejt-működést és -morfológiát. A sitagliptinnel végzett állatkísérletes vizsgálatoknál – más készítményekhez (pl. tiazolidindionok) hasonlóan – nehéz megítélni, hogy a szövettani javulás közvetlenül gyógyszerhatásnak, vagy a glukóz- és lipotoxicitásnak az anyagcsere-változással párhuzamos javulásának (vagy mindkettőnek) tulajdonítható. Mindazonáltal biztatók és az állatkísérletes eredményekkel egybehangzóak azok a klinikai adatok, amelyek szerint 2-es típusú cukorbetegség sitagliptin-terápiája során a proinzulin/inzulin hányados javulását és a HOMA-B érték csökkenését észlelték.

### Sitagliptinnel folytatott klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatok értelemszerűen monoterápia formájában, placebóval összehasonlítva kezdődtek, majd a további vizsgálatok – a hatékonyság és biztonságosság megnyugtató eredményei után – a készítménynek a kombinációs kezelési formában való helyét tisztázták.

#### Sitagliptin-monoterápia

A sitagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát több, placebo-kontrollos vizsgálat során értékelték, az első tanulmányok rövid idejűek voltak, s a sitagliptin dóziskeresését és adagolási módjának meghatározását (napjában egyszer vagy kétszer) is célozták. Az első 12 hetes vizsgálatban a HbA<sub>1c</sub> érté-

ke 0,77%-kal csökkent.<sup>34</sup> Egy másik 12 hetes vizsgálatban a dózistól függően 0,39–0,56%-os HbA<sub>1c</sub>-csökkenést regisztráltak.<sup>15</sup> A 100 mg sitagliptinnel történő kezelés – placebóval összehasonlítva – jelentős mértékben csökkentette a HbA<sub>1c</sub>-értéket (a 18 és 24 hetes vizsgálatok során a placebohoz viszonyított változás –0,60% és –0,79% volt; a kiindulási HbA<sub>1c</sub>-érték mindkét vizsgálatban 8% körüli volt). Csökkent az éhomi és a posztprandiális vércukor értéke is. A HbA<sub>1c</sub> nagyobb mértékben csökkent azon betegek esetében, akiknek diabetes-tartamuk rövidebb (<3 év), ill. kiindulási HbA<sub>1c</sub>-értékük nagyobb volt. A napi 100 mg sitagliptinnel folytatott kezelés jelentős mértékben javította a béta-sejt-funkciót tükröző adatokat, beleértve a HOMA-B értékét, a proinzulin-inzulin arányt, valamint a gyakori mintavételű intravénás glukózterhelés során mért béta-sejt válaszkésztséget is. A sitagliptinnel kezelt betegek között előforduló hypoglykaemiás események száma hasonló volt a placeboval kezelték közt megfigyelthez.<sup>2,31</sup>

#### *Kombináció metforminnal, pioglitazonnal, glimepiriddel (placebo-kontrollos vizsgálatok)*

A 100 mg sitagliptint metforminnal kombinációban vizsgáló, 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálat során a sitagliptin jelentősen csökkentette a HbA<sub>1c</sub>-értéket (változás a placebohoz viszonyítva –0,65%; a kiindulási HbA<sub>1c</sub>-érték 8% volt), csökkent az éhomi és a posztprandiális vércukor értéke is.<sup>8</sup> Egy másik, 30 hétre terjedő vizsgálatban (n=190) a metformin mellé adott sitagliptin (versus placebo) 1,0%-kal csökkentette a HbA<sub>1c</sub>-értékét, csökkent az éhomi és a posztprandiális vércukor értéke is.<sup>30</sup> Egy további, 24 hétre terjedő vizsgálatban (n=1091, HbA<sub>1c</sub>: 7,5–11,0%) hat kezelési sémát választottak (metformin 1000 mg, metformin 2000 mg, sitagliptin 100 mg + metformin 1000 mg, sitagliptin 100 mg + metformin 2000 mg, sitagliptin 100 mg, placebo). Legmarkánsabb HbA<sub>1c</sub>-csökkenést (2,07% a placebohoz viszonyítva) a sitagliptin 100 mg + metformin 2000 mg kezelési csoportban értek el.<sup>14</sup> A metformin mellé adott sitagliptin a 24 órás glykaemiás kontroll javulását is elősegíti, amint azt egy vércukor-önellenőrzéssel végzett vizsgálatban igazolták.<sup>6</sup>

A sitagliptint pioglitazonnal kombinációban vizsgáló, 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálat során (175 beteg sitagliptint és 178 beteg placebót kapott) a sitagliptin 0,7%-kal csökkentette a HbA<sub>1c</sub>-értéket (kiindulási érték 8%), csökkent a posztprandiális és az éhomi vércukor értéke is.<sup>32</sup>

A sitagliptint glimepiriddel (±metformin) kombinációban vizsgáló, 24 hetes placebo-kontrollos vizsgálat során a HbA<sub>1c</sub>-érték 0,74%-kal csökkent a placebohoz viszonyítva. A csak glimepiridet kapó csoportban a csökkenés mértéke 0,57%, a glimepirid + metformin kezelésben részesülők körében pedig 0,89% volt.<sup>20</sup>

## Összehasonlító vizsgálat glipiziddel

Metformin-monoterápia mellé adott napi 100 mg sitagliptin vagy napi átlag 10 mg glipizid hatékonyságát tesztelték egy 52 hétig tartó vizsgálatban.<sup>29</sup> A HbA<sub>1c</sub>-csökkenés mértéke közel azonos volt (0,67%) mindkét csoportban (a kiindulási érték 7,5% volt). E vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, amely az inzulinszintézis és -felszabadulás ütemére utal, sitagliptin-kezelés hatására javult, míg glipizid-kezelés hatására romlott. A hypoglykaemiás esetek előfordulási aránya a sitagliptin-csoportban jelentősen kisebb (4,9%) volt, mint a glipizid-csoportban (32,0%). A sitagliptinnel kezelt betegek testsúlya a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű csökkenést (átlag -1,5 kg) mutatott a glipiziddel kezelt betegek testsúlynövekedésével (átlag +1,1 kg) szemben.

## Összehasonlító vizsgálat rosiglitazonnal

Metformin-monoterápián lévő cukorbetegek szerepeltek abban az összehasonlító tanulmányban, amely során a betegek egy része napi 100 mg sitagliptint, másik részük pedig napi 8 mg rosiglitazont, egy további csoport pedig placebót kapott. A követési idő (18 hét) végén a sitagliptin és a rosiglitazon HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatása érdemben nem tért el egymástól. Jelentős különbség volt azonban a két csoport testsúlyának alakulása terén: sitagliptin mellett a betegek testsúlya 0,4 kg-mal csökkent, a rosiglitazont kapók pedig 1,5 kg-mal nőtt.<sup>33</sup>

## Biztonságosság, mellékhatások

A sitagliptin jól tolerálható szer, alkalmazása során érdemi mellékhatás nem alakul ki, az összehasonlító III. fázisú klinikai vizsgálatokban a mellékhatások gyakorisága azonos volt sitagliptin, ill. placebo mellett, mind a monoterápiás, mind a kombinációs (metforminnal vagy pioglitazonnal végzett) vizsgálatokban. A sitagliptin a gyomorürülésre nincs érdemi befolyással, gasztrointesztinális mellékhatások nem alakulnak ki. Egyes tanulmányokban a nasopharyngitis és a felső légúti hurut mérsékelt növekedését figyelték meg, a gyógyszereszedéssel való összefüggés azonban nem bizonyított.

## Hypoglykaemia

Sitagliptin adásakor a hypoglykaemia kockázata nem nő akkor, ha a készítményt antihyperglykaemiás, nem hypoglykaemizáló szerrel (metformin, TZD) adjuk együtt. Szulfonilureával kombinálva azonban a hypoglykaemia gyakorisága – placebohoz viszonyítva – valamelyest nőhet, ezért ilyen esetben érdemes mérlegelni a szulfonilurea dózisának csökkentését.

## Testsúly

Klinikai vizsgálatokban a sitagliptin testsúlysemlegesnek bizonyult, sem érdemi testsúlynövekedés, sem csökkenés nem volt detektálható.

## Terhesség – szoptatás

A sitagliptin terhesség idején való alkalmazásáról nincs elegendő adat. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást figyeltek meg nagy dózisos alkalmazása mellett, az emberi kockázat mértéke nem ismert. Az állatkísérletek azt mutatták, hogy a sitagliptin kiválasztódik az anyatejvel. Nem ismert azonban, hogy a sitagliptin megjelenik-e a humán anyatejben. Az alkalmazási előirat szerint a sitagliptin nem adható terhességben és a szoptatás ideje alatt.

## A gyakorlati alkalmazás lehetőségei

A sitagliptin adagja 100 mg, naponta egyszer. A sitagliptin (Januvia®) az alkalmazási előirat szerint a 2-es típusú diabetesben szenvedők antihyperglykaemiás kezelésére szolgál az alábbi esetekben:

- metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül metformint alkalmazva a glikémiás kontroll nem megfelelő;
- szulfonilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a szulfonilurea nem biztosít megfelelő vércukorszint-beállítást, és a metformin kontraindikáció vagy intolerancia miatt nem alkalmazható;
- szulfonilureával 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- $\gamma$ -agonistával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett PPAR- $\gamma$ -agonistát önmagában alkalmazva a glikémiás kontroll nem megfelelő.

A sitagliptin elsősorban metforminnal kombinálható, nem véletlen, hogy ez a kombináció külföldön már fix kisserelésben is elérhető (Janumet®). Metformin-intolerancia vagy -kontraindikáció esetén a sitagliptin kombinálható szulfonilureával vagy TZD-vel. Az alkalmazási előirat megengedi a hármas kombinációt is (metformin + szulfonilurea + sitagliptin). A sitagliptin kombinációja akarbózzal, ill. prandiális glukózregulátorral kerülendő. Inzulinnal történő együttadásról nincs adat, ezért az nem javasolható.

Az enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek (kreatinin clearance  $\geq 50$  ml/min) esetében dózismódosításra nincs szükség. Középsúlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a sitagliptin adása kerülendő. Az enyhe vagy középsúlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében dózismódosításra nincs szükség, súlyos májelég-

telenségben szenvedő betegek körében a sitagliptin adása kerülendő. A sitagliptin napi dózisát nem szükséges módosítani idősek, ill. elhízottak körében. Terhességben, ill. szoptatás alatt sitagliptin nem adható. A sitagliptin előnye, hogy a készítményt a betegek jól tolerálják, s alkalmazása során a testsúly érdemben nem nő.<sup>10,11,23,25</sup>

A sitagliptin – *in vitro* adatok alapján – nem gátolja és nem indukálja a CYP450 izoenzimeket. A klinikai vizsgálatok során a sitagliptin nem változtatta meg jelentős mértékben a metformin, glibenclamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját, így ezekkel a készítményekkel együtt adható. A sitagliptin csekély mértékben befolyásolja a plazma digoxin-koncentrációját. A digoxin dózismódosítása nem javasolt, de digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegek esetében indokolt a fokozott óvatosság és a digoxinszint ellenőrzése.

Összességében véve a sitagliptin hatékonysága, biztonságossága és jó tolerálhatósága folytán a 2-es típusú diabetesben szenvedők orális kezelési rendszerén belül – elsősorban metforminnal kombinálva – preferálandó választási lehetőséget jelent. A hazai tapasztalat értelemszerűen még szerény, a készítményt 2008. augusztus 1-én hirdették ki. A nemzetközi adatok azonban meggyőzőek, mindazonáltal a készítmény végső értékének megvonásához még hosszabb megfigyelés és a kardiovaszkuláris események alakulásának vizsgálata is szükséges.<sup>1</sup>

## Irodalom

- Ahrén B: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1344-1350.
- Aschner P, Kipnes MS, Luceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE: Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 2632-2637.
- Bergman A, Ebel D, Liu F, Stone J, Wang A, Zeng W, Chen L, Dilzer S, Lasseter K, Herman G, Wagner J, Krishna R: Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2007; **28**: 315-322.
- Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA: Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1862-1864.
- Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanaka W, Zeng W, Tanen M, Wang AQ, Chen L, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Wagner JA, Herman GA: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2006; **28**: 55-72.
- Brazg R, Xu L, Dalla Man C, Cobelli C, Thomas K, Stein PP: Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**: 186-193.
- Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D: Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008; **10**: 545-555.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; **29**: 2638-2643.
- Drucker DJ: The biology of incretine hormones. *Cell Metab* 2006; **3**: 153-165.
- Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS: Sitagliptin in clinical practice: a new approach in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2008; **9**: 1705-1720.
- Gagliardino JJ, Santoro S, Arellano S, Di Girolamo G: New treatments for type 2 diabetes mellitus: combined therapy with sitagliptin. *Expert Opin Pharmacother* 2008; **9**: 1495-1507.
- Gallwitz B: Sitagliptin: profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today* 2007; **43**: 13-25.
- Gerő L: Inkretinek – a felfedezéstől a gyógyszerig. *Magyar Belorv Arch* 2007; **60**: 99-107.
- Goldstein BJ, Feinglos MN, Luceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group: Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1979-1987. Erratum in: *Diabetes Care* 2008; **31**: 1713.
- Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP; Sitagliptin Study 014 Investigators: Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007; **23**: 1329-1339.
- Herman GA, Bergman A, Liu F, Stevens C, Wang AQ, Zeng W, Chen L, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Tanaka W, Meehan AG, Lasseter K, Dilzer S, Blum R, Wagner JA: Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; **46**: 876-886.
- Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, Dietrich B, Golor G, Schrodter A, Keymeulen B, Lasseter KC, Kipnes MS, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Cilissen C, De Smet M, de Leppeleire I, Van Dyck K, Wang AQ, Zeng W, Davies MJ, Tanaka W, Holst JJ, Deacon CF, Gottesdiener KM, Wagner JA: Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4612-4619.
- Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M; The Sitagliptin Study 012 Group: Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006; **22**: 1939-1947.

19. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Tanaka W, Wang AQ, Zeng W, Musson D, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Gottesdiener KM, Wagner JA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005; **78**: 675-688.
20. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**: 733-745.
21. Holst JJ: Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture. *Diabetologia* 2006; **9**: 253-260.
22. Jermendy Gy: A 2-es típusú diabetes új terápiás lehetőségei: inkretin-mimetikumok és inkretin-érzékenyítők. LAM in press, 2008.
23. Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP: Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 489-496.
24. Lyseng-Williamson KA: Sitagliptin. *Drugs* 2007; **67**: 587-597.
25. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ: Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; **11**: 491-499.
26. Mistry GC, Bergman AJ, Zheng W, Hreniuk D, Zinny MA, Gottesdiener KM, Wagner JA, Herman GA, Ruddy M: Sitagliptin, an dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of the sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2008; **66**: 36-42.
27. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zychand E, Feng Y, Zhu L, Li C, Howard AD, Moller DE, Thornberry NA, Zhang BB: Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; **55**: 1695-1704.
28. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; **31**: 173-175.
29. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**: 194-205.
30. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M: Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 537-550.
31. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; **49**: 2564-2571.
32. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; **28**: 1556-1568.
33. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS: Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008; **10**: 959-969.
34. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P: Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; **61**: 171-180.
35. Winkler G: Inkretin hatáserősítők, inkretin mimetikumok – a terápiás alkalmazás gondolatától a gyakorlati megvalósításig. *Orv Hetil* 2007; **148**: 579-587.

Levelezési cím: Dr. Jermendy György  
 Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály  
 1106 Budapest, Maglódi út 89-91.  
 E-mail: gjermendy@mail.datanet.hu

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Januvia 100 mg filmtableta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉL

100 mg sziptalinnal megfelelő sziptalinnal-foszfát-morichidráttal tablettánként. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtableta (tabletta)

Kerek, bézs-színű filmtableta, egyik oldalán „277” jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1. Terápiás javallatok

A Januvia 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek

- glycaemiás kontrolljának javítására javallott metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül metformin alkalmazása a glycaemiás kontroll nem megfelelő
- vércukorszint beállításának javítására javallt szulfonilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a szulfonilurea nem biztosít megfelelő vércukorszint beállítást, és a metformin kontraindikáció vagy intolerancia miatt nem alkalmazható
- vércukorszint beállításának javítására javallt sziptalinnal és metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett az ezzel a két szerrel végzett együttes kezelés nem biztosít megfelelő vércukorszint beállítást.

Azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében, akiknél PPAR $\gamma$ -agonista (azaz kardioldindinok) használatát helyénvaló,

- a Januvia a glycaemiás kontroll javítására javallott PPAR $\gamma$ -agonistával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett PPAR $\gamma$ -agonistát önmagában alkalmazva a glycaemiás kontroll nem megfelelő.

### 4.2. Adagolás és alkalmazás

A Januvia adagja 100 mg, naponta egyszer. A metformin vagy PPAR $\gamma$ -agonista dózist változtatlanul hagyva a sziptalint a gyógyszerkezeléssel együtt kell alkalmazni.

Ha a Januvia-t egy szulfonilureával kombinációban alkalmazzák, a hypoglycaemia kockázatának csökkentése érdekében fontofőre kell venni a szulfonilurea alacsonyabb dózisának alkalmazását (lásd 4.4. pont).

Ha a Januvia egy adagja kimerült, azt azonnal pótolni kell, amint a beteg észreveszi. Ugyanazon a napon nem szabad dupla adagot bevenni.

A Januvia étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Veseelégtelenségben szenvedő betegek

Az anyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek (kreatinin clearance [CrCl]  $\geq 50$  ml/min) esetében a Januvia dózismódosítására nincs szükség.

Közepesen vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan a Januvia-val korlátozottak a klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalatok. Ezért a Januvia alkalmazása ezen betegpopulációban nem javasolt (lásd 5.2. pont).

Májelégtelenségben szenvedő betegek

Az anyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében a dózis módosítására nincs szükség. A Januvia-t súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek korában nem vizsgálják.

Idős korú betegek

A dózis életkor alapján történő módosítására nincs szükség. 75 éves vagy idősebb betegek korlátozott mennyiségű biztonságosságot adó rendelkezésre, ezért ebben az esetben körültekintően kell eljárni.

Gyermekek

A Januvia nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

### 4.3. Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység

### 4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A Januvia nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében vagy diabétes ketoacidosis kezelésére.

### 4.5. Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a sziptalinnal

Az alábbiakban ismertetett klinikai adatok arra utalnak, hogy kicsi annak a kockázata, hogy a sziptalinnal az együttesen alkalmazott készítményekkel klinikailag jelentős kölcsönhatás lép fel.

**Metformin:** Naponta 1000 mg metformin ismételt adagolása nem változtatta meg jelentősen az együtt adott 50 mg sziptalinnal farmakokinetikáját a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

### 4.6. Terhesség és szoptatás

Terhesség

A Januvia terhesség idején való alkalmazására nem adó rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást figyeltek meg magas dózisok alkalmazása mellett (lásd 5.3. pont). Az embriokozikál mértéke nem ismeretes. Az embriokozikál mértéke nem ismeretes. Az embriokozikál mértéke nem ismeretes.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a sziptalinnal kiválasztódik-e a human anyatejbe. Az állatkísérletek azt mutatják, hogy a sziptalinnal kiválasztódik az anyatejbe. A Januvia szoptatás idején nem adható.

### 4.7. A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatása nem vizsgálta. Gépjárművezetéshez vagy gépek üzemeltetéséhez figyelembe kell venni azonban, hogy beszámoltak szédülési és álomszerűségi

### 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kienc nagy, legfeljebb 2 évig tartó klinikai vizsgálat során több mint 2700 beteg kezelet nap 100 mg Januvia-val önmagában vagy metforminnal, szulfonilureával (metforminnal vagy anélkül), illetve PPAR $\gamma$ -agonistával kombinációban. Ezen vizsgálatok során azonosították a mellékhatások gyakoriságát.

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A sziptalinnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél), a sziptalinnal és metforminnal kezelt betegek esetében a placeboval kezelt betegek csoportjához képest gyakrabban fordult elő (> 0,2% és < 1% betegnél).

A placebo kontrollis klinikai vizsgálatokban felismert mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága a terápiás rászim függvényében			
	Sziptalinnal metforminnal <sup>1</sup>	Sziptalinnal szulfonilureával <sup>2</sup>	Sziptalinnal metforminnal és szulfonilureával <sup>3</sup>	Sziptalinnal PPAR $\gamma$ -agonistával (pioglitazon) <sup>4</sup>
<b>Anyagszere- és táplálkozási belegések és tünetek</b>				
hypoglycaemia*		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>Idegrendszeri belegések és tünetek</b>				
álmosság	Nem gyakori			
<b>Emésztőrendszeri belegések és tünetek</b>				
hasmenés	Nem gyakori			
hányinger	Gyakori			
székrekedés			Gyakori	
elhasi fájdalom	Nem gyakori			
<b>Általános tünetek</b>				
perifériás ödéma				Gyakori
<b>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</b>				
csökkent				
vércukorszint	Nem gyakori			

\* A Januvia-t monoterápiában vagy a sziptalinnal metforminnal, illetve pioglitazonnal kombinált terápiában alkalmazott klinikai vizsgálatokban a sziptalinnal-kezelés során jelentett hypoglycaemia esetek aránya hasonló volt a placebo-t szedő betegek körében jelentett arányhoz.

<sup>1</sup> Egy 24-hetes placebo-kontrollis vizsgálat során, melyet a metforminnal kombinációban, napi egyszer adott 100 mg sziptalinnal végeztek, a gyógyszerrel összehasonlítva értékelik mellékhatások előfordulási arányát a sziptalinnal/metforminnal kezelt betegek között 9,3%, míg a placebo/metforminnal kezelt betegek között 10,1% volt.

<sup>2</sup> Egy 24-hetes vizsgálat során, melyben napi egyszer 100 mg sziptalinnal metforminnal kombinációban alkalmazták a gyógyszert, értékelik mellékhatások előfordulási arányát a sziptalinnal/metforminnal kezelt betegek között 14,5%, míg a placebo/metforminnal kezelt betegek között 30,3% volt.

<sup>3</sup> A legfeljebb 1 évig tartó, a sziptalinnal/metforminnal és szulfonilureával kombinált összehasonlító vizsgálatok összesítve a gyógyszerrel összehasonlítva tekintik mellékhatásokat, melyek a 100 mg sziptalinnal kezelt betegek között gyakrabban fordultak elő (> 0,2% és < 1% beteg különbség), mint a szulfonilureával kezelt betegekben, a következők voltak: anorexia (Anyagszere- és táplálkozási belegések és tünetek, nem gyakori) és test súlycsökkenés (Laboratóriumi vizsgálatok eredményei, nem gyakori).

<sup>4</sup> Egy 24-hetes vizsgálat során, melyben a naponta egyszer adott 100 mg sziptalinnal és glicimerid kombinációját vizsgálták, a gyógyszerrel összehasonlítva értékelik mellékhatások előfordulási arányát a sziptalinnal/glicimeriddel kezelt betegek között 11,3%, míg a placebo/glicimeriddel kezelt betegek között 6,6% volt.

<sup>5</sup> Egy 24-hetes vizsgálat során, melyben a naponta egyszer adott 100 mg sziptalinnal és glicimerid valamint metformin kombinációját vizsgálták, a gyógyszerrel összehasonlítva értékelik mellékhatások előfordulási arányát a sziptalinnal és glicimeriddel metforminnal kombinációjával kezelt betegek között 18,1%, míg a placebo és glicimerid/metforminnal kezelt betegek között 7,1% volt.

<sup>6</sup> Egy 24-hetes vizsgálat során, melyben a napi egyszer adott 100 mg sziptalinnal és pioglitazon kombinációját vizsgálták, a gyógyszerrel összehasonlítva értékelik mellékhatások előfordulási arányát a sziptalinnal/pioglitazonnal kezelt betegek között 9,1%, míg a placebo/pioglitazonnal kezelt betegek között 9,0% volt.

A gyógyszerrel összehasonlítva tekintik mellékhatásokat, melyek előfordulási gyakorisága a sziptalinnal kezelt betegek esetében meghaladta (> 0,2% és < 1% beteg különbség) a placeboval kezelt betegekben észleltet. A legfőbb: a hypoglycaemia, a székrekedés és a szédülés voltak.

A fenti ismertetett mellékhatásokon kívül az ok-okozati viszony feltüntetése nélkül jelentett mellékhatások között, melyek a Januvia-val kezelt betegeknek gyakrabban fordultak elő, mint a placeboval kezelt betegek esetében, a következők voltak: az ok-okozati viszony feltüntetése nélkül jelentett további mellékhatások között, melyek a Januvia-val kezelt betegek esetében gyakrabban fordultak elő – az 5%-os arányt nem érte el, de a Januvia-val kezelt csoportban a kontrollcsoportéhoz képest 0,5%-kal gyakrabban fordult elő – szerepel az osteoarthritis és a végtagfájdalom.

Egy 24-hetes vizsgálat során, melyet a napi kétszer adott sziptalinnal és metformin (sziptalinnal/metformin 50 mg/500 mg vagy 50 mg/1000 mg) kezelt kombinációs terápiájának alkalmazásával végeztek, a sziptalinnal és metformin kombinációját szedő betegekkel előforduló, a gyógyszerrel összehasonlítva értékelik mellékhatások teljes előfordulási arányát 14,0% volt, szemben a placeboval kezelt betegek között megfigyelt 9,7%-kal. A sziptalinnal és metforminnal kombinációját szedő betegek között előforduló, a gyógyszerrel összehasonlítva értékelik mellékhatások teljes előfordulási arányát hasonló volt, mint a metformin önmagában szedésénél (mindkétleg 14,0% és magasabb, mint a sziptalinnal önmagában szedésénél (6,7%). Az önmagában szedett sziptalinnal összehasonlítása, a különbségek elsősorban a gastrointesztinális mellékhatásoknak tudható be.

A klinikai vizsgálatok során a neutrofilszám csökkenése miatt a leghyvérsajtszám enyhé növekedését figyeltek meg (a placebohoz képest hozzávetőleg 200 sejtmillió/liter fehérvérsejt csökkenés, a kiindulási állag fehérvérsejtszám hozzávetőleg 6000 sejtmillió/liter). E jelenség a legtöbb – bár nem mindkét – vizsgálatban megfigyelhető volt. A laboratóriumi paraméterek ezen változása nem tekintendő klinikailag relevánsnak.

A Januvia-val történő kezelés során a vitális jelek vagy az EKG (beleértve a QTc intervallumot is) terén klinikailag jelentős eltérések nem mutatkoztak.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján a mellékhatásokat jelentették (gyakoriság nem ismert) túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiát, angioedémát, kiütéseket és urticariát.

## 4.9. Túladagolás

Az egészséges résztvevőkkel folytatott kontrollált klinikai vizsgálatok során a legfeljebb 800 mg, egyszeri sziptalinnal dózis általában jól tolerálható volt. Egy vizsgálatban a sziptalinnal 800 mg-os adagja mellett minimális, klinikailag nem releváns mértékű QTc-emelkedést figyeltek meg. Emberek esetében 800 mg feletti dózissal kapcsolatban nincs tapasztalat.

Túladagolás esetén helyénvaló az általános szupportív eljárások alkalmazása pl. a fel nem szívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai megfigyelés (elektrokardiogram készítését is beleértve) valamint szükség esetén szupportív terápia bevezetése.

A sziptalinnal közpess mérésben dializálható. A klinikai vizsgálatokban a dózis hozzávetőleg 13,5% a vett felvett dózis 3-4 órás hemodialízis kezelés során. Amennyiben klinikailag indokolt, fontofőre kell venni a hosszabb ideig tartó hemodialízis lehetőségét. Nem ismeretes, hogy a sziptalinnal dializálható-e pentonidissal dialízissel.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1. Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: DPP-4-inhibitor, ATC kód: A10BH01

A Januvia a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorként ismert orális amidabiolitikumok osztályának tagja. A glycaemiás kontroll és szer alkalmazása mellett megfigyelt javulása az aktív incretin hormonok szintjének növekedéséből állhat összefüggésben. Az incretin hormonok – beleértve a GLP-1 és a GIP hatását is magában foglaló – a glukozidázok és a glukozidázok (GIP) – a bél egész nap termel, és szintjük az étkezés követően megnövekszik. Az incretinok a glukozidázok biológiai aktivitásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP, a ciklikus AMP-vel működő intracelluláris jelátvitelre keresztül fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelést és felszabadulást. A GLP-1 vagy a DPP-4-inhibitorokkal történő kezelés a 2-es típusú diabeteses állatokkal végzett kísérletek során javította a béta-sejtjei működését szemben a mutatót választékosságát, valamint stimulálta az inzulin bioszintézist és felszabadulást. A magasabb inzulinszint mellett megfigyelhető a szövetek glukozidázaktivitása. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glukozidázaktivitását. A csökkenő glukozidáz-aktivitáció és a magasabb inzulinszint a máj glukozidázaktivitásának visszaszorítását vezeti, mely a vércukorszint csökkenéséhez vezet. A GLP-1 és a GIP hatását aktív incretinok függő-dependens, mivel alacsony vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 nem stimulálja az inzulin felszabadulást és nem szugginálja a glukozidázaktivitást. Mind a GLP-1, mind a GIP esetében az inzulin felszabadulást stimulálása lefordulhat, ahogy a glukozidázaktivitáció a normális főleg emelkedik. Továbbá, a GLP-1 a hipoglükémia által indukált normális glukozidáz-aktivitást nem gátolja. A GLP-1 és a GIP aktiválását a DPP-4 enzimek katalizálják, mely gyorsan hidrolizálják az incretin hormonokat. Így inaktív termékek képződnek. A sziptalinnal megakadályozza az incretin hormonok DPP-4 általi hidrolízisét, ezáltal növeli az aktív GLP-1 és a GIP plazmakoncentrációját. Az aktív incretinok szintjének növekedése a sziptalinnal glukozidázaktivitást, ezáltal növeli az inzulin felszabadulást és csökkenti a glukozidáz szintjét. 2-es típusú diabetesben szenvedő, hyperglycaemiás betegekben az inzulin és glukozidáz szintjének éven változása alacsonyabb megfigyelhető. A (HbA $_{1c}$ )-szintje, valamint alacsonyabb éhomi és posztprandialis glukozidázkoncentrációk vezettek. A sziptalinnal glukozidáz-aktivitást, ami a glukozidázaktivitást, mind a GLP-1, mind a GIP esetében az inzulin felszabadulást stimulálta mellett is növeli az inzulin-kiválasztást, ami 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekben, és egészséges személyekben is hipoglükémiahoz vezethet. A sziptalinnal a DPP-4 enzimet hatékony és igen szelektív inhibitor, és a terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket.

**2. táblázat: A placebo-kontrollis monoterápiát és kombinációs terápiát alkalmazó vizsgálatokban mért HbA<sub>1c</sub> eredmények\***

Vizsgálat	A vizsgálat elején mért átlagos HbA <sub>1c</sub> (%)	A 24. héten a vizsgálat elején mért HbA <sub>1c</sub> (%) értékekhez képest mutatókhoz átlagos eltérés <sup>†</sup>	A 24. héten a placeboáram korrigált HbA <sub>1c</sub> (%) értékek terén mutatókhoz átlagos eltérés <sup>†</sup> (95% CI)
<b>Monoterápiás vizsgálatok</b>			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin <sup>‡</sup> (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>†</sup> (-0,8, -0,4)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>†</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Kombinációs terápiás vizsgálatok</b>			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatosan lévő metformin terápiához adva (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>†</sup> (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatosan lévő pioglitazon terápiához adva (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>†</sup> (-0,9, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatosan lévő glimepirid terápiához adva (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>†</sup> (-0,8, -0,3)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatosan lévő glimepirid+metformin terápiához adva (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>†</sup> (-1,1, -0,7)
Kezdő terápia (naponta kétszer): szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>†</sup> (-1,8, -1,3)
Kezdő terápia (naponta kétszer): szitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>†</sup> (-2,3, -1,8)

\* A populációt minden beteg kezelését kapott (kezelési szándék szerinti analízis)  
<sup>†</sup> Az előzőleg adott antihyperglycaemias terápis státuszhoz és a vizsgálatba történő belépéskor mért értékhez igazított legkisebb négyzetek módszere  
<sup>‡</sup> p<0,001 a placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva  
<sup>§</sup> A 8. héten mért HbA<sub>1c</sub> (%)

Összességében véve, a vizsgálat kezdetétől a vizsgálat végpontjig mért HbA<sub>1c</sub> klinikailag releváns csökkenése alapján a szitagliptin monoterápiában, metforminnal kombinációban (kezdő vagy hozzáadott terápiaként) és liazolidinonok kombinációjában javultotta a glycaemiás kontrollálást (lásd 2. táblázat).  
 A Januvia monoterápiás hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálat során értékelték. A két, egyenként 118- és 24-hetes vizsgálatban a napi egyszer 100 mg szitagliptinnel történő monoterápiás kezelés a placeboval összehasonlítva jelentős mértékben javította a HbA<sub>1c</sub>-t, az éhomi plazma-glükózt (FPG) és az étkezési követő 2 órán belül mért glükózt (2 órás PPG) szintjét. Javult mutatókhoz a béta-sejt-funkcióra utaló markerek, beleértve a HOMA-1 (-1 (Homeostasis Model Assessment-1)) mutatót, a proinzulin-inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétel együttdíró étkezési tolerancia-teszt során mért béta-sejt válasz készségét terén. A Januival kezelt betegek között előforduló hipoglycaemiás esetek száma hasonló volt a placeboval kezelt kózt megfigyeléshez. A szitagliptin terápia mellett a placeboval kezelt betegek enyhé tesztülynövekedésével összehasonlítva - egyik vizsgálatban nem tört a kiindulási tesztüly.

