

Felelős szerkesztő:

Dr. Szolnoky Miklós

Főszerkesztő:

Dr. Karabélyos Csaba

Szerkesztőbizottság:

Dr. Bencsik Krisztina

Prof. Czirják László

Prof. Horváth Örs Péter

Dr. Kalmár Ágnes

Dr. Mátrai Zoltán

Dr. Nemes László

Dr. Paál Mária

Dr. Pál Katalin

Prof. Zeher Margit

Szerkesztőbizottság**tanácsadó testülete:**

Prof. Fekete György

Prof. Kiss Attila

Prof. Kiss István

Prof. Komoly Sámuel

Prof. Lipták József

Prof. Mándi Yvette

Prof. Maródi László

Prof. Medgyesi György

Dr. Mészner Zsófia

Dr. M. Tóth Antal

Dr. Nagy Kálmán

Prof. Pálóczi Katalin

Prof. Perner Ferenc

Prof. Péntes István

Prof. Péter Ferenc

Prof. Romics Imre

Prof. Rozgonyi Ferenc

Prof. Sas Géza

Prof. Schuler Dezső

Dr. Siklós Pál

Dr. Szita János

Prof. Tekerés Miklós

Prof. Tímár László

Dr. Tretyánszky Zoltán

Prof. Tulassay Tivadar

Alapító:

Biotest Hungaria Kft.

Kiadja és a nyomdai munkáért felelős:

Dursusz Bt.

1161 Budapest,

Szepesi u. 24.

Felelős vezető:

Gyulay Mihály

Szerkesztőség**és levelezési cím:**

2045 Törökbálint,

Torbágy u. 15/A

ISSN: 1419-0478

Megjelenik:

évente négyszer

Előfizetési díj:

2016. évre 2016,- Ft + 5% áfa

Bevezetés.....2

/Introduction/

*Prof. Fekete György***Rövid áttekintés a leggyakoribb gyógyszer mellékhatásról:****a gyógyszer okozta májkárosodás.....3**

/Short overview of the most frequent side effect of medicine:

drug induced liver injury/

*Dr. Pallós Júlia***Off-label gyógyszeralkalmazás a klinikai gyógyszerész szemszögéből.....6**

/Off-label use of medicines from the aspect of the clinical pharmacologist/

*Dr. Sebők Szilvia***A vér, mint gyógyszer.....11**

/Blood as medicine/

*Dr. Csordás Katalin***Az Intratect® intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés eredményessége****az alloimmun háttérű habituális vetélések és egyéb terhességi****sikertelenségek immundiagnosztikailag szelektált eseteiben18**

/The efficiency of Intratect® IVIG therapy in immunodiagnostically

selected cases of alloimmune backgrounded habitual aborts

and other gravidity associated unsuccessfulities/

*Prof. Fülöp Vilmos***Biológiai terápiák alkalmazásának szépségei és nehézségei gyermekkori****arthritisekben.....23**

/The beauties and difficulties of using of biological therapies in childhood

arthritises/

*Dr. Ponyi Andrea, Dr. Constantin Tamás***Farmakogenomika31**

/Pharmacogenomics/

Prof. Szalai Csaba

FOCUS MEDICINAE

Interdiszciplináris tudományos folyóirat

Tisztelt Olvasó!

A mostani számunk hat érdekes, izgalmas cikket tartalmaz a legújabb kezelési eljárásokról és a farmakogenomika ígéretes jövőjéről. Részletes áttekintést kapunk a vérkészítmények gazdag választékáról, ezek különböző korszerű javallatairól. Ma már a vér alvadásifaktor készítményei a hemofiliák, az immunglobulin készítmények az immunglobulin pótlás, az infekció megelőzés, az immunmodulációs és az antiinflammatoricus kezelések hatékony eszközei. Sok házaspárt érintő komoly gond a habituális vetélés. Az alloimmun eredetű habituális vetélések kivizsgálását és a sikeres intravénás immunglobulin kezelést ismertető tanulmány gyakorlati ajánlásokat ad a kezelés optimalizálását célzó immunológiai tesztek kiválasztásához és kivitelezéséhez, emellett kitér a sikeres Intratect intravénás immunglobulin kezelés hátterében álló kórélettani változásokra is. A korábban súlyos, jelentős fájdalmakhoz és teljes mozgáskorlátozottsághoz vezető gyermekkori rheumatoid arthritisek új, sikeres biológiai terápiás lehetőségeinek szépségeit és nehézségeit szemlélteti a gyógyszerek hatásmechanizmusát is érthetően leíró cikk. Számos gyakorlati tanácsot nyújt a gyógyszerek indikáción túli, ún. „off-label” alkalmazásáról írt közlemény. A leggyakoribb gyógyszer mellékhatásáról, a májkárosodásról, a súlyos tünetek megelőzéséről és kezeléséről olvasható összefoglaló tanulmány szembeállítja a döbbenetes adattal, amely szerint több, mint ezer gyógyszer hatóanyag, növényi származék, pl. a kis molekulatömegű heparinok, biológiai készítmények képesek károsítani a májat. A rosszindulatú daganatok kezelésében már ma is alkalmazott, génmutációk vizsgálatán alapuló gyógyszerválasztás további mai és jövőbeni perspektíváit vetíti elénk a farmakogenomika, a precíziós orvoslás részleteit bemutató tanulmány. A Focus Medicinae mostani számát is lapunk célkitűzésének megfelelően úgy igyekeztünk összeállítani, hogy sokféle orvosi szakterület képviselői számára jelentsen igényes, tanulságos olvasmányt!

Prof. Fekete György

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK:

A folyóiratban eredeti áttekintő jellegű közleményeket, valamint folyóiratreferátumokat jelentetünk meg.

A kézirat kapcsolatos formai követelmények (eredeti és áttekintő /review/ jellegű közlemények) a következők:

A kézirat sorrendje:

- magyar nyelvű cím, szerzővel, intézettel együtt
- magyar nyelvű absztrakt
- magyar kulcsszavak
- angol nyelvű absztrakt
- angol kulcsszavak
- szöveg (csak magyarul)
- irodalomjegyzék (max. 30)
- táblázat(ok)
- ábra(k), ábrajegyzék

Cím: a szerzők a munkahelyük megjelölésével szerepeljenek a közlemény címét követően.

Absztrakt: maximálisan 1 oldal terjedelmű legyen, az absztraktok esetén bekezdéseket ne használjunk, folyamatosan történjen a gépelés.

Kulcsszavak: 5-6 jellemző kulcsszót emeljük ki a szöveg elé, mindkét nyelven.

Szöveg: (az itt felsorolt követelmények természetesen az absztraktra is vonatkoznak)

1 oldal: 27-30 sor – 1 sor: 70 leütés

Betűtípus: Arial, normál 12-es méretű, (a szöveg, amennyiben lehetséges Windows XP vagy újabb változatban készüljön).

Maximális oldalszám: 10 (esetenként ettől eltérés lehet a szerkesztőbizottság döntése alapján), kívánt oldalszám: 6-8 oldal (A/4).

Helyesírás: ahol lehet, magyar kifejezéseket és magyaros írásmódot használjunk.

Irodalomjegyzék: a hivatkozások száma ne haladja meg a 30-at, a szövegben az adott bekezdés végén levő, dőlt, zárójelbe tett szám jelezze a citált publikációt, az irodalomjegyzék első szerző szerinti ABC-rendben készüljön.

Formai kérések:

1. Szerzők megjelölése dőlt betűvel (elől családnév, utána keresztnév első betűje ponttal zárva). 3-nál több szerző esetén az első három szerző után *et al.*: álljon.

2. A cikk teljes címe

3. A folyóirat hivatalos rövidítése (pl. N.Engl.J.Med.), kötetszáma és oldalszáma, majd legvégül az évszám (pl. 73(1), 278-281, 1986)

Táblázat(ok): a táblázatok Windows XP vagy újabb verzióval készüljenek, és legyenek címmel ellátva.

Ábra(k): színes ábrákat és fotókat nem áll módunkban leközölni, az esetleges színes ábrák fekete-fehér kópiában jelennek meg.

Folyóiratreferátumok:

Ezek esetében csak a referáló nevét és a forrást kell feltüntetni, (felül magyarra fordított cím, alatta a forrás pontos adatai, alul a referáló neve). A folyóirat-referátum a két gépelt oldal terjedelmet ne haladja meg, az előbbieken valamint az eredeti közleményeknél említett követelmények megtartása mellett.

Kérjük a szerzőket, hogy a cikkeket E-mail-en adják le szerkesztőségünknek, és amennyiben mód van rá, kinyomtatott formában is juttassák el azt a **Biotest Hungaria Kft.** irodájába.

Cím: 2045 Törökbálint, Torbágy u. 15/A

E-mail: biotest@biotest.hu vagy karabalyos.csaba@biotest.hu

Rövid áttekintés a leggyakoribb gyógyszer mellékhatásról: a gyógyszer okozta májkárosodás

Dr. Pallós Júlia

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, Budapest

Összefoglalás: A gyógyszer-okozta májkárosodás mind az egyén, mind a közegészség számára nagy teher. Ezernél több gyógyszer hatóanyaggal kapcsolatban jelentettek már májkárosodást, gyakran nagyon súlyos kimenetellel. A forgalomból való gyógyszerkivonások negyede is hepatotoxicitás miatt történt. Eppen ezért nagyon fontos, hogy gyógyszeres terápia közben vagy után fellépő bizonytalan, enyhe panaszok esetén is mindig gondoljon a kezelőorvos a májat érintő mellékhatás lehetőségére. A cikk összefoglalja a legfontosabb ismereteket, szól a gyógyszer-okozta májkárosodás rizikó faktorairól, klinikumáról, a diagnosztikus tennivalókról, illetve röviden a prevencióról is.

Kulcsszavak: gyógyszer-indukálta májkárosodás, gyógyszer mellékhatás, hepatotoxicitás, rizikó faktor, diagnosztika, prevenció

Bevezetés

Mostanáig több, mint ezerféle gyógyszer-hatóanyaggal, toxinnal és növényi származékkal összefüggésben jelentettek különböző fokú májkárosodást (drug-induced liver injury – DILI). A hosszú lista folyamatosan egészül ki az újabb készítményekkel: az új orális alvadásgátlók, kis molekulatömegű heparinok, számos biológiai készítmény esetében is számolni kell vele. Eppen ezért nagyon fontos, hogy az egészségügyi szakemberek gondoljanak a májkárosodásra bármely gyógyszeres terápia esetén előforduló, sokszor csak jellegtelen panaszok kialakulásakor is. Ez már azért is életmentő lehet, hiszen a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyása esetén esélyes, hogy a máj működése nem romlik tovább és a folyamat nem irreverzibilis.

Gyógyszer okozta májkárosodás

A gyógyszer okozta májkárosodás jelentőségét az is mutatja, hogy a már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerek több, mint negyed részét hepatotoxicitás miatt vonták vissza a legutóbbi 50 évben.

A forgalomban levő gyógyszerek előny-kockázat arányának felülvizsgálata a hatóságok egyik legfontosabb feladata. Ez a gyakorlatban a gyógyszerbiztonság monitorozását jelenti, bár hatástalanságra utaló megfigyelések esetén új gyógyszer hatékonysági vizsgálatot is előírhatnak.

A forgalomba hozatal utáni gyógyszerbiztonsági követés nem hiábavaló erőfeszítés, mivel a milliók által szedett, jól ismert gyógyszerek is okozhatnak meglepetéseket, illetve az időközben elvégzett epidemiológiai

Summary: Drug-induced liver injury (DILI) is a big burden both for the individual and public health. Liver injury has been reported in connection with more than 1000 active ingredients, frequently of very serious outcome. More than 25% of drug withdrawals from the market was due to hepatotoxicity. For this reason it is very important that in case of any discomfort experienced during or after a drug therapy physicians think of a potential adverse drug reaction affecting liver functions. The article summarises the most important pieces of information on risk factors, clinical picture, diagnostic methods of liver injuries and on its prevention.

Key words: drug induced liver injury, drug side effect, hepatotoxicity, risk factor, diagnostics, prevention,

vizsgálatokkal pontosabban tudjuk kirajzolni a gyógyszerbiztonsági profilokat. Erre példa több idén publikált cikk, melyben a szerzők a nem-szteroid gyulladáscsökkentők által okozott májkárosodás eseteit tekintették át az Egyesült Államok nyilvántartásában (1,5,6,7).

A májkárosodás direkt toxikus hatás következménye, illetve valamely másik gyógyszerrel, táplálékkal történő kölcsönhatás eredménye lehet.

A hatást számos belső és külső tényező befolyásolja. A tünetek spektruma igen széles, a tünetmentes májenzim emelkedéstől kezdve fulmináns májelégtelenségig minden előfordulhat.

A diagnózis nem egyszerű, számos elem figyelembevételével történik. Meg kell vizsgálni a kórelőzményt (jellemző kockázati tényezők jelenléte, egyéb okok kizárása), a tüneteket (a kialakulásig eltelt idő, laboratóriumi paraméterek, szövettan stb.) és a kórlefolyást.

A gyógyszer-okozta májkárosodások gyakoriságát nehéz meghatározni, a bejelentések alapján 1/10.000-100.000. Franciaországban orvosokat képeztek ki a DILI felismerésére és jelentésére: a gyakoriságot 14/100.000 lakos/évre becsülték. A betegek 12%-a került kórházba és 6%-a halt meg. Az akut májelégtelenség esetek egy tizede vezethető vissza gyógyszerhatásra.

A gyógyszer-okozta májkárosodás kialakulásának számos rizikófaktora ismert:

- idős kor (mivel csökkent a véráramlás, csökkent a hepaticus clearance, több gyógyszer interakció fordulhat elő, gyakori fertőzések, rossz táplálkozás stb.)
- női nem (ismeretlen okból)
- alkoholizmus (a máj kötőszövetes átalakulása miatt csökkent a gyógyszer metabolizmus)

- fennálló májbetegség
- genetikai tényezők (mivel egy gén kódolja a P-450 fehérjét)
- kísérőbetegségek (AIDS, malnutritio)
- gyógyszerforma (az elnyújtott hatású gyógyszerek gyakrabban okoznak májkárosodást)

A gyógyszer-okozta **májkárosodást sokféleképpen lehet osztályozni**. Klinikai megjelenése / szövettana alapján lehet hepatocellularis (májsejt károsodás vagy elhalás, a mitochondriumok vagy transzport fehérjék elpusztulása), cholestaticus vagy kevert típusú károsodás. A toxicitás fajtája szerint beszélhetünk direkt toxicitásról, amely előre megjósolható, állatkísérletekben reprodukálható, és a károsodás mértéke a gyógyszer adagjával arányos. Más esetekben a károsodást az immunválasz mediálja. Itt megkülönböztethető a hyperszenzitivitás (1-4 héten belül jelentkező, kiütéssel, lázzal és eozinofiliával járó állapot) és a metabolikus-idioszinkráziás reakció, melyet a gyógyszer indirekt metabolitja okoz. Ez utóbbi kialakulása heteken belül is lehetséges, de akár 1 év is eltelik a tünetek megjelenéséig.

Gyakorlatilag a máj **metabolizálja a szervezetbe kerülő összes gyógyszert** valamint a toxinokat is. A gyógyszer metabolizmus két lépésben történik: az első fázist a májban található cytochrom P-450 (egy legalább 50 tagból álló enzimcsalád valamelyik tagja) katalizálja. A kialakuló metabolitok gyakran átmenetiek és nagyon reaktívak. Nagyon jól ismert, hogy az azonos úton metabolizálódó gyógyszerek egymás átalakulását lényegesen befolyásolhatják.

Nem minden gyógyszer megy át az 1. fázison, néhány rögtön a 2. fázisba kerül. Ez szintén a májban zajlik, de létezik extrahepaticus konjugáció is. Ezután a gyógyszer metabolitok, a molekula nagyságától függően, az epével vagy a vesén át távoznak a szervezetből.

A **májkárosodás klinikai képe** igen változatos lehet. Egyes esetekben csak tünetmentes, a gyógyszeresedés folyamán nem progrediáló májenzim emelkedés jelentkezik, máskor epepangás és pruritus, icterus vagy akut májelégtelenség coagulopathiával és encephalopathiával. A krónikus forma hasonlít az ismert krónikus májbetegségek klinikai manifesztációjához (pl. autoimmun hepatitis, primer biliaris cirrhosis, alkoholos májbetegség). A beteg panaszai lehetnek gyengeség, hányinger, rossz közérzet, szubfebrilitás, jobb oldali felhasi fájdalom, esetleg sárgaság, viszketés, világossárga széklet és sötét vizelet. Egyes esetekben más szervek elégtelen működésére utaló tünetek is megfigyelhetők. Fizikális vizsgálattal májnagyobbodás észlelhető (2,3,4).

Májfunkciós vizsgálatok

A máj megfelelő működése elengedhetetlen a homeosztázis fenntartásához. A működés megítéléséhez ismerni kell a májenzimek (AST- régebben SGOT, ALT – régebben SGPT, LDH, AP, GGT), az össz- és a direkt bilirubin értékeket, a szérumban albumin szintet, a protrombin időt, illetve még sok egyéb biomarkert. Bár gyakran a laboratóriumi paraméterek eltérése az első és

egyetlen tünete a csökkent májműködésnek, az eltérések nincsenek arányban a májbetegség súlyosságával. Normális vagy enyhén kóros értékek sem zárják ki a súlyos fokú májkárosodást.

A laboratóriumi értékekből a következő arány (ráció, R) kiszámítása segít a hepatocellularis és cholestaticus típusú májkárosodás megkülönböztetésében. A képlet a következő:

$$R = \frac{ALT}{ALT \cdot ULN} : \frac{AP}{AP \cdot ULN}$$

R: ratio

ULN: a normál érték felső határa (populációként eltérő lehet)

Ha ez az érték ≥ 5 , akkor hepatocellularis, ha < 2 , akkor cholestaticus májkárosodás valószínűsíthető.

A Magyarországon elfogadott normál felső határértékek a következők:

AST (aszpartát transzamináz, régebben SGOT)	< 40 U/l
ALT (alanin transzamináz, régebben SGPT)	< 40 U/l
LDH (tejsav-dehidrogenáz)	< 200 U/l (össz aktivitás)
γ -GT vagy GGT (gamma glutamil transzpeptidáz)	< 50 U/l
AP (alkalikus foszfatáz)	< 280 U/l

1. táblázat

Az alábbi táblázat áttekintést nyújt a leggyakrabban használt májfunkciós paraméterek interpretációjáról:

össz bilirubin	icterus kórisméje és a súlyosságának megállapítása
indirekt bilirubin	hemolízis megítélése
AP	cholestasis és infiltratív betegség diagnózisa
AST (SGOT)	hepatocellularis betegség és a progresszió megítélése
ALT (SGPT)	ALT relatíve alacsonyabb alkoholos májkárosodásban
albumin	májkárosodás súlyosságának megítélése
gamma-globulin	jelentősen megemelkedik autoimmun hepatitisben és cirrhosisban
prothrombin idő	májkárosodás mértékének meghatározása
mitochondrium ellenes antitestek	primer biliaris cirrhosis diagnosztizálása
simaizom ellenes antitestek	primer sclerotisalo cholangitis diagnosztizálása

2. táblázat

A gyógyszer-indukálta májkárosodás igazolásához szükséges az egyéb okok kizárása. Ezt további laboratóriumi paraméterek meghatározásával (gamma-globulinok, hepatitis A/B/C/E antitestek, szérumban ferritin szint, ceruloplazmin stb.), illetve eszközös vizsgálatokkal (UH, MRI, CT, ERCP – Endoszkópos Retrograd Cholangiopancreatográfia) lehet elvégezni. Nagyon fontos a pontos anamnézis felvétel is.

A **DILI diagnózis** felállítása egyszerűbb, ha csak egy anyag gyanúsítható. Több gyógyszer egyidejű szedése megnehezíti a kórisme felállítását. Számos diagnosztikai algoritmus szerepel a szakirodalomban, melyek segítik a klinikusokat. A következő szempontok figyelembevétele és átgondolása javasolt:

1. Előzmények (a gyanúsított gyógyszer adagja, beadási módja, a kezelés időtartama, együtt szedett más vényköteles- és vény nélküli gyógyszerek, növényi készítmények, a latencia idő miatt az utolsó 3 hónapból össze kell gyűjteni a fenti információkat)
2. A tünetek kialakulásának kezdete: általában 5–90 nap
3. Egyéb májkárosodást/cholestatist kiváltó okok kizárása
4. A gyógyszer abbahagyása: általában az abbahagyás után 8 napon belül a szérumban az enzimek 50%-kal csökkennek DILI esetében
5. Hasonló tüneteket okozott-e már a gyógyszer (alkalmazási előírás és szakirodalom alapján)
6. A gyanúsított gyógyszer ismételt adása: szándékosan újra adni a gyanúsított gyógyszert etikátlan, de véletlen újraadás sajnos előfordulhat. Ebben az esetben nagyon fontos az összes új információ begyűjtése (klinikai tünetek alakulása, új laboratóriumi vizsgálatok eredményei stb.)

