

# CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2015. MÁRCIUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLÉ

**Teriflunomid: új orális immunmoduláló kezelés sclerosis multiplexben**

Bencsik Krisztina, Rózsa Csilla, Vécsei László  
**Az antiepileptikumok prokonvulzív hatásai**

Kelemen Anna

**A neuropathiás fájdalom gyógyszeres kezelése a legutóbbi ajánlások tükrében**

Kiss Gábor

**Pszichiátriai betegségben szenvedők erőszakos bűncselekményeinek összefüggése korábbi bűnelkövetéseikkel. Magyarországi retrospektív felmérés**

Baran Brigitta, Szabó Ferenc Ádám, Kara Borbála, Kovács Magdolna, Uzonyi Adél, Antal Albert, Ungvari Gábor S, Gazdag Gábor

**Az anyai epilepszia és antiepileptikus terápia hatásai a várandósság során**

Vanya Melinda, Árva-Nagy Nóra, Szili Károly, Szok Délia, Bártfai György

**Nincs összefüggés a CLU, valamint a PICALM génpolimorfizmusok és az Alzheimer-betegség között egy török betegcsoportban**

Aysu Sen, Mehtap Arslan, Mehmet Emin Erdal, Ozlem Izci Ay, Senay Gorucu Yilmaz, Erhan Kurt, Baki Arpacı

**A munkamemória váltási funkciója pszichotikus kórképekben**

Nóra Domján, Nóra Greminger, Gergely Drótos, Zoltán Janka, Szendi István

**A humán béta-defensinek genetikai polimorfizmusai sclerosis multiplex betegek esetében**

Szekeres Márta, Somogyvári Ferenc, Bencsik Krisztina, Szolnoki Zoltán, Vécsei László, Mándi Yvette

**Az ágyéki gerinc funkciócsökkenésének mérése**

Valasek Tamás, Varga Péter Pál, Klemencsics István, Szövérfi Zsolt, Bozsódi Árpád, Éltes Péter Endre, Lazáry Áron

**Teriflunomide: new oral immunomodulant drug in therapy of multiple sclerosis**

Krisztina Bencsik, Csilla Rózsa, László Vécsei  
**Proconvulsive effect of antiepileptic drugs**

Anna Kelemen

**Drug therapy of neuropathic pain in mirror of latest recommendations**

Gábor Kiss

**Do previous offences predict violent acts in psychiatric patients? A retrospective study in Hungary**

Brigitta Baran, Ferenc Ádám Szabó, Borbála Kara, Magdolna Kovács, Adél Uzonyi, Albert Antal, Gábor S Ungvari, Gábor Gazdag

**Effects of maternal epilepsy and antiepileptic therapy in women during pregnancy**

Melinda Vanya, Nóra Árva-Nagy, Károly Szili, Délia Szok, György Bártfai

**Lack of associations between CLU and PICALM gene polymorphisms and Alzheimer's disease in a Turkish population**

Aysu Sen, Mehtap Arslan, Mehmet Emin Erdal, Ozlem Izci Ay, Senay Gorucu Yilmaz, Erhan Kurt, Baki Arpacı

**Shifting function of working memory in psychotic disorders**

Nóra Domján, Nóra Greminger, Gergely Drótos, Zoltán Janka, István Szendi

**Genetic polymorphisms of human beta-defensins in patients with multiple sclerosis**

Márta Szekeres, Ferenc Somogyvári, Krisztina Bencsik, Zoltán Szolnoki, László Vécsei, Yvette Mándi

**Measuring of functional impairment of lumbal spine**

Tamás Valasek, Péter Pál Varga, István Klemencsics, Zsolt Szövérfi, Árpád Bozsódi, Péter Endre Éltes, Áron Lazáry

L



M

# Köszönöm, jól vagyok!

HU/AZT/15/0007

**AZILECT**<sup>®</sup>  
Naponta 1x  
razagilin

Ártáblázat	Bruttó fogyasztói ár	TB támogatás (eü 90%)	Térítési díj
Azilect 1mg tabletta 30x	26 691 Ft	24 022 Ft	2 669 Ft

Emelt (90%) támogatás jogcíme: 6/b Parkinson kórban (BNO: G20), Parkinson-kór esetén, az alkalmazási előírásban szereplő monoterápiában, illetve L-DOPA és selegilinnel, illetve amantadinnal való kombinált kezelésben kiegészítő kezelésként is, ha súlyos motoros fluktuáció jelentkezik - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján. 2015. Márc. 01. (www.oep.hu). Lezárás dátuma : 2015/03/12

**Rövidített alkalmazási előírás:** A gyógyszer neve: Azilect® 1 mg tabletta. Hatóanyaga: razagilin mezilát. ATC kód: N04BD02. Javallatok: Idiopátiás Parkinson-kór (PK) kezelése monoterápiában (levodopa kezelés nélkül) vagy adjuváns kezelésként (levodopa terápia mellett) a dózis fluktuáció végén lévő betegeknek. Adagolás és alkalmazás: Szájon át, napi 1 mg-os dózisban levodopa kezeléssel vagy anélkül. Bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segéd-anyagával szembeni túlérzékenység. Egyidejű monoamino-oxidáz (MAO) inhibitor vagy petidin kezelés. Legalább 14 napnak kell eltelnie a razagilin kezelés befejezése és a MAO-inhibitor vagy a petidin kezelés megkezdése között. A razagilin ellenjavallt súlyos májelégtelenség esetén. Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések: Kerülni kell a razagilin és a fluoxetin vagy fluvoxamin egyidejű alkalmazását. Legalább öt hétnél kell eltelnie a fluoxetin kezelés leállítására és a razagilin kezelés elkezdése között. Legalább 14 napnak kell eltelnie a razagilin kezelés leállítására és a fluoxetin vagy fluvoxamin kezelés elkezdése között. Nem javasolt a razagilin és dextrometorfan vagy sympathomimetikumok egyidejű alkalmazása – az orr- és a szájnyálkahártya duzzanatát csökkentő, továbbá a meghűlés esetén alkalmazható, efedrint vagy pszeudoefedrint tartalmazó szereket is beleértve. Elővigyázatosság szükséges, ha a razagilin kezelést enyhe májelégtelenségben szenvedő betegnél kezdik el. A razagilin alkalmazása mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek esetén kerülendő. Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók: A razagilin MAO-gátló aktivitását figyelembe véve a razagilin és az antidepresszánsok kombinációi óvatosan alkalmazandók. A razagilin és a ciprofloxacin (vagy más potens CYP1A2 inhibitor) együttdása esetében óvatossággal kell eljárni. Dohányzó betegek esetén csökkenhet a razagilin plazmaszintje. Lásd továbbá az Ellenjavallatok és a Különleges figyelmeztetések részben található interakciókat. Terhesség és szoptatás: Terhes nőknek csak gondos mérlegelést követően rendelhető. Elővigyázatossággal kell eljárni, ha a razagilint szoptató anyáknak adják. Mellékhatások, amelyek a placebo-csoportban észlelhető képest legalább 2%-os különbséggel fordultak elő: Monoterápia: fejfájás, arthralgia, dyspepsia, influenza-szerű szindróma, rhinitis, depresszió, conjunctivitis, rossz közérzet, nyaki fájdalom. Adjuváns kezelés: dyskinesia, baleseti sérülések (elsősorban elesés), orthostaticus hypotensio, fogyás, obstipatio, hasi fájdalom, hányás. Túladagolás: Tüneti kezelés: a beteget monitorozni kell, és a szükséges tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni. Felszívódás: A razagilin gyorsan felszívódik, a csúcskoncentráció (C<sub>max</sub>) körülbelül 0,5 óra múlva alakul ki. Elimináció: A razagilin a kiválasztást megelőzően a májban csaknem teljes mértékben metabolizálódik. Az elimináció elsősorban a vizelettel, másodsorban a széklettel történik. A razagilin kevesebb mint 1%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel. Kiszáradás: 30 db tabletta. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Teva Pharma GmbH, Németország. Az utolsó jóváhagyott alkalmazási előírás dátuma: 2013/11/15. A készítmény vényköteles. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

**TEVA Gyógyszergyár Zrt.**

4042 Debrecen, Pallagi út 13.

Levelezési cím: 1134 Budapest, Váci út 29. Vision Towers.

Telefon: (1) 288 6400, Fax: (1) 288-6410

További információk: [www.teva.hu](http://www.teva.hu)

**TEVA**

Gyógyszergyár

# CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2015. MÁRCIUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

**Hungarian Neurological Society,  
Hungarian Neurosurgical Society,  
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,  
Hungarian Society of Child Neurology,  
Hungarian Society of Neuroradiology,  
Hungarian Epilepsy League,  
Hungarian Spine Society,  
Horányi Béla Hungarian Clinical Neuroscience Society,  
Hungarian Stroke Society,  
Hungarian Neuroscience Society.**

•  
**Magyar Neurológiai Társaság,  
a Magyar Idegsebészeti Társaság,  
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,  
Magyar Gyermekneurológiai Társaság,  
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,  
a Magyar Epilepszia Liga,  
a Magyar Gerincgyógyászati Társaság,  
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,  
a Magyar Stroke Társaság  
és a Magyar Idegtudományi Társaság**

**HIVATALOS LAPJA.**

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő  
**Rajna Péter** Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő  
**Tajti János** Szeged

Editors • Szerkesztők

**Bodósi Mihály** Szeged  
**Janka Zoltán** Szeged  
**Szilárd János** Szeged  
**Vécsei László** Szeged

**Ivan Bodis-Wollner** New York  
**György Buzsáki** Newark  
**Ferenc A. Fornadi** Leun-Biskirchen  
**Balázs Gulyás** Stockholm  
**László Solymosi** Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár  
**Kállai Éva** Szeged

Editorial Board •  
Szerkesztőbizottság

**Banczerowski Péter** Budapest  
**Bereczki Dániel** Budapest  
**Csanda Endre** Budapest  
**Csiba László** Debrecen  
**Csibri Éva** Budapest  
**Deák György** Budapest  
**Dóczi Tamás** Pécs  
**Elekes Károly** Tihany  
**Folyovich András** Budapest  
**Freund Tamás** Budapest  
**György Ilona** Debrecen  
**Halász Péter** Budapest  
**Kenéz József** Budapest  
**Klauber András** Budapest  
**Komoly Sámuel** Pécs  
**Mechler Ferenc** Debrecen  
**Nagy Zoltán** Budapest  
**Nyáry István** Budapest  
**Palkovits Miklós** Budapest  
**Pálffy György** Pécs  
**Szirmai Imre** Budapest  
**Takáts Annamária** Budapest  
**Tringer László** Budapest

International Advisory Board •  
Nemzetközi tanácsadó testület

**Alexander A. Borbély** Zürich  
**Maurice Choux** Marseilles  
**Karl Ekblom** Stockholm  
**Franz Gerstenbrand** Wien  
**Georg Gosztonyi** Berlin  
**Andrew Kertesz** London, Ontario  
**Carl Hermann Lücking** Freiburg  
**Fritz Magerl** St. Gallen  
**Jerzy Majkowski** Warsaw  
**Joseph B. Martin** Boston  
**Hans-Jürgen Möller** München  
**Axel Perneczky** Mainz  
**Frank Clifford Rose** London  
**Hermann Stefan** Erlangen  
**Arthur D. Steffee** Cleveland  
**Karsten Voigt** Tübingen

Regional Editors •  
Regionális szerkesztők

**Csépány Tünde** Debrecen  
**Janszky József** Pécs  
**Kamondi Anita** Budapest  
**Szok Délia** Szeged

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)



Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
havonta megjelenő szakfolyóirat  
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme  
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.  
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,  
e-mail: [tajti.janos@med.u-szeged.hu](mailto:tajti.janos@med.u-szeged.hu)

A Litteratura Medica Kiadó az Ideggyógyászati  
Szemlében közölt hirdetések tartalmáért nem vállal  
felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év  
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év  
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár  
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:  
minimum 15 000 Ft+áfa/év  
Támogatóink névsorát 2014. utolsó lapszámában, illetve az  
online felületen jelezzük  
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
Minden jog fenntartva.

Kiadja és terjeszti: **LITTERATURA MEDICA**  
KIADÓ KFT.

1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A  
Postacíme: 1539 Budapest, Pf. 603  
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,  
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: [litmed@lam.hu](mailto:litmed@lam.hu)  
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató  
A kiadó munkatársai:  
Kiadói szerkesztő: dr. Lipták Judit  
Korrektor: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Stache Éva  
Tördelőszerkesztő: Kellermann József  
Nyomdai munkák:  
VAREG Nyomda, Budapest  
Csomagolja: MediaLOG Zrt.  
1225 Budapest, Campona u. 1. DC. 10. ép.

## SEGÍTSÉG! KÉZIRATTORLÓDÁS!

Tisztelt Kollégák, kedves Olvasók!

Lapunk most már több évre nyúló fejlesztési szakaszt él meg. Ennek kezdetét talán a nemzetközi regisztrációs folyamat igazán örömteli lezárulásával (impakt faktor), a jelen szakaszát pedig a kényszer diktálta előfizetéses rendszer bevezetésével azonosíthatjuk. (Alakulásának minden lépéséről rendszeresen tájékoztattuk Önöket.) Mivel számos vonatkozásban szigorú megjelenési kööttségek között kell a lapot szerkeszteni és megjelentetni, az utóbbi két évben a kéziratok száma minden előzetes várakozást felülmúlóan megnövekedett. Több mint 40 elfogadott dolgozat parkol szerkesztőségünkben, ezenfelül körülbelül 20 áll elbírálás alatt. Több szerzőnk – jogosan – méltatlankodik, mert cikkük közlése már több mint egy évet késlekedik. Figyelembe véve a lap terjedelmi kööttségét, valamint a kéziratközlés kiadói költségeit, szerkesztőbizottságunk és a kiadó beható előzetes elektronikus munkavítát követően 2015. március 2-i soros ülésén részletes megbeszélést követően fontos döntéseket hozott az előállt helyzet megoldására.

1. A Szemle további lapszámaiban megszüntet minden „nem tudományos” anyagot. Ennek következtében számonként egy további cikk kerülhet közlésre.

2. Minden egyes elfogadott kézirat szerzőjének a cikk rövidítése fejében felajánlja a korábbi megjelenést.

3. A lehető legrövidebb időn belül megvalósítja a cikkek egyéni azonosítóját (doi szám).

4. A doi azonosító a feltétele annak, hogy szerzőinknek felajánljuk a csak elektronikus felületen történő kiemelten gyors megjelenés (online only) lehetőségét.

Számításaink szerint ezekkel a lépésekkel lap számonként körülbelül három kézirattal több kerülhet közlésre azonos terjedelmi keretek között. (Ennek elkerülhetetlen következménye a lap impakt faktorának átmeneti csökkenése.) Természetesen arra számítunk, hogy a kézirat-beáramlás nem lankad, ezért a hasonló helyzet elkerülésére és kezelésére további lépésekről is döntöttünk.

1. *Kidolgozzuk azt a megoldást, amelyben a papír alapú lapban csak a cikkek törzsanyagát hozzuk le, a cikkekhez tartozó részletesebb anyagokhoz (supporting material) az olvasók az elektronikus felületen juthatnak hozzá.*

2. *Az elektronikus felületen fél évente megjelentjük az elfogadott kéziratok listáját.*

3. *Az eddig alkalmazott bírálati szempontokat kiegészítjük a kéziratoknak a lap tudományos irányvonala és szakmai küldetése alapján kialakított fontosság mutatójával (priority score). Ezt figyelembe véve a szerkesztőség közlési vétóval élhet.*

4. *A kiadó megvizsgálja a közlés fizetősé tételeinek lehetőségeit. Ezzel párhuzamosan olyan kedvezményrendszert alakít ki, amelynek segítségével a hazai klinikai idegtudományok művelőinek közlési kedve és lapunkhoz fűződő bizalma töretlen marad.*

Bízunk abban, hogy a meghozott döntésekkel szerzőink és olvasóink egyaránt egyetértenek. Számítunk további segítségükre, és javaslataikat is örömmel fogadjuk. Szívvelyes kollegiális üdvözzel:

**Tajti János**  
felelős szerkesztő

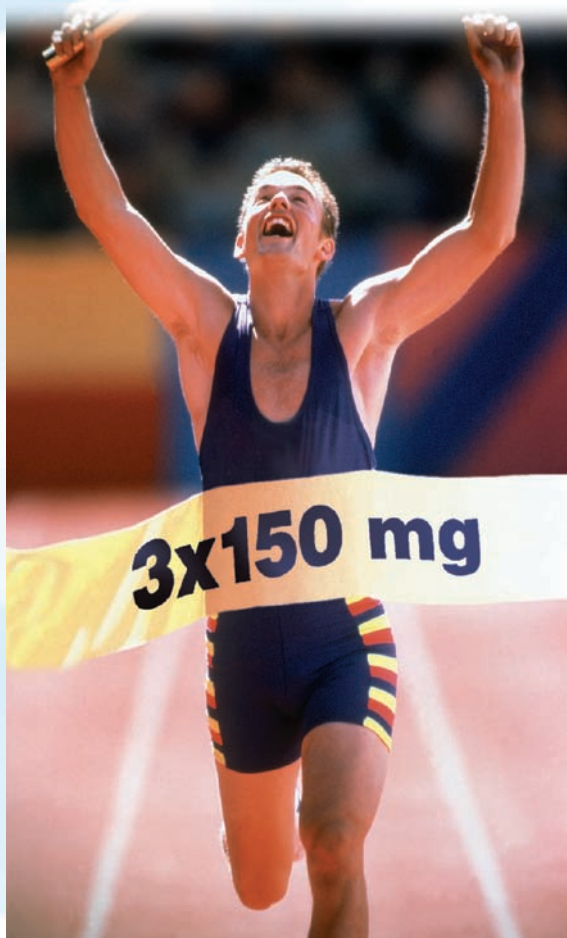
**Rajna Péter**  
főszerkesztő

**MYDETON**<sup>®</sup>  
tolperizon 50 mg, 150 mg filmtabletta

# A BEFUTÓ

## Centrális izomrelaxáns

70% Eü támogatás  
post-stroke kezelésében



# BÍZZON A TÖBB ÉVTIZEDES GYAKORLATBAN!



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: 431 5720 [www.richter.hu](http://www.richter.hu)  
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

**Gyógyszerkészítmény megnevezése:** Mydeton 50 mg filmtabletta 30x, Mydeton 150 mg filmtabletta 30x. **Hatóanyag:** 50 mg vagy 150 mg tolperizon-hidroklorid filmtablettaként. **Terápiás javallatok:** Spaszticitás tüneti kezelése felnőttekben stroke-ot követő állapotban. **Adagolás:** 150-450 mg 3 részre osztva a beteg igényeinek megfelelően. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Mydeton alkalmazása mellett előforduló mellékhatások nem gyakoriak, ritkák, illetve nagyon ritkák. Ezek között előfordulhat rossz közérzet, fáradtság, dyspepsia, hasmenés, hypotonia, fejfájás, szédülés, alvászavar. **Rendelhetőség:** Csak vényre kiadható gyógyszer. **Teljes ár, normatív támogatás, normatív térítés, Eü70% támogatás** (16 igénypontnak megfelelően), **Eü térítés:** Mydeton 50 mg filmtabl. 30X: 723 ft, 128 ft, **595 ft, 357 ft, 366 ft**; Mydeton 150 mg filmtabl. 30X: 972 ft, 168 ft, **804 ft, 471 ft, 501 ft**. Forgalomba hozatali engedélyszám: OGYI-T-3282/02. (Mydeton 50 mg filmtabletta 30x), OGYI-T-3282/03. (Mydeton 150 mg filmtabletta 30x). További részletes információkat az alkalmazási előírt tartalmaz! Az esetleges változások a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon tekinthetők meg. Lezárás dátuma: 2013.11.22.

SZERKESZTŐSÉGI LEVÉL .....	75	EDITORIAL LETTER .....	75
<b>Segítség! Kézirattörődés!</b> Tajti János, Rajna Péter		<b>Help! Accumulation of manuscripts!</b> János Tajti, Péter Rajna	
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK		REVIEW ARTICLES	
<b>Teriflunomid: új orális immunmoduláló kezelés sclerosis multiplexben</b> .....	79	<b>Teriflunomide: new oral immunomodulant drug in therapy of multiple sclerosis</b> .....	79
Bencsik Krisztina, Rózsa Csilla, Vécsei László		Krisztina Bencsik, Csilla Rózsa, László Vécsei	
<b>Az antiepileptikumok prokonvulzív hatásai</b> .....	89	<b>Proconvulsive effect of antiepileptic drugs</b> .....	89
Kelemen Anna		Anna Kelemen	
<b>A neuropathiás fájdalom gyógyszeres kezelése a legutóbbi ajánlások tükrében</b> .....	93	<b>Drug therapy of neuropathic pain in mirror of latest recommendations</b> .....	93
Kiss Gábor		Gábor Kiss	
EREDETI KÖZLEMÉNYEK		ORIGINAL ARTICLES	
<b>Pszichiátriai betegségben szenvedők erőszakos bűncselekményeinek összefüggése korábbi bűnelkövetéseikkel. Magyarországi retrospektív felmérés</b> .....	99	<b>Do previous offences predict violent acts in psychiatric patients? A retrospective study in Hungary</b> .....	97
Baran Brigitta, Szabó Ferenc Ádám, Kara Borbála, Kovács Magdolna, Uzonyi Adél, Antal Albert, Ungvari Gabor S, Gazdag Gábor		Brigitta Baran, Ferenc Ádám Szabó, Borbála Kara, Magdolna Kovács, Adél Uzonyi, Albert Antal, Gabor S Ungvari, Gábor Gazdag	
<b>Az anyai epilepszia és antiepileptikus terápia hatásai a várandósság során</b> .....	105	<b>Effects of maternal epilepsy and antiepileptic therapy in women during pregnancy</b> .....	105
Vanya Melinda, Árva-Nagy Nóra, Szili Károly, Szok Délia, Bártfai György		Melinda Vanya, Nóra Árva-Nagy, Károly Szili, Délia Szok, György Bártfai	
<b>Nincs összefüggés a CLU, valamint a PICALM génpolimorfizmusok és az Alzheimer-betegség között egy török betegcsoportban</b> .....	113	<b>Lack of associations between CLU and PICALM gene polymorphisms and Alzheimer's disease in a Turkish population</b> .....	113
Aysu Sen, Mehtap Arslan, Mehmet Emin Erdal, Ozlem Izci Ay, Senay Gorucu Yilmaz, Erhan Kurt, Baki Arpacı		Aysu Sen, Mehtap Arslan, Mehmet Emin Erdal, Ozlem Izci Ay, Senay Gorucu Yilmaz, Erhan Kurt, Baki Arpacı	
<b>A munkamemória váltási funkciója pszichotikus kórképekben</b> .....	121	<b>Shifting function of working memory in psychotic disorders</b> .....	121
Domján Nóra, Greminger Nóra, Drótos Gergely, Janka Zoltán, Szendi István		Nóra Domján, Nóra Greminger, Gergely Drótos, Zoltán Janka, István Szendi	
<b>A humán béta-defensinek genetikai polimorfizmusai sclerosis multiplexes betegek esetében</b> .....	127	<b>Genetic polymorphisms of human beta-defensins in patients with multiple sclerosis</b> .....	127
Szekeres Márta, Somogyvári Ferenc, Bencsik Krisztina, Szolnoki Zoltán, Vécsei László, Mándi Yvette		Márta Szekeres, Ferenc Somogyvári, Krisztina Bencsik, Zoltán Szolnoki, László Vécsei, Yvette Mándi	
<b>Az ágyéki gerinc funkciócsökkenésének mérése</b> .....	135	<b>Measuring of functional impairment of lumbal spine</b> .....	135
Valasek Tamás, Varga Péter Pál, Klemencsics István, Szövérfi Zsolt, Bozsódi Árpád, Éltes Péter Endre, Lazáry Áron		Tamás Valasek, Péter Pál Varga, István Klemencsics, Zsolt Szövérfi, Árpád Bozsódi, Péter Endre Éltes, Aron Lazáry	
TÁRSASÁGI MELLÉKLET		SOCIETY SUPPLEMENT	
<b>A Magyar Epilepszia Liga (MEL) állásfoglalása</b> .....	143	<b>Statement of Hungarian Epilepsy League</b> .....	143
Janszky József		József Janszky	

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

*Lapszámunk hirdetői:*

Teva Gyógyszergyár Zrt. (2. borítóoldal), Genzyme (a Sanofi Company) (3. borítóoldal), Richter Gedeon Nyrt. (76. oldal), Valeant Pharma Magyarország Kft. (88. oldal), Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft. (92. oldal), Wörwag Pharma Kft. (134. oldal)

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:  
Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar

# IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE.

Az egyetlen impaktfaktoral  
rendelkező, magyar nyelvű  
orvostudományi folyóirat  
Magyarországon.

A print+online együttes éves előfizetési díj 7900 Ft!

Megrendelheti a Literatura Medica Kiadónál  
telefonon (06 1 316 4556), e-mailben (litmed@lam.hu)  
vagy online (www.elitmed.hu).





# TERIFLUNOMID: ÚJ ORÁLIS IMMUNMODULÁLÓ KEZELÉS SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

BENCSIK Krisztina<sup>1</sup>, RÓZSA Csilla<sup>2</sup>, VÉCSEI László<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>2</sup>Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Neurológiai Osztály, Budapest

<sup>3</sup>MTA-SZTE, Idegtudományi Kutató Csoport, Szeged

## TERIFLUNOMIDE: NEW ORAL IMMUNOMODULANT DRUG IN THERAPY OF MULTIPLE SCLEROSIS

Bencsik K, MD, PhD; Rózsa Cs, MD, PhD;

Vécsei László, MD, PhD, DSc

**Ideggyogy Sz 2015;68(3-4):79-87.**

Kapcsolódó



click online

A sclerosis multiplex a központi idegrendszer autoimmun, demyelinisatóival járó, neurodegeneratív betegsége. Az SM relapszus-remisszió kórformájában jelenleg kilenc, OEP-finanszírozott gyógyszer áll rendelkezésünkre a betegség aktivitásának csökkentésére. Ezek közül hét készítmény első vonalban alkalmazható. Az interferon- $\beta$ -1a/1b-vel, valamint a glatiramer acetáttal közel 20 év klinikai tapasztalata áll rendelkezésünkre. A betegek 30%-ánál az első vonalban alkalmazott gyógyszerek mellett is észlelhető betegségaktivitás, ezt nevezzük „áttörő” betegségnek. Az áttörő betegség okai között szerepel a nem megfelelő adherencia, compliance, neutralizáló antitest jelenléte és a magas betegségaktivitás. Európában 2013-ban törzskönyvezték az egyik betegségmódosító orális kezelést, a teriflunomidot, az SM kezelésére. A teriflunomid anti-proliferatív és antiinflammatorikus hatása révén alkalmazható az SM relapszus-remisszió kórformájában a betegség aktivitásának csökkentésére. A teriflunomid hatását egy fázis II., valamint négy fázis III. vizsgálat (TEMZO, TOWER, TENERE, TOPIC) igazolta. A teriflunomid napi egy tabletta (14 mg) dózisban alkalmazva két fázis III. klinikai vizsgálatban szignifikánsan csökkentette a relapszusrátát a placebohoz képest (31,5% és 36,3%), és két fázis III. vizsgálatban szignifikánsan csökkentette a betegség progresszióját (29,8% és 31,5%), valamint a klinikailag izolált szindrómás (CIS-) betegek esetén a klinikailag definitív SM kialakulását. A TENERE vizsgálatban nem volt különbség a terápia sikerességét és a relapszusrátát tekintve a teriflunomid és az interferon- $\beta$ -1a subcutan készítmény között. Ugyanakkor a betegek szignifikánsan elégedettebbek voltak a terápiával, a mellékhatásokkal és a kényelmes alkalmazhatósággal.

Multiple sclerosis (MS) is the autoimmune, demyelinating, neurodegenerative disorder of the central nervous system (CNS). There are nine drugs available in Hungary reimbursed by the National Health Insurance Fund of Hungary (OEP) to reduce the activity of the disease, from which seven can be used as first line therapies. We have approximately 20 years of experience with the interferon  $\beta$ -1a/1b and glatiramer-acetate products. Though in case of approximately 30% of the patients using one of the first line drugs, the disease remains active, that we call break-through disease. The reasons for break-through disease could be the insufficient adherence and compliance, the appearance of neutralizing antibodies or the high activity of the disease. One of the oral immunomodulating drugs for MS, teriflunomide, was registered in Europe in 2013. Because of the anti-proliferative and anti-inflammatory effect of teriflunomide, it can be used for the reduction of the disease activity in the relapsing-remitting course of MS. The effect of teriflunomide was proved in one Phase II. and four Phase III. (TEMZO, TOWER, TENERE, TOPIC) studies. Teriflunomide 14 mg once daily was able to demonstrate in two consecutive placebo-controlled phase 3 clinical trials that significantly reduces the relapse rate (31.5% and 36.3%) and in both studies significantly reduces the sustained disability progression (29.8% and 31.5%) moreover delays the appearance of the clinically definitive MS in patients with clinically isolated syndrome (CIS). According to the TENERE study there were no significant differences observed between teriflunomide 14 mg and IFN $\beta$ -1a s.c. in time to failure and annualized relapse rate but the treatment satisfaction domains of global satisfaction, side-effects and convenience were significantly improved with teriflunomide compared with s.c. IFN $\beta$ -1a.

**Kulcsszavak:** teriflunomid, sclerosis multiplex

**Keywords:** teriflunomide, multiple sclerosis

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. VÉCSEI László, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, MTA-SZTE, Idegtudományi Kutató Csoport; 6720 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon: (06-62) 545-348, e-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2014. december 22. Elfogadva: 2015. február 16.

[www.elimed.hu](http://www.elimed.hu)

**A**sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer autoimmun, demyelinisatóival járó, neurodegeneratív betegsége. Fiatal felnőttkorban az egyik leggyakoribb betegség, de az össznépességben ritka kórképnek számít. Ugyanakkor a 40 évesnél fiatalabb életkorban bekövetkező rokkantság vezető oka. Az elmúlt években közölt epidemiológiai tanulmányok alapján az SM nem csak a betegek életminőségét változtatja meg, hanem 10 évvel csökkenti a betegek élettartamát is. Az elmúlt 50 évben az SM prevalenciája háromszorosára nőtt<sup>1</sup>. Magyarországon a legújabb Csongrád megyei epidemiológiai adatok alapján az SM európai populációhoz standardizált prevalenciája 83,7/100 000. Ezek alapján, Magyarországon 8-9 ezer SM-beteg él. A Csongrád megyei betegek között a kórformák szerinti megoszlás: 11% klinikailag izolált szindróma, 69% relapszus-remisszió (R-R), 14% szekunder progresszív és 6% primer progresszív. A prevalencianapon (2013. január 1.) az R-R kórfarmájú betegek 73,1%-át kezeltük valamilyen immunmoduláló terápiával<sup>2</sup>.

Jelenleg kilenc, OEP-finanszírozott terápia áll rendelkezésünkre az R-R SM-betegek kezelésére<sup>3-8</sup>. Az első vonalbeli injekciós készítményekkel közel 20 év klinikai tapasztalata áll rendelkezésünkre, az interferon- $\beta$ -1b-készítménnyel, 21 évnnyi kezelésre vonatkozó tudományos eredményt is közöltek<sup>9</sup>. Az első vonalban használt injekciókról tudjuk, hogy a betegek 50–70%-ában alkalmazásuk során csaknem teljesen csökkentik a betegség aktivitását, a betegnek nem jelentkezik újabb relapszusa és EDSS-pontszámában (expanded disability status scale) kifejezhető progressziója<sup>10</sup>. Ugyanakkor, a betegek több mint 30%-ának áttörő betegsége van, azaz a kezelés ellenére újabb relapszus és/vagy progresszió észlelhető. Ilyen esetben indokolt a hatásosabb, második vonalbeli kezeléseket választani. Az áttörő betegség okai: az interferon- $\beta$ -val szemben képződő neutralizáló antitestek jelenléte, magas relapszusrátával járó betegségaktivitás, a beteg nem megfelelő adherenciája<sup>11</sup>.

A WHO definíciója szerint az adherencia tükrözi, hogy a beteg együttműködése mennyire van összhangban az egészségügyi dolgozó által javasolt ajánlásokkal, gyógyszeres kezelés, diéta és/vagy életmód-változtatás végrehajtása során<sup>12</sup>. A legkevésbé hatékony, legdrágább terápia az, amelyik azért nem hat, mert nem alkalmazzák megfelelően. Nemzetközi klinikai vizsgálatok eredményei alapján az első vonalban alkalmazott immunmoduláló kezelések esetén az együttműködő betegek aránya 75%. A legjobb adherencia 85%, a heti egy intramuscularis interferon- $\beta$ -1a (IFN $\beta$ -1a) -kezelés során igazolódott, a heti háromszor alkalmazott

subcutan (s.c.) IFN $\beta$ -1a 44  $\mu$ g esetén az adherencia 73%, az együttműködő betegek aránya a másnaponta adott interferon- $\beta$ -1b esetén 70%, míg a napi 20 mg subcutan glatiramer acetátot alkalmazó betegek adherenciaértéke 66%. A nem megfelelő kooperáció leggyakoribb oka (50%): „elfelejtettem beadni az injekciót”. A betegek körülbelül 25%-a az injekciózástól való félelmet, fáradságot, fájdalmat, influenzaszerű tüneteket jelölte meg az együttműködés hiányának okaként. Ugyanakkor bizonyított, hogy az együttműködő, a terápiát megfelelően alkalmazó betegek esetén kisebb a relapszus kockázata, jobb a beteg életminősége, alacsonyabb a terápiás költség, mint a nem kooperáló betegeknél<sup>13</sup>. Mindezek alapján érthető, hogy mind a betegek, mind az orvosok részéről jogosan merül fel az igény, hogy az injekciós készítmények mellett, az SM terápiájában új, innovatív orális kezeléseket is bevezessenek.

A teriflunomid az egyik új, Európában 2013-ban, A típusú bizonyítékok alapján törzskönyveztet, orális kezelés az R-R kórfarmájú SM-betegek számára, a betegség aktivitásának csökkentésére<sup>14</sup>.

## A teriflunomid hatásmechanizmusa

A teriflunomid antiproliferatív és antiinflammatorikus hatását egy mitochondrialis enzim, a dihidroorotát dehidrogenáz (DHODH) szelektív és reverzibilis gátlásán keresztül fejt ki. A DHODH a *de novo* pirimidinszintézis kulcsenzime<sup>15, 16</sup>, amelynek gátlása következtében a periférián gyorsan osztódó autoreaktív B- és T-lymphocyták nem tudják fedezni a megemelkedett pirimidinigényüket, így csökken az ilyen sejtek száma. A pirimidinszintézis két útja ismert az emberi szervezetben: a *salvage-útvonal*, amely során a már rendelkezésre álló molekulákból szintetizálódik újra a pirimidin, míg a másik a *de novo* útvonal, amely teljesen új szintézist jelent. A lassan osztódó B- és T-lymphocyták pirimidinigényét a *salvage-útvonal* biztosítja, a gyorsan osztódó autoreaktív B- és T-sejtek 8-szorosra emelkedett szükségletét a *salvage-útvonal* nem tudja kielégíteni, ehhez a *de novo* útvonalra is szükség van. Ennek az útvonalnak a kulcsenzime a DHODH, amelynek gátlásával csökken a periférián a központi idegrendszerbe belépő aktiválódott autoreaktív B- és T-lymphocyták száma. Azok a sejtek, amelyek a DHODH enzimtől független *salvage-útvonalból* fedezik a pirimidinigényüket, így a nyugalomban lévő lymphocyták és haemopoetikus őssejtek, nagyrészt érintetlenek maradnak, ezáltal csökken a cytopenia kialakulásának veszélye. Bár a teriflunomid okozhat kismértékű fehérvérsejtszám-

csökkenést, de számos klinikai vizsgálat eredménye igazolta, hogy ez nem növeli az opportunista fertőzések kockázatát és nem befolyásolja az immunsurveillance-t<sup>17, 18</sup>.

A csökkent pirimidinelérhetőség az immunsejtek foszfolipid-szintézisére és fehérjeglükolizációjára is hatással van, amely révén csökken a lipid hárvivő molekulák és sejt felszíni molekulák funkciója. Mindezek alapján elmondható, hogy a teriflunomid több útvonalon gátolja a T-sejt-aktivációt, gátolja a T-sejt mediálta ellenanyag-termelést, hatást fejt ki a T- és B-sejt-interakcióra<sup>19, 20</sup>.

Állatkísérletek során a teriflunomid profilaktikus és terápiás hatását is bizonyították. A kísérletes allergiás encephalomyelitis modellben igazolták, hogy késlelteti a betegség kezdetét és csökkenti a neurológiai károsodást. A gyulladás mértékét 90%-kal csökkentette, 80-90%-kal csökkent a demyelinatio és 90%-ban gátolta az axonvesztést. Kontrasztos MR-vizsgálatokkal igazolták, hogy a teriflunomid hatására a vér-agy gát sérülése nem alakult ki, továbbá növelte a túlélő oligodendrocyták számát, ami neuroprotektív hatásra utal<sup>21</sup>.

## Klinikai farmakokinetika

A teriflunomid a leflunomid aktív metabolitja (**1. ábra**), amely a rheumatoid arthritis kezelésében 16 éve törzskönyvezett. A leflunomid 70%-ban teriflunomiddá metabolizálódik a CYP450 enzimek (CYP1A2, 2C19, 3A4) segítségével. A teriflunomid 99%-ban plazmafehérjéhez kötődik, közel 100% a biohasznosulása. Főként a perifériás vérben található meg és csak limitált mértékben jut át a vér-agy gáton. A plazmából a kiürülése nagyon lassú (0,05 l/óra), ami a nagymértékű enterohepaticus újrahasznosulásnak köszönhető. Gyorsított eliminációs eljárás nélkül a plazmából a kiürülése nyolc hónapig tart, amíg a plazmakoncentráció 0,02 mg/l szintre csökken, de a hatóanyag-clearance egyéni eltérései miatt akár két évig is eltarthat<sup>14, 22</sup>.

## A teriflunomiddal végzett klinikai vizsgálatok

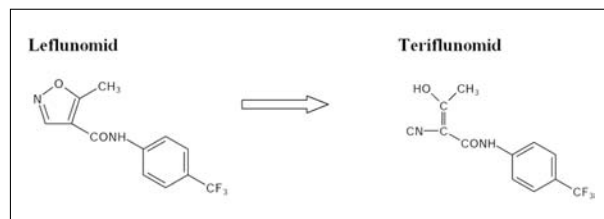
A gyógyszer alkalmazását 2012-ben engedélyezte az észak-amerikai (FDA), míg 2013-ban az európai gyógyszerhatóság (EMA), 2014. november 1-jétől Magyarországon is OEP-finanszírozással hozzáférhető a betegek számára. A teriflunomid törzskönyvezését széles körű klinikai kutatási program előzte meg, több, nemzetközi fázis II., és fázis III. vizsgálat történt a gyógyszer 7 mg-os, illetve 14

mg-os adagjával. A klinikai vizsgálatokban hazánk is részt vett, 13 centrumban, összesen 73 magyar beteget vontak be a különböző vizsgálatokba.

Európában a 14 mg-os készítményt törzskönyveztek, ezért az alábbiakban erre a hatáserősségre vonatkozó eredményeket mutatjuk be. Nem részletezzük a kombinációs terápiára ( $\beta$ -interferonnal és glatiramer acetáttal) vonatkozó vizsgálatok eredményeit sem, mert a készítmény jelenlegi indikációja szerint monoterápiában alkalmazható. A teriflunomid biztonságosságának és hosszú távú mellékhatásprofiljának megítélését nagyban segíti, hogy tudjuk, hogy a teriflunomid a leflunomid aktív metabolitja (lásd feljebb), és a leflunomid már 1998 óta forgalomban van a rheumatoid arthritis kezelésében, közel 2 millió betegév tapasztalatát biztosítva így háttérként a teriflunomid alkalmazásához.