2-es típusú diabetesben és krónikus veseelégtelenségben (creatinin clearance <30 ml/min) szenvedő betegekben végzett vizsgálat során vizsgálata került a csökkentett dózisú szitagliptin biztonságossága és tolerálhatósága, mely összességében hasonlított a placeboéhoz. További, a szitagliptinnel elért és placeboval összehasonított HbA<sub>1c</sub> és FPG-csökkenés általában hasonló volt a normál vese-funkciójú betegekkel végzett egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyelésekhez (lásd 5.2. pont). A kéta-páron súlyos és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek száma túl alacsony volt ahhoz, hogy igazolódjon a szitagliptin biztonságos használata ilyen betegek esetében.

Két 24 hetes vizsgálatban, melyek során a napi egyszer 100 mg szitagliptin hozzáadott terápiaként metforminnal, illetve pioglitazonnal kombinációban alkalmazták, a glycaemiás paraméterek jelentős javulását figyelték meg. A tesztülyban a vizsgálat megkezdése óta bekövetkezett változás a szitagliptinnel kezelt betegek esetén, a placebohoz viszonyítva hasonló volt. E vizsgálatokban hasonló arányban jelentek meg hipoglikémiák a szitagliptinnel vagy placeboval kezelt betegek között.

Az egyetűl gimepiridhez illetve gimepirid és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 24 hetes, placebo-kontrollis vizsgálatot végeztek el. Az egyetűl gimepiridhez vagy gimepirid és metformin kombinációjához adott szitagliptin jelentős javulást eredményezett a glycaemiás paraméterek terén. A szitagliptinnel kezelt betegek a placebohoz képest enyhé tesztülynövekedést mutattak.  
 A kezdő kezelés egy 24 hetes, placebo-kontrollis, faktoriális elrendezésű vizsgálat során a metforminnal (napi kétszer 500 mg vagy 1000 mg) kombinációban adott napi kétszer 50 mg szitagliptin bírnyol monoterápiával összehasonlítva hasonló javulást eredményezett a glycaemiás paraméterekben. A szitagliptin és metformin kombinációjával elért tesztüly-csökkenés hasonló volt a csak metforminnal vagy placebo alkalmazása mellett megfigyeléshez, míg a szitagliptin önmagában történő alkalmazásához az alapértékben nem mutatókhoz változás. A hipoglycaemia az egyes kezelési csoportokban hasonló arányban fordult elő.

Az egyetűl gimepiridhez, mely a hozzáadott napi egyszer 100 mg Januvia vagy glibitrid (a szitagliptinnel kózt tartó szer) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta a metformin-monoterápia mellett nem kielőgűl glycaemiás kontrolláláshoz szükséges betegeknek. A szitagliptin hasonló volt a glibitridhez a HbA<sub>1c</sub>-csökkenés terén. A komparatív csoportban a glibitrid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek 40%-ának naponta  $\leq$  5 mg glibitrid dózisa volt szükséges. A szitagliptin csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glibitrid csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek tesztülyja a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést (-1,5 kg) mutatót a glibitriddel kezelt betegek jelentős tesztülynövekedésével (+1,1 kg) szemben. E vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, mely az inzulin-szintézis és felszabadulás hatásosságának markere, a szitagliptin kezelés hatására javult, míg a glibitrid-kezelés hatására romlott. A hipoglycaemiás esetek előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban (4,9%) jelentősen alacsonyabb volt, mint a glibitrid-csoportban (32,0%).

**5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok**  
 Felszívódás

A szitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges alanyoknál az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott és a dózis bevételei között 1-4 óra belül érte el a plazma csúcskoncentrációt (átlag T<sub>max</sub>), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke 8 52 m·h, a C<sub>max</sub> értéke 950 nM volt. A szitagliptin abszolút biohasznosíthatósága hozzávetőleg 87%. Mivel a Januvia egyetűl bevétele magas szifrafarmú ételekkel nincs kihatással a farmakokinetikára, a Januvia étellel vagy anélkül is bevehető.

A szitagliptin plazma AUC-értéke az éhgyomroson növekedett. A dózisarányosságot a C<sub>max</sub> és C<sub>min</sub> vonatkozásában nem állapították meg (a C<sub>min</sub> a dózisarányosságnál annyira nagyban mértekben nőt és a C<sub>max</sub> a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőt).

**Előzetes**  
 Egészséges emberekben a szitagliptin egyszeri 100 mg-os dózisának intravénás beadását követően az átlagos elosztási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 198 liter. A szitagliptin plazmátrájkéhez reverzibilisen kötődő része alacsony (38%).  
 Metabolizmus  
 A szitagliptin elsősorban változatlan formában a vizelettel, új, a metabolizmus kevésbé jellemző. A szitagliptin hozzávetőleg 78%-a ürűl változatlan formában a vizelettel.

Egy adag [<sup>14</sup>C] szitagliptin orális bevételeit követően a radioaktívitás hozzávetőleg 16%-a ürűl a szitagliptin metabolitjaként. Mál metabolitok tudtak nyomokban kimutatni, melyek várhatóan nem járulnak hozzá a szitagliptin plazma DPP-4 gátló tevékenységéhez. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a szitagliptin limítáló metabolizmusátréi felőlős is enzim a CYP3A4 vagy a CYP2C8 közreműködésével. *In vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátlja a CYP izoenzimeket (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vagy 2B6), és nem indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP1A2-t.  
 Elműködés  
 Egy adag [<sup>14</sup>C] szitagliptin egészséges résztvevőknek történő orális beadását követően az alkalmazott radioaktívitás megközelítőleg 100%-a ürűl a széklettel (13%) vagy vizelettel (87%) a dózis beadását követő héten belül. A szitagliptin 100 mg-os orális dóziséhoz követő látszólagos terminális t<sub>1/2</sub> hozzávetőleg 12,4 óra. A szitagliptin többszörös dózisok esetén csak minimális mértékben halmozódik fel. A renális clearance megközelítőleg 350 ml/min volt.

A szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürűl, aktív tubuláris szekrécióval. A szitagliptin a humán organikus anion transzporter-3 (hOAT-3) szubsztrátja, mely a szitagliptin renális kiválasztódásában játszósz szerepet. A hOAT-3 klinikai jelentőségét a szitagliptin transzport terén még nem állapították meg. A szitagliptin egyben a renális kiválasztódásában esetlegesen közvetítős szerepet játszó p-glikoprotein szubsztrátja is. A p-glikoprotein inhibitorok minősűl ciklosporin azonban nem csökkentette a szitagliptin renális clearance-ét. A szitagliptin nem szubsztrát az OCT2 vagy OAT1, illetve a PEPT1-2 transzportereknek. A szitagliptin *in vitro* nem gátlja az OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 nM) vagy a p-glikoprotein (legfeljebb 250 nM) által közvetített transzportot a kezelés szempontjából releváns plazma koncentrációban. Egy klinikai vizsgálatban a szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma digoxin koncentrációt, mely azt jelzi, hogy a szitagliptin a p-glikoprotein anyhén gátohatja.

**Különleges betegcsoportok**

A szitagliptin farmakokinetikája általában véve hasonló volt az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében.

**Veseelégtelenség**

Egy nem vakosított, egyszeri adagot alkalmazó vizsgálatot folytattak a csökkentett dózisú szitagliptin (50 mg) farmakokinetikájának értékelése céljából, különböző fokú krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek és egészséges kontroll alanyok összehasonlításával. A vizsgálatot olyan veseelégtelenségben szenvedő betegekkel folytatták, akik a kreatinin clearance érték alapján a következő csoportokba tartoztak: enyhé (50-80 ml/min), közepesen súlyos (30-50 ml/min), és súlyos veseelégtelenség (<30 ml/min), valamint végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) szenvedő, hemodialízis szoruló betegek.  
 Az egészséges kontroll alanyokhoz képest az enyhé veseelégtelenségben szenvedő betegekben a szitagliptin plazmakoncentrációja nem mutatott jelentős emelkedést. Az egészséges kontroll alanyokhoz képest a közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekben a szitagliptin plazma AUC-értékének hozzávetőleg kétszeres emelkedését figyelték meg, míg a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek és az ESRD-ban szenvedő, hemodialízis szorulókkal között hozzávetőleg négyeszeres emelkedést észleltek. A szitagliptin közepes mértékben volt hemodialízis által elváltatható (13,5% egy 3-4 órával a bevétel követően megkezdett hemodialízis kezelés során). A Januvia nem javasolt a közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben valamint az ESRD-ban szenvedő betegek számára, mivel ezen betegekkel illetően korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 4.2. pont).

**Májelégtelenség**

Az enyhé vagy közepesen súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh érték =9) szenvedő betegek esetében nincs szükség a Januvia dózismódosítására. Súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh érték = 9) szenvedő betegekkel illetően nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat. Mivel a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürűl ki, a súlyos májelégtelenség várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

**Idős kor**

Nincs szükség az életkor függvényében történő dózismódosításra. Az 1. és 2. fázisú adatokra lármazódo populációs farmakokinetikai analízis alapján a szitagliptin farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben. A lialább korú résztvevőkkel összehasonlítva, az idős korú (65-80 éves) résztvevők szitagliptin plazmakoncentrációja hozzávetőleg 19%-kal volt magasabb.  
**Gyermekek**  
 A Januival gyermekek körében még nem végeztek vizsgálatokat.

**Egyéb betegcsoportok**

Nincs szükség a nem, rassz vagy testtömeg-index (BMI) szerinti dózismódosításra. Az 1. fázisú farmakokinetikai adatok összesített analízise, valamint az 1. és 2. fázisú adatok populációs farmakokinetikai analízise alapján a szitagliptin farmakokinetikájára ezen tényezők nem voltak klinikailag jelentős hatással.

**5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A rágszűkítőben a humán szisztémás expozíciós szint 58-szorosánál veese- és májtömegtel figyelték meg, míg a halással nem rendelkező dózissal a humán expozíciós szint 19-szerese volt. A patkányokban a klinikai expozíciós szint 67-szerese mellett megfigyelt rendellenességekkel figyelték meg. A patkányokban végzett 14-hetes vizsgálat alapján a megfigyelés során a halással nem rendelkező dózissal 58-szoros volt. Nem ismeretes, hogy a megfigyelések milyen mértékben vonatkoznak az emberre. A kutyákban a klinikai expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, műő fizikai tünetekkel - például nyitott száj tőrőlől lélegzést, nyárást, fehér habszoró hányást, ataxiát, remegést, csökkent aktivitást és/vagy öngyógyítható test-tartást - figyelték meg, melyek közül néhány neurologiai toxicitásra utal. Tovább, olyan dózisok mellett, melyek a humán expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet eredményeztek, szövetatlagn minimális vagy enyhé májvíz változások-dögénarációnál észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózissal a klinikai expozíciós szint 6-szorosra volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxicusnak. A szitagliptin 976-nem volt karcinogén. Patkányokban a humán expozíciós szint 58-szorosra mellett megfigyeltek a máj-adenómák és karcinómák előfordulási gyakoriságát. Mivel kimutatták, hogy a hepatotoxicitás a patkányok esetében korrelációnál mutal a hepatikus neoplázia kialakulásával, a máj-török ezen megfigyelkedett előfordulási aránya nagy valószínűséggel az ilyen magas dózissal fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózissal 19-szerese) miatt a neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak. Nem figyelték meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást, ha a him és nőstény patkányoknál a párzási időszak előtt és közben adták szitagliptint.

Egy a patkányok pre- és poszt-natális fejlődésére irányuló vizsgálatban a szitagliptin nem okozott nemkívánatos hatásokat. A reproduktív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati halálra, rendellenességek (hiányzó, hypoplasztikus és lengőbor-ú) előfordulására anyhén növekedést mutattak patkányok utódiban, a humán expozíciós szint 29-szeresét meghaladó szisztémás expozíciós szintnél. Nyulakban anyai toxicitást figyelték meg a humán expozíciós szint több mint 29-szeresénél. A magas biztonságossági határértékek miatt a megfigyelések nem utalnak hasonló kockázatra az emberi reprodukcióról terén. A szitagliptin a laktáló patkányok tejében jelentős mértékben kiválasztódott (tej/plazma arány: 4:1).

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1. Segédanyagok lelsorolása**

Tabletták:  
 mikrokristályos cellulóz (E460)  
 vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341)  
 kroszkarmelóz-nátrium (E468)  
 magnézium-sztearát (E470b)  
 nátrium-sztearil-fumarát  
 Filmbevonat:  
 polivinilalkohol  
 makrogol 3500  
 talkum (E553b)  
 titán-dioxid (E171)  
 fehér vas-oxid (E172)  
 sárga vas-oxid (E172)

**6.2. Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3. Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

**6.4. Különleges tárolási előírások**

A gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

**6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése**

Állatszában buborékfólia (PVC/PE/PVDC és alumínium) 14, 28, 56, 84 vagy 98. Filmtabletta tartalmú csomag és 50x film-tabletta, adagokként perforált buborékfóliában.  
 Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen le nem használt készítmény, illetve hulladékaqny megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FÓRGALOMBA HÖZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Egyesült Királyság

**8. A FÓRGALOMBA HÖZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(II)**

EU/1/07/333/014

**9. A FÓRGALOMBA HÖZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. március 21.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2007. december 19.

A gyógyszerrel további információkat lát a European Medicines Agency (EMA) internetes honlapján, melynek címe: <http://www.ema.europa.eu/>.

21/12/2007 EMEA/H/C/22/011/02-03



**MSD**  
 MSD Magyarország Kft.  
 1123 Budapest, Alkotás u. 50.  
 Telefon: 888-5300 Fax: 888-5302

# A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA leányvállalata  
 Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA 2008.  
 Minden jog fenntartva. Kód: Q2-2009-JAN-2008-HU-1787-BT  
 A dokumentum lezárva: 2008. 08. 25.