És végezetül pár szót a **prevencióról**. Az első lehetőség már a gyógyszerfejlesztés korai fázisában adódik. Az állatkísérletek eredményei is felhívhatják a figyelmet a gyógyszerjelölt potenciális májkárosító hatására. A nem-klinikai vizsgálatok elsősorban a dóziszfüggő, előre megjósolható hatás detektálásában segítenek. Emberben a fázis I vizsgálat során nyílik lehetőség a hepatotoxicitás felfedezésére, bár a csekély számú önkéntes bevonásával végzett korai fázis vizsgálatok csak limitált lehetőséget nyújtanak. Egy 1:1000 gyakoriságú mellékhatás megfigyeléséhez legalább 3000 beteg klinikai vizsgálatba történő bevonása esetén van esély.

A gyógyszer forgalomba hozatala után a mellékhatások gondos jelentése az a módszer, aminek segítségével a lehető leghamarabb azonosítani lehet egy gyógyszer nem várt/nem ismert mellékhatását. Ugyancsak fontos a betegek májfunkciójának rendszeres ellenőrzése a klinikai gyakorlatban. További segítséget jelent a májkárosodás megelőzésében, ha a beteg tájékoztatott, kezelőorvos vagy gyógyszerész segítségével figyel azokra az alarmírozó tünetekre, amelyek megjelenésekor azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Egyre több esetben derül fény a káros hatás és a genetikai tulajdonságok összefüggésére. Bizonyos gyógyszerek esetében genetikai teszttel kell a kezelésből

azokat kizárni, akiknél nagyobb valószínűséggel fordul elő az adott mellékhatás.

Összefoglalás

- A májfunkció gyors felméréséhez a májenzimek (AST, ALT, AP, GGT), a szérumban az albumin szintje, bilirubin szintje és INR (International Normalised Ratio) meghatározás szükséges.
- Kóros májfunkciós tesztek észlelésekor gondos anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat szükséges.
- A károsodott májfunkció különböző mintázatot mutathat: hepatocellularis károsodásra, cholestasisra, illetve izolált hyperbilirubinaemiára jellemzőt. Hepatocellularis folyamatban az aminotranszferáz enzimek és az AP szintje diszproporcionálisan emelkedik meg. Az össz bilirubin mindkét esetben megnőhet, ezért differenciál-diagnosztikai segítséget nem nyújt.
- Májsejt károsodásban az intracelluláris enzimek szérumban szintje nő meg. Ennek számos oka lehet, vírus hepatitis, toxikus károsodás, beleértve az alkoholt is, továbbá malignus folyamat.
- A cholestasis hátterében extra- vagy intrahepaticus obstrukció áll. Ezeknél a betegeknél jellemzően megnő az alkalikus foszfatáz (legalább 4-szeresére.) Kisebb mértékű AP emelkedés kevésbé specifikus.
- Izolált hyperbilirubinaemia esetén tisztázni kell, hogy melyik frakció emelkedett meg elsősorban.

Irodalomjegyzék:

1. Björnsson E.S.: Hepatotoxicity of drugs: the most common implicated agents. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 224, 2016
2. Sarges P., Steinberg J.M., Lewis J.H.: Drug-induced liver injury: highlights from a review of 2015 literature. *Drug Safety*, 39(9), 801-821, 2016
3. Onakpoya I.J., Heneghan C.J., Aronson J.K.: Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.*, 14, 10, 2016
4. Schmeltzer P.A., Kosinski A.S., Kleiner D.E. et al.: Liver injury from non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Internat.*, 36(4), 603-609, 2016
5. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al.: Drug-induced liver injury. www.uptodate.com 2016
6. Mehta N.: Drug-induced hepatotoxicity. <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview> 2014
7. Navarro V.J., Senior J.R.: Drug-related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.*, 354, 731-739, 2006

Off-label gyógyszeralkalmazás a klinikai gyógyszerész szemszögéből

Dr. Sebők Szilvia

Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest

Összefoglalás: Egy gyógyszer alkalmazási előírása pontosan megadja az adott készítményre vonatkozó terápiás javallatot, az alkalmazás lehetséges módjait, a készítmény adagolását, valamint felhívja a figyelmet a lehetséges gyógyszerköölcsönhatásokra, egyéb interakciókra, mellékhatásokra, ellenjavallatokra, speciális betegpopulációkra vonatkozó információkra. Off-label alkalmazás esetén a gyógyszer alkalmazási előírásában meghatározottaktól eltérünk, valamilyen várható előnyt szem előtt tartva, amely individuális terápiát tesz lehetővé az adott gyógyszert alkalmazva annak indikációs területén kívül. A klinikai gyógyszerésznek szerepe lehet adott hatóanyag, vagy javallat esetében a megfelelő készítmény piacutatásában, az engedélykérelmek benyújtásában, a készítmény beszerzésében. Intézményi közbeszerzés esetén szakértelmével segítheti a kiírás összeállítását, kiemelt figyelmet fordítva az adott területen szükséges készítmények alkalmazási előírásában foglaltakra. Az off-label alkalmazott készítmények esetében a biztonságossági adatok és az evidenciák szűkösségéből adódóan a nem várt mellékhatások megjelenésére fokozottan lehet számítani, így azok figyelése, jelentése szintén gyógyszerészeti feladat kör lehet.

Kulcsszavak: off-label, on-label, alkalmazási előírás, indikáción túli gyógyszeralkalmazás, klinikai/kórházi gyógyszerész, közbeszerzés, mellékhatás, OGYÉI

Bevezetés

Az indikáción túli, vagy off-label gyógyszeralkalmazás lehetőséget nyújt a kezelőorvos számára egyes speciális betegcsoportok, mint pl. gyermekek, idősek, várandósok, ritka betegségekben szenvedő, daganatos, vagy terminális állapotú betegek on-label körön túli kezelésére (19). On-label az adott kezelés, ha az alkalmazási előírásban foglaltak egésze érvényesül, a kategória nem csupán a javallatok összességének való megfelelést jelenti. Fent említett betegcsoportokban etikai, vagy egyéb okból hiányzó evidenciák miatt az alkalmazási előírás nem terjed ki az adott korosztály, állapot, betegség kezelésére, vagy a készítmény adott módon történő használatára.

Egy gyógyszer alkalmazási előírásában nem szereplő javallat, adagolási mód, felhasználási terület esetében számos ok állhat a háttérben. Lehetséges, hogy az adott készítmény hatástalan az általunk megcélzott indikációban, vagy a használni kívánt gyógyszerformában, amelyre jó példa lehet a szisztémás fertőzésekben intravénás úton alkalmazott vancomycin. Mivel a készítmény iv. adagolás során nem ér el terápiás szintet a bélben, de az ott élő *C. difficile* érzékeny rá, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Summary: The Summary of Product Characteristics (SPC) of a drug provides the exact indication of the medicine, the potential ways of the application, the dosages and draws attention to the potential interactions, side effects, contraindications and age conditions, as well. In case of „off-label” use the medicine is applied outside the indications specified in the Summary of Product Characteristics, keeping in mind some kind of expected benefit, which allows individual therapy of the patient. The clinical pharmacist can help to find the proper drug product, to submit the permits, including individual import product permits, and to explore ways of funding, as well. In case of off-label use due to the lack of safety data and evidence, the appearance of unexpected side effects are highly expected, therefore the related monitoring and sending of side effect signals could also be one of the pharmacists’ tasks. Pharmacists can facilitate the tender compilation for public procurement with their professional expertise focusing on the SPCs of medicines of the given fields of application.

Key words: off-label, on-label, Summary of Product Characteristics, off-label drug use, clinical/hospital pharmacist public procurement, side effects, OGYÉI

(továbbiakban: OGYÉI) módszertani levelében foglaltaknak megfelelően pseudomembranosus colitis kezelésére a gyári, intravénás használatra szánt készítményből magisztrálisan előállított orális gyógyszerforma, kapszula, vagy oldat készíthető. Az orálisan beadott készítmény azonban nem szívódik fel a bélből a molekula sajátosságai miatt, így lokális hatásra számíthatunk (1). Állhat korosztályi sajátosság, metabolizációs, eliminációs éretlenség, vagy elégtelenség is egyes készítmények alkalmazási előírásbeli megköötései mögött, amely esetleg kifejezett ellenjavallatként kerülhet megfogalmazásra. Ez utóbbi esetben indikáción túli kérelem benyújtásakor elutasításra számíthatunk. Esetenként az érintett betegcsoport kisszámú, így finansziális okból, vagy a vizsgálat nehéz kivitelezhetősége miatt a gyártó nem kívánja adott indikációval bővíteni a forgalomba hozatali engedélyt. Súlyos mellékhatás előfordulási lehetősége is állhat az adott indikációs kör szűkössége mögött (6).

Az off-label kezelések előnyei között említhető a folyamat gyorsasága, a már forgalomban lévő gyógyszerek esetében megjelenő tudományos újdonságok, felfedezések kapcsán nem szükséges megvárni az alkalmazási előírás bővítését. Hátrány lehet azonban, hogy az on-label kezeléseket esetében rendelkezésre álló biztonságossági és hatékonyságra vonatkozó adatok köre

off-label esetben szűkösebb, a nemkívánatos események előfordulási valószínűsége nagyobb (6).

Az off-label felhasználások engedélyezése nem egységes az Európai Unió országaiban. A Magyarországon érvényben lévő rendszer szerint az engedély nélküli folytatott indikáción túli gyógyszeralkalmazás engedély nélküli klinikai vizsgálatnak minősül, amely a 2012. évi C. törvény (Büntető Törvénykönyv) 171. § szerint büntethető: „Aki emberen orvostudományi kutatást engedély nélkül vagy az engedélytől eltérően végez, büntetett miatt egy évtől öt évig terjedő szabadságvesztéssel büntetendő.” (2).

Az off-label engedélyezés folyamata

Az engedélykérelem benyújtására a kezelőorvos jogosult, aki a megfelelő adatokkal kitöltött kérelemhez csatolja a beteg beleegyező nyilatkozatát, valamint vállalja, hogy a kezelés befejezését követően kiértékelő jelentést küld a beteg állapotáról. Amennyiben a kérelmezett indikációban, vagy felhasználási mód esetén a készítmény esetében ellenjavallat került megfogalmazásra az alkalmazási előírásban, úgy a kérelmet elutasítják.

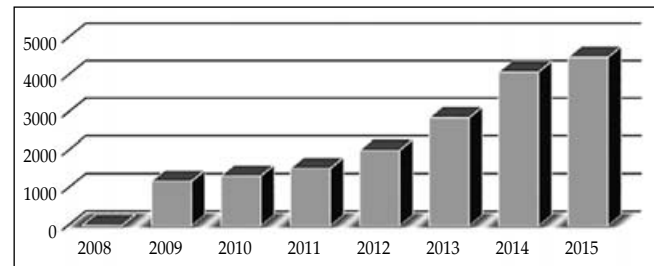
A benyújtott kérelem elbírálási ideje szokásos eljárási rendben 8 nap, sürgősséggel indult eljárás esetében 3 nap (6). Gyakorlati tapasztalataink alapján az OGYÉI munkatársai nagyon segítőkészek, sürgősségi, vagy életmentő esetben személyes kapcsolatfelvételt követően az elbírálás pár órán belül megtörténhet. Az engedélyezésre vonatkozó tudnivalók, valamint a kitöltendő formanyomtatványok elérhetőek az OGYÉI honlapján az „Indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezése” oldalról (8,9). Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező készítmény esetében is kérelmezhető off-label eljárás, ez esetben az off-label engedély egyszersmind egyedi import engedélyként is felhasználható. Fontos kiemelni, hogy az engedély-kérelmen feltüntetett indikációs kör ez esetben is kötelező érvényű a felhasználás során.

Az indikáción túl alkalmazott készítmények a társadalombiztosítás által nem támogatott körbe tartoznak, így a finanszírozáshoz a szabályok szerint egyedi méltányossági finanszírozása szükséges, melyhez elengedhetetlen az off-label engedély előzetes megléte. Fekvőbeteg ellátás keretében, amennyiben adott beteg esetében a betegellátás költsége, – mely magában foglalja az off-label alkalmazott készítmény költségét is – meghaladja a finanszírozott HBCS érték ötszörösét, extrafinanszírozás kérhető. Járóbeteg ellátás esetében is igényelhető egyedi támogatás az indikáción túl alkalmazott készítményre, mely igény benyújtásához szintén szükséges az off-label engedély megléte. A támogatási igényt valamennyi esetben az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (továbbiakban: OEP) felé kell benyújtani a honlapjukon elérhető „Egyedi támogatás gyógyszer” fül alatt található dokumentumok benyújtásával (18).

Feldolgozott adatok

Az OGYÉI online felületén elérhető az „Indikáción túli gyógyszerrendelés-kérelmek” publikus

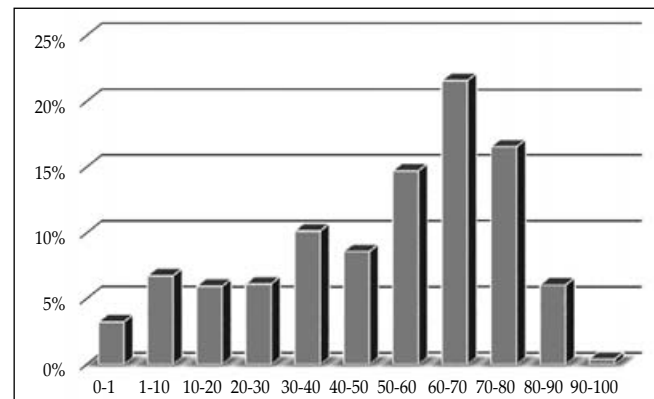
nyilvántartása, amely 2008 júliusától 2016 februárjáig tartalmazza az off-label kérelmek adatait (10). A 2008. július 1-i jogszabályváltozásokot követően az OGYÉI, mint engedélyező hatóság fogadja az indikáción túli alkalmazásra vonatkozó kérelmeket. Látható, hogy az első, nem teljes év tízes nagyságrendű kérelemszáma folyamatosan emelkedett, napjainkra a kérelmek száma meghaladja az évi 4000 db-ot (1. ábra).



1. ábra: A beadott kérelmek számának alakulása 2008-2015 (beadott kérelmek száma/év)

Nemzetközi irodalmi adatok szerint a gyermekgyógyászat és az onkológia területén kiugró az off-label alkalmazott készítmények száma. A két terület számos esetben átfedést is mutat (5,11).

A beadott engedély kérelmek mögötti korosztályi megoszlásból az 50-80 év közöttiek dominanciája látszik, ahol a közel tízezer off-label kérelem kétharmada onkológiai területre lokalizálható (2. ábra). A fennmaradó mennyiség jórészt a szemészetben időskori macula degeneráció kezelésére használt bevacizumab, az ortopédiai műtétek során alkalmazott tramexansav, intravénás immunglobulin, botulinum toxin, altepláz, immunrendszerre ható készítmények és néhány kisebb terület között oszlik meg.



2. ábra: A 2008-2016-ig beadott kérelmek korosztályi megoszlása (adott korosztály aránya az összes beadott kérelem %-ában/korcsoporthoz)

Gyermekek esetében jóval összetettebb a kép, mivel a 0-18 éves korosztály meglehetősen heterogén csoportot ölel fel, a néhány száz grammos koraszülött csecsemőtől, az akár 100 kg-ot is elérő, vagy meghaladó serdülőig. Jelentős farmakokinetikai különbséggel számolhatunk, mind a felszívódás, mind a megoszlás során, és a legkisebbek enzimrendszerének éretlensége, valamint a máj és vesefunkciók elégtelensége miatt a metabolizációs, eliminációs képesség is nagyon eltérhet a csoporton belül (11).

Az alkalmazási előírásokból hiányozhat az adott korosztályra, vagy az adott súlycsoportra vonatkozó javallat a klinikai vizsgálati adatok hiánya miatt, esetleg az alkalmazni kívánt gyógyszerforma nem elérhető, vagy nem indikált az adott készítmény esetében. Sok esetben a kórházi/klinikai gyógyszerészre hárul gyári készítményből kiindulva a kívánt gyógyszerforma megfelelő erősségben történő magisztrális előállítás, amelyben a technológiai tanulmányai során elsajátított ismereteire és a vonatkozó módszertani levélben foglaltakra támaszkodhat. Mivel az alkalmazási előírás a gyári készítmény alkalmazási módját is meghatározza, az attól való eltérés off-label felhasználásnak számít. A magisztrálisan előállított gyógyszerforma esetén figyelembe kell venni a célkorosztály farmakokinetikai jellemzőit, a felnőtt dóziszból való extrapolálás dozírozási problémához, gyógyszerelési hibához vezethet (14).

A klinikai gyógyszerész lehetséges szerepe az off-label gyógyszeralkalmazáshoz kapcsolódóan a következők:

1.) Magisztrális gyógyszerkészítés

Valamennyi korosztály esetében előfordulhat, de gyerekek esetében a legjellemzőbb, hogy a beszerezhető gyári készítmények között nem elérhető az alkalmazni kívánt erősség, vagy gyógyszerforma. Ez esetben a gyógyszerésznek lehetősége van gyógyszerkönyvi minőségű hatóanyag, vagy amennyiben ez nem elérhető, meglévő gyári készítmény felhasználásával elkészíteni a kívánt gyógyszert. Utóbbi esetben a 44/2004. (IV.28) ESzCsM rendelet 13 §. (5) pontja, valamint a módszertani levelekben foglaltak szerint kell eljárnia (OGYI-P-25-2010, OGYI-P-70-2005) (3,15,16). Csecsemők, kisgyermekes esetében a cardiovascularis rendszerre ható, valamint az antibiotikum tartalmú orális készítmények, oldatok, szuszpenziók, porok a legelterjedtebben készített magisztrális gyógyszerek. Súlyos, nem csak gyermekkorban előforduló szemfertőzések kezelésére egyes parenteralisan alkalmazható antivirális, antibakteriális szerekkel elkészített, lokálisan alkalmazható szemcsepp jelenthet megoldást. Szondán keresztül táplált beteg számára a kizárólag tablettában, kapszulában elérhető készítmény beadása gondot jelent, itt is oldat, vagy szuszpenzió készítése jöhet szóba.

2.) Gyógyszerek beszerzése

A napi kórházi ellátáshoz kapcsolódó gyógyszerbeszerzések menetében az off-label és az on-label alkalmazott gyógyszerek esetében nincs eltérés. Az engedélyt a kezelőorvos kéri meg, így a kórház alaplistáján szereplő gyógyszerek megrendelése során, amennyiben valamilyen egyéb szokatlan dolog nem hívja fel a gyógyszerész figyelmét, például a felhasználó profiljától idegen jelleg, vagy mennyiség, vagy kiugró áron történő beszerzés, nem feltétlenül jut a tudomására a meglévő engedély birtokában történő off-label kezelés sem. A felhasználó osztály jelezheti is az off-label alkalmazási szándékot, esetleg segítséget kérve a beszerzéshez, engedély kéréshez, támogatás igénybevételéhez.

3.) Egyedi import útján történő gyógyszerbeszerzés

A Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező készítmények esetében lehetőség van azok külföldről történő beszerzésére, amennyiben különös méltánylást érdemlő betegellátási érdek áll fenn. On-label esetben a kezelő-, illetve a szakorvos nyújtja be az egyedi importra vonatkozó kérelmet az OGYÉI felé, még a kezelés megkezdése előtt. A kitöltendő kérelem elérhető az OGYÉI honlapján a formanyomtatványok között, külön járó- és külön fekvőbeteg ellátás esetére (7,8). Az Európai Gazdasági Térség területén forgalomban lévő készítmények esetében az OGYÉI véleményezi a kérelmet, ezen kívüli ország esetében pedig engedélyezi a behozatalt. Előfordulhat, hogy a beszerezni kívánt készítmény alkalmazási előírásától eltérő módon szeretnénk felhasználni azt, így off-label engedély kérelem benyújtása szükséges, mely pozitív elbírálás esetén egyben egyedi importra vonatkozó engedélyként is használható. Az egyedi import útján beszerzett készítmények alkalmazási előírása a beszerzési célország nyelvén elérhető, ami hiányos nyelvismeret esetén gyógyszerelési hiba forrása lehet. A kórházi/klinikai gyógyszerész segítséget nyújthat az engedélykérelem kitöltésében, a készítmény piacutatásában, az engedély birtokában a nagykereskedőtől való beszerzésben, valamint a gyógyszerészeti jellemzők, mint például az eltarthatóság, elegyíthetőség feltérképezésében.