## FÁZIS II. VIZSGÁLATOK

*A teriflunomid biztonságossága és hatékonysága relapszáló sclerosis multiplexben (NCT01487096).* 179 relapszáló beteget (R-R, vagy relapszáló-progresszív kórforma) vontak be ebbe a 36 hétig tartó, legelső teriflunomidvizsgálatba. A betegek életkora 18–65 év volt, EDSS-értékük 6,0, betegségük aktív volt, legalább két relapszussal a vizsgálat megkezdését megelőző három évben, melyek közül legalább egy a vizsgálat előtti egy éven belül zajlott. A betegeket 1:1:1 arányban sorolták véletlenszerűen a placebo-, 7 mg, 14 mg teriflunomidcsoportba. A vizsgálat elsődleges végpontja az MR-vizsgálati eredmény volt: a kombinált aktív laesiók számának átlaga (combined unique active lesions, CUAL) a különböző kezelési csoportokban. Definíció szerint ilyen laesióknak minősültek az új/tartósan halmozó T1-gócok [a gadolínium (Gd)-T1 felvételeken] és az új/növekvő T2 jelintenzív gócok. Másodlagos végpontként klinikai eredményeket és további MR-paramétereket határoztak meg. Klinikai vonatkozásban a relapszusok gyakoriságát és a rokkantság progresszióját értékelték. MRI-vel a T1-Gd halmozó laesiók, aktív T2-laesiók, és a kombinált aktív laesiók számát, és az össz-T2-laesiók térfogatváltozását is vizsgálták. Az MR-vizsgálatok hathatente



**1. ábra.** A leflunomid 70%-ban teriflunomiddá metabolizálódik

**1. táblázat. Fázis II. klinikai vizsgálatok eredményei**

Klinikai vizsgálat elnevezése/fázis	Résztevők (száma, SM-típusa)	Vizsgálat időtartama	Elsődleges/ másodlagos végpont	Legfontosabb eredmények
A teriflunomid biztonságossága és hatékonysága relapszáló sclerosis multiplexben (NCT01487096), fázis II.	Relapszáló SM, n=179	36 hét	Elsődleges: „CUAL”/MRI. Másodlagos: egyéb MR-eredmények, relapszusgyakoriság, rokkantságprogresszió, biztonságosság, tolerálhatóság.	CUAL-szám-csökkenés (p<0,01). Egyéb MR-paraméterek is javultak. A 14 mg-os karon a rokkantság progressziója csökkent (p<0,04). Jól tolerálható.
Hosszú távú hatékonysági és biztonságossági vizsgálat, az eredeti fázis II. vizsgálat kiterjesztése (NCT00228163)	Relapszáló SM n=147	medián 7,1 év (maximum 10 év)	Elsődleges: hosszú távú biztonságosság. Másodlagos: ARR, rokkantság progresszió, MR-eredmények, életminőség.	Hosszú távon is enyhék a mellékhatások, elfogadható biztonságossági profil. Hosszú távon is hatékony: ARR alacsony, rokkantságprogresszió minimális.

történtek. Mindkét kezelt betegcsoportban az MR-aktivitás szignifikáns csökkenését észlelték a placebo-csoportéhoz viszonyítva. A csökkenés megfigyelhető volt mind a kombinált aktív laesiók [CUAL: átlagos különbség a 14 mg-os teriflunomid esetében: -1,62 (95% CI: -2,68-tól -0,56-ig; p<0,01, ami 61,3%-os relatív csökkenést jelent], mind a T1-Gd halmozó laesiók (-1,39, 95% CI: -2,27-től -0,50-ig; p<0,02), mind az új és növekvő T2-laesiók (-0,81, 95% CI: -1,47-től -0,15-ig; p<0,03) vonatkozásában.

A terápiás hatás hat hét kezelés után kezdődött, 12 hét után érte el a szignifikancia mértékét és utána folyamatosan megmaradt a vizsgálat ideje (36 hét) alatt. A placebónál hatékonyabb volt a teriflunomid az éves relapszusráta-csökkentésben és nagyobb arányban voltak a betegek relapszusmentesek, de ezek nem voltak statisztikailag szignifikánsak. Az EDSS-sel mért rokkantsági progresszióra kifejtett hatás azonban ilyen rövid idő elteltével is szignifikánsnak bizonyult (69% relatív csökkenés; p<0,04)<sup>23, 24</sup>.

*Hosszú távú hatékonysági és biztonságossági vizsgálat – az eredeti fázis II. vizsgálat kiterjesztése (NCT00228163)*

Száznegyvenhét beteget követtek tovább az eredeti vizsgálatból, átlagosan 7,1 éven keresztül (maximum 8,5 év). Az eredetileg a hatóanyagkarba sorolt betegek a megkezdett készítményt folytatták (7 vagy 14 mg teriflunomid), a korábban placebo-

ron lévő betegek pedig 7 vagy 14 mg teriflunomidot szedtek a továbbiakban véletlen besorolás szerint. A vizsgálat megerősítette a szer hosszú távú biztonságosságát és hatékonyságát – érdemben nem változtak a hatékonysági paraméterek az évek során. Az éves relapszusráta alacsony maradt, az EDSS-progresszió minimális volt, és nem jelentek meg újabb, súlyosabb mellékhatások. Az MR-paraméterekre gyakorolt pozitív hatás is tartósnak bizonyult<sup>24</sup> (**1. táblázat**).

2014 augusztusáig körülbelül 30 ezer beteget kezeltek a világon teriflunomiddal. A klinikai vizsgálatok keretében maximum 12 évre vonatkozóan érhető el biztonságossági adatok. A törzskönyvezés után megfigyelt biztonságossági profil konzisztens maradt a klinikai vizsgálatok és azok hosszú távú követése során megfigyeltékkel<sup>25</sup>.

FÁZIS III. VIZSGÁLATOK

*TEMSo vizsgálat*

*A teriflunomid relapszusok gyakoriságára és a fokozódó mozgáskorlátozottságra gyakorolt hatásának vizsgálata SM-betegek körében (NCT00134563).* A TEMSO betűszó a TERiflunomid Multiple Sclerosis Oral angol elnevezésből ered. Ez volt az első, fázis III. vizsgálat, melyben a teriflunomid hatékonyságát értékelték, döntően R-R SM-betegek körében. 18–55 éves betegek kerülhettek a vizsgálatba, EDSS-értékük ≤5,5 volt, betegségüknek aktívnak kellett lenni: legalább egy relapszusuk volt a klinikai

## 2. táblázat. A fázis III. TEMSO vizsgálat eredményei

TEMSO vizsgálat: A teriflunomidrelapszusok gyakoriságára és a fokozódó mozgáskorlátozottságra gyakorolt hatásának vizsgálata SM-ben (NCT00134563)	Relapszáló SM n=1088	108 hét	Elsődleges: ARR. Másodlagos: rokkantság progressziója, fáradékonyság, MR-eredmények.	ARR-csökkenés: 31,5% (p<0,001), az EDSS-vizsgálat alapján progrediáló betegek aránya alacsonyabb (p=0,03). Az MR-vizsgálat paraméterei is szignifikánsan jobbak, mint a placebocsoporté. Nem volt szignifikáns különbség az agyi atrófia változásának mértékében és a fáradékonyság tekintetében.
--	-------------------------	---------	---	---

vizsgálat megkezdése előtti évben és/vagy legalább két relapszusuk a megelőző két évben. Összesen 1088 beteget soroltak véletlenszerűen 1:1:1 arányban placebo-, 7 mg teriflunomid- 14 mg teriflunomidcsoportba. A kezelés 108 hétig tartott. A vizsgálat elsődleges végpontja az éves relapszusráta alakulása volt, másodlagos végpontként pedig a rokkantság tartós progresszióját, különböző MR-paramétereket (a teljes laesiotérfogat, az aktív laesiók, T1-Gd laesiók és csökkent jelintenzitású T1-laesiók száma, az agyi atrófia alakulása) és a fáradékonyság alakulását határozták meg.

A kezelési időszak végén az éves relapszusráta a placebohoz viszonyítva szignifikánsan csökkent. A 14 mg-os teriflunomidot kapó csoportban 31,5%-os relatív kockázatsökkenést értek el a placebót szedő csoporthoz viszonyítva (p<0,001). Szignifikánsan kisebb volt azoknak az aránya is, akiknél tartós, 12 hétig fennálló EDSS-progresszió alakult ki a vizsgálat során. Ez az arány 27,3% volt a placebo-, 20,2% a 14 mg teriflunomiddal kezelt csoportban, ez a kockázati hányados 29,8%-os csökkenését jelenti a placebohoz viszonyítva (p=0,03)<sup>26</sup>.

A vizsgálat előre definiált alcsoportelemzéseiből kiderült, hogy ez a hatás konzisztens enyhe és közepesen súlyos relapszáló SM-betegek esetében, mind a korábban nem kezelt, mind a korábban már kezelt betegcsoportban (30% körül mozgott minden terápia karon azok aránya, akik már korábbi immunmoduláns kezelésben részesültek). Hatásos a gyógyszer a magas betegségaktivitású betegek esetében is (n=127), akiknek a kezelést megelőző évben legalább két relapszusa zajlott, és egy vagy több gadolíniumhalmozó laesio volt a kiindulási koponya-MR-felvételén<sup>27</sup>.

A kezelés előnyét az MR-vizsgálatok is igazolták: kisebb volt az össz-laesiotérfogat (67,4%-os csökkenés 2,21±7,00 a placebo-, 0,72±7,59 a 14 mg-os teriflunomidcsoportban, p<0,01), kevesebb volt az egy MR-felvételre eső T1-halmozó laesiók száma [placebo: 1,33 (1,06–1,67), 14 mg teriflunomid 0,26 (0,17–0,41), p<0,001], kisebb volt a T2-

jelgazdag laesiók volumenváltozása a kiinduláshoz képest a kezelt csoportban (placebo: 1,67±6,47, 14 mg teriflunomid: 0,39±6,9, p<0,001, ami 76,7%-os relatív csökkenést jelent) és kevesebb volt az egy MR-felvételre eső aktív laesiók száma is [placebo: 2,46 (2,10–2,89), 14 mg teriflunomid: 0,75 (0,58–0,99), p<0,001] a vizsgálat alatt a kezelt csoportban<sup>28</sup>. Ugyanakkor nem volt különbség az agyi atrófia és a fáradékonyság (Fatigue Impact Scale alapján mért) alakulásában a placebo- és a kezelt betegcsoport között<sup>26</sup>.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a TEMSO vizsgálat megerősítette a korábbi, fázis II. vizsgálat eredményeit a gyógyszer hatékonysága és biztonságossága vonatkozásában. A TEMSO vizsgálat nyílt kiterjesztése folyamatban van (**2. táblázat**).

### TOWER vizsgálat

A teriflunomid hatékonyságát vizsgáló placebo-kontrollos vizsgálat relapszáló sclerosis multiplexben (NCT00751881). A TOWER vizsgálat (Teriflunomid Oral in people With relapsing-remitting multiple sclerosis) a második nagy, multicentrikus, véletlen besorolásos, placebokontrollos, kettős vak, fázis III. vizsgálat, melybe 1169 beteget vettek be. A betegeket 1:1:1 arányban sorolták be véletlenszerűen a placebóval, 7 mg és 14 mg teriflunomiddal kezelt csoportba. A vizsgálat végpontjai kizárólag klinikai végpontok voltak: az elsődleges az éves relapszusráta alakulása, másodlagos pedig a rokkantság (EDSS-pontszám) tartós progressziójáig eltelt idő, a fáradékonyság és a közérzetegészségi állapot, betegek által értékelt alakulása volt (a 36 pontos Egészség-felmérő kérdőív rövidített verzióját alkalmazták). Az éves relapszusráta 36,3%-kal csökkent a placebót kapó csoporthoz viszonyítva (p=0,0001), és a maradandó 12 hetes EDSS-pontszámmal mérhető progresszió kockázata is szignifikánsan, 31,5%-kal csökkent a 14 mg teriflunomid alkalmazása mellett a placebohoz viszonyítva (p=0,04)<sup>29</sup> (**3. táblázat**).

### 3. táblázat. A fázis III. TOWER és TENERE vizsgálatok eredményei

TOWER vizsgálat: A teriflunomid hatékonyságát vizsgáló placebo-kontrollált vizsgálat relapszáló sclerosis multiplexben (NCT00751881)	Relapszáló SM n=1169	48–202 hét	Elsődleges: ARR. Másodlagos: EDSS-vizsgálattal progresszióig eltelt idő, FIS, SF-36 pontszámok.	ARR-csökkenés: 36,3% (p<0,0001). EDSS alapján progressziócsökkenés a 14 mg-os csoportban (p=0,04).
TENERE vizsgálat: A teriflunomid és a β-interferon-β-1a hatékonyságát és biztonságosságát összehasonlító fázis III. vizsgálat (NCT00883337)	Relapszáló SM n=324	48–174 hét	Elsődleges: a kezelés „sikertelenségéig” eltelt idő (relapszus vagy a kezelés leállítása). Másodlagos: ARR, fáradékonyság, beteg-elégedettség (TSQM).	Nincs szignifikáns különbség a két gyógyszer hatékonyságában. TSQM alapján a betegek szignifikánsan előnyben részesítették a teriflunomidot a globális elégedettség, mellékhatások és terápiás kényelem vonatkozásában.

#### TENERE vizsgálat

A teriflunomid és az interferon-β-1a hatékonyságát és biztonságosságát összehasonlító fázis III. vizsgálat (NCT00883337): A vizsgálatba 324 R-R SM-beteget vontak be, véletlen besorolásos, multicentrikus vizsgálat volt, ahol az EDSS értékelését végző neurológusok nem ismerték, hogy a beteg milyen terápiában részesült és milyen panaszai vannak. A párhuzamos, 1:1:1 arányban véletlenszerűen besorolt csoportokban a teriflunomid két dózisát (7 mg – 14 mg) és az IFNβ-1a 44 µg-os dózisát hasonlították össze (a szokásos, heti háromszori, subcutan adagolásban). A betegek EDSS-pontszáma ≤5,5 volt.

A vizsgálatban a betegek különböző ideig kapták a kezelést, ugyanis az utolsó beteg beválasztását követően 48 héttel állították le a vizsgálatot. Az elsődleges végpont a kezelés sikertelenségének kockázata volt. Sikertelennek minősült a kezelés az első, terápia mellett bekövetkező relapszusról, illetve ha valamilyen okból a kezelést végérvényesen fel kellett függeszteni. A másodlagos végpontok is klinikai végpontok voltak: éves relapszusráta, a fáradékonyság alakulása (FIS-sel mérve), a betegek elégedettsége (a TSQM standardizált betegelégedettségi kérdőív kitöltése alapján). A vizsgálat szerint a két gyógyszer hasonló hatékonyságú: nem volt szignifikáns különbség sem az elsődleges végpont, sem az éves relapszusráta vonatkozásában. A fáradékonyságot tükröző FIS pontszámok magasabbak voltak a subcutan IFNβ-1a-val kezelt csoportban, de nem mértek statisztikailag szignifikáns különbséget a 14 mg teriflunomid esetén. A TSQM kérdőív általános elégedettségre, a terápia „kényel-

mére” és mellékhatásaira kérdező részeiben szignifikáns volt a különbség a teriflunomid javára, ami valószínűleg az orális alkalmazási móddal függ össze<sup>30</sup> (3. táblázat).

#### TOPIC study

Placebokontrollos vizsgálat (NCT00622700), melyben a teriflunomid hatékonyságát értékelték klinikailag izolált szindrómás (CIS) betegek körében. A CIS-betegek esetében klinikai tünet igazolta a demyelinisatiós folyamat jelenlétét, valamint két vagy több T2-laesio volt kimutatható az MR-vizsgálattal, melyek legalább 3 mm nagyságúak voltak. A vizsgálatba 618 beteget vontak be, 112 centrumban, 20 országban. Elsődleges végpont volt, hogy mennyiben késlelteti a teriflunomidterápia a klinikailag definitív sclerosis multiplex (CDSM) kialakulását CIS-ben. Másodlagos végpontokat jelentett az újabb relapszusig eltelt idő, valamint az új gadoliniumhalmozó és/vagy T2-laesio megjelenése. A vizsgálatban 1:1:1 arányban kezelték a betegeket véletlen besorolás alapján placeboval, 7 mg és 14 mg teriflunomiddal. Mindkét dózis szignifikánsan csökkentette a klinikailag definitív SM kialakulását, a 14 mg-os dózis esetén a kockázati hányados (HR): 0,574 (95% CI 0,379–0,869), p=0,0087, azaz 42,6% csökkenés a CDSM kialakulásában. A teriflunomid csökkentette az újabb relapszus kockázatát és az új MR-laesiók kialakulását a placeboval szemben, a 14 mg-os dózis esetén HR: 0,651 (95% CI 0,515–0,822), p=0,0003, azaz 34,9% a kockázatsökkenés<sup>28</sup>.

Ez az első vizsgálat orális készítménnyel, amelynek hatását igazolták korai SM-ben<sup>31</sup>.

## A teriflunomid biztonságossága és tolerálhatósága az eddigi klinikai vizsgálatok alapján

Általánosságban elmondható, hogy a teriflunomid jól tolerálható gyógyszer, és az eddigi vizsgálatok elfogadható biztonságossági profilt igazoltak. A vizsgálatok során észlelt és a gyógyszer hatásával összefüggésbe hozható, tehát mellékhatásnak minősülő nemkívánatos események általában enyhék vagy mérsékelték voltak, legtöbbször a kezelés első hat hónapjában jelentkeztek<sup>14, 25, 26</sup> és számos a teriflunomid szedése mellett rendeződött<sup>25, 29</sup>. Súlyos nemkívánatos mellékhatás csak ritkán fordult elő. Valamennyi klinikai vizsgálatban konzekvensen ugyanazon mellékhatásokat találták a leggyakrabbnak, így ebből a szempontból a vizsgálatok eredményei összevonhatók.

A fázis II. vizsgálatban a nemkívánatos események aránya hasonló volt a placebo- és a teriflunomidcsoportban. A teriflunomid mellett leggyakrabban előforduló nemkívánatos események: nasopharyngitis, alopecia, ALT-emelkedés, paraesthesiák, hasmenés, ízületi fájdalom, hát- és végtagi fájdalom voltak. Súlyos nemkívánatos mellékhatásként májfunkció-károsodás, neutropenia, rhabdomyolysis és trigeminus neuralgia fordult elő, de nem volt szignifikáns különbség ezek előfordulási gyakoriságában a placebo- és a teriflunomidcsoport között. A gyógyszer két dózisa között sem volt lényeges különbség, a 14 mg-os teriflunomidkezelés mellett azonban gyakrabban fordult elő, hogy a vizsgálati szer mellékhatásának tulajdonított nemkívánatos esemény miatt kivonták a beteget a vizsgálatból<sup>23</sup>.

A vizsgálat nyílt kiterjesztésében gyakorlatilag csak megerősítették az adatok a korábbi biztonságossági és tolerálhatósági eredményeket. A két különböző dózist szedő csoportban nem volt érdemi különbség a mellékhatások gyakoriságában, egyedül a herpes labialis előfordulási gyakorisága volt magasabb a 14 mg teriflunomidot szedő csoportban a hosszú távú vizsgálat során. A súlyos nemkívánatos események előfordulási aránya is hasonló volt mindkét, teriflunomiddal kezelt csoportban. A gyógyszer szedése mellett gyakran, 62,1%-ban, alakult ki tünetmentes, enyhe ALT-emelkedés ( $\leq 3 \times$  a normális érték felső határánál). Mérsékelt, a normális érték háromszorosát meghaladó ( $\geq 3$ ) érték pedig 12,1%-ban fordult elő. A májfunkciós értékek általában két hónapon belül normalizálódtak a gyógyszer elhagyását követően. A „Hy-törvény”-nek megfelelő konstelláció: ALT/AST  $\geq 3 \times$ , szérumbilirubin  $\geq 2 \times$  egy esetben sem fordult elő. 18,2%-ban fordult elő leukopenia,

de enyhe formában, így nem volt szükség a kezelés felfüggesztésére. Súlyos opportunist fertőzés vagy allergiás reakció nem fordult elő ebben a kiterjesztett vizsgálatban sem. A malignus betegségek előfordulási gyakorisága nem tért el az átlagpopulációtól, és nem voltak konzekvensen előforduló, immunszuppresszív hatást sugalló daganattípusok. Egyetlen esetben fordult elő tisztázatlan etiológiájú, hirtelen szívhalál, és ez az eset sem volt egyértelműen a gyógyszeres kezeléssel összefüggésbe hozható<sup>24</sup>.

A TEMSO vizsgálat<sup>26</sup> sem hozott érdemi újdonosságot a biztonságosság, tolerálhatóság vonatkozásában, nem merültek fel új szempontok, nem volt haláleset. A nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események, és a kezelés elhagyásához vezető mellékhatások gyakorisága hasonló volt a három csoportban.

A 14 mg-os teriflunomid dózis mellett a placebohoz képest 10%-kal gyakrabban előforduló mellékhatások: hányinger, hasmenés, a haj elvékonyodása, megritkulása, ALT-emelkedés. Ezek ritkán vezettek a terápia abbahagyásához: hasmenés miatt 0,3%, hányinger miatt 0,0%, míg haj elvékonyodása miatt a betegek 1,4%-a hagyta abba a terápiát.

A neutrophil granulocytá- és lymphocytaszámcsökkenés ebben a vizsgálatban is enyhe volt és reverzibilisnek bizonyult, utóbbi még a kifejezettebb sejtszámcsökkenés esetén is megfigyelhető volt az esetek többségében (egyetlen betegnél kellett elhagyni a gyógyszert emiatt). Ezek a kezelés megkezdése utáni első három hónapban jelentkeztek és stabilak maradtak. Súlyos opportunist fertőzés nem fordult elő.

A TOWER vizsgálatban<sup>29</sup> – a korábbiakkal megegyező módon – hasonló arányban fordultak elő nemkívánatos események valamennyi betegcsoportban. A leggyakoribb mellékhatások a teriflunomidcsoportban a korábban felsoroltak, és a fejfájás voltak. A fertőzések gyakoriságát ebben a vizsgálatban sem találták magasabbnak. Négy haláleset volt, ezek közül három a kezelt csoportban, a halál oka egy esetben öngyilkosság, egy esetben motorbaleset, egy esetben pedig szepszis volt. A placebo-csoportban légúti infekció volt a halál oka.

A TENERE vizsgálatban az IFN $\beta$ -1a-val kezelt csoportban a 14 mg teriflunomiddal összehasonlítva a következő mellékhatások fordultak elő gyakrabban: fejfájás (25,7% vs. 15,5%), ALT-emelkedés (30,7% vs. 10,0%) és influenzaszerű tünetek (53,5% vs. 2,7%). A terápiát gyakrabban hagyták abba azok a betegek, akik az interferonnal kezelt csoportban voltak (21,8%), ez legtöbbször mellékhatásokkal, azon belül is ALT-emelkedéssel függött össze (ha az ALT-érték a normális háromszo-

rosát elérte, kötelezően le kellett állítani a kezelést, és ez az IFN $\beta$ -1a-val kezelt betegek 8,9%-ánál fordult elő). A kezelést 10,9%-ban hagyták abba a 14 mg teriflunomidot szedő betegek, az ALT-emelkedés miatt 3,6%-uk. Az ALT-emelkedés ( $\leq 3\times$  a normál felső értékénél) bármely csoportot tekintve is az első néhány hónapban jelentkezett és általában normalizálódott a terápia folytatása mellett vagy az abbahagyásával. Súlyos ALT-emelkedés ( $>3\times$  a normális felső értékénél) az IFN $\beta$ -1a-csoportban 15,9%, a teriflunomid 14 mg csoportban 10% volt<sup>30</sup> (3. táblázat).

### Monitorozás a kezelés megkezdése előtt és alatt

A gyógyszer engedélyezésekor az EMA a következő ellenőrző vizsgálatokat írta elő<sup>14</sup>:

Kezelés előtt: vérnyomás, alaninaminotranszferáz-szint (ALT/SGPT), és teljes vérkép.

Kezelés alatt: vérnyomás, ALT/SGPT, jelentkező panaszok és tünetek alapján teljes vérkép vizsgálata (például fertőzéskor).

A májenzimek szintjét meg kell vizsgálni a teriflunomidterápia megkezdése előtt, majd a kezelés első hat hónapjában kéthetente, azután pedig nyolchetente, illetve minden olyan esetben, ha klinikai jelek és tünetek ezt indokolják. Az ALT értékének a normálérték felső határának két és háromszorososa közötti szintre történő emelkedésekor heti monitorozás szükséges.

Ha egy teriflunomidot szedő betegnél bizonyított perifériás neuropathia alakul ki, fontolóra kell venni a teriflunomidkezelés leállítását és a gyorsított eliminációs eljárás végrehajtását<sup>14</sup>.

### A teratogenitás lehetséges kockázata

A leflunomid és a teriflunomid is teratogén hatásúnak bizonyult állatkísérletekben. Humán vonatkozásban nem áll rendelkezésünkre kellő mennyiségű adat, ezért a gyógyszer alkalmazásának idején szigorúan indokolt a fogamzásgátlás a nőbetegek részéről. A férfiak esetében is megfontolandó a gyermeknemzés a gyógyszer szedése mellett, mivel a teriflunomid bekerülhet az ejakulátumba, ugyanakkor a transzvaginális felszívódás mértéke körülbelül 100-szor kisebb, mint 14 mg orális készítmény szedése mellett. A teriflunomidkezelésből származó, férfiak által mediált embryofoetális toxicitás kockázata alacsonynak tekinthető. Jelenlegi adatok alapján 16 gyermek született teriflunomidot

szedett férfi partnerétől, valamennyien egészségesek, strukturális és funkcionális abnormalitástól mentesek<sup>25</sup>.

A klinikai vizsgálatokban, ha valaki a fogamzásgátlás ellenére teherbe esett, azonnal megtörtént a gyógyszer gyorsított eliminációja – kolesztiraminnal vagy orvosi szénporral –, amivel a gyógyszer vérszintjét  $<0,02$  mg/l alá csökkentették<sup>23, 26, 29, 31</sup>.

Valamennyi teriflunomidvizsgálat összesítésével 83 terhesség kimeneteléről lehet beszámolni, ahol a terhesség kezdetén teriflunomidkezelés történt: egyetlen esetben sem fordult elő fejlődési rendellenesség, a spontán vetélések száma pedig nem tért el az átlagostól<sup>25</sup>.

A leflunomid vonatkozásában több információval rendelkezünk: a közelmúltban egy 64 fős, rheumatoid arthritisben szenvedő, a terhesség elején leflunomidkezelés alatt álló betegcsoport vizsgálatát végezték el, és nem találtak növekedést a fejlődési rendellenesség kockázatában. Egy másik, 45 beteget követő vizsgálatban két újszülöttnél fordult elő fejlődési rendellenesség, de ezekben az esetekben egyéb tényezők (gyógyszerek) is közrejátszhattak<sup>32</sup>.

Ennek ellenére, mivel nincs kielégítő mértékű bizonyítékunk arra, hogy a gyógyszernek humán vonatkozásban nincs teratogén hatása, a gyógyszer szedése szigorú fogamzásgátlást igényel nőbetegek esetében<sup>14</sup>.

### Összefoglalás

Összességében elmondható, hogy a teriflunomid új, az első vonalbeli immunmoduláló injekciós készítményekkel megegyező hatékonyságú, elfogadható mellékhatás-spektrumú orális gyógyszer. Kiemelkedő abban, hogy a relapszusrátára kifejtett szignifikáns hatásokon túl bizonyította két fázis III., placebo-kontrollált vizsgálatban, hogy szignifikánsan csökkenti a betegség EDSS-sel mért progresszióját, valamint hogy lassítja a CIS-betegek esetében a CDSM kialakulását. Orális alkalmazásának köszönhetően a betegek számára az injekciós készítményeknél sokkal kényelmesebben alkalmazható, továbbá a napi egyszeri, étkezéstől független alkalmazhatóság a betegcompliance, -adherencia szempontjából fontos. A betegek szoros követése klinikailag és laboratóriumi vizsgálatokkal elengedhetetlen a készítmény alkalmazása során, különösen a kezelés első hat hónapjában.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A jelen összefoglalót a szerzők a Genzyme (a Sanofi Company) felkérésére állították össze.



## IRODALOM

1. Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:844-50.
2. Zsiros V, Friczka-Nagy Z, Füvesi J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád County, Hungary. *Acta Neurol Scand* 2014;130(5):277-82.
3. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43(4):655-61.
4. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285-94.
5. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352(9139):1498-504.
6. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45(7):1268-76.
7. Doggrell SA. Oral fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Evaluation of: Kappos L, Radue E-M, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401; and Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(10):1777-81.
8. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256(3):405-15.
9. Goodin DS, Ebers GC, Cutter G, et al. Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort. 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b study. *BMJ Open* 2012;30;2(6). pii: e001972.
10. Krutzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
11. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2009;8:545-59.
12. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies – Evidence for Action, 2003.
13. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, et al. GAP Study Group. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18(1):69-77.
14. Alkalmazási előírás 20/11/2014 Aubagio -EMA/H/C/002514 -PSUV/0005. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human\\_med\\_001645.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human_med_001645.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
15. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275(2):1043-9.
16. Ruckemann K, Fairbanks LD, Carrey EA. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1998;273(34):21882-91.
17. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R. Disruption of the interaction of T cells with antigens-presenting cells by the active leflunomide metabolite Teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2730-9.
18. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of Teriflunomide. *Acta Neurol Scand* 2010;124(2):75-84.
19. Sigouillot FD, Evans DR, Guy HI. Growth-dependent regulation of mammalian pyrimidine biosynthesis by the protein kinase A and MAPK signaling cascades. *J Biol Chem* 2002;277(18):15745-51.
20. Wang L, Van Horn R, Turpault S, Zeng Z. Metabolism comparison between leflunomide and teriflunomide in humans. *Eur J Neurol* 2011;18(Suppl 2.).
21. Merrill JE, Hanak S, Pu SF, et al. Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol* 2009;256(1):89-103.
22. Limsakun T, Menguy-Vacheron F. Pharmacokinetics of oral Teriflunomide a novel oral disease-modifying agent under investigation for the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2010;4(5):1488-95.
23. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, et al. Phase II study of the safety and efficacy of Teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66:894-900.
24. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012;18(9):1278-89.
25. Leist TP, Freedman MS, Kappos L, et al. Pooled safety analyses from the Teriflunomide clinical development program. P097 ACTRIMS-ECTRIMS, Sept 10-13 2014 Boston, MA, USA.
26. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. TEMSO Trial Group: Randomized trial of oral Teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(14):1293-303.
27. Miller A, O'Connor P, Wolinsky JS, et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(11):1625-32.
28. Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group: Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of Teriflunomide. *Mult Scler* 2013;19(10):1310-9.
29. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. TOWER Trial Group. Oral Teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(3):247-56.
30. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. TENERE Trial Group: Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20(6):705-16.
31. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. TOPIC Study Group: Oral Teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(10):977-86.
32. Oh J, O'Connor PW. An update of Teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:177-90.



ZONEGRAN®  
ZONISAMIDE



# A ROHAMOKNAK SZABJUNK HATÁRT, NE A LEHETŐSÉGEKNEK

A ZONEGRAN® egyike annak a négy\* antiepileptikumnak, mely „A” szintű evidenciával rendelkezik újonnan diagnosztizált vagy eddig nem kezelt felnőttkori parciális rohamok kezelésében\*\*

\* carbamazepin, levitiracetam, és phenytoin mellett. • \*\* ILAE antiepileptikum hatékonysági evidenciák (2013 március) • † Glauser T et al. Epilepsia 2013; 54(3): 551-563.

**ZONEGRAN® RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS:** ZONEGRAN (zonisamid) 25 mg, 50 mg, 100 mg kemény kapszula. Kérjük, a gyógyszer alkalmazása előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást! **Terápiás javallatok:** monoterápiaként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő, újonnan diagnosztizált felnőtt epilepsziás betegeknél (lásd 5.1 pont); kiegészítő kezelésként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtteknél, serdülőknél, valamint 6 éves és idősebb gyermekeknél. **Adagolás és alkalmazás:** Adagolás – Felnőttek Dózisescaláció és fenntartó kezelés: A ZONEGRAN monoterápiaként vagy már folyamatban levő kezelés mellett alkalmazandó felnőtteknek. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eskalációs és fenntartó adagok az 1. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szereket, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak. Elvonás: A ZONEGRAN-kezelés befejezésekor az elvonást fokozatosan kell végezni (lásd 4.4 pont). Felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban, egyhetes időközönként 100 mg-onként csökkentették a dózist, egyidejűleg (szükség esetén) módosítva az egyéb antiepileptikumok dózisait.

1. táblázat Felnőttek – ajánlott dózisescaláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis			Szokásos fenntartó adag
	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5. + 6. hét	
<b>Monoterápia</b> Újonnan diagnosztizált felnőtt betegek	100 mg/nap (naponta egyszer)	200 mg/nap (naponta egyszer)	300 mg/nap (naponta egyszer)	300 mg naponta (naponta egyszer). Ha nagyobb adag szükséges: kéthetes időközönként 100 mg-mal emelve maximum 500 mg-ig.
<b>Kiegészítő kezelés</b> - CYP3A4 - indukáló szerekek együtt (lásd 4.5 pont)	1. hét 50 mg/nap (két részre osztott adagban)	2. hét 100 mg/nap (két részre osztott adagban)	3.-tól 5. hétig Hetente 100 mg-al emelve	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban).
- CYP3A4 - indukáló szerek nélkül; vagy vese- illetve májelégtelenségben	1. + 2. hét 50 mg/nap (két részre osztott adagban)	3. + 4. hét 100 mg/nap (két részre osztott adagban)	5.-tól 10. hétig Kéthetes időközönként maximum 100 mg-mal emelve	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban). Egyes betegek alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.

A ZONEGRAN általános adagolási ajánlásai speciális betegcsoportokban: **Gyermekek (6 éves és idősebb):** Dózisescaláció és fenntartó kezelés: Hat éves és idősebb gyermekek esetében a már fennálló kezeléshez kell hozzáadni a ZONEGRAN-t. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eskalációs és fenntartó adagok a 2. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szereket, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak. Az orvosnak fel kell hívnia a gyermekek, valamint szülei/gondozói figyelmét a „Figyelmeztetés a betegek számára” cím alatt (a betegájékoztatóban) a hűguta megelőzéséről olvasható keretes figyelmeztetésre (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

2. táblázat Gyermekek (6 éves és idősebb) – ajánlott dózisescaláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis		Szokásos fenntartó adag	
	1. hét	2-8. hét	20-55 kg testtömegű betegek <sup>a</sup>	55 kg-nál nagyobb testtömegű betegek
<b>Kiegészítő kezelés</b> - CYP3A4-indukáló szerekek együtt (lásd 4.5 pont)	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Hetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
- CYP3A4-indukáló szerek nélkül	1+2. hét 1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	≥ 3. hét Kéthetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)

**Megjegyzés:** a. A terápiás dózis fenntartásának biztosítása érdekében a gyermek testtömegét ellenőrizni kell, és a testtömeg változása esetén a dózist módosítani kell az 55 kg-os testtömeg eléréséig. Az adagolási rend napi 6-8 mg/kg legfeljebb napi 500 mg-os adagig. A ZONEGRAN biztonságosságát és hatékonyságát 6 évesnél fiatalabb, illetve 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében még nem igazolták. 20 kg-nál kisebb testtömegű betegekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatok alapján kevés adat áll rendelkezésre. Ezért 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű, 6 éves és idősebb gyermekek kezelése során óvatosan kell eljárni. **Megvonás:** Ha abba kell hagyni a ZONEGRAN-kezelést, akkor fokozatosan kell elhagyni a gyógyszert (lásd 4.4 pont). Gyermekek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során az adagot heti intervallumokban csökkentették, nagyobból 2 mg/kg-os lépésekben (vagyis a 3. táblázatban ismertetett ütemterv szerint). **3. táblázat Gyermekek (6 éves és idősebb) – javasolt dóziscsökkentési ütemterv**

Testtömeg	Heti intervallumokban az alábbi adagokkal kell csökkenteni a dózist:
20 – 28 kg	25-50 mg/nap*
29 – 41 kg	50-75 mg/nap*
42 – 55 kg	100 mg/nap*
>55 kg	100 mg/nap*

**és tünetek:** Nagyon gyakori: Anorexia. **Pszichiátriai kórképek:** Nagyon gyakori: izgatottság, ingerlékenység, zavartság, depresszió. Gyakori: érzelmi labilitás, szorongás, álmatlanság, pszichotikus zavar. **Idegrendszeri betegségek és tünetek:** Nagyon gyakori: diplopia. **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:** Gyakori: hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, dyspepsia, hányinger. **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:** Gyakori: kiütés, pruritus, alopecia. **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:** Gyakori: nephrolithiasis. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Gyakori: fáradtság, influenza-szerű betegség, pyrexia, perifériás oedema. **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:** Nagyon gyakori: csökkenő bikarbonátszint. Gyakori: testsúlycsökkenés. **Rendelhetőség:** Kizárólag orvosi rendelvényre! **Magyarországi fogászati árak és támogatások (2015. 03. 01.):** Fogászati ár (közfinanszírozás alapjául szolgáló ár): ZONEGRAN 25 mg 28 × 4572 Ft, ZONEGRAN 50 mg 56 × 16386 Ft, ZONEGRAN 100 mg 98 × 37597 Ft. **Támogatás EU90 5/a3 pont alapján elfogadható BNO: G409:** ZONEGRAN 25 mg 28 × 4115 Ft, ZONEGRAN 50 mg 56 × 14747 Ft, ZONEGRAN 100 mg 98 × 33837 Ft. **Térítési díj:** ZONEGRAN 25 mg 28 × 457 Ft, ZONEGRAN 50 mg 56 × 1639 Ft, ZONEGRAN 100 mg 98 × 3760 Ft. **Közgyógyellátás terhére rendelhető.** Az árak időközönként változhatnak a www.OEP.hu honlapon követhető nyomon. **A forgalomba hozatali engedély száma:** ZONEGRAN 25 mg (28 kapszula): EU/1/04/307/005, ZONEGRAN 50 mg (56 kapszula): EU/1/04/307/003, ZONEGRAN 100 mg (98 kapszula): EU/1/04/307/007. **Alkalmazási előírás utolsó érvényes változat dátuma:** 2013. 10. 02. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Eisai Ltd. European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN **Forgalmazza / További tájékoztatás:** VALEANT Pharma Magyarország Kft. HU-1025 Budapest, Csátárka út 82-84. Tel.: 345-5900. **Lezárás dátuma:** 2015. március 5. **Engedélyszám:** ZON-HU1503-01.

## AZ ANTIEPILEPTIKUMOK PROKONVULZÍV HATÁSAI

KELEMEN Anna

Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

### PROCONVULSIVE EFFECT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Kelemen A, MD, PhD

*Ideggyogy Sz* 2015;68(3-4):89-91.

Kapcsolódó



click online

Az epilepszia kezelésére adott gyógyszerek paradox, rohamprovokáló hatását prokonvulzív hatásnak nevezzük. Kialakulhat nem specifikus intoxikációkor több antiepileptikumnál. Másik típusa a szindrómaspecifikus, inadekvát gyógyszerválasztás miatt kialakuló prokonvulzív hatás, amely jellemzően idiopathiás generalizált epilepsziákban alakul ki. Ilyen esetben a tisztán GABA-erg és a nátrium-ioncsatorna-blokkoló antiepileptikumok myoclonusos, absence és tónusvesztéses rohamokat provokálhatnak a betegeknél. Az antiepileptikumok prokonvulzív hatása gyakori fel nem ismert, pontos diagnózissal és széles spektrumú antiepileptikumok választásával megelőzhető klinikai probléma.

**Kulcsszavak:** epilepszia, antiepileptikumok, prokonvulzív hatás

Antiepileptic drugs can provoke and worsen seizures, what is called paradoxical effect. Paradoxical seizure worsening can occur as a nonspecific manifestation of drug intoxication in number of antiepileptic drugs. The other type is a specific type, when antiepileptic drugs with pure GABAergic and sodium channel blocker mechanism of action provoke myoclonic, absence and atonic seizures in specific epilepsy syndromes, mainly in idiopathic generalized epilepsies. Antiepileptic drug-induced exacerbation of seizures is a common, often unrecognized clinical problem, which can be avoided by a careful syndromic diagnosis and by using broad spectrum antiepileptic drugs.

**Keywords:** epilepsy, antiepileptic drugs, proconvulsive effect

Levelezési cím (correspondence): Dr. KELEMEN Anna, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, 1145 Budapest, Amerikai út 57. E-mail: kelemenanna@hotmail.com

Érkezett: 2015. március 2. Elfogadva: 2015. március 16.

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**P**rokonvulzív hatás alatt értjük az epilepszia kezelésére adott gyógyszerek paradox, rohamprovokáló hatását, amely megnyilvánulhat

- a meglévő rohamok gyakoriságának vagy súlyosságának fokozódásában (aggraváció),
- új rohamok kiváltásában (provokáció) vagy
- a specifikus EEG-eltérések romlásában.

A prokonvulzív hatás patomechanizmusa kétféle típusú lehet. Kialakulhat nem specifikus intoxikáció keretében, amikor dóziscsökkenéssel megszüntethetők a rohamok. A rohamállapot rosszabbodását írták le antiepileptikum okozta encephalopathiáknál; hidantoin-, karbamazepin-, tiagabintoxicitás-nál, és valproát-encephalopathiánál terápiás tartományban lévő gyógyszer-szintek mellett. Az általá-

nos encephalopathiás tünetek mellett pozitív és negatív myoclonusos, parciális és generalizált tónusos-clonusos rohamok megjelenésével jártak ezek a toxikus encephalopathiák<sup>1-3</sup>.

Kifejezett szedatív hatású szereknél az éberségi szintet csökkentő hatás következtében is megemelkedhet a rohamszám<sup>4</sup>.

A másik fontos patomechanizmus a szindrómaspecifikus, inadekvát gyógyszerválasztás miatt kialakuló prokonvulzív hatás, szokásos napi dózis és terápiás tartományban lévő szérumszint mellett<sup>5-13</sup>. Ez a mechanizmus jellemzően idiopathiás generalizált epilepsziákban figyelhető meg. Leggyakrabban a karbamazepin provokál myoclonusos, absence és tónusvesztéses rohamo-

kat<sup>6</sup>, de az oxcarbazepin, a phenytoin, a tiagabin, a vigabatrin és a pregabalin is hasonlóan prokonvulzív lehet<sup>7, 14</sup>.

A carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin és gabapentin myoclonosus és absence rohamokat provokálhat juvenilis myoclonosus epilepsziában<sup>7</sup>. Carbamazepin okozta prokonvulzív hatást írtak le rolandikus epilepsziánál, West-, Lennox–Gastaut-, Landau–Kleffner- és Angelman-szindrómánál<sup>15</sup>.

Az oxcarbazepin rohamszám-emelkedést váltott ki, valamint fokozta az EEG-rendellenességek megjelenését Jeavons-szindrómában. Súlyos esetben myoclonosus status epilepticus vagy nonkonvulzív absence status epilepticus alakulhat ki gyakran atípusos klinikai és EEG-jellemzőkkel<sup>7, 13, 14</sup>.