LÁTÓGASSON MEG BENNÜNKET A VILÁGHÁLÓN: <http://www.msd.hu>

# A MÁTRIX METALLOPROTEINÁZ-9 EXPRESSZIÓJA COLITIS ULCEROSÁBAN

Dr. Herszényi László,<sup>(1)</sup> Dr. Sipos Ferenc,<sup>(1)</sup> Dr. Molnár Béla,<sup>(1)</sup> Galamb Orsolya,<sup>(1)</sup> Dr. Solymosi Norbert,<sup>(1)</sup> Dr. Berczi Lajos,<sup>(2)</sup> Dr. Juhász Márk,<sup>(1)</sup> Dr. Miheller Pál,<sup>(1)</sup> Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest; MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Rákkutató Intézet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Gyulladásos bélbetegségben gyulladásos mediátorok, mint pl. proteázok, citokinek és növekedési faktorok vesznek részt a szöveti károsodás és gyógyulás folyamataiban. A szerzők a mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) viselkedését vizsgálták a colitis ulcerosa gyulladásos aktivitásának függvényében immunhisztokémiai, génexpressziós és TaqMan polimeráz láncreakció (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) elemzéssel. Az MMP-9 immunhisztokémiai expresszióját enyhe (n=11), közepes (n=11), súlyos (n=12) colitis ulcerosában, valamint egészséges kontroll egyéneknél (n=10) vizsgálták. A génexpressziós elemzéshez független mintákként 11 egészséges és 12 súlyosan aktív CU-betegtől nyertek kolonoszkópos biopsziás anyagot. A statisztikai elemzés ANOVA és LSD tesztekkel történt. Az MMP-9-expresszió szignifikánsan fokozódott súlyos colitisben a többi csoporthoz képest ( $p < 0,001$ ). A génexpressziós adatok és az RT-PCR adatok jól korreláltak az MMP-9 immunhisztokémiai viselkedésével: szignifikánsan nagyobb expressziót igazoltak súlyosan aktív colitises betegekben, mint az egészséges kontroll egyéneknél. A vastagbél-nyálkahártya MMP-9-expressziója összefüggést mutat a gyulladás súlyosságával colitis ulcerosában. Aktív colitis ulcerosában az MMP-9 fokozott expressziója hozzájárulhat a nyálkahártya-sérülés súlyosságához.

**Kulcsszavak:** mátrix metalloproteináz-9, colitis ulcerosa, immunhisztokémia, gyulladás

Herszényi L, Sipos F, Molnár B, Galamb O, Solymosi N, Berczi L, Juhász M, Miheller P, Tulassay Zsolt: MATRIX METALLOPROTEINASE-9 EXPRESSION IN ULCERATIVE COLITIS

**SUMMARY:** In inflammatory bowel disease a variety of inflammatory mediators, such as proteases, cytokines and growth factors are implicated in the tissue injury and healing processes. The authors determined protein expression levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in correlation with the severity of inflammation in ulcerative colitis (UC). For confirmation of immunohistochemical and gene expression analyses results MMP-9 TaqMan real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis was performed. MMP-9 expression was analyzed by immunohistochemistry from patients with mild (n=11), moderate (n=11), severe (n=12) UC and healthy controls (n=10). Independent colonic biopsies from 11 healthy and 12 severe UC cases were used for gene expression analyses. Statistical analysis with one-way ANOVA and LSD tests were performed. Mucosal expression of MMP-9 significantly increased in severe UC compared to the other groups ( $p < 0.001$ ). The gene expression microarray data and RT-PCR results correlated with the immunohistochemical behavior of MMP-9 in the colonic mucosa, showing a significantly higher expression of MMP-9 in severely active UC compared to healthy controls. The mucosal up-regulation of MMP-9 expression correlated with the severity of inflammatory process in UC. The increased MMP-9 expression could contribute to the severity of mucosal damage in severely active UC.

**Key words:** matrix metalloproteinase-9, ulcerative colitis, immunohistochemistry, inflammation

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 470–475.

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) közé tartozó Crohn-betegség (CD) és colitis ulcerosa (CU) a tápcsatorna ismeretlen eredetű gyulladásos folyamatai.<sup>13</sup> IBD-ben gyulladásos mediátorok, mint pl. proteolitikus enzimek, citokinek, növekedési faktorok vesznek részt a szöveti károsodás és a gyógyulás folyamataiban.<sup>15</sup> Több vizsgálat a hámsejtek fokozott sejtproliferációját és apoptózisát is igazolta IBD-ben.<sup>4,24,25</sup>

Számos növekedési faktornak is fontos szerepe van a nyálkahártya-integritás megőrzésében, a nyálkahártya megújulásában és a gyulladásos folyamat szabályozásában.<sup>3,26,27</sup>

A proteolitikus enzimek élettani körülmények között fontosak az extracelluláris mátrix (ECM) degradációjában és újjáépítésében, a gyulladásos folyamatokban és a sebgyógyulásban, valamint a daga-



natos progresszióban.<sup>16</sup> Korábban igazoltuk, hogy a proteolitikus enzimek közé tartozó cisztein- és szerin-proteázok nem csupán az emésztőszervi daganatok inváziójában és a rákmegelőző eltérések progressziójában játszanak szerepet, hanem a gasztrointesztinális gyulladásos folyamatokban, az angiogenezisben és a sebgyógyulásban is részt vesznek.<sup>6,9,10,21</sup>

A mátrix metalloproteázok (MMP-k) gelatinázok, kollagenázok, stromelizinek, membrán-típusú MMP-k alcsoportjai ismertek. IBD-ben az MMP-k részt vesznek a T-sejt-mediált szöveti károsodásban, fontosak a gyulladás során fellépő szöveti destrukció és újjáalakítás folyamataiban.<sup>1,19,23,28</sup> A MMP-1, MMP-2, MMP-7 és MMP-13 mRNS-ének fokozott expresszióját igazolták CD-s és CU-s szövettani mintákban.<sup>22,29,30</sup> A IV-es típusú kollagén a bazális membrán fontos alkotófehérjeje. Más munkacsoportokkal együtt mi is igazoltuk, hogy a IV-es típusú kollagénáz, a mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) különösen fontos a daganatos invázióban és áttétképződésben, IBD-ben pedig a gyulladás és a szöveti újjáalakítás folyamataiban.<sup>8,11,12,20</sup>

CU esetében az MMP-9-expresszió viselkedéséről viszonylag kevés adattal rendelkezünk.<sup>1,8,22</sup> CU-ban az MMP-9 szöveti expresszióját eddig még nem vizsgálták a nyálkahártya-gyulladás súlyosságának függvényében. Ezért tanulmányunk célkitűzése az volt, hogy az MMP-9 viselkedését a CU gyulladásos aktivitásának függvényében immunhisztokémiai, génexpressziós és TaqMan polimeráz láncreakció (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) módszerekkel vizsgáljuk.

## Betek és módszerek

A szöveti mintákat a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján végzett kolonoszkópos vizsgálatok során nyertük. A kolonoszkópia során 36 CU-betegből a makroszkóposan leginkább gyulladt területről vettünk mintákat. A vizsgálatban 21 férfi (58%) és 15 nő (42%) vett részt, átlagéletkoruk 39 év (23–59 év között) volt. A betegség átlagos időtartama 6,2 évnek bizonyult (0–21 év között), 7 esetben újonnan diagnosztizáltuk a CU-t. Huszonöt beteg 5-aminosalicilsav (5-ASA) fenntartó kezelésben részesült. A szövettani vizsgálatot megelőző 3 hónapban egyik beteg sem szedett kortikoszteroidot, immunszuppresszív szert vagy antibiotikumot.

A kontrollcsoportot 5 férfi és 5 nő alkotta (átlagéletkor 42 év, 22–57 év között), akikben irritabilis bél szindróma tünetei miatt végzett kolonoszkópia során makroszkópos eltérést nem találtunk, ill. a biopsziás minták feldolgozása során nem igazolódott kóros szövettani eltérés.

Az endoszkópos biopsziás mintákat formalinban fixáltuk, parafinba ágyaztuk, majd 4 µm vastagságú metszeteket készítettünk belőlük.

A génexpressziós elemzéshez független mintákként 11 egészséges és 12 súlyosan aktív CU-betegből nyertünk kolonoszkópos szövettani anyagot, amelyeket speciális reagensben (RNALater Reagent, Qiagen Inc., US) –80 °C-os hőmérsékleten tároltuk. A

teljes RNS kinyerését követően történt a génexpressziós elemzés.

## A gyulladás mértékének meghatározása

A gyulladás mértékének meghatározása korábban leírt módszer szerint, szemikvantatív módon, tapasztalt patológus által történt.<sup>25</sup> Röviden, az osztályozás az alábbi három fő kritériumon alapult:

1. a neutrophil és eosinophil infiltráció mértéke a hámrétegben és a lamina propria területén;
2. a cryptakárosodás és -deformitás mértéke;
3. a hámréteg károsodásának súlyossága.

Egy összetett pontrendszer alapján enyhe, közepes és súlyos gyulladásos fokozatokat különböztettünk meg.

## Immunhisztokémia

A nem megfelelő metszetek kiiktatását követően a 36 CU biopsziás mintából 11 enyhe, 11 közepes és 12 súlyos gyulladásos UC-minta, valamint 10 egészséges-kontroll metszet esetében vizsgáltuk az MMP-9-expressziót.

Az MMP-9 immunhisztokémiai expresszióját a korábban leírt módszer szerint tanulmányoztuk.<sup>11</sup> Monoklonális anti-humán MMP-9 antitestet használtunk (Clone: 36020.111, R&D Systems), a jelkonverzió pedig LSAB2 rendszerrel (DAKO) történt. A korábban leírtaknak megfelelően két független vizsgáló végezte a szemikvantatív immunhisztokémiai értékelést.<sup>25</sup> A pozitív festődésű sejtek száma és az összes leszámolt sejt aránya képezte a festődési indexet (%).

## Génexpressziós elemzés

A génexpressziós microarray elemzés a korábban leírt módszer szerint történt.<sup>7</sup> Röviden, a teljes RNS-t RNeasy Mini Kit (Qiagen, US) segítségével nyertek ki. Az izolált RNS mennyiségét és minőségét agaróz-gélelektroforézissel határoztuk meg. A további elemzéshez Affymetrix módszert alkalmaztunk (GeneChip cDNA synthesis reagent és Enzo BioArray High Yield RNA Transcript Labeling Kit segítségével). A fluoreszcens jelzést GeneChip Scanner 3000 mérőeszközzel végeztük.

## Taqman RT-PCR

Az RT-PCR technikát a korábban leírt módszer szerint alkalmaztuk.<sup>26</sup> A vizsgált minták mRNS-meghatározásához MMP-9 (TaqMan probe ID: Hs00957562\_m1) TaqMan real-time PCR-t használtunk (Applied Biosystems Micro Fluidic Card System). A meghatározásokhoz ABI PRISM® 7900HT rendszert alkalmaztunk (ABI PRISM® 7900HT Sequence Detection System, CA, USA). A teljes ciklusszám 45-nek felelt meg.

## Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés ANOVA teszt (varianciaanalízis) és LSD teszt (least significant difference) segítségével történt (Statistica for Windows 4.3 program). A szignifikancia határa  $p < 0,05$  volt.

A TaqMan RT-PCR elemzés során az SDS 2.2 software elemzési programot használtuk. A delta Ct értékeket (amely a riboszo-

mális 18S expresszióhoz képest a normalizált expressziót jelenti) a vizsgált szövettani csoportok szerint elemeztük. Az expresszió csoportok közötti mértékét a Student-teszt segítségével hasonlítottuk össze.

A korrelációs elemzés során az RT-PCR expressziós értékeket (teljes ciklusszám – delta CT érték) és az immunhisztokémiai expressziós értékeket a normális és a súlyos CU mintákban hasonlítottuk össze. Az RT-PCR értékeket a crypta területén észlelt

hámexpresszióval és a lamina propria szintjén észlelt expresszióval egyaránt összevetettük.

## Eredmények

### MMP-9 immunhisztokémiai expresszió

Az MMP-9 immunhisztokémiai expresszióját CU esetében (n=34) a hámrétegben, a lamina propria területén és a teljes nyálkahártyában, valamint a kontrollcsoportot képező ép vastagbél-nyálkahártyában (n=10) az 1. táblázat foglalja össze.

Az MMP-9-expresszió a lamina propriában és a teljes nyálkahártyában a gyulladás súlyosságának mértékével együtt fokozódott ( $p < 0,001$ ), míg a hámrétegben szignifikánsan nagyobb MMP-9-expressziót észleltünk a kontrollcsoportban és enyhe gyulladásban a közepes és súlyos gyulladáshoz képest ( $p < 0,001$ ).

Az MMP-9 elsősorban a citoplazmában és a lumenális hámsejtek citoplazmatikus membránjában expresszálódott. Fokozott pozitív expressziót a polimorfonukleáris leukocytákban (PMNL) is megfigyeltünk. A lamina propria területén az MMP-9 expressziója a gyulladás súlyosságával fokozódott. Elsősorban a gyulladt területeken elvéve MMP-9-pozitív macrop-hag sejteket is találtunk (1. ábra).

### Génexpressziós elemzés

Az MMP-9 génexpressziós elemzést független mintákon végeztük. Az expressziós értékeket súlyos aktív CU-ban (n=12) és egészséges ép kontroll szövetben (n=11) hasonlítottuk össze. Az MMP-9-expresszió

**1. táblázat. A mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) immunhisztokémiai expressziója egészséges vastagbélben és colitis ulcerosában**

Szövettan	Hámréteg	Lamina propria	Teljes nyálkahártya
Kontroll (n=10)	22,39±4,98 <sup>a</sup>	6,25±2,56	17,45±3,99
Enyhe CU (n=11)	4,16±3,39 <sup>b</sup>	11,04±2,78	7,80±2,70
Közepes CU (n=11)	0,26±0,59	23,96±3,67 <sup>a</sup>	21,68±5,91 <sup>h</sup>
Súlyos CU (n=12)	0,01±0,03	52,63±3,94 <sup>c,d</sup>	52,66±3,94 <sup>g</sup>
ANOVA teszt	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

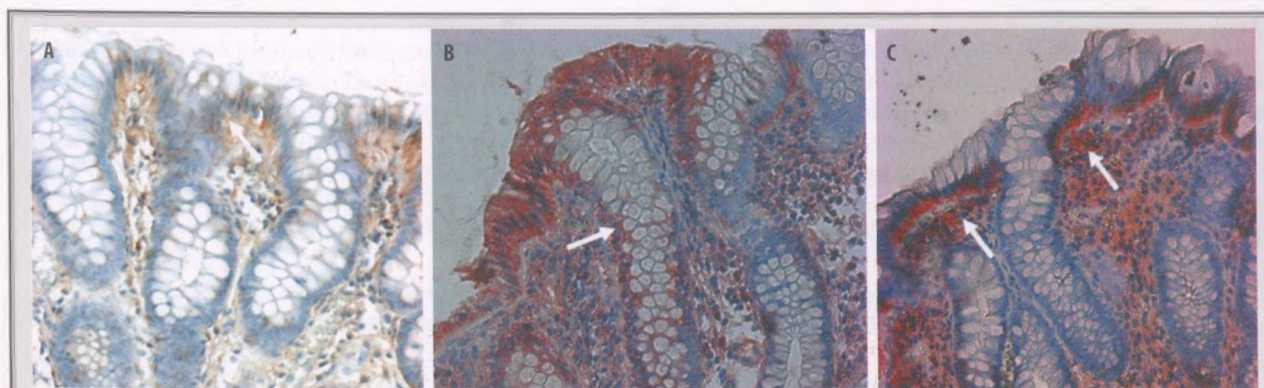
Statistika: Hámréteg: <sup>a</sup> $p < 0,001$  vs. közepes és súlyos CU; <sup>b</sup> $p < 0,05$  vs. közepes és súlyos CU

Lamina propria: <sup>c</sup> $p < 0,001$  vs. kontroll és enyhe CU; <sup>d</sup> $p < 0,05$  vs. közepes CU; <sup>e</sup> $p < 0,05$  vs. kontroll

Teljes nyálkahártya: <sup>f</sup> $p < 0,001$  vs. enyhe CU; <sup>g</sup> $p < 0,05$  vs. kontroll; <sup>h</sup> $p < 0,05$  vs. enyhe CU

Megjegyzés: az eredmények a festődési indexeket (%) mutatják: átlag ± standard deviáció

Rövidítés: Kontroll: egészséges vastagbél; CU: colitis ulcerosa



**1. ábra. Az MMP-9 expressziója egészséges vastagbélben és colitis ulcerosában**  
(A: egészséges nyálkahártya; B: enyhe gyulladás; C: súlyos gyulladás)  
(MMP-9-biotin-streptavidin-amino-etil-karbazol; hematoxilinfestés)

- Az egészséges vastagbél hámrétegben MMP-9-pozitív festődés figyelhető meg a citoplazmában és a lumenális hámsejtek citoplazmatikus membránjában. Diffúz bazális immunreakció a cryptákban, gyér expresszió a lamina propriában (fehér nyíl) (300× nagyítás)
- Enyhe gyulladásban fokozottabb diffúz citoplazmatikus MMP-9 immunfestődés a crypták hámsejtjeiben, gyér MMP-9-expresszió a lamina propria lymphoid aggregátumaiban (fehér nyíl) (200× nagyítás)
- Súlyos gyulladásban a cryptákban alig van MMP-9-expresszió; a lamina propriában viszont kifejezett pozitív MMP-9-festődés látható a gyulladással járó sejtekben (fehér nyíl) (200× nagyítás)

szignifikánsan nagyobb volt súlyos CU-ban az egészséges kontrollcsoportéhoz képest ( $10,7 \pm 1,02$  vs.  $7,2 \pm 0,88$ ;  $p < 0,001$ ).