4.) Gyógyszerek közbeszerzése

Az állami fenntartású fekvőbeteg ellátó intézmények a betegellátáshoz szükséges gyógyszerkészítményeket tenderek útján szerezhetik be. Egyes hatóanyagok esetében központosított, a teljes országra kiterjedő közbeszerzés útján, más esetben az intézmény saját hatáskörén belül kiírt tender biztosítja az átlátható gazdálkodást. A klinikai/kórházi gyógyszerésznek mindkét esetben jelentős szerepe van, amely a tender összeállításának gazdaságossági szempontjain túl az indikációk tekintetében is szakértelmet igényel. A központosított közbeszerzés keretében kiírt készítmények esetében az intézmények megkapják az Állami Egészségügyi Ellátó Központ (ÁEEK) felől az adott időszakban valamennyi állami fenntartású fekvőbeteg-ellátóra érvényes konkrét gyógyszer-készítményeket tartalmazó listát, melytől eltérni csak alapos indokkal lehet. A központosított közbeszerzés hatóanyagai a fekvőbeteg intézményekből legyűjtött adatok alapján kerülnek meghatározásra, a legelterjedtebben használt készítményekre fókuszálva, de kevésbé súlyozottan figyelembe véve az adatok mögött lévő ellátási profilt. Mivel ezen intézmények ellátási köre jelentősen különbözhet, és adott hatóanyag esetében is előfordulhat, hogy a különböző készítmények alkalmazási előírásában eltérések vannak, akár az indikációs kört, akár a felhasználás módját tekintve, esetleg korosztályi megkötést tartalmazva, különösen fontos, hogy a saját intézmény, osztály esetében a gyógyszerész áttekintse a tendernyertes termékeket tartalmazó készítménylistát, és jelezze a felhasználó orvosoknak az esetleges off-label alkalmazást.

Saját intézményi közbeszerzés kiírása során már a hatóanyagkör meghatározásakor fontos gyógyszerészeti szemmel áttekinteni, összehasonlítani az alkalmazási előírásokat, és a leírásban, vagy megjegyzésben rögzíteni a szükséges indikáció, gyógyszerforma, korosztályi megkötést, vagy a kívánt alkalmazási mód meglétét.

Egy gyakorlati példán keresztül szemléltetve, vegyük a kiírás alapjául a hidrokortizont, mint hatóanyagot, amelyből elérhető per os, parenteralis és lokálisan ható készítmény is. Szándékaink szerint parenteralis készítmény beszerzésére szeretnénk tendert kiírni, így marad három olyan készítmény, ami szóba jöhet. Ezen készítmények közül kettő indikációs köre kiterjed különböző endokrin kórképekre, reumatológiai megbetegedésekre, allergológiai, gastrointestinalis, szemészeti, hematológiai, légzőrendszeri, neurológiai kórképekre, egyes sürgősségi állapotokra, valamint bőrgyógyászati és daganatos elváltozásokra is, gyógyszerformájuk oldat, im. injekció, iv. injekció és infúzió formában felhasználható. A harmadik, parenteralisan adható készítmény gyógyszerformája szuszpenzió, csak intra- és periarticularisan alkalmazható, indikációs köre ízületeket érintő elváltozásokat fed le. Ha csak nem kifejezetten ez utóbbi indikációban szeretnénk a készítményt felhasználni, a kiírásban valamilyen szűkítő kritériumot, például a gyógyszerformát (szuszpenzió vs. oldatos forma), vagy a pontos hatóanyagnevet célszerű megadnunk. További megfontolás tárgya lehet a korosztály, amelyet ha nem is kizárólagosan, de részben ellát az adott intézmény. Az indikációs kör mindkét oldatos formájú készítménynél kiterjed a gyermekekre és a csecsemőkre, így egyik készítmény alkalmazása sem jelentene off-label felhasználást ebben a korosztályban, mégis érdemes egy pillantást vetni a készítmény segédanyagaira is, ahol is az egyik készítmény benzil-alkoholt tartalmaz, ami koraszülöttek esetében okozhat mellékhatást (14).

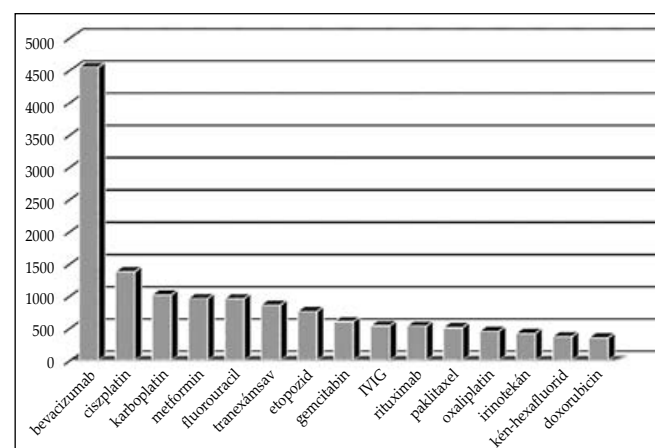
5.) Tételes elszámolás és off-label alkalmazás

A tételes elszámolási körbe tartozó gyógyszereket a finanszírozó (9/1993. (IV.2.) NM. rendelet alapján) természetben biztosítja a fekvőbeteg intézmények számára, lehetővé téve ezáltal, hogy az adott kórház anyagi helyzetétől függetlenül a betegek hozzájuthassanak korszerű és igen drága terápiákhoz (4). Az elszámolás sajátosságai közül adódóan talán ez a terület az off-label alkalmazást tekintve a legátláthatóbb. A tételes hatóanyagok között megtalálhatóak daganatos betegek kezelésére szolgáló készítmények, reumaellenes szerek, belgyógyászati, bőrgyógyászati, szemészeti készítmények, RSV vírus ellenes vakcina, intravénás immunglobulin, valamint stroke, infarktus, tüdőembólia kezelésére szolgáló készítmény. A készítmények közös vonása a magas ár.

A tételes elszámolás specialitása, hogy a gyógyszer a kiszállításkor mellékelt szállítólevél száma alapján egyenesen a beteghez és kezelési alkalomhoz köti. A gyógyszer felhasználásához kötődően a kezelőorvos kötelezettsége az OEP online felületén keresztül jelenteni annak megtörténtét. A jelentéshez ezután kapcsolható a szállítólevél száma, és ezzel a kiszállított és beadott készítmény adminisztrációja teljessé válik. Az elszámolás

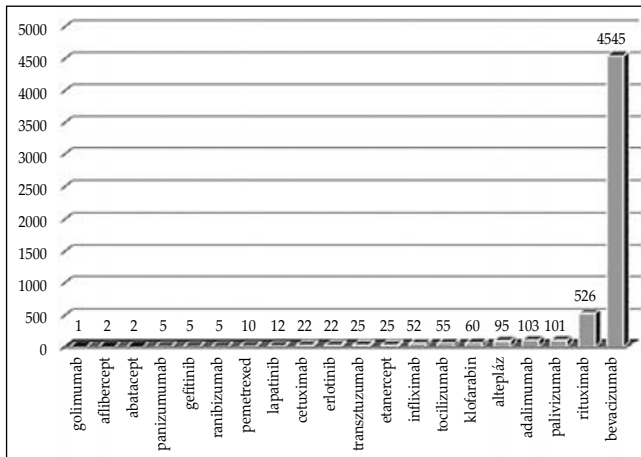
milligramm alapú, így a kiszállított mennyiséggel is milligramm pontossággal kell elszámolnia az adott intézménynek. Az orvos által kitöltött jelentő adatlap indikációhoz kötött és egyéb, a betegséghez köthető betegadatokra is részletesen kitér, így nincs mozgáster a finanszírozott indikációktól való eltérésre, mert ez esetben az adatlap nem kerül elfogadásra. Az eljárás szigorúsága kevés lehetőséget nyújt az indikációtól eltérő, engedély nélküli felhasználásra, így ez a terület off-label szempontból jól átlátható, az engedély megkérése nehezen megkerülhető. Elvi lehetőség lehet az elkerülésre a teljes áron történő készítmény beszerzés, akár külföldről, vagy a maradék mennyiségekkel történő bűvészkedés, de az első esetben ez a készítmények magas ára miatt, második esetben pedig a kockázat és az adminisztrációs többletmunka miatt nem rentábilis. A tételes elszámolású körön belül a 9/1993. (IV.2.) NM. rendeletben meghatározott készítmények mind on-label kerülnek felhasználásra. Amennyiben ezen készítmények közül az alkalmazási előírástól eltérően szeretnénk felhasználni bármelyiket, a fentebb tárgyaltak szerint off-label engedély kérelem benyújtása szükséges. Pozitív elbírálás esetén méltányossági kérelem nyújtható be az OEP felé, amely nem kötelező, de a magas kezelési költség miatt, egyes eseteket kivéve, többnyire szükséges. Az OEP az off-label engedély birtokában benyújtott méltányossági kérelmet, amennyiben az tételes elszámolású hatóanyagot tartalmaz, a tételes kvóta terhére fogadhatja be, azaz felhasználást követően az OEP online rendszerében jelentendő, egy külön, az OEP határozathoz köthető adatlap kitöltésével. Az off-label engedély és a pozitív elbírálású méltányossági határozat birtokában a folyamat a normál tételes elszámolással megegyezően zajlik.

Áttekintve az OGYÉI honlapján elérhető nyilvános adatbázist, a top 15 hatóanyag között találunk két készítményt is (bevacizumab, rituximab), amelyek a tételes elszámolású körbe tartoznak, és egyszerűen off-label engedélyezésüket kérték (3. ábra).



3. ábra: Top 15 hatóanyag 2008-2016 (beadott kérelmek száma/hatóanyag)

A teljes beadott engedélyszám a vizsgált időszakban 18594 db, amelyből a tételes elszámolási körbe tartozik 5580 db készítmény (4. ábra), ez közel a harmadát jelenti a kérelmeknek. A bevacizumab közülük is messze kiugrik és megelőz minden más hatóanyagot indiká-



4. ábra: Tételes elszámolású hatóanyagot tartalmazó kérelmek 2008-2016.02. (beadott kérelmek száma/hatóanyag)

ción túli felhasználás tekintetében. A teljes 2008-2016. időszakot tekintve a daganatellenes szerek dominanciája látható, élükön a bevacizumabbal, amely önmagában és kombinációban egyaránt felhasználásra kerül. A 4545 db beadott bevacizumab kérelemből 18 db került elutasításra, vagy „indikáción túli gyógyszeralkalmazást nem érintő kérelem” címszóval megjelölésre, ez utóbbi esetben alapvetően pénzügyi ok állt a kérelem háttérében, elérhető volt adott indikációban más készítmény, de lényegesen magasabb terápiás költséggel. Az elutasítások háttérében javarészt nem kellően megalapozott evidencia állt. A bevacizumab engedélyek 83%-át szemészeti indikációban benyújtott kérelmek adták, a fennmaradó mennyiség központi idegrendszeri daganatok, petefészek, méhnyak, és vastagbél-daganatok között oszlik meg.

6.) Egyedi méltányosság

Az OEP egyedi támogatást nyújthat a társadalombiztosítási támogatással nem rendelhető gyógyszerek árához, ilyen készítmények lehetnek a támogatási körbe még be nem fogadott, de adott területen indikációval rendelkező készítmények, az indikáción túl alkalmazott készítmények, az egyedi import útján beszerzett készítmények, és előzőek kombinációjaként ritkábban előforduló esetben az egyedi import útján behozott indikáción túl alkalmazott készítmények. Off-label alkalmazás esetén az engedély birtokában nyújtható be a támogatási kérelem, melyet az OEP 12 napon belül, sürgősségi esetben soron kívül elbírál.

Irodalomjegyzék

- 1/2013. sz. Ajánlás vancomycin hatóanyagot tartalmazó orális gyógyszerformák magisztrális készítésére (Egészségügyi Szakmai Kollégium Kórházi Klinikai Gyógyszerészeti Tagozat és Tanács (ESZK KKGYYT) - OGYÉI javaslat egységes eljárási gyakorlat kialakítására) https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszereszeti_modszertan/ (2016.05.24.)
2012. évi C. törvény Büntető Törvénykönyv 171. §, http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A1200100.TV (2016.05.24.)
- 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadá-

sáról, OGYÉI http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0400044.ESC (2016.05.24.)

- 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről. http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99300009.NM (2016.05.24.)
- Bódi B. Zs.: Az egyedi import és az off-label gyógyszerhasználat különbségei és azonosságai. *Gyógyszereink*, 65/5, 7-13, 2015
- Bódi B. Zs., Bicsák Á.: Off-label kezelések engedélyeztetési eljárásának tapasztalatai a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet nyilvános adatbázisának felhasználásával. *Gyógyszereink*, 61/4 100-107, 2011
- Egyedi gyógyszerigénylés, OGYÉI, https://www.ogyei.gov.hu/egyedi_gyogyszerigenyles/ (2016.05.24.)
- Formanyomtatványok, OGYÉI, https://www.ogyei.gov.hu/formanyomtatványok_root/ (2016.05.24.)
- Indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezése, OGYÉI https://www.ogyei.gov.hu/indikacion_tuli_gyogyszerrendeles/ (2016.05.24.)
- Indikáción túli gyógyszerrendelés-kérelmek publikus nyilvántartása (Frissítve: 2016. 02. 22.) <https://www.ogyei.gov.hu/listak/> (2016.05.24.)
- Kimland E., Odland V.: Off-label drug use in pediatric patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 91, 796-801, 2012
- Lindell-Osuagwu L., Korhonen M.J., Saano S. et al.: Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 34(3), 277-287, 2009
- Mukkattash T., Hawwa A. F., Trew K. et al.: Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label pediatric prescribing and pediatric clinical trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 67, 449-461, 2011
- O'Donnell C.F.P., Stone R.J., Morley C.J.: Unlicensed and Off-Label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 110(5), e52, 2002
- OGYI-P-25-2007/2010: Az Országos Gyógyszerészeti Intézet irányelve az embergyógyászati magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésére és minősítésére, OGYÉI <https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/p25egyegzhonlaprax0305.pdf> (2016.05.24.)
- OGYI-P-70-2005: Forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek magisztrális gyógyszerkészítményekben való alkalmazásáról, OGYÉI <https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/OGYIP70specimagi.doc> (2016.05.24.)
- Speciális finanszírozású ellátások, OEP http://www.oep.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/specialis_ellatasok (2016.05.24.)
- TÁJÉKOZTATÓ a gyógyszer és különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszer egyedi méltányossági támogatásához, OEP http://www.oep.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/Szakembereknek/taj.html (2016.05.24.)
- Wittich C.M., Burkle C.M., Lanier W.L.: Ten common question (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin. Proc.*, 87(10), 982-990, 2012

A vér, mint gyógyszer

Dr. Csordás Katalin

Egyesített Szent István és Szent László Kórház,
Gyermekhematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

Összefoglalás: Minden olyan kivizsgált és gyógyítás céljára alkalmasnak ítélt terméket, amelyet az emberi vérből nyerünk, vérkészítménynek nevezünk. A labilis vérkészítmények előállítására a vér komponensekre történő szétválasztásával vagy aferezis útján történik, míg a stabil vérkészítményeket gyógyszergyári eljárásokkal a vérplazmából állítják elő. Vörösvérsejt-készítmények adásakor restriktív transzfúziós stratégia követése ajánlott. Vérlemezke-készítmény indikálása előtt a vérképet, a thrombocytopenia okát, a beteg klinikai állapotát és a várt hatást egyaránt figyelembe kell venni. A friss fagyasztott plazma indikációs területe szűk, adása leginkább masszív vérzés esetén javasolt. Warfarin-hatás felfüggesztésére a prothrombin komplex készítmények hatékonyabbak a friss fagyasztott plazmánál. Az albuminnal történő volumenpótlást kolloidozmotikus tulajdonsága teszi lehetővé, súlyos sepszis és szepszikus sokkos betegekben pozitív hatása lehet. A modern véralvadási faktor-készítményekkel, megfelelő odafigyelés és ellenőrzés mellett, a hemofiliás betegek ma már teljes életet élhetnek. Az immunoglobulin-készítményeket immunoglobulin-pótlás, infekció profilaxis, immunmodulációs vagy anti-inflammatoricus céllal alkalmazhatjuk.

Kulcsszavak: vérkészítmény, vörösvérsejt, vérlemezke, plazma, albumin, véralvadási faktor, immunoglobulin

Bevezetés

A vér és az élet régóta összekapcsolódó fogalom. Már az ősember is felismerte, hogy jelentős vérvesztés halált okoz. Jogosan merült fel tehát elődeinkben a gondolat, hogy vér transzfúziójával gyógyítani lehet. A 17. században próbálkoztak először teljes vér transzfúziójával állatokon. Az első sikeres humán vérátömlesztés a 19. század elején történt.

Teljes vért ma transzfúzióra már nagyon ritkán használunk. Helyette az emberi vérből gyógyítás céljára alkalmasnak ítélt termékeket, úgynevezett vérkészítményeket állítunk elő. Vérekészítménynek tekinthető a vér összetevőit (alakos elemek, vérplazma) tartalmazó készítmény valamint a vérplazma származékai, bizonyos esetekben maga a teljes vér is. A vérekészítmények előállítása, tárolása és felhasználása szigorú szabályok szerint történik. Magyarországon minden vérekészítmény-transzfúzió esetében az Országos Vérellátó Szolgálat Transzfúziós Szabályzata (20) az irányadó.

A kizárólag a vér összetevőit tartalmazó, úgynevezett labilis vérekészítmények előállítására a teljes vér komponensekre történő szétválasztásával vagy aferezis útján történik. Stabil vérekészítmények az emberi vér valamely alkotóelemét tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyeket emberi vérből vagy vérplazmából iparilag

Summary: Blood products are derived from whole blood and are used for medical purposes after thorough evaluation. Blood components are separated using the technique of differential centrifugation or apheresis and should be distinguished from plasma derivatives which are fractionated from large volumes of plasma in industrial manufacturing sites. During erythrocyte transfusion restrictive transfusion strategy should be applied. The indication for platelet transfusion should be assessed after evaluation of platelet count, cause of thrombocytopenia, clinical condition and the expected effect. Indications of fresh frozen plasma are rare, it should be administered mainly during massive haemorrhage. Prothrombin complex concentrates are better than fresh frozen plasma for warfarin reversal. Volume replacement therapy can be performed with albumin due to its colloid osmotic effect, it might have a positive effect in patients with severe sepsis and septic shock. With the use of modern anticoagulant factor therapy hemophilia patients have a better quality of life. Immunoglobulin products are used for immunoglobulin replacement, infection prophylaxis, immunomodulation or anti-inflammatory purposes.

Key words: blood product, erythrocyte, thrombocyte, plasma, albumin, anticoagulant factor, immunoglobulin

állítanak elő (albumin, véralvadási faktor-készítmények és immunoglobulin-készítmények).

Vörösvérsejt-készítmények

Vörösvérsejt-készítmény transzfúziójára a megfelelő oxigéntranszport és szöveti oxigénkinálat fenntartása érdekében van szükség. A vörösvérsejt-transzfúzió szükségességét a beteg általános állapotához, az anémia tüneteire, a szöveti oxigenizációhoz, az alapbetegséghez, és vérvesztés esetén annak mértékéhez kell igazítani. Nem lehet kizárólag a hemoglobin és hematokrit értékekhez kötni. Nagy esetszámú, randomizált, multicentrikus vizsgálatok eredményei alapján született meg a vörösvérsejt-készítmények transzfúziójára vonatkozó, AABB (American Association of Blood Banks) ajánlás, mely alapján restriktív transzfúziós stratégia a követendő (1). Eszerint hospitalizált, hemodinamikailag stabil állapotú felnőtt és gyermek betegek esetén egyaránt 7 g/dl hemoglobin-koncentráció alatt javasolt a vörösvérsejt-transzfúzió. Posztoperatív időszakban, valamint hemodinamikailag stabil, de cardiovascularis megbetegedésben szenvedő betegek esetén transzfúzió javasolt ≤ 8 g/dl hemoglobin-koncentráció esetén, illetve az alábbi tünetek meglétekor: mellkasi fájdalom, ortostaticus hypotensio, folyadékpótlásra nem reagáló

tachycardia, pangásos szívelégtelenség (1). Hemodinamikailag stabil, akut coronaria szindrómában szenvedő betegek transzfúziójára vonatkozóan nem létezik egyértelmű állásfoglalás a restriktív vagy liberális stratégia mellett (1).