A phenobarbital absence rohamokat provokálhat és rolandikus epilepsziában is prokonvulzív lehet<sup>5</sup>.

A levetiracetamnál leírták, hogy absence rohamokat, folyamatos túske-hullám mintát (CSWS-t), generalizált tónusos-clonusos rohamokat és myoclonosus rohamokat is provokált, mindegyiket ritkán, különböző epilepsziatípusokban<sup>16, 17</sup>.

A lamotrigin is myoclonosus rohamprovokáló és aggrváló hatású lehet. Fokális statust, valamint negatív myoclonust provokálhat benignus centrotemporalis epilepsziában és myoclonosus statust juvenilis myoclonosus epilepsziában<sup>5, 18</sup>.

A benzodiazepinek és a barbiturátok ronthatják és/vagy kiválthatják a tónusos rohamokat különösen krónikus alkalmazásukkor, főként Lennox–Gastaut-szindrómában, de ritkán nagyon aktív idiopathiás generalizált epilepsziákban is<sup>5</sup>. Ez alól kivétel lehet a clobazam, melynek hivatalos indikációja épp a Lennox–Gastaut-szindróma.

Az inverz farmakodinámiás reakció hatásmechanizmusa GABA-erg gátlás növelésén keresztül történhet (vigabatrin, tiagabin, gabapentin). Ez a folyamat a nátriumcsatornák blokkolásán keresztül (carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, lamotrigin) is megvalósulhat. Több támadásponttal rendelkező, széles spektrumú antiepileptikumoknál (valproat, zonisamid, topiramát) nem írtak le szindrómaspecifikus prokonvulzív hatást, ahogyan a lassú nátriumcsatorna-blokkolónál, a lacosamidnál sem<sup>5, 6, 15</sup>.

A GABA-erg és a nátriumcsatorna-blokkoló antiepileptikumok rohamprovokáló hatásának celluláris mechanizmusai különbözőek. Az idiopathiás generalizált epilepszia patkánymodelljében a GABA-erg szerek növelik a túske-hullám kisülések számát és a klinikai rohamok gyakoriságát a thalamicus neuronok GABA indukálta hiperpolarizációján keresztül fokozva a thalamocorticalis oszcilláló aktivitást<sup>19, 20</sup>.

A nátriumcsatorna-blokkolók a membránstabilizáció fokozásán keresztül közvetett módon növelik a thalamocorticalis rendszer hiperszinkronizációját. Mindkét mechanizmus facilitálja a generalizált iktogenezist/epileptogenezist<sup>20</sup>.

A nátriumcsatorna-blokkolók prokonvulzív hatását a karboanhidráz-gátló topiramát és zonisamid csökkentették állatmodellben<sup>21</sup>.

Az antiepileptikum által kiváltott farmakodinámiás prokonvulzív hatás idiopathiás generalizált epilepsziában elkerülhető a rohamtípus pontos felismerésével és a gondos szindromatológiai diagnózis felállításával. Idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegek esetében kerülendő az említett GABA-erg és a nátriumcsatorna-blokkoló szerek.

Az antiepileptikumok prokonvulzív hatása gyakori és súlyos nem felismert vagy elhanyagolt klinikai probléma. Még gyakran egyértelmű összefüggésnél sem veszik el – a kellő tapasztalattal nem rendelkező orvosok – a rohamprovokáló gyógyszer. Széles spektrumú antiepileptikumok választásával, pontos diagnózissal és a farmakodinamika alapos ismeretével védekezhetünk a jelenség ellen, mely egyes epilepsziák hosszú távú kimenetelét is befolyásolhatja.

*„A közlemény megjelenését a Valeant Pharma Magyarország Kft. támogatta. A közlemény tartalma a szerző eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Valeant Pharma Magyarország Kft. szakmai vagy egyéb tájékoztatásának vagy állásfoglalásának. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.”*

## IRODALOM

1. Schapel G, Chadwick D. Tiagabine and nonconvulsive status epilepticus. *Seizure* 1996;5:153-6.
2. Koenig SA, Siemes H, Blaker F, et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new cases. *Epilepsia* 1994;35:1005-15.
3. Zaccara G, Paganini M, Camprostrini R, Arnetoli G, Zappoli R, Moroni F. Hyperammonemia and valproate-induced alterations of the state of consciousness. *Eur Neurol* 1984;23:104-12.
4. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: A review. *Acta Neurol Scand* 1996;94:367-77.
5. Perucca E, Gram L, Avanzini TG, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39(1):5-17.

6. *Toledano R, Gil-Nagel A.* Adverse effects of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2008;28:317-27.
7. *Thomas P, Valton L, Genton P.* Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006;129:1281-92.
8. *Berkovic SF.* Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia* 1998;39:S11-S14.
9. *Guerrini R, Belmonte A, Genton P.* Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998;39:S2-S10.
10. *Menon R, Baheti NN, Cherian A, Iyer RS.* Oxcarbazepine induced worsening of seizures in Jeavons syndrome: Lessons learnt from an interesting presentation. *Neurol India* 2011;59:70-2.
11. *Genton P.* When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000;22:75-80.
12. *Genton P, Gelisse P, Tomas P, Dravet C.* Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000;55:1106-9.
13. *Callahan DJ, Noetzel MJ.* Prolonged absence status epilepticus associated with carbamazepine therapy, increased intracranial pressure and transient MRI abnormalities. *Neurology* 1992;42:2198-201.
14. *Osorio I, Reed RC, Peltzer JN.* Refractory idiopathic absence status epilepticus: A probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. *Epilepsia* 2000;41:887-94.
15. *Chaves J, Sander JW.* Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46:133-9.
16. *Auvin S, Chhun S, Berquin P, Ponchel E, Delanoë C, Chiron C.* Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15 (6):508-11.
17. *Caraballo RH, Cersósimo R, De los Santos C.* Levetiracetam-induced seizure aggravation associated with continuous spikes and waves during slow sleep in children with refractory epilepsies. *Epileptic Disord* 2010;12 (2):146-50.
18. *Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, Seri S.* Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004;63 (2):373-5.
19. *Snead OC.* Antiabsence activity of specific GABA-B and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;53:73-80.
20. *McLean MJ, Macdonald RL.* Carbamazepine and 10,11-epoxy-carbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;238:727-38.
21. *Yamamura SI, Hamaguchi T, Ohoyama K, Sugiura Y, Suzuki D, Kanehara S, et al.* Topiramate and zonisamide prevent paradoxical intoxication induced by carbamazepine and phenytoin. *Epilepsy Res* 2009;84 (2-3):172-86.

## KONGRESSZUSI NAPTÁR

### Hazai rendezvények

- |                         |   |
|-------------------------|---|
| 2015. április 18.       | <b>Az alvászavarok korunk és jövőnk meghatározó betegsége. Terápiás lehetőségek</b> – Budapest<br>Inf.: info@emedita.hu   |
| 2015. április 23–25.    | <b>A Magyar Gyermekneurológiai Társaság Kongresszusa</b> – Kaposvár<br>Inf.: hollody.katalin@pte.hu, drcsorbaeszter@gmail.com   |
| 2015. május 8–9.        | <b>A Magyar Fejfájás Társaság XXII. Kongresszusa</b> – Siófok<br>Inf.: apardutz@yahoo.com, info@top-congress.hu   |
| 2015. május 19–22.      | <b>Membrán-Transzport Konferencia</b> – Sümeg<br>Inf.: torok.zsolt@brc.mta.hu, info@remedicon.hu  |
| 2015. szeptember 11–12. | <b>Magyar Neuroimmunológiai Társaság III. Kongresszusa</b> – Budapest<br>Inf.: csepany@edu.med.unideb.hu  |
| 2015. szeptember 17–19. | <b>A Magyar Stroke Társaság XII. Konferenciája és a Magyar Neuroszonológiai Társaság Konferenciája</b> – Sopron<br>Inf.: molnarsandor@sopronkorhaz.hu, biszkup@altagra.hu |
| 2015. október 9–10.     | <b>A Magyarországi Fájdalom Társaság Kongresszusa</b> – Szeged<br>Inf.: tajti.janos@med.u-szeged.hu, info@congress-service.hu   |
| 2015. november 6–7.     | <b>A Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság X. Kongresszusa</b> – Budapest<br>Inf.: kongresszus2015@gmail.com   |
| 2015. december          | <b>A Magyar Gerincgyógyászati Társaság 2015. évi Tudományos Ülése</b> – Bükkfürdő<br>Inf.: annamaria.somhegyi@bhc.hu, gerinc@asszisztencia.hu                             |

# Végre! Enyhülés. Nyugalom.

**A Lyrica gyors és tartós enyhülést biztosít  
a perifériás és centrális neuropátiás fájdalomtól  
szenvető felnőtt betegek számára<sup>1,2</sup>**

- Hatása már az első héten kialakul
- Tartósan csillapítja a fájdalmat

**A szokásos dózis napi 300 mg (150-600 mg)<sup>2,3</sup>**

**Végre!**  
**LYRICA®**  
PREGABALIN  
*Gyors hatás, tartós enyhülés*

Ár és támogatási információk\*:

Fogy ár: 12 384 Ft	TB támogatás	(Eü90;2/b)	11 146 Ft;	Térítési díj: 1 238 Ft
Fogy ár: 18 216 Ft	TB támogatás	(Eü90; 2/b)	16 424 Ft;	Térítési díj: 1 822 Ft

**Lyrica 75 mg, 150 mg kemény kapszula**

**Hatóanyag:** 75 mg illetve 150 mg pregabalin kemény kapszulaként.

**Javallatok:** Neuropátiás fájdalom: A perifériás és centrális neuropátiás fájdalom kezelésére ajánlott felnőtteknek. Epilepszia: szekunder generalizációval, vagy anélkül fellépő parciális rohamok adjuváns kezelésére ajánlott felnőtteknek. Generalizált szorongás (Generalised Anxiety Disorder – GAD) kezelésére ajánlott felnőtteknek. **Adagolás:** A terápiás tartomány 150-600 mg naponta, amelyet két vagy három adagra elosztva kell bevenni. Neuropátiás fájdalom: A pregabalin kezdő adagja 150 mg naponta, 2-3 adagra elosztva. Az egyénenként változó hatás és tolerabilitás függvényében a napi adag 3-7 nap múlva 300 mg-ra emelhető, és amennyiben szükség van rá, újabb 7 nap múlva a napi adag maximum 600 mg-ig tovább emelhető. Epilepszia: A pregabalin kezdő adagja 150 mg naponta, 2-3 adagra elosztva. Az egyénenként változó hatás és tolerabilitás függvényében a napi adag egy hét múlva 300 mg-ra emelhető. Újabb egy hét múlva a napi adag maximum 600 mg-ig emelhető. Generalizált szorongás: A dózistartomány 150-600 mg naponta, két vagy három adagra elosztva. A kezelés szükségességét rendszeresen újra kell értékelni. A pregabalin kezdő adagja 150 mg naponta. Az egyénenként változó hatás és tolerabilitás függvényében a napi adag egy hét alatt kell elvonni. Vesekárosodásban a dózist módosítani kell. A dózismódosításra vonatkozóan lásd a teljes alkalmazási előírást. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Figyelmeztetések:** Az olyan diabéteszes betegek esetében, akiknél a kezelés során súlygyarapodás jelentkezik, szükség lehet a hypoglykaemiás gyógyszer adagolásának módosítására. Túlérzékenységi reakciókról, köztük angiooedémás esetekről számoltak be. A kezelést azonnal meg kell szakítani, ha megjelennek az angiooedema tünetei, mint az arc-, a szájkörüli vagy felső légúti duzzanat. A kezelés szédüléssel és aluszékonysággal járhat, amely a véletlen sérülések (elesés) gyakoribb el fordulásához vezethet az időkörében. A forgalomba hozatalt követően eszméletvesztést, zavartságot és mentális károsodást jelentettek még. Ezért a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy legyenek óvatosak mindaddig, amíg meg nem ismerik a gyógyszer lehetséges hatásait. Néhány betegnél elvonási tüneteket figyeltek meg rövid-, illetve hosszútávú pregabalin-kezelés felfüggesztését követően. Erről a beteget a terápia megkezdésekor tájékoztatni kell. A pregabalin alkalmazása során vagy röviddel a pregabalin felfüggesztését követően convulsiók jelentkezhetnek, beleértve a status epilepticust és a grand mal rohamokat. Az elvonási tünetek előfordulási gyakorisága és súlyossága dózisfüggő lehet. Óvatosan kell alkalmazni idős, kardiovaszkulárisan veszélyeztetett betegnél a neuropátiás fájdalom javallatban az esetleges pangásos szívelégtelenség kialakulása miatt. A betegeknek (és a betegek gondozóinak) tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, ha öngyilkossági gondolatok vagy magartartás jelentkezik. A forgalomba hozatalt követően a tápcsatorna distális szakaszának csökkent működésével összefüggő eseményeket (pl. bélzáródás, paralyticus ileus, székrekedés) jelentettek a pregabalin olyan gyógyszerekkel történő együttes alkalmazásakor, melyek székrekedést okozhatnak, mint például az opioid analgetikumok. Óvatosan kezelendők azok a betegek, akiknek az anamnézisében gyógyszerrel való visszaélés szerepel, és a betegeknél ellenőrizni kell a pregabalinval kapcsolatos visszaélés, abúzus vagy függőség tüneteit (tolerancia kialakulásáról, dóziszínövelésről, gyógyszerkeres magartartásról számoltak be). Encephalopathia eseteit jelentették, főleg olyan alapbetegségben szenvedő betegeknél, amely encephalopathiát válthat ki. A Lyrica kemény kapszula laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. **Gyógyszerköcsönhatások:** A pregabalin potenciálhatja az alkohol és a lorazepam hatását. A forgalomba hozatalt követően pregabalin és egyéb központi idegrendszeri depresszánsokat szedő betegeknél légzési elégtelenséget és kómát jelentettek. Úgy tűnik, hogy az oxikodon és a pregabalin hatása összeadódik a kognitív- és a durva motoros funkciók csökkentésében. **Gyakori mellékhatások:** Nasopharyngitis, megnövekedett étvágy, eufórikus hangulat, zavartság, ingerlékenység, csökkent libido, dezorientáció, insomniá, szédülés, aluszékonyság, fejfájás, ataxia, koordinációs zavar, tremor, dysarthria, memóriakárosodás, figyelemzavar, amnézia, paraesthesia, hypaesthesia, szédáció, egyensúlyzavar, letargia, homályos látás, diplopia, vertigo, hányás, hányinger, hasmenés, szájszárazság, székrekedés, flatulencia, haspuffadás, izomgörcs, ízületi fájdalom, hátfájdalom, végtagok fájdalma, nyaki izomgörcs, erectilis dysfunctio, részesség érzése, fáradtság, perifériás ödéma, ödéma, rendellenes testtartás, elesés, szokatlanság érzése, testtömeg növekedés. **Osztályozás:** Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

EU/1/04/279/011-013, 017-019, 027-028, 030-031, 038, 040, 045

**A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2014. július 9.**

Az aktuálisan érvényes árért, kérjük, keresse fel az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapját ([www.oep.hu](http://www.oep.hu)).

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírást!

Az anyag lezárásának dátuma: 2014. 10. 15.

**Referenciák:**

1. Rosenstock J et al. Pain. 2004;110:628-38

2. Lyrica alkalmazási előírást, 2014. július 9.

3. [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index?code=N03AX16](http://www.whooc.no/atc_ddd_index?code=N03AX16) (2014. október 15)

\*[www.oep.hu/Szakmai\\_Kezdolap/Gyogyszer/Publikus](http://www.oep.hu/Szakmai_Kezdolap/Gyogyszer/Publikus)

Gyógyszertörzs-végleges/Publikus gyógyszer törzs-2014. október 1.

**Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft.**  
1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park „A” épület Tel: 488-3700  
[www.pfizer.hu](http://www.pfizer.hu)



# A NEUROPATHIÁS FÁJDALOM GYÓGYSZERES KEZELÉSE A LEGUTÓBBI AJÁNLÁSOK TÜKRÉBEN

KISS Gábor

## DRUG THERAPY OF NEUROPATHIC PAIN IN MIRROR OF LATEST RECOMMENDATIONS

Kiss G, MD

*Ideggogy Sz* 2015;68(3-4):93-98.



A neuropathiás fájdalom a fájdalmak speciális fajtája. Kialakulása és kezelése gyökeresen különbözik más fájdalmakétól. A közel tíz éve elsőként megjelent és általánosan elfogadott terápiás útmutatók triciklusos antidepresszívumokat, antikonvulzívumokat, opioidokat javasoltak a neuropathiás fájdalom kezelésére. A jelen összefoglaló az elmúlt öt évben megjelent nagy nemzetközi és nemzeti útmutatók javaslatait ismerteti és elemzi. A legerősebb ajánlásokat valamennyi útmutatóban az amitriptylin, a duloxetin, a gabapentin és a pregabalin kapja. A felsoroltak közül a pregabalin szerepel valamennyi kezelési javaslatban az elsőként választandó szerek között. Az opioidok második, illetve harmadik vonalbeli szerek. Megállapítható, hogy nincs jelentős változás a korábbi évek útmutatóihoz viszonyítva. Továbbra sincs az egyes szerek hatékonyságát összehasonlító, illetve a kombinációk hatásosságát feltáró megfelelő számú és minőségű vizsgálat.

**Kulcsszavak:** amitriptylin, duloxetin, gabapentin, opioid, pregabalin, neuropathiás fájdalom, kezelési útmutató

Neuropathic pain is considered as a special type of different pain conditions. Its pathophysiological basis and treatment is completely different from the nociceptive pain. The first comprehensive therapeutic guidelines published approximately a decade ago recommended tricyclic antidepressants, anticonvulsants and opioids. The recent summary presents and evaluates national and international guidelines issued in the last five years. The most frequently suggested drugs by all guidelines are amitriptyline, duloxetine, gabapentin and pregabalin. Pregabalin is the only drug that is recommended first line in all guidelines referred. Opioids are in the second or third line. There seems to be no major development in the pharmacological treatment of the neuropathic pain compared to the earlier recommendations. High quality studies of head to head comparisons and effectiveness of combination therapy are still lacking.

**Keywords:** amitriptyline, duloxetine, gabapentin, opioids, pregabalin, neuropathic pain, treatment guideline

Levelezési cím (correspondence): Dr. KISS Gábor, Ayr University Hospital Scotland. E-mail: kissemg@gmail.com

Érkezett: 2015. január 18. Elfogadva: 2015. február 16.

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

A neuropathiás fájdalom új fejezete az orvostudományban. 1994-ben született meg az első definíció<sup>1</sup>, amit 2008-ban módosítottak. A jelenleg elfogadott meghatározás szerint a neuropathiás fájdalom a szomatoszenzoros rendszer károsodása, vagy betegsége következtében kialakult fájdalom<sup>2</sup>. A fájdalom neuropathiás jellegének felismerése fontos terápiás konzekvenciákkal jár. Az alapvetően gyógyszeres kezelés ugyanis gyökeresen különbözik a nociceptív fájdalom terápiájától<sup>3</sup>. A nyilvánvaló fejlődés ellenére a neuropathiás fájdalom

tüneti kezelésére alkalmas szerek száma szerény, hatékonyságuk korlátozott. A terápiás lehetőségek közötti eligazodásban, a döntéshozatalban nemzeti és nemzetközi útmutatók segítik a gyakorló orvost. Az első, a modern orvostudomány követelményeinek megfelelő útmutató 2005-ben Közép-Amerikában született<sup>1</sup>. Ezt követően gombamód szaporodtak az újabb és újabb nemzetközi, illetve nemzeti ajánlások: Neuropathic Pain Special Interest Group (NEUPSIG), European Federation of Neurological Societies (EFNS), Kanada. 2009-

ben már napvilágot látott az útmutatókat összehasonlító tanulmány is<sup>5</sup>. Az első hazai útmutató 2006-ban jelent meg, ami lényegében az EFNS-ajánlás (2006) magyarországi adaptációja<sup>4</sup>. Ennek frissítése jelenleg is folyamatban van. Az újabb tanulmányok, vizsgálatok, útmutatók összegzése és a már korábban megjelentetett ajánlások megújítása folyamatosan zajlik. A jelen áttekintés célja az elmúlt öt évben megjelent jelentősebb útmutatók javaslatának összehasonlítása, illetve a legáltalánosabban elfogadott irányelvek összegzése. A szemlézésre kerülő tanulmányok közül kettő nemzetközi (Toronto 2010; EFNS 2010), kettő pedig nemzeti (American Academy of Neurology, AAN, 2011; National Institute for Health and Care Excellence NICE, 2013) útmutató<sup>6-9</sup>. A brit (NICE) és a közös (EFNS) európai ajánlás általában a neuropathiás fájdalom gyógyszeres kezelésével, míg az amerikai (AAN) és a torontói kifejezetten a fájdalmas diabeteses neuropathia terápiájával foglalkozik. A közös elemzést az teszi lehetővé, hogy a diabeteses és a nem diabeteses eredetű neuropathia által okozott fájdalmak kezelése gyakorlatilag megegyezik.

A Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy (2010) a fájdalmas diabeteses neuropathia diagnosztikájára és kezelésére ad javaslatokat<sup>6</sup>. Megállapításait szakirodalmi adatok és szakértői vélemények alapján teszi. A patomechanizmust számos lehetőséget felvetve „enigmatikus”-nak értékeli. A diagnózist alapvetően klinikainak tartja, aláhúzva a gondos kikérdezés és a fizikális vizsgálat jelentőségét. A fájdalom erősségének mérésére az egyszerű numerikus skálákat (11 pontos Likert-skála) javasolja, megemlítve egyéb validált skálákat is (LANS, rövidített McGill stb.). Említést tesz a tanulmány az életminőséget tükröző validált kérdőívekről is, mint NeuroQol, Norfolk Quality of Life Scale, NePIQol. A műszeres vizsgálatok közül, mint adott esetben hasznos kiegészítő adatokat nyújtó eszközt, az idegvezetési sebesség mérését (például alagútszindrómák kizárása), illetve a kvantitatív szenzoros tesztek ajánlja. A diabeteses neuropathia által okozott fájdalom csökkentésével kapcsolatban hangsúlyozza, hogy a nagy vizsgálatok által javasolt, illetve a Food and Drug Administration (FDA) és a European Medicines Agency (EMA) által engedélyezett szerek kizárólag tüneti kezelést jelentenek. Felhívja a figyelmet a rendszeres vércukor-ellenőrzés, az életmódbeli változtatások és a cardiovascularis kockázati tényezők kezelésének fontosságára. A közlemény a fájdalom gyógyszeres kezelésében szerepet játszó lehetőségek közül a triciklikus antidepresszívumokat (TCA), a szelektív szerotonin-nor-

adrenalin visszavételel gátlókat (SNRI), az antikonvulzívumokat, a lokális szereket és az opioidokat említi.

A TCA-k közül az amitriptylint, az imipramint, a nortriptylint és a desipramint sorolja fel a közlemény az első kettőt hatékonyabbnak, az utolsó kettőt tolerálhatóbbnak tartva. A gyakori mellékhatásokra tekintettel javasolják a kis adaggal induló fokozatos titrálást, illetve a TCA-k kerülését cardiovascularis betegek, illetve idős betegek esetében.

*SNRI-k.* A közlemény a duloxetint és a venlafaxint említi. Felhívja a figyelmet a fájdalomcsillapító hatás mellett a hangulatjavító effektusra, valamint arra az előnyös tulajdonságra, hogy más szerekkel szemben nem növelik a testsúlyt. Figyelmeztetnek ugyanakkor a venlafaxin lehetséges cardiovascularis mellékhatására.

*Antikonvulzívumok.* A közlemény a kalciumioncsatorna  $\alpha 2\delta$ -alegységét moduláló gabapentinnel és pregabalinnal foglalkozik részletesebben, hangsúlyozva a szerek hatékonyságát és megemlítve a lehetséges mellékhatásokat, úgymint aluszékony-ság, szédülékenység, perifériás oedema. A lamotrigin és a lacosamid fájdalomcsillapító hatását a vizsgálatok alapján nem tartja egyértelműnek. A topiramát ugyan egy nyílt vizsgálatban hatékonynak bizonyult, de a résztvevők közel 40%-a idő előtt, főleg mellékhatások miatt kilépett a vizsgálatból.

*Helyi érzéstelenítők és antiarrhythmias szerek.* A lidocain használatát az orális készítmény hiánya és az EKG-monitorozás szükségessége korlátozza. Egy vizsgálat szerint a lidocaintapasz a pregabalinhoz hasonló hatékonyságú. A mexiletin fájdalomcsillapító hatása szerény és szintén EKG-monitorozást igényel.

*Opioidok.* Elsősorban a tramadollal foglalkozik a közlemény. Felhívja a figyelmet az erős opioidoknál kisebb abúzusveszélyre, a hatékonyságra és a hatás tartósságára. Említést tesz az ajánlás az oxycodon (controlled release) bizonyított hatékonyságáról is. A lehetséges dependenciaveszélyre tekintettel csak az egyéb szerek hatástalansága esetén ajánlja az opioidokat. A 2010-es tanulmány lokális szerként a 0,075% kapszaicintartalmú készítményt említi. Külön bekezdés foglalkozik a kóroki kezeléssel. Számos készítmény közül csak az intravénás  $\alpha$ -liponsav háromhetes alkalmazását támogatja egy metaanalízis eredménye.

A közlemény felhívja a figyelmet az összehasonlító vizsgálatok elenyésző számára.

*Kombinációs gyógyszeres kezelés.* Egy kettős vak vizsgálatban a pregabalint hasonlították össze az amitriptylinnel. Hatékonyságuk hasonló volt, de a pregabalin mellékhatásprofilja kedvezőbbnek



mutakozott. Egy másik hivatkozott tanulmányban a nortriptylin és gabapentin hatékonyságát vizsgálták külön-külön, illetve együtt alkalmazva. Azt találták, hogy a két szer kombinációja hatékonyabb, mint ha csak önmagukban adják őket. A rendelkezésre álló hatékonysági vizsgálatok és biztonságossági adatok ismeretében a szakértői panel a TCA-kat, SNRI-ket és kalciumioncsatorna-antagonistákat javasolta első vonalbeli gyógyszeres kezelés céljából. Az SNRI-k közül a duloxetint, a kalciumioncsatorna-antagonisták közül a pregabalint ajánlják elsőként választandónak. A terápiás döntésben fontos szerepet tulajdonítanak a kontraindikációk, a kísérő betegségek és a gyógyszerköltségek figyelembevételének. Nem kielégítő hatás esetén az első vonalbeli szerek kombinációját, illetve tramadol, vagy oxycodin hozzáadását javasolják.

## European Federation of Neurological Societies (EFNS, 2010)

A közös európai ajánlás a 2006-os útmutató frissítésével, a Cochrane adatbázis, és a Medline segítségével talált neuropathiás fájdalom gyógyszeres kezelésével foglalkozó I., valamint II. osztályú véletlen besorolásos, kettős vak, multicentrikus klinikai vizsgálatok alapján készült. A javaslatokat különböző kórképtípusokra – fájdalmas neuropathia, HIV-neuropathia, trigeminus neuralgia, posztherpeszes neuralgia, centrális neuropathiás fájdalom – lebontva állították össze.

A fájdalmas neuropathiák csoportjába tartozónak tekinti az útmutató a tüneti és kezeléssel hasonlóság alapján az összes diabeteses és nem diabeteses eredetű neuropathiát a HIV-neuropathia kivételével. A gyógyszeres terápiával kapcsolatban az alábbi megállapításokat teszik.

A TCA-k hatékonysága egyértelmű, bár a vizsgálatok száma kicsi. Az SNRI-k közül az imipraminnál kevésbé hatékony venlafaxinnal kapcsolatban gastrointestinalis mellékhatásokra és EKG-eltérésekre hívják fel a figyelmet. A másik SNRI, a duloxetin a gabapentin/pregabalin párosához hasonlóan hatékony. Cardiovascularis szempontból biztonságos, de az általános mellékhatásokon túl ritkán hepatotoxicitást figyeltek meg.

*Antiepileptikumok.* A gabapentin és a pregabalin bizonyítottan hatékony diabeteses eredetű fájdalmas neuropathiában. A pregabalin hatása dózisfüggő. A mellékhatások közül – más ajánlásokhoz hasonlóan – a szédülékenységet, álmoságot, súlynövekedést, perifériás oedemát emelik ki. A többi aniepileptikummal (például carbamazepin) kapcsol-

atos vizsgálati eredményt ellentmondásosnak tartják.

*Opioidok.* A tramadolt, tramadol-acetaminophen kombinációt és az oxycodont találták hatékonynak. A mellékhatások közül a hányingert és az obstipációt említik. A tramadollal kapcsolatban arra hívják fel figyelmet, hogy idősek esetében zavartságot okozhat. A tramadol-acetaminophen kombinációt tolerálhatóbbnak tartják.

*A kombinációkkal* kapcsolatban a korábban már ismertetettekén túl egy kis létszámú vizsgálatra hivatkoznak, melyben a gabapentin/venlafaxin kombináció jobbnak bizonyult, mint a gabapentin és placebo.

*HIV-neuropathia.* A neuropathiás fájdalom csökkentésére általában alkalmazott szerek nem hatékonyak. A lamotrigin, a cannabis és a kapszaicintapasz (8%) eredményes használatával kapcsolatban van kevés adat.

## Posztherpeszes neuralgia

*Antidepresszívumok.* A TCA-k hatékonyak, az SNRI-kkel kapcsolatban nincs adat.

*Antiepileptikumok.* A gabapentin és a pregabalin bizonyítottan hatékony. Egy kis létszámú vizsgálat eredménye a divalproát nátrium hatásosságára utal.

*Opioidok.* Az oxycodon, a morphin és a methadon hatékonysága a TCA-khoz hasonló. A tramadol azonban egy vizsgálatban hatástalannak bizonyult.

*Lokális szerek.* A lidocaintapasz és a magas (8%) kapszaicintartalmú tapasz egyaránt hatásos. A lidocaintapasz kevés mellékhatást okoz, a kapszaicinnal kapcsolatban a hatóanyagoknak megfelelően átmeneti helyi fájdalmat és bőrpírt írnak le.

## Trigeminus neuralgia

*Antiepileptikumok.* Carbamazepin és oxcarbazepin az elsőként választandó szer. Az oxcarbazepin tűnik előnyösebb választásnak a kevesebb gyógyszer-interakció miatt. Nem tolerálható mellékhatások esetén lamotrigin jöhet még szóba. Más szerek hatékonyságára nincs elég bizonyíték.

## Centrális neuropathiás fájdalom

A háttérben legtöbbször stroke, sclerosis multiplex, vagy gerincvelő-sérülés áll.

*Antidepresszívumok.* Nagy dózisu (150 mg/nap) amitriptylin hatásos lehet, különösen akkor, ha a

beteg depressziós. Az SNRI-kkel kapcsolatban nem találtak adatot.

**Antiepileptikumok.** A pregabalin hatékonynak bizonyult különböző kórképekben. A gabapentin és a lamotriginvizsgálatok eredménye ellentmondásos, míg a többi vizsgált antiepileptikumé negatív volt.

**Opioidok.** Egyetlen vizsgálat eredménye támogatja a levorphanol hatékonyságát. A tramadol is hatékony volt, de nagyon nagy volt a mellékhatások aránya.

**Cannabinoidok.** Hatékony volt sclerosis multiplexszel összefüggő fájdalomban. Hosszú távú kezelés során azonban 90%-ban jelentkeztek mellékhatások.

**Életminőség.** A duloxetin, a pregabalin és a gabapentin jótékony hatásának bizonyult általában az életminőség javításában. A pregabalin és a gabapentin elsősorban az alvást javította. Az európai (EFNS) ajánlás ezeket összefoglalva a különböző neuropathiás fájdalmak – kivéve a trigeminus neuralgia – kezelésére az elsőként választandó szerként a TCA-t, a gabapentint és a pregabalint ajánlja. Elsőfokú ajánlást kap még a lidocaintapasz posztherpeszes neuralgiában és a duloxetin diabeteses neuropathiában. Az ajánlás külön felhívja a figyelmet a TCA-k lehetséges veszélyeire időskorban, továbbá arra, hogy a pregabalin farmakokinetikája előnyösebb, mint a gabapentiné. Második vonalbeli szernek sorolja be a tramadolt és a kapszaicinkrémet posztherpeszes neuralgiában. Az erős opioidok második–harmadik vonalbeli ajánlást kapnak. A kapszaicintapaszt HIV-neuropathiában és posztherpeszes neuralgiában tartja ígéretesnek. A cannabinoidokat csak másra nem reagáló, például sclerosis multiplexszel összefüggő esetekben javasolják. Kombinációs terápiát az elsőként választott szer teljes vagy részleges hatástalansága esetén ajánlják. Az első szer kiválasztásában a biztonságosság és a hatékonyság, valamint egyéb klinikai adatok figyelembevételét javasolja az európai útmutató.

*American Academy of Neurology (AAN, 2011).* A szakirodalom 1960 és 2008 közötti szisztematikus áttekintését végezték a MEDLINE és EMBASE segítségével. A talált 463 releváns közleményből szigorú kritériumok alapján 79-et találtak megfelelő minőségűnek (például az esetismertetéseket, összefoglaló cikkeket kizárták). A tanulmányokat négy osztályba sorolták (Class I–IV.). A vizsgált szerek fájdalomcsillapító és az életminőségre gyakorolt hatását egyaránt értékelték. Megállapításukat a következőképpen összegezték:

**Antikonvulzívumok.** Javaslatuk szerint a pregabalint kell ajánlani a fájdalmas diabeteses neu-

ropathia kezelésére (A szintű ajánlás). A pregabalin első helyét az ajánlási sorrendben az indokolja, hogy ennek a szernek a hatékonyságát tanúsította a legtöbb első osztályú bizonyíték. A gabapentint és a valproátot figyelembe kell venni a kezelésben (B szintű ajánlás). A valproáttal kapcsolatban az irányelv három lehetséges mellékhatásra hívja fel a figyelmet: teratogén hatás, testsúlygyarapodást okozó és a vércukorkontrollt rontó hatás. A topiramát használata mellett vagy ellen nincs elég bizonyíték (U szintű ajánlás). Az oxcarbazepint, lamotrigint, lacosamidot valószínűleg nem kell figyelembe venni a kezelésben (B szintű ajánlás).

**Antidepresszívumok.** A duloxetint, amitriptylint és venlafaxint figyelembe kell venni a kezelésben (B szintű ajánlás). A jobb eredmény érdekében a venlafaxint gabapentinnel lehet kombinálni (C szintű ajánlás). A desipramin, az imipramin, a fluoxetin használatával vagy a nortriptylin és fluphenazin kombinációjával kapcsolatban nem találtak elég támogató, vagy elutasító adatot (U szintű ajánlás).

**Opioidok.** A dextromethorphan, morphint, tramadolt és oxycodont figyelembe kell venni a kezelésben (B szintű ajánlás). Nincs elég adat az egyes szerek közötti rangsor felállítására. Az ajánlás a közismert lehetséges mellékhatások felsorolásán túl felhívja a figyelmet a „rebound” fejfájás lehetőségére.

**Egyéb szerek.** A kapszaicin és az izoszorbiddinitrát sprayt figyelembe kell venni a kezelésben (B szintű ajánlás). A clonidint, a pentoxifyllint és a mexiletint valószínűleg figyelmen kívül kell hagyni (B ajánlás). A Lidoderm tapaszt fel lehet használni a kezelésben (C ajánlás). Nincs elég adat a vitaminok és az  $\alpha$ -liponsav használata mellett vagy ellen (U szintű ajánlás).

**Összehasonlító vizsgálatok.** Összesen hat vizsgálatot találtak, melyekben a gabapentint amitriptylinnel, a venlafaxint carbamazepinnel, a nortriptylint és a fluphenazint carbamazepinnel, a kapszaicint amitriptylinnel és a benfotiamint és cianokobalamint hagyományos B-vitaminnal hasonlították össze. Egyik vizsgálat sem igazolt értékelhető különbséget.

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2013).* Hangsúlyozottan nem fájdalomspecialisták számára készült az útmutató szisztematikus szakirodalmi kutatás és metaanalízisek elemzése alapján. A klinikai hatékonyság mellett a költséghatékonyságot is figyelembe vették.

*Mindezek alapján az alábbi javaslatokat teszik:* Bármilyen neuropathiás fájdalom esetén – a trigeminus neuralgia kivételével – elsőként a következőkből kell választani: amitriptylin, duloxetin, gabapentin, pregabalin. Ha az első választott szer

**1. táblázat.** A különböző útmutatók ajánlási javaslata gyógyszerenként. Magyarázat: 1.: elsőként ajánlott, 2.: másodikként ajánlott, 3.: harmadikként ajánlott

	Amitriptylin	Kapszaicin	Duloxetin	Lidocain- tapasz	Gabapentin	Opioidok	Pregabalin	Tramadol	Venlafaxin
Toronto, 2010	1.	n.a.	1.	n.a.	1.	2.	1.	2.	n.a.
EFNS, 2010	1.	2. PHN	1.	1. PHN	1.	2. – 3.	1.	2. – 3.	1.
AAN, 2011	2.	2.	2.	3.	2.	2.	1.	2.	2.
NICE, 2013	1.	2.	1.	n.a.	1.	–	1.	2.	–

n.a.: nincs ajánlás, PHN: posztherpeszes neuralgia, –: háziorvos ne javasolja

nem hatékony vagy rosszul tolerálható, a másik három közül kell egyet alkalmazni. Akut esetben meg kell fontolni a tramadol használatát. Trigemínus neuralgiában elsőként carbamazepint ajánlott használni. Nem fájdalomspecialistaként nem ajánlott a kezelést a következőkkel kezdeni: cannabis sativa extract, kapszaicintapasz, lacosamid, lamotrigin, levetiracetam, morphin, oxcarbazepin, topiramát, tramadol, venlafaxin. Gyógyszerváltáskor legyen időbeli átfedés a régi és az új szer között.

## Összefoglalás

Az útmutatók ajánlásait áttekintve a korábbiakhoz viszonyítva nem mutatkozik érdemi változás a neuropathiás fájdalom gyógyszeres kezelésére ajánlott szerek választékában és az alapelvekben. Az egyes szerek hatékonyságának megítélésében sincs jelentős eltérés. Abban érzékelhető némi különbség, hogy melyik útmutató melyik szert részesíti előnyben. Valamennyi útmutatóban az amitriptylint, duloxetint, gabapentint, pregabalin, tramadolt és venlafaxint javasolják a leggyakrabban (**1. táblázat**).

A pregabalin az egyetlen, amelyik mindegyik útmutatóban elsőként választandó szerként szerepel, mert az AAN a többi élvonalbeli készítményt csak második választásra ajánlja. A Toronto szakértői panel, az EFNS és a NICE az amitriptylint, a duloxetint és a gabapentint is első vonalbeli szernek minősíti. A venlafaxinnal kapcsolatban a Toronto szakértői panelben nincs ajánlás, míg a NICE nem javasolja alkalmazását fájdalomkezelésben specialistának nem minősülő kollégák számára. A tramadol, illetve az opiátok második vagy harmadik vonalbeli ajánlást kapnak. A NICE az opioidok használatát sem javasolja nem fájdalomspecialisták körében. A trigemínus neuralgia gyógyszeres kezelése bizonyos mértékig különbözik az általános elvektől. Ennek a körképnek a kezelésére első lépésként valamennyi ajánlás a carbamazepint java-

solja. Az EFNS felhívja a figyelmet az oxcarbazepin kisebb gyógyszer-interakciós potenciáljára, ami miatt akár előnyösebb választás is lehet, mint a carbamazepin. A lokális szerek közül a posztherpeszes neuralgia kezelésében a lidocaint tartalmazó és a magas kapszaicintartalmú tapasz kap első, illetve második vonalbeli minősítést. A kapszaicintapasz olyan speciális esetekben lehet elsőként választandó szer, mint a HIV-neuropathia.

A nem kielégítő hatékonyság esetén az útmutatók egyrészt másik elsővonalas szer használatát ajánlják, másrészt a szerek kombinációját javasolják. Valamennyi útmutató kitér arra, hogy sajnálatosan kevés a gyógyszer-kombinációkkal kapcsolatos jó minőségű, megbízható és meggyőző bizonyítékkal szolgáló vizsgálat. Az egyes ajánlások közötti hangsúlybeli eltérések abból adódnak, hogy különböztek az adatgyűjtés és értékelés módszerei, illetve a NICE tanulmány esetében kifejezetten „nem specialista” a célcsoport.

Didaktikus célból célszerű lehet az alkalmazható szereket TCA-ként, antikonvulzívumként, SNRI-ként, illetve opioidként csoportosítani. Fontos azonban különbséget tenni az ugyanazon csoportba tartozó különböző szerek között, mivel különböző lehet a hatékonyságuk, farmakokinetikájuk, adagolásuk, mellékhatásprofiljuk. A TCA-k közül a legtöbb vizsgálat az amitriptylinnel zajlott. Az imipraminnal és a nortriptylinnel végzett vizsgálatok kis száma nem szolgáltat elég bizonyítékot az alkalmazásukhoz. Direkt összehasonlító vizsgálat ugyan nem történt közöttük, de az amitriptylin tűnik a leghatékonyabbnak az AAN ajánlás alapján. A gyakran együtt említett pregabalin-gabapentin páros közül a pregabalin lehet az előnyösebb választás. A pregabalin farmakokinetikája ugyanis lineáris, elég naponta kétszer alkalmazni, továbbá nincs szignifikáns gyógyszer-interakció, ezért idősebbeknél is biztonsággal alkalmazható. Az SNRI-csoport két képviselőjét, a duloxetint és a venlafaxint is szokás egy kalap alá venni, holott a két szer mellékhatásprofilja jelentősen különbözik, amennyiben a venlafaxinnal kapcsolatban cardiovascularis

cularis mellékhatásokat és lehetséges gyógyszer-megvonási tüneteket említenek, míg a duloxetinnel kapcsolatban ritkán hepatotoxicitás léphet fel (Toronto, EFNS).