#### TaqMan RT-PCR

Az immunhisztokémiai és a génextpressziós elemzés eredményeinek megerősítéséhez MMP-9 TaqMan RT-PCR elemzést végeztünk. Az RT-PCR értéket aktív CU-ban és egészséges kontrollcsoportban hasonlítottuk össze. Az MMP-9-expresszió szignifikánsan, 3,6-szor nagyobb volt aktív CU-ban, mint az egészséges vastagbélben ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ :  $-3,616$ ;  $p < 0,05$ ).

#### Korrelációs elemzés

Szignifikáns pozitív összefüggést találtunk az MMP-9 kumulatív fehérje (a crypta hámrétege és a lamina propria együttes) expressziója és a mRNS expressziós értékei között az egészséges és az aktív CU-mintákban ( $r > 0,95$ ). Az MMP-9 fehérje expressziója a vizsgált csoportokban a lamina propriában is szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a mRNS-expresszióval ( $r > 0,95$ ).

#### Megbeszélés

A vastagbél-nyálkahártya hámrétege fontos védőgátat képez a béllumen felől érkező különböző káros és immunogén anyagokkal szemben. A bélnyálkahártya ismételt károsodása és sérülése fontos mozzanat számos bélbetegség, így pl. IBD kialakulásában. Az IBD-re az ép vastagbél-nyálkahártya – gyulladás – szöveti károsodás – gyógyulás szekvencia során fokozott bélnyálkahártya-turnover jellemző.<sup>15</sup>

Mivel az MMP-9-expressziót CU-ban eddig még nem tanulmányozták a gyulladás súlyosságával összefüggésben, tanulmányunkban az MMP-9 viselkedését ép vastagbél-nyálkahártyában, valamint enyhén, közepesen és súlyosan gyulladt vastagbélből származó biopsziás mintákban vizsgáltuk.

Vizsgálatunk során az immunhisztokémiai eredmények megerősítésére génextpressziós elemzést alkalmaztunk. A génextpressziós technika IBD-ben történő alkalmazhatóságát korábban más munkacsoportokkal együtt mi is igazoltuk.<sup>2,7,31</sup> A génextpressziós elemzéshez makroszkóposan egészséges és súlyosan aktív CU nyálkahártyából származó biopsziás mintákat használtunk, de eltekintettünk az enyhe és közepesen gyulladt mintáktól. Ennek az egyik magyarázata az volt, hogy a legkifejezettebb különbséget az egészséges nyálkahártya és a súlyosan aktív gyulladás esetében vártuk.

Vizsgálatunkban az MMP-9 expressziója szignifikánsan nagyobb volt súlyos CU esetében, mint az egészséges nyálkahártyában. Az MMP-9-expresszió a lamina propriában összefüggött a gyulladás mértéké-

vel. Vizsgálatunk megerősíti *Gao és mtsai* immunhisztokémiai eredményeit,<sup>8</sup> miszerint az MMP-9 elsődleges lokalizációja a submucosa, a kifejezett PMNL-festődés pedig a gyulladás súlyosságával fokozódik. Azt is igazoltuk, hogy a bélszövetben az MMP-9 elsődleges forrását a PMNL-sejtek képezik, a macrophag sejtek csak elvétve pozitívak, míg a myofibroblastok nem mutatnak MMP-9-pozitivitást. Ez utóbbi tényt *in vitro* vizsgálatok is megerősítették.<sup>17</sup>

Amikor a vastagbél-hámréteget külön vizsgáltuk, érdekes módon az immunhisztokémiai elemzés során az MMP-9-expresszió a gyulladás súlyosbodásával fokozatosan csökkent, súlyos gyulladás során a cryptákban alig észleltünk MMP-9-expressziót.

A génextpressziós és az RT-PCR eredmények megerősítették az MMP-9 immunhisztokémiai viselkedését. A génextpressziós és az RT-PCR elemzés során szignifikánsan nagyobb MMP-9-expressziót igazoltunk súlyosan aktív CU-ban az egészséges kontrollcsoportéhoz képest. Megfigyeléseink megegyeznek a korábbi vizsgálatok eredményeivel,<sup>1,8,22</sup> amelyek során ELISA, zimográfias-aktivitási assay vagy RT-PCR módszerekkel kifejezett MMP-9 fehérje és mRNS vagy proteolitikus aktivitást igazoltak a gyulladt colitises nyálkahártyában.

Mások megfigyeléseivel együtt, eredményeink arra utalnak, hogy az MMP-9-expresszió változása súlyosan aktív CU-ban hozzájárul a nyálkahártya károsodásához. Megfigyeléseink biológiai és klinikai szempontból egyaránt fontosak lehetnek. A súlyos CU kialakulásának kockázatát előrejelző újabb biomarkerek (köztük az MMP-9) segítséget nyújthatnak a klinikus számára. Az MMP-9 szerepe lehetséges terápiás célpontként is felmerülhet IBD-ben. Mivel a tumor necrosis factor-alfa (TNF- $\alpha$ ) szerepet játszik az MMP-9-szintézis szabályozásában, újabban feltételezik, hogy az anti-TNF- $\alpha$  (infiximab) kezelés csökkentheti az MMP-9-aktivitást, amely, különösen a nyálkahártya felszínén, fokozhatja az infiximab terápiás hatékonyságát IBD-ben.<sup>18</sup> Azt is igazolták, hogy az anti-TNF- $\alpha$  terápia fokozhatja az MMP-gátló TIMP-1 termelését, amely csökkenti az MMP-9-aktivitást, és így elősegíti a nyálkahártya gyógyulását.<sup>5</sup> Végül, az MMP-k specifikus gátlói, vagy az olyan molekulák, amelyek visszaállítják az MMP-k és az endogén MMP-gátlók közötti megbomlott egyensúlyt, újabb célzott farmakológiai lehetőséget jelenthetnek az IBD kezelésében.<sup>14</sup>

Összefoglalva, CU-ban fokozott MMP-9-expressziót igazoltunk, amely összefügg a gyulladásos folyamat súlyosságával. Eredményeink arra utalnak, hogy az MMP-9 aktívan részt vesz a vastagbél-nyálkahártya gyulladásos folyamatában, a fokozott MMP-9-expresszió hozzájárulhat a nyálkahártya sérüléséhez súlyosan aktív CU-ban. Egyéb biomarkerekkel együtt az MMP-9 szöveti meghatározása hozzásegíthet a súlyos CU kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegek kiválasztásához.

1. **Baugh MD, Perry MJ, Hollander AP, Davies DR, Cross SS, Lobo AJ, Taylor CJ, Evans GS:** Matrix metalloproteinase levels are elevated in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999; **117:** 814-822.
2. **De Buhr MF, Mahler M, Geffers R, Hansen W, Westendorf AM, Lauber J, Buer J, Schlegelberger B, Hedrich HJ, Bleich A:** Cd14, Gbp1, and Pla2g2a: three major candidate genes for experimental IBD identified by combining QTL and microarray analyses. *Physiol Genomics* 2006; **25:** 426-434.
3. **De Pascalis B, Bianchi A, Satta MA, Lupascu A, Mentella MC, Leo D, Fiore F, Fedeli P, Pontecorvi A, Pola P, Melina D, Gasbarrini A, De Marinis L, Armuzzi A:** Growth hormone in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; **10:** 13-16.
4. **Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Luinetti O, Ricevuti L, Morera R, Cifone MG, Solcia E, Corazza GR:** Increased enterocyte apoptosis in inflamed areas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; **46:** 1498-1507.
5. **Di Sabatino A, Pender SL, Jackson CL, Prothero JD, Gordon JN, Picariello L, Rovedatti L, Docena G, Monteleone G, Rampton DS, Tonelli F, Corazza GR, MacDonald TT:** Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology* 2007; **133:** 137-149.
6. **Farinati F, Herszényi L, Plebani M, Carraro P, Cardin R, De Paoli M, Roveroni G, Rugge M, Nitti D, Naccarato R:** Increased levels of cathepsin B and L, urokinase-type plasminogen activator and inhibitor type-1 as an early event in gastric carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1996; **17:** 2581-2587.
7. **Galamb O, Sipos F, Dinya E, Spisak S, Tulassay Z, Molnár B:** mRNA expression, functional profiling and multivariate classification of colon biopsy specimen by cDNA overall glass microarray. *World J Gastroenterol* 2006; **12:** 6998-7006.
8. **Gao Q, Meijer MJ, Kubben FJ, Sier CF, Kruidenier L, van Duijn W, van den Berg M, van Hogezaand RA, Lamers CB, Verspaget HW:** Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2005; **37:** 584-592.
9. **Herszényi L, Plebani M, Carraro P, De Paoli M, Di Mario F, Kusstatscher S, Rugge M, Cardin R, Naccarato R, Farinati F:** Impaired fibrinolysis and increased protease levels in gastric and duodenal mucosa of patients with active duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1997; **92:** 843-847.
10. **Herszényi L, Plebani M, Carraro P, De Paoli M, Roveroni R, Cardin R, Tulassay Z, Naccarato R, Farinati F:** The role of cysteine and serine proteases in colorectal cancer. *Cancer* 1999; **86:** 1135-1142.
11. **Herszényi L, Hritz I, Pregun I, Sipos F, Juhász M, Molnár B, Tulassay Z:** Alterations of glutathione S-transferase and matrix metalloproteinase-9 expressions are early events in the esophageal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; **13:** 676-682.
12. **Kirkegaard T, Hansen A, Bruun E, Brynskov J:** Expression and localisation of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease. *Gut* 2004; **53:** 701-709.
13. **Kirsner JB:** Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol* 2001; **7:** 175-184.
14. **Kobayashi K, Arimura Y, Goto A, Okahara S, Endo T, Shinomura Y, Imai K:** Therapeutic implications of the specific inhibition of causative matrix metalloproteinases in experimental colitis induced by dextran sulphat sodium. *J Pathol* 2006; **209:** 376-383.
15. **Kucharzik T, Maaser C, Lugering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, Domschke W:** Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006; **12:** 1068-1083.
16. **Liotta LA, Stetler-Stevenson WG:** Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res* 1991; **51:** S5054-5059.
17. **McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, Mahida YR:** Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol* 2003; **162:** 1355-1360.
18. **Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van Duijn W, van der Zon AM, Hanemaaijer R, Verheijen JH, van Hogezaand RA, Lamers CB, Verspaget HW:** Effect of the tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab on the ex vivo mucosal matrix metalloproteinase-proteolytic phenotype in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13:** 200-210.
19. **Monteleone G, Caruso R, Fina D, Peluso I, Gioia V, Stolfi C, Fantini MC, Caprioli F, Tersigni R, Alessandrini L, MacDonald TT, Pallone F:** Control of matrix metalloproteinase production in human intestinal fibroblasts by interleukin 21. *Gut* 2006; **55:** 1774-1780.
20. **Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM:** Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; **18:** 1135-1149.
21. **Plebani M, Herszényi L, Cardin R, Roveroni G, Carraro P, De Paoli M, Rugge M, Nitti D, Naccarato R, Farinati F:** Cysteine and serine proteases in gastric cancer. *Cancer* 1995; **76:** 367-375.
22. **Rath T, Roderfeld M, Graf J, Wagner S, Vehr AK, Dietrich C, Geier A, Roeb E:** Enhanced expression of MMP-7 and MMP 13 in inflammatory bowel disease: a precancerous potential? *Inflamm Bowel Dis* 2006; **12:** 1025-1035.
23. **Ravi A, Garg P, Sitaraman SV:** Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: Boon or a baine? *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13:** 97-107.
24. **Shinozaki M, Watanabe T, Kubota Y, Sawada T, Nagawa H, Muto T:** High proliferative activity is associated with dysplasia in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2000; **43:** S34-39.
25. **Sipos F, Molnár B, Zágoni T, Bercez L, Tulassay Z:** Growth in epithelial cell proliferation and apoptosis correlates specifically to the inflammation activity of inflammatory bowel disease: ulcerative colitis shows specific p53- and EGFR expression alterations. *Dis Colon Rectum* 2005; **48:** 775-786.
26. **Sipos F, Galamb O, Herszényi L, Molnár B, Solymosi N, Zágoni T, Bercez L, Tulassay Z:** Elevated insulin-like growth factor 1 receptor, hepatocyte growth factor receptor and telomerase expression in mild ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; **oct. 23:** 1-10.

27. **Theiss AL, Fruchtmann S, Lund PK:** Growth factors in inflammatory bowel disease: the actions and interactions of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Inflamm Bowel Dis* 2004; **10**: 871-880.
28. **Von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S:** Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; **47**: 63-73.
29. **Wang YD, Yan PY:** Expression of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 6050-6053.
30. **Wang YD, Mao JW:** Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 5926-5932.
31. **Warner EE, Dieckgraefe BK:** Application of genome-wide gene expression profiling by high-density DNA arrays to the treatment and study of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; **8**: 140-157.

Levelezési cím: Dr. Herszényi László  
Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
E-mail: [hersz@bel2.sote.hu](mailto:hersz@bel2.sote.hu)

## AZ ÜNNEPEK ÜZENETE

*Hetényi Géza-emlékelőadás – elhangzott a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 50. Nagygyűlésén 2008. jún. 8-án Tihanyban (rövidített, szerkesztett változat)*

Hetényi Géza (1894–1959) a magyar gasztroenterológia atyja, egyik legnagyobb alakja volt. A róla elnevezett emlékdíj társaságunk legrangosabb kitüntetése, amit megkapni igen nagy megtiszteltetés, hozzá méltó emlékelőadást tartani pedig kihívás.

Hosszan gondolkodtam, hogy miről szóljon ez a mai előadás, ami nekem ünnepi alkalom, de jó lenne, ha más számára is azzá válna.

Több szempontból is ünnep van: Emlékezünk egy nagy formátumú orvosra, most van társaságunk 50. nagygyűlése, 2008 a reneszánsz éve Magyarországon, valamint a Biblia éve az egész világon. Ezek az ünnepek üzennek nekünk a múlttól, a jelenről, a jövőről. Elhanyagolt témák, bár mindannyiunk életében meghatározók. A lelki elsívárosodás, az erkölcs hanyatlásának korszakát éljük. Fontos, hogy még a hétköznapiok egy-egy percében is megtaláljuk az ünnepet néhány találkozásban, emberi kapcsolatban, szép versben, zenében. Lelkünket így tarthatjuk karban, teremthetjük meg belső harmóniánkat. Ugyanakkor egy-egy ünnep számvetést is jelent. A múlt elemzése segítséget nyújt a jelen és jövő alakításában. Ünnepelni mindig méltósággal, az alkalomhoz illően kell. A mai világban sajnos ez ritkán sikerül. A nagy egyházi és állami ünnepek sora is degradálódott vagy ajándékvásárlási hajszává, vagy politikai csatározássá.

Mi, orvosok próbáljunk valóban emlékezni és ünnepelni!

Hetényi Géza élete, pályája több szempontból is példa lehet mindannyiunknak. Mi most azt érezzük, hogy a betegellátásban dolgozni szinte elviselhetetlenül nehéz, az elmúlt év(ek)ben hatalmas pusztításnak, rombolásnak voltunk tanúi. Úgy érezzük ilyen súlyos helyzet még nem volt. A mi életünkben biztosan nem! De tekintsünk csak vissza 1936-ra. Ekkor történt a Korányi-klinika megszüntetése, Korányi nyugdíjazása. Több később híressé vált orvos maradt állás nélkül. A klinika megszüntetésének akkor is nyilvánvalóan politikai okai voltak. A neves kollégák egy részének valószínűleg nemcsak a munkája, hanem fizikai léte is veszélybe került. Hetényi professzor is kereste a helyét, lehetőségeit 1936–1947 között. Az újrakezés képességét, erejét tanulhatjuk tőle. Nem adta fel. Ekkor kis magánklinikán dolgozott, de itt is folytatott tudományos tevékenységet a gyógyító munka mellett.