Kritikus állapotú betegekben a nemzetközi szepszis irányelv a transzfúzió adását felnőttek esetén <7 g/dl alatti hemoglobin koncentráció esetén ajánlja, a céltartományt pedig 7-9 g/dl között fogalmazza meg, abban az esetben, ha a kezdeti szöveti hypoperfúzió már rendeződött, és nem áll fenn egyidejű myocardialis ischaemia, akut vérzés, ischaemiás szívbetege vagy súlyos hypoxaemia (6). Gyermekkori szepszis esetén ugyanez az ajánlás érvényes. Ha azonban súlyos hypoxaemia áll fenn, és a centrális vénás oxigénszaturáció <70%, a cél a 10 g/dl feletti hemoglobin koncentráció biztosítása. Miután a sokk és hypoxaemia rendeződött, elég a hemoglobin koncentrációt 7 g/dl felett tartani (6).

A vörösvérsejtek reológiai tulajdonságaikkal és az adenosin-difoszfát (ADP) felszabadításával a hemosztázis fenntartásában is részt vesznek. Ezért masszív vérvesztés, illetve csillapíthatatlan vérzés esetén a hemoglobinkoncentráció 10 g/dl felett tartása javasolt (21). Akut vérvesztés esetén azonban szükség lehet transzfúzióra a hemoglobin koncentrációtól függetlenül is. A teljes vértérfogat 30%-ának elvesztése a vörösvérsejt-transzfúzió relatív indikációja, a teljes vértérfogat 40%-ának elvesztésekor krisztalloid és kolloid adása mellett a vörösvérsejteket is pótolni kell (20).

Vérlemezke-készítmények

A vérlemezkek a hemosztázis fenntartásában játszanak fontos szerepet. Naponta minimum 7,1 G/l vérlemezkére van szükségünk az erek integritásának fenntartásához (12,21). Sajnos nem létezik olyan tökéletes teszt, amellyel a spontán vérzést biztosan előrejelezni tudnánk. Thrombocytopeniásokon végzett vizsgálatok alapján ismert, hogy spontán vérzés akár 50 G/l feletti thrombocytaszám mellett is előfordulhat (24). A spontán vérzés előfordulásának esélye azonban szignifikánsan megnő, ha a thrombocytaszám 5 G/l alá csökken (23). A thrombocyta-készítmények adása történhet terápiás céllal – aktív vérzés esetén, vagy vérzéssel járó invazív beavatkozás előtti előkészület részeként –, illetve történhet profilaktikus céllal – a spontán vérzés megelőzése céljából. A thrombocytopeniás állapotban fellépő aktív vérzés esetén törekedni kell az azonnali thrombocytapótlásra, az 50 G/l feletti thrombocytaszám biztosítására (100 G/l, ha disseminált intravasculáris koaguláció vagy központi idegrendszeri vérzés áll fenn).

Az invazív beavatkozások esetén ajánlott minimális vérlemezkeszám meghatározása nagy esetszámú retrospektív vizsgálatok eredménye alapján történt, azonban az egyéni vérzésveszélyt nem jósolja meg 100 százalékosan. A legtöbb sebészeti műtét esetén ajánlott a thrombocytaszámot 50 G/l felett tartani, de a szemészeti vagy idegsebészeti beavatkozások ennél jóval magasabb, 100 G/l határt igényelnek (23). Centrális vénás katéter be-

helyezéséhez 20 G/l feletti thrombocytaszámot tartanak biztonságosnak (16). Az 1. táblázat tartalmazza az egyes

Beavatkozás	Thrombocyta-transzfúzió indikációját jelző vérlemezkeszám
Nagy sebészeti beavatkozások	<50 G/l
Idegsebészeti, szemészeti beavatkozások	<100 G/l
Endoszkópos beavatkozások diagnosztikus céllal	<20 G/l
Endoszkópos beavatkozások terápiás céllal	<50 G/l
Bronchoszkópia és bronchoalveoláris lavage	<20-30 G/l
Centrális véna behelyezése	<20 G/l
Lumbálás hematológiai betegekben	<10-20 G/l
Lumbálás nem hematológiai betegekben	<40-50 G/l
Epidurális anesztézia	<80 G/l
Csontvelő aspiráció/biopszia	<20 G/l

1. táblázat: *Invazív beavatkozások esetén általában alkalmazott vérlemezkeszám határok*

beavatkozások esetén általában alkalmazott határokat.

A spontán vérzés rizikójának megítélésben a thrombocytaszám mellett további klinikai szempontokat érdemes figyelembe venni. Az a vérlemezkeszám, amelynél vérzés előfordult, előre jelezheti a következő vérzést is. A petechiák, véraláfutások általában nem jó előrejelzői a spontán vérzésnek, azonban a nyálkahártyavérzések, orrvérzés (úgynevezett „wet” purpurák) igen. Láz, infekció, coagulopathia, sebészi vagy anatómiai eltérések, veleszületett vagy szerzett vérlemezke defektusok egyidejű jelenléte fokozhatja a vérzésveszély kockázatát. Az alap kórfolyamat (alapbetegség, kemoterápia), amelyhez a thrombocytopenia társul, szintén befolyásoló. A különböző, vérlemezkekhez köthető hemosztázis vizsgálatok (pl. vérzési idő) nem alkalmasak a spontán vérzés veszélyének korai jelzésére.

A profilaktikus thrombocyta pótlás leggyakrabban elegendő 10 G/l alatti vérlemezkeszám esetén, azonban a fent említett klinikai állapotok függvényében ennél magasabb, 20-30 G/l határra lehet szükség (12).

A vérlemezke-készítmények indikációit tekintve nincs különbség felnőtt és gyermek betegek között. Josephson és mtsai azonban megfigyelték, hogy csontvelő elégtelenségben, thrombocytopeniás betegekben ugyanolyan vérlemezkeszám mellett gyermekekben súlyos vérzés gyakrabban fordult elő és hosszabb ideig tartott, mint felnőttekben. A jelenség független volt a vérlemezkeszámtól, és egy további, vérlemezkeszámtól független faktor szerepét vetették fel (15).

Granulocyta-készítmények

A granulocyta-készítmények adása neutropeniás állapotban logikusan következne az anémiás betegeknek történő vörösvérsejt-készítmények, és a thrombocytopeniás betegeknek történő vérlemezke-készítmények transzfúziójának analógiájára. Megfelelő számú életképes, funkcióját ellátni képes granulocyta gyűjtése azonban nehezebb feladat, mint a vörösvérsejt- és throm-

bocytá-készítmények előállítására. Élettani körülmények között egy ember naponta 6×10^{10} számú granulocytát termel, melyek féléletideje a perifériás vérben 6-7 óra (3). Ráadásul a granulocyták tárolása csak pár óráig lehetséges, mivel gyorsan elvesztik viabilitásukat. Éppen ezért a donáció, a készítmény előállítása és transzfúziója egy napon történik. A granulocytá-koncentrátum aferezissel készül, a donor előtte granulocytá kolóniastimuláló-faktort és dexamethasont kap, melyek segítségével egy ülésben akár $5-10 \times 10^{10}$ granulocytá gyűjtésére is lehetőség adódik (25). A fentiekből látszik, hogy a granulocytá-készítmények előállítása jelentős terhet ró a donorra és a vérellátóra egyaránt, ezért alkalmazásának szigorú indikációi vannak:

1. Abszolút neutrofilszám $<0,5$ G/l (kivéve krónikus granulomatosus betegség esetén, amely normális granulocytaszámmal, de csökkent működőképességgel jár, ezért súlyos fertőzések esetén az abszolút neutrofilszámtól függetlenül is indikálható).
2. Bizonyított súlyos bakteriális vagy gombainfekció (pl. a fertőzés klinikai tüneteinek megléte, pozitív mikrobiológiai eredmények, szövettani vagy képalkotó vizsgálattal igazolt fertőzés).
3. Nincs terápiás válasz 48 órája tartó adekvát antimikrobás kezelésre (kivéve életveszélyes infekcióval járó extrém helyzeteket) (20).

A granulocytá-készítményeket leggyakrabban kemoterápia és őssejt-transzplantációt követő neutropeniás állapotban alkalmazzák. Újszülöttkori szepszis esetén hamar kialakulhat neutropenia a még éretlen granulopoesis következtében, ezért ez a betegpopuláció is profitálhat a granulocytá-transzfúzióból. A készítmények adása infekció profilaxis céljából jelenleg nem ajánlott, mivel gyakrabban fordulhat elő transzfúziós szövődmény (akut tüdőkárosodás, transzfúzióhoz társuló graft versus host betegség, alloimmunizáció, infekciók), mint például vörösvérsejt-transzfúziót követően (20).

Friss fagyasztott plazma

A friss fagyasztott plazma (FFP) indikációja Magyarországon szigorú laboratóriumi paraméterekhez köthető és feltételezi, hogy a beteg vérzik, illetve nem áll rendelkezésre véralvadásifaktor-készítmény. Az FFP adása indokolt komplex hemostasis zavar, DIC, TTP, klinikai tünetekkel járó, nem izolált vagy ritka alvadásifaktor-hiány esetén, amennyiben megfelelő véralvadásifaktor-koncentrátum nem áll rendelkezésre (pl. májelégtelenségben szerzett, szekunder hemostasis zavar esetén) (20). Az FFP adása indokolt masszív transzfúzió esetén is. Súlyos sérültekben, életet veszélyeztető vérzés esetén az FFP adás vörösvérsejt-koncentrátummal együtt indokolt, azonban az általános plazma:vörösvérsejt – 1:3 arány mellett nincs egyértelmű állásfoglalás (22). Nagy sebészeti beavatkozások esetén sokszor masszív vérzés nélkül is, profilaktikus céllal történik plazma-transzfúzió, amely gyakorlat szintén gyenge evidenciákon alapul (22). Minél többször kerül sor FFP

adására, annál gyakrabban számíthatunk transzfúzióhoz társuló akut tüdőkárosodásra (TRALI), illetve megnövekszik a vírusfertőzések átvitelének esélye is (22). FFP adása indokolt warfarinnal történő antikoaguláláshoz köthető intracranialis vérzés esetén. Ha azonban vérzés nem áll fenn, a warfarin hatásának ellensúlyozására nem javasolt egyértelműen a plazma-transzfúzió (22). A gyakorlatban számos más indikációval is sor kerül FFP adására, például véralvadási zavarok korrekciója, vérzés profilaxis, acetaminofen túladagolás, szervesfoszfát-mérgezés, volumenpótlás céljából. A legtöbb ilyen esetben azonban nagyobb a transzfúzió kockázata, mint haszna (22).

Szigorúan kontraindikált az FFP adása diagnosztizált, a hemofiliakataszterben szereplő, veleszületett vérzékenységekben szenvedőknek, fehérjeallergia és bizonyított IgA-hiány esetén. Nem javasolt az FFP adása volumen- vagy fehérjepótlás céljából, valamint immunglobulin-terápia helyett sem (20).

Humán albumin

Az albumin az emberi vérplazma kb. 50%-át teszi ki, az intravasalis oncoticus nyomás kb. 80%-áért felelős. Emellett számos természetes anyag (zsírsavak, bilirubin, hormonok) és gyógyszer transzportjában játszik szerepet. Antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatással bír. A májban szintetizálódik, féléletideje kb. 19 nap. Élettani körülmények között a szervezet teljes albuminkészletének (4-5 g/ttkg) 40-45%-a található intravascularisan, míg 55-60% az interstitiumban van jelen. Normális kapillaris permeabilitás esetén az infundált albumin mennyiség 90%-a még két órán belül megtalálható intravascularisan. Minden olyan állapot azonban, amely a kapillaris permeabilitás megváltozásához vezet, megváltoztatja az albumin kinetikáját és rendellenes eloszlást eredményez (pl. szepszis, súlyos égés).

Az albuminnal történő volumenpótlást is a korábban említett kolloidozmotikus tulajdonsága teszi lehetővé. A sürgősségi helyzetben, akut volumenpótlás céljából történő adásával kapcsolatban rendelkezésre álló információk azonban ellentmondásosak (4,8). A 2012-ben megfogalmazott nemzetközi szepszis irányelv abban az esetben javasolja albumin adását, ha súlyos szepszisben vagy septicus sokkban szenvedő betegek jelentős mennyiségű krisztalloid oldatot igényelnek. Az ajánlás szerint, szepszis indukálta szöveti hypoperfúzió és egyidejű hypovolaemia gyanúja esetén a kezdeti folyadékpótlás minimum 30 ml/ttkg krisztalloid adásával történjen, amelynek egy része albuminnal helyettesíthető (5,6).

Az albumin egy másik felhasználási területe a krónikus májelégtelenségben szenvedő betegek nagy volumenű paracentézise. Az 5 litert meghaladó ascites lebocsátása esetén literenként 8 g albumin pótlásával rövidülhet a hospitalizációs idő, csökkenthető a hiponatrémia, a veselégtelenség, illetve a hepaticus enkefalopátia kialakulásának esélye. Az albuminadás ilyen esetben azonban nem mutat összefüggést a kórházi újranelvétel számával, illetve a túléléssel (10).

Májcirrhosisban szenvedő, ascitessel rendelkező betegek spontán bakteriális peritonitis esetén ajánlott az antibiotikum terápiát albumin adásával kiegészíteni, mert csökkenthető a hepatorenalis szindróma kialakulásának esélye, és javítható a túlélés (10). Az 1-es típusú hepatorenalis szindróma első vonalbeli kezelése során terlipressin és albumin adása javasolt (10).

Véralvadásifaktor-készítmények

VIII-as, IX-es véralvadási faktorkészítmények

A VIII-as és IX-es véralvadási faktor hiányával járó hemofília A és B terápiáját az 1950 és '60-as években friss fagyasztott plazma adása jelentette (14). Minden egyes FFP-t tartalmazó zsák azonban csak elenyésző mennyiségben tartalmazta a véralvadási faktorokat, ezért a vérzéses epizódok megállítására jelentős mennyiségű FFP transfúziójára volt szükség. Az 1960-as évek közepétől a VIII-as faktort a plazmából krioprecipitálással is elő tudták állítani, így kisebb térfogatban, nagyobb koncentrációban lehetett alkalmazni. Az 1960-as évek végére pedig a poolozott plazmából liofilizálással lehetővé vált a VIII-as és IX-es faktor szeparálása, a faktortartalom megjelölésével a faktorkészítmények önálló tárolása. Az 1980-as évek végére bevezetett donor szűréssel, a készítményeken alkalmazott vírus eltávolító-inaktiváló eljárásoknak köszönhetően ma a vírusátvitel esélye csaknem teljesen kizárható. A VIII-as és IX-es faktor klónozásával lehetővé vált rekombináns faktorkészítmények előállítására is, melyek az 1990-es évektől elérhetővé váltak a hemofiliás betegek számára. Ma a hemofiliás betegek kezelésének legnagyobb kihívását a faktor ellenes antitestek (inhibitorok) kialakulása jelenti. A hemofília A-ban szenvedő betegek 30-35%-ában, a hemofília B-ben szenvedők 1-3%-ában alakulnak ki inhibitorok. Már léteznek olyan terápiás módszerek, amelyekkel az inhibitorok „megkerülhetők”, mint például a rekombináns aktivált VII-es faktor, és jelenleg is több új terápiás modalitás fejlesztésén dolgoznak világszerte (14).

A véralvadási faktorkészítmények adásának indikációja a vérzés megelőzése vagy pedig a meglévő vérzés csillapítása. A terápia hosszának megítélése, a készítmény kiválasztása, a primer és szekunder profilaxis meghatározása tapasztalt szakembert igényel. A VIII-as és IX-es faktorkészítmények egyaránt intravénásan alkalmazhatók. *Mivel minden faktorkészítmény alkalmas a hemosztázis helyreállítására, az alkalmazott készítmény kiválasztása annak tisztaságán, biztonságosságán, árán, és az ellene kialakuló immunválasz – inhibitor képződés esélyén alapul.* A plazma eredetű VIII-as faktorkészítmény százszor magasabb koncentrációban tartalmazza a VIII-as faktort, mint a plazma. Az előállított készítményeket „tisztaságukkal” jellemzik, amely a fehérje kontaminációra utal: közepes (6-10 E/kg fehérje), magas (50-150 E/kg fehérje), ultramagas (3000 E/kg fehérje), melyek monoklonális antitestek segítségével előállított készítmények, tisztaságuk a rekombináns készítményekével megegyező). Előállításától függően a közepes tisztaságú

készítmények a VIII-as faktor mellett tartalmazhatják a von Willebrand faktort, és elsősorban Willebrand betegségben szenvedőknek ajánlottak. A IX-es faktort először a többi, K-vitamin dependens faktorial (II, VII, IX, X) együtt, úgynevezett prothrombin komplex (PCC) részeként állították elő (17). A többi faktor aktiválódásával azonban a PCC adása thromboticus szövődéseket eredményezett (myocardialis infarctus, DIC), ezért ma már nem használják hemofília B kezelésében. Monoklonális antitestek segítségével tisztított plazma eredetű vagy rekombináns IX-es faktor van forgalomban. A faktorpótlás dózisa és hossza a vérzés helyétől és súlyosságától függ. Nagyobb, ortopédiai műtétek előtt például 80-90%, garatmandula eltávolítása esetén 90-100%, míg fogászati beavatkozások előtt 30-50%-os faktorszint elérése a cél (13).

Prothrombin komplex

A prothrombin komplex (PCC) készítmények különböző koncentrációban tartalmazzák a K-vitamin dependens prokoagulációs véralvadási faktorokat (II, VII, IX, X), az antikoagulációs hatású protein C-t és S-t, valamint protein Z-t. A PCC adása K-vitamin antagonistá terápiahoz, májcirrhosishoz, hígulásos coagulopathiához társuló vérzés esetén indokolt (21). Prospektív, randomizált vizsgálatok kimutatták előnyét az FFP-vel szemben a warfarin-hatás antagonizálásában warfarin indukált vérzés esetén, valamint sürgős műtéti beavatkozást igénylő betegekben (11). Komplex coagulopathiák esetén történő alkalmazásáról azonban nem léteznek prospektív vizsgálatok. Trauma-regiszterek adatainak retrospektív feldolgozása során Nienaber és mtsai megfigyelték, hogy ha fibrinogén és/vagy PCC készítménnyel történt az akut traumás vérzés ellátása, szignifikánsan ritkábban fordult elő sokszervi elégtelenség, és csökkent a transfúziós igény. Nem volt azonban különbség a két csoport mortalitását tekintve (19). A PCC készítmények egyértelmű előnye az FFP-vel szemben, hogy volumen-terheléstől függetlenül nagy mennyiségben juttathatunk véralvadási faktorokat a beteg szervezetébe. A PCC készítmények legnagyobb hátránya ugyanakkor, hogy trombózt és DIC-et okozhatnak. Artériás és vénás trombózisról is beszámoltak már az irodalomban (18). Nagyobb az esély trombózis kialakulására, ha nagyobb dózisban, és hosszán alkalmazzák, vagy ha olyan klinikai helyzetekben alkalmazzák, amelyek önmagukban is fokozott trombózishajlammal járnak (pl. alsó végtagi ortopéd műtétek) (18). A trombózis veszélyt csökkentendő antithrombin III egyidejű alkalmazására nincs bizonyíték (21).

Immunglobulin-készítmények

Plazmából előállított immunglobulin-készítményeket számos primer és szekunder immunhiányos állapot, autoimmun vagy gyulladásos megbetegedés esetén használnak. A készítmények indikációs köre rendkívül széles. Immunhiányos állapotokban immunglobulin

pótlás, infekció profilaxis céljából, míg autoimmun betegségekben magasabb dózisban, anti-inflammatoricus, immunmoduláns hatása miatt alkalmazzák.

