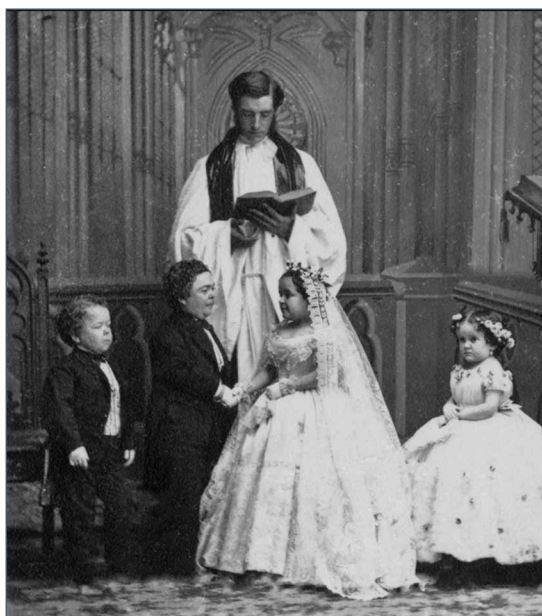


A növekedéshormon-kezelés története a kezdetektől napjainkig

Bár a törpék léte, akik között minden bizonnyal voltak növekedéshormon-hiányosak, az ókortól ismert, csak a 19. században ismerték fel, hogy a növekedés és a hypophysis között kapcsolat van. A kezeletlen congenitalis növekedéshormon-hiány típusos tünetei gyakran figyelhetők meg a 19. században fellépő törpéin, akiknek egyik leghíresebb képviselője Charles Sherwood Stratton volt, aki General Tom Thumb néven vált ismertté (1. ábra). Az esküvői képen jól látszik Stratton és felesége arányos törpesége, mely a növekedéshormon-hiány következménye.

A növekedési zavarok és a hypophysis kapcsolatában az első megfigyelések acromegáliában születtek, *Minkovski* 1887-ben írta le, hogy acromegáliás esetekben a sella megnagyobbodott (1). 1922-ben *Evans* és *Long* marha-hypophysis kivonatot patkányba fecskendezve nagyfokú növekedésről számoltak be (2). 1927-ben *Smith* bebizonyította, hogy a hypophysis eltávolítása patkányban a növekedés leállításához vezet, ami hypophysis kivonattal beadásával ellensúlyozható (1). 1944-ben először *Li* és *Evans* jelentette be, hogy sikerült marha-hypophysisből növekedési hormont izolálni (3). Többszörös revízió után az emberi növekedési hormon 191 aminosavból álló szerkezetét 1973-ban írták le (4). A növekedési hormon szerkezetének vizsgálatával egy időben kutatások bizonyították, hogy a hormon egy közvetítőn keresztül fejti ki hatását (5), a kezdetben szomatomedinnek nevezett vegyületet később nevezték el IGF-1-nek (inzulin like growth factor-1) a proinzulinnal mutatott szerkezeti hasonlósága alapján. A 70 aminosavból álló szerkezetet 1978-ban írták le (6), és nem sokkal később azt is bizonyították, hogy az IGF-1 hypophysectomizált állatokban is képes növekedést indukálni (7). A fiziológiai háttér feltárása mellett a diagnózis felállításához nélkülözhe-



1. ábra. Charles Sherwood Stratton

tetlen volt, hogy lehetővé váljék a növekedési hormon, és később az IGF-1 szérum szintjének meghatározása. *Evans* és munkatársai először patkány porcszövetét felhasználó bioesszét fejlesztettek ki, de széles körben később, mind a növekedési hormon, mind az IGF-1 esetében a radioimmunszé módszer terjedt el (8).

A 30-as évektől fogva voltak próbálkozások arra, hogy a feltételezeten növekedéshormon-hiány talaján kialakult alacsony növést gyermekekben állati hypophysis kivonattal kezeljék, de jelentős hatást nem sikerült elérni. *Escamilla* és munkatársai nagy adag hypophysis kivonattal alkalmazásával sem tudtak jelentős testmagasságjavulást elérni, és a betegnek súlyos allergiás reakciói is voltak (9). Az állati eredetű hypophysis kivonattal alkalmazása végül nem váltotta be a

1. táblázat. A humán rekombináns növekedési hormonnal végzett kezelés története diagnózisokban

A hormonterápia engedélyezésének időpontja	Diagnózis
1985	Gyermekkori növekedési hormonhiány
1993	Krónikus veseelégtelenség
1996	Felnőttkori növekedési hormonhiány
1997	Turner-szindróma
2000	Prader-Willi-szindróma ¹
2001	Gestatiós korhoz képest kicsi (SGA) újszülöttek ¹
2003	Idiopathiás alacsony növés*
2006	SHOX (short stature homeobox) géndeficientia ¹
2007	Noonan-szindróma*

*Európában nem befogadott diagnózisok.