Munkássága 1947 után Szegeden bontakozott ki, ahol módja volt a megteremtési a megfelelő körülményeket a klinikai munkához. A gyógyítás, oktatás, kutatás magas szinten való művelése az ő idejében már megvalósult és azóta is folyik utódai méltó irányításával.

Kutatómunkájára jellemző az elmélyült gondolkodás. Közleményeit olvasni élmény, sok gondolata ma is aktuális.

Gyógyítás, oktatás – A gyógyítás egyik titka a teljes odafigyelés, empátia, a beteg alapos kikérdezése, vizsgálata. Hetényi professzor mindig teljes és kizárólagos figyelemmel fordult páciensei felé.

Gyógyítsunk jól! Hetényi professzort is foglalkoztathatták ezek a kérdések, több előadásában is ad egy-egy tanácsot: „Tudomány iránti érdeklődés nélkül nincs jó orvos...”; „Nincs jó klinikus tudományos kutatás nélkül...”; „A specialistaságnak határozott veszélyei vannak...”; „...a betegeket korszerűen és meleg szívvel gyógyítsa...”; „Az orvostudomány ott virágzik legjobban, ahol a hivatásbeli nagy tudást harmonikus és magas kultúra kíséri...”

A kutatás és gyógyítás viszonya jelentősen változott. A kutatás Hetényi idejében a mainál sokkal kisebb anyagi ráfordítást igényelt, de jellemző volt az elmélyült gondolkodás. Ma egyre több finom részletet ismerünk az emberi szervet működéséből, melyek vizsgálata általában igen költséges műszereket és vegyszereket igényel. Sok kiváló, pontos, nagy anyagon végzett vizsgálatot látunk, melyek teljesen korrektek, de a cél és a haszon jelen tudásunk alapján megkérdőjelezhető. Magyarországon különösen keveseknek van módja arra, hogy nemzetközileg elfogadott módszerekkel, kellő számú anyagon végezzenek alapkutató munkát.

A tudományos érdeklődés, a gondolkodás lehetősége azonban mindenki számára adott. A részletekből meglátni a lényegest, szintén előreviszi a tudományt. A gondolkodó orvostól akkor is jó klinikus válhat, ha önmaga nem dolgozik kutatólaboratóriumban.

A mi hivatásunk kifejezetten tapasztatokra épül. Nem lehetséges, hogy az egyetem elvégzése után PhD-fokozatot szerzett fiatal felügyelet nélkül gyógyítson. A tapasztalat, tudás átadása, tehát az oktatás szinte mindannyiunk feladata, bár természetesen elsősorban az egyetemeken és oktatókórházakban koncentrálódik. Hetényi professzor óvott a túlzott specializálódástól, talán előre látva a jövőt. Ma ez a betegellátás egyik nagy veszélye. Egyre kevesebb az olyan orvos, aki a betegeket egészében látja. Az oktatók feladata, hogy komplex szemléletet adjanak át.

Hetényi professzor munkássága szorosan kapcsolódik a Gasztroenterológiai Társasághoz, melynek jubileumi nagygyűlését tartjuk.

Már a 30-40-es években érdeklődött a gasztroenterológia iránti. Az 1950-es években az Egészségügyi Tudományos Tanács a minisztériumban gasztroente-

rológiai szekciót hozott létre. Hetényi Géza elnöklétével országos programokat dolgoztak ki (pl. ulcus program). 1957-ben alakult meg a Magyar Belgyógyász Társaság Gasztroenterológiai Szekciója, amit hivatalosan 1958-ban jegyezték be. Az önálló Magyar Gasztroenterológiai Társaság 1966 decemberében tartotta alakuló közgyűlését.

1958-ban volt az első Gasztroenterológiai Orvosgyűlés Parádfürdőn. Mostanra tehát 50 évesek lettünk.

A tudás átadását, a legújabb eredmények megbeszélését, állásfoglalások kialakítását szolgálják a szakmai társaságok, így a miénk is. Az 50. Nagygyűlés programja is méltó az előzőekhez, korszerű, magas színvonalú.

Ötvenéves társaságunk ma is az egyik legsikeresebb szakmai szervezet. Miben rejlik a siker titka:

1. A társaság élén mindig olyan vezető, vezetőség állt, aki elkötelezett volt a gasztroenterológia és általában az orvostudomány mellett.
2. Általában nem a tekintélyelv szabta meg a nagygyűlések témáját, a vitákat, hanem többnyire mindenki kifejtette a véleményét.
3. A tudomány alakulásának megfelelően egyre újabb és újabb szekciók alakultak meg, melyek önálló, konstruktív munkával vitték előre szűkebb szakmájuk és a társaság közös ügyét.
4. A mindenkori vezetőség súlyt helyezett a nemzetközi kapcsolatok ápolására, részben a magyar kollégák munkájának segítségével, külföldi megismertetésével, részben vendégládók meghívásával, tiszteletbeli taggá fogadásával.
5. Öröndetes, különösen az utóbbi években a fiatal gasztroenterológusok aktivitásának fokozódása, amit a társaság messzemenően támogat.
6. Rendezvényeinket minden alkalommal a kolleghiális, baráti hangulat jellemzi, ami vonzóvá teszi azokat.

Mindezek mellett látnunk kell, hogy ötven év alatt a világ megváltozott körülöttünk. Ma már nem szabad ugyanolyan nagygyűléseket tartanunk, mint évekkel ezelőtt. A kollégák a magas díjakat nem tudják megfizetni, a szponzorok lehetőségei is korlátozottak. Emellett ma már nem lehetséges, hogy egy-egy munkahelyről szinte mindenki napokig távol legyen. Erre megoldást kell találnunk, mert további sikeres működésünknek ez egyik feltétele.

A másik feladat, ami már elkezdődött, hogy társaság markánsan álljon ki a szakma érdekei mellett, egyértelműen fogalmazza meg az igényeit és más szervezetekkel (pl. Szakmai Kollégium, Orvosi Kamara, betegszervezetek) együtt harcoljon azok megvalósulásáért.

Talán legfontosabb feladatunk, hogy az orvosi hivatás visszakapja méltó rangját. Világosan látjuk, hogy ez elveszett, aminek számos oka, mély gyökerei vannak. A tudatos orvosellenesség nem új. A Rákosi korszakban Ratkó Anna miniszter jól megalapozta.

A politikailag megbízhatatlan, egyébként pénzéhes értelmiségieket büntetni kellett.

Idézek Szentágothai János önéletrajzi írásából, amely 1994 elején, fél évvel a halála előtt keletkezett. Az ún. „Sántha boszorkányper”-ről így ír. Sántha Kálmán ideggyógyász, neuropatológus, agysebész 1951-ben egyik előadásában ezt mondta: „a testi és lelki megterhelés általában nem alkalmas pszichózis kiváltására, kivéve, amikor valaki úgy látja, hogy az önmaga által vállalt feladat megoldására már nem képes.” Példaként az élsportolókat és a sztahanovistákat említette. Ratkó Anna miniszter utasítására idézték akadémiai bizottság elé, hogy kizárják onnan. Az orvosi ellenzék: Hetényi Géza, Kerpel-Fronius Ödön és Haynal Imre volt. Elhatározták, hogy szót emelnek az érdekében. Hetényi Géza vállalta az első felszólalást, mondván: „Ha hallgatunk, elkövetjük az írástudók árulását.”

Erre a korszakra vezethető vissza a megalázóan alacsony bérezés, az állandó hivatkozás a „hippokratészi eskü”-re.

A szocializmus évei alatt alacsonyan tartott bérekkel és a paraszolvencia hallgatolagos elfogadásával a lehetőségekhez képest magas szinten folyt az orvosképzés és az egészségügyi ellátás is. A proletárdiktatúra érdekes módon nem tudta az orvosi hivatást és tudást degradálni. Valószínűleg annyi idő alatt nem lehetett a korábbi időszakból hozott megbecsülést az emberekből kiirtani. A rendszerváltozásról sokat beszélünk, hiszen amikor lehetőség lett volna rá, tele voltunk reménységgel. Rövidesen nyilvánvalóvá vált, hogy a szocializmust talán egyszerűbb volt átélni, mint az akkor véghezvitt agymosás, tudat- és erkölcsromboló tevékenység következményeit elviselni és főleg megszüntetni.

Ismét szóljon Szentágothai professzor 1994-ből (újra olvasható volt: Természet Világa 2001. máj. 132. 5 szám.): „Csak azt nem értem, hogy 50 évvel a katasztrofa után újra van politikai erő, amely népünket a kítapasztalt zsákutca felé terelné, és ami nagyobb baj, a nép, az istenadta nép nem jelentéktelen része ebbe a haláltáncba újra belevihető.”

Az istenadta nép szinte tudathasadásban szenved, amit a politikai elit kihasznál és a mindent átjáró média segítségével konfliktusokat, ellentéteket gerjeszt. Így még a legnemesebb célok érdekében sem jött létre összefogás. Ezért aztán a szükséges egészségügyi reform még mindig nem valósult meg, sőt lényegében el sem kezdődött. Visszataszító látnunk, hogy az emberek egészségének megőrzése, a betegek gyógyítása a belpolitikai harc egyik fő témájává vált. Mérhetetlenül megalázó az orvosok és egészségügyi dolgozók szisztematikus lejáratása. Kollégáink többsége tudja, hogy reformra szükség van. Nem most tudjuk, hanem 30 éve. Mostanra már sokan vannak, akik ennek módjával is tisztában lennének. A véleményünket azonban nem kérdezték, vagy ha igen, nem fogadták meg. A változtatás természetesen igen

nehéz, hiszen nem egyedül állunk problémáinkkal a világban. Hiába hirdetjük, hogy a „tudásalapú” társadalmaké a jövő, Európában és az USA-ban is a „tőke-, hasznalapú” világ valósul meg. A tudást az ember nem vagy nemcsak jóra használja. Manipulál, háborúzik, öl, minden eszközzel népszerűsíti az érték helyett az értéktelent, hirdeti a hazugságot.

Nekünk naponta bizonyítanunk kell, hogy a betegekért vagyunk, őket kell személyesen meggyőznünk, egymással pedig összefognunk. Sajnos az utóbbi években bekövetkezett változások egyre nehezebbé tették a munkakörülményeket. Egyre több munka, értelmetlenül sok adminisztráció hárul mindenkire. Ritka az olyan alkalom, amikor a betegágy mellett vagy külön megbeszélésen nyugodt körülmények között sor kerülhet egy-egy beteg, betegség részletes elemzésére.

Meggyőződésem, hogy ma nem jó irányba haladunk. Az egészségügyet szinte iparnak, tőkeforrásnak tekintik. Egyre többször halljuk, hogy az orvos-beteg kapcsolatot szolgáltató és fogyasztó viszonyaként aposztrofálják. Kétségbeejtő és semmiképpen nem hagyható, hogy az emberek gyógyulása még azáltal is veszélybe kerüljön, mert elveszti a bizalmát a kezelő-orvosban, az egészségügyi dolgozóknak.

A gyógyítás alapja a bizalom és a hit. Mai materiális világunkból hiányzik a humánus, pedig az igény ezíránt minden emberben, de különösen a betegben benne van. A magyar reneszánsz évében ennek ideológiája, a humanizmus után vágyódhatunk. Érdekes, hogy az emberi szellem mindig kiválasztja a múltnak egy korszakát, hogy vágyódva tekintsen vissza rá és követendő mintaképének tartsa. Amint a történelem halad, mind korábbi korok válnak ily módon vágyálommá. A reneszánszban mintakép az ókori Róma volt, annak ellenére, hogy a nyugat-római birodalom is összeomlott. Annak idején sokat gondolkoztam azon, hogyan történhetett ez meg. Ma már látom, hogy hasonló világot élünk. A világban a pénz, a korrupció, a hazugság, a zsarnokság, a másik nép, nemzet kifosztása, leigázása lett az uralkodó elv a megértés, a tiszta erkölcs, az igazság keresése helyett. A nagyhatalmak még a klíma, a föld, tehát saját utódaik veszélyeztetésével sem törődnek. Ha nem változtatunk, akkor a világ sorsa megpecsételődik.

Mégis remélhetünk, reménykednünk kell, hiszen minden gátló körülmény, személyek vagy csoportok eltérő érdekei ellenére az egészségügyi ellátás nem omlott össze teljesen. Mindannyiunk idegeit megviselelik a nehézségek, sokan el is hagyták országunkat, de a többség kitart, próbálja teljesíteni vállalt hivatását, megtartani a betegek bizalmát. Rengeteg múlik rajtunk. Meghatározza sorsunkat, hogy összetartunk-e, hogyan viselkedünk egymással, a többi egészségügyi dolgozóval és a betegekkel. Fontos, hogy az emberek lássák az erőfeszítéseinket, és megértsék, hogy az egészségügy elsősorban róluk szól, akár egészségesekek, akár betegek.

Milyen módon javíthatnánk a világon? Mi lenne a megoldás? Nem tudom. Nálam sokkal okosabb, hatalommal, befolyással rendelkező emberek egy része is ezt keresi. XVI. Benedek ezért nyilvánította 2008-at a Biblia évének.

Miért olvassuk vagy kellene olvasnunk ma a Bibliát? Kétségtelen, hogy talán a legértékesebb irodalmi mű, nyelvilag gyönyörű, tartalmát tekintve pedig a világ, az emberiség minden lényeges kérdésére érinti, és egyes problémákra választ is ad.

A Bibliát kiolvasni nem lehet, teljesen megismerni sem. Sokan egész életüket tanulmányozásának, megértésének szentelték.

A mai nehéz, talán a pusztulás felé közeledő világban jó lenne, ha mindennapjaink része lenne a Biblia rendszeres forgatása. A hívő ember kereshet a hitéhez érveket. A nem hívő éppen a saját meggyőződését próbálja alátámasztani. Legalább felületes ismerete nélkül jószerivel semmit nem értünk meg a képzőművészet jelentős részéből, Ady, József Attila, Babits, Pilinszky és rengeteg más író, költő művészetéből.

Életünk legnehezebb szakaszaiban könnyebben jutunk arra a felismerésre, hogy leggyötrelmesebb kérdéseinkre, problémáinkra a modern tudomány semmilyen megnyugtató választ nem ad, de a Bibliában esetleg megtalálhatjuk.

Mindamellet nagy tévedés az a vélemény, hogy csak a hívőké ez a szent könyv. Az emberi lét, viselkedés, együttlét, a közösségek fennmaradásának örökké érvényes alapnormáit tartalmazza.

Nem valószínű, hogy ez a pápai felhívás lényeges eredményt hoz, de remélhetőleg sokakat legalább elgondolkodásra készíten, ami nagy eredmény lenne morálisan elsivárosodott világunkban.

Magyarország a világnak igen kicsiny része. Függünk Európától, az USA-tól, az egész világtól. Némi befolyásunk talán mégis lehet. A világ sorsát meghatározni nem, de országunkét befolyásolni talán van lehetőségünk. Biztosan hatással lehetünk önmagunkra, családunkra, munkahelyi közvetlen környezetünkre. Ez sem lebecsülendő lehetőség.

Ünnepeljünk tehát együtt mértósággal. Ünnepeink többféle üzenetéből néhányat vigyünk haza: „[Az orvos] ...a betegeket korszerűen és meleg szívvel gyógyítsa” (Hetényi Géza); „...az embernek vissza kell találnia önmagához, személylé, individuummá kell válnia az egzisztenciának abban a radikális értelmében, amit ez a szó jelent. Az ember nem arra születik, hogy kimustrált alkatrészként eltűnjön a történelemben, hanem hogy megértse sorsát, szembenézzen halandóságával, és ...megmentse a lelkét.” (Kertész Imre: Hamburgi esszé 2003.); „A hallgatás az írástudók árulása” (Babits Mihály); „Jaj azoknak, a kik a gonoszt jónak mondják és a jót gonosznak: a kik a sötétséget világossággá és a világosságot sötétséggé teszik, és teszik a keserűt édessé, s az édest keserűvé.” (Ézsaiás 5. 20.)