A polivalens készítmények néhány ezer donor poolozott plazmájából készülnek az Egészségügyi Világszervezet (WHO) minimum követelményeinek megfelelően (27). A készítmények magas koncentrációban (általában >95%) tartalmaznak polivalens IgG-t és a lehető legkisebb mértékben IgA-t. Az előállításól függően az egyes gyártók készítményei között találunk különbséget a stabilizáló anyagokat (pl. glicin, prolin, szukróz, glukóz, maltóz), nátriumtartalmat, tárolási követelményeket, eltarthatóságot tekintve. A beadási módot tekintve rendelkezésre állnak intravénás (IVIG), subcutan (SCIG) vagy intramuscularisan (IMIG) adható készítmények. Immunhiányos betegségben szenvedő betegek immunoglobulin pótlása ma már történhet IVIG és SCIG készítménnyel is. A subcutan készítmények előnye az IVIG-gel szemben a kevesebb szisztémás mellékhatás, kiegyensúlyozottabb szérum IgG koncentráció. Továbbá, egyes vizsgálatok szerint költséghatékonyabbnak bizonyultak, valamint az életminőséget is javították (7,9). Autoimmun/gyulladásos megbetegedésekben a szubcutan és intramuscularis készítmények hatékonysága kevésbé vizsgált. Az elérhető IVIG készítmények hatékonysága immunhiány, autoimmun/gyulladásos megbetegedés esetén alapvetően egyformának tekinthető. Bizonyos betegek esetén azonban mégis szükséges az előállításból származó különbségek alapján dönteni a készítmény kiválasztásakor. Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek például nem javasolt szukrózt tartalmazó készítményt választani, mivel megnő az ozmotikus vesekárosodás kialakulásának esélye (26). Az intravasculáris volumenterhelést rosszul toleráló betegeknek nem ajánlott magas nátrium és albumin tartalmú készítményt választani. IgA hiányos és anti-IgA antitesttel rendelkező betegekben az IgA-t tartalmazó IVIG készítmények anafilaxiás reakciót okozhatnak, ezért ilyen betegek autoimmun/gyulladásos megbetegedései vagy súlyos antitesthiányos állapota esetén alkalmazott IVIG terápia esetén fokozott körültekintéssel kell eljárni (2). A legtöbb beteg a készítmények többségét jól tolerálja. Ha egy készítmény azonban megfelelőnek bizonyult, érdemes a továbbiakban is ugyanazt alkalmazni.

A hyperimmun (monovalens) globulin készítmények előállítása olyan donorok (ritkán állatok) plazmájából történik, akik bizonyos antigénekkal-patogénekkal szemben magas antitest titerrel rendelkeznek. A hyperimmun globulin készítményeket ezért speciális állapotok esetén használjuk profilaktikus vagy terápiás célból (pl. varicella zoster-, cytomegalovírus-, hepatitis B-, rabies-, tetanus-immunglobulin). Az Rho(D)-immunoglobulint az anyai alloimmunizáció és a következményes újszülöttkori hemolitikus betegség megelőzése céljából használjuk.

Jelen rövid összefoglalóval azt próbáltuk bemutatni, hogy a vér – a vérből származó készítmények milyen sok területen használhatóak. Az összefoglaló

korántsem teljes. Írhattunk volna még a ritkábban alkalmazott fibrinogén, antitrombin III, XIII-as, XI-es faktor készítményekről, sőt eshetne szó a vérben keringő hematopoetikus őssejtek felhasználási lehetőségeiről is. Az azonban így is belátható, hogy a vérkészítményeknek fontos szerepe van a mindennapi gyógyító munkában.

Irodalomjegyzék

1. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al.: Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann. Intern. Med.*, 157(1), 49-58, 2012
2. Cunningham-Rundles C., Zhou Z., Mankarious S. et al.: Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J. Clin. Immunol.*, 13(4), 272-278, 1993
3. Dancey J.T., Deubelbeiss K.A., Harker L.A. et al.: Neutrophil kinetics in man. *J. Clin. Invest.*, 58(3), 705-715, 1976
4. Delaney A.P., Dan A., McCaffrey J. et al.: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 39(2), 386-391, 2011
5. Dellinger R.P.: The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleve Clin. J. Med.*, 82(4), 237-244, 2015
6. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Int. Care Med.*, 39(2), 165-228, 2013
7. Ducruet T., Lévassieur M.C., Des Roches A. et al.: Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 131(2), 585-587 e1-3, 2013
8. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al.: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.*, 350(22), 2247-2256, 2004
9. Gardulf A., Nicolay U., Math D. et al.: Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 114(4), 936-942, 2004
10. Gines P., Angeli P., Lenz K et al.: EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 53(3), 397-417, 2010
11. Goldstein J.N., Refaai M.A., Milling T.J. et al.: Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 385(9982), 2077-2087, 2015
12. Hanson S.R., Slichter S.J.: Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood*, 66(5), 1105-1109, 1985
13. Hermans C., Altisent C., Batorova A. et al.: Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and

- recommendations. *Haemophilia*, 15(3), 639-658, 2009
14. *Jeanne M, Lusher MD.*: Hemophilia: From Plasma to Recombinant Factors. In: 50 Years in Hematology: Research That Revolutionized Patient Care, pp. 25-27. American Society of Hematology, 2008. Available at: <http://www.hematology.org/About/History/50-Years/1524.aspx>
 15. *Josephson C.D., Granger S., Assmann S.F. et al.*: Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood*, 120(4), 748-760, 2012
 16. *Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T. et al.*: Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann. Intern. Med.*, 162(3), 205-213, 2015
 17. *Kim H.C., McMillan C.W., White G.C. et al.*: Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood*, 79(3), 568-575, 1992
 18. *Makris M., Watson H.G.*: The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation. *Br. J. Haematol.*, 114(2), 271-280, 2001
 19. *Nienaber U., Innerhofer P., Westermann I. et al.*: The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury*, 42(7), 697-701, 2011
 20. *Országos Vérellátó Szolgálat*: Transzfúziós Szabályzat. Az OVSZ módszertani levele, a 2. kiadás változatlan utánnyomása aktualizált formanyomtatványokkal. Budapest, 2014
 21. *Petros S.*: Therapy with blood products. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.*, DOI:10.1007/s00063-015-0138-4, 2016
 22. *Roback J.D., Caldwell S., Carson J. et al.*: Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*, 50(6), 1227-1239, 2010
 23. *Slichter S.J.*: Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 172-178, 2007
 24. *Slichter S.J., Kaufman R.M., Assmann S.F. et al.*: Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 362(7), 600-613, 2010
 25. *Stroncek D.F., Yau Y.Y., Oblitas J. et al.*: Administration of G-CSF plus dexamethasone produces greater granulocyte concentrate yields while causing no more donor toxicity than G-CSF alone. *Transfusion*, 41(8), 1037-1044, 2001
 26. *Welles C.C., Tamba S., Lafayette R.A.*: Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion. *Am. J. Kidney Dis.*, 55(1), 148-151, 2010
 27. *World Health Organization.*: Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bull World Health Organ*, 60(1), 43-47, 1982

Megrendelőlap

(Focus Medicinae)

Alulírott, postai úton megrendelem a Focus Medicinae című kiadványt 2016. évre, példányban. A folyóirat éves előfizetési díja: 2016,- Ft + 5% Áfa.

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: Dursusz Bt.
1161 Budapest, Szepesi u. 24.
Fax: (1) 262-8688
E-mail: dursuszbt@gmail.com

COM.TEC hirdetés

Az Intratect® intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés eredményessége az alloimmun háttérű habituális vetélések és egyéb terhességi sikertelenségek immundiagnosztikailag szelektált eseteiben

Prof. Fülöp Vilmos

¹ Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály és PIC Budapest és Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Miskolc

Összefoglalás: A közleményben a szerzők összefoglalják és értékelik 40 habituális vetelő beteg Intratect® infúziós (IVIG) kezelése során szerzett több, mint 14 éves alatt szerzett tapasztalataikat. A nőgyógyászati, endokrinológiai, véralvadási, genetikai, fertőzések és autoimmun háttérű eseteket a tanulmányból kizárták. A szelektált alloimmun háttérű vetélések (IVH) eseteiben, a normál kontroll csoporttal összehasonlítva, szignifikánsan magasabb CTLp gyakoriság, CML- és NK aktivitás értékeket voltak megfigyelhetők. Emellett az egészséges multigravidák szérumaiban szignifikánsan magasabb EAI blokkoló aktivitás (49,5%) volt észlelhető, mint az IHV betegekben (15,9%). A kiterjesztett MLC vizsgálatban erős apaellenes immunreaktivitást lehetett megfigyelni a habituális vetelő betegek 43%-ában, míg a betegek 57%-a alacsony vagy átlagos értékeket mutatott. A habituális vetelő betegek 63%-ában a habituális vetelő betegek saját széruma vagy fokozta az apaellenes reaktivitást (MLC aktiváció), vagy pedig egyáltalán nem volt rá befolyással. Úgy tűnik, hogy ezekben az esetekben a betegek széruma nem tartalmaz blokkoló faktorokat. A blokkoló ellenanyagok szérumszintje minden egyes Intratect® kezelés után emelkedett, amely azonban a kezeléseket követően enyhe csökkenést mutatott mindaddig, amíg a beteg a következő kezelést meg nem kapta (3 hetes időközönként). A vizsgálat időszaka alatt teherbe esett 112 beteg közül 85 esetben született egészséges gyermek a terminusban. A kezelések megfelelő monitorizálása és nyomon követése csökkentheti azok költségeit és az infúziók mennyiségét. Az Intratect® immunterápia átlagos sikeraránya kiválasztott IHV esetekben elérte a 91,4%-ot.

Kulcsszavak: immunháttérű habituális vetelés, blokkoló ellenanyagok, Intratect® immunkezelés

Bevezetés

Az anya részéről a félig idegen magzat (semi-allograft) jelenlétének egyfajta fiziológiás immunológiai felismerése nem egyszerűen nem káros, de feltétlenül szükséges is ahhoz, hogy beinduljanak azok a mechanizmusok, amelyek a továbbiakban megvédik a magzatot az anyai immunrendszer támadásaitól. Másrészt viszont a terhességi trophoblast (méhlepénysajt, amely az anyai vérrel és így az immunrendszer sejtjeivel igazán érintkezik!) kulcsszerepet játszik abban, hogy elkerülje azt, hogy az anyai immunrendszer idegenként felismerje.

Summary: Authors summarize and analyse their more than 14 years experiences in the IVIG treatment of 40 patients with habitual abortions using Intratect® infusions. Gynecologic, endocrinologic, thrombophylic, genetic, infectious and autoimmune backgrounds were excluded. In selected alloimmun RM (IR/RM) patients the partner specific CTL precursor frequency, CML and NK cell activity were significantly higher than in normal controls. Furthermore in the sera of controls FcRγII blocking activity was increased (49.5%) compared to that of RM patients (15.9%). The expanded MLC assay showed strong antipaternal immunoreactivity in 43% of RM patients, and low or average values in 57% of cases. 63% of the patients' sera expressed enhancing or neutral effects on the basic partner specific MLC reactions. In both cases sera seemed not to contain blocking antibodies. After each Intratect® shot an increase in the serum level of blocking antibodies was observed which occasionally decreased slightly till the next one (in 3 weeks time). Of the 112 patients who conceived during the study period, 85 carried infants to term. Appropriate treatment monitoring may reduce the cost and infusion burden. The overall success rate of Intratect® immunotherapy in selected IR/RM cases was 91.4%.

Key words: alloimmune habitual abortion, blocking antibodies, Intratect® immunotherapy

E két fő mechanizmus részfolyamatai egymással párhuzamosan vannak jelen és működnek. A normális anyai terhességi immunregulációs mechanizmusok többek között magukban foglalják a megváltozott citokintermelést (T helper-1 citokintúlsúly felől a T helper-2 citokintúlsúly irányába már az első trimeszterben), az NK sejtek csökkent aktivitását, a keringő regulátor T-sejtek számának emelkedését, valamint a blokkoló faktorok (aszimmetrikus IgG ellenanyagok stb.) és decidualis prosztoglandinok termelését. Ugyanakkor a trophoblast sejtek felszínén az MHC (major histocompatibility complex = fő hisztokompatibilitási komplex, azaz pl.

az erősen polimorf HLA-A, -B, -D, stb. fő transzplantációs vagy hisztokompatibilitási antigének, amelyek egyéni eltérései felelősek leginkább a transzplantátum (ültetvény) gazdaszervezetből történő kilökődéséért) polimorf antigénjeinek a hiánya mellett az inkább immuntoleranciát kiváltó oligo- és monomorf HLA-C és HLA-G antigének kifejeződése képviseli a lepényi oldalt.

Az immunológiai szimptómák egy része az anya számára immunidegen partnerének fő- és mellék-hisztokompatibilitási alloantigénjeivel szembeni alloreaktivitással, továbbá a fetus irányába kialakuló protektív immunreguláció és -tolerancia hiányával társul. Az alloimmun hátterű vetélések (IHV) ilyen típusai a vese-transzplantátum kilökődési mechanizmusához hasonló folyamatokon alapulnak (10).

A habituális vetélés, amely kettő vagy több, döntően első trimeszterbeli vetélést foglal magába ugyanattól a partnertől, olyan multifaktoriális betegség, amelynek hátterében különböző kórokok állhatnak.

Az 1990-es évek elejétől, amikortól a transzfúziók immunregulációs és az IVIG immunszuppresszív hatásait felismerték, mindkét terápiát bevezették az IHV-ben szenvedő betegek kezelésére (1,3). Az összefoglalt közlemények többsége említi a partner specifikus leukocytá transzfúzió és az IVIG előnyös hatásait a habituális vetélő betegek kezelésében (4,8). Bizonyos közlemények azonban hangsúlyozzák azt a tényt is, hogy a sikeres immunterápia nagyban függ az immunkezelésekre alkalmas habituális vetélő esetek megfelelő kiválasztásától (1). Az IHV eseteiben a leukocytá transzfúzió alkalmazásának tapasztalatait Pandey és munkatársai foglalták össze (6). Különböző randomizált és nem randomizált klinikai vizsgálatok értékelése alapján ez a tanulmány megállapította, hogy a sikeres kezelése aránya 60 és 90% között mozog. Közleményünkben összefoglaljuk a megfelelő IHV esetek kiválasztásában fontos funkcionális immunológiai tesztek és azokat az eredményeket, amelyeket az IVIG (Intratect®) alkalmazásával értünk el. Áttekintjük továbbá azokat az immunológiai változásokat, amelyek az ilyen kóros esetek sikeres immunkezelésének hátterében állnak.

Betegek és módszerek

1. Betegek

2000. augusztus 1. és 2014. december 31. között 40 habituális vetélő házaspárt választottunk ki programunkba. Elsődleges habituális vetélők azok, akik legalább 2-3 egymást követő, nagyrészt első trimeszterbeli vetéléseken estek át azonos partnertől és nincs élő gyermekük. Párhuzamosan 72 olyan házaspár is bekerült a programba, akik vizsgálatok alapján alloimmun eredetű terhességi sikertelenségekben (meddőség, biokémiai terhességek az anamnézisben) szenvedtek. A nőgyógyászati, endokrinológiai, genetikai, fertőzőes, és autoimmun betegségeket kizártuk. Az autoimmun betegségek diagnosztizálásához az ANA (antinukleáris antitest), az anti-dsDNA (anti-kettősszálú DNS elleni

antitest), az anti-CI (anti-cardiolipin), az anti-B2GPI (anti- β 2-glikoprotein elleni antitest), az anti-C1q (anti-komplement), az anti-tTG (szöveti transzglutamináz elleni antitest), az anti-endomysium elleni antitest, az anti-TPO (anti-thyreoperoxidáz), az anti-TG (anti-thyreoglobulin) ELISA-val történő mérését alkalmaztuk. Az egymást követő vetélések előfordulása független volt attól, hogy a beteg természetes úton esett teherbe vagy az asszisztált reprodukció – IUI (intrauterin inszemináció) vagy IVF + ET (in vitro fertilizáció és embrio-transzfer) – segítségével.

2. Módszerek

Anti-HLA ellenanyagok és keresztreakciós vizsgálatok: A partner és donor specifikus komplement függő ellenanyagokat a standardizált NIH microlymphocytotoxicus módszerrel mutattuk ki (7).

Erythrocyta (vörösvértest) elleni ellenanyag-gátló teszt (EAI: erythrocyte-antibody-inhibition test = erythrocyta ellenanyag rozetta gátló teszt = Fc γ RII blokkoló IgG ellenanyag aktivitás) részleteit egy korábbi publikációinkban bemutattuk (5). Az EAI% >20% értéket tekintettük pozitívnak. Ebben a tesztben az anyai szérumban az Fc γ RII blokkoló ellenanyag szinteket határozzák meg úgy, hogy a férj B-fehérvérsejt szuszpenzióját a feleség (partner) inaktivált és ultracentrifugált szérummintáival inkubálják együtt. Ezután korábban anti-D IgG ellenanyaggal beborított humán Rh pozitív vvt szuszpenziót adnak a rendszerhez és a rozettát képző B-sejtek számát és arányát számolják, mérik százalékban kifejezve.

A kevert lymphocytá kultúrát (anyai-apai, illetve anyai és poolsejtek) (MLC) és az anyai tesztserum MLC blokkoló aktivitásának meghatározását ugyancsak a korábbi publikációinkban részletesen leírtuk (2). Az MLC reaktivitást a párhuzamosan végzett tesztek átlagos cpm = count per minute (azaz a radioaktív reagensből az egy perc alatt kibocsátott és mért ionizáló kisugárzás beütések száma, hasonlóan a Geiger-Müller számlálónál hallott jelekhez) értékeiben fejeztük ki és a relatív válasz %-ában adtuk meg. A megmaradó aktivitást a blokkoló %-on túl ($B\% = 1 - (\text{teszt}/\text{kontroll}) \times 100$) úgy számoltuk ki ($A\% = \text{teszt}/\text{kontroll} \times 100$), hogy a negatív értékek hatását elkerüljük, amikor stimuláció történt. Az aktivitási % esetében az alacsonyabb érték magasabb blokkoló kapacitást jelent.

A CTLpf (cytotoxic T-lymphocyte precursor frequency = sejtölő T-lymphocytá előalak gyakoriság) meghatározása korlátozott hígítási analízissel és CML (cell mediated lympholysis = sejtközvetített limfolízis) vizsgálattal történt, mely tesztek korábbi publikációinkban szerepelnek (2). Ebben a tesztben in vitro határozzák meg az anyai vérben az apai lymphocytákra specifikus cytotoxicus T-fehérvérsejt előalakok (prekurzorok) gyakoriságát korlátozott hígítási módszerrel, valamint ezek cytotoxicus aktivitását (CML).

Az NK aktivitás (natural killer cell activity = természetes ölösejt aktivitás) mérése radioaktív ^{51}Cr felszabadítási teszttel történt: ennek leírása megtalálható korábbi cikkünkben (2). A vizsgálat a természetes

ölősejtek cytotoxicus aktivitását méri radioaktív ⁵¹króm felszabadítási teszttel.

3. Kezelések

IVIG kezelés: 40 IHV és 72 alloimmun háttérű infertilis (meddő, biokémiai terhesség) beteg kapott Intratect® (BIOTEST) IVIG kezelést különösebb szelekció nélkül. A minimális hatékony dózist és a kezelések optimális számát a korábban általunk alkalmazott különböző dózisokkal és kezelések számával, valamint a betegek szérumaiban a blokkoló ellenanyag szint mérései során szerzett tapasztalataink alapján dolgoztuk ki, amelyeket az alábbiakban majd részletezünk. Ennek eredményeként az IVIG kezelést először a betöltött 5-6. terhességi héten adtuk a terheseknek, alkalmanként 0,3-0,4 g/ttkg adagban, és ezt 3-szor ismételtük meg, háromhetes időközönként. Különösen az utóbbi 8 év során sok esetben a tervezett megtermékenyítés előtt ún. 0. IVIG kezelést is kaptak a betegek a hatékonyság növelése érdekében.

4. Statisztikai analízis

Az immunterápia EAI %-os monitorizálása során lineáris regressziót használtunk. Lineáris korrelációs analízist alkalmaztunk az MLC eredmények vizsgálatában, hogy a szérum blokkoló hatása és a hyperreaktivitás közötti kapcsolatot megállapítsuk.