Összevetve a négy nagy útmutató ajánlásait, az látható, hogy némileg más hangsúlyokkal, de ugyanazokat a szereket ajánlják a neuropathiás fájdalom gyógyszeres kezelésére. Az egyes gyógyszerek között nagy összehasonlító vizsgálatok hiányában nem lehet egyértelmű sorrendet felállítani. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján hatékonyságban nincs jelentős különbség közöttük<sup>10</sup>. A választást olyan tényezők dönthetik el, mint a

szomatikus kísérő betegségek, hangulat- és alvászavar, testsúly, pszichoszociális tényezők és nem utolsósorban a készítmény ára. Továbbra sincs érdemi válasz arra a kérdésre, hogy meddig kell a kezelést folytatni és mikor kell azt abbahagyni<sup>2</sup>. Abban valamenyi mértékadó ajánlás egyetért, hogy a kezelésnek mindenképpen egyénre szabottnak kell lennie, lehetőleg valamennyi említett tényező figyelembevételével.

*A cikk megjelenését a Pfizer Kft. támogatta.*

*LYR-2015-01-01*

*Lezárva: 2015. 01. 10.*

## IRODALOM

1. *Aguilera-Munoz J, et al.* Guidelines for the clinical management of neuropathic pain. *Rev Neurol* 2005;40(5):303-16.
2. *Treede D, et al.* Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
3. *Beniczky S, Tajti J, Varga E, Vécsei L.* Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. *J Neural Transmission* 2005;112:735-49.
4. A neuropathiás fájdalom diagnosztikájának és gyógyszeres kezelésének szakmai irányelvei, 2006. [http://neurology.pote.hu/nszk/modules/klinie/doc/ki\\_fajdalom.pdf](http://neurology.pote.hu/nszk/modules/klinie/doc/ki_fajdalom.pdf)
5. *Dworkin RH, et al.* Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature. Update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3)(suppl):S3-S14.
6. *Tesfaye, et al.* Diabetic Neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
7. *Attal N, et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-23.
8. *Bril, et al.* Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76(20):1758-65.
9. NICE clinical guideline. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings 2010 [HYPERLINK "http://www.nice.org.uk"](http://www.nice.org.uk)
10. *Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M.* Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Practice* 2014;14(2):167-84.



# DO PREVIOUS OFFENCES PREDICT VIOLENT ACTS IN PSYCHIATRIC PATIENTS? A RETROSPECTIVE STUDY IN HUNGARY

Brigitta BARAN<sup>1</sup>, Ferenc Ádám SZABÓ<sup>1</sup>, Borbála KARA<sup>2</sup>, Magdolna KOVÁCS<sup>3</sup>, Adél UZONYI<sup>4</sup>, Albert Antal<sup>4</sup>, Gabor S UNGVARI<sup>5</sup>, Gábor GAZDAG<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Nyíró Gyula Kórház-Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, II. Sz. Pszichiátriai Osztály, Budapest

<sup>3</sup>Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztály, Budapest

<sup>4</sup>Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézet, Budapest

<sup>5</sup>University of Notre Dame Ausztrália/Marian Centre, Perth, Australia; and School of Psychiatry & Clinical Neurosciences, University of Western Australia, Perth, Ausztrália

<sup>6</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Budapest

## PSZICHIÁTRIAI BETEGSÉGBEN SZENVEDŐK ERŐSZAKOS BŰNCSELEKMÉNYEINEK ÖSSZEFÜGGÉSE KORÁBBI BŰNELKÖVETÉSEIKKEL. MAGYARORSZÁGI RETROSPEKTÍV FELMÉRÉS

Baran B, MD; Szabó FÁ, MD; Kara B, MD; Kovács M, MD; Uzonyi A, MD; Antal A, MD; Ungvári SG, MD; Gazdag G, MD

*Ideggogy Sz 2015;68(3-4):99-104.*

**Aim** – To investigate the presence of offences in the previous past history of perpetrators of violent acts who have undergone forced medical treatment.

**Methods** – The documentation of all patients released over a 10-year period from the National Institute of Forensic Psychiatry (IMEI) was reviewed. A comparison was drawn between patients who were convicted of any type of offense before the violent act (patients with previous offences-PPO) and those who were not (patients with no previous offences-PNO).

**Results** – Eighty-six (29%) and 208 (71%) patients formed the PPO and PNO groups, respectively. Prior contact with psychiatric services was significantly higher in the PPO group ( $p=0.038$ ) and this group was also more likely to offend under the influence of a psychoactive substance ( $p<0.001$ ). Exceptional brutality and other qualifying factors were more frequent in the PNO group ( $p=0.019$ ).

**Conclusion** – As IMEI is the only forensic institution in

**Célkitűzés** – Felmérésünkben annak feltárását tűztük ki célul, hogy a pszichiátriai betegségben szenvedő erőszakos bűncselekményt elkövetők milyen arányban követtek el már korábban is kisebb bűncselekményeket, és kimutatható-e összefüggés a bírósági határozat alapján kényszergyógykezelésben részesült pszichiátriai beteg bűnelkövetők erőszakos bűncselekménye és korábbi bűnelkövetései között.

**Módszerek** – Az Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézetből (IMEI) 2000 és 2010 között elbocsátott valamennyi beteg dokumentációját áttanulmányoztuk. Az összegyűjtött adatok alapján összehasonlítottuk a korábban már kisebb bűncselekményeket elkövetőket (PPO) azokkal, akiknek a kényszergyógykezelést indokló erőszakos bűncselekmény előtti bűnelkövetéséről hivatalos adattal nem rendelkezünk (PNO).

**Eredmények** – A 10 év dokumentációs anyagának áttanulmányozását követően 86 (29%) beteget sorolhattunk a

Correspondent: Dr. Brigitta BARAN, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary;

H-1083 Budapest Balassa u. 6. Phone: (+36-1) 2100-330, fax: (+36-1) 2100-336, e-mail: baran.brigitta@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2013. szeptember 4. Elfogadva: 2014. február 11.

[www.elimed.hu](http://www.elimed.hu)

Hungary, the picture presented here reflects the situation in the entire country. A recidivism rate of 29% is within the internationally published range.

**Keywords:** forensic psychiatric service, violence, recidivism, substance abuse

The association between violent acts and psychiatric morbidity is supported by rapidly accumulating evidence from population-based studies<sup>1-3</sup>. A 26-year Scandinavian follow-up study confirmed that the risk of violent offences varied across psychiatric disorders<sup>4</sup>. Major psychoses pose the highest risk for violent crime<sup>1</sup>. In addition to epidemiological studies, extensive effort has been made to explore other factors leading to violent behavior in psychiatrically ill persons<sup>5-10</sup>. However, a meta-analysis showed that the major predictors of recidivism are the same for mentally ill and healthy offenders<sup>11</sup>.

Of the major psychoses, schizophrenia has the highest risk for violent crime<sup>12</sup>. Approximately 5-10% of homicides are committed by patients suffering from the illness<sup>3, 13-15</sup>. The risks for persons with schizophrenia committing murder and a non-fatal violent crime are 1:10,000 and 1:150, respectively<sup>16</sup>. A history of violence and alcohol abuse appear to be the main risk factors for violent behavior<sup>17</sup>. Men and women diagnosed with schizophrenia have an equal risk of committing a non-violent crime<sup>18</sup>, while men have a slightly elevated risk of committing a violent crime<sup>19, 20</sup>.

There is compelling evidence to suggest that the risk of violent behavior increases when alcohol and/or substance abuse coexists with a major psychiatric disorder<sup>21, 22</sup>. In the aforementioned 26-year follow-up study, for example, men whose schizophrenia was complicated by alcohol abuse were 25.5 times more likely to commit a violent crime than healthy controls, while the corresponding figure for men with schizophrenia but without alcohol abuse was only 3.6<sup>23</sup>. Most of the risk of violence associated with schizophrenia is mediated by comorbid substance abuse; schizophrenia alone carries 1.2 risk, while this risk with comorbidity with substance abuse is 4.4. Psychoses with concomitant

PPO-, 208 (71%) beteget pedig a PNO-csoportba. A PPO-csoportba tartozók közül szignifikánsan többen ( $p=0,038$ ) részesültek már az erőszakos bűncselekmény elkövetését megelőzően valamilyen pszichiátriai kezelésben, és a csoport tagjai nagyobb valószínűséggel követték el erőszakos bűncselekményüket valamilyen pszichoaktív szer hatása alatt ( $p<0,001$ ). Különös kegyetlenséget és más, a bűncselekményt súlyosabban minősítő tényezőket gyakoribbnak találtunk a PNO-csoportban ( $p=0,019$ ).

**Következtetés** – Vizsgálatunk alapján a pszichiátriai betegségben szenvedő erőszakos bűncselekmény elkövetők 29%-a követett el már korábban is kisebb bűncselekményeket. Ez az országos adatunk egybevág a nemzetközi irodalomban közltekkel.

**Kulcsszavak:** igazságügyi pszichiátriai betegellátás, erőszakos bűncselekmények, bűnismétlés, szerhasználat

substance abuse and substance abuse alone carry very similar levels of such risk<sup>24</sup>.

Recidivism is an important target in forensic studies. *Nordström and Kullgren (2003)*<sup>25</sup> reviewed the documentation of 207 Swedish male patients aged 18 or above who committed crimes between 1992 and 2000 and had a first admission to a forensic psychiatric hospital. Sixty-eight percent had a conviction prior to their current admission, including 42.9% for a violent crime, and a quarter had already been imprisoned at least once. Studies carried out in different cultural contexts and with different follow-up periods have found the rate of violent recidivism among forensic psychiatric patients to be a surprisingly modest 6-15%<sup>26-28</sup>.

In Hungary, all mentally ill offenders who, in case of punishability, would be sentenced to longer than one year in prison must serve their sentence in the country's only forensic psychiatric institute, Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézet (IMEI; which can be loosely translated as the National Institute of Forensic Psychiatry). All mentally ill persons who have perpetrated a violent punishable act against a person or causing public danger are treated in IMEI by court order. The centralized execution of each forced medical treatment in Hungary provides a unique access to a comprehensive database that covers the entire country.

The aim of this retrospective study was to analyse the past criminal history of psychiatric patients having undergone forced medical treatment and to find any correlation between previous offences and the violent act.

## Methods

The full legal and medical documentation of all patients released from forced medical treatment at

the IMEI between 2000 and 2010 was reviewed. The following information was extracted from patients' legal and medical/psychiatric records: age, sex, diagnosis, family history of psychiatric illness, psychiatric and addiction history as well as criminal history, including detailed information on their crime and the length of stay in IMEI. Legal classification of the offences and that of the murder cases according to qualifying factors was also performed. In an attempt to determine the predictive value of previous violent and non-violent offences for violent recidivism, a comparison was made between patients who were convicted of any type of offense before the violent crime (patients with previous offences, PPO) with those who did not (patients with no previous offences, PNO). Hungarian legislation defines a 'violent crime' as a crime in which the perpetrator uses, or threatens to use, violent force against the victim. This definition encompasses both crimes in which the violent act itself is the objective, such as murder, and crimes in which violence is the means to an end, such as robbery.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of Semmelweis University in Budapest. As no personal particulars appear in the IMEI database, it was impossible to identify individual patients, and hence informed consent was deemed unnecessary.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive data are given with means and standard deviations or with percentages as appropriate. Comparison of the variables was computed using the SPSS statistical package, Version 10.0. Continuous variables were compared with a two-sample t-test, and discreet variables with a chi-square test with Yates correction, as appropriate.

## Results

During the study period of 2000-2010, 294 patients with a major psychiatric disorder who had committed

a violent crime were released from the IMEI after forced medical treatment. The time spent at the IMEI was 67±45 (range: 2-271) months. The mean age of the full sample was 39.9±15 years, and 85% of the involuntarily treated patients were men. The diagnostic distribution of the sample was as follows: learning disability: 25 (8.5%), organic psychosyndrome: 28 (9.5%), schizophrenia 202 (68.7%), schizoaffective disorder: 21 (7.1%), delusional disorder: 1 (0.3%), bipolar affective disorder: 5 (1.7%), personality disorder: 11 (3.7%), dementia: 3 (1%), acute transient psychotic disorder: 5 (1.7%), alcohol-related disorders: 23 (7.8%), autism: 1 (0.3%). As one patient could have more than one diagnosis, the sum of the percentages exceeds 100. No statistical difference was found between the diagnostic pattern of the PPO and PNO groups (p=0.96).

Eighty-six (29%) patients had previous charges or convictions for violent (n=14) or non-violent (n=72) offenses (PPOs), and 208 (71%) had no criminal record prior to the violent crime for which they were sentenced to forced medical treatment (PNOs). The age at the time of offense in the PPO and PNO groups was 39.3±12.5 and 40.2±15.9 respectively; the proportion of male offenders was 96% and 80%, respectively. Seventy-four percent of the patients in PPO and 75% in PNO group were living alone; about 7% of the PPO group and less than 0.5% of the PNO group were homeless.

The results of comparison of the PPO and PNO groups with respect to presence of co-morbid substance abuse, two aspects of the legal evaluation of their crime, and their relationship to their victim are shown in **Tables 1-4**, respectively.

There were no significant differences between the two groups with respect to education level, employment status, history of alcohol and substance abuse, legal classification of the index crime (because of which forced medical treatment was ordered), or family history of psychiatric disorders.

Seventy-three percent of the full sample had contact with the mental health services prior to the index offence that led to admission to IMEI. The

**Table 1.** Co-morbid substance abuse in the whole sample (n=294)

	Abstinence	Regular alcohol consumption	Regular drug abuse	Multiple substance abuse	Recent abstinence
Patients with previous offences (PPO) (n=86)	26 (30%)	41 (48%)	5 (6%)	11 (13%)	3 (3%)
Patients with no previous offences (PNO) (n=208)	119 (57%)	65 (31%)	5 (1%)	9 (4%)	10 (5%)

**Table 2.** Legal classification of the index crime (because of which forced medical treatment was ordered)

	*Patients with previous offences (PPO) (n=86)	Patients with no previous offences (PNO) (n=208)
Homicide (emberölés)	18 (21%)	87 (42%)
Attempted murder/preparation for murder (emberölés előkészülete, kísérlete)	15 (17%)	46 (22%)
Battery (testi sértés)	16 (19%)	30 (14%)
Violation of personal freedom (személyi szabadság megsértése)	0 (0%)	2 (1%)
Sexual offences (szemérem elleni bűncselekmény)	7 (8%)	4 (2%)
Offences against public security (köznyugalom/közbiztonság elleni bűncselekmény)	5 (5%)	12 (5.5%)
Assault/battery on public officer (hivatalos vagy közfeladatot ellátó személy elleni erőszak)	5 (6%)	14 (7%)
Property damage (vagyon elleni bűncselekmény)	7 (8%)	4 (2%)
More than one type of crime at the same time (heterogén halmazat)	13 (15%)	8 (4%)
Other (egyéb)	0 (0%)	1 (0,5%)

\*In the Hungarian legal system, if an offender turns out to be mentally ill, the usual legal process is interrupted. Instead of prosecution and court proceedings, the offender is transferred to the Institute of Forensic Psychiatry (IMEI).

**Table 3.** Legal qualifying factors of the index murder (because of which forced medical treatment was ordered)

	Homicide with special cruelty (különös kegyetlenséggel elkövetett emberölés)	Multiple homicides (több emberen elkövetett emberölés)	More qualifying factors together (több tényező együttes fennállása)	Basic homicide case (emberölés alapesete)	Not homicide case (nem emberölés)
PPO	14 (17%)	0 (0%)	1 (1%)	3 (3%)	68 (79%)
PNO	62 (30%)	4 (2%)	4 (2%)	16 (8%)	122 (58%)

**Table 4.** Victims of the index crime (because of which forced medical treatment was ordered)

	Patients with previous offences (PPO) (n=86)	Patients with no previous offences (PNO) (n=208)
Close family member living together	26 (30%)	99 (48%)
Distant family member, living separately	4 (5%)	6 (3%)
Neighbour, fellow patient	8 (10%)	30 (14%)
Acquaintance, colleague	14 (16%)	11 (5%)
Official person	7 (8%)	10 (5%)
Unknown person	17 (20%)	21 (10%)
Cannot be clarified	3 (3%)	13 (6%)
Other	7 (8%)	18 (9%)

figures for the PPO and PNO groups were 84% and 70%, respectively ( $p=0.038$ ).

Ten percent of the PNOs committed their index crime under the influence of a psychoactive substance, and this rate was significantly higher among the PPOs (28%;  $p<0.001$ ).

Nearly 13% of the PPOs' victims were under the age of 14 at the time of the offence, and the corresponding figure for the PNOs was 14%. Forty-two

percent of the PPO group had committed a crime similar to or the same as the index crime earlier. Comparison of the PPO and PNO group with respect to legal classification of the index crime resulted significant difference ( $p=0.019$ ; **Table 3.**), while exceptional brutality, multiple murders, and other qualifying factors were significantly more frequent in the PNO group ( $p=0.019$ ; **Table 3.**). Distribution of the victim categories also showed



significant difference between the two groups ( $p=0.003$ ; **Table 4.**).

## Discussion

The rate of previous non violent or violent crimes was 29% in our sample, higher than the 20% reported by Walsh et al. (2001)<sup>29</sup>, but much lower than the rate (69%) in Nordström and Kullgren's (2003) study<sup>25</sup>. The difference could be explained, in part, by socio-cultural factors such as homelessness or family status. Homelessness was surprisingly rare ( $n=7$ ; 2.4%) in our sample, much lower than the level (13.2%) reported in the aforementioned Swedish survey<sup>25</sup>. However, it is also possible in our study that some of the patients with a permanent address had actually lost their accommodation, but that loss had not been officially recorded. Although only a quarter of our patients had been in a relationship prior to their index crime – which can be a protective or risk factor depending on the family atmosphere<sup>30</sup> – this percentage was much higher than the 5.8% reported by Nordström and Kullgren (2003)<sup>25</sup>. It is also possible that different substance abuse patterns across countries also contribute to different offense rates<sup>24</sup>.

The rate of violent recidivism (5%,  $n=14$ ) found in our sample is much less than the figure (20%) reported in a recent Swedish study<sup>31</sup>, although recidivism was less frequent (11%) among patients in forensic psychiatric care than in prison (28%) in that study. It is a question whether the low rate of recidivism in our study could be seen as a quality indicator of Hungary's forensic psychiatric care<sup>32</sup>.

In this study, 28% of the PPO patients committed their index crime under the influence of a psychoactive substance, whereas this was the case for only 10% of the PNO group ( $p<0.001$ ). This finding replicates earlier findings that suggest a significant correlation between criminality and schizophrenia with comorbid substance abuse<sup>19, 22</sup>.

Seventy-four percent of the full sample had previous contact with the psychiatric services, either as an inpatient or an outpatient. This percentage is slightly higher than the 70.5% cited by Nordström and Kullgren (2003)<sup>25</sup>. The careful assessment and management of violent behavior may have prevented a number of violent offenses in these cases<sup>12</sup>. This issue is particularly important for PPOs, whom we found more likely to have had contact with the psychiatric services before their violent offense relative to their PNO counterparts ( $p=0.038$ ). Forty-two percent of the PPOs in this study had been convicted because of an offense similar to their index

crime, thus reaffirming that violent crime, or any history of violence, is a risk factor for further similar offenses<sup>25, 33</sup>.

The most common violent index crime in the PNO group was homicide or attempted homicide, which was almost twice as common as in the PPO group. Assault, sexual violence, and property damage were more common in the PPO group. Homicides committed with special cruelty, multiple homicides, and homicides with other qualifying factors also were significantly more frequent ( $p=0.019$ ) in the PNO group, suggesting that a history of violence is not a good predictor of extremely violent homicide (**Table 3., 4.**).

Similar to earlier findings<sup>21, 34</sup>, the victims in this study were most frequently family members or acquaintances living close to the offenders. These relatives or acquaintances were significantly more frequently the target of the crime in the PNO than in PPO group suggesting impulsive, emotionally driven offences of this group.

## STRENGTHS AND LIMITATIONS

The major strength of this study lies in the comprehensiveness of the sample. The IMEI is the only forensic institution in Hungary, and thus the picture presented here broadly reflects the situation of the entire country with regard to violent offenses committed by psychiatrically ill individuals. An important limitation is the retrospective nature of the study, which prevented exploring the causality of the relationships. Further, the diagnoses were established without the use of structured interviews and were made by more than one psychiatrist. These limitations in diagnosis are shared by many studies in the forensic literature. Finally, as only a few files with a detailed description of previous psychiatric treatment were recovered, this important aspect of patient history could not be analyzed.

## Conclusions

Increased attention from and close collaboration between the judicial and mental health systems are required to establish and apply appropriate preventive strategies in psychiatrically ill patients with a forensic history. A criminal record is a risk factor for later violent acts, and patients with a history of violent offenses require close monitoring. Violent behavior prediction and the effectiveness of risk-reducing programs would both be enhanced if proper attention were paid to the risk factors discussed herein.

## REFERENCES

1. *Hodgins S.* Mental disorder, intellectual deficiency, and crime. Evidence from a birth cohort. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:476-83.
2. *Robins LN.* Childhood conduct problems, adult psychopathology, and crime. In: *Hodgins S* (ed.). *Mental disorder and crime*. London: Sage Publications: 1993.
3. *Eronen M, Tiihonen J, Hakola P.* Schizophrenia and homicidal behavior. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:83-9.
4. *Tiihonen J, Isohanni M, Räsänen P, Koiranen M, Moring J.* Specific major mental disorders and criminality: a 26-year prospective study of the 1966 northern Finland birth cohort. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:840-5.
5. *Eronen M, Angermeyer MC, Schulze B.* The psychiatric epidemiology of violent behaviour. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1998;33:S13-S23.
6. *Tehrani JA, Brennan PA, Hodgins S, Mednick SA.* Mental illness and criminal violence. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1998;33:S81-S85.
7. *Dolan M, Doyle M.* Violence risk prediction: clinical and actuarial measures and the role of the Psychopathy Checklist. *The British Journal of Psychiatry* 2000;177:303-11.
8. *Woodward M, Williams P, Nursten J, Badger D.* The epidemiology of mentally disordered offending: a systematic review of studies, based in the general population, of criminality combined with psychiatric illness. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1999;4:101-13.
9. *Baillargeon J, Binswanger IA, Penn JV, Williams BA, Murray OJ.* Psychiatric disorders and repeat incarcerations: the revolving prison door. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:103-9.
10. *Tiihonen J, Eronen M, Hakola O.* Criminality associated with mental disorders and intellectual deficiency. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:917-8.
11. *Bonta J, Law M, Hanson K.* The prediction of criminal and violent recidivism among mentally disordered offenders: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 1998;123:123-42.
12. *Mullen PE.* Schizophrenia and violence: from correlations to preventive strategies. *Advances in Psychiatric Treatment* 2006;12:239-48.
13. *Wallace C, Mullen PE, Burgess P, Palmer S, Ruschena D, Browne C.* Serious criminal offending and mental disorder. Case linkage study. *British Journal of Psychiatry* 1998;172:477-84.
14. *Erb M, Hodgins S, Freese R, Müller-Isberner R, Jöckel D.* Homicide and schizophrenia: maybe treatment does a have preventative effect. *Criminal Behaviour and Mental Health* 2001;11:6-26.
15. *Schanda H, Knecht G, Schreinzer D, Stompe T, Ortwein-Swoboda G, Waldhoer T.* Homicide and major mental disorders: a 25 year study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004;110: 98-107.
16. *Wallace C, Mullen PE, Burgess P.* Criminal offending in schizophrenia over a 25 year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:716-27.
17. *Walsh E, Gilvarry C, Samele C, Harvey K, Manley C, Tattan T, et al, UK700 Group.* Predicting violence in schizophrenia: a prospective study. *Schizophrenia Research* 2004;67:247-52.
18. *Hodgins S, Cree A, Alderton J, Mark T.* Conduct disorder to severe mental illness: association with aggressive behavior, crime and victimization. *Psychological Medicine* 2008;38:975-87.
19. *Veveřa J, Hubbard A, Vesely A, Papezová H.* Violent behaviour in schizophrenia. Retrospective study of four independent samples from Prague, 1949 to 2000. *The British Journal of Psychiatry* 2005;187:426-30.
20. *Robbins PC, Monahan J, Silver E.* Mental disorder, violence, and gender. *Law and Human Behavior* 2003;27:561-71.
21. *Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, Robbins PC, Appelbaum PS, Grisso T, Roth LH, Silver E.* Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and others in the same neighborhoods. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:393-401.
22. *Monahan J, Steadman HJ, Silver E, Appelbaum PS, Clark Robbins P, Mulvey EP, et al.* Rethinking risk assessment: The MacArthur Study of Mental Disorder and Violence. New York: Oxford University Press; 2001.
23. *Rasaren P, Tiihonen J, Isohanni M, Rantakallio P, Lehtonen J, Moring J.* Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behaviour: a 26-year-follow-up of an unselected birth cohort. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24:437-41.
24. *Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M.* Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine* 2009;6:e1000120.
25. *Nordström A, Kullgren G.* Do violent offenders with schizophrenia who attack family members differ from those with other victims? *International journal of Forensic Mental Health* 2003;2:195-200.
26. *Friendship C, McClintock T, Rutter S, Maden A.* Re-offending: patients discharged from a regional secure unit. *Criminal Behaviour and Mental Health* 1999;9:226-36.
27. *Maden A, Scott F, Burnett R, Lewis GH, Skapinakis P.* Offending in psychiatric patients after discharge from medium secure units: prospective national cohort study. *British Medical Journal* 2004;328:1534.
28. *Yoshikawa K, Taylor PJ, Yamagami A, Okada T, Ando K, Taruya T, et al.* Violent recidivism among mentally disordered offenders in Japan. *Criminal Behavior and Mental Health* 2007;17:137-51.
29. *Walsh E, Buchanan A, Fahy T.* Violence and Schizophrenia: examining the evidence. *The British Journal of Psychiatry* 2002;180:490-5.
30. *Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Elbogen EB, Wagner HR, Rosenheck RA, et al.* A national study of violent behaviour in persons with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2006;63:490-9.
31. *Nilsson T, Wallinius M, Gustavson C, Anckarsäter H, Kerekes N.* Violent recidivism: A long-time follow-up study of mentally disordered offenders. *Plos ONE* 2011; 6:e25768.
32. *Hodgins S, Müller-Isberner B.* Preventing crime by people with schizophrenic disorders: the role of psychiatric services. *The British Journal of Psychiatry* 2004;185:245-50.
33. *Elbogen EB, Johnson SC.* The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry* 2009;66:152-61.
34. *Citrome L, Volavka J.* Schizophrenia: violence and comorbidity. *Current opinion in Psychiatry* 1999;12:47-51.



# EFFECTS OF MATERNAL EPILEPSY AND ANTIEPILEPTIC THERAPY IN WOMEN DURING PREGNANCY

Melinda VANYA<sup>1</sup>, Nóra ÁRVA-NAGY<sup>1</sup>, Károly SZILI<sup>2</sup>, Délia SZOK<sup>3</sup>, György BÁRTFAI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Albert Szent-Györgyi Medical Health Centre, University of Szeged, Szeged

<sup>2</sup>Department of Medical Genetics, Albert Szent-Györgyi Medical Health Centre, University of Szeged, Szeged

<sup>3</sup>Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Medical Health Centre, University of Szeged, Szeged

## AZ ANYAI EPILEPSZIA ÉS ANTIEPILEPTIKUS TERÁPIA HATÁSAI A VÁRANDÓSSÁG SORÁN

Vanya M, MD; Árva-Nagy N, MD; Szili K, MD; Szok D, MD, PhD; Bártfai Gy, MD, PhD, DSc

*Ideggyogy Sz* 2015;68(3-4):105-112.



**Objective** – The aim of this study was to analyse the effects of epilepsy and antiepileptic drug (AED) treatment on pregnancy and the perinatal outcome, retrospectively.

**Methods** – We examined the obstetric and fetal outcomes among women with epilepsy (WWE), who were followed-up at the Department of Neurology, and who delivered at the Department of Obstetrics and Gynaecology (n=91) between 31st December 2000 and 31st March 2014. Statistical comparisons of different obstetric and fetal parameters on a sample of 91 WWE and 182 non-WWE were assessed by the chi-square-test, the independent sample t-test.

**Results** – The rate of major congenital malformations (MCMS) among the newborns of all AEDs exposed mothers was 7.69%. There were three peaks of seizures: during the third trimester, during delivery and in the puerperium. The prevalence of miscarriages, post-term birth and the rate of caesarean section were significantly higher among the WWE than among the non-WWE ( $p=0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.02$ ). Parameters of neonates (birth weight, birth length, head-, and chest circumference) were significantly different between the WWE group and the non-WWE group ( $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ )

**Conclusions** – In contrast with recent publications, there were significant differences in the parameters of neonates between the two groups. Our results are in accordance with those of previous studies from the aspect of AED-related MCM, the elevated risk of miscarriages and pre-existing hypertension.

**Keywords:** antiepileptic therapy, major congenital malformations, pregnancy outcomes, epileptic seizures during pregnancy

**Célkitűzés** – A vizsgálat célja az volt, hogy retrospektív módon elemezzük az epilepszia és az epilepsziaellenes terápia (AED) hatását a terhesség és a szülés kimenetelére.

**Módszerek** – Vizsgáltuk a szülészeti és magzati paramétereket epilepsziás nők (WWE) körében, akik a neurológiai klinikán álltak gondozás alatt és szülészeti és nőgyógyászati klinikán születtek (n=91) 2000. december 31. és 2014. március 31. között. A különböző szülészeti és magzati paraméterek statisztikai analízisét 91 epilepsziás (WWE) és 182 nem epilepsziás nő (non-WWE) esetében  $\chi^2$ -próbbával és kétmintás t-próbbával vizsgáltuk.

**Eredmények** – A major fejlődési rendellenességek (MCM) az antiepileptikus terápiában részesült édesanyák újszülöttjei között 7,69%-ban fordultak elő. A rohamok előfordulásának három csúcsa a harmadik trimeszterben, szülés alatt és a gyermekágyi szakban volt megfigyelhető. A vetélés és túlhordás előfordulása, a császármetszési ráta szignifikánsan magasabb volt az epilepsziás (WWE), mint a nem epilepsziás (non-WWE) édesanyák körében ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,02$ ). Az újszülöttek paraméterei (születési súly, születési hossz, fej és mellkas körfogata) szignifikánsan különbözött az epilepsziás (WWE-) csoportban és a nem epilepsziás (non-WWE) csoportban ( $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

**Következtetések** – Ellentétben a legújabb tanulmányok eredményeivel a magzati paraméterekben szignifikáns különbség volt a két csoport között. Eredményeink összhangban vannak a korábbi vizsgálatok eredményeivel az antiepileptikus terápiával összefüggő major fejlődési rendellenességek, a megemelkedett vetélési kockázat és hipertenzió szignifikáns előfordulásának szempontjából.

**Kulcsszavak:** antiepileptikus kezelés, major fejlődési rendellenességek, szülés kimenetele, epilepsziás rohamok terhesség alatt

Correspondent: Dr. Melinda VANYA, Department of Obstetrics and Gynecology, Albert Szent-Györgyi Medical Health Centre, University of Szeged; H-6725 Szeged, Semmelweis str. 1. Phone: (06-62) 545-523, e-mail: vmelinda74@gmail.com

Érkezett: 2014. május 13. Elfogadva: 2014. augusztus 4.

[www.elimed.hu](http://www.elimed.hu)

Epilepsy is a frequent neurological disorder, with an overall estimated prevalence in the European Union of 0.5–0.7%. Among pregnant women the prevalence has been estimated to be 0.3–0.5%<sup>1</sup>. Recent studies suggest that 90% of WWE have a successful outcome of pregnancy and deliver healthy children, and they are not at an increased risk of obstetric or neonatal complications<sup>2, 3</sup>. However, older publications have reported elevated risks of miscarriages, preterm birth, intrauterine growth restriction, low birth weight among the neonates of WWE<sup>4, 5</sup>. Besides these higher risks, the rates of maternal complications, including gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders and intracranial antepartum haemorrhage have been determined among WWE<sup>6, 7</sup>. According to recent studies antiepileptic drugs (AEDs) use during pregnancy have been considered the cause of major congenital malformations (MCMs) in the fetus<sup>8, 9</sup>, and AEDs have also negative effects on cognitive development of the infants after prenatal exposure<sup>10</sup>.

Although some papers have hypothesized that maternal epilepsy itself plays an important role in MCMs<sup>11–13</sup>, recent findings have suggested that AEDs therapy is the main cause of malformations<sup>8–10</sup> and a large number of studies have assessed the rate of MCMs and long-term effects associated with in utero AEDs exposure.

The rate of MCMs significantly increases in newborns exposed to AEDs during the first trimester of pregnancy and it is higher if more than one AED is taken<sup>14</sup>, the effect of AED is dose dependent and affected by other factors<sup>15</sup>. The highest risk has been observed with high dose of valproic acid exposure as compared to other AEDs including carbamazepine, phenytoin and lamotrigine<sup>16</sup>. Few publication have investigated the role of epilepsy in the pathogenesis of MCMs and other pregnancy and neonatal outcomes, evaluating the outcome of pregnancies of WWE and non-WWE not exposed to AEDs or other teratogens. According to these studies the risk associated to the disease and AED is unclear, yet, but several studies suggested the increase risk of MCMs was three fold higher than that in the children born to healthy women<sup>17–20</sup>.

One of the main concerns for WWE is how seizures are influenced by pregnancy. The EURAP study demonstrated that, nearly 60% of WWE remained seizure-free during pregnancy<sup>21</sup>. The seizure pattern during pregnancy may be influenced by the levels of oestrogen and progesterone. When changes occur in the levels of oestrogen and progesterone, some women exhibit changes in seizure pattern<sup>22</sup>. The serum levels of AED and metabolic

changes (such as diabetes mellitus) are also important factors.

## Objectives

To better understand the role of AEDs and epilepsy itself in the maternal and neonatal outcomes, therefore we performed a retrospective case-controlled study on two groups of pregnant women: a. epileptic women treated with AEDs during pregnancy, b. non-epileptic women not treated with AEDs.

## Patients and methods

This retrospective case-control study examined the all pregnant women with epilepsy (n=91) who contacted Department of Obstetrics and Gynaecology and Department of Neurology between 31th December 2000 and 31th March 2014. The WWE women enrolled in this study were divided into three groups: AED treatment naive, monotherapy receiving women, polytherapy receiving women.

The members of the control group were selected from among pregnant women with no diagnosis of epilepsy or any other neuropsychiatric disorders and who delivered in our tertiary care centre during the period mentioned above. Control cases were refrain from the Department of Obstetrics and Gynaecology to Department of Neurology and got a check-up (n=182).

The main purpose of the study to evaluate:

1. The relationship between major congenital malformations and maternal exposure to antiepileptic drugs.
2. The correlation between miscarriages and maternal epilepsy.
3. The seizure pattern during pregnancy, and in the peripartum (one day before or after delivery) and postpartum periods (six months after delivery) among WWE, therefore obstetrical and epilepsy related data of all women are collected hand to this purpose.

### OBSTETRICAL DATA

The type of the delivery (per vias naturales delivery or Caesarean section) by these patients and concomitant diseases, and diseases that developed during pregnancy has been monitored.

The evaluated parameters were the maternal age, gravidity, parity, maternal medical and obstetrical histories, ongoing pregnancy and neonatal outcomes such as the mean gestational age at delivery,

**Table 1.** Frequency of co-morbidities in the epileptic and control groups

	Women with epilepsy (n=91)		Women without epilepsy (n=182)		p
	n	%	n	%	
Obesity (BMI >30)	0	0	23	12.64	<0.001
Pre-eclampsia	4	4.4	0	0	0.012
Pre-existing hypertension	7	7.69	0	0	<0.001
Gestational diabetes mellitus	5	5.81	6	3.3	N.S.

BMI: body mass index, N.S.: not statistically significant. Statistical analysis was performed with the chi-square test and the Fisher exact test

prematurity, postmaturity, intrauterine growth restriction, minor or major congenital malformation and maternal or perinatal complications.

Parameters of the neonates including the average birth weight, birth length, head- and chest circumferences, umbilical cord blood pH, 5-minute Apgar score less than 5 and rate of breastfeeding until 6 months were also analysed.

#### EPILEPSY-RELATED DATA

The epilepsy-related data evaluated included AEDs therapy (indication, dosage and timing) and exposure to other teratogens (drugs and X-ray radiation), epileptic seizures during the various trimesters of pregnancy and potentially AED-related congenital malformations. The forms of epilepsy syndrome (primary or secondary) and focal and generalized seizures determined were in accordance with the revised ILEA Commission 2010<sup>23</sup>.

The primary endpoint was the rate of major congenital malformations, defined as structural abnormalities of medical, surgical and cosmetic violence. The AED exposure between 5th and the 14th week is rather important, because this is most susceptible period to the action of possible teratogenic agents.

Chromosomal anomalies and genetic syndromes were excluded from the study.

The birth defects rate was calculated including aborted fetuses (spontaneous or induced) with echographic or autopic evidence of malformations. Cardiac septal defects were considered major malformations in the present study unless they spontaneously closed during the perinatal period.

The secondary endpoints of the study included the rate of spontaneous abortions, preterm births, birth weight and neonatal length and head-, chest circumference.

#### ETHICS

The study was fully approved by the University of Szeged Ethics Committee and was in full accordance with the Declaration of Helsinki (1961 (Approval No: 3136/2012, University of Szeged Ethics Committee).

#### STATISTICAL ANALYSIS

All statistical analyses were performed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20. For comparison of the categorical data the  $\chi^2$  test and Fisher exact test, and the ORs (95% CI) were performed. The independent sample Student t-test was applied to analyze differences between mean values. Relationships between congenital malformations and the different AED regimens and dosages were examined by non-parametric Kruskal-Wallis analysis. Results were considered statistically significant with  $p < 0.05$ .

## Results

The mean maternal age at delivery was similar in the epileptic group compared to the non-epileptic cohort  $29.4 \pm 5.26$  years vs.  $29.66 \pm 8.52$  years.

#### MATERNAL CHARACTERISTICS

The maternal characteristics and the co-morbidity data in the epileptic and non-epileptic groups are detailed in **Table 1**.

The number of obese women was significantly lower in the WWE group than in the control population (0% versus 12.64%,  $p < 0.001$ ). Pre-existing hypertension and pre-eclampsia were more preva-

**Table 2.** Seizure occurrence during pregnancy, peripartum and postpartum period

Epileptic group (n=91)	
No attack during pregnancy	34/91 (37.36%)
No. of seizures during pregnancy	57/91 (62.64%)
1st trimester	15/57 (26.32%)
2nd trimester	14/57 (24.56%)
3rd trimester	28/57 (49.12%)
No. of seizures in the peripartum period	5/57 (8.77%)
No. of seizures in the postpartum period	4/57 (7.02%)

**Table 3.** Seizure relapses during pregnancy and the puerperium

	No. of WWE (n=91)	%
No changes in seizure pattern	63	69.23
During the 3rd trimester	19	20.88
During delivery	5	5.49
In the puerperium	4	4.39

lent among the WWE (7.69% and 4.4%) than among the women without epilepsy (7.69% vs. 0%;  $p < 0.001$  and 4.4% vs. 0%  $p = 0.012$ ). There was no significant difference between the two groups from the aspects of gestational diabetes mellitus.

#### SEIZURES DURING PREGNANCY AND PERIPARTUM, POSTPARTUM PERIOD

The characteristics relating to maternal seizures are summarized in **Tables 2.** and **Table 3.** It was observed that 34 of the WWE (37.36%) did not experience seizures during their pregnancy.

In the 57 cases (65.64%) where did occur seizures during the gestational period 26.32% (n=15) were in the first trimester, 24.56% (n=14) in the second trimester and 49.12% (n=28) in the third tri-

mester of pregnancy. Five (8.77%) and 4 (7.02%) seizures occurred in the peripartum period and postpartum period.

There were three peaks of seizures during the gestational period. 69.23% of the WWE (n=63) did not exhibit in the rate of seizures. In 19 cases (20.88%) there was a progression of secondary focal seizures. During delivery five woman (5.49%) underwent a grand mal epileptic seizure (**Table 3.**). During the puerperium changes in the seizure patterns were detected in 4 WWE (4.39%).

#### PERINATAL OUTCOMES

Data on the delivery mode and the parameters of the newborn are presented in **Tables 4.** and **5.**

The mean gestational age was similar in the non-epileptic group compared to the epileptic cohort (38.97±2.17 vs. 38.45±2.17 weeks ( $p > 0.05$ ).

Significant difference was observed between the rate of mean body weight of the neonates in the epileptic group compared to the control 2973.33±960.02 vs. 3242.74±582.72g ( $p = 0.003$ ).

There was a higher rate of miscarriage in the epileptic group compared to the non-epileptic group (7% vs. 0%,  $p = 0.001$ ). The prevalence of per vias naturales delivery was significantly lower (53.58% vs. 65.93%,  $p = 0.001$ ) among the WWE than among the women without epilepsy.

The rate of caesarean sections was also significantly different in the two groups (45.05 vs. 34.06%  $p = 0.022$ ).

The rates of prematurity, intrauterine growth retardation were similar in the examined groups. The fetal chest circumference and the mean birth length of the neonates were significantly different ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$  and  $p = 0.003$ ), and likewise significant difference between the two groups from the aspects of the head circumference. and the umbilical cord blood pH ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ).