¹Magyarországon jelenleg az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) által nem támogatott indikációk, azonban egyedi méltányosság alapján az OEP jóváhagyhatja a terápiát.

hozzá fűzött reményeket. Az áttörést Raben munkája hozta, aki először számolt be arról, hogy emberi hypophysis kivonatot használva sikerült növekedésibebesség-javulást elérni (10).

1963-ban egy beteg szérumából radioimmuneszszé-módszerrel magas növekedési hormon- és alacsony IGF-1-szint volt kimutatható (11), azonban a beteg tízéves kora után már nem reagált a kezelésre. Retrospektíve a növekedési hormon-rezisztencia-szindróma (Laron-törpeség) diagnózisa volt felállítható. A későbbiekben a kezelt beteg súlyos hypoglykaemiák miatt pancreatectomián esett át, de 53 éves korában is jó egészséggel örvendett és egészséges, normális testmagasságú fiúgyermek volt (12). Beck és munkatársai emberszabásúak agyalapimír-gy-kivonatával érték el hasonlóan biztató eredményeket (13). Több módszer is rendelkezésre állt az emberi hypophysisből kivonat elkészítésére, azonban mindegyik meglehetősen alacsony hatékonyságú volt. Egy hypophysisből körülbelül 1 mg növekedési hormont lehetett kinyerni, ami egy beteg egynapi adagja volt. 1963-ban egy szerkesztőségi közleményben a szerzők az alábbiakat állapították meg:

1. Az emberi növekedési hormon hatásos.
2. Az első hónapokban a betegek növekedése a kezelés előtti hónapokhoz képest hat-hétszerezére nőtt.
3. A hatás a későbbiekben fokozatosan csökkent.
4. A kezelés ideje alatt jelentős mellékhatás nem jelentkezett.

2. táblázat. Magyarországi Növekedési Hormon Centrumok listája

Gyermekcentrumok	Felnőttcentrumok
Budapest, Budai Gyermekkorház	Budapest, Állami Egészségügyi Központ
Budapest, Heim Pál Gyermekkorház	Budapest, Semmelweis Egyetem, I. és II. Sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest, Madarász Utcái Gyermekkorház	Debrecen, Debreceni Egyetem Klinikai Központ, I. és II. Sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika	Pécs, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekklinika	Szeged, Szegedi Tudományegyetem
Debrecen, Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gyermekklinika	Szolnok, Hetényi Géza Megyei Kórház
Győr, Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Gyermekgyógyászati Centrum	
Hódmezővásárhely, Erzsébet Kórház	Eger, Markhot Ferenc Kórház I. Sz. Belgyógyászati Osztály
Miskolc, Velkey László Gyermek-egészségügyi Központ	Győr, Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Belgyógyászat
Pécs, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika	
Szeged, Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika	
Szombathely, Markusovszky Lajos Megyei Kórház	
Veszprém, Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	

5. A betegek évente átlagosan 300–500 mg hormont igényeltek (14).

Annak ellenére, hogy 1986-ig korlátozott mennyiségben állt rendelkezésre emberi hypophysiskivonat, csak az Amerikai Egyesült Államokban több mint 6000 beteg kapott ilyen kezelést. 1985-ben közzétették az első esetet, ahol a korábban emberi hypophysiskivonattal kezelt betegnél Creutzfeldt–Jakob-betegséget azonosítottak a halál okaként (15), majd a későbbiekben összesen 26 esetben diagnosztizáltak hasonló, összesen 7700 beteg adatait elemezve (16). A készítményt a jelentett mellékhatások miatt 1986-ban visszahívták. Hazánkban 1977–1986 között volt elérhető a hypophysiskivonattal előállított készítmény (Gorm, Serono). A kivonattal kezelt betegek végmagassága a terápia hatására a normális tartományba került. A magyar betegek között nem jelent meg Creutzfeldt–Jakob-betegség (17).