Eredmények

A spontán vetélés és ismeretlen eredetű infertilitás alloimmun háttérének főbb jellemzői

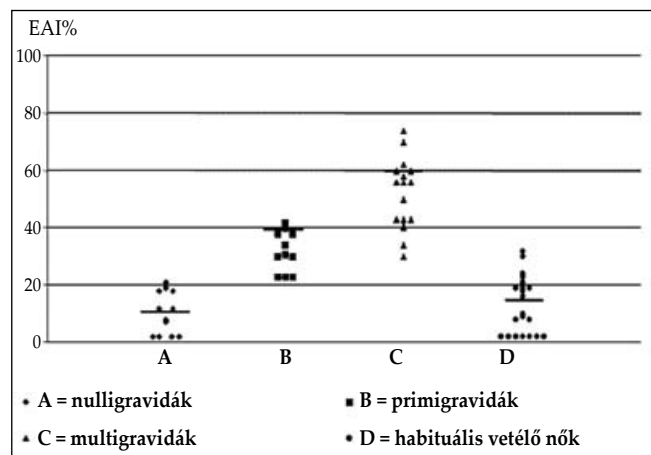
Az FcγRII blokkoló (EAI) ellenanyagok szintjei a primi- és a multigravida betegekben egyaránt a 20%-os cutoff szint felett voltak, míg a nulligravida nőkben az értékek 20% alá estek. Az IHV és alloimmun háttérű infertilis betegeknél, néhány esetet kivéve, nem lehetett ilyen blokkoló szérum ellenanyagszint emelkedést kimutatni. Az egyes értékek közötti csoportanalízis statisztikai különbségeket mutatott ($F=52$, $p<0,001$). A csoportpárok további összehasonlítása nem mutatott különbséget a nulligravida és az IHV csoport (összehasonlító vizsgálatok csak IHV betegek eseteiben történtek) között. A primigravidák és a multigravidák értékei azonban szignifikánsan különböztek az IHV és a nulligravidák csoportjaitól. Ezen túlmenően a blokkoló aktivitás %-a a multigravidákban szignifikánsan magasabb volt ($P<0,01$), mint a primigravidákban.

A sejtközvetített és a humoralis immunológiai paramétereket normál terhességben és habituális vetélésekben az 1. táblázat mutatja. Az IHV betegekben, a kontroll betegcsoporttal összehasonlítva, szignifikánsan magasabb CTLp gyakoriság, CML- és NK aktivitás értékeket figyeltünk meg, mint az IHV betegekben. Ezzel szemben, ahogy azt az 1. ábra is mutatja, az egészséges multigravidák szérumaiban szignifikánsan magasabb EAI blokkoló aktivitás (49,5%) volt észlelhető, mint az IHV betegekben (15,9%).

Esetek	CTLpf SE	CML SE	NK SE	EAI% SE
IHV betegek (n=62)	1 : 8 238 (nagyon magas) ±1 068	35% (nagyon magas) ±3%	58,6% (magas) ±2%	15,9% (normális) ±2%
Egészséges nők (n=19)	1 : 67 517 (alacsony) ±29 186	22,7% (alacsony) ±5%	38,1% (normális) ±3%	49,5% (magas) ±5%

IHV = alloimmun háttérű habituális vetélés
 CTLpf = cytotoxic T lymphocyte precursor frequency = sejtölő T-lymphocytá előalak gyakoriság
 CML = cell mediated lympholysis = sejtközvetített limfolízis
 NK = natural killer cell activity = természetes ölüsejt aktivitás
 EAI = erythrocyte-antibody-inhibition test = erythrocyta ellenanyag rozetta gátló teszt

1. táblázat: Sejtközvetített és humoralis immunparaméterek jellemzői IHV betegekben és egészséges multigravidákban



1. ábra: Blokkoló ellenanyagok szintjei (EAI) az egészséges és habituális vetélő nők szérumaiban

Az egészséges primigravidák és a multigravidák szérumai az ilyen típusú blokkoló ellenanyagok szignifikáns mennyiségeit tartalmazzák. Ezen blokkoló ellenanyagok összehasonlító adatok rámutatnak arra, hogy a primigravidák alacsonyabb ellenanyag-szintekkel rendelkeznek, mint a multigravidák, továbbá a nulligravidák <20% blokkoló aktivitást mutatnak szérumaikban, hasonlóan az IHV betegek szérumszintjeihez.

A 2. táblázat a kiterjesztett MLC vizsgálat jellemző értékeit foglalja össze az IHV betegcsoportban. Erős apaellenes immunreaktivitást lehetett megfigyelni a habituális vetélő betegek 43%-ában, míg a betegek 57%-a alacsony vagy átlagos értékeket mutatott.

MLC reaktivitás	anyai tesztserum aktivitás	
	N	%
Összes eset	205	172
Magas reaktivitás*	88	43
Alacsony reaktivitás**	104	51
Normális***	13	6

Szuppresszió (blokkolás) 63 37
 Erősítés (aktiválás) vagy nincs hatás 109 63

* > 105% a poolhoz viszonyítva
 ** <95% a poolhoz viszonyítva
 *** 95% -105% közötti érték

2. táblázat: Partner specifikus MLC reaktivitás habituális vetélő betegekben és a betegek tesztserumainak hatása erre a reaktivitásra

Az apaellenes MLC aktivitás összehasonlítása a kontrollcsoport elleni reaktivitással annak eldöntését szolgálja, hogy a partner elleni megnövekedett reaktivitás a partnerre specifikus folyamat-e vagy csak egy általános magas reaktivitási érték. A betegek úgynevezett tesztserumának kétirányú hatása volt az MLC reaktivitásra. A habituális vetélő betegek 63%-ában a habituális vetélő betegek saját széruma vagy fokozta az apaellenes reaktivitást (MLC aktiváció), vagy pedig egyáltalán nem volt rá befolyással. Úgy tűnik, hogy ezekben az esetekben a betegek széruma nem tartalmaz blokkoló faktorokat. Másrészt viszont a habituális vetélő betegek 37%-ában az anyai szérum szuppresszálta az apaellenes reaktivitást, ami ezen esetekben a blokkoló faktorok jelenlétére utal. A korrelációs analízis nem mutatott ki semmiféle kapcsolatot a szérum blokkoló hatása és a hyperreaktivitás között ($R=-0,072$, $p=0,35$, $CI-0,228 < R < 0,08215$). Az EAI %-ban kifejezett szérum blokkoló eredmények összehasonlítása sem mutatott kapcsolatot a két teszt között (még nem közölt adatok). Az anyai szérum hatásának és az alap MLC aktivitásnak (anyai szérum nélkül) az összehasonlítása az apai és a kontroll csoport reakciójában lehetővé tette, hogy rávilágítsunk arra, hogy ezek a változások csak a partnerellenes reakciókra jellemzők-e vagy egyaránt megfigyelhetők a partner és a független kontroll csoport (úgynevezett pool) MLC tesztjeiben.

A fenti jellemzők alapján a betegek kiválasztása az IVIG (Intratect®) immunterápiára a következő paraméterek alapján történt:

Magas MLC reaktivitás, az anyai teszt-szérum MLC reaktivitást fokozó hatása vagy semleges hatása a reakcióra, az EAI ellenanyagok nem-emelkedett szérumszintje és a HLA keresztreakció hiánya a párok tagjai között.

A betegeket az IVIG kezelésekre random módon választottuk ki (miután mindegyik terápiáról részletes felvilágosítást adtunk) a betegek szubjektív impressziója, a transzfuziológiai vizsgálatok eredményei és végül a kórházi pénzügyi lehetőségek alapján.

IVIG kezelés. Az IVIG terápia immunmodulációs aktivitását már korábbi tanulmányainkban is vizsgáltuk. Mivel ebben a vizsgálatban az IHV és alloimmun infertilis esetek egyértelmű és a legjellemzőbb mutatója az FcR γ II blokkoló ellenanyagok hiánya volt, ezért elsősorban a szérum blokkoló ellenanyagok szintjeinek változásait használtuk a betegek kezelés utáni követésére. A 3. táblázat világosan mutatja, hogy a blokkoló ellenanyagok szérum-szintje minden egyes kezelés után emelkedett, amely azonban a kezeléseket követően enyhe csökkenést mutatott mindaddig, amíg a beteg a következő kezelést meg nem kapta (3 hetes időközönként). A minimális hatékony dózisokat és a kezeléseket számát a korábbiakban általunk használt különböző dózisok és kezelési intervallumok elemzésével állapítottuk meg. Végeredményben az immunkezelést 3 hetes időközönként, háromszor alkalmaztuk, kezelésenként 0,3-0,4 g/ttkg dózisban.

Terhességi hetek száma	IVIG adagja g/ttkg	EAI blokkoló ellenanyagszintek%	
		kezelés előtt	1 héttel a kezelés után
6.	0,40	19	48
9.	0,30	23	49
12.	0,30	48	54
15.	0,30	56	66
18.	0,30	61	66
21.	0,30	75	75

(egy reprezentatív eset adatai 3 hasonló eredményt adó beteg közül kiválasztva)

3. táblázat: IVIG kezelés protokollja Fc γ RII-blokkoló aktivitás monitorizálásával

Az immunterápia klinikai hatékonysága az alloimmun háttérű IHV és infertilis esetekben

A 4. táblázat a vizsgálatunk során használt kezeléseket klinikai hatékonyságát foglalja össze. A vizsgálat időszaka alatt teherbe esett 112 beteg közül 85 esetben

	Alloimmun habituális vetélő és infertilis (meddő, stb.) betegek száma		Élveszülések		Vetélések	
		IVIG		IVIG		IVIG
2000-2008		58		49		5
2009-2011		24		16		1
2011-2014		30		20		2
All:		112				
DSA:		-19				
IHV/alloimmun infertilis esetek és az immunkezelés hatékonysága		93		85		8
hatékony immunkezelés %-a:				91,4		

DSA = diagnosed sporadic abortion = diagnosztizált spontán vetélése; nem immunológiai eredetű habituális vetélések (részletesen lásd a szövegben)
IHV = alloimmun háttérű habituális vetélés

4. táblázat: Az Intratect® IVIG kezeléseket klinikai hatékonysága olyan IHV és alloimmun infertilis esetekben, ahol a terhesség a tanulmányozott időszakban jött létre (2000-2014)

született egészséges gyermek a terminusban. A 27 vetéléssel végződött esetben a vetélések okait post-hoc diagnózissal határoztuk meg. 19 esetben sporadikus vetelés (DSA: diagnosed sporadic abortion = diagnosztizált spontán vetelés) fordult elő, amelyeknek nem immunológiai okai voltak (pl. akut vírus- és bakteriális fertőzések koraterhességben, myoma, anafilaxiás reakció, genetikai betegség, kóros embrionális kariotípus). Ez a 19 eset a tanulmányunkban előfordult terhességek 16,9%-át reprezentálja, ami arányaiban összhangban van az átlagpopulációban megfigyelt sporadikus vetélések 15%-os prevalenciájával. Mivel ebben a tanulmányban a terápia célja nem foglalta magában a sporadikus vetélések kezelését, ezeket az eseteket kizártuk a hatékonysági analízisből. A fennmaradó 8 vetelés esetében nem tudtuk azonosítani a kiváltó okot, ezért ezeket a kezelés sikertelenségéként könyveltük el. A legmagasabb sikerarányt az alkalmazott egyéb immunterápiákkal összehasonlításban (partner specifikus thrombocyta infúzió) IVIG kezeléssel értük el (93/85=91,4%),

Megbeszélés

IVIG kezelés. Az IVIG kezelés talán legjellemzőbb hatása az IHV betegeknél a B-lymphocyták Fc γ II receptor funkciójának blokkolása, amelyet EAI teszttel lehet mérni. A tapasztalatok alapján a Fc γ II receptor blokkoló ellenanyagok szérumszintjei a primi- és multigravida betegeknél egyaránt magasabb, mint a nulligravidákban, ami arra utal, hogy ezeknek az ellenanyagoknak szerepük van az anyai terhességet védő (protektív) immunreguláció kifejlődésében. Az in vitro Fc γ II receptor blokkoló ellenanyagot pótló kezelés másik fontos jellemzője, hogy gátló hatást fejt ki a sejt-közvetítette lymphocytá lízisre, amely az MLC-t, a T- és B-lymphocyták mitogén-stimulált reaktivitását és az NK sejtek aktivitását befolyásolja. 14 IVIG-gel kezelt IHV esetet elemezve Stricker és mtsai arra a következtetésre jutottak, hogy ez a terápia hatékony és biztonságos, továbbá hatékonysága a megfelelő betegek kiválasztásától és az IVIG kezelések megfelelő időzítésétől függ (9). Egy közelmúltban közölt spanyol cohort tanulmány egyértelműen igazolta, hogy megfelelően kiválasztott IHV esetekben az IVIG immunterápia szignifikánsan kiemelkedő kezelési eredményeket adott. Ebben a tanulmányban az egyes esetek kiválasztása két NK sejt szubpopuláció szérumszintjeinek emelkedése alapján történt, mely értékek normál szintre estek vissza a kezelések hatására (4). Az IVIG alkalmazásainak elemzése kapcsán Christiansen rámutatott arra is, hogy a tanulmányok többsége heterogén, ellentmondó eredményekkel, ezért egy széleskörű, korszerű, szisztematikus és átfogó protokoll kidolgozására lenne szükség, hogy tisztább és átláthatóbb értékelést kapjunk a terápia hatékonyságáról (1).

Következtetések

A komplex immunológiai funkcionális vizsgálatok módszereinek bevezetése segítséget nyújthat az IHV

és infertilis esetek partnerrel szembeni alloreaktivitást mutató alcsoportjának kiválasztásában. A megfelelően kiválasztott alloreaktív habituális vetelő és infertilis betegeknél az IVIG (Intratect®) immunkezelés átlagosan 91,4%-os hatékonyságú. Adataink az IHV és alloimmun infertilis betegcsoportban az IVIG kezelés hatékonyságát alátámasztották. A megfelelő monitorizálás és betegkövetés szignifikánsan csökkentheti az infúziók számát és ezáltal a kezelés költségeit.

Irodalomjegyzék

1. Christiansen O.B.: Immunotherapy and early pregnancy. Early Pregnancy. Cambridge University Press, Cambridge 2010
2. Kotlán B., Fülöp V., Padányi Á. et al.: High anti-paternal cytotoxic T-lymphocyte precursor frequencies in women with unexplained recurrent spontaneous abortions. Hum. Reprod., 16, 1278-1285, 2001
3. Kotlán B., Padányi Á., Bátorfi J. et al.: Alloimmune and autoimmune background in recurrent pregnancy loss successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin. Am. J. Reprod. Immunol., 55, 331-340, 2006
4. Moraru M., Carbone J., Alecsandru, D. et al.: Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56+ cells. Am. J. Reprod. Immunol., 68, 75-84, 2012
5. Padányi Á., Horuzsko A., Gyódi É. et al.: Humoral and cell mediated factors involved in the suppressive regulation induced by special blood derivatives and their clinical relevance. Transplant. Proc., 30, 3967-3971, 1988
6. Pandey K., Seema T., Suraksha A.: Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. Arch. Gynecol. Obstet., 269, 161-172, 2004
7. Ray J.G.: NIH lymphocyte microcytotoxicity technique. NIAID Manual of Tissue Typing Techniques 1979-80. Bethesda NIH publication. 39, 480-545, 1979
8. Stephenson M.D.: Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage and IVF failure: review of randomized trials (abstract of the 9th Congress of the European Society for Reproductive Immunology and European Society for Human Reproduction and Embryology Early Pregnancy Special Interest Group). J. Reprod. Immunol., 90, 158 (S49), 2011
9. Stricker R.B., Steinleitner A., Winger E.: Intravenous (IVIG) therapy for immunologic abortion. Clin. Appl. Immunol. Rev., 2, 187-199, 2002
10. Szekeres-Bartho J.: Progesteron-mediated immunomodulation in pregnancy: its relevance to leukocyte immunotherapy of recurrent miscarriage. Summary Immunother., 1, 873-882, 2009

Biológiai terápiák alkalmazásának szépségei és nehézségei gyermekkori arthritisekben

Dr. Ponyi Andrea, Dr. Constantin Tamás

Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Összefoglalás: Az elmúlt 15 évben a biológiai terápia alkalmazása juvenilis idiopathiás arthritisekben (JIA) drámaian megváltoztatta a betegség kimenetelét. Korábban a hosszan fennálló aktív betegség sokszor mozgáskorlátozottsághoz vezetett, súlyos ízületi károsodásokat okozhatott, jelenleg a korszerű kezelésnek köszönhetően korán elérhetjük a remissziót és megőrizhetjük az ízületi funkciókat. Az alábbiakban szerzők áttekintik a biológiai terápia fejlődését, milyen gyógyszereket és mikor alkalmazhatunk és számos gyakorlati szempontot is ismertetünk. A főbb indikációs területeket tekintve, polyarticularis JIA-ban az elsőként választandó biológikumok a TNF-gátló etanercept vagy adalimumab, ezt követi az abatacept és a tocilizumab. Szisztémás JIA-ban az IL-6 gátló tocilizumab és az IL-1 gátló canakinumab használatos. Hagyományos terápiára rezisztens uveitisben az adalimumab lehet előnyös hatású.

Kulcsszavak: juvenilis idiopathiás arthritis, biológiai terápia, kimenetel, randomizált klinikai tanulmány

Bevezetés, a JIA definíciója és osztályozása

A juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) gyűjtőfogalom: ismeretlen eredetű, legalább 6 hete fennálló, 16 éves életkor előtt induló, egy vagy több ízületet érintő gyulladáshoz vezető folyamatokat sorolunk ide. A betegség ízületi kontrakturákat, növekedésbeli elmaradást, a szem gyulladáshoz vezető betegségét (uveitist), ezen keresztül tartós látásromlást és akár vakságot is okozhat. A betegség fennállásának első 6 hónapjában érintett ízületek számától és a csatlakozó tünetektől függően több altípust különböztetünk el az *International League Against Rheumatism (ILAR) klasszifikációs rendszere* szerint (17): szisztémás arthritis (SJIA), extendáló és nem extendáló oligoarthritis, rheuma faktor (RF) pozitív és negatív polyarthritis (pJIA), enthesitis-asszociált arthritis (ERA), psoriaticus arthritis (PsA), és nem differenciált arthritis. Az alcsoportok eltérő terápiás megközelítést igényelnek, különös tekintettel az újabban az autoinflammatoricus betegségek közé sorolt SJIA-ra. Lényeges, hogy a több, mint 4 ízületet érintő *polyarticularis jellegű forma kórlefolyása* a nem extendáló oligoarthritis kivételével valamennyi alcsoportban előfordulhat. Elsősorban oligoarthritisben az esetek negyedében a JIA-hoz uveitis csatlakozik.

A JIA kezelésének alapelvei

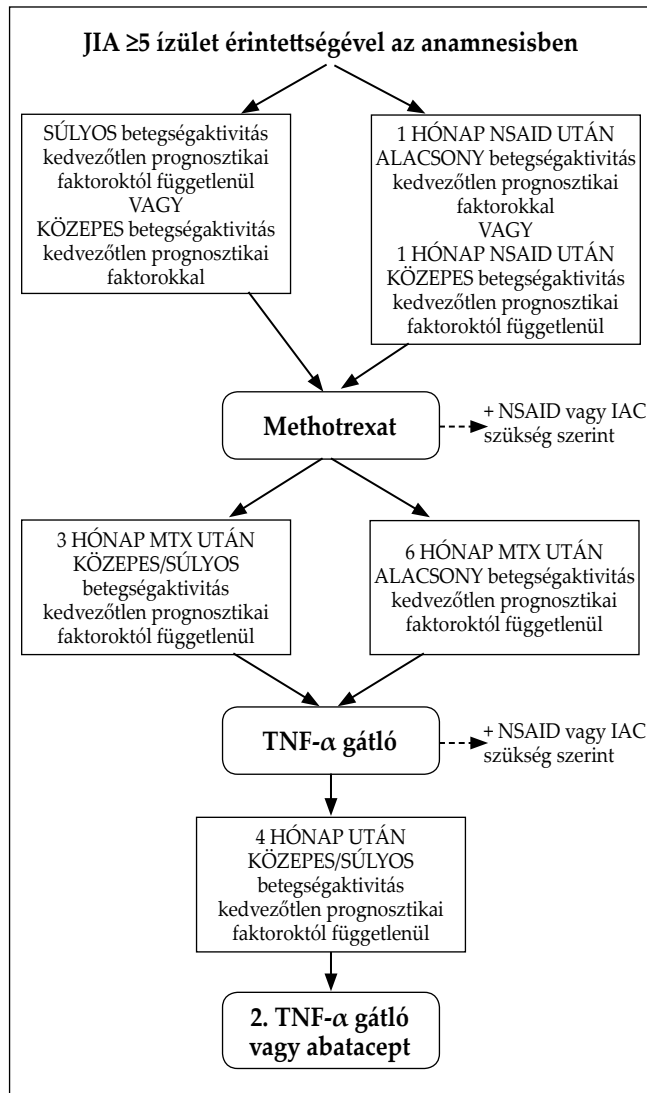
A JIA kezelésének alapelve korábban az ún. „step-up” stratégia volt. A betegek először non-szteroid gyulladásgátlót (NSAID) kapnak, sokszor intraarticularis glükokortikoid (IAC) mellett (elsővonalbeli terápia).