**Table 4.** Comparison of delivery mode and neonatal parameters in the case and control groups

	Women with epilepsy (n=91)		Women without epilepsy (n=182)		p
	n	%	n	%	
Prematurity (<37 weeks, <2500 g)	13	14.29	20	10.98	N.S.
Intrauterine growth restriction	5	5.49	3	1.65	N.S.
Per vias naturales delivery	49	53.85	120	65.93	0.001
Caesarean section	41	45.05	62	34.06	0.022
Miscarriage	6	6.59	0	0	0.001
Vacuum extraction	1	1.09	0	0	N.S.
Post-term birth	21	23.07	118	64.84	<0.001
Mean gestational age (weeks)	35.97±2.17		38.45±2.17		<0.001

N.S.: not statistically significant. Statistical analysis was performed with the chi-square test and the Fisher exact test

**Table 5.** Parameters of neonates of women with and without epilepsy

	Women with epilepsy (n=91)	Women without epilepsy (n=182)	p
Chest circumference of the newborn (cm)	29.92±8.99	33±1.08	<0.001
Head circumference of the newborn (cm)	30.87±9.2	33.75±1.26	<0.001
Mean birth length (cm)	45.67±12.52	49.61±3.96	<0.001
Umbilical cord blood pH	6.78±1.86	7.29±0.08	<0.001
Mean neonatal birth weight (gram)	2973.33 ± 960.02	3242.74±582.72	0.003
1 minute Apgar score	8.3± 2.69	9.75±0.66	<0.001
5 minute Apgar score	9.6±0.78	9.9±0.42	<0.001
10 minute Apgar score	10.8±8.7	9.95±0.3	0.006

N.S.: not statistically significant. Statistical analysis was performed with the Independent sample t-test

**Table 6.** Relationship of epilepsy syndromes and AED use during pregnancy and MCM

Indication and type of epilepsy	AED exposure during pregnancy	Dosage (mg)	No. of AED-treated WWE (n=91)	Percentage of all WWE (%)	No. of CMs
SF	not exposed to AED	-	20	20.97	0
PG	valproic acid	500-1000	14	15.38	4
SF	lamotrigine	50-500	6	6.59	0
PG	carbamazepine	400-800	10	10.98	1
PG	valproic acid + lamotrigine	200-1800	16	17.58	1
pg	valproic acid + carbamazepine	100-1800	11	12.08	1
pg	lamotrigine + carbamazepine	100-1800	8	8.79	0
sf, sg	lamotrigine + levetiracetam	100-1800	6	6.59	0

AED: antiepileptic drug, MCM: major congenital malformation, PG: primary generalized epilepsy, PF: primary focal epilepsy, SG: secondary generalized epilepsy, SF: secondary focal epilepsy, WWE: women with epilepsy

#### PREVALENCE OF ANTIEPILEPTIC DRUG USE DURING PREGNANCY

Data on AED use during pregnancy and the detected congenital malformations for each treated group are presented by in **Table 6**. Twenty patients (20.97%) were treatment-naive for AED during pregnancy, whereas 71 (79.03%) were exposed to various first-, and second-generation AED regimens during the gestational period. 32.95% of WWE (n=30) received only monotherapy, and the remaining 45.04% (n=41) combination -therapy. Fourteen (15.38%) WWE received valproic acid-containing monotherapy. 16 (17.58%) WWE valproic acid combined with lamotrigine, and 11 WWE (12.08%) valproic acid combined with carbamazepine. Carbamazepine-containing monotherapy was administered in 10 cases (10.98%). Combinations of lamotrigine+carbamazepine, and lamotrigine + levetiracetam were prescribed in 8 (8.79%) and 6 (6.59%) WWE, respectively. Lamotrigine-containing monotherapy was administered to 6 patients (6.59%).

#### MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS

The rate of MCM among the neonates of all AED exposed mothers' newborns was 7.69% (n=7). Four cases were observed following, valproic-acid containing monotherapy: ductus Botalli persistens (n=2), an atrial septum defect (n=1) and a ventricular septum defect (n=1). Two congenital malformations, involving gastrochisis and hypospadiasis occurred after administration of the combination, valproic+ acid-carbamazepine. One atrial septum defect was seen after carbamazepine monotherapy. The AED treatment continued throughout the nine months of pregnancy. When the epilepsy worsened, should be increased the mean daily dose of the AEDs.

#### RATE OF BREASTFEEDING

The rate of breastfeeding was significantly lower among the WWE than among the women without epilepsy, since 74.72% of all the babies were breastfed in the case group in comparison with 100% in the control group (p=0.019).

## Discussion

Obesity was observed to be frequent in the general population than among the WWE ( $p < 0.001$ ). Our results are in agreement with those of *Bunyan et al.*<sup>6</sup>, who observed significant differences in hypertensive disorders between epileptic and control groups.

In the trial by *Thomas et al.*<sup>22</sup> on 1297 women, their patients demonstrated three peaks of seizure relapse in the course of the pregnancy (during first and second and sixth months), and the frequency of seizures was highest during the three days peripartum. Our data agree with their findings on a larger population.

In agreement with previous results<sup>23, 24</sup>, detected a significant difference in the rate of miscarriages between the WWE and the controls ( $p = 0.001$ ). This results suggest that epilepsy may play a role in development of miscarriages.

Recent studies<sup>24, 25</sup> indicated that the rate of caesarean section was higher among WWE than among women without epilepsy. In their report relating to 220 women *Katz et al.*<sup>7</sup> showed that maternal epilepsy is not predisposing factor for delivery by Caesarean section. Whereas, *Hiilesma et al.*<sup>26</sup> did not observe a significant difference in the Caesarean section rate among 150 WWE. Our results demonstrated that the rate of Caesarean section was more frequent in the epileptic group compared to the non-epileptic group ( $p = 0.022$ ). Therefore we cannot exclude that epilepsy disorder is a potential indication of caesarean section.

In our study the incidence of post-term birth was significantly higher among WWE than among the non-WWE population ( $p < 0.001$ ). *Ehrenstein et al.* reported that prolonged gestation is a risk factor for early epilepsy<sup>27</sup>.

*Yerby et al.*<sup>28</sup> reported that epilepsy was associated with a 2.79-fold risk of preeclampsia. Women affected by epilepsy showed a higher rate of preeclampsia compared with the control group in our study ( $p = 0.012$ ).

Discontinuation of the pharmacological therapy is not feasible in most cases, since seizures during pregnancy can be life threatening and may expose women and their fetuses to higher risk than those related to the treatment<sup>29-32</sup>.

*Viinkainen et al.*<sup>33</sup> concluded that the rate of small for gestational age is associated with epilepsy, but our data did not support this finding.

Previous studies<sup>34, 35</sup> reported strong correlations between maternal exposure to AEDs and a significantly lower birth weight, intrauterine growth retar-

ation and a smaller head circumference of the newborn.

In contrast with these findings, in our study the average birth weight, mean birth length, head-, chest circumference of the newborn were significantly lower among the WWE than among the non-WWE ( $p = 0.003$ ,  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ) 1 minute, 5-minute, 10 minute Apgar score and the level of umbilical cord blood pH were also significantly different in the two group ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.006$  and  $p < 0.001$ ).

In contrast with the results of *Cassina* and his coworkers<sup>35</sup> the mean gestational age at delivery and the rate of preterm birth were similar in our cohorts.

The study by *Holmes et al.*<sup>36</sup> indicated that the phenotype of major congenital malformations is strongly associated with different AEDs. Congenital heart diseases mainly occurred among WWE exposed to carbamazepine. In agreement with their results, in our study population included one case of an atrial septum defect associated with carbamazepine monotherapy. The use of valproic acid in pregnancy, especially in doses over 1000 mg per day, is known to be associated with a higher risk of spina bifida as compared with other AEDs<sup>29</sup>. We observed higher rate of MCM in women taking single AED, however several studies demonstrated that the teratogenic risk associated with AED polytherapy is much higher than monotherapy<sup>14</sup>.

A number of studies have demonstrated that dietary supplementation with folic acid in the periconceptional period is associated with a reduced risk of congenital malformation and in particular anencephaly and spina bifida. It has also been speculated that high levels of folic acid reduce the rate of heart defects, cleft palate and limb defects. The limitations of our study are the lack of adjustment of the results for maternal folic acid intake and lack of information regarding maternal alcohol and tobacco exposure during pregnancy.

Breastfeeding is known to have beneficial effects, but there is concern that breastfeeding during AED therapy might be harmful to the cognitive development of the baby<sup>32</sup>.

The review by *Pamela Crawford* indicated that, the WWE should be encouraged to breastfeed their infants. The various type of AEDs concentration profiled in breast milk follows the plasma concentration curve. The total amount of AEDs transferred to infants via breast milk is usually much smaller than the amount transferred via the placenta during pregnancy. However, as AEDs elimination mecha-



nisms are not fully developed in early infant, repeated administration of AEDs via breast milk may lead to accumulation in the children<sup>37</sup>. A prospective observational multicentre trials involving the large data on children<sup>38</sup> indicated that, the adverse cognitive effects in children after fetal valproic acid exposure persisted for six years. From this aspect, the rate of breastfeeding in WWE was relatively low in ourepileptic cohort.

Management of women with epilepsy should be based on optimizing treatment well before conception. This should involve the good cooperation between neurologist and obstetrics&gynaecologists, prescription of the AED most likely to control seizures at the lowest effective dose, avoidance of valproic acid when suitable alternatives are available, avoidance of necessary polytherapy, dietary supplementation with folic acid and pre-conception counselling<sup>29-32, 35</sup>.

#### FUNDING STATEMENT

The publication is supported by the European Union and co-funded by the European Social Fund.

Project title: "Broadening the knowledge base and supporting the long term professional sustainability of the Research University Centre of Excellence at the University of Szeged by ensuring the rising generation of excellent scientists."

Project number: TÁMOP 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0035.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their thanks for a fruitful cooperation to the Heads of the Departments of Neurology, Department of Obstetrics and Gynaecology.

#### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-53.
2. Brodtkorb E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 2008;17:160-5.
3. Saleh AM, Abotalib ZM, Al-Ibrahim AA, Al-Sultan SM. Comparison of maternal and fetal outcomes in epileptic and non-epileptic women. *Saudi Med J* 2008;29:261-6.
4. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:11-20.
5. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Sarz-Zimmer K, Bergrenn E. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:87-92.
6. Al Bunyan M, Abu Talib Z. Outcome of pregnancies in epileptic woman: a study in Saudi Arabia. *Seizure* 1999;8:26-9.
7. Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(1):21-5.
8. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81:1-13.
9. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology subcommittee of the american academy of neurology and the american epilepsy society. *Epilepsia* 2009;50:1237-46.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-605.
11. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968;2:1296.
12. Laine-Cessac P, Le Jaoen S, Rosenau L, Gamelin L, Allain P, Grosieux P. Uncontrolled retrospective study of 75 pregnancies in women treated for epilepsy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1995;24:537-42.
13. Crawford P. Epilepsy and pregnancy: good management reduces the risks. *Prof Care Mother Child* 1997;7:17-8.
14. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005;4:781-6.
15. Bromfield EB, Dworetzky BA, Wyszynski DF, Smith CR, Baldwin EJ, Holmes LB. Valproate teratogenicity and epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008;49:2122-4.
16. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2130-9.
17. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-17.
18. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 2002;22:299-308.
19. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:803-13.
20. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362:2185-93.
21. Pennell PB. EURAP Outcomes for Seizure Control During Pregnancy: Useful and Encouraging Data. *Epilepsy Curr* 2006;6(6):186-8.

22. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(5): e85-8.
23. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology and the american epilepsy society. *Epilepsia* 2009;50:1229-36.
24. Morrow JL, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psych* 2009;80:506-11.
25. Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987;75:356-60.
26. Hiilesma VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in woman with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:499-504.
27. Ehrenstein V, Pedersen L, Holsteen V, Larsen H, Rothman KJ, Sørensen HT. Postterm delivery and risk for epilepsy in childhood. *Pediatrics* 2007;119(3):e554-61.
28. Yerby MS. Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. *Baillieres Clin Neurol* 1996;5:887-908.
29. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012;21:215-8.
30. Csáky-Szunyogh M, Vereczkey A, Kósa Z, Urbán R, Czeizel AE. Association of maternal diseases during pregnancy with the risk of single ventricular septal defects in the offspring - a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(8):738-47.
31. French A, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the american epilepsy society. *Neurology* 2004;62:1261-73.
32. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al; NEAD Study Group. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012;78:1207-14.
33. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community based, prospective controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in woman with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:186-92.
34. Samren EB, vanDuijn M, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Lindhout maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint european prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:981-90.
35. Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: Teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol* 2013;13;39C:50-7.
36. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anti-convulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
37. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Cohen M, et al for the NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75:1954-60.
38. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al, for the NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244-52.

#### AZ IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE LEGJOBB KÖZLEMÉNYE DÍJÁT 2014-BEN

Balogh Attila, Czigléczi Gábor, Pápai Zsolt, Mark C. Preul, Banczerowski Péter: A frontotemporalis transsylvian feltárás szimulációja és alkalmazásának ismertetése. *Ideggyogy Sz* 2014;67(11-12):376-83. kпта. A nyerteseknek szívből gratulálunk.



# LACK OF ASSOCIATIONS BETWEEN CLU AND PICALM GENE POLYMORPHISMS AND ALZHEIMER'S DISEASE IN A TURKISH POPULATION

Aysu SEN<sup>1</sup>, Mehtap ARSLAN<sup>2</sup>, Mehmet Emin ERDAL<sup>3</sup>, Ozlem Izci AY<sup>4</sup>, Senay Gorucu YILMAZ<sup>5</sup>, Erhan KURT<sup>6</sup>, Baki ARPACI<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Mersin, Turkey

<sup>4</sup>Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Mersin, Turkey

<sup>5</sup>Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Mersin, Turkey

<sup>6</sup>Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey

<sup>7</sup>Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

## NINCSESZEFÜGGÉS A CLU, VALAMINT A PICALM GÉNPOLIMORFIZMUSOK ÉS AZ ALZHEIMER-BETEGSÉG KÖZÖTT EGY TÖRÖK BETEGCSOPORTBAN

Sen A, MD; Arslan M, MD; Erdal ME, PhD; Ozlem Izci Ay, PhD; YILMAZ SG, MSc; Kurt E, MD; Baki Arpaci, MD

*Ideggyogy Sz* 2015;68(3-4):113-120.



**Background and purpose** – To investigate the association between the rs11136000 single nucleotide polymorphism (SNP) of the clusterin (CLU) gene, the rs541458 and rs3851179 SNPs of the phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein (PICALM) gene and Alzheimer's disease (AD) in a Turkish population, and to determine whether there are any relationships between the CLU and the PICALM genotypes and behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in the Turkish population.

**Methods** – One-hundred and twelve AD patients and 106 controls were included in this study. BPSD were evaluated by the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD). SNPs in the CLU and the PICALM gene were genotyped by Real-Time PCR. Genotype distributions were assessed for the groups of patients and controls, for the patient groups with and without each BPSD, and "No BPSD" and "BPSD".

**Results** – The CLU and the PICALM genotypes were similar in the AD and control subjects, and the groups with and without each BPSD. There were also no significant differences between the "No BPSD" and the "BPSD" groups for the PICALM genotypes, but even without a statistical significance, it is notable that none of the "No BPSD" patients had

**Háttér és célkitűzés** – Vizsgáltuk az összefüggést a clusterin (CLU) gén rs11136000 egyesnukleotid-polimorfizmusa (SNP), a foszfatidilinozitol-kötő clathrin összeszerelő fehérje (PICALM) génjének rs541458 és rs3851179 SNP-i és az Alzheimer-betegség (AD) között török populációban, és meghatároztuk, fennáll-e összefüggés a CLU- és PICALM-genotípusok, valamint a dementia viselkedési és pszichés tünetei (BPSD) között a török populációban.

**Módszerek** – A vizsgálatba 120 AD-beteget és 106 kontrollt vontunk be. A BPSD-t a Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) segítségével értékeltük. A CLU és a PICALM gének SNP-it valós idejű PCR-rel genotívizáltuk. A betegek és a kontrollok csoportjában értékeltük a genotípusok eloszlását az egyes BPSD szerint, illetve a BPSD-t mutató (BPSD-) és attól mentes (No-BPSD-) betegcsoportokban.

**Eredmények** – A CLU- és a PICALM-genotípusok hasonlóak voltak az AD- és a kontrollcsoportban, illetve a BPSD-t mutatók és nem mutatók csoportjában. Nem volt szignifikáns különbség a No-BPSD- és a BPSD-csoportok között a PICALM-genotípusokban, de szignifikáns különbség nélkül is érdemes megemlíteni, hogy a No-BPDS-csoportban egyik esetben sem volt jelen a CLU-rs11136000-TT genotípus, és

Correspondent: Dr. Aysu SEN, Bakirkoy Ruh Sagligi Sinir Hastaliklari Egitim ve Arastirma Hastanesi, Noroloji Klinigi 34147, Istanbul, Turkiye. Phone: +90 212 409 15 15 / 1912, fax: +90 212 572 95 95, e-mail address: aysehir@yahoo.com

Érkezett: 2013. július 4. Elfogadva: 2014. március 17.

[www.elimed.hu](http://www.elimed.hu)

genotype pattern CLU-rs11136000-TT, and the female subjects with genotype pattern CLU-rs11136000-TT had higher mean score of BEHAVE-AD.

**Conclusion** – This study claims that investigated SNPs are not genetic risk factors for AD in a Turkish population. In addition, the rs541458 and rs3851179 of PICALM SNPs are not related to development of BPSD, but the rs11136000 of CLU SNP might be related to development of BPSD in AD female Turkish subpopulation.

**Keywords:** Alzheimer's disease, behavioral and psychological symptoms of dementia, clusterin, phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein, single-nucleotide polymorphism

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized neuropathologically by extracellular deposition of the amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) peptide in the senile plaques, intracellular deposition of the hyperphosphorylated tau protein in the neurofibrillary tangles, and cortical neuronal loss<sup>1</sup>. It is responsible for the majority of dementia in the elderly and is highly heritable but genetically complex<sup>2</sup>. Several studies have suggested that an array of low-penetrance, common risk alleles influence to late-onset AD (LOAD) (age>65), which is the most common form of AD. Some of these alleles probably affect a variety of pathways involved in the production, aggregation and removal of  $A\beta$ <sup>1,3</sup>, and strong evidence suggests that  $A\beta$  plays a central role in the pathogenesis of AD<sup>4</sup>.

Apolipoprotein E (ApoE) is the main brain cholesterol transport lipoprotein<sup>5</sup>, and the APOE  $\epsilon$ 4 allele ( $\epsilon$ 4 APOE) is the most important genetic risk factor for LOAD<sup>6,7</sup>. The Genome-wide association studies (GWASs) conducted by several large consortia have pinpointed other novel AD risk genes outside the APOE region, such as clusterin (CLU, also known as APOJ) and phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein (PICALM)<sup>8–11</sup>. Findings with CLU and PICALM have been replicated in several data sets<sup>12–15</sup>, but it has been suggested that, to determine the generalizability of the contribution of each gene to AD risk and the possibility of population-specific causative variants, confirmation in other populations is required<sup>16</sup>.

Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) are commonly observed over the course of AD<sup>17,18</sup>. These symptoms are associated with considerable morbidity to patients, increased caregiver burden and earlier institutionalization<sup>20,21</sup>. A genetic component to BPSD development in AD has been demonstrated<sup>22</sup>. It has been asserted that the genes that increase the risk for AD may also determine the presence of BPSD<sup>23</sup>, and suggested

a CLU-rs11136000-TT genotípusú nőbetegek magasabb átlagpontszámot értek el a BEHAVE-AD-n.

**Következtetés** – A vizsgálat eredményei alapján a vizsgált SNP-k nem jelentik az AD kockázati tényezőit ebben a török populációban. Továbbá a PICALM rs541458 és rs3851179 SNP-i nem állnak összefüggésben a BPSD kialakulásával, viszont a CLU rs11136000 SNP-je összefüggésben állhat a BPSD kialakulásával a török AD-s betegek női alcsoportjában.

**Kulcsszavak:** Alzheimer-betegség, a dementia viselkedési és pszichés tünetei, clusterin, foszfatidilinozitol-kötő clathrin összeszerelő fehérje, egyesnukleotid-polimorfizmus

that one or more of the APOE actions could be involved in the development of BPSD<sup>24</sup>. CLU has been shown that it binds to and promotes the clearance of  $A\beta$  from the brain, a function potentially shared with APOE<sup>25</sup>. It is also involved in immune response<sup>26</sup>, membrane recycling and apoptosis<sup>27</sup>. It has been suggested that CLU expression levels are associated with disease status, age at onset, disease duration, and/or Clinical Dementia Rating Scale (CDR) of AD<sup>26</sup>. PICALM also has a role in internalisation and transport of lipids such as that mediated by lipoprotein particles containing apoE and CLU<sup>28</sup>. It has been speculated that the association between AD risk and PICALM might be linked to the production of  $A\beta$  via clathrin-mediated endocytosis<sup>10</sup>, essential in dendritic outgrowth in neurons<sup>29</sup>. In several genetic studies, significant associations has been reported between APOE genotype and various BPSD<sup>23,30,31</sup>, but some other studies have reported controversial results<sup>31–33</sup>. The association of BPSD with CLU and PICALM genotypes has been unexplored.

Under the influence of all these suggestions, we aimed to evaluate the rs11136000 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the CLU gene, the rs541458 and rs3851179 SNPs of the PICALM gene as genetic risk factors for AD in a Turkish sample and to determine whether there are any relationships between the CLU and PICALM genotypes and BPSD in AD in a Turkish sample.

## Methods

### SUBJECTS AND DIAGNOSIS

Of the 120 consecutive Turkish patients with sporadic LOAD, collected prospectively from our Division of Dementia Outpatient Clinic, seven subjects' blood samples and a subjects' clinical data

were missing. These patients were excluded from the study. A total of 112 sporadic LOAD subjects and 106 non-demented age-, sex-, and educational level-matched controls were recruited in this study. The rs11136000 SNP of the CLU gene, the rs541458 and rs3851179 SNPs of the PICALM gene were examined blinded to the diagnosis of patients affected by sporadic LOAD with or without BPSD and controls.

The diagnosis of AD was performed according to the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) for a diagnosis of probable AD<sup>34</sup>. No familial cases of AD were included in this study. All patients were over 65 years of age at the onset of their illness, and were free of pharmacological treatment for BPSD and AD. Only patients who lived with family at least three years were included and only a person who spend time together with patient at least three hours a day was accepted as a main caregiver to ensure reliability of data. Controls were recruited from the general community or from among medical and care staff volunteers in hospitals. They were cognitively intact.

All subjects underwent physical, neurological, psychological, and mental status examinations, laboratory blood analyses, neurocognitive evaluation, brain magnetic resonance imaging or computed tomography. Cognitive function was examined using the Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>35</sup>. Disease staging was assessed using the CDR<sup>36</sup>. BPSD were evaluated by a direct assessment of the patients and a structured interview with the main caregivers using the items of the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD)<sup>37</sup> at the time of AD diagnosis. BPSD needed to be present had to exist for at least one month, intermittently and severe enough to effect negatively to patients' and/or family members' social life. The BEHAVE-AD is a 25-item scale and consists of seven subscales including Paranoid and Delusional Ideation (seven items), Hallucinations (five items), Activity Disturbances (three items), Aggressiveness (three items), Diurnal Rhythm Disturbances (one item), Affective Disturbance (two items), and Anxieties and Phobias (four items). Each item is scored on a four-point scale rating from 0 (absence of a symptom) to 3 (the most severe category) based on a clinical interview with the main caregiver. Both the presence of symptoms and consideration of the magnitude of symptoms were noted in this study. We divided the patients into a series of pairs of groups, based on a positive or negative result for a certain category; groups

with/without paranoid and delusional ideation, hallucinations, activity disturbances, aggressiveness, diurnal rhythm disturbances, affective disturbance and anxieties and phobias. In addition, 11 AD patients, whose BEHAVE-AD score was 0, were assigned to the "No BPSD" group, while 101 AD patients, whose BEHAVE-AD score was 1 or above, were assigned to the "BPSD" group. Genotype distributions were assessed for the groups of patients and controls, for the patient groups with and without each BPSD, and for the groups "No BPSD" and "BPSD".

Patients and controls with a history of traumatic brain injury, drug abuse, neurological diseases, psychiatric disorders, mental retardation, abnormalities in serum vitamin B12 and folate, syphilis serology or thyroid hormone levels, significant systemic medical problems such as clinically significant cardiac, pulmonary, hepatic or renal disorders, cancer, poorly controlled hypertension or metabolic disorders and family (in first-degree relatives) history of neuropsychiatric diseases were excluded. In addition, patients with other forms of dementia were excluded.

All subjects and their legal guardians were informed about the study design. The project was approved by the local ethical committee, and written informed consent was received from all participants and legal guardians. The study was performed according to the tenets of the Declaration of Helsinki for research involving human subjects.

#### MOLECULAR ANALYSIS

##### *DNA extraction and analysis*

A blood sample was drawn from each individual. Genomic DNA was extracted from fresh-frozen blood using High Pure PCR Template Preparation Kit according to the manufacturer's instructions (Roche Diagnostics, Mannheim Germany).

##### *Genotypic analysis*

The genotyping of the CLU gene rs11136000 C>T, PICALM gene rs541458 T>C and rs3851179 G>A polymorphisms was performed using predesigned TaqMan SNP genotyping assays (Applied Biosystems, Foster City, CA). The Assays-on-Demand SNP genotyping kit was used for the polymerase chain reaction (Applied Biosystems). Single nucleotide polymorphism amplification assays were performed according to the manufacturer's instructions. In brief, 25 µl of reaction solution containing 30 ng of DNA was mixed with 12.5 µl of 2X

**Table 1.** Genotype distribution of the rs11136000 SNP of the CLU gene, the rs541458 and rs3851179 SNPs of the PICALM gene in AD patients and controls

	AD patients (N=112)		Controls (N=106)		p
	Observed values	Expected values	Observed values	Expected values	
CLU rs 11136000					
CC/CT/TT	53/45/14	50.9/49.21/11.9-	45/52/942.5/	47.56/46.89/11.56	0.353
(N, %)	47.3/ 40.2/ 12.5	-	49.0/ 8.5	-	
$\chi^2$	1.2606		0.8196		
PICALM rs541458					
CC/CT/TT	17/49/46	15.38/52.25/44.38	18/52/36	18.26/51.47/36.26	0.556
(N, %)	15.2/ 43.8/ 41.0	-	17.0/ 49.0/ 34.0	-	
$\chi^2$	0.0111		0.4322		
PICALM rs3851179					
GG/GA/AA	48/49/15	46.93/51.14/13.93	41/44/21	37.44/51.11/17.44	0.437
(N, %)	42.9/ 43.8/ 13.3	-	38.7/ 41.5/ 19.8	-	
$\chi^2$	2.0529		0.1958		

A: adenine; AD: Alzheimer's disease; C: cytosine; CLU: clusterin; G: guanine; PICALM: phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein; SNP: single nucleotide polymorphism; T: thymine

TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems) and 1.25  $\mu$ l of predeveloped assay reagent from the SNP genotyping product (C\_11227737\_10 for the CLU Gene rs11136000, C\_2134590\_10 for PICALM Gene rs541458 and C\_8748810\_10 for PICALM Gene rs3851179, Applied Biosystems) containing 900 nm two primers and 200 nm two MGB TaqMan probes. Reaction conditions consisted of preincubation at 60°C for 1 minute and at 95°C for 10 minute, followed by 40 cycles at 95°C for 15 second and at 60°C for 1 minute. Amplifications and analysis were performed in an ABI Prism 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems), using the SDS 2.0.6 software for allelic discrimination (Applied Biosystems).

All procedures were conducted in a manner blind to the case status and other characteristics of the participants. Scoring of gels and data entry were conducted independently by two persons.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed using SPSS for Windows (Version 15.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Data were presented as mean  $\pm$  standard deviation or as N (%), as applicable. Chi-square tests were used to compare categorical variables. All two-group comparisons of demographic, clinical and behavioural data were made with the t-test or – when normal distribution was lacking– the Mann-Whitney U test. Three-group comparisons were made with the variance analyse or Kruskal-Wallis tests according to suitability of variable to normal distribution. P value correction was performed for multiple comparisons using Fisher exact

test. A p value <0.05 was considered statistically significant.

## Results

One-hundred and twelve AD subjects and 106 non-demented controls were screened to assess the CLU gene rs11136000, the PICALM gene rs541458 and rs3851179 genotype in this study. The mean age at onset of AD was 73.59 $\pm$ 7.59 (range: 65 to 98) years. No significant differences in the mean age, the mean educational level and gender were noted between AD subjects (75.45 $\pm$ 7.59 [range: 65 to 100] years, 3.09 $\pm$ 4.14 [range: 0 to 21] years, 45 male/67 female) and controls (74.04 $\pm$ 5.29, [range: 65 to 86] years; p=0.196, 3.74 $\pm$ 3.97 [range: 0 to 15], years; p=0.241, 52 male/54 female; p=0.187). The mean duration of illness at the point of sampling was 2.58 $\pm$ 1.88 (range: 0.5 to 10) years. The mean total score of BEHAVE-AD was 13.25 $\pm$ 11.04 (range: 0 to 52). The mean MMSE score of patients and controls were 15.17 $\pm$ 4.46 (range: 8 to 24) and 27.79 $\pm$ 1.08 (range: 26 to 30), respectively (p<0.05). Among the 112 AD patients, 23 (20.5%) patients were CDR 1 and 89 (79.5%) patients were CDR 2.

For all analyzed polymorphisms, data obtained for AD patients and controls were in Hardy-Weinberg equilibrium (The level of significance=0.05, the degrees of freedom=1, and the critical threshold value=3.842) (Table 1).

In this study, no significant differences were demonstrated between the groups of AD patients and controls for the CLU gene rs11136000, the PICALM gene rs541458 and rs3851179 genotype distributions (Table 1).

Among the 112 AD patients, 101 patients (90.17%) had at least one positive finding among the BEHAVE-AD subcategories. Activity disturbances (70.5%) was the most common symptom in BPSD, followed by paranoid and delusional ideation (69.6%), anxieties and phobias (65.2%), affective disturbance (57.1%), diurnal rhythm disturbances (50.0%), aggressiveness (49.1%) and hallucinations (37.5%). No significant differences were demonstrated between the patient groups with and without each BPSD for the CLU gene rs11136000, the PICALM gene rs541458 and rs3851179 genotype distributions. Genetic results are summarized in **Table 2**.

There were no significant differences between the "No BPSD" group and the "BPSD" group for the PICALM gene rs541458 and rs3851179, and On the other hand, even without a statistical significance, it is notable that none of the "No BPSD" patients had TT genotype for the CLU gene rs11136000 (CC: 72.7%, CT: 27.3%, TT: 0% and CC: 44.6%, CT: 41.6%, TT: 13.9% respectively,  $p=0.056$ , Fisher Exact test adjusted  $p=0.187$ ), and the female subjects with TT genotype for the CLU gene rs11136000 had higher mean score of BEHAVE-AD in comparison to CC and CT genotype ( $p=0.140$ , **Table 3**).

## Discussion

The results of this study have demonstrated that, there is no significant differences for the CLU gene rs11136000, the PICALM gene rs541458 and rs3851179 genotype distributions between the groups of Turkish AD patients and controls. In addition, our findings did not support the association with BPSD and the rs541458 and rs3851179 SNPs of the PICALM gene. However, there were liminal significant differences between the "No BPSD" group and the "BPSD" group for the CLU gene rs11136000 genotype distributions ( $p=0.056$ ), but Fisher Exact test adjusted  $p$  value as 0.187. We did not find a significant association with BPSD and this locus, nevertheless we thought that this is probably due to the small sample size of the "No BPSD" group. The lack of this association could be also attributed to the small size of the cohort. Consequently genetic variation at the CLU locus in Turkish female subjects might be a genetic factor that influences BPSD.

In a recently published study, it has been suggested that both the PICALM and CLU genetic variants had showed nominal significant association with cognitive decline<sup>38</sup>. Furthermore, a significant

association of episodic memory with CLU and PICALM genotypes has been shown<sup>39</sup>. Nevertheless, the association of BPSD with CLU and PICALM genotypes has not been explored before, therefore we could not compare our results with others'.

The association between the rs3851179 SNP of the PICALM and AD was also not replicated in Polish, African American, Caribbean Hispanic, Israeli-Arab and Han Chinese populations by independent studies<sup>12, 16, 40-42</sup>. Moreover, the association between the rs11136000 SNP of the CLU was not replicated in Polish and Caribbean Hispanic populations<sup>41, 43</sup>. In another study, significant association was replicated in the rs11136000 SNP of the CLU based on southern Chinese population, however significant association for the rs3851179 SNP of the PICALM was only identified in the APOE  $\epsilon 4$  (-) but not in the APOE  $\epsilon 4$  (+) subgroup<sup>44</sup>. It has been suggested that the low replication of AD susceptibility locus in different populations may be caused by different linkage disequilibrium patterns in the human genome in different populations<sup>40</sup>.

The prevalence of BPSD in our patients was higher compared to some studies<sup>37, 45</sup>, but it has been suggested that prevalence rates of BPSD range from 60% to 90% in the elderly with dementia in some other studies<sup>46-48</sup>. Our hospital is a neuropsychiatry hospital, that we gave a referral center that received many requests to see patients with BPSD. Moreover, all of our patients were free of pharmacological treatment for BPSD and AD.

There are several limitations to the present study. First, the sample size was relatively small, and the No BPSD group consisted of only 11 patients. The relatively small size of the samples might have resulted in inadequate power to detect associations between the CLU and PICALM genotype and BPSD. In addition, longitudinal assessments were not used for measurement of BPSD in this study. They were assessed by the BEHAVE-AD in a cross-sectional study design. Owing to BPSD is observed at any time over the disease course, and would not be expressed at the time of assessment, such genetic predispositions could be missed. Therefore, cross-sectional study design is the second limitation of this study. However, use of pharmacological agents, such as acetylcholinesterase inhibitors or antipsychotics, during follow-up of AD patients can be a confounding factor for the evaluation of BPSD in longitudinal studies. Because, these drugs have been found to be effective for BPSD<sup>49, 50</sup>. In this study, patients receiving pharmacological treatment for BPSD and/or AD were not included. Our cohort was free of pharmacologi-

**Table 2.** Gene polymorphisms for the groups with and without each BPSD

Items of BEHAVE-AD	CLU rs 11136000 CC/CT/TT (%)	p	PICALM rs541458 CC/CT/TT (%)	p	PICALM rs3851179 GG/GA/AA (%)	p
Paranoid and delusional ideation						
With	66.0/ 66.7/ 92.9	0.130	70.6/ 65.3/ 73.9	0.657	77.1/ 61.2/ 73.3	0.224
Without	34.0/ 33.3/ 57.1		29.4/ 34.7/ 26.1		22.9/ 38.8/ 26.7	
Hallucination						
With	37.7/ 35.6/ 42.9	0.885	35.3/ 30.6/ 45.7	0.312	43.8/ 34.7/ 26.7	0.424
Without	62.3/ 64.4/ 57.1		64.7/ 69.4/ 54.3		56.2/ 65.3/ 73.3	
Activity disturbance						
With	71.7/ 66.7/ 78.6	0.672	64.7/ 71.4/ 71.7	0.848	72.9/ 71.4/ 60.0	0.622
Without	28.3/ 33.3/ 21.4		35.3/ 28.6/ 28.3		27.1/ 28.6/ 40.0	
Aggressiveness						
With	45.3/ 46.7/ 71.4	0.201	52.9/ 44.9/ 52.2	0.733	62.5/ 38.8/ 40.0	0.059
Without	54.7/ 53.3/ 28.6		47.1/ 55.1/ 47.8		37.5/ 61.2/ 60.0	
Diurnal rhythm disturbances						
With	47.2/ 48.9/ 64.3	0.513	47.1/ 44.9/ 56.5	0.509	60.4/ 40.8/ 46.7	0.149
Without	52.8/ 51.1/ 35.7		52.9/ 55.1/ 43.5		39.6/ 59.2/ 53.3	
Affective disturbance						
With	49.1/ 64.4/ 64.3	0.261	70.6/ 59.2/ 50.0	0.317	56.3/ 59.2/ 53.3	0.910
Without	50.9/ 35.6/ 35.7		29.4/ 40.8/ 50.0		43.7/ 40.8/ 46.7	
Anxieties and Phobias						
With	60.4/ 66.7/ 78.6	0.430	70.6/ 65.3/ 63.0	0.856	66.7/ 65.3/ 60.0	0.894
Without	39.6/ 33.3/ 21.4		29.4/ 34.7/ 37.0		33.3/ 34.7/ 40.0	

A: adenine; BEHAVE-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale; BPSD: behavioral and psychological symptoms of dementia; C: cytosine; CLU: clusterin; G: guanine; PICALM: phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein; T: thymine



**Table 3.** The association of the CLU genotype with mean total BEHAVE-AD score with respect to gender

Sex	Genotype	N (%)	Total BEHAVE-AD score (mean $\pm$ SD)	p
Female	CC	28 (25.0)	12.07 $\pm$ 7.76	0.140
	CT	31 (27.6)	10.48 $\pm$ 8.77	
	TT	8 (7.2)	20.38 $\pm$ 15.86	
Male	CC	25 (22.3)	13.44 $\pm$ 13.13	0.302
	CT	14 (12.5)	17.79 $\pm$ 13.19	
	TT	6 (5.4)	12.17 $\pm$ 9.45	

BEHAVE-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale; C: cytosine; CLU: clusterin; SD: standard deviation; T: thymine

cal treatments and this was the advantage of this study. In addition, this study performed on a well-characterized sample of patients with probable AD, who underwent a careful diagnostic process in our Division of Dementia Outpatient Clinic.

In summary, our study claims that the rs11136000 SNP of the CLU gene, and the rs541458 and rs3851179 SNPs of the PICALM gene are not genetic risk factors for AD in Turkish people. In addition, the rs541458 and rs3851179 SNPs of the PICALM gene are not related to development of BPSD, but the rs11136000 SNP of the CLU gene might be related to the development of

BPSD in AD female Turkish subpopulation. To our knowledge, this study was the first to evaluate the investigated SNPs as genetic risk factors for AD in a Turkish sample, and whether there is a relationship between CLU and PICALM gene and BPSD susceptibility. Further studies should verify our data in larger samples.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to all subjects that participated in this study. None of the authors has conflict of interest with the submission. No financial support was received for this submission.

## REFERENCES

- Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(10):768-78.
- Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005;120(4):545-55.
- Bertram L, Tanzi RE. Genome-wide association studies in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2009;18:137-45.
- Holtzman DM. In vivo effects of ApoE and clusterin on amyloid-beta metabolism and neuropathology. *J Mol Neurosci* 2004;23(3):247-54.
- Beffert U, Danik M, Krzykowski P, Ramassamy C, Berrada F, Poirier J. The neurobiology of apolipoproteins and their receptors in the CNS and Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 1998;27(2):119-42.
- Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr, et al. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991;48(6):1034-50.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(5):1977-81.
- Lambert JC, Heath S, Even G, et al. European Alzheimer's Disease Initiative Investigators. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41(10):1094-9.
- Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* 2010;303(18):1832-40.
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, and shows evidence for additional susceptibility genes. *Nat Genet* 2009;41(10):1088-93.
- Bertram L, Tanzi RE. Alzheimer disease: New light on an old CLU. *Nat Rev Neurol* 2010;6(1):11-3.
- Jun G, Naj AC, Beecham GW, et al. Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes. *Arch Neurol* 2010;67(12):1473-84.
- Lambert JC, Zelenika D, Hiltunen M, et al. Evidence of the association of BIN1 and PICALM with the AD risk in contrasting European populations. *Neurobiol Aging* 2011;32(4):756.e11-756.e15.
- Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, et al. Replication of CLU, CR1, and PICALM associations with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2010;67(8):961-4.
- Ferrari R, Moreno JH, Minhajuddin AT, et al. Implication of common and disease specific variants in CLU, CR1, and PICALM. *Neurobiol Aging* 2012;33(8):1846.e7-1846.e 18.
- Logue MW, Schu M, Vardarajan BN, et al. A Comprehensive Genetic Association Study of Alzheimer Disease in African Americans. *Arch Neurol* 2011;68(12):1569-79.
- Meeks TW, Ropacki SA, Jeste DV. The neurobiology of neuropsychiatric syndromes in dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(6):581-6.