A Genentech 1979-ben kezdte meg a rekombináns növekedési hormon gyártását (18). A klinikai vizsgálatok 1981-ben kezdődtek, melyet követően 1985-ben kapott a rekombináns humán növekedési hormon forgalomba hozatali engedélyt az amerikai Food and Drug Administrationtól (FDA), és kezdődhetett meg a készí-

ménnyel a növekedési hormon-hiány kezelése. A termelés 1985-ben vált ipari méretűvé. Magyarországon 1990 óta érhető el a humán rekombináns növekedési hormon. Az elmúlt 30 évben számos diagnózis befogadásra került (1. táblázat). A kezelés világszerte azonos standardok alapján zajlik. Jelenleg számos készítmény érhető el a piacon, melyek közös jellemzője, hogy gyermekekben mindegyiket napi egyszeri injekciózással, subcutan kell adni. A beadás optimális időpontja, a fiziológiás elválasztásnak megfelelően, a lefekvés előtti időszak. Magyarországon a kezelés jelenleg Növekedési Hormon Centrumokban történik (2. táblázat).

Az eltelt évtizedek során több tízezer beteg adatainak elemzésével bizonyítást nyert, hogy a növekedési hormon-kezelés a terápia gondos vezetése és monitorozása mellett mind gyermek-, mind felnőttkorban hatásos és biztonságos. A mai kor kihívása a terápia egyénre szabása, a hatékonyság fokozása az egyén adottságainak figyelembevételével (a diagnózis típusa, a terápia kezdetén a beteg életkora, serdülési stádiuma, a szülők testmagassága stb.), és mindenekelőtt a betegek és szüleik adherenciájának fokozása.

A cikk megjelenését a Pfizer Kft. támogatta.

Irodalom

1. Lindholm J. Growth hormone: historical notes. *Pituitary* 2006;9(1):5-10.
2. Evans HM, Long JA. Characteristic Effects upon Growth, Oestrus and Ovulation Induced by the Intraperitoneal Administration of Fresh Anterior Hypophyseal Substance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1922;8(3):38-9.
3. Li CH, Evans HM. The Isolation of Pituitary Growth Hormone. *Science* 1944;99(2566):183-4.
4. Niall HD, Hogan ML, Tregear GW, Segre GV, Hwang P, Friesen H. The chemistry of growth hormone and the lactogenic hormones. *Recent Prog Horm Res* 1973;29:387-416.
5. Salmon WD, Jr., Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957;49(6):825-36.
6. Rinderknecht E, Humbel RE. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 1978;89(2):283-6.
7. Schoenle E, Zapf J, Humbel RE, Froesch ER. Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats. *Nature* 1982;296(5854):252-3.
8. Glick SM, Roth J, Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of Human Growth Hormone in Plasma. *Nature* 1963;199:784-7.
9. Escamilla RF, Hutchings JJ, Deamer WC, Li CH, Forsham PH. Long-term effects of human growth hormone (Li) in a pituitary dwarf. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:721-6.
10. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18(8):901-3.
11. Blizzard RM. Growth hormone deficiency (GHD) and GHD-like syndromes, vol. 289-298. Roma- Milano: Pythagora Press; 1989.
12. Blizzard RM. History of growth hormone therapy. *Indian J Pediatr* 2012;79(1):87-91.
13. Beck JC, Mc GE, Dyrenfurth I, Morgen RO, Bird ED, Venning EH. Primate growth hormone studies in man. *Metabolism* 1960;9:699-737.
14. Blizzard RM. The Past, Present, and Future of Pituitary Growth Hormone. *Am J Dis Child* 1963;106:439-40.
15. Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985;313(12):731-3.
16. Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr* 2004;144(4):430-6.
17. Halász Z, Gács G, Sólyom J, Péter F, Muzsnai Á, Kozári A, Soltész Gy. Hypopituitary nanosom betegek gyermekkori tartós Gorm-kezelésének értékelése az elért testmagasság tükrében. *Gyermekegyógyászat* 1994;5:432-4.
18. Cronin MJ. Pioneering recombinant growth hormone manufacturing: pounds produced per mile of height. *J Pediatr* 1997;131(1 Pt 2):S5-7.