Summary: Biological treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) has dramatically changed the outcome of the disease in the recent 15 years. Earlier, the longstanding active disease resulted in severe joint damage with disability. Nowadays, earlier remission can be achieved with biologicals, which help to prevent joint function loss. In this review, authors focus on clinical trials with biological treatment in JIA, as well as, which biologicals should be given for treatment and when it should be started. Main indications include polyarticular and systemic JIA. TNF-inhibitor etanercept and adalimumab are the first choice for polyarticular JIA, followed by abatacept and tocilizumab. Anti-IL-6 tocilizumab and IL-1 antagonist canakinumab are chosen for systemic JIA. Adalimumab has efficacy in conventional treatment resistant uveitis.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, biologicals, outcome, randomized clinical trial

Amennyiben ez nem eredményes, következik a másodvonalbeli kezelés: betegség módosító készítmények (disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD) alkalmazása. Első választandó gyógyszere a szintetikus methotrexat (MTX), gyakran áthidaló szisztémás glükokortikoiddal kiegészítve, a MTX hatása ugyanis több hét alatt épül fel. A betegek körülbelül harmada azonban MTX non-responder. Ha a MTX terápia sikertelen vagy nem tolerálható, biológiai DMARD adható. Az elmúlt években a biológiai terápia alkalmazásának elterjedése mellett a legnagyobb változást a JIA kezelésében a terápiás stratégia változása jelentette. A modern terápiás protokollok ugyanis az ún. „step-down” stratégián alapulnak. Az indukciós terápia célja a gyulladást gyorsan kontrollálni szisztémás glükokortikoid és bázisterápia kombinációjával, vagy akár korai biológiai terápia bevezetésével, annak érdekében, hogy az irreverzibilis károsodásokat megelőzzük. A remisszió elérését követően a következő lépcső a toxikus gyógyszerek, különösen a glükokortikoidok minél gyorsabb elvonása és a remissziót fenntartó kezelés alkalmazása. A legjobb eredmény ugyanis a kórfolyamat elején, a betegség korai fázisában várható és agresszív kezeléssel az esetek többségében inaktív betegség érhető el. Ezt két vizsgálat is alátámasztotta: a korán bevezetett biológiai terápia MTX-tal kombinálva gyakrabban eredményezett korai remissziót, mint a MTX önmagában vagy más szintetikus DMARD-dal kombinálva (25,27). Ennek a szemléletnek a mindennapi gyakorlatba történő átültetése az American College of Rheumatology (ACR) terápiás ajánlása (3). Az ajánlás az optimális terápia

kiválasztását a kedvezőtlen prognosztikai faktorok (pl. kitüntetett ízületek érintettsége, radiológiai károsodás, RF pozitívitas, emelkedett gyulladási paraméterek) és a betegség aktivitási fokozatai alapján határozza meg. Az ajánlás részletes ismertetése meghaladja összefoglalónk kereteit, de az 1. ábrán bemutatjuk a polyarthritist, mint a biológiai terápia leggyakoribb alkalmazási területének kezelési stratégiáját.



1. ábra: Polyarticularis körlefordású juvenilis idiopathiás arthritis kezelése az American College of Rheumatology (ACR) 2011-es ajánlása alapján

A kezelés célja a remisszió elérése. Remisszió, illetve inaktív betegség esetén nem észlelhető arthritis, szisztémás tünet, uveitis, a gyulladási paraméterek normálisak, nincs reggeli ízületi merevség. A kezelés hatékonyságát az ún. *Giannini 30 javulási kritérium* vagy *ACR Paediatric 30 kritérium* segítségével mérjük (8). Ez azt jelenti, hogy az alábbi klinikai paraméterek közül legalább 3 esetben minimum 30%-os javulást tapasztalunk, miközben maximum egy paraméter romlik több, mint 30%-kal: aktív ízületek száma, mozgáskorlátozott ízületek száma, orvos által értékelt globális betegségaktivitás, szülő általi átfogó betegségértékelés, a funkcionális képességeket jelző érték, süllyedés (Giannini kritérium)

vagy CRP érték (ACR kritérium). A kritériumok vizsgálatának hátránya és alkalmazásának határa, hogy százalékos és nem abszolút értékben követi a betegség aktivitását. Mivel változást mér, nem tekinthető betegségaktivitási indexnek.

Biológiai terápiás szerek a gyermekreumatológiában

A biológiai terápiás szereket nem kémiai szintézis révén állítják elő; azok valamilyen biológiai forrásból származó (legtöbbször kínai hörcsög ovarium sejtvonal, eger hybridoma sejtek, vagy E.coli sejtek), rekombináns technológiával előállított komplex fehérjék, amelyek hasonlítanak a humán IgG-re és a betegség kialakulásában fontos szerepet játszó specifikus molekulák, általában pro-inflammatoricus citokinek ellen irányulnak. Minek köszönhetjük a biológiai terápiás szerek ilyen bő választékát? Régen csak kevés gyógyszergyártó végzett gyermekgyógyászati vizsgálatokat. A biológiai terápiás szerekkel való első tapasztalatok a felnőtt rheumatoid arthritis (RA) kezeléséből származtak. Később az Európai Unióban és az USA-ban is változott a gyógyszerügyi szabályozás: ha egy gyártó egy készítményt regisztráltatni szeretne egy adott betegség kezelésére, és annak a betegségnek létezik gyermekkori formája is, akkor kötelező gyermekekben is vizsgálatot végeznie (Paediatric Regulation EC No. 1901/2006, No. 1901/2006). Ez az új helyzet azt eredményezte, hogy a gyermekreumatológiai centrumokat összefogó nemzetközi non-profit szervezetek koordinálásával (a legjelentősebb közülük az európai központú Paediatric Rheumatology International Trial Organisation, PRIN-TO) számos gyermekgyógyászati vizsgálat történt (23). Etikai megfontolások alapján a klasszikus párhuzamos elrendezésű placebo kontrollált kettős vak randomizált klinikai vizsgálatok (RCT) helyett az ún. megvonásos („withdrawal design”) elrendezésű placebo kontrollált kettős vak RCT-k terjedtek el. Ezek lényege, hogy egy nyílt fázist követően, ahol minden beteg megkapja a vizsgálati készítményt, a kezelésre megfelelően reagáló betegeket egy bizonyos idő után kettősvak módon randomizálják placebo vagy vizsgálati készítmény ágra. Az esetlegesen visszaeső betegeket, amennyiben placebo kaptak, lehetőség van újra nyílt fázis keretében a vizsgálati készítménnyel kezelni.

A Magyarországon JIA-ban jelenleg hozzáférhető biológiai terápiás szereket az 1. táblázat összegezi. Néhány általános szempont ismertetését követően mutatjuk be részletesen az egyes biológikumokat.

Az elsőként választandó biológikum pJIA-ban a tumor necrosis faktor (TNF)- α -gátló etanercept vagy adalimumab, illetve az interleukin (IL)-6 útvonalat gátló tocilizumab, ezt követi a costimulatoricus blokádot létrehozó abatacept. Az eltérő pathomechanizmusú SJIA-ban az IL-6 gátló tocilizumab, illetve az IL-1 gátló canakinumab hatékony. Hagyományos terápiára (methotrexat) refrakter uveitisben az adalimumab választandó elsőként. Az adott indikációkban a különböző

	Felépítés	Indikáció (finanszírozott indikációk*)	Adagolás
TNF-α-gátlók			
etanercept (Enbrel®)	humán TNF- α receptorból és humán IgG1 Fc doménből álló fúziós fehérje	MTX rezisztens/intoleráns pJIA* és extendált oligoarticularis JIA, 2 év felett MTX rezisztens/intoleráns ERA és PsA, 12 év felett	Sc. inj. 2x 0,4 mg/kg/hét (max. 25 mg egy alkalommal) vagy 1x 0,8 mg/kg/hét (max. 50 mg egy alkalommal)
adalimumab (Humira®)	humán monoclonalis TNF-ellenes IgG1 antitest	MTX-re rezisztens/intoleráns pJIA*, 2 év felett MTX-re rezisztens/intoleráns ERA, 6 év felett	Sc. inj. pJIA: 2-12 év között 24 mg/m ² /2 hét, 13 éves kortól 40 mg/2 hét ERA: 24 mg/m ² /2 hét
infliximab (Remicade®)	TNF-elleni kiméra antitest	off label (uveitis)	Iv. inf., 3-6 mg/kg 8 hetente
Nem TNF-α támadáspontú biológikumok			
IL-1 antagonisták			
anakinra (Kineret®)	humán IL-1 receptor-antagonista	off label (SJIA)	Sc. inj. 1-2 mg/kg/nap
canakinumab (Ilaris®)	humanizált IL-1 β elleni monoclonalis antitest	NSAID-ra és szisztémás glükokortikoidra nem reagáló SJIA, 2 év felett	Sc. inj. 4 mg/kg havonta
IL-6 antagonisták			
tocilizumab (RoActemra®)	humanizált IL-6 receptor elleni monoclonalis antitest	NSAID-ra és szisztémás glükokortikoidra nem reagáló SJIA*, 2 év felett MTX rezisztens/intoleráns pJIA* és extendált oligoarticularis JIA, 2 év felett	Iv. inf. SJIA: \geq 30 kg testtömegű betegeknek 8 mg/kg/2 hét, illetve 12 mg/kg/2 hét 30 kg alatt pJIA: 8 mg/kg/hó \geq 30 kg testtömegű betegeknek, illetve 10 mg/kg/hó 30 kg alatt
Ko-stimulatoricus blokádnál a CD80/CD86 molekula ellen			
abatacept (Orencia®)	humán fúziós fehérje CTLA-4-ből és IgG1 modifikált Fc régiójából	TNF-gátlóra rezisztens pJIA*, 6 év felett	Iv. inf. 10 mg/kg. Az első alkalmazást követően 2 és 4 héttel kell beadni, majd azt követően 4 hetente.
B-sejt gátlás			
rituximab (Mabthera®)	CD20 elleni monoclonalis kiméra antitest	off label (pJIA, SJIA, uveitis)	Iv. inf. 375 mg/m ² hetente, 4 alkalommal

1. táblázat: Juvenilis idiopathiás arthritisben alkalmazható biológikumok

biológikumok hatékonysága közel egyező. A biológiai terápiát többnyire MTX-tal együtt alkalmazzuk (kivéve intolerancia esetén), ugyanis hasonlóan a felnőtt RA-hez, a TNF-gátlók hatékonyabbak így, mint önmagukban.

A biológiai terápiák alkalmazása során sokféle mellékhatást tapasztaltak már, de összességében kiváló mellékhatás profillal bírnak és biztonsággal alkalmazhatóak. A leggyakrabban alkalmazott etanercept esetében gyermekkorban 0,04-0,2 mellékhatást tapasztaltak/beteg/év. A mellékhatások gyakorisága nem növekedik a kezelés hosszával. A mellékhatásokat infektív és nem infektív csoportokba soroljuk. A fertőzések elsősorban banális infekciók, a valóban súlyos fertőzés (antibiotikum kezelés vagy kórházi felvétel szükséges) igen ritka. Leggyakoribbak a gyors lefolyású légúti infekciók és a varicella. A TNF-gátlók növelik a tuberculosis (TBC) kockázatát is, ám gyermekkori alkalmazás mellett ez a szövődmény extrém ritka. Az egyes jelentett fertőzések és a terápia közötti kapcsolat a legtöbb esetben csak feltételezhető, de egyértelműen nem bizonyítható. A felnőtt betegek adatait elemző regiszterek adatai szerint

a fertőzések gyakorisága a kezelés első három hónapjában emelkedik a leginkább. JIA-ban ugyanakkor a MTX vagy a TNF-gátlók jelentősen nem növelik a fertőzések gyakoriságát, ellentétben a nagy dózisú glükokortikoid kezeléssel (3). A nem infektív mellékhatások közül a subcutan kezelések esetében a leggyakoribb a *lokális injekciós reakció*. Adalimumab esetében, az etanercepttel összehasonlítva, gyakrabban számolnak be a betegek az injekció beadási helyén jelentkező bőrpírról, kellemetlen feszítő, esetleg csípő érzésről. Infúziós kezeléseket esetén infúziós reakciók kialakulására kell felkészülnünk. Ez az enyhébb, „flu-like” tünetek (láz, hidegrázás) mellett akár anaphylaxiás reakciót is jelenthet. A rituximab okozza a legtöbb és többnyire a súlyosabb infúziós reakciót, a tocilizumab esetében ritkábban, abatacept esetében pedig nagyon ritkán jelentettek akut allergiás jellegű mellékhatást. A tocilizumab esetében gyakran látunk laboratóriumi eltéréseket is: transzamináz értékek emelkedése, neutrofil és thrombocyta szám csökkenése, lipidszintek emelkedése fordulhat elő, ezért ezen paraméterek ellenőrzése a kezeléseket előtt kötelező.

A mellékhatásokat súlyosságuk szerint is osztályozhatjuk. Az RA biológiai terápiás kezelése kapcsán észlelhető súlyos mellékhatások: bizonyos fertőzések rizikójának növekedése (TBC), krónikus fertőzések szóródásának kockázata (hepatitis B és C), demyelinizációs kórképek, lupus-szerű megbetegedések, psoriasis, Crohn-betegség jelentkezése; gyermekkorban ezek előfordulása nagyon ritka. Az autoimmun betegségek (IBD, uveitis, SLE) jelentkezése esetén kérdéses, hogy valódi mellékhatást, vagy a két betegség társulását jelentik-e. A betegek hosszú távú, folyamatos követése segíthet megítélni a ritkán előforduló súlyos mellékhatások valós kockázatát. Ezt a célt szolgálja az egyes nemzeti és szponzorált regiszterek limitációit meghaladó nemzetközi JIA regiszterek létrehozása is.

A kezdeti félelmek ellenére az elmúlt 15 év tapasztalatai alapján RA-ben egyik biológikum alkalmazása sem jelent fokozott kockázatot malignitás szempontjából a hagyományos DMARD-okhoz és a betegség háttér-incidenciájához képest (1). JIA-ban sincs megalapozott tudományos bizonyíték arra nézve, hogy a biológiai terápia növelné a malignitás rizikóját. A JIA-s betegek között előforduló malignitások gyakorisága nagyon alacsony mértékben, de magasabb, mint az átlagpopulációban leírt háttér-incidencia, és ez a kockázat növekedés független a kezelés módjától (4).

Terhesség alatti biológiai terápiás kezeléssel még nem gyűlt össze elegendő tapasztalat, ezért ilyen esetben a biológiai terápia leállítása javasolt.

A biológiai terápia javasolt hossza nem meghatározható, de a remisszió elérését követően legalább 12-24 hónapig javasolt a kezelés folytatása. Az etanercept terápia megszakítását követően a betegek legalább 30%-a visszaesik.

TNF-gátló biológiai terápia

Jelenleg 5 gyógyszer sorolunk ide, ebből 3 esetben (etanercept, adalimumab, infliximab) befejeződtek a gyermekgyógyászati vizsgálatok. A golimumab és a certolizumab pegolvizsgálatai folyamatban vannak, ezek felnőtt RA-ban törzskönyvi indikáció szerint adható készítmények, a korábban bevezetett TNF-gátlókkal összehasonlítva ritkább adagolási sémával alkalmazhatóak.

1. Etanercept

Klinikai vizsgálatok: 2000-ben közzölték az első, pJIA-ban végzett megvonásos vizsgálat eredményeit. A kezdeti 3 hónapos nyílt követés során a betegek hetente 2-szer 0,4 mg/ttkg etanerceptet kaptak. A harmadik hónap végén a kezelésre legalább 30%-os javulással reagáló betegek (69 beteg közül 51-en, 74%) folytatták a vizsgálat kettős vak szakaszát. Ekkor a betegség fellángolását 81%-ban észlelték a placebo csoportban, míg 28%-ban az etanercept csoportban (14). A nyílt fázisban résztvevők hosszútávú kezelésének tapasztalatait is ismertették, amely hatékonyság tekintetében hasonló eredményre jutott és a biztonságossági profil is fenntartható volt, a hosszabb expozíciós idő nem járt a

mellékhatások halmozódásával, nem fordult elő rosszindulatú betegség, opportunisták kórokozói által okozott fertőzés, demyelinizációs betegség vagy halál (15). A CLIPPER vizsgálat bebizonyította, hogy az etanercept extendáló oligoarthritisben, ERA-ban és PsA-ban is hatékony (9). A nemzeti beteg regiszterek szintén hasonló hatékonyságról számoltak be, a mellékhatások tekintetében pedig a varicella fertőzés, a krónikus iridocyclitis és Crohn betegség fellángolásának veszélyére hívták fel a figyelmet. Uveitisben az etanercept hatékonysága elmarad az adalimumabétól és az infliximabétól, ezért ilyenkor nem ez az elsőként választandó biológikum. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy nem lép fel több uveitis etanercept mellett, mint etanercept terápia nélkül (13). Az uveitis kialakulásának kockázatát csökkenti a biológikum mellett alkalmazott MTX.

2. Adalimumab

Klinikai vizsgálatok: Szintén megvonásos elrendezésben vizsgálták a gyógyszert, 171 pJIA-s betegben. A 16 hetes adalimumab kezelés során a MTX terápiában nem részesülő betegek 74%-a és a MTX terápiában is részesülő betegek 94%-a érte el az ACRPedi30 javulást; a válasz a vizsgálat 104 hetében fenntartható volt. A kettős vak fázis során a MTX kezelésben nem részesülő adalimumabot kapó gyermekek 43%-ában észlelték a betegség fellángolását, ez az arány a placebo csoportban 71% volt. Az adalimumab-MTX csoportban a fellángolás aránya 37%-nak adódott, míg a placebo-MTX csoportban 65% volt (16). A leggyakrabban észlelt mellékhatás az injekció beadásának helyén kialakult bőrreakció. Súlyos mellékhatás 14 esetben jelentkezett, ebből 7 fertőzés volt. Halál, malignitás, opportunisták fertőzés, TBC, demyelinizációs betegség, lupus-szerű betegség nem jelentkezett. Az adalimumab hatékonysága igazolt ERA-ban is (6). Megfigyeléses vizsgálatok alapján az adalimumab hatékonyan kontrollálja a JIA-hoz csatlakozó uveitist (24), valamint törzskönyvi indikációval bír gyermekkori Crohn betegségben is, ezért uveitis, vagy Crohn betegség társulása esetén elsőként választandó biológikum.

3. Infliximab

Klinikai vizsgálatok: a JIA indikációban végzett RCT-ban 122 pJIA-s, MTX rezisztens beteget vontak be. Annak ellenére, hogy a 3 mg/ttkg dózisú infliximabbal kezelt betegek nagyobb aránya érte el az ACRPedi30 választ a 14. héten, a különbség a placebohoz képest nem volt szignifikáns (63,8% vs. 49,2%). A 16. héten, miután valamennyi beteg 6 mg/ttkg dózisú infliximabot kapott, 73,2% érte el az ACRPedi30 javulást. Az infliximabot a betegek jól tolerálták, de a biztonságossági profil a 6 mg/ttkg dózisban volt előnyösebb. A 3 mg/ttkg dózis alkalmazása mellett gyakoribb volt az infúziós reakció, valamint az infliximab és DNS ellenes antitestek megjelenése is (20). Így végül az infliximab nem kapott törzskönyvi indikációt JIA-ban. Uveitisben esetriportok és esetszerűak alapján előnyös hatású (24). Sikeresen alkalmazható a gyulladáscsökkentő bélbetegségekhez csatlakozó arthritisek esetében is.