18. *Ropacki SA, Jeste DV.* Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* 2005;162(11):2022-30.
19. *Bacanu SA, Devlin B, Chowdari KV, et al.* Heritability of psychosis in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(7):624-7.
20. *Donaldson C, Tarrier N, Burns A.* Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(4):248-56.
21. *Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M.* Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147(8):1049-51.
22. *Sweet RA, Devlin B, Pollock BG, et al.* Catechol-O-methyltransferase haplotypes are associated with psychosis in Alzheimer disease. *Mol Psychiatry* 2005;10:1026-36.
23. *Holmes C, Levy R, McLoughlin MD, Powell JF, Lovestone S.* Apolipoprotein E: non-cognitive symptoms and cognitive decline in late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:580-3.
24. *Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN.* Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *J Neurochem* 2003;84(6):1215-36.
25. *Zlokovic BV.* Cerebrovascular transport of Alzheimer's amyloid beta and apolipoproteins J and E: possible anti-amyloidogenic role of the blood-brain barrier. *Life Sci* 1996;59(18):1483-97.
26. *Karch CM, Jeng AT, Nowotny P, Cady J, Cruchaga C, Goate AM.* Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease brains. *PLoS One* 2012;7(11):e50976. doi: 10.1371.
27. *Bell RD, Sagare AP, Friedman AE, et al.* Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27(5):909-18.
28. *Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A, Salminen A.* Clusterin: a forgotten player in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2009;61(2):89-104.
29. *Bushlin I, Petralia RS, Wu F, et al.* Clathrin assembly protein AP180 and CALM differentially control axogenesis and dendrite outgrowth in embryonic hippocampal neurons. *J Neurosci* 2008;28(41):10257-71.
30. *Chen CS, Ouyang P, Yeh YC, et al.* Apolipoprotein E polymorphism and behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012;26(2):135-9.
31. *Craig D, Hart DJ, McLiroy SP, Passmore AP.* Association analysis of apolipoprotein E genotype and risk of depressive symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:154-7.
32. *Pritchard AL, Harris J, Pritchard CW, et al.* The effect of the apolipoprotein E gene polymorphisms and haplotypes on behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(2):123-6.
33. *Borroni B, Grassi M, Agosti C, et al.* Genetic correlates of behavioral endophenotypes in Alzheimer disease: role of COMT, 5-HTTLPR and APOE polymorphisms. *Neurobiol Aging* 2006;27(11):1595-603.
34. *Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J.* The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-5.
35. *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.* Minimal state: a practical method for grading the cognitive status of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-95.
36. *Morris JC.* The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-4.
37. *Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A.* Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48:9-15.
38. *Hu X, Pickering E, Liu YC, et al.* Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late-onset Alzheimer's disease. *PLoS One* 2011;6(2):e16616.
39. *Barral S, Bird T, Goate A, et al.* Genotype patterns at PICALM, CR1, BIN1, CLU, and APOE genes are associated with episodic memory. *Neurology* 2012;78(19):1464-71.
40. *Liu G, Zhang L, Feng R, et al.* Lack of association between PICALM rs3851179 polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population and APOEε4-negative subgroup. *Neurobiol Aging* 2013;34(4):1310.e9-10.
41. *Klimkowicz-Mrowiec A, Sado M, Dziubek A, et al.* Lack of association of CR1, PICALM and CLU gene polymorphisms with Alzheimer disease in a Polish population. *Neurol Neurochir Pol* 2013;47(2):157-60.
42. *Li HL, Shi SS, Guo QH, et al.* PICALM and CR1 variants are not associated with sporadic Alzheimer's disease in Chinese patients. *J Alzheimers Dis* 2011;25(1):111-7.
43. *Lee JH, Cheng R, Barral S, et al.* Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of CLU, PICALM, and BIN1 in Caribbean Hispanic individuals. *Arch Neurol* 2011;68(3):320-8.
44. *Chen LH, Kao PY, Fan YH, et al.* Polymorphisms of CR1, CLU and PICALM confer susceptibility of Alzheimer's disease in a southern Chinese population. *Neurobiol Aging* 2012;33(1):210.e1-210.e7.
45. *Sato N, Ueki A, Ueno H, Shinjo H, Morita Y.* Dopamine D3 receptor gene polymorphism influences on behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in mild dementia of Alzheimer's type. *J Alzheimers Dis* 2009;17(2):441-8.
46. *Tatsch MF, Bottino CMC, Azevedo D, et al.* Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: Prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:5:438-45.
47. *McCallion P, McCarron M, Nickle T.* Dementia and carer burnout: usefulness of the Maslach Burnout Inventory. *J Appl Res Int Dis* 2006;19:230.
48. *Murman DL, Colenda CC.* The economic impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: can drugs ease the burden? *Pharmacoeconomics* 2005;23:227-34.
49. *Cummings JL, Donohue JA, Brooks RL.* The relationship between donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8(2):134-40.
50. *Ito T, Meguro K, Akanuma K, et al.* Behavioral and psychological symptoms assessed with the BEHAVE-AD-FW are differentially associated with cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci* 2007;14(9):850-5.

# A MUNKAMEMÓRIA VÁLTÁSI FUNKCIÓJA PSZICHOTIKUS KÓRKÉPEKBEN

DOMJÁN Nóra, GREMINGER Nóra, DRÓTOS Gergely, JANKA Zoltán, SZENDI István  
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged

## SHIFTING FUNCTION OF WORKING MEMORY IN PSYCHOTIC DISORDERS

Domján N, MA; Greminger N, MD; Drótos G, MA;  
Janka Z, DSc; Szendi I, PhD

*Ideggogy Sz* 2015;68(3–4):121–126.

**Célkitűzés** – A pszichotikus tünetekkel járó pszichiátriai zavarok között számos kutató tételez fel sokrétű átfedést, és az utóbbi évtizedekben egyre több összehasonlító kutatást végeztek. Szkizofréniában erőteljesen alátámasztott a kognitív deficit jelenléte, viszont bipoláris affektív zavarban az erre vonatkozó eredmények ellentmondásosak.

Vizsgálatunkat ennek megfelelően a két betegcsoport és az egészséges kontrollszemélyek teljesítménye közötti eltérések feltárására építettük. A Wisconsin Kártyaszortírozási Feladat különösen érzékeny mérőeszköze a váltási funkcióknak, és szkizofréniában következetesen működésromlást jelez, bipoláris betegekkel viszont még kevés adat áll rendelkezésünkre.

**Módszerek** – A Wisconsin Kártyaszortírozási Feladatot végeztük el 26 szkizofréniás, 24 bipoláris I zavar miatt kezelt beteg és 21 kontrollszemély bevonásával, amit demográfiai és klinikai adatokkal egészítettünk ki.

**Eredmények** – A három csoportot összehasonlítva szignifikáns eltérések mutatkoztak a Wisconsin Kártyaszortírozási Feladat egyes dimenzióiban. A perszeveratív hibák száma a szkizofréniás csoport esetében magasabb, a konceptuális szintű válaszok száma és a teljesített kategóriák száma alacsonyabb volt, mint az egészséges csoportnál tapasztaltak. A szkizofréniás és bipoláris csoportok összehasonlítása alapján a konceptuális szintű válaszok száma és a teljesített kategóriák száma a szkizofréniás csoport esetében szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. A bipoláris csoport nem különbözött a Wisconsin Kártyaszortírozási Feladat egyik mutatója mentén sem a kontrollszemélyektől.

**Következtetések** – A két mentális zavar között nem találtunk azonos kognitív deficitet, a bipoláris csoport az egészségesekéhez hasonló teljesítményt mutatott, ami alapján a két betegség eltérő kognitív érintettséget mutat.

**Kulcsszavak:** Wisconsin Kártyaszortírozási Feladat, szkizofréniás, bipoláris I zavar

**Background and aims** – Mental disorders with psychotic features are overlapping in many ways and there are a growing number of comparative studies in the last decades regarding this. Cognitive deficit is well underpinned in schizophrenia, but fewer studies are conducted in this area including patients with bipolar affective disorder. Therefore the aim of the present study was to investigate the cognitive performance of these two patient groups and healthy controls. The Wisconsin Card Sorting Task is a very sensitive measure of the shifting function. Schizophrenic patients perform consistently poorer on this task than healthy controls, while there are not much data about individuals with bipolar affective disorder.

**Methods** – The Wisconsin Card Sorting Task and clinical symptom rating scales were administered to 26 patients with schizophrenia, 24 with bipolar affective disorder and 21 healthy controls.

**Results** – Significant differences were found among the performance of the three groups using four different dimensions of the Wisconsin Card Sorting Task. The schizophrenic group made more perseverative errors and achieved less conceptual level responses and completed fewer categories compared to healthy controls. Patients with schizophrenia were able to complete fewer categories and had fewer conceptual level responses than the bipolar group. No significant differences were observed between patients with bipolar disorder and healthy controls.

**Conclusions** – According to these results, patients with schizophrenia and bipolar affective disorder showed no similarities on the Wisconsin Card Sorting Task. Bipolar patients performed the task on the same level as healthy individuals did. The two mental disorders influence cognitive performance differently.

**Keywords:** Wisconsin Card Sorting Task, schizophrenia, bipolar I. disorder

Levelező szerző (correspondent): DOMJÁN Nóra, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, 6725 Szeged, Kálvária sgt. 57. Telefon: (06-70) 244-7290, fax: (06-62) 490-590/518, e-mail: domjan.nora@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2013. március 11. Elfogadva: 2013. május 15.

[www.elimed.hu](http://www.elimed.hu)

Az utóbbi évtizedekben felerősödött a vita a klinikusok és kutatók körében, hogy vajon a pszichiátriai zavarok kategoriális osztályozása vagy a dimenzionális megközelítés a célszerűbb. A pszichotikus tünetek több diagnosztikai kategóriában is előfordulhatnak, de a legjellemzőbbek szkizofréniában (SZ) és bipoláris I affektív zavarban (BP-I), ami felveti azt a lehetőséget, hogy a két kórkép biológiai meghatározói között átfedés lehet, így számos kutatásban foglalkoznak a két zavar közötti hasonlóságok és különbségek feltárásával<sup>1</sup>. Kognitív deficit SZ-ban számos kísérleti módszerrel kimutatható, és a kognitív funkciók generalizált alulműködése írható le számos betegnél<sup>2</sup>, a kognitív zavarok az SZ-betegek 40–80%-át érintik, és a kognitív deficit részben már a pszichotikus tünetek manifesztálódása előtt kialakul, illetve remisszióban is észlelhető<sup>3, 4</sup>. Bipoláris zavarral kezelt betegek esetén sok tanulmányban beszámoltak kognitív funkciózavarról, de az eredmények nem egyértelműek<sup>1, 5–7</sup>. A Wisconsin Kártyaszortírozási Feladat<sup>8</sup> (WCST) széles körben elterjedt mérőeszköz a munkamemória váltási funkciójának felmérésére<sup>9</sup>. Funkcionális képalkotó és kognitív neuropszichológiai vizsgálatok szerint a dorsolaterális prefrontális kéreg (DLPFC, Brodmann 9, 10 és 46) a központi végrehajtó működések agyi korrelátuma<sup>10</sup>, ezek a funkciók leginkább a prefrontális kéreghez kapcsolódnak. A WCST eltérései viszonylag nagy érzékenységet mutatnak a DLPFC károsodására<sup>11, 12</sup>. A váltási működést a WCST-vel mérve szkizofréniával élő betegeknél konzisztensen rosszabb teljesítményről számolnak be a vizsgálatok az egészséges kontrollokhoz képest. BP-I-betegcsoportok esetén a deficit mértéke eltérő az egyes tanulmányokban<sup>6, 7</sup>. A klinikai tüneteken túl a kognitív funkciók károsodása szintén nehezíti a betegek életvitelét, jelentősen rontja a pszichoszociális funkciókat, az életmi-

nőséget. Ez az egyik motívuma a kognitív funkciók vizsgálatának. A két, részben átfedést mutató mentális zavar közötti kapcsolat felméréséhez fontos a kognitív deficit mintázatának pontos leírása, aminek egyik alegységét képezi vizsgálatunk tárgya.

A célunk volt a két betegcsoport váltási teljesítményének összehasonlítása, hogy WCST-vel kimutatható-e különbség a kognitív funkciókat illetően a szkizofréniában, illetve a BP-I zavarban szenvedő betegcsoportok között, valamint a betegek csoportjai és az egészséges kontrollok teljesítménye között.

## Módszerek

### MINTA

Vizsgálatunkban a DSM-IV-TR<sup>13</sup> diagnosztikai kritériumainak megfelelő, kompenzált állapotú BP-I zavarban (n=24) és szkizofréniában (n=26) szenvedő betegek vettek részt. A betegeket az SZTE Pszichiátriai Klinikájának ambulanciáján gondozott populációból választottuk ki szóbeli felkéréssel, a megkeresettek közül 10%-nál kevesebb beteg nem kívánt részt venni a vizsgálatban. A betegek adatait 21 főből álló egészséges kontrollcsoport eredményeivel vetettük össze. Az egészséges kontrollcsoportot az SZTE-ÁOK dolgozói és egy szegedi középiskola munkatársai alkották, akik a munkahelyükön kihirdetett lehetőségre jelentkeztek. A 31 jelentkezőből tízről derült ki a pszichiátriai diagnosztikai szűrő interjúk alapján, hogy pszichésen nem nyilváníthatóak egészségesnek, négy esetben major depresszió, egy esetben dysthymia, egy esetben bipoláris II zavar, négy esetben múltbeli suicid kísérlet, három személynél fóbiás zavar, egy főnél alkoholdependencia, öt esetben személyiségzavar

1. táblázat. A vizsgált csoportok demográfiai jellemzői

	Kontroll		Csoportok		Bipoláris zavar I		F	p
	Átlag	(±szórás)	Átlag	(±szórás)	Átlag	(±szórás)		
Életkor (év)	35,33	(±10,06)	35,81	(±10,4)	41,75	(±9,35)	3,05	0,054
MAWI	112,33	(±10,71)	109,35	(±11,49)	113,13	(±10,19)	0,78	0,46
							$\chi^2$	p
Iskolai évek	12,57	(±2,4)	11,5	(±2,05)	13,38	(±2,36)	4,96	0,08
Nem	n	(%)	N	(%)	n	(%)	0,6	0,74
Férfi	10	(47,6%)	13	(50%)	16	(66,7%)		
Nő	11	(52,4%)	13	(50%)	8	(33,3%)		
			Átlag	(±szórás)	Átlag	(±szórás)	Z	p
Betegség kezdete (év)			25,62	(±6,09)	31,22	(±10,41)	-1,7	0,09

volt feltárható, öt főnél komorbid konstellációban, így őket nem vontuk be a vizsgálatba. A végső elemzésben kontrollként szereplő csoport tagjai aktuálisan és a múltban sem szenvedtek semmilyen pszichiátriai betegségben. A megfelelő felvilágosítás után minden résztvevő írásos beleegyezését adta. A vizsgálatot az SZTE Etikai Bizottsága jóváhagyta. A vizsgálatot végző kollégák ismerték a résztvevők klinikai diagnózisát.

A 71 vizsgálati személy (nő=32, férfi=39) életkora 20 és 59 év között (átlag=37,68, szórás=10,24), iskolai végzettségük nyolc és 20 év között (átlag=12,45, szórás=2,37) a MAWI teszttel mért intelligencia-pontszámaik 89 és 135 között mozogtak (átlag=111,58, szórás=10,78). A csoportok demográfiai változói között nem találtunk szignifikáns eltérést, a BP-I-betegek tendenciaszinten idősebbek voltak a másik két csoportnál (1. táblázat).

#### KLINIKAI TÜNETBECSLŐ SKÁLÁK ÉS INTERJÚK

Az egészséges kontrollcsoport jelentkezőivel a Mini International Neuropsychiatric Interview 4.4 strukturált diagnosztikai kérdőív<sup>14</sup> (MINI) és a Strukturált Klinikai Interjú a DSM-IV II-es tengelyén található személyiségzavarok felmérésére<sup>15</sup> (SCID-II) vette fel az arra kiképzett pszichiáterreziens, illetve pszichológus a lehetséges mentális zavarok kizárására. Mindkét betegcsoportban felvettük a Positive and Negative Symptoms Scale-t<sup>16</sup> (PANSS), emellett a BP-I-csoport esetén a Young Mania Rating Scale<sup>17</sup> (YMRS) és a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale-t<sup>18</sup> (MADRS) is

rögzítettük a klinikai tünetek súlyosságának felmérésére. A klinikai tünetbecslő skálák átlagolt értékei a 2. táblázatban láthatóak.

#### WISCONSIN KÁRTYAVÁLOGATÁSI TESZT

A WCST<sup>8</sup> a frontális funkciók tesztelésére legáltalánosabban elterjedt neuropszichológiai eljárás, validitását számos, képalkotó eljárásokat alkalmazó vizsgálat során bizonyították. A tesztnek számos funkcionális dimenziója van, ezek közül a legfontosabbak a gondolkodás rugalmassága, a fogalomalkotás képessége, a váltás, a perszeveráció, a prepotens, vagyis a már megtanult válasz gátlása.

A teszt manuális, 128 kártyás változatát használtuk, amelyben négy különböző színű, számú és mintájú stimuluskártyát és két csomag (2×64 db) válaszkártyát helyezünk a beteg elé. A válaszkártyákat kell egyesével a stimuluskártyákhoz párosítani úgy, hogy a vizsgálatvezető csak azt jelzi vissza, hogy jó a személy választása vagy nem. A válogatás szempontját előre nem adja meg a vizsgálatvezető, azt a visszajelzésekre támaszkodva kell a vizsgálati személynek kitalálnia. Mindig egyetlen választási szempont helyes (a kártyákat a színük, számuk vagy mintájuk szerint kell párosítani). Miután a visszajelzés alapján a betegek elsajátítják a helyes stratégiát (ez 10, egymás után következő helyes választ jelent), a vizsgálatvezető külön jelzés nélkül megváltoztatja a kategorizáció szempontját például színről formára. Ilyenkor a visszajelzést követve kell változtatni a régi stratégián. Minél hatékonyabb/gyorsabb a váltás, annál több szabály-

2. táblázat. Kognitív és klinikai skálák értékei a vizsgált csoportokban

	Kontroll		Csoportok		Bipoláris zavar I		Z	p
	Átlag	(±szórás)	Átlag	(±szórás)	Átlag	(±szórás)		
PANNS								
Pozitív			10,48	(±4,1)	8,38	(±1,31)	-1,44	0,15
Negatív			15,6	(±6,42) <sup>#</sup>	10,38	(±3,92)	-3,27	<0,001
Általános			28,88	(±10,42)	23,75	(±6,05)	-1,69	0,09
Összesen			54,48	(±19,31) <sup>#</sup>	42,5	(±9,95)	-2,38	0,02
YMRS					1,43	(±1,78)		
MADRS					8,26	(±10,73)		
WCST							χ <sup>2</sup>	p
PE%	13,62	(±9,76)	24,65*	(±18,3)	17,21	(±10,96)	6,82	0,03
CLR%	69,33	(±21,96)	45,15* <sup>#</sup>	(±25,44)	60,58	(±26,68)	9,59	0,01
CC	5,24	(±1,58)	3,15* <sup>#</sup>	(±2,15)	4,33	(±1,99)	13,02	0,001
FMS	1,76	(±4,37)	0,96	(±1,34)	0,79	(±1,18)	0,23	0,89

\*: szignifikáns (p<0,05) különbség a kontrollcsoporthoz viszonyítva

#: szignifikáns (p<0,05) különbség a bipoláris csoporthoz viszonyítva

CC: teljesített kategóriák száma; CLR%: konceptuális szintű válaszok százaléka; FMS: szettfenntartási hibák; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PE%: perszeveratív hibák százaléka; WCST: Wisconsin Card Sorting Task; YMRS: Young Mania Rating Scale

váltás kerül sorra, és annál kevesebb a régi stratégiához ragaszkodó válaszok száma. Befejezett a vizsgálat, ha a vizsgált személy hat kategóriát teljesít (sorrendben: szín, forma, szám, szín, forma, szám) vagy elfogy mind a 128 kártya. Az itt bemutatott vizsgálatban négy mutatót használtunk a WCST-teljesítmény jellemzésére, amelyek a következők: teljesített kategóriák száma (Completed Categories, CC, maximumértéke 6), perszeveratív hibák (Perseverative Error Percentage, PE%), szettenntartási hibák, ami a gondolkodási stratégia fenntartásának hiányát jelzi (Failure to Maintain Set, FMS) és konceptuális szintű válaszok (Conceptual Level Response Percentage, CLR%). A három csoport WCST-n nyújtott teljesítményének átlagai a **2. táblázatban** szerepelnek.

#### STATISZTIKAI ELEMZÉS

Adatainkat az SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Armonk, NY: IBM Corp.) 20-as verziójával elemeztük. A Shapiro–Wilk-féle normalitásvizsgálat és az adatok eloszlásának grafikus vizsgálata alapján a demográfiai változók esetében a csoportok közötti eltéréseket egyszempontos varianciaanalízissel,  $\chi^2$ -, Kruskal–Wallis- és páronkénti Mann–Whitney-próbával elemeztük. A klinikai és kognitív skálákon mutatkozó különbségek kimutatásához Kruskal–Wallis- és páronkénti Mann–Whitney-próbát alkalmaztunk, a közöttük lévő kapcsolat jellemzéséhez a Spearman-féle rangkorrelációt választottuk.

## Eredmények

Az SZ- BP-I- és kontrollcsoport nem különbözött a vizsgált szociodemográfiai változók mentén. A demográfiai változók, valamint a PANNS- és WCST-értékek közötti kapcsolat elemzése kimutatta, hogy a BP-I-csoport esetében az iskolai évek száma pozitívan korrelál az általános tünetek súlyosságával ( $r=0,42$ ,  $p=0,022$ ), az intelligenciapontszám pedig negatívan együtt jár a pozitív tünetek mértékével ( $r=-0,44$ ,  $p=0,017$ ). Az életkor a kontrollcsoport esetében negatív kapcsolatban volt a WCST CLR%-kal ( $r=-0,37$ ,  $p=0,049$ ) és a CC-értékkel ( $r=-0,44$ ,  $p=0,023$ ). Az SZ-csoportban az életkor negatív kapcsolatban volt a CC- ( $r=-0,37$ ,  $p=0,03$ ) és az FMS-értékekkel ( $r=-0,38$ ,  $p=0,028$ ). A BP-I-csoportot vizsgálva az elemzés szerint az életkor negatív módon jár együtt a MADRS-pontszámmal ( $r=-0,47$ ,  $p=0,012$ ), valamint a PANSS általános ( $r=-0,46$ ,  $p=0,012$ ) és az összesített tüneti pontszámával ( $r=-0,43$ ,  $p=0,019$ ), a PE%-kal pedig pozitív kapcsolatban volt ( $r=0,35$ ,  $p=0,047$ ). A

PANSS értékei egyik WCST-pontszámmal sem mutattak korrelációt az SZ-csoport esetében.

A BP-I-csoport esetében vizsgáltuk a MADRS- és a YMRS-skálák kapcsolatát a demográfiai változókkal és a WCST-eredményekkel. A YMRS-pontszám pozitív módon járt együtt a PANNS-sal mért pozitív tünetek intenzitásával ( $r=0,61$ ,  $p=0,001$ ). A MADRS esetében pozitív kapcsolatot tapasztaltunk az iskolai évek számával ( $r=0,54$ ,  $p=0,004$ ), a CLR%-kal ( $r=0,36$ ,  $p=0,047$ ), a negatív tünetek ( $r=0,55$ ,  $p=0,003$ ), az általános tünetek ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ), valamint az összesített tünet pontszámával ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ). A MADRS-pontszám negatív kapcsolatban volt az életkorral ( $r=-0,47$ ,  $p=0,012$ ) és a PE%-kal ( $r=-0,36$ ,  $p=0,047$ ).

A két betegcsoportot vizsgálva a PANSS-értékek közül csak a negatív és az összesített tünet pontszámában találtunk különbséget, az SZ-betegek súlyosabb tüneteket mutatnak (**2. táblázat**). A három csoportot összehasonlítva szignifikáns eltérések mutatkoztak a WCST eredményeiben a PE%, CLR% és a CC tekintetében (**2. táblázat**). A PE% ( $Z=-2,76$ ,  $p=0,006$ ) az SZ-betegek esetében magasabb volt, a CLR% ( $Z=-3,05$ ,  $p=0,002$ ) és a CC ( $Z=-3,46$ ,  $p=0,001$ ) -értékek alacsonyabbak voltak, mint az egészséges csoportnál tapasztaltak. Az SZ- és BP-I-csoportok összehasonlítása alapján a CLR% ( $Z=-2,12$ ,  $p=0,034$ ) és a CC ( $Z=-2$ ,  $p=0,045$ ) -értékek az SZ-csoport esetében szignifikánsan alacsonyabbak voltak. A BP-I-csoport nem különbözött a WCST egyik mutatója mentén sem a kontrollszemélyektől.

Az iskolai végzettség és intelligencia nem mutatott kapcsolatot az egészséges kontrollcsoport WCST-eredményeivel, azonban az SZ-csoport esetében a több oktatásban eltöltött év magasabb CC ( $r=0,35$ ,  $p=0,04$ ) és alacsonyabb FMS ( $r=-0,52$ ,  $p=0,003$ ) -értéket valószínűsít. A magasabb intelligencia pedig magasabb CLR% ( $r=0,37$ ,  $p=0,03$ ) és CC ( $r=0,44$ ,  $p=0,018$ ) -értékekkel járt együtt. A BP-I-csoport esetében a magasabb végzettségű személyek PE%-értékei alacsonyabbak ( $r=0,39$ ,  $p=0,029$ ), CLR%-értékei pedig magasabbak voltak ( $r=0,36$ ,  $p=0,043$ ). A BP-I-csoporton belül az intelligenciahányados negatív kapcsolatot mutatott a PE%-kal ( $r=-0,57$ ,  $p=0,002$ ) és az FMS-pontszámmal ( $r=-0,4$ ,  $p=0,028$ ), pozitív kapcsolat mutatkozott a CLR% ( $r=0,6$ ,  $p=0,001$ ) és CC ( $r=0,54$ ,  $p=0,004$ ) -értékekkel kapcsolatban.

## Megbeszélés

Eredményeink a nemzetközi szakirodalomban láltakkal megegyeznek<sup>19-21</sup>. *Altshuler* és munkatársai<sup>22</sup> klinikailag stabil állapotban lévő SZ- és BP-I-

beteg összehasonlító neuropszichológiai vizsgálata során a szkizofréniában szenvedők generalizált kognitív deficitjét mutatták ki, míg a BP-I-betegenél csak a végrehajtó funkciók és a verbális memória esetében észleltek szelektív károsodást, bár a végrehajtó funkció zavara sem biztosan vonásjellegű BP-I-betegenél<sup>23</sup>. A WCST-teljesítménnyel kapcsolatos eredmények csak SZ esetén egyértelműek, és mutatnak stabil deficitet<sup>24, 25</sup>.

A vizsgálat eredményei szerint a szkizofréniában szenvedő betegek kognitív zavara kifejezettebb, mint a bipoláris betegeké. A végrehajtó működés váltási funkciójának zavarát vizsgáló WCST három paraméterében – PE%, CLR% és CC – az SZ-csoport szignifikánsan gyengébben teljesített az egészséges kontrollcsoportéhoz képest, illetve a BP-I-csoport teljesítményénél is kevésbé voltak képesek konceptuális szintű válaszokat adni, ami a teljesített kategóriák számát is csökkentette.

Az SZ- és BP-I-betegcsoportok között vannak eltérések a demográfiai változók mentén és a klinikai tünetek súlyosságában, az SZ-betegen klinikai tünetei súlyosabbak a BP-I-csoporténál, még kompenzált állapotban is. A PANSS alsóskálájának pontszámai viszont nem korrelálnak a WCST-n nyújtott teljesítménnyel, ezért valószínűleg nem a tünetek közti különbségek okozzák a WCST-n tapasztalt csoportok közötti eltéréseket. Ez az eredmény ellentmond a közelmúltban megjelent tanulmányoknak, melyekben főként a PANSS negatív tüneteket vizsgáló skálája és a WCST dimenziói között találtak korrelációt<sup>26, 27</sup>, melyek közül egyben egyébként nem találtak eltérést a perszeveráció mértékében a WCST megoldásakor BP-I- és SZ-csoportok között<sup>28</sup>.

Továbbá néhány demográfiai változó, főként az iskolai végzettséggel kapcsolatosak, összefüggnek a WCST-vel, ami egybecseng néhány korábbi közleménnyel<sup>25, 29</sup>, de a két csoport demográfiai szempontból egyformának tekinthető, ezért az sem okozhatja az SZ- és BP-I-csoport közötti eltéréseket. Az iskolai végzettség és az intelligenciahányados eltérő kapcsolata a WCST-teljesítménnyel arra is rámutat, hogy ez a két demográfiai változó, a vizsgált minta esetében legalábbis, nem függ szorosan össze. A BP-I-csoport átlagéletkora, nem szignifikáns mértékben, de magasabb volt, de ez sem áll kapcsolatban a kognitív teljesítménnyel a statisztikai elemzés alapján.

A két betegcsoport közötti különbséget igazolta egy metaanalízis is, amelyben a WCST-ben az SZ-csoport teljesítménye kivétel nélkül minden tanulmányban rosszabb volt a bipoláris affektív zavarban szenvedőkénél<sup>30</sup>. Első pszichotikus epizódjukat követően a WCST-faktorok alapján átlagosan 84,4%-os biztonsággal előre jelezhető, hogy két

évvel később SZ, BP-I vagy egyéb pszichotikus kórkép diagnózisát kapják a betegek<sup>31</sup>, ami szintén a két csoport közötti különbségekre mutat rá. A két csoport közötti eltérésekre utalnak az agyi képalkotó vizsgálatok eredményei is<sup>32</sup>.

A két betegcsoportban észlelhető átfedések és különbségek a neuropszichológiai eltéréseket és klinikai tüneteket illetően alátámasztják Murray munkacsoportjának<sup>33</sup> azt a hipotézisét, amely alapján egyrészt lehetnek olyan gének, amelyek általánosságban predisponálnak pszichózis kialakulására, másrészt olyanok, amelyek az idegfejlődés folyamatában okoznak zavarokat<sup>34, 35</sup>, és ez magyarázhatja a szkizofréniában észlelt rosszabb kognitív funkciót.

BP-I esetén a heterogén vizsgálati eredményekhez hozzájárulhatnak egyrészt a metodikai eltérések, illetve az is, hogy ebben a kórképben inkább a fehérállományi eltérések dominálnak, ami nem specifikus kognitív deficitet okozhat<sup>7</sup>. Fontos az is a kognitív funkciók vizsgálatakor, hogy a BP-I-betegen mániás, depressziós vagy euthym fázisban vannak, mivel kompenzált, stabil klinikai állapotban jobban teljesítenek a WCST-n, és a bemutatott eredményeinkkel összhangban az euthym BP-I-csoportok általában hasonló teljesítményt nyújtanak a kontrollcsoportéhoz képest<sup>7, 21, 36–38</sup>.

Eredményeink alapján kimondható, hogy a kognitív funkciót mérő Wisconsin Kártyaszortírozási Feladat nemcsak a szkizofréniás és a bipoláris betegcsoportoknak az egészséges kontrolloktól való elkülönítésére, hanem bizonyos mértékig a két betegcsoport közötti kognitív jellegű eltérések kimutatására is alkalmas vizsgáló módszer. A két mentális zavar az egyes kognitív részfunkciókat másképp érinti, és ennek feltérképezése diagnosztikus, prognosztikai és terápiás szempontból egyaránt informatív lehet.

#### KORLÁTOK

A viszonylag alacsony esetszám ronthatja eredményeink statisztikai erejét, ezért a jövőben érdemes lenne nagyobb populáción is elvégezni a vizsgálatot, hogy megfigyeléseink pontosabbak legyenek.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*Köszönettel tartozunk minden közreműködőnek. A jelen kutatási eredmények megjelenését „Az SZTE Kutatóegyetemi Kiválósági Központ tudásbázisának kiszélesítése és hosszú távú szakmai fenntarthatóságának megalapozása a kiváló tudományos utánpótlás biztosításával” című, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 azonosítószerű projekt támogatja. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.*

## IRODALOM

1. Iyleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia – bipolar disorder boundary. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34(6):897-921.
2. Hill SK, Harris MS, Herbener ES, Pavuluri M, Sweeney JA. Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2008;34(4):743-59.
3. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
4. Kéri Sz, Janka Z. Kognitív és pszichofiziológiai zavarok szkizofréniában. *Magy Pszichol Szle* 2001;55:141-94.
5. Chou YH, Wang SJ, Lirng JF, et al. Impaired cognition in bipolar I disorder: the roles of the serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor. *J Affect Disord* 2012; 143(1-3):131-7.
6. Green MF. Cognitive Impairment and functional outcomes in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(suppl 9):3-8.
7. Bourne, Aydemir O, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2013 Apr 26. doi: 10.1111/acps. 12133.
8. Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa (FL): Psychological Assessment Resources Inc; 1981.
9. Polgár P, Réthelyi JM, Bálint S, Komlósi S, Czobor P, Bitter I. Executive function in deficit schizophrenia: what do the dimensions of the Wisconsin Card Sorting Test tell us? *Schizophr Res* 2010;122(1-3):85-93.
10. Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(2):105-25.
11. Heaton RK, Chelume GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
12. Kéri Sz, Benedek G, Janka Z. Impaired visual information processing in unaffected biological relatives of schizophrenia patients. *Orv Hetil* 2001;142(15):787-90. [Hungarian]
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition. Text Revision. Arlington, VA. 2000.
14. Balázs J, Bitter I, Hideg K, Vitrai J. Development of the Hungarian version of the M.I.N.I. and M.I.N.I. Plus questionnaires. *Psychiat Hung* 1998;13:160-8. [Hungarian]
15. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders, (SCID-II). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc.; 1997.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
17. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
18. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134: 382-9.
19. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* 2002;53:31-44.
20. Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;62:179-86.
21. Szoke A, Meary A, Trandafir, A et al. Executive deficits in psychotic and bipolar disorders - implications for our understanding of schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 2008;23(1):20-5.
22. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Thelberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004;56(8): 560-9.
23. Yatham LN, Torres JJ, Malhi GS et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord* 2010;12 (4):351-63.
24. Sánchez-Torres AM, Bastera V, Moreno-Izco L, et al. Executive functioning in schizophrenia spectrum disorder patients and their unaffected siblings: a ten-year follow-up study. *Schizophr Res* 2013;143(2-3):291-6.
25. Ekerholm M, Firus Waltersson S, Fagerberg T, et al. Neurocognitive function in long-term treated schizophrenia: a five-year follow-up study. *Psychiatry Res* 2012;200 (2-3):144-52.
26. Bagney A, Rodriguez-Jimenez R, Martinez-Gras I, et al. Negative Symptoms and Executive Function in Schizophrenia: Does Their Relationship Change with Illness Duration? *Psychopathology* 2012 Nov 9. PubMed PMID: 23147471.
27. Rodriguez-Jimenez R, Bagney A, Mezquita L, et al. Cognition and the five-factor model of the positive and negative syndrome scale in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 143(1):77-83.
28. Waford RN, Lewine R. Is perseveration uniquely characteristic of schizophrenia? *Schizophr Res* 2010;118(1-3):128-33.
29. Banno M, Koide T, Aleksic B et al. Wisconsin Card Sorting Test scores and clinical and sociodemographic correlates in Schizophrenia: multiple logistic regression analysis. *BMJ Open* 2012;2(6).
30. Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophr Res* 2005;80:137-49.
31. Peña J, Ojeda N, Segarra R, Eguiluz JI, García J, Gutiérrez M. Executive functioning correctly classified diagnoses in patients with first-episode psychosis: evidence from a 2-year longitudinal study. *Schizophr Res* 2011;126 (1-3):77-80.
32. Baumann B, Bogerts B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001;178(Suppl 41):142-7.
33. Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):405-16.
34. Asarnow RF. Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999;8(Suppl 1):15-8.
35. Chua SE, Murray RM. The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Ann Med* 1996;28(6):547-55.
36. Fleck DE, Shear PK, Madore M, Strakowski SM. Wisconsin Card Sorting Test performance in bipolar disorder: effects of mood state and early course. *Bipolar Disord* 2008;10(4):539-45.
37. Liu YM, Tsai SY, Fleck DE, Strakowski SM. Cross-cultural comparisons on Wisconsin Card Sorting Test performance in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011;189(3):469-71.
38. Oliveira S, Kapczynski F, Camey S, Trentini C. Assessment of executive functions in a Brazilian sample of bipolar subjects. *Span J Psychol* 2011;14(2):859-68.





# GENETIC POLYMORPHISMS OF HUMAN $\beta$ -DEFENSINS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Márta SZEKERES<sup>1</sup>, Ferenc SOMOGYVÁRI<sup>1</sup>, Krisztina BENCSIK<sup>3</sup>, Zoltán SZOLNOKI<sup>2</sup>, László VÉCSEI<sup>3</sup>, Yvette MÁNDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology and Immunobiology, University of Szeged, Szeged

<sup>2</sup>Department of Cerebrovascular Diseases, Pándy Kálmán County Hospital, Gyula

<sup>3</sup>Department of Neurology, University of Szeged, Szeged

## A HUMÁN $\beta$ -DEFENSINEK GENETIKAI POLIMORFIZMUSAI SCLEROSIS MULTIPLEXES BETEGEK ESETÉBEN

Szekeres M, MD; Somogyvári F, MD; Bencsik K, MD; Szolnoki Z, MD; Vécsei L, MD; Mándi Y, MD

**Ideggyogy Sz 2015;68(3–4):127–133.**



**Aims** – Recent studies have started to elucidate the contribution of microbiome to the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). It is also supposed, that neuropathological alterations might be associated with abnormal expression and regulatory function of antimicrobial peptides (AMPs), including defensins. It is in our interest to investigate the relevance of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the DEFB1 gene and the copy number polymorphism of the DEFB4 genes in MS.

**Methods** – DEFB1 polymorphisms: c.-20G > A (rs11362), DEFB1 c.-44C > G (rs1800972), DEFB1 c.-52G>A (rs1799946), and the DEFB4 gene copy number were investigated in 250 MS patients. The control patients comprised 232 age- and gender-matched healthy blood donors. The occurrence of the human  $\beta$ -defensin 2 peptide (hBD2) in the plasma of controls and patients was determined by ELISA.

**Results** – The DEFB1 c.-44C>G polymorphism the GG protective genotype was much less frequent among patients than among the controls. A higher frequency of a lower (<4) copy number of the DEFB4 gene was observed in the patients with MS as compared with the controls (43% vs. 28%, respectively). The median levels of the circulating hBD2 in the patients were  $150.6 \pm 12.71$  pg/ml vs.  $262.1 \pm 23.82$  pg/ml in the control group ( $p < 0.0001$ ). Our results suggest that  $\beta$ -defensins play role in the development of MS.

**Keywords:** human  $\beta$ -defensin; copy number; polymorphism; multiple sclerosis

**Célkitűzés** – Az újabb vizsgálati eredmények kezdenek rávilágítani a mikrobiom szerepére a sclerosis multiplex patogenezisében. Azt is feltételezik, hogy a neuropatológiai változások összefüggésben állhatnak az antimikrobiális peptidok (AMP), köztük a defensinek rendellenes expressziójával és szabályozó funkciójával. Vizsgáltuk a DEFB1 gén egynukleotidos polimorfizmusának és a DEFB4 gén kópiaszám-polimorfizmusának a jelentőségét sclerosis multiplexben.

**Módszerek** – A DEFB1-polimorfizmusokat – c.-20G > A (rs11362), DEFB1 c.-44C > G (rs1800972), DEFB1 c.-52G>A (rs1799946) – és a DEFB4-gén kópiaszámát vizsgáltuk 250, sclerosis multiplexben szenvedő beteg esetében. Kontrollcsoportonként 232, életkor és nem szerint illesztett egészséges véradó szolgált. ELISA-val határoztuk meg a humán  $\beta$ -defensin 2 peptid (hBD2) előfordulását a kontrollok és a betegek plazmájában.

**Eredmények** – A DEFB1 c.-44C>G GG protektív genotípusa ritkábban fordult elő a betegek, mint a kontrollok csoportjában. A DEFB4-gén kisebb (<4) kópiaszámának a nagyobb frekvenciáját figyeltük meg a betegek, mint a kontrollok esetében (43% vs. 28%). A keringő hBD2 szintjének mediánja a betegek esetében  $150,6 \pm 12,71$  pg/ml, a kontrollcsoportban  $262,1 \pm 23,82$  pg/ml volt ( $p < 0,0001$ ). Az eredményeink szerint a  $\beta$ -defensinek szerepet játszanak a sclerosis multiplex kialakulásában.

**Kulcsszavak:** humán  $\beta$ -defensinek, kópiaszám, polimorfizmus, sclerosis multiplex

Correspondent: Dr. Yvette MÁNDI, Department of Medical Microbiology and Immunobiology, University of Szeged; H-6720 Szeged, Dóm tér 10. Phone: (06-62) 545-115, fax: (06-62) 545-113, e-mail: mandi.yvette@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2014. december 15. Elfogadva: 2015. január 13.

[www.elimed.hu](http://www.elimed.hu)

**M**ultiple sclerosis (MS) is a devastating neuroinflammatory disorder of the brain and the spinal cord. MS pathogenesis involves inflammation, neurodegeneration and demyelination<sup>1</sup>. The main pathological symptoms of the disease are the destruction of the myelin sheaths of nerve fibers, the relative sparing of the axons, and the infiltration of inflammatory cells in a perivascular surrounding<sup>2,3</sup>. Although the well-defined autoimmune activities of the variant types against the central nervous system (CNS) are of great importance in the process of the disease, the pathomechanism and the direct causative factors have not yet been explained. The disease is defined by combination of exogenous factors and genetic background.

The contribution of the microbiota to MS pathogenesis has recently been investigated<sup>4</sup>. Viral infections, such as Epstein-Barr virus, or human herpesvirus 6 has been suspected as trigger for MS<sup>5</sup>. Accumulating informations strengthen the concept of microbiome-brain axis<sup>6</sup>. Microbiome refers to the collective genomes of total microbiota. Recent studies have started to elucidate the contribution of microbiome to MS pathogenesis, which is being investigated in EAE models work. In addition, the recent trend of research has focused on the role of natural antimicrobial peptides in CNS disorders. It is supposed, that neuropathological alterations might be associated with abnormal expression and regulatory function of antimicrobial peptides (AMPs), including defensins<sup>7</sup>.