*Dr. Banai János*



## TUDOMÁNYOS ÜLÉS A SZATMÁR-BEREGI KÓRHÁZ ÉS GYÓGYFÜRDŐ FEHÉRGYARMATI SZÉKHELYÉN 2008. JÚNIUS 5-ÉN

A Szatmár-Beregi Kórház és Gyógyfürdő a Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-magyarországi Szakcsoportja felkérésének tett eleget, amikor a soron következő tavaszi ülést június 5-én megrendezték a fehérgyarmati székhelyen.

A Tudományos Ülés témája a „Kolorektális daganatok aktuális kérdései a régiókban” volt, melyre az északkelet-magyarországi régió négy megyéjének kórházi orvosai kaptak meghívást.

Mint a tudományos program főszervezője bevezetőmben és köszöntőmben megemlítettem, hogy a referálást és az előadást tartó kollégák, valamint az üléselnökök személye a szakmailag igényes tudományos program mellett egyúttal garanciát jelentenek a magas színvonalú szakmai rendezvényre. A konferencia hallgatósága nevében külön kiemeltém azt a megtiszteltetést, hogy olyan ismert és elismert professzorok is elfogadták kongresszusi meghívásunkat, mint *Paragh György* professor úr, a DEOEC centrum elnöke, *Kásler Miklós* professor úr, az Országos Onkológiai Intézet főigazgatója, *Szántó János* professor úr, a DEOEC Onkológiai Intézetének igazgatója, *dr. Damjanovich László* egyetemi tanár úr, a DEOEC I. Sebészeti Klinikájának vezetője és *dr. Szegedi János* Szabolcs-Szatmár-Bereg megye belgyógyász szakfőorvosa és egyben a Jósa András Oktatókórház I. belgyógyászati osztályának osztályvezető főorvosa.

Rendezvényünket személyes jelenlétével tisztelte meg *dr. Vojnik Mária*, az Egészségügyi Minisztérium államtitkára, aki kongresszusi köszöntőjében kihangsúlyozta a téma jelentőségét, aktualitását. Kiemelte, hogy a kolorektális daganatok szűrése és felismerése kiemelten fontos regionális és országos egészségügyi feladat. Az onkológiai adatbázis pontossága, a regionális és országos anyagi kondíciók megtervezése ugyanolyan létszükséglet, mint a daganatos betegség komplex gyógyításában a beteg egészségügyi menedzselését végző onkológiai team. Az államtitkár egy harmonikusan működő szakmai konszenzust kért a kórházi protokollok kialakításában, mely alapvetően figyelembe veszi a progresszivitást, a szakmai irányelveket, a szigorú finanszírozási szabályokat, valamint a minőségirányítási rendszert. A fenti kautélák biztosítják azt, hogy a vastagbél-daganatos betegek esé-

lye a gyógyulásra a régióban is olyan legyen, mint a fővárosban.

A délelőtti programban a 108 regisztrált hallgató referáló előadásokat hallgathatott a kolorektális daganatok epidemiológiájáról, kemoterápiás kezeléséről, műtéti lehetőségeiről és a thrombosis profilaxisáról *dr. Kásler Miklós*, *dr. Szántó János*, *dr. Damjanovich László* és *dr. Szegedi János* előadásában. Ezt követően a Szamos étteremben láttuk vendégül a tudományos program résztvevőit, ahol a hagyományos osztályvezető főorvosi értekezlet keretében összegezte az elmúlt év eredményeit *dr. Szegedi Gyula* professor úr, a Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-magyarországi Szakcsoportjának elnöke.

A két délutáni szekcióban epidemiológiai, diagnosztikai, patológiai és sebészeti kazuisztikai előadásokat hallhatunk. Kórházunkat *dr. Jadallah Amin* sebész szakorvos képviselte, aki kiváló előadásban ismertette a fehérgyarmati kórház sebészeti osztályán elvégzett kolorektális daganatok miatti műtétek tapasztalatait az elmúlt 5 évre visszatekintve.

Az egész napos rendezvény alatt a szervezők lehetőséget biztosítottak a jelenlévők számára az intézmény megismerésére is. A kórház valamennyi osztálya és részlege készséggel állt a vendégek rendelkezésére, akik őszinte elismeréssel szóltak intézményünk fejlődéséről és jelenlegi körülményeiről. *Kásler* professor úr szavai szerint: „Ez a kórház bárhol lehetne Európában.”

A tudományos program végén állófogadással tiszteltük meg kedves vendégeinket.

A szakmai program zárását követően a határainkon túl is ismert *Varnus Xavér* orgonaművész koncertjét élvezhettük a fehérgyarmati római katolikus templomban. A csaknem 200 főnyi zeneszerető közönség *Johann Sebastian Bach*- és *Vivaldi*-műveket hallhatott.

A Szatmár-Beregi Kórház és Gyógyfürdő vezetése ezúton köszöni a Roche (Magyarország) Kft., a Sanofi-Aventis Zrt., a Bayer Hungaria Kft., a Boehringer Ingelheim Pharma GmbH és a Teva Magyarország Zrt. támogatását!

*Dr. Simon János*  
belgyógyász osztályvezető főorvos

# XVI. DUNÁNTÚLI DIABETES HÉTVÉGE

## MEGHÍVÓ

### Első értesítés

A Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt. Belgyógyászati, Diabetes és Anyagcsere Centrum és a Magyar Diabetes Társaság tisztelettel meghívja Önt és munkatársait a XVI. Dunántúli Diabetes Hétfégre, melyet a Club Tihanyban rendeznek, az „Alapítvány a Cukorbetegéért” Kongresszusi Iroda szervezésében.

Időpont: 2009. április 16–18. (csütörtök–szombat)

Helyszín: Club Tihany, 8237 Tihany, Rév u. 3.

*Fővédnök:* Dr. Rác Jenő, a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt. Főigazgatója

*Védnökök:* Dr. Jermendy György, az MDT előző elnöke, Dr. Winkler Gábor, az MDT jelenlegi elnöke és Dr. Barkai László, az MDT leendő elnöke

Hivatalos megnyitás és zárás tervezett időpontja: április 16. délelőtti órák, április 18. késő délutáni órák

Kedvezményes regisztrációs határidő: 2008. december 31.

Regisztrációs határidő: 2009. április 1.

Ezt követően már csak helyszíni regisztrációra nyílik lehetőség.

Regisztráció és szállásfoglalás 2008. november 1-től kizárólag on-line, a Magyar Diabetes Társaság honlapján [[www.diabet.hu/ddh2009](http://www.diabet.hu/ddh2009)] tehető meg!

Az MDT e-hírlevelében rendszeresen tájékoztatást adunk a rendezvény szervezéséről, aktuális határidőkről.

A rendezvény ideje alatt a Magyar Diabetes Társaság megtartja közgyűlését.

A rendezvény háziorvos, belgyógyász, gyermekgyógyász, kardiológus, nefrológus, neurológus, szemész, sebész, érsebész, szülész-nőgyógyász, urológus, aneszteziológus és intenzív terápia, oxiológus, reumatológus és rehabilitációs szakorvosok és szakdolgozók számára hivatalos, pontszerző továbbképző oktatási program.

A Magyar Diabetes Társaság „Diabetológus orvosa” címének megszerzéséhez és megtartásához is elismert továbbképzésnek számít.

Az igazolások a program zárása után, a hétfégen való teljes részvétel esetén vehetők át!

#### *Fő témák:*

- Minőségbiztosítás a diabetológiai szakellátásban (nemzetközi kitekintés és a hazai gyakorlat)
- Prevenációs és gyógyító mozgás-programok diabetesben
- Pszichiátriai betegek metabolikus eltérései
- Gyermekdiabetológiai újdonságok, amelyek a belgyógyász diabetológust is érdekelhetik
- Az inkretinalapú terápia. Tények és remények
- „Örökzöld” inzulinkezelés
- Újabb „mérőldkő” vizsgálatok a diabetológiában
- Kardiometabolikus kockázat diabetesben (Mit tudnak erről a betegek?)
- Inzulinpumpa-kezelés (nemzetközi és hazai tapasztalatok)
- A diabeteszes nő
- Esetismertetések

Az MDT diabeteszes terhességgel foglalkozó munkacsoportja a Hétfége programjához csatlakozva megtartja rendes ülését.

Regisztrációs díj	Kedvezményes regisztráció	Regisztráció	Napijegy*
MDT 35 év feletti orvos tagjai	18.000 Ft	20.000 Ft	8.000 Ft
MDT szakdolgozó tagjai, 35 év alatti orvos, ill. nem orvos tagjai	14.000 Ft	16.000 Ft	5.000 Ft
Nem MDT-tag orvosok	19.000 Ft	23.000 Ft	9.000 Ft
Nem MDT-tag szakdolgozók, ill. nem orvosok	16.000 Ft	18.000 Ft	6.000 Ft
Kiállítók, cégképviselők	18.000 Ft	20.000 Ft	9.000 Ft
Kísérők	13.000 Ft	16.000 Ft	4.000 Ft
Orvostanhallgatók, nyugdíjasok, nappali tagozatos PhD-hallgatók	10.000 Ft	12.000 Ft	5.000 Ft
Rezidensek (igazolás csatolandó)	11.000 Ft	13.000 Ft	6.000 Ft
Páciensszervezetek képviselői	10.000 Ft	12.000 Ft	4.000 Ft

Az árak tartalmazzák az ÁFA összegét!

A regisztrációs díj tartalmazza a Hétvége szakmai programján, a kiállításon, két vacsorán való részvételt és a részvételi igazolást (kredit pont). A napijegy csak a szakmai programok és a kiállítás látogatását biztosítja; \*kizárólag a helyszínen váltható!

#### Szállás

Szállások a Club Tihanyban lesznek, ha a jelentkezések száma megköveteli, további más lefoglalt szállásokat aktiválunk.

Club Tihany, szállodai szoba, egyágyas 17.400,- Ft/fő/éj

Club Tihany, szállodai szoba, kétágyas 12.000,- Ft/fő/éj

Club Tihany, bungalow, kétágyas 10.200,- Ft/fő/éj

Club Tihany, bungalow, háromágyas 9.000,- Ft/fő/éj

Club Tihany, bungalow, négyágyas 8.400,- Ft/fő/éj

Az árak tartalmazzák a reggeli árát, az idegenforgalmi adó, valamint az általános forgalmi adó összegét, de NEM tartalmazzák a szállás és az étkezések (közvetített szolgáltatások) után fizetendő egyéb közterheket!

#### Étkezés

Ebéd: április 16–17–18-án (egytálétel): 1.900,- Ft/fő/nap

Vacsora: április 16–17-én a szervező biztosítja, 15-én és 18-án 4.650,- Ft/fő

Az árak tartalmazzák az általános forgalmi adó összegét, de NEM tartalmazzák az étkezések (közvetített szolgáltatások) után fizetendő egyéb közterheket!

#### Határidők

2008. november 1.  
On-line regisztráció és  
szállásfoglalás indulása

2008. december 31.  
Kedvezményes regisztráció

2009. április 1.  
Regisztráció

Felvilágosítást ad:

Dr. Vándorfi Győző, a Szervezőbizottság elnöke

8200 Veszprém, Templom u. 9., Tel.: 06-88/879 809, fax: 06-88/879 809, E-mail: gyozo.vandorfi@diabet.hu

Minden résztvevőt szeretettel várunk!

Dr. Vándorfi Győző  
Szervezőbizottság elnöke

# A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

*Ránki Júlia rovata*

## Palya Bea énekes

Mediterrán magyar lány. Barna bőr és barna hang. Nyitottság és szeretet-áradat a mozdulatokban és minden szóban. Sok mosoly. Mindenki átölelve. Énekel. Ellenállhatatlanul.

Elhalmozzák díjakkal és megbízásokkal: 2008-ban a Magyar Kultúra Követe együtt olyan nagyságokkal, mint Esterházy Péter író, Eötvös Péter zeneszerző, karmester, Kányádi Sándor költő, műfordító, Julia Marton-Lefevre magyar származású környezetvédelmi és tudományos szakdiplomata, és Schiff András zongoraművész.

2007-ben a Magyar Köztársasági Érdemrend Lovagkeresztjét kapta és az Esélyegyenlőség Nagykövete volt, 2005-ben Halász Judittal együtt kitüntették az Aphelandra-díjjal, ami a 'humanizmus civil díja'. 2004-ben Magyarországot ő képviselte Athénban, a Kulturális Olimpián.



Első szólólemeze az Ágról-ágra (Orpheia 2003), majd pedig meselemezt írt, Álom-álom, kitalálom (Gryllus 2004), Gryllus Sámuel hangszerelésével. Weöres Sándor Psyché című versciklusából készített nyolcvanperces lemeze (PB Quintet, Gryllus Samu) 2005 decemberében jelent meg a Hangzó Helikon sorozatban. Adieu les complex című lemeze már dupla platina és több európai országban is megjelent.

A család egyik ága Dél-Magyarországról származik, az egyik nagypapa cigányember volt, aki a napi földműves munka mellett nagybőgőzött is.

Mindkét szülőjében megvolt a zene iránt vágy, és ez most a lányukban lám, beteljesült.

Bea a népművészetéről messze földön híres Bag iskolájában hétévesen egyszerre csak a színpadon találta magát: táncolt és énekelt. Ez azóta sem változott, csak a helyszín és a közönség lett más. A néptánc és a népdal az anyanyelve lett: akik őt figyelik, mind értik ezt a nyelvet. Ez az ő nagy varázslata: eggyé válnak a nézőtérben, a lemezhallgatás közben.

De mennyi erő és akarat kell ehhez a pályához a folytonosan megújuló tehetség forrása mellé! Apjától érzelmességet, anyjától erőt örökölt. „A tüzet onnan kaptam, hogy a mamámmal nem mindenben értünk egyet. És olyankor jól odapörköl nekem. Én meg ilyenkor azt mondom, hogy igenis, megmutatom a világnak, milyen vagyok! Ez az én életem!”

Beszélgetés közben gyakran nevet. Ezt azonban csak lekottázni lehetne. A kép segít: nézzék a szemét!

„Tizennégy évesen elkerültem otthonról. Kicsi voltam, a hiányzó szeretetet kifelé is meg kellett élnem. A mamám a lehető legjobb iskolát akarta a gyerekeinek, így az Apáczaiba kerültünk, Pestre. Nekem ott hirtelen minden nagy volt és hideg. Hiányzott a falu, az erdő széli séta és a levegő. Újra a néptánchba és az énekbe kapaszkodtam.”

Szabályos folytonosság: bekerül a Bartók táncegyüttesbe, ahol együtt vannak a számára nagyon fontos értékek: ének és tánc. Egy idő után az ének javára billent a mérleg. Egyre többet foglalkozott népzenevel, gyűjteni járt.

„Alapvetően utánzásan alapul az én tanulásom, mert ahogyan a nénik énekelnek a felvételeken, teljesen eggyé tudok velük válni, a lelkükkel találkozom. Nem a technika, hanem az érzélem indít el az úton. Ez az eggyé válás vezet a koncerteken is: nem kieme-

lem magam, hanem csatlakozom, gyakran együtt is énekelünk a közönséggel. Ez épp a sztárszisztémával szemben működik.

Máig hallás után tanul, lemezről (néha persze van kotta). Négy évig tanult klasszikus éneket és egy gyűszűnyt az indiai zene óceánjából is próbált magához venni. Az angolszász zene szinte kimaradt a gyerekkorából. De most ezzel is ismerkedik.

„A bőröm alatt is zene és vers van. Be van barázdálva a lelkem, bármikor előcsalom, amit gyerekként kezdtem tanulni, hallani. A hangszínem alapvetően a magyar népzeneé. A bolgár, cigány dalokhoz hozzátanultam a felvételekről. De még hozzá is képzeltem, hogy ő én vagyok. És akkor lett igazán jó. Ez a vizualizációs technikám.”

A Psyché óta Weöres Sándor az ő virtuális mestere, élő kapcsolatban vannak: „kacsingatok az ég felé, perlekedünk.”

2009-ben óriási megmérettetés előtt áll: januárban a Carnegie Hall várja, ő a New York-i magyar évad egyik szereplője.

„Ez is csak egy koncert, ugyanolyan jól kell énekelni. Én jó akarok lenni és nem megfelelni, ez az én sugárzásom forrása. Azt teszem, azt éneklek, amit ilyenkor jónak érzek. Annyi helyre megyek a világban, és azt látom, hogy az emberek nagyon is hasonlóak. A zene, az énekhang nagyon jó hídépítő, és én elsősorban ezt hangsúlyozom. Van ugyan egy magyar nyelvhez, népdalokhoz kötődő bölcsőm, de hogy hogyan jut el mindez mondjuk az amerikai közönséghez, azon már gondolkodni kell. Arra »használok« a népdalt, vagy inkább a saját, új dalaiban a népdal-elvet, hogy kiénekeljem, mi van velem, és ezáltal másokat megszólítsak. Persze ma már nem

»szántok-vetek«, »katonának viszik a babámat« formában jön elő, hanem a modern élet számtalan, mindenkinek ismerős helyzetében. Van nekem valamim, és mint egy imát kikiáltom: szeretlek, fáj valamim, egyedül vagyok – átadom az érzéseimet. Mindenki érti, miért énekelem. Lehet, hogy van közben komputert, telefon, repülőgép – de az érzelmek nem változnak. Ők is szeretni s szeretve-lenni vágnak, én pedig a hangokkal meg a szavakkal megszólítom őket. És még élvezem is!”

Hogy bírja a terhelést? Koncertek, lemezek, utazások, meghívások, protokoll? „Imádok dolgozni. Kiskorom óta színpadon vagyok, és csak az utóbbi években tanulok meg lejönni onnan. Mi van akkor, ha épp a vizet bámulom, és nem a színpadon ragyogok? Vajon akkor is szerethető vagyok? Ezért megyek sokszor tengerhez. És ott lehet, hogy a partmenti köveken énekelek órák hosszat. Aztán eszem egy nagy halat. Nemet mondok minden fölösleges média-megjelenésre, vagy épp annak túlzott ritmusára, engem nem-érdeklő koncertfelkérésre. Mindez egy még nagyobb belső, alkotói szabadságot hozott.” Mindehhez most egy stúdiót indított. Mint a nagy öregek szokták. „Nagyon sokan kerestek meg, hogy tanítsam őket. Így lett ez az énekműhely, ahol légzéstechnika, tánc is van, de a nagy része éneklés. Főleg népdalok, bolgár, magyar dalok, egy- és két szólamban, sok zenehallgatással.”

Palya Bea legközelebbi koncertjei:

- nov. 30.: Palya Bea Quintet program, Dabas, sportcsarnok
- dec. 4.: Palya Bea Klub a Kultéában, Budapesten
- dec. 29.: Palya Bea szólókoncert, Budapest, Trafó

# MÓZSIK GYULA – PÁR ALAJOS – VAS VIKTÓRIA: A PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKÁJÁNAK TÍZ ÉVE (1993–2003)

Megjelent Pécsen 2007-ben, 360 oldal terjedelemben

Szép küllemű, sok érdekes adatot és dokumentumot tartalmazó monográfia jelent meg a közelmúltban, címlapján az I. Sz. Belklinikának is helyet adó, ún. „400 ágyas klinika” madártávlati képével. A kötet összefoglalja a klinika azon tíz évének munkáját, melyben a két első szerző volt az intézmény igazgatója, illetve annak helyettese. A „Bevezető” szerint „ezen könyv kiadásának célja, hogy bemutassa a klinika személyi állományát, a klinika 75 éves évfordulójának ünneplését, valamint a tíz évben a klinikán folyó kutató munkát.”

Nos, a kitűzött feladatot maradéktalanul teljesíti a címetek, a bevezetőt és az ajánlást angolul is közlő kötet. Az első fejezetben több éves bontásban olvashatjuk név és beosztás szerint a klinika diplomás munkatársait, majd a szakvizsgák és a szép számú tudományos minősítések felsorolása következik. Megismerhetjük a klinika doktori iskolájának programjait éppúgy, mint a munkatársak által elnyert Széchenyi-, Bolyai- és Békési-ösztöndíjakat és a jelzett időszak alatt kinevezett egyetemi tanárok névsorát.

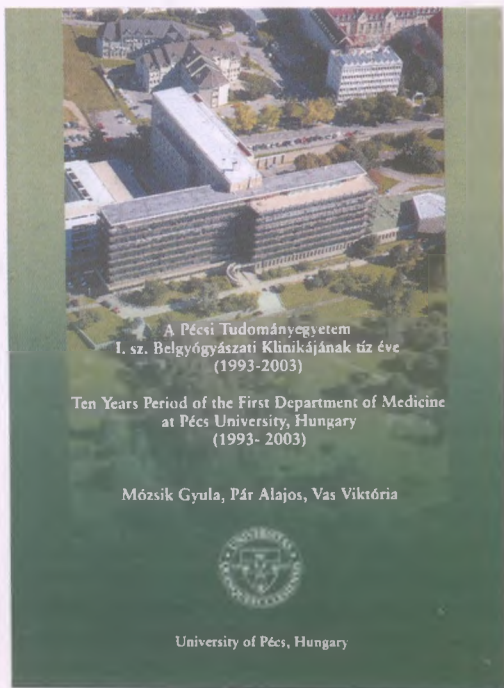
A kötet értékes és érdekes fejezete mutatja be a klinika pécsi fennállásának 75 éves jubileuma alkalmából 1998. október 21-én rendezett nagyszabású ünnepséget, melyen köszöntőt mondott *Gógl Árpád*, a klinika korábbi orvosa, egészségügyi miniszter, *Bellyei Árpád*, a POTE rektora, *de Châtel Rudolf*, a Magyar Belgyógyász Társaság elnöke és *Donhoffer Szilárd* akadémikus, emeritus professzor, aki pályáját belgyógyászként az Ángyán-klinikán kezdte, majd a POTE Kórélettani Intézetének nagyhírű igazgatójaként fejezte be. Az illusztrációként közölt sok színes fotó megörökíti nem csak az ünnepség főszereplőit, hanem az előadások hallgatóit is, sőt egy „monumentális” csoportképen az összes résztvevő felismerheti magát. Láthatjuk az ünnepi megemlékezés attribútumait. A jubileumi emlékérmét *Rétfalvi Sándor* pécsi szob-

rásművész mintázta. Előlapján fent a POZSONY 1918, lent pedig a PÉCS 1923 felirat az Erzsébet Tudományegyetem pozsonyi alapítására, majd Pécsre költözésére emlékeztet, továbbá a jellegzetes pozsonyi vár, illetve a pécsi székesegyház látképe jelképezi a két várost, melyeket a Pécsi Orvostudományi Egyetem címere kapcsol össze. A hátapon a klinika első pécsi, Garay utcai épülete és mai otthona, az ún. 400 ágyas Klinika látható. A 42,5 mm-es vert érem bronzból és kisebb számban ezüstből készült. A másik fontos dokumentumra a „75 éves a Pécsi I. Sz. Belgyógyászati Klinika 1923–1998” c. könyv címlapja emlékeztet, melynek írói Mózsik Gyula és Pár Alajos, vagyis a mostani két első szerző. Ennek a kötetnek az előzménye, hogy e sorok írójának kérésére korábban a Magyar Belorvosi Archívumban (1998; 51: 138–145.) már összefoglalták klinikájuk történetét, majd a megjelenést követő sikerélmény inspiráló hatására, jócskán kibővítve könyv alakban is közkinccsé tették.

A további fejezetek a klinika tudományos publikációinak (kivonatok, közlemények, könyvfejezetek és monográfiák) részletes bibliográfiai adatait tartalmazzák 250 oldalnyi terjedelemben. Végül a három szerző rövid életrajza zárja a kiadványt.

Bár – a pozsonyi alapítástól számítva – ma 90 éves I. Sz. Belklinika történetének mindössze 1/9 részét öleli fel ez a monográfia, mégis igen értékes részét képezi a magyar és pécsi orvostörténetírásnak, mert hiteles adatokat és dokumentumokat örökít meg az utókor számára. Ha hibákról is szólni akarunk, akkor a névmutató hiányát említhetjük. (Recenzens egyik, országosan ismert, tudós kollégája szokta emlegetni, hogy az emberemlékezet óta változatlan angol sajtótörvény sarkalatos kitétele, miszerint tudományos vagy dokumentum jellegű mű nem jelenhet meg névmutató nélkül!)

Dr. Süle Tamás



Már gyermekkori  
Crohn-betegségben is!

# MEGVÁLTOZTATJA AZ ÉLETERET

Crohn-betegség

Gyermekkori Crohn-betegség

Colitis Ulcerosa

Rheumatoid Arthritis

Spondylitis Ankylopoetica

Arthritis Psoriatica

Psoriasis



Remicade (influximab) 100 mg por oldatban infúzióhoz való koncentrátumból.

Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Remicade metotrexáttal kombinálva javallt: olyan aktív rheumatoid arthritises betegek tüneteinek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására.

- akik esetében a betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes.
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekkel (DMARD).

Felnőttek Crohn-betegség:

A Remicade javallt:

- súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunuszpresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn a kezelésekkal szemben.
- a fistulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázst és immunuszpresszív terápiát).

Gyermekkori Crohn-betegség:

A Remicade javallt: súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknek, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint vagy az azatioprint, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn a kezelésekkal szemben. A Remicade-et csak hagyományos immunuszpresszív kezeléssel kombinálva vizsgálják.

Colitis ulcerosa

A Remicade javallt: közepes-súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a betegeknek, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint vagy az azatioprint, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn a kezelésekkal szemben.

Spondylitis ankylopoetica

A Remicade javallt: súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

Arthritis psoriatica

A Remicade javallt: aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtteknek, amennyiben a korábbi DMARD-kezelésre adott reakció nem volt megfelelő.

A Remicade-et

- metotrexáttal kombinálva

- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önmagában kell adni.

Mint ahogy ezt a betegség psoriaticus, szimmetrikus alitibusában szenvedő betegeknek röntgenvizsgálattal kimutatták, a Remicade javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikális funkcióit, és lassítja a perifériás ízületi károsodás progresszióját.

Psoriasis:

A Remicade javallt: közepes-súlyos-súlyos plakk psoriasis kezelésére azoknak a felnőtteknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkal szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy PUVA.

Adagolás és alkalmazás

A Remicade-et felnőtteknek (>18 év) az összes jóváhagyott indikációban, valamint 6 és 17 éves kor közötti Crohn-beteg gyermekeknek intravénásan kell beadni.

Felnőttek (> 18 év)

Rheumatoid arthritis

Remicade-kezelésben korábban nem részesült betegek: 3 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 3 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A készítményt metotrexáttal együtt kell adni.

Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dózisével, maximum 7,5 mg/ttkg-ig,

8 héten át. Alternatívásként megfontolható 3 mg/ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal.

Súlyos, aktív Crohn-betegség: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. héten. Amennyiben a beteg 2 adag után nem reagál, további infúzió-kezelés nem adható.

- Fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg további infúzió az első infúzió utáni 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten, vagy
- Ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak.

Fistulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség

5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Reagáló betegeknek a tovább folytatott kezelés lehetséges módjai:

- Fenntartó kezelés: további 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente, vagy
- ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, majd 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente.

Colitis ulcerosa: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Spondylitis ankylopoetica: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Arthritis psoriatica: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Psoriasis: 5 mg/ttkg 2 órás intravénás infúzióban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd ezután minden 8. héten.

Gyermekgyógyászati populáció

Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között): 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2-órás időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Ellenjavallatok

Tuberkulózis vagy egyéb súlyos fertőzésben - mint például szepszis, tüdőgyulladás és oportunistá fertőzés - szenvedő betegek. Középes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek.

Infliximabmal vagy más, egérfélekből származó fehérjével vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben túlérzékeny betegeknek.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Infliximabmal végzett klinikai vizsgálatokban mellékhatásokat az infliximabmal kezelték 60%-ában, míg a placeboval kezelték 40%-ában figyeltek meg. A leggyakrabban jelzett mellékhatás az infúziós reakció volt. A kezelés megszakításának leggyakrabban oka az infúziós reakció (nehézlégzés, urticaria és fejfájás) volt.

Infúziós reakciók: Klinikai vizsgálatokban az infliximabmal kezelt betegek körülbelül 20%-a tapasztalt infúzióval kapcsolatos eseményt, szemben a placeboval kezelt betegek 10%-ával. A forgalomba hozatalt követően anaphylactoid reakciók, köztük laryngealis/pharyngealis oedema és súlyos bronchospasmus, továbbá görcsroham, kialakulása jelentkezett a Remicade alkalmazásakor.

Fertőzések: Remicade-del kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve. Invaszív gombafertőzések és más oportunistá fertőzések kialakulását észlelték. Klinikai vizsgálatokban az infliximabmal kezelt betegek 36%-át kezelték fertőzések miatt, a placeboval kezelt betegek 25%-ával szemben. A forgalomba hozatalt követő spontán mellékhatás bejelentések az infliximabmal kezelt betegek voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások.

Gyermekgyógyászati populáció

A REACH-vizsgálatban a következő nemkívánatos eseményeket jelentették gyakrabban gyermekgyógyászati Crohn-betegeknél, mint felnőttek Crohn-betegeknél: anaemia (10,7%), vér a székletben (9,7%), leukopenia (8,7%), kipirulás (8,7%), vírusfertőzés (7,8%), neutropenia (6,8%), csonttorz (6,8%), bakteriális fertőzés (5,8%), légúti allergiás reakció (5,8 %). Infliximab kapcsán gyermekgyógyászati populációban előforduló, a forgalmazást követő, spontán, súlyos nemkívánatos események között szerepelt a hepatosplenikus T-sejtes lymphoma, az átmeneti májenzimtermelés, a lupuszzerű tünetegyüttes és a pozitív autoantitestek.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA: EU/1/99/116/001

2008. június 18.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

\*van der Kooij SM et al. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl II):192.



Schering-Plough Hungary Kft.

1123 Budapest, Alkotás u. 53., tel.: 457-8500



# DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2–4 tableta

## Egyedülálló hidrofil mátrix<sup>1</sup>



- ✓ Hatékony<sup>2</sup>
- ✓ Biztonságos<sup>2</sup>

1. Lajstrom szám: 225693 2. Schemthaler G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542.

**DIAPREL® MR: retard tableta** **Összetétel:** 30 mg gliklazidum tablettánként. **Terápiás javallatok:** 2-es típusú nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR retard tableta napi adagja 1-4 tableta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétrágás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag:** A javasolt kezdő adag 30 mg. Ha a vércukorszintet kontrollálja nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** Gliklaziddal, egyéb szulfonilurea-származékokkal, vagy a készítmény segédanyagaival szembeni túlérzékenység; 1-es típusú diabetes, diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptalás időszaka. **Gyógyszerköcsönhatások:** Nem engedélyezett kombinációk Miconazol (szisztémás készítményként vagy szájüregi folyamatok kezelésére javallt gélként): fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhet. **Nem javallt kombinációk** Fenilbutazon (szisztémásan adva): fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafehérje-kötésükből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) Ajánlatos más, gyógyszerköcsönhatásokat ritkábban okozó gyulladásgátlót alkalmazni. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** **Hypoglykaemia** Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR retard tableta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén vagy ha étkezések kimaradnak. **Gasztrointesztinális zavarok:** hasi fájdalmak, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. Ezek a mellékhatások megelőzhetőek, illetve gyakoriságuk csökkenthető ha a beteg a gliklazidot reggelizés közben veszi be. **Farmakodinamiás tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek  $\beta$ -sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vér glükózsintjét. A postprandiális inzulín- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60 db tableta átlátszó PVC//AI buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) Kiadhatóság: II./1. csoport Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V) Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 8011/55/05 Kf. **Alapjául elf.ár:1695 Ft, tám.összege:932 Ft, térítési díj:763 Ft**

További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B torony 3. emelet. Tel:(36-1)-238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot.

Ez az információs anyag orvosok részére készült.