Defensins and defensin-like proteins are fairly universal participants in host defence against infection<sup>8</sup>. Defensins are small cysteine-rich peptides that can be classified as either  $\alpha$ -defensin or  $\beta$ -defensin, depending upon the arrangement of six critical cysteine residues<sup>9</sup>. Defensins have activity against Gram-positive and -negative bacteria, viruses (adenovirus, herpes virus, influenza virus, cytomegalovirus, HIV-<sup>10</sup> and fungi, with minimal inhibitory concentrations in the  $\mu\text{g ml}^{-1}$  range<sup>11</sup>. The most frequently studied antimicrobial peptides are the human  $\beta$ -defensins (hBDs)<sup>12</sup>. The  $\beta$ -defensins are directly antimicrobial, and that microbial pathogens and pathogen induced cytokines stimulate their expression. The expression of hBDs can be stimulated by interleukin- $1\alpha$  (IL- $1\alpha$ ), IL- $1\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )<sup>13, 14</sup>. Then again,  $\beta$ -defensins induce the production of different chemokines and cytokines such as macrophage inflammatory protein 3- $\alpha$  (MIP-3 $\alpha$ ), interferon inducible protein 10, IL-1, IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$ <sup>10, 15</sup>. The  $\beta$ -defensins comprise the largest group, with around 40 members encoded

in the human genome<sup>16</sup>, but most studies have focused on HBD1 and HBD2. The expression of HBD1 is generally essential, the level of HBD2 is raised by proinflammatory cytokines and bacteria<sup>17, 18</sup>. Human  $\beta$ -defensins are produced by epithelial cells of the skin, gut, respiratory and urogenital tissue. HBD1 is also expressed by leukocytes. HBD1 mRNA has been observed in human astrocytes and microglia cells<sup>19</sup>. Furthermore, epithelial cells, the expression of HBD2 has been detected in human monocytes, macrophages, and dendritic cells<sup>20</sup>. Astrocytes may be other ways of local HBD2 synthesis in the brain<sup>19</sup>. The generally synthesized defensins, as antimicrobial peptides (AMPs) may protect the brain against bacterial or viral infections. It is noteworthy, however, that the antimicrobial function of AMPs might actually secondary to their immunomodulatory properties<sup>21</sup>.

The level of defensin expression varies among individuals and it has been suggested that this variation is due to genetic differences in the genes encoding defensins. Defensin genes have been mapped to 8p22-p23<sup>22</sup>. Two types of genetic polymorphisms have been identified in genes encoding defensins, copy number polymorphisms and single nucleotide polymorphisms (SNPs). Human defensin beta-1 (HBD-1) encoded by the gene *DEFB1*, in which several SNPs (single nucleotide polymorphisms) have been characterized. Three frequent SNPs at positions G-20A (rs11362), C-44G (rs 1800972) and G-52A (rs1799946) in the 5'-untranslated region (UTR) of *DEFB1* were described<sup>23</sup>. The untranslated variants influence HBD-1 expression or function<sup>24</sup>.

The  $\beta$ -defensins are found to be impaired in many inflammatory diseases, including Crohn's disease, psoriasis, pulmonary inflammation<sup>25, 26</sup>, and periodontal disease<sup>11</sup>.  $\beta$ -defensins have been hypothesized to play a role in the aetiology of neurodegeneration with a focus on traumatic brain injury, a risk factor for Alzheimer's disease (AD)<sup>27</sup>. A role of HBDs genes as potential modifiers in multiple sclerosis (MS) has not been hypothesized previously. It has been published that commensal bacteria within the gut can directly control the development of EAE, the experimental model of human multiple sclerosis by a combination of regulatory and antiinflammatory cell populations<sup>28</sup>. It can be speculated, that the induction of defensins might also be involved in this process. Therefore, it is in our interest to investigate the relevance of the SNPs of the *DEFB1* gene and the copy number polymorphism of the *DEFB4* genes in MS.

## Materials and methods

### PATIENTS

The study included 250 MS patients. The examined population contained 197 RR (relapsing remitting) and 53 SP (secondary progressive) persons with a mean age of  $44.23 \pm 13.02$  years. Patients were diagnosed and collected from the Department of Neurology at the University of Szeged and Department of Neurology of Pándy Country Hospital in Gyula. The criterion was a diagnosis of clinically definitive MS<sup>29</sup>. The RR type was described as the presence of exacerbations followed by complete or partial remissions. The SP form was defined as the presence of a slow deterioration of the disability lasting for more than six months, with or without relapses, in subjects to who - before the progressive phase - had exhibited a RR course<sup>30</sup>. The clinical classification was supported by the MRI criteria<sup>31, 32</sup>. MRI protocols were materialized in accordance with the European Concerted Action Guidelines<sup>32</sup>. The expanded disability status scale score (EDSS) for the study population ranged from 0 to 8 (mean,  $3.37 \pm 1.94$ ) with a disorder duration of less than 1-20 years (mean,  $8.83 \pm 2.16$  years). All patients have given informed consent to their participation in this study, and the local ethics committees – Human Investigation Review Board at the University of Szeged Albert Szent-Györgyi Medical and Pharmaceutical Centre and the Human Investigation Review Board of Pándy Country Hospital, Gyula – have given prior approval to the study.

The control patients comprised 232 age and gender-matched healthy blood donors. The control group was selected from blood donors at the Regional Centre of the Hungarian National Blood Transfusion Service, Szeged Hungary. The characteristics of MS patients and controls are presented in **Table 1**.

### DNA ISOLATION

Genomic DNA was extracted from 200 µl of peripheral blood anticoagulated with EDTA by the manufacturer's instructions (High Pure PCR Template Preparation Kit; Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany, Cat.no: 1796828). The genomic DNA was stored at -20 °C until further use.

### GENOTYPING

Human  $\beta$ -defensin 1 (DEFB1) – Genotyping was carried out Custom TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Fluorogenic minor groove binder probes were used for each case using the dyes-6-carboxy-fluorescein FAM (excitation 494 nm) and VIC (excitation 538 nm): DEFB1 polymorphisms: c.-20G > A (rs11362) Applied Biosystems code c\_11636793\_20, DEFB1 c.-44C > G (rs1800972) c\_11636794\_10, and DEFB1 c.—52G>A (rs1799946) c\_11636795\_20. Thermal cycling was performed on Bio Rad CFX96™ Real-Time PCR system. The amplification mix contains the following ingredients: 6 µl of Maxima® Probe/ROX qPCR Master Mix (Fermentas, Vilnius, Lithuania), 0.3 µl of primer-probe mix, 5.1 µl of RNase and DNase-free water (Fermentas, Vilnius, Lithuania), and 1 µl of sample DNA, in a total volume of 11.4 µl per single tube reaction. Assay conditions were 10 min at 95 °C, and 40 cycles of 95 °C for 15 s and 60 °C for 1 min. Each 96-well plate contained 93 samples of an unknown genotype and three reactions with reagents but no DNA. DNase-free water was used as non-template control. Initial and post assay analyses were performed using the Bio Rad CFX96™ Real-Time system Precision Melt Analysis™ Software.

Determination of DEFB4 Gene Copy Number – A TaqMan real-time PCR assay, specifically for

**Table 1.** Characteristics of patients and controls

Clinical parameters	Relapsing-remitting MS, N=197	Secondary progressive MS, N=53	Overall MS, N=250	Controls, N=232
No. of patients (male/female)	49/148	16/37	65/185	168/64
Age (years) (means, SD)	$45.7 \pm 14.5$	$56.75 \pm 12.68$	$44.23 \pm 13.02$	$46.8 \pm 11.98$
Disease duration (years) (means, SD)	$10.36 \pm 10.02$	$7.3 \pm 4.7$	$8.83 \pm 2.16$	Not relevant
EDDS score (means, SD)	$2.36 \pm 1.48$	$5.5 \pm 1.39$	$3.37 \pm 1.94$	Not relevant

**Table 2.** Distribution of *DEFB1* c.-20G>A genotypes in MS patients

	GG (%)	GA (%)	AA (%)	$\chi^2$ test*
Patients with MS n=250	78 (31)	131 (53)	41 (16)	0.4106
Controls n=200	62 (31)	96 (48)	42 (21)	

\*chi square test vs. controls

**Table 3.** Distribution of *DEFB1* c.-44C>G genotypes in MS patients

	CC (%)	CG (%)	GG (%)	$\chi^2$ test*
Patients with MS n=250	160 (64)++	80 (32)	10 (4) +	0.0002
Controls n=200	90 (45)	92 (46)	18 (9)	

\* chi square test vs. controls

+ Fisher test: P=0.0317; OR=2.384; CI=1.074-5.288

++ Fisher test: P<0.0001; OR=0.465; CI=0.318-0.680

**Table 4.** Distribution of *DEFB1* c.-52G>A genotypes in MS patients

	GG (%)	GA (%)	AA (%)	$\chi^2$ test*
Patients with MS n=250	100 (40)	111 (44)	39 (16)	0.766
Controls n=200	80 (40)	84 (42)	36 (18)	

\*chi square test vs. controls

amplification of genomic *DEFB4*, was materialized by using a specific set of amplification primers (forward 5'-TGAAGCTCCCAGCCATCAG-3'; reverse 5'-TATTTCCCTGGCCCATCTCA-3' and a VIC-labeled probe 5'-VIC-ATCTCCTCTTCTCGTTCC-MGB). Quantitative *DEFB4* amplification data were normalized to *ABL* [FAM-labeled albumin (Applied Biosystems, Cat. No. 4331182)] as an internal reference gene, which was added to each single tube. *DEFB4*'s primers and probe were designed using Primer Express 3.0 (Applied Biosystems). Probes were purchased from Applied Biosystems, and primers were obtained from Invitrogen (Carlsbad, CA, USA). Real-time PCR was carried out the Bio Rad CFX96™ Real-Time PCR system. Amplifications were performed in triplicate with Maxima® Probe /ROX qPCR Master Mix (Fermentas, Vilnius, Lithuania), 20 ng of template DNA, 300 nM per primer, 200 nM of each fluorogenic probe. Steps of thermal cycling were 10 min at 95 °C, and 40 cycles of 95 °C for 15 s and 60 °C for 1 min. Quantification was evaluated by the comparative CT (Threshold Cycle) method<sup>33</sup>.

## ELISA OF HUMAN B-DEFENSIN 2

ELISA of human  $\beta$ -defensin 2 (hBD2) (Alpha Diagnostic San Antonio, TX, USA) was used to test for the occurrence of the human  $\beta$ -defensin 2 peptide in the plasma of controls and patients, on the basis of manufacturer's instructions. The detection limit of the hBD2 ELISA Kit was 0.8 pg hBD2 protein/ml.

## STATISTICAL ANALYSIS

The significance of the genotype frequency was analysed by the chi-square test and the Fisher test. The rate of significance was P<0.05. The genotype frequencies of SNPs were tested for deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium by the chi-square test, with one degree of freedom. Plasma levels of human  $\beta$ -defensin 2 are expressed as medians with the Mann-Whitney test. The group means were discriminated by ANOVA test and followed by Bonferroni's multiple comparison test.

The GraphPad prism 5 statistical program was used to all statistical calculations (GraphPad Software Inc. San Diego, CA, USA).

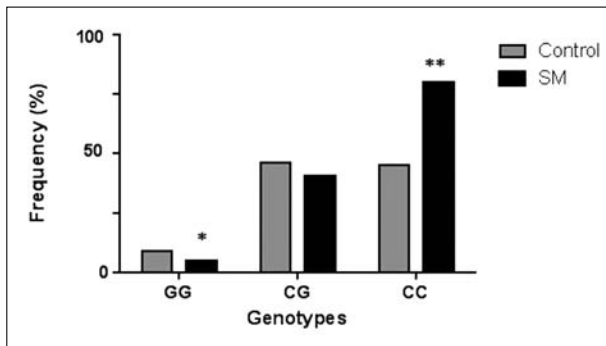
## Results

### DEFB1 C.-20G<A, DEFB1 C.-44C>G, AND DEFB1 C.-52G>A POLYMORPHISMS

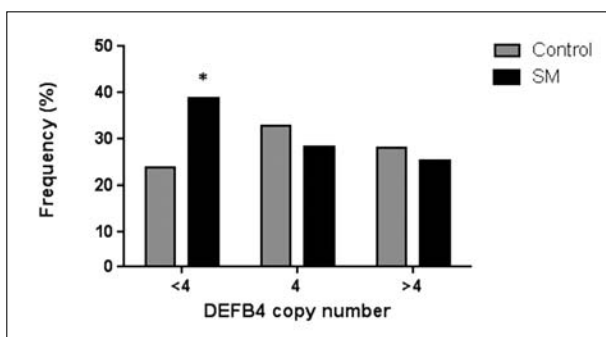
The total number of MS patients in these genotyping experiments was 250 and the control group contained 200 healthy members. The three genotypes of *DEFB1* and the controls patients were in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium (*DEFB1* c.-20G>A P=0.677 and in the control group P=0.912; *DEFB1* c.-44C>G P=0.999 and in the controls P=0.723; *DEFB1* c.-52G>A P=0.657 and in the control group P=0.253 respectively).

The genotypic distributions of *DEFB1* c.-20G<A, *DEFB1* c.-44C>G, and *DEFB1* c.-52G>A polymorphisms are presented in **Tables 2–4**.

There was no significant difference in genotype distribution between the *DEFB1* c.-20G>A and the controls (P=0.4106). Similarly, no significant differences in genotypes between the *DEFB1* c.-52G>A and the healthy patients (P=0.766). In the case of the *DEFB1* c.-44C>G polymorphism there was significant difference in genotypes distribution between the patients and the control group (P=0.0002; **Table 3**. and **Figure 1**).



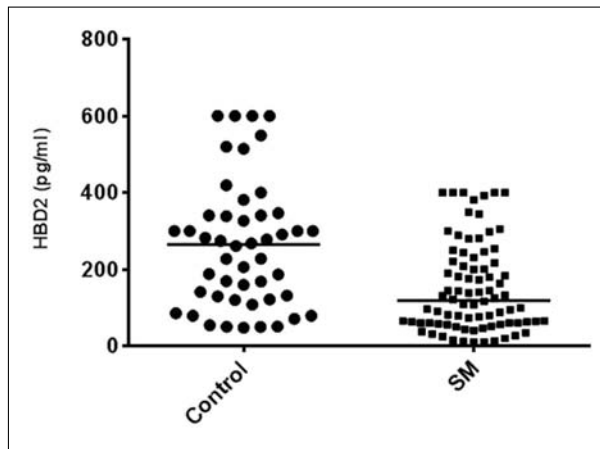
**Figure 1.** Distribution of *DEFB1* c.-44C>G genotypes in MS patients and controls. Both the frequency of GG (\* $P=0.0317$ ; OR=2.384; CI=1.074-5.288) and the CC genotypes (\*\* $P<0.0001$ ; OR=0.465; CI=0.318-0.680) vs. controls were significantly different according to the Fisher test



**Figure 2.** Distribution of *DEFB4* gene CN in MS patients and controls. The frequency of CN <4 was significantly different between the MS group and the controls according to the Fisher test (\* $P=0.0005$ ; OR=0.507; CI=0.3464 to 0.7413)

#### COPY NUMBER POLYMORPHISM OF DEFB4

The determination of copy number (CN) was performed in 250 patients in the MS group and in 232 healthy controls. The range of copy numbers was between two and eight per genome in the control group. Four copies were the median number of the healthy controls. The proportions of control individuals who carried the median (4), more than median (>4), or less than the median (<4) number of copies were 39%, 33%, 28%, respectively. In the patients with multiple sclerosis, the frequency distribution of the subgroups was different from the of the control group ( $P=0.002$ , **Figure 2.**). Among the patients with MS, 43% had a lower (<4) copy number compared to the controls. The frequency of a CN >4 was only 27% among the patients with MS and 33% among the controls. As suggested, the



**Figure 3.** The median levels of hBD2 in the patients ( $150.6 \pm 12.71$  pg/ml) and in the controls ( $262.1 \pm 23.82$  pg/ml). Horizontal lines represent medians.  $P<0.0001$  according to the Mann-Whitney test

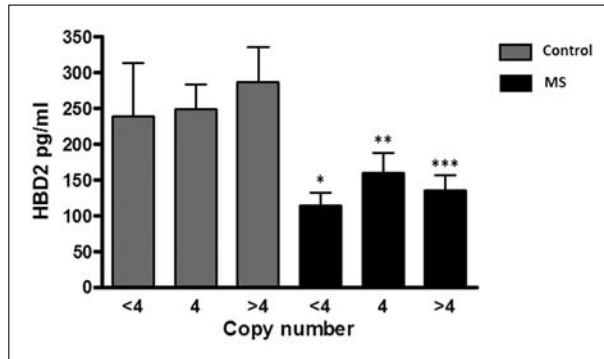
copy numbers were higher than 4, the difference between MS patients and controls was not statistically significant, however, there was a lower frequency among patients (27%) than in the controls (33%) (**Figure 2.**).

#### PLASMA LEVELS OF HBD2

ELISA for hBD2 was performed from samples of patients with MS and controls with known CNs of *DEFB4*, to determine whether the plasma levels of hBD2 varied with respect to the CN variation of the *DEFB4* gene. The level of human  $\beta$ -defensin 2 in MS patients ( $n=80$ ) were significantly lower altogether than it was in the controls ( $n=50$ ). The median levels of hBD2 in the patients were  $150.6 \pm 12.71$  pg/ml vs  $262.1 \pm 23.82$  pg/ml in the control group,  $p<0.0001$  (**Figure 3.**). The circulating levels of human  $\beta$ -defensin 2 correlated well with the CN in the control group. Similarly to the controls, the plasma levels were found to be significantly lower in the <4 CN group ( $135.3 \pm 25.49$  pg/ml), compared to patients with copy numbers of 4 ( $173.7 \pm 44.09$  pg/ml). The defensin levels however were not elevated in patients with CN higher than 4 ( $148.9 \pm 31.21$  pg/ml) (**Figure 4.**).

#### Discussion

In our present study, an association between human  $\beta$ -defensins and multiple sclerosis has been found. By investigating three SNPs of *DEFB1*, the distributions of the C-44G genotypes were different between patients with MS and healthy controls,



**Figure 4.** Plasma levels of hBD2 in MS and in control group with *DEFB4* copy numbers of <4, 4, >4. Data are means and SD of the results on 50 samples in control group and 80 in MS patients. Differences between group means were determined with ANOVA test (difference between patients and controls  $P < 0.0001$ ) followed by Bonferroni's multiple comparison test \*CN<4 MS patients vs. controls  $P < 0.001$ , \*\*CN=4 MS patients vs. controls  $P < 0.001$ , \*\*\*CN>4 MS group vs. control patients  $P < 0.001$

while the frequency of the GG genotype was significantly higher in the control population. This indicates that the presence of G allele probably leads to strengthened HBD1 antimicrobial activity, which is less frequent among patients with MS. The G allele of C-44G SNP generates a putative binding site for nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and very likely induces overexpression. The proposed effect of this SNP could partially explain why the GG genotype was considered to be a protective genotype in atopic dermatitis and also in susceptibility to *Candida* colonization in diabetic patients<sup>34</sup>. Conversely, in these studies, subjects carrying the CC genotype at the -44 locus site of the gene were at a greater risk of acquiring infection. It has been recently suggested, that the C allele of *DEFB1* C-44G SNP probably abrogates NF- $\kappa$ B -dependent *DEFB1* up regulation<sup>35</sup>.

These data are consistent with our present observation that the GG phenotype could also be protective in MS, and *vice versa*, the higher frequency of CC genotype might be connected with lower expression of human defensin  $\beta$ -1. Among the 250 patients with MS only 9 (4%) were GG homozygotes, and 62% of the patients were CC homozygotes, as compared with 45% of CC homozygotes in the control group. These observations draw attention to the importance of *DEFB1* polymorphisms in MS.

Similarly, the production of the inducible hBD-2 is lower in MS patients. We suggest that the significantly lower frequency of the copy number of

*DEFB2* might be one of the reasons of the decreased levels of circulating hBD2 in the blood samples of patients.

When the association between the copy numbers and the plasma levels of hBD2 was investigated, a correlation between the ELISA results and copy number genotypes was found in the control group, but not in the groups of patients with MS. The low hBD2 levels correlated well with the low frequency of copy numbers (i.e. <4 copy) in the control group, but not in the groups of patients with MS. The low hBD2 levels correlated well with the low frequency of copy numbers (i.e. <4 copy), but in the patients with copy numbers >4, the plasma levels of hBD2 did not seem to be elevated. We suppose, that perhaps yet undefined other factors might be responsible for the low levels of hBD2 even in the case of higher copy numbers. We hypothesize that abnormalities in the production and the function of human defensin- $\beta$  might be connected to an altered microbiome in MS, as it has been suggested recently<sup>6</sup>.

While it is unclear whether enteric microbiota affect human MS, a higher percentage of MS patients exhibited antibody responses against gastrointestinal antigens in contrast to healthy control, which could indicate altered gut microbiome and immune status<sup>36</sup>.

In addition,  $\beta$  defensins can be produced not only by epithelial cells, but also by astrocytes, and microglia cells<sup>8, 19</sup>, therefore their local importance in the central nervous system (CNS) has to be taken into consideration. Human defensin- $\beta$  might function as an initial line of defence within the CNS either as an antimicrobial, or an immunomodulator, or both<sup>6</sup>. In addition, these defensins may be also neuroprotective through their ability to inhibit cellular apoptosis in CNS<sup>6</sup>.

The extreme low frequency of GG genotype of the C-44G SNP of *DEFB1*, the high frequency of the low copy number (<4) of *DEFB2*, and the significantly decreased plasma levels of hBD2 in patients underline the importance of human defensin- $\beta$  in MS.

Further studies are necessary to elucidate the exact mechanism on how the impaired function of human defensin- $\beta$  influences the pathomechanism of multiple sclerosis.

#### ACKNOWLEDGEMENT

We thank Mrs. Györgyi Müller for expert technical assistance and Jonathan Payman for language pertinence. This work was supported by the Hungarian Research Grant TAMOP-4.2.2.A-11-1-KONV-2012-0035 European Regional Found.

## REFERENCES

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502-17.
2. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
3. Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, Klivényi P, Járdánházy T, Török M, et al. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrád County, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46:206-9.
4. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014;38:1-12.
5. Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. *Ann Neurol* 2010;68:6-8.
6. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013;36:305-12.
7. Williams WM, Castellani RJ, Weinberg A, Perry G, Smith MA. Do  $\beta$ -defensins and other antimicrobial peptides play a role in neuroimmune function and neurodegeneration? *Scientific World Journal* 2012;2012:905785.
8. Wong JH, Xia L, Ng TB. A review of defensins of diverse origins. *Curr Protein Pept Sci* 2007;8:446-59.
9. Ganz T. Defensins and other antimicrobial peptides: a historical perspective and an update. *Comb Chem High Throughput Screen* 2005;8:209-17.
10. Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:447-56.
11. Diamond G, Ryan L. Beta-defensins: what are they really doing in the oral cavity? *Oral Dis* 2011;17:628-35.
12. Pazgier M, Hoover DM, Yang D, Lu W, Lubkowski J. Human beta-defensins. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2006;63:1294-313.
13. Harder J, Meyer-Hoffert U, Teran LM, Schwichtenberg L, Bartels J, Maune S, et al. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa*, TNF-alpha, and IL-1beta, but not IL-6, induce human beta-defensin-2 in respiratory epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:714-21.
14. Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol* 2009;30:131-41.
15. Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Ng W, Sayama K, Hashimoto K, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol* 2007;127:594-604.
16. White SH, Wimley WC, Selsted ME. Structure, function, and membrane integration of defensins. *Curr Opin Struct Biol* 1995;5:521-7.
17. Boman HG. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *J Intern Med* 2003;254:197-215.
18. De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005;27:1337-47.
19. Hao HN, Zhao J, Lotoczky G, Grever WE, Lyman WD. Induction of human beta-defensin-2 expression in human astrocytes by lipopolysaccharide and cytokines. *J Neurochem* 2001;77:1027-35.
20. Duits LA, Ravensbergen B, Rademaker M, Hiemstra PS, Nibbering PH. Expression of beta-defensin 1 and 2 mRNA by human monocytes, macrophages and dendritic cells. *Immunology* 2002;106:517-25.
21. Yang D, Biragyn A, Kwak LW, Oppenheim JJ. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends Immunol* 2002;23:291-6.
22. Sun CQ, Arnold R, Fernandez-Golarz C, Parrish AB, Almekinder T, He J, et al. Human beta-defensin-1, a potential chromosome 8p tumor suppressor: control of transcription and induction of apoptosis in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2006;66:8542-9.
23. Linzmeier RM, Ganz T. Human defensin gene copy number polymorphisms: comprehensive analysis of independent variation in alpha- and beta-defensin regions at 8p22-p23. *Genomics* 2005;86:423-30.
24. Selsted ME, Ouellette AJ. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol* 2005;6:551-7.
25. Guaní-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Terán LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol Orlando Fla* 2010;135:1-11.
26. Liu S, He L-R, Wang W, Wang G-H, He Z-Y. Prognostic value of plasma human  $\beta$ -defensin 2 level on short-term clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: a preliminary study. *Respir Care* 2013;58:655-61.
27. Van Den Heuvel C, Thornton E, Vink R. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: a review. *Prog Brain Res* 2007;161:303-16.
28. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrío LE, Burroughs AR, Foureau DM, Haque-Begum S, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol Baltim Md* 1950 2009;183:6041-50.
29. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:702-6.
30. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-7.
31. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48-49:134-42.
32. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
33. Szilagyi A, Blasko B, Szilassy D, Fust G, Sasvari-Szekely M, Ronai Z. Real-time PCR quantification of human complement C4A and C4B genes. *BMC Genet* 2006;7:1.
34. Jurevic RJ, Bai M, Chadwick RB, White TC, Dale BA. Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Human -Defensin 1: High-Throughput SNP Assays and Association with Candida Carriage in Type I Diabetics and Nondiabetic Controls. *J Clin Microbiol* 2003;41:90-6.
35. Prado-Montes de Oca E, Velarde-Félix JS, Ríos-Tostado JJ, Picos-Cárdenas VJ, Figuera LE. SNP 668C (-44) alters a NF- $\kappa$ B1 putative binding site in non-coding strand of human  $\beta$ -defensin 1 (DEFB1) and is associated with lepromatous leprosy. *Infect Genet Evol* 2009;9:617-25.
36. Banati M, Csecsei P, Koszegi E, Nielsen HH, Suto G, Bors L, et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2013;20:1492-5.

# Benfogamma 300 mg

Oki terápia a cukorbetegség szövődményeinek kezelésében

- **csökkenti a diabeteses szövődmények progresszióját**<sup>1,2,3</sup>
- **gátolja a hiperglikémiás eredetű károsodás négy alternatív anyagcsere-útvonalát**<sup>4,5</sup>
- **megelőzi a glikációs végtermék (AGE) által indukált mikro- és makrovaszkuláris endotheliális diszfunkciót**<sup>1</sup>
- **segíti a tiaminhiányos állapotok hatékony kezelését, mert a benfotiamin biohasznosulása ötször jobb a tiaminhoz képest**<sup>6</sup>



1. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605.
2. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005.
3. Pan X et al.: Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133: 1342-1351.
4. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape U A, Porta M: Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio. Chem.* 281(14): 9307-9313, 2006.
5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.
6. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gundert-Remy U, Gleiter CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997

**Benfogamma 300 mg filmtableta - rövidített alkalmazási előírás**  
ATC kód: A11DA03

**Terápiás javaslatok:** A Benfogamma 300 mg filmtableta B1-vitaminhiány okozta neuropathiák és cardiovascularis betegségek kezelésére ajánlott, ha a B1-vitaminhiányos állapotok kezelését étrendi eszközökkel nem lehet megoldani.

**Adagolás és alkalmazás:** Amennyiben másképp nem rendelik, a szokásos adag naponta egyszer 1 filmtableta. A filmtablettákat egészben, egy kis folyadékkal kell lenyelni. Az alkalmazás időtartama a terápia eredményességétől függ. Neuropathiák kezelésére kezdetben Benfogamma 300 mg filmtablettát kell szedni legalább 3 hétig. Ezután a fenntartó kezelést a terápias válaszhoz kell igazítani. Abban az esetben, ha a terápias válasz 4 hét után hiányzik vagy nem kielégítő, a terápiát felül kell vizsgálni.

**Ellenjavallatok:** Benfotiaminnal, tiammal vagy a Benfogamma 300 mg filmtableta bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nagyon ritka: túlérzékenységi reakciók (urticaria, exantherma), gasztrointesztinális zavarok (pl. hányás) Ezen mellékhatások gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a placeboval kezelt csoporttól. A benfotiaminnal való oki összefüggés nem kielégítően tisztázott és dóziszfüggő lehet.

**Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (M)

**A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:** Würwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen, Calwer Str. 7., Németország

**A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA:** 2012. 03.08.

**A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:** 2012. augusztus 24.

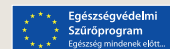
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Aktuális árak a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon találhatóak.

	Bruttó fogy. ár	Normatív támogatási összeg (Ft)	Tértési díj normatív támogatás esetén	KGy keret terhére kiváltható
BENFOGAMMA 300 MG FILMTABLETTA 30x	5 103 Ft	0 Ft	5 103 Ft	Igen

Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramjának Aranyfokozatú Főtámogatója



Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja 2015 - 2020



A Magyar Diabetes Társaság Aranyfokozatú támogatója.

Würwag Pharma Kft., 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54. Tel.: (06 1) 345-7350, fax: 345-7353, [www.woerwagpharma.hu](http://www.woerwagpharma.hu), e-mail: [info@woerwagpharma.hu](mailto:info@woerwagpharma.hu)



# AZ ÁGYÉKI GERINC FUNKCIÓCSÖKKENÉSÉNEK MÉRÉSE

Négy önkitöltős, ágyékigerinc-specifikus állapotfelmérő kérdőív magyar nyelvi adaptálása és validálása

VALASEK Tamás<sup>1</sup>, VARGA Péter Pál<sup>2</sup>, KLEMENCSCICS István<sup>2</sup>, SZÖVÉRFI Zsolt<sup>2</sup>, BOZSÓDI Árpád<sup>2</sup>, ÉLTES Péter Endre<sup>2</sup>, LAZÁRY Áron<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Alapozó Egészségtudományi Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Országos Gerincgyógyászati Központ, Budapest

## MEASURING OF FUNCTIONAL IMPAIRMENT OF LUMBAL SPINE

Valasek T, MSc; Varga PP, MD; Klemencsics I, MD; Szövérfi Zs, MD; Bozsódi Á, MD; Éltés PE, MD; Lazáry Á, MD, PhD

*Ideggyogy Sz* 2015;68(3–4):135–141.

Kapcsolódó



cikk online

**Háttér és célkitűzés** – Tanulmányunk célja, hogy összefoglalóan bemutassuk az Oswestry Disability Index, a Quebec Back Pain Disability Scale, a Roland–Morris Disability Questionnaire és a Core Outcome Measurement Index magyar nyelvű változatainak validálási munkálatait, és ajánlásokat fogalmazzunk meg a jövőbeni felhasználásokkal kapcsolatban.

**Módszer** – A magyar változatok kulturális és nyelvi adaptáció után jöttek létre. A validáláshoz használt kérdőívfüzet a validálni kívánt állapotfelmérőkön túl tartalmazta a WHOQoL-BREF általános életminőség-mérő kérdőívét és egy fájdalomérősséget mérő vizuális analógskálát is. Az adatokat derékfájásban szenvedő betegektől két héten belül kétszer vettük fel. Meghatároztuk a kérdőívek belső homogenitását (Cronbach- $\alpha$ ), megismételhetőségét, standard mérési hibáját és a legkisebb detektálható változását. A betegeket két szempont alapján is alcsoportokra osztottuk (műtéti/nem műtéti, gyöki érintettség megléte/hiánya) és az állapotfelmérők segítségével vizsgáltuk a csoportok közötti különbséget. Megállapítottuk a WHOQoL-BREF fizikai alskálája, a fájdalomértékek és a vizsgálni kívánt állapotfelmérők közötti korrelációt is.

**Eredmények** – A Cronbach- $\alpha$  értéke 0,85 és 0,95 között volt. Az alcsoportok között mind a négy kérdőív szignifikáns különbséget mutatott ( $p < 0,001$ ). A korrelációs vizsgálatok minden esetben erős és szignifikáns eredményt hoztak ( $p < 0,001$ ,  $r > 0,5$ ). A megismételhetőség értékei 0,93–0,92 között voltak. A standard mérési hiba eredményei: 4,8 (Oswestry), 5,2 (Quebec), 1,6 (Roland–Morris), 0,59 (Core Index). A legkisebb detektálható változás pedig 13, 14, 4 és 2 pontnak bizonyult.

**Background and purpose** – The purpose of our study was to outline the Hungarian validation process of the Oswestry Disability Index, the Quebec Back Pain Disability Scale, the Roland-Morris Disability Questionnaire and the Core Outcome Measurement Index, as well as to draw up recommendations regarding their future applications.

**Methods** – The Hungarian versions were brought to life after a cultural and linguistic adaptation. Next to the above-mentioned questionnaires, the questionnaire booklet used for validation also contained the WHOQoL-BREF general quality of life questionnaire and a pain measuring Visual Analog Scale. The data of low-back pain patients were registered twice in two weeks. We determined the internal homogeneity (Cronbach alpha), reproducibility, standard error of measurement and the minimal detectable change of the questionnaires. Patients were assigned into different two subgroups (surgical / non-surgical, with / without affection of nerve roots) and differences between the subgroups were examined with the help of the questionnaires. We determined the physical subscale of the WHOQoL-BREF and the correlation between the pain and the studied questionnaires.

**Results** – The value of Cronbach alpha was between 0.85 and 0.95. All four questionnaires showed significant differences ( $p < 0.001$ ) between the subgroups. The correlation studies brought strong and significant results ( $p < 0.001$ ,  $r > 0.5$ ) in every case. The values of reproducibility were between 0.93–0.92. The results of standard measurement error: 4.8 (Oswestry), 5.2 (Quebec), 1.6 (Roland-Morris), 0.59 (Core Index). The minimal detectable change was 13; 14; 4, and 2 points, respectively.

Levelező szerző (correspondent): Dr. LAZÁRY Áron, Országos Gerincgyógyászati Központ; 1126 Budapest, Királyhágó u. 1–3. Telefon: (06-30) 484-7552, fax: (06-1) 887-7987, e-mail: aron.lazary@bhc.hu

Érkezett: 2013. október 17. Elfogadva: 2013. november 11.

[www.elimed.hu](http://www.elimed.hu)

**Következtetés** – Mind a négy állapotfelmérő magyar változata valid. Tudományos alaposággal felhasználhatóak az ágyéki gerincpanaszoktól szenvedő betegek felmérésére. A létrejött állapotfelmérők közül elsősorban az Oswestry Disability Index és Core Outcome Measurement Index széles körű felhasználását javasoljuk a pszichometriai és applikációs tulajdonságaik alapján.

**Kulcsszavak:** derékfájás, validitás, magyar változat, Oswestry Disability Index, Quebec Back Pain Disability Scale, Roland – Morris Disability Questionnaire, Core Outcome Measurement Index

A derékfájásban szenvedő betegek állapotának felmérése számos elemből áll, a fizikális vizsgálatról kezdve a különféle klinikai tesztekig. A fizikai funkciók csökkenésének felmérésére kiváló lehetőség az önkitöltős állapotfelmérő kérdőívek használata. Előnyük, hogy segítségükkel tudományosan megbízható adatokhoz juthatunk a betegek állapotáról, a gerincbetegség okozta fogyatékoságról. Önkitöltős jellegük miatt tökéletesen alkalmasak a nagy esetszámú adatgyűjtésre is. Költségvonzatuk elenyésző. A nemzetközi klinikai gyakorlatban használatuk teljes mértékben elfogadott és napjainkra a tudományos kutatások nélkülözhetetlen mérőeszközeivé váltak<sup>1</sup>.

Az ágyéki gerinc degeneratív betegségeitől szenvedő betegek állapotfelmérésére számos önkitöltős kérdőívet (patient reported outcome measurement, PROM) dolgoztak ki az utóbbi évtizedekben, amelyek közül széles körben elterjedt az Oswestry Disability Index (ODI)<sup>2, 3</sup>, a Quebec Back Pain Disability Scale (QDS)<sup>4, 5</sup>, a Roland–Morris Disability Questionnaire (RMQ)<sup>6</sup> és napjainkban válik egyre hangsúlyosabbá a Core Outcome Measurement Index (COMI) használata<sup>7, 8</sup>. Az eredetileg angol nyelvű állapotfelmérőknek számos nemzet nyelvéen létezik már érvényes változatuk, azonban magyar nyelven a közelmúltig még nem volt olyan verziójuk, amelyet nyelvészetileg és klinikailag is validáltak, így nem voltak teljes értékűen felhasználhatóak a magyarországi gyakorlatban. Vizsgálatunk célja a felsorolt kérdőívek tudományosan érvényes magyar nyelvű verziójának kifejlesztése volt. Tanulmányunkban az ODI, a QDS,<sup>9</sup> az RMQ és a COMI validálási vizsgálatainak összefoglaló eredményeit közöljük.

## Módszer

A kutatás két fázisból állt. Az első fázisban az ODI, a QDS, az RMQ és a COMI nyelvi validálását és kulturális adaptációját végeztük. A második fázis a

**Conclusion** – The Hungarian versions of all four questionnaires are valid. They can be applied with scientific certainty to measure low back pain patients. From the studied questionnaires, we especially recommend the wide-ranging application of the Oswestry Disability Index and the Core Outcome Measurement Index based on their psychometric and application features.

**Keywords:** low back pain, validity, hungarian version, Oswestry Disability Index, Quebec Back Pain Disability Scale, Roland–Morris Disability Questionnaire, Core Outcome Measurement Index

magyar nyelvű kérdőívek klinikai vizsgálatát jelentette. Az ODI-nak számos módosított verziója ismert<sup>10, 11</sup>. Kutatásunkhoz – az eredeti szerző, *Jeremy Fairbank* ajánlását követve – a legfrissebb 2.1a verziót használtuk fel. Az RMQ-nak több módosított verziója is elérhető<sup>12–18</sup>, azonban a validációs munkánkhoz az eredeti, 1983-ban publikált kérdőívet használtuk fel, követve ezzel az ide vonatkozó szakirodalmi ajánlásokat<sup>19</sup>. A QDS-nak és a COMI-nak napjainkig nem készültek módosított változatai, így az eredeti kérdőíveket használtuk.

## NYELVI VALIDÁLÁS, KULTURÁLIS ADAPTÁCIÓ

Mind a négy állapotfelmérő fordítási munkálatait azonos módon végeztük, követve az ide vonatkozó szakirodalmi ajánlásokat<sup>20</sup>.

A nyelvi validálás három lépésből állt: angolról magyarra történő fordítás, visszafordítás, előtesztelés. Az első lépésben két, egymástól független fordító készítette el az eredeti kérdőívek magyar fordítását. A két változatból konszenzus alapján jött létre az első magyar verzió. A második lépésben megtörtént a kérdőívek angol nyelvre történő visszafordítása, melyet most is két, egymástól független fordító végzett. Ennek a fázisnak a végén egy szakértői csoport – amelynek tagjai a kutatók és a nyelvészeti szakemberek voltak – elemezte az összes eddigi fordítási variációt és megalkotta a második magyar verziót. Harmadik lépésként kis létszámú, magyar anyanyelvű, önként jelentkező, ágyéki gerincbetegségben szenvedő betegcsoporton történt a második magyar változat tesztelése. A kitöltésnél jelen volt tudományos munkatárs is, aki feljegyezte az esetlegesen felmerülő problémákat. Az előtesztelés során szerzett tapasztalatok alapján, amennyiben szükséges volt, ismét módosítottuk a második magyar változatot, így a folyamat végére elkészült a harmadik, egyben végső, magyar nyelvű kérdőív. (A kérdőívek magyar nyelvű verzióit a [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu) oldalon találja a cikk szupplementumaként.)

A kutatás második fázisában a betegek által kitöltendő kérdőívfüzetet állítottuk össze. A kérdőívcsomag – a vizsgálni kívánt állapotfelmérőkön túl – tartalmazott egyéb önkitöltős mérőeszközöket is. Az általános életminőség felmérésére a WHO általános életminőség-vizsgáló kérdőívének rövidített változatát, a WHOQoL-BREF<sup>21</sup> kérdőívet, a fájdalom mértékének meghatározására Vizuális Analóg Skálát (VAS) használtunk.

Az ODI tíz kérdéscsoportból áll, ezek mindegyike hat állítást tartalmaz. Az első állítás 0, a hatodik állítás 5 pontot ér. Ha valaki egy szekción belül több választ is bejelöl, akkor automatikusan a nagyobb pontszámot kapja. Az ODI abban az esetben értékelhető, ha a beteg legalább kilenc kérdésre válaszol. A százalékbán kifejezett funkciócsökkenés kiszámítása során az elért összpontszámot elosztjuk a lehetséges maximális pontszámmal (megválaszolt kérdések száma  $\times$  5) majd megszorozzuk 100-zal. Így a funkciócsökkenést 0-tól 100%-ig terjedő skálán tudjuk osztályozni, ahol a nagyobb szám súlyosabb állapotot jelöl.

A QDS húsz kérdésből áll, a kérdések egy-egy általános napi tevékenységet jelölnek. Mindegyike 0-tól (egyáltalán nem nehéz) 5-ig (nem tudja megcsinálni) terjedő skálán jelölhető meg a válasz. A nyers pontszám egyenesen arányos a funkciócsökkenés mértékével. A kérdőív abban az esetben értékelhető, ha a beteg legalább a kérdések felére válaszolt.

Az RMQ eredeti verziója 24 állítást tartalmaz a fájdalom és a mindennapi tevékenységek elvégzésének viszonyáról. A válaszolónak csak akkor kell az állítások melletti üres négyzetbe jelet tenni, ha az adott mondatot igaznak érzi az aznapi állapotára. A kérdőív eredménye így egy 0-tól 24-ig terjedő skálán elért pontszám, ami egyenesen arányos a funkciócsökkenés mértékével.

A COMI rövid, több dimenziós, önkitöltős állapotfelmérő. Összesen hét kérdést tartalmaz, de ezek közül a második két alkérdésből áll. A kérdések hat területet vizsgálnak: fájdalom (derék és alsó végtagi külön), ágyéki gerinc specifikus funkció, általános életminőség, munkaképesség, szociális érintettség és betegelégedettség. A fájdalom mértékére vonatkozó kérdéseken kívül, mindegyik dimenzióhoz csak egy kérdés tartozik. A pontszámítás módja összetett. A derék és alsó végtagi fájdalom mértékét grafikus skálán kell külön-külön jelölni, így egyenként 0-tól 10-ig szereshető pont, de az összpontszámba csak az egyik, a magasabb érték fog beleszámítani. A többi kérdésnél öt megadott lehetőség közül kell választani, melyeknek megjelölése ese-

tén a következő pontszámok adhatók: 1. válasz = 0 pont, 2. válasz = 2,5 pont, 3. válasz = 5 pont, 4. válasz = 7,5 pont, 5. válasz = 10 pont. Azonban az összpontszámba a munkaképességre (6. kérdés) és szociális érintettségre (7. kérdés) szerzett pontoknak az átlaga számít bele, mint közös fogyatékosági pontszám. A COMI összpontszáma 0-tól 10-ig terjedhet, mely érték az összpontszámba beszámítót öt alsó (erősebb fájdalom érték, funkció, elégedettség, életminőség, fogyatékoság) pontjainak átlagolásával számítható. Mindegyik gerincspecifikus állapotfelmérő kérdőívre igaz, hogy az alpontjai, válaszai nincsenek súlyozva, és mindig a nagyobb pontszám jelöli a nagyobb károsodást.

A WHOQoL-BREF az Egészségügyi Világszervezet általános életminőséget mérő kérdőíve, melyet korábban már validáltak magyar nyelvre<sup>21</sup>. Huszonhat kérdést tartalmaz, melyekre 0-tól 5 pontig terjedő skálán kell válaszolni. Az eredmények 0–100-ig terjedő végpontszámra alakíthatók, a WHO által kiadott használati útmutató szerint. A kérdőív összesen négy aldimenzióban vizsgálódik: fizikai aktivitás, pszichológiai állapot, szociális kapcsolatok, környezeti tényezők. A magasabb pontszám a jobb életminőséget jelöli.

A VAS a nemzetközi gyakorlatban elfogadott módszer a fájdalom erősségének meghatározására. A kitöltő személy 10 cm hosszúságú vonalon jelöli meg a fájdalom aktuális mértékét. A 0 érték a legjobb (fájdalommentes) állapotot jelöli, a 10 pedig az elképzelhető legrosszabbat.

A megismételhetőség vizsgálatának céljából a kérdőíveket tartalmazó füzetet két alkalommal kapták meg a betegek, így az első alkalmat (teszt) követő két héten belül másodszor is (reteszt) kitöltötték a kérdőívcsomagot.

#### VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ

A vizsgálat résztvevői az Országos Gerincgyógyászati Központ betegek közül kerültek ki. A részvétel önkéntes volt. A vizsgálatba kerülés kritériumai voltak: derékfájás, a panaszok legalább három hónapos fennállása, betöltött 18. életév, együttműködés a kérdőívek kitöltésében, magyar anyanyelv. Kizáró kritériumok voltak: akut sebészeti ellátást igénylő súlyos neurológiai tünet vagy az együttműködés, beleegezés hiánya. A részvételhez minden beteg írásban hozzájárult, a kutatást az ETT-TUKEB engedélyezte (751/PI/2010).

#### STATISZTIKAI ANALÍZIS

A „floor and ceiling” effektus felmérése érdekében megvizsgáltuk, hogy hány beteg érte el a maximum

és a minimum pontértékeket a négy PROM esetében. Ha a válaszadók több mint 15%-a a két szélső érték valamelyikén helyezkedik el, „floor-ceiling” jelenségről beszélünk<sup>22</sup>. Ebben az esetben a validitás és megismételhetőség tesztelésének eredményei torzulhatnak. Ezek után a magyar változatok belső koherenciáját, más szóval homegenitását teszteltük, ehhez kiszámoltuk az ezt jellemző értéket, a Cronbach- $\alpha$ -t. A Cronbach- $\alpha$  maximális értéke 1 lehet, az ehhez minél inkább közelítő eredmény a nagyobb homogenitást jelenti. A validitást két úton is teszteltük. Arany standard hiányában először a betegeket két szempont alapján is klinikai súlyosságban elkülönülő alcsoportokra osztottuk: műtéti/nem műtéti, illetve gyöki érintettség megléte/hiánya csoportokat vizsgáltunk. Kétmintás t-próba segítségével ellenőriztük, hogy a betegek klinikai alcsoportjai közötti különbséget kimutatják-e a vizsgálni kívánt állapotfelmérő kérdőívek. Vizsgáltuk továbbá, hogy a korábban validált általános életminőség kérdőív, a WHOQoL-BREF fizikai alskálaja, illetve a fájdalomra vonatkozó VAS-értékek milyen korrelációt mutatnak a gerincspecifikus állapotfelmérőkkel. A korrelációs számítások során minden esetben a Pearson-féle korrelációs koefficiens ( $r$ ) számoltuk ki. Az  $r$  érték eredményét a következőképpen értelmeztük: 0,75–1,00 igen erős, 0,50–0,75 erős, 0,25–0,50 gyenge, 0–0,25 igen gyenge.

A megismételhetőség vizsgálata teszt-reteszt módszerrel történt és a statisztikai analízis során az „intra-class correlation coefficient” (ICC) számoltuk ki „two-way random ANOVA” modellben. Az ICC értéke maximum 1 lehet, és az ehhez minél közelebbi érték jelöli a jobb megbízhatósági mutatót. Végül meghatároztuk a standard mérési hibát, a „standard error of measurement”-et (SEM), valamint a  $2,77 \times SEM$  képletet használva megállapítottuk a legkisebb detektálható változást, a „minimal detectable change”-t (MDC) is 95%-os konfidenciaszint mellett<sup>23</sup>.

A statisztikai számításokat SPSS 21.0 programmal végeztünk, a  $p < 0,05$  értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

## Eredmények

### A KULTURÁLIS ADAPTÁCIÓ ÉS FORDÍTÁS EREDMÉNYEI

A kulturális adaptáció során az ODI 4. szekciójában lévő mérföld, yard mértékegységeket a Magyarországon használatos kilométer, méter mértékegységekkel alakítottuk és – a jobb értelmezhetőség kedvéért – kerekítettük. Az állapotfelmérők közérthető nyelvezetének köszönhetően nem ütköztünk több nehézségbe a fordítások alatt. Az előtesztelés során egyedül az RMQ esetében merültek fel értelmezéssel kapcsolatos problémák. A kérdőív csaknem minden mondatában szereplő „hátfájásom miatt” kifejezés következtében a dominánsan gerinceredetű alsó végtagi panaszoktól szenvedők esetében a kérdőív eredménye és a klinikai állapot között nem egyenes arányú összefüggés rajzolódott ki, ezért az előtesztelés során meg kellett állapítsuk, hogy amennyiben az eredeti Roland–Morris-kérdőívet kívánjuk validálni, csak olyan betegeken alkalmazhatjuk, akiknek fő panaszát az ágyéki gerinc lokális fájdalma okozza. Ezért a klinikai validáció során csak olyan betegek kerültek a vizsgálati csoportba, akiknél a derékfájdalom volt a vezető tünet.

Az ODI és QDS esetében nyolc fő (átlagéletkoruk  $40,37 \pm 15,90$ ; négy nő, négy férfi), az RMQ esetében 32 fő (átlagéletkoruk  $41,92 \pm 15,35$ ; 19 nő, 13 férfi), végül a COMI esetében 24 személy (átlagéletkoruk  $44,56 \pm 18,22$ , 13 nő, 11 férfi) vett részt az előtesztelésen.

### A KLINIKAI VALIDÁCIÓ EREDMÉNYEI

A klinikai vizsgálatba az ODI és a QDS esetében 150, az RMQ esetében 136, a COMI-nál pedig 150 beteget vontunk be (**1. táblázat**). Hiányos kérdőív vagy a reteszt elmulasztása miatt 17, 3 illetve 5 beteget kellett a további analízisekből kizárunk. Egyetlen kérdőív esetén sem érte el a válaszadók 15%-a a lehetséges minimum vagy maximum értéket, ezért a „floor and ceiling” effektus a vizsgálati eredményeket nem torzította. A Cronbach- $\alpha$  értéke

**1. táblázat.** Betegadatok

	ODI	QDS	RMQ	COMI
Összpontszám	47,9 $\pm$ 20,5	43,8 $\pm$ 19,3	9,0 $\pm$ 5,4	6,9 $\pm$ 2,1
Férfi/nő (%)	41/59	41/59	51/82	60/85
Életkor (év)	46,8 $\pm$ 15,3	46,8 $\pm$ 15,3	45,3 $\pm$ 14,6	47,7 $\pm$ 14,9
Súly (kg)	77,9 $\pm$ 16,0	77,9 $\pm$ 16,0	76,1 $\pm$ 16,3	77,4 $\pm$ 15,8
Magasság (cm)	169,8 $\pm$ 9,6	169,8 $\pm$ 9,6	169,8 $\pm$ 8,8	169,5 $\pm$ 9,5
VAS (mm)	68,1 $\pm$ 20,1	68,1 $\pm$ 20,1	61,7 $\pm$ 24,0	68,8 $\pm$ 20,7
WHOQoL-BREF fizikai alskála	57,2 $\pm$ 14,8	57,2 $\pm$ 14,8	51,2 $\pm$ 20,8	56,4 $\pm$ 15,5

az ODI esetében 0,89, a QDS esetében 0,95, az RMQ-nál 0,87, míg a COMI-nél 0,86 volt. A validitás tesztelése során mindegyik kérdőív esetében szignifikánsan magasabb pontszámot, azaz rosszabb funkciót kaptunk a műtéti betegcsoportban, illetve gyöki érintettség esetén (2. táblázat). A WHOQoL-BREF fizikai alskáláján, valamint a VAS-értékekben is szignifikáns és erős korreláció mutatkozott ( $p < 0,001$ ,  $r > 0,5$ ) az összes gerincspecifikus állapotfelmérő eredményével (3. táblázat).

A megismételhetőség vizsgálata során a két adatfelvétel között átlagosan eltelt idő ( $\delta T$ ) – az eltelt napok számával kifejezve –  $9,3 \pm 4,6$  az ODI, QDS,  $9,3 \pm 4,5$  az RMQ és  $9,2 \pm 4,4$  volt a COMI esetében. Az ICC számítása során mindenhol kiváló eredményt kaptunk: 0,93 (ODI), 0,92 (QDS), 0,92 (RMQ), 0,92 (COMI). Az ICC-ből számolt SEM minden esetben viszonylag alacsony értéket mutatott: 4,8 (ODI), 5,2 (QDS), 1,6 (RMQ), 0,59 (COMI). Az MDC értéke pedig 13,3 lett az ODI, 14,4 a QDS, 4,4 az RMQ és 1,63 a COMI esetében (4. táblázat).

## Megbeszélés

Az adaptálási és validálási munkánknak alapvető célja volt, hogy magyar nyelven is teljes értékűen lehessen használni az önkitöltős kérdőíveket a klinikai munkában és a tudományos kutatásokban, ezért a tudományos vizsgálat eredményeinek bemutatásán túl, a kutatás során gyűjtött tapasztalatokra alapozva ajánlásokat is megfogalmazunk a magyar nyelvű ODI, QDS, RMQ és COMI felhasználásával kapcsolatban.

A vizsgálni kívánt állapotfelmérők közérthető, egyszerű nyelve miatt, valamint az eredeti változatok kidolgozási környezetétől alapvetően nem különböző társadalmi berendezkedésünknek köszönhetően a fordítási munkálatok és a kulturális

2. táblázat. Klinikai alcsoportok különbségének vizsgálata

PROM	Alcsoportok	n	Átlag	p
ODI	Műtéti	112	$48,4 \pm 16,3$	$< 0,001$
	Nem műtéti	21	$26,9 \pm 15,7$	
	Gyöki érintettséggel	60	$50,6 \pm 15,5$	$< 0,001$
	Gyöki érintettség nélkül	73	$40,4 \pm 18,6$	
QDS	Műtéti	112	$52,5 \pm 17,1$	$< 0,001$
	Nem műtéti	21	$30,9 \pm 13,9$	
	Gyöki érintettséggel	60	$56,5 \pm 16,3$	$< 0,001$
	Gyöki érintettség nélkül	73	$43,0 \pm 17,8$	
RMQ	Műtéti	101	$10,4 \pm 5,2$	$< 0,001$
	Nem műtéti	32	$4,5 \pm 3,5$	
	Gyöki érintettséggel	60	$14,1 \pm 4,9$	$< 0,001$
	Gyöki érintettség nélkül	73	$1,0 \pm 5,8$	
COMI	Műtéti	122	$7,4 \pm 1,4$	$< 0,001$
	Nem műtéti	23	$3,9 \pm 2,2$	
	Gyöki érintettséggel	65	$7,6 \pm 1,6$	$< 0,001$
	Gyöki érintettség nélkül	80	$6,3 \pm 2,3$	

3. táblázat. Korrelációs vizsgálatok eredményei

PROM	WHOQoL-BREF fizikai		VAS	
	r	p	r	p
ODI	-0,71	$< 0,001$	0,68	$< 0,001$
QDS	-0,68	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
RMQ	-0,70	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
COMI	-0,74	$< 0,001$	0,77	$< 0,001$

adaptációk során nem ütköztünk jelentős nehézségekbe. Egyedül az RMQ-val kapcsolatban találtunk kitöltési problémát az alsó végtagon domináns tünetektől szenvedő betegek esetében. Ennek a hibának a kiküszöbölésére az RMQ egyik változatában<sup>12</sup> az eredeti angol szóösszetételt („because of my back”) megváltoztatták, és beleírták az alsó végtagi tünetet is („because of my back or leg problem”). Ennek ellenére azonban mind az első változat szerzője, mind a nemzetközi szakirodalmi ajánlás továbbra is az eredeti verzió használatát javasolta<sup>19, 24</sup>, mivel a módosítások csak mérsékelten hoztak jobb statisztikai eredményeket, valamint az eredeti verzió a leginkább elterjedt. A mi tapasztalatunk ettől eltérő, tapasztalatunk szerint azok a magyar betegek, akiknek funkciócsökkenését do-

4. táblázat. Teszt-reteszt analízis eredményei

PROM	Teszt	Reteszt	p (t-teszt)	ICC	SEM	MDC
ODI	$45,0 \pm 17,9$	$44,6 \pm 17,7$	0,536	0,93	4,8	13,3
QDS	$49,1 \pm 18,3$	$49,8 \pm 18,8$	0,132	0,92	5,2	14,4
RMQ	$9,2 \pm 5,4$	$9,3 \pm 6,0$	0,566	0,91	1,7	4,7
COMI	$6,9 \pm 2,1$	$6,8 \pm 2,1$	0,526	0,92	0,6	1,6

minánsan nem a lokális ágyékigerinc-panaszuk, hanem a gerinceredetű alsó végtagi tüneteik okozták, nem jelöltek be bizonyos – egyébként igaz – állításokat, azért, mert azokban a „hátfájásom miatt” szóösszetétel szerepelt. Emiatt a validációs munkához olyan betegek csoportját választottuk, akiknél a vezető panasz a lokális fájdalom volt. Így az elkészült valid magyar RMQ-t is ilyen betegcsoporton javasoljuk alkalmazni.

A belső homogenitásra vonatkozó eredményeket tekintve a Cronbach- $\alpha$ -értéke akkor megfelelő, ha 0,70 és 0,95 között van<sup>23</sup>. Megállapíthatjuk, hogy a magyar verziók mindegyike megfelelő koherenciát mutatott.

A validitás vizsgálata során mindegyik magyar kérdőív, minden esetben kimutatta a valós, klinikailag megjelenő állapotkülönbséget mind a műtéti/nem műtéti, mind a gyöki érintettség megléte/hiánya alcsoportok között, valamint az összes kérdőívünk eredménye megfelelően és szignifikánsan korrelált a fizikai aktivitással és a fájdalommal. Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a megalakított magyar változatok tudományosan megalapozottak a betegek valós állapotának felmérésére.

A megismételhetőség vizsgálata során 0,7-nél magasabb ICC-érték fogadható el a szakirodalmi ajánlások szerint<sup>23</sup>. Ezt az értéket minden esetben meghaladtuk vizsgálatunk során, így a megbízhatóságot bizonyítottnak tekinthetjük a magyar változatok esetében. A SEM- és az MDC-értékek meglehetősen alulpublikáltak a különféle nemzeti változatokat bemutató szakirodalomban. Ugyanakkor mindkettőt rendkívül fontos mérőszámnak tartjuk. A magyar változatokon meghatározott SEM alapján tudható a mérési hiba standard mértéke, amely alapján eldönthető, hogy az esetleges változás mértéke releváns, vagy csak egyszerű mérési hibáról van szó. Hasonlóan fontos adat az MDC is, melynek segítségével azonosítható a magyar verziókat kitöltő személyek legkisebb valódi – mérési hiba feletti – állapotváltozása. Az MDC-értékeket éppen ezért egész számra (pontszámra) kerekítve lehet csak értelmezni a kérdőívekkel végzett munkák során.

Összegzésül, mérési eredményeink alapján több gyakorlati ajánlást is megfogalmazhatunk a valid magyar változatokra vonatkozóan. Az ODI a nemzetközi gyakorlatban rendkívül elterjedt állapotfelmérő. A magyar változata pszichometriai tulajdonságai nagyon jók. Jól használható bármilyen ágyéki gerinc okozta panasz esetén. Tapasztalatunk alapján egyetlen hátránya lehet, hogy a négy vizsgált kérdőív közül a leglassabban kitölthető, bár ez sem valódi hátrány, hiszen a kitöltés ideje körülbelül öt

perc. A jövőben, széles körben és nagy biztonsággal alkalmazható a magyarországi kutatómunkák és klinikai gyakorlat során.

A QDS gyorsan kitölthető, jó statisztikai mutatókkal rendelkező kérdőív, mely azonban jóval kevésbé terjedt el, mint az ODI vagy az RMQ. Ebből adódik a legnagyobb hátránya is, a vele nyert eredmények nem lesznek könnyen összehasonlíthatóak a nemzetközi szakirodalmi adatokkal.

Az RMQ az egyik legelterjedtebb állapotfelmérő, kitöltése rendkívül gyors. Azonban a legnagyobb nehézségekbe itt ütköztünk. Eredményeink alapján csak olyan betegek körében alkalmazható megbízhatóan, ahol a lokális ágyéki gerincpanasz a vezető tünet. További problémát jelent, hogy az eredeti verziónál csak akkor kell jelölni, ha igaz a betegekre az állítás, ellenkező esetben a jelölőnégyzetet üresen kell hagyni. Ebből adódik, hogy nem értelmezhető a hiányzó adat fogalma, annak ellenére sem, hogy a vizsgálatok azt mutatják, hogy az itt jóval gyakoribb, mint például az ODI esetében<sup>25</sup>. A hiba kiküszöbölésére az RMQ módosított változatánál bevezették az „igen” mellett a „nem” jelölőnégyzetet is<sup>12, 25</sup>, melynek alkalmazását a jövőben az eredeti változat használata során is szükségesnek tartanánk.

A COMI pszichometriai mutatói kiválóak. A vizsgált állapotfelmérők közül a legújabban kidolgozott, gyorsan kitölthető, modern „új generációs” kérdőív. Hátránya is ebből, az újszerűségéből adódik, egyelőre kevésbé terjedt el, mint társai, de biztató, hogy alkalmazása egyre szélesebb körben tapasztalható, főként európai tanulmányok, regiszterek esetében (például SpineTango projekt)<sup>26</sup>. Véleményünk szerint a jövőben – jó mutatói és egyszerűsége miatt – használata fokozatosan terjedni fog, így alkalmazását határozottan javasoljuk a magyar anyanyelvű betegek körében is.

Végezetül kijelenthetjük, hogy a kutatási eredményeink bizonyították az ODI, a QDS, az RMQ és a COMI magyar változatainak érvényességét és megbízhatóságát, ezáltal a jövőben tudományos alapossággal felhasználhatóak az ágyéki gerincpanaszoktól szenvedő lakosság állapotának felmérésére, a terápiás eredmények követésére és ellenőrzésére.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*A vizsgálat elvégzéséhez segítséget nyújtottak Blaskó Edit és Bognár Zita tudományos asszisztensek. A kutatást az Európai Unió FP7 keretprogramjának pályázatai támogatták (Genodisc projekt: 201626, MySpine projekt: 269909).*

## IRODALOM

1. Longo UG, Loppini M, Denaro L, Maffulli N, Denaro V. Rating scales for low back pain. *Br Med Bull* 2010;94:81-144.
2. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66:271-3.
3. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:2940-52; discussion 52.
4. Kopec JA, Esdaile JM, Abrahamowicz M, et al. The Quebec Back Pain Disability Scale. Measurement properties. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:341-52.
5. Kopec JA, Esdaile JM, Abrahamowicz M, et al. The Quebec Back Pain Disability Scale: conceptualization and development. *J Clin Epidemiol* 1996;49:151-61.
6. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983;8:141-4.
7. Mannion AF, Porchet F, Kleinstuck FS, et al. The quality of spine surgery from the patient's perspective. Part I: the Core Outcome Measures Index in clinical practice. *Eur Spine J* 2009;18 Suppl 3:367-73.
8. Mannion AF, Porchet F, Kleinstuck FS, et al. The quality of spine surgery from the patient's perspective: part 2. Minimal clinically important difference for improvement and deterioration as measured with the Core Outcome Measures Index. *Eur Spine J* 2009;18 Suppl 3:374-9.
9. Valasek T, Varga PP, Szoverfi Z, Kumin M, Fairbank J, Lazary A. Reliability and validity study on the Hungarian versions of the Oswestry disability index and the Quebec back pain disability scale. *Eur Spine J* 2013;22:1010-8.
10. Pynsent PB, Fairbank JC. Computer interview system for patients with back pain. *J Biomed Eng* 1989;11:25-9.
11. Daltroy LH, Cats-Baril WL, Katz JN, Fossel AH, Liang MH. The North American spine society lumbar spine outcome assessment Instrument: reliability and validity tests. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:741-9.
12. Patrick DL, Deyo RA, Atlas SJ, Singer DE, Chapin A, Keller RB. Assessing health-related quality of life in patients with sciatica. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:1899-908; discussion 909.
13. Stratford PW, Binkley JM. Measurement properties of the RM-18. A modified version of the Roland-Morris Disability Scale. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22:2416-21.
14. Dionne CE, Koepsell TD, Von Korff M, Deyo RA, Barlow WE, Checkoway H. Predicting long-term functional limitations among back pain patients in primary care settings. *J Clin Epidemiol* 1997;50:31-43.
15. Underwood MR, Barnett AG, Vickers MR. Evaluation of two time-specific back pain outcome measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24:1104-12.
16. Walsh DA, Radcliffe JC. Pain beliefs and perceived physical disability of patients with chronic low back pain. *Pain* 2002;97:23-31.
17. Atlas SJ, Deyo RA, van den Ancker M, Singer DE, Keller RB, Patrick DL. The Maine-Seattle back questionnaire: a 12-item disability questionnaire for evaluating patients with lumbar sciatica or stenosis: results of a derivation and validation cohort analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28:1869-76.
18. Dionne CE, Von Korff M, Koepsell TD, Deyo RA, Barlow WE, Checkoway H. A comparison of pain, functional limitations, and work status indices as outcome measures in back pain research. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24:2339-45.
19. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:3115-24.
20. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:3186-91.
21. Paulik E, Belec B, Molnar R, et al. Applicability of the abbreviated version of the World Health Organization's quality of life questionnaire in Hungary. *Orv Hetil* 2007;148:155-60.
22. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res* 1995;4:293-307.
23. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60:34-42.
24. Deyo RA, Battie M, Beurskens AJ, et al. Outcome measures for low back pain research. A proposal for standardized use. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:2003-13.
25. Kent P, Lauridsen HH. Managing missing scores on the Roland Morris Disability Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36:1878-84.
26. Zweig T, Mannion AF, Grob D, et al. How to Tango: a manual for implementing Spine Tango. *Eur Spine J* 2009;18(Suppl 3):312-20.

# Gerincmentor<sup>®</sup>

## MINDENKINEK, AKI VALAHA IS PANASZKODOTT DERÉK- VAGY HÁTFÁJÁSRA!

A mindennapok során számos tevékenység helytelen alkalmazása hozzájárulhat a gerincproblémák és az ezzel járó panaszok kialakulásához. Tudja Ön, hogyan kell helyesen vasalni, cipekedni, főzni, kerti munkát végezni vagy éppen tévézni?



[WWW.GERINCMENTOR.HU](http://WWW.GERINCMENTOR.HU)



### Videotár

rövid, látványos és gyakorlatias kisfilmek a leggyakoribb tevékenységekről és helyes kivitelezésükről

### 5 napos tréning

a feliratkozást követő 5 napban napi két gyakorlatot javasolunk Önnek e-mailen



### Öndiagnózis

kérdőívünk segítségével gyors választ kaphat derékfájása súlyosságáról\*



### 10 titkos tipp

hogy munka közben is erősítse hátizmait

szakemberek gyakorlatában leggyakrabban felmerülő

## Kérdések és tévhitek

\* A gerincmentor.hu oldalon található egészségügyi, életmód, orvosi információk és különféle emberi gyógyítással kapcsolatos ismeretek is. Ezek azonban csak tájékoztató jellegűek és nem helyettesíthetik a saját orvos vagy egészségügyi szakember által adott tanácsokat.



## A MAGYAR EPILEPSZIA LIGA (MEL) ÁLLÁSFOGLALÁSA\*

A valproátkészítmények alkalmazásáról epilepsziában terhes és fogamzóképes korú betegeknek

A valproátkészítményekkel kapcsolatban több tanulmányban is felvetették, hogy a *valproát potenciálisan súlyos fejlődési rendellenességeket (MCM) okozhat, továbbá a valproát mellett született gyermekek intelligenciája, memóriája, pszichomotoros fejlődése elmaradhat* társaikétól. *Kockázatról van szó, tehát a károsodás nem szükségszerű*, hiszen a valproát a leghatékonyabb antiepileptikum generalizált és nem kategorizált epilepsziában<sup>1</sup>. A valproát adása sokszor elkerülhetetlen még terhességben is – amennyiben csak ez a gyógyszer szünteti meg a rohamokat. A valproát magzatkárosító, illetve kognitív deficitet okozó hatása dóziszfüggő<sup>2</sup>.

Az Egészségügyi Minisztérium (az EMMI jogelődje) jelenleg is érvényes epilepsziaellátásra vonatkozó szakmai irányelve<sup>3</sup> megállapítja, hogy 1. fogamzóképes nőnél valproát adása nem ajánlott. 2. A valproátot is tartalmazó antiepileptikus politerápia jelenti a legnagyobb kockázatot a magzatra nézve. 3. Az irányelv javasolja, hogy ilyenkor más antiepileptikum beállítása mérlegelendő, elsősorban a lamotrigin vagy a levetiracetam.

A MEL megállapítja, hogy *ezeket a bekezdéseket az Országos Egészségbiztosítási Pénztár hatályos gyógyszer-támogatási rendeletében érthetetlen módon nem vette figyelembe* [mivel a lamotrigin- vagy levetiracetamtartalmú gyógyszereket csak akkor lehet kiemelt (eü90) támogatással felírni, ha a beteg rezisztens a valproáttartalmú – vagy egyéb, valproátot *nem* helyettesítő – készítményekre ([http://www.oep.hu/data/cms996812/EU\\_TAMOGATASI\\_LISTA\\_2014\\_07\\_01.PDF](http://www.oep.hu/data/cms996812/EU_TAMOGATASI_LISTA_2014_07_01.PDF))]. A potenciális magzatkárosító hatást tehát a kedvezményes felírhatóságnál nem vették figyelembe. Jelenleg a betegnek valproát szedése mellett maximum 500 forintos havi gyógyszerkiadása van, míg kedvezmény hiányában felírt – a valproátot sokszor helyettesíthető – lamotrigin vagy levetiracetam esetén a havi gyógyszerköltség 10 ezer forintos nagyságrendű. Ez mind a felíró orvos, mind a beteg számára méltatlan, megoldhatatlan helyzetet teremtett. (A hazai epilepsziás betegek jövedelmi viszonyait figyelembe véve, a felíró orvosok – amennyiben a beteg anyagi okok miatt nem tudja vállalni a kevésbé magzatkárosító gyógyszerek szedését – kényte-

lenek a potenciálisan magzatkárosító hatású valproátot felírni.)

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) általános-ságban nem ajánlja a valproát felírását epilepsziában fogamzóképes korban, illetve ha a valproát használata elkerülhetetlen, akkor mindenképpen hatékony fogamzástgátlás szükséges.

2014 végén a „valproáttartalmú készítményeket forgalmazók nevében” – a tájékoztató szerint – a GYEMSZI egyetértésével *magyar nyelvű tájékoztatót* küldtek ki az EMA-figyelmeztetésről. Mindez többé-kevésbé helyesen összegzi az EMA által kiadott figyelmeztetést, azonban néhány helyen a tájékoztató hiányos, illetve nem felel meg a hazai gyakorlatnak. Hangsúlyozni kell, hogy 1. olyan orvosnak, akinek nincsen neurológus- vagy gyermekneurológus-szakvizsgálata, nem javasolt a valproátkezelés önkényes felülbírálása, mivel az akár potenciálisan halálos status epilepticushoz és hirtelen halálhoz is vezethet. 2. A tájékoztató nem emeli ki az eredeti szövegben található nagyon fontos felhívást, hogy a beteget arról is tájékoztatni kell, hogy a valproátot önkényesen veszélyes leállítania, a problémát az epilepsziáját gondozó orvosával beszélje meg.

### A MEL javaslata

1. Az említett OEP finanszírozási rendelet felülvizsgálása: a valproátot – bizonyos epilepszia-formakörökben – helyettesítő antiepileptikumok (elsősorban a lamotrigin vagy levetiracetam) fogamzóképes, illetve terhes nők esetében kerüljenek az első választandó kategóriába a kiemelt támogatás megtartásával.

2. A kiküldött tájékoztató az említett pontatlanságok miatt javításra szorul.

A Magyar Epilepszia Liga vezetősége nevében:

**Prof. dr. Janszky József**

elnök

[jozsef.janszky@aok.pte.hu](mailto:jozsef.janszky@aok.pte.hu)

Budapest, 2015. február 16.

### IRODALOM

1. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Mar 24;369(9566):1016-26.
2. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D,

Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011 Jul;10(7):609-17. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7. Epub 2011 Jun 5.

3. Magyar Közlöny melléklete. Hivatalos értesítő szám, 2010;30:6384-430.

\*Rövidített, szerkesztett változat.

## Rövidített alkalmazási előírás

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

### A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

**AUBAGIO 14 mg filmtabletta.** Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszáns, ATC kód: L04AA31.

### TERÁPIÁS JAVALLATOK

A relapszáló remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

### ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS

Javasolt adagja naponta egyszer 14 mg per os. Étkezéssel együtt vagy attól függetlenül is bevehető.

### KLINIKAI JELLEMZŐK

#### Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek. Terhes nők, fogamzóképes nők, ha a kezelés alatt és után megbízható fogamzásgátlást nem alkalmaznak és a plazmaszint 0,02 mg/l fölött van. Szoptató nők. Súlyosan immunhiányos állapotban lévő betegek (pl. AIDS).

#### Figyelmeztetések

**Monitorozás kezelés előtt:** vérnyomás, alanin aminosztransferáz szint (ALT/SGPT), teljes vércép, beleértve a minőségi vércépet és a thrombocytaszámot is. Terhesség kizárása. **Kezelés alatt:** vérnyomás, ALT/SGPT, teljes vércép vizsgálata panaszok és tünetek alapján.

A májenzimek szintjét meg kell vizsgálni a terápia megkezdése előtt, majd a kezelés első hat hónapjában kéthetente, azután pedig 8 hetente, illetve minden olyan esetben, ha klinikai jelek és tünetek ezt indokolják. Az ALT (SGPT) értékének a normálérték felső határának két és háromszorosa közötti szintre történő emelkedésekor heti monitorozás szükséges. Az aktív fertőzésben szenvedő betegek a fertőzés gyógyulásáig nem kezdhetik el a kezelést. A tuberculosis-szűrésen pozitív betegeket az AUBAGIO megkezdése előtt kezelni kell. Ha egy AUBAGIO-t szedő betegnél bizonyított peripheriás neuropathia alakul ki, fontolóra kell venni a kezelés leállítását és a gyorsított eliminációs eljárás végrehajtását. Az élő, attenuált vírust tartalmazó vakcinák kerülendőek. A teriflunomid és a leflunomid együttes alkalmazása nem javasolt.

#### Gyógyszerkölcsonhatások

A rifampicin és más, ismert potens CYP és transzporter induktorok, CYP2C8, CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek, OAT3-, BCRP és az OATP család más szubsztrátjai óvatosan alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt. Habár nem várható, hogy a teriflunomid ilyen hatása hátrányosan befolyásolná az orális fogamzásgátlók hatásosságát, fontolóra kell venni, hogy a teriflunomid-kezelés alatt milyen típusú és mekkora dózisú orális fogamzásgátlót szedjen a beteg. Nem javasolt, hogy a teriflunomid-kezelésben részesülő betegek kolesztiramint vagy aktív szenet kapjanak (kivéve azokat az eseteket, amikor a gyors elimináció a cél), mert ezek a szerek a plazma-koncentráció gyors és jelentős csökkenéséhez vezetnek. Warfarin és teriflunomid egy időben alkalmazásakor, szorosan követni és monitorozni kell az INR értékét.

#### Termékenység, terhesség, szoptatás

Habár nem állnak rendelkezésre humán adatok, nem várható, hogy a gyógyszer hatással lenne a férfiak vagy nők termékenységére. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a teriflunomid-kezelés alatt és utána is, amíg a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van. Kezelés alatti terhesség gyanúja esetén a betegnek a kezelőorvosát haladéktalanul értesítenie kell és meg kell beszélniük a terhesség kockázatait és a gyorsított eliminációs eljárás szükségességét. Szoptató anyák nem kaphatnak teriflunomidot.

#### Mellékhatások

**Nagyon gyakori** ( $\geq 1/10$ ): diarrhoea, hányinger, emelkedett ALT-érték, alopecia. **Gyakori** ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ): influenza, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, bronchitis, sinusitis, pharyngitis, cystitis, vírusos gastroenteritis, orális herpesz, fogfertőzés, laryngitis, tinea pedis, neutropenia, anaemia, enyhe allergiás reakciók, szorongás, paresthesia, ischias, carpalis alagút szindróma, hypertonia, felhasi fájdalom, hányás, fogfájás, kiütés, acné, musculoskeletális fájdalom, myalgia, pollakiuria, menorrhagia, fájdalom, emelkedett GGT, emelkedett GOT, testsúly csökkenése, csökkent neutrofilszám, csökkent fehérvérsejtszám.

**A további mellékhatásokra vonatkozóan kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást!**

#### A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/13/838/001-005

#### ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS AZONOSÍTÓJA

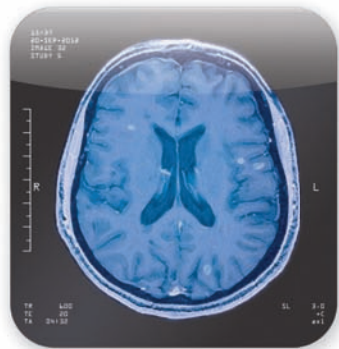
EMA/H/C/2514/II/3, EMA/H/C/2514/PSUV/5; (2014)8893 of 19/11/2014

**Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!**

Napi egy  
**AUBAGIO**<sup>®</sup>  
(teriflunomid) 14 mg  
tabletta

# AUBAGIO<sup>®</sup> (teriflunomid)

## NAPI 1 TABLETTA AZ RRSM KEZELÉSÉRE



### Bizonyított hatásosság

Első vonalbeli orális terápia, amely két fázis 3 vizsgálatban bizonyította:

- szignifikánsan csökkenti a rokkantsági progresszió kockázatát és
- szignifikánsan csökkenti az éves relapszus-rátát.<sup>1-3</sup>

### Kényelmes adagolás

- Adagja egyetlen, kisméretű tablettá, amelyet naponta egyszer kell bevenni, a nap bármely szakában étkezéstől függetlenül.<sup>1</sup>

### Konzisztens biztonságossági profil

- 8,5 év klinikai utánkövetés adatai alapján.<sup>4</sup>

## NAPI EGY TABLETTA A SZABADABB MINDENNAPOKÉRT.

RRSM = relapszáló-remittáló sclerosis multiplex;

Az AUBAGIO-ról bővebb információt a rövidített alkalmazási előírásban talál.

**Hivatkozások:** **1.** AUBAGIO alkalmazási előírás. sanofi-aventis. **2.** O'Connor P., Wolinsky JS. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. TEMSO. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1293-303. **3.** Confavreux C, O'Connor P et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis TOWER: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):247-56. **4.** Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy of results up to 8.5 years. Mult Scler 2012 Sep;18(9):1278-89.

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

**genzyme**  
A SANOFI COMPANY

napi egy  
**AUBAGIO<sup>®</sup>**  
(teriflunomid) 14 mg  
tablettá

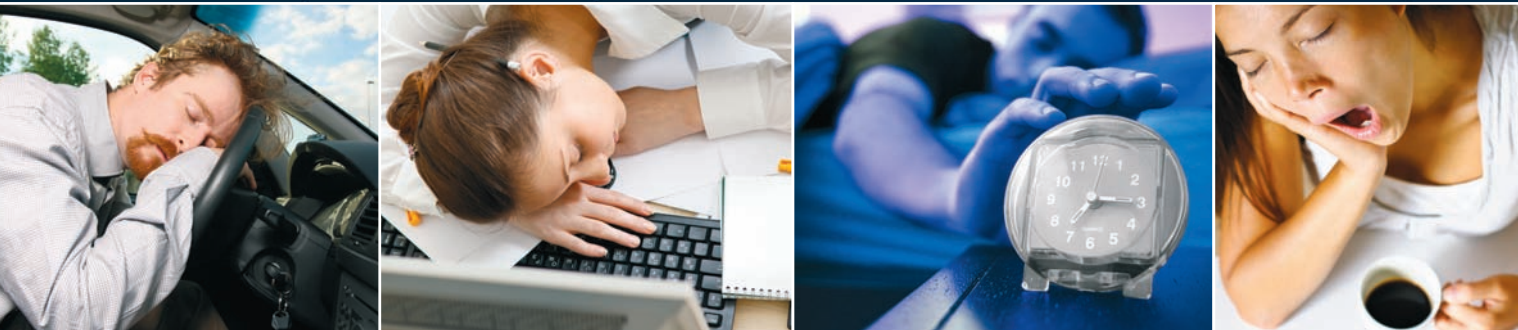
# WORLD SLEEP DAY HUNGARY 2015.



## ALVÁS VILÁGNAPJA MAGYARORSZÁGON AZ EGÉSZSÉGES ALVÁSÉRT

Magyarország 2015-ben hetedik alkalommal vesz részt a világ legnagyobb alvászorvosi szervezete, a World Association of Sleep Medicine (WASM) partnereként, a World Sleep Day – Alvás Világnapja nemzetközi eseményen.

Magyarországon egyre többen csatlakoznak a minőségi alvást elismerő és azért tenni kívánók körébe: szervezetek, vállalatok, intézmények, orvosok, gyógyítók és magánszemélyek – ők a hazai alváskultúra követői. Csatlakozzon Ön is!



**WORLD SLEEP DAY HUNGARY PROGRAMIRODA**  
**BUDAPESTI ALVÁSKÖZPONT/BENYOVSZKY ORVOSI KÖZPONT**  
**WORLD ASSOCIATION OF SLEEP MEDICINE PARTNER**  
[info@napialvas.hu](mailto:info@napialvas.hu); [info@orvosikozpont.hu](mailto:info@orvosikozpont.hu)  
[sleepfriendlyprogram.com](http://sleepfriendlyprogram.com)

### PARTNEREK:

World Association of Sleep Medicine, World Sleep Day 2015 Projekt, Magyar Alvástársaság, Magyar Pszichológiai Társaság, Magyar Pszichiátriai Társaság, Magyar Hypertónia Társaság, Magyar Tudományos Akadémia Pszichológiai Intézete, Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézet, Magyarország Átfogó Egészségügyi Szűrőprogramja, Budapesti Alvásközpont/Benyovszky Orvosi Központ, TCM Konfúciusz Intézet (Pécs), Magyar Szállodák és Éttermek Szövetsége, Billerbeck Budapest, Pharma Nord Hungary, JYSK, Global Innovation, MatracKuckó, Hangszita, ABPM Art és mások – a hazai alváskultúra első követői.



### MÉDIAPARTNEREK:

Lage Artis Medicane (LAM), Ideggógyászati Szemle, Hypertónia, Nephrológia, WeBBeteg, DrPortal, Napidoktor, Orvosikozpont, Napialvas, Mindennapi Pszichológia és mások.