Costimulatoricus blokádi elleni terápia

1. Abatacept

Klinikai vizsgálatok: A megvonásos RCT-ben 190 pJIA beteg vett részt, akikben legalább egy DMARD hatástalan vagy nem tolerálható volt, beleértve a TNF-gátlót is. A kezdeti 4 hónapos nyílt fázis végén a betegek kétharmada érte el az ACRPedi30 javulást. 133 beteg korábban nem kapott TNF-gátlót, közülük 101-en (76%) érték el ACRPedi30 választ. Ez az arány a korábban már TNF-gátlót kapó betegekben 39%-nak adódott. A legalább ACR30 javulási választ adó betegek léptek be a kettős vak placebo kontrollált fázisba. Az arthritis fellángolása 33/62 betegben (53%) következett be a placebo csoportban, míg 12/60 betegben (20%) az abatacept csoportban. Súlyos nemkívánatos esemény csak a kezdeti nyílt fázisban fordult elő: egy varicella fertőzést, egy ovarialis cisztát, illetve egy betegben leukémiát diagnosztizáltak. A kettős vak fázisban a nemkívánatos események gyakorisága azonos volt az abatacept és a placebo csoportban. A leggyakoribb a fertőzés volt (45%). Az egész vizsgálat alatt klinikailag súlyos fertőzést, opportunisták okozott fertőzést nem észleltek. Az extenziós fázis érdekessége, hogy azok a betegek, akik a kezdeti nyílt fázisban nem érték el az ACRPedi30-at, átléphetek ide, és folytatták az abatacept terápiát. Az extenziós fázis végén 73%-uk érte el az ACRPedi30-at (21,22). A kezdeti TNF-gátlóra nem reagáló betegek jelentős része javulást mutatott abatacept kezelésre, ezért abatacept alkalmazása esetén hosszú kezelést követően ítéltethető meg a terápiás hatékonyság. Az extenziós fázisban 6 súlyos fertőzés fordult elő (TBC, opportunisták fertőzés nem), valamint 1 esetben sclerosis multiplex jelentkezett. Az abatacept kedvező hatása lehet hagyományos terápiára és TNF-gátlóra rezisztens uveitisben is esetszerűen alapján. A sc. adagolás vizsgálata jelenleg folyamatban van.

IL-1 ellenes biológiai terápia

1. Anakinra

Klinikai vizsgálatok: Megfelelő hatékonyságát pJIA esetében RCT során nem lehetett igazolni (10). SJIA-ban való sikeres alkalmazásáról először esetriportokban számoltak be. Mivel a szisztémás tüneteket biztonságos alkalmazás mellett gyorsan kontrollálja, elterjedt off-label terápia lett. Kis létszámú (24 beteg), aktív szisztémás tüneteket mutató SJIA-s betegekben végzett RCT során is bizonyították hatását (18). Később bebizonyosodott, hogy az anakinra adott válasz alapján a SJIA-ban szenvedő betegek két külön csoportját lehet meghatározni. A szisztémás tünetek kontrollja érdekében magasabb dózisra is szükség lehet, de még így is a betegek jelentős részében számítani kell az arthritis perzisztálására, akkor is, ha a szisztémás tünetek jól kontrolláltak. Kedvezőbb eredményről számolt be az a nyílt fázisú vizsgálat, ahol az anakinrát elsővonalbeli kezelésként alkalmazták új kezdetű SJIA-ban: a szisztémás tünetek gyors kontrollja mellett a terápiarefrakter arthritis ki-

alakulását is meg tudták előzni (26). Az anakinra korai bevezetésével a SJIA rettegett, magas mortalitású szövődménye, a makrofág aktivációs szindróma (MAS) is kontrollálható lehet.

2. Canakinumab

Klinikai vizsgálatok. A SJIA indikációban végzett RCT-okban aktív szisztémás tüneteket és arthritist mutató betegeket vontak be. Az első vizsgálatban egyetlen dózis canakinumabot vagy placebót kaptak a betegek. A 15. napon a canakinumab csoportban nagyobb arányban érték el legalább ACRPedi30 választ a placebohoz képest (84% vs. 10%). A második vizsgálat első nyílt fázisába az első vizsgálatban a canakinumab kezelésre reagáló betegek léphetek be, itt 32 hétig kaptak a betegek havonta canakinumabot: 77%-uk érte el az ACRPedi30 választ. A következő megvonási fázisban 100 beteget randomizáltak canakinumab vagy placebo ágra. A megvonási fázisban a betegség fellángolásának rizikója alacsonyabb volt a továbbra is canakinumab kezelésben részesülőkben (74% vs. 25%). A glükokortikoid dózisát is jelentősen csökkenteni lehetett. A nemkívánatos eseményeket illetően fertőzések gyakrabban fordultak elő a canakinumab csoportban, de opportunisták fertőzést nem észleltek. 7 beteg esetében jelentettek MAS-t. Két beteg halt meg a vizsgálat alatt, az egyik urosepsis és MAS miatt, a másik szintén MAS és pulmonalis hypertonia miatt. Neutropenia a canakinumabot kapó betegek 12%-ában, thrombocytopenia 6%-ban fordult elő (19).

3. Rilonacept

Sc. alkalmazható, hetenkénti adagolással. Némrégiben fejeződött be vizsgálata, miszerint SJIA-ban a rilonacepttel szignifikánsan hamarabb érhető el szteroid csökkentés mellett is remisszió, mint placeboval (11).

IL-6 ellenes biológiai terápia

1. Tocilizumab

Klinikai vizsgálatok: A tocilizumab hatásosságát először SJIA-ban igazolták. A vizsgálat 6 hetes nyílt fázisában kéthetente 8 mg/kg tocilizumabot kaptak a hagyományos terápiára refrakter betegek. Az ACRPedi30 terápiás választ 91%-uk érte el. A kettős vak fázisban résztvevők közül a placebót kapó betegek 17%-a tartotta fenn a legalább ACRPedi30-as választ, míg a tocilizumabmal kezeltékben ez az arány 80% volt. A vizsgálat 48 hetes nyílt kiterjesztése során az ACRPedi30 választ adó betegek aránya 98% volt. Súlyos nemkívánatos eseményként egy-egy esetben anafilaktoid reakciót, gastrointestinalis vérzést, bronchitist és gastroenteritist észleltek (28). Egy másik vizsgálatban olyan SJIA-s betegeket vontak be, akiknek min. 5 aktív ízület volt, vagy a kettőnél több aktív ízületet láz is kísérte. A kezdeti kettős vak fázis végén a 12. héten a tocilizumab csoportban a placebohoz képest szignifikánsan nagyobb arányban érték el legalább ACRPedi30 javulást (85% vs. 24%). Az 52. héten a tocilizumab csoport 80%-a legalább 70%-os javulást mutatott és lázmentes lett. A kettős vak és ki-

terjesztett fázisokban együttvéve a tocilizumab kezelés alatt 39 súlyos nemkívánatos esemény (betegévenként 0,25), ezen belül 19 súlyos fertőzés történt. Neutropenia 19 esetben alakult ki és 21 alkalommal mértek a normál tartomány felső határának 2,5-szeresét meghaladó aminotranszferáz értéket (7). A vizsgálatban 3 haláleset történt: egy baleset, egy feltételezett akut pneumothorax és egy szepszis következtében. Meg kell jegyezni, hogy a SJIA a JIA-n belül a legrosszabb prognózissal bír, kezeléstől függetlenül magas a korai és a késői szövődmények aránya. A klinikai vizsgálatból kivont, a kezelést már abbahagyott betegek között is hasonló számban fordultak elő halálesetek. Súlyos, terápiarezisztens pJIA-ban is hatékony a tocilizumab. Az első, nyílt vizsgálatban a 48 hétig tartó kezelés (8 mg/kg kéthetente) után a betegek 100%-a mutatott ACRPedi30 választ. A kezelést a betegek jól tolerálták, 4 súlyos nemkívánatos esemény fordult elő, valamennyi reverzibilis volt (12). Később egy három részből álló, megvonásos elrendezésű vizsgálat erősítette meg a kedvező eredményeket pJIA-ban és extendált oligoarthritisben: a nyílt fázis végén a 16. héten 89%-ban érték el ACRPedi30 választ. A kettős vak fázisban, a placebo csoportban a betegek 48,1%-a relabált, míg a tocilizumab csoportban csupán 25,6%. A leggyakoribb nemkívánatos események a fertőzések voltak (5). A tocilizumab uveitisben való hatékonyságát vizsgáló tanulmány jelenleg folyamatban van. A sc. adagolás vizsgálata folyamatban van.

B-sejt gátlás: anti-CD20

A rituximab TNF-gátló terápiára nem reagáló, közepesen súlyos és súlyos RA-ban törzskönyvi indikációval rendelkezik. Gyermekkori alkalmazásával kapcsolatban egyelőre kevés a tapasztalat. Esetriportok és esetszerűk alapján refrakter pJIA-ban, SJIA-ban, uveitisben is előnyös hatású lehet. Fontos megjegyezni, hogy hosszú ideig fennálló mély B-sejt depléciót okoz. A súlyos infúziós reakciók aránya magas, akár anafilaxiás reakció is kialakulhat.

Gyakorlati szempontok

A biológiai terápia tételes finanszírozás keretében érhető el, alkalmazásukat a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja és az Országos Egészségbiztosítási Pénztár finanszírozási protokollja szabályozza (www.mre.hu/protokollok.aspx). Itt részletes útmutatót találunk arról, hogy mely beteg esetében alkalmazható biológiai terápia, valamint milyen felmérő és követő vizsgálatok szükségesek. Néhány gyakorlati szempontot szeretnénk kiemelni ezek közül. Az egyik a biológiai terápia alkalmazása előtti és alatti rendszeres TBC szűrés. Hazánkban kötelező a BCG oltás, így a látens TBC szűrésére nem alkalmas a Mantoux teszt, ezért előnyben részesítjük a Quantiferon tesztet. A látens TBC relatív kontraindikációt jelent, szükség esetén kemoprofilaxis mellett a biológiai terápia megkezdhető. Ki kell zárni az akut és egyéb krónikus

fertőzéseket is. Folyamatosan ellenőrizni kell a betegeket egyéb szisztémás autoimmun betegség, demyelinizáló betegség, malignitás fennállásának irányában. További fontos gyakorlati szempont a terápia indítása előtt a megfelelő védőoltások alkalmazása. Biológiai terápia alatt élő kórokozót tartalmazó védőoltás csak külön védőoltási szaktanácsadó javaslata alapján adható. A biológiai terápia mellett akvirált varicella potenciálisan súlyos fertőzés kockázatát rejtő betegség, ezért a betegek szerostatusát ellenőrizni kell és szükség esetén a biológiai terápia megkezdése előtt bárányhimlő ellen oltani kell. A betegség aktivitását a biológiai terápia indítása előtt 1 hónapos különbséggel legalább két alkalommal szükséges felmérni, majd a terápia indulását követően 3 havonta értékeljük a terápiás választ. Az a beteg folytathatja a kezelést, aki legalább 30%-os javulást mutat. Legalább hat hónapja tartó remisszió esetén a kezelés felfüggeszthető. Tartós kezelés esetén évente szükséges értékelni, hogy a biológiai terápia folytatása szükséges-e.

Irodalomjegyzék

1. Askling J., van Vollenhoven R.F., Granath F. et al.: Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthr. Rheum.*, 60(11), 3180-3189, 2009
2. Beukelman T., Haynes K., Curtis J.R. et al.: Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthr. Rheum.*, 64(4), 1263-1271, 2012
3. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al.: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthr. Care Res. (Hoboken)*, 63(4), 465-482, 2011
4. Beukelman T., Xie F., Chen L. et al.: Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthr. Rheum.*, 64(8), 2773-2780, 2012
5. Brunner H.I., Ruperto N., Zuber Z. et al.: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(6), 1110-1117, 2015
6. Burgos-Vargas R., Tse S.M., Horneff G. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2015 Jul 20. doi: 10.1002/acr.22657. [Epub ahead of print]
7. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N. et al.: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 367(25), 2385-2395, 2012
8. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A. et al.: Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthr. Rheum.*, 40(7), 1202-1209, 1997

9. Horneff G., Burgos-Vargas R., Constantin T. et al.: Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(6), 1114-1122, 2014
10. Ilowite N.T., Porras O., Reiff A. et al.: Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin. Rheumatol.*, 28(2), 129-137, 2009
11. Ilowite N.T., Prather K., Lokhnygina Y. et al.: The RANdomized Placebo Phase Study Of Rilonacept in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (RAPPORT). *Arthr. Rheumatol.*, 66(9), 2570-2579, 2014
12. Imagawa T., Yokota S., Mori M. et al.: Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod. Rheumatol.*, 22(1), 109-115, 2012
13. Lim L.L., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T.: Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthr. Rheum.*, 56(10), 3248-3252, 2007
14. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al.: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 342(11), 763-769, 2000
15. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al.: Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 58(5), 1496-1504, 2008
16. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. et al.: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 359(8), 810-820, 2008
17. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al.: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.*, 31(2), 390-392, 2004
18. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R. et al.: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann. Rheum. Dis.*, 70(5), 747-754, 2011
19. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P. et al.: Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 367(25), 2396-2406, 2012
20. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al.: A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 56(9), 3096-3106, 2007
21. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al.: Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*, 372(9636), 383-391, 2008
22. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al.: Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 62(6), 1792-1802, 2010
23. Ruperto N., Martini A.: Networking in pediatrics: the example of the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). *Arch. Dis. Child.*, 96(6), 596-601, 2011
24. Semeraro F., Arcidiacono B., Nascimbeni G. et al.: Anti-TNF therapy for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Drug Des. Devel. Ther.*, 24(8), 341-348, 2014
25. Tynjälä P., Vähäsalo P., Tarkiainen M., et al.: Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(9), 1605-1612, 2011
26. Vastert S.J., de Jager W., Noordman B.J. et al.: Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthr. Rheumatol.*, 66(4), 1034-1043, 2014
27. Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J. et al.: Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 64(6), 2012-2021, 2012
28. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al.: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*, 371(9617), 998-1006, 2008



Agena hirdetés

Farmakogenomika

Prof. Szalai Csaba

Genetikai Sejt és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem Budapest és Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

Összefoglalás: A farmakogenomikának, vagy farmakogenetikának két fő célja van. Az egyik, hogy genetikai, genomikai módszerekkel új gyógyszer-célpontokat kutasson, a másik annak vizsgálata, hogy az emberek közötti genetikai különbségek hogyan befolyásolják a gyógyszerek hatását és mellékhatásait. Ebben a közleményben főleg a második cél kerül részletesebb bemutatásra. Bár a farmakogenomika még csak napjainkban kezd beszivárogni a rutin vizsgálatokba, nagyon valószínű, hogy az új genomikai és bioinformatikai eredmények, illetve a biobankok növekvő száma felgyorsítják a farmakogenomikai eredmények hasznosítását is, gyarapodni fognak a klinikumban is használható tesztek, és egyre közelebb kerülünk a precíziós orvoslás megvalósulásához.

Kulcsszavak: precíziós orvoslás, genetika, genomika, gyógyszer mellékhatások, CYP géncsalád, farmakokinetika, farmakodinamika, warfarin, clopidogrel, onkológia

A farmakogenomika céljai

Gyógyszerfejlesztés

A farmakogenomikának két fő feladata van. Az egyik, hogy DNS/RNS szintű vizsgálatokkal új hatóanyagokat és **gyógyszer-célpontokat keressen**. Ennek óriási a jelentősége, hiszen a jelenleg forgalomban levő összes gyógyszernek kb. 400 célfehérjéje van, szemben a humán genom 20-22.000 génje által kódolt fehérjével. Becslések szerint a fehérjék különböző módosult variánsainak össz mennyisége eléri a 2 milliót, de gyógyszer-célpontoknak tekinthetők az eddig ilyen szempontból figyelmen kívül hagyott, fehérjét nem kódoló nukleotid szekvenciák (szabályozó régiók, fehérjére át nem íródó RNS szekvenciák, pszeudogének stb.) is, melyek becsült mennyisége meghaladja a fehérjéket kódoló génekét. Még ha ezeknek a molekuláknak, genomrégióknak csak a töredéke valódi terápiás célpont, akkor is nyilvánvaló az óriási kihasználatlan lehetőség.

Ezzel szemben, a gyógyszerfejlesztés jelenleg válságát éli. 1998. és 2002. között évente átlagosan 68 új gyógyszert engedélyezett az amerikai FDA (az új gyógyszerek engedélyezésével foglalkozó hatóság az USA-ban), ami 2003-ra 2/3-ával csökkent, 2004-ben pedig csak 22 új gyógyszert engedélyeztek, amelyek közül egyet (Tysabri) már biztonsági okok miatt vissza is vontak. 2007-ben volt a mélypont, amikor 18 új gyógyszert engedélyeztek; 2008-ban 24-et, 2009-ben 25-öt és 2010-ben 21-et (7,8). 2011-ben egy kis fellendülés látszik, ebben az évben 30 új gyógyszert engedélyezett az FDA (<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/default.htm>). Molekuláris genetikai, de

Summary: The pharmacogenomics and pharmacogenetics have two goals. One of them is to search for novel drug targets by genetic and genomic methods. The other is to study, how the genetic variations influence the effects and adverse drug reactions of the drugs. In this paper the second goal is presented in more details. Although presently there are relatively few examples of the usage of pharmacogenomics in the routine medical practice, it is very probable that the novel genomic and bioinformatic results and the increasing number of biobanks will accelerate the utilization of the pharmacogenomic results. There will be more and more pharmacogenomic tests available for clinical use and the precision medicine expands in many areas of health care in the future.

Key words: genetics, genomics, adverse drug reaction, CYP gene family, pharmacokinetics, pharmacodynamics, precision medicine, warfarin, clopidogrel, oncology

főleg genomikai módszerekkel az új gyógyszer-célpontok azonosítása rendkívüli módon felgyorsítható, és a gyógyszerfejlesztés ára is csökkenthető. Megfelelő automatizálással például naponta több millió genetikai variáció vizsgálható, és ha egy variáns kapcsolatba hozható egy betegséggel vagy a betegség valamilyen tünetével, az azt jelenti, hogy a genomban a közelben olyan szekvencia található, amelyik valamilyen módon szerepet játszik a betegségben, és így maga a szekvencia, a kódolt fehérje vagy a befolyásolt anyagcsereút potenciális gyógyszer-célpontnak tekinthető. Másrészt, mivel a genomikai módszerek egy részéhez nem kell preconcepció (azaz nem kell ismerni a betegség patomechanizmusát), olyan új anyagcsereutakat is felfedezhetünk, amelyeket előtte nem ismertünk. Sajnos, ennek az eredménye csak jó néhány év vagy inkább évtized múlva fog jelentkezni, hiszen a gyógyszer-célpont azonosításától a gyógyszer engedélyezéséig nagyjából ennyi idő szükséges.

Gyógyszermellékhatások

A farmakogenomikának a másik ága azzal foglalkozik, hogy az emberek közötti genetikai különbségek hogyan befolyásolják a **kezelésekre, gyógyszerekre adott választ**. Általában, amikor farmakogenomikáról vagy farmakogenetikáról beszélünk, akkor ez utóbbira gondolunk, így ebben a cikkben ezzel fogunk részletesebben foglalkozni.

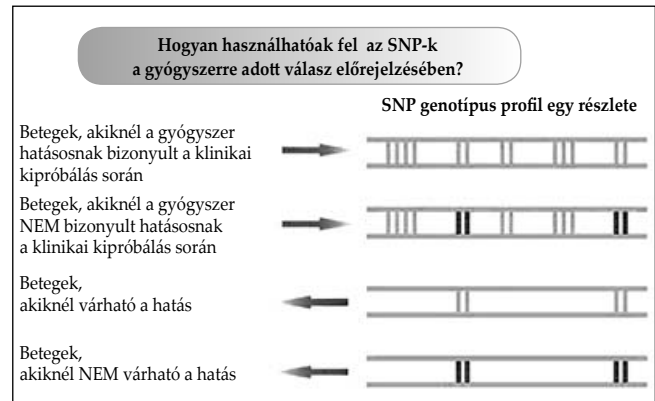
Ezeknek a vizsgálatoknak legalább olyan nagy jelentőségük van, mint az új gyógyszer-célpontok keresésének. Egyrészt az emberek közötti genetikai különbségek miatt egyes gyógyszerek bizonyos emberekben hatás-talanok. Így például a vérnyomás kezelésére használt

β -blokkolók az emberek 30%-ában, míg az antidepresszánsok a kezelték 50%-ában hatástalanok. Az asztma terápiájában is hasonló a helyzet. Becslések szerint az asztmások kétharmadánál nem kontrollálják teljesen a betegséget. Kortikoszteroid inhalációval a kezelték egyharmadánál nem érnek el a légúti funkciókban, vagy a légúti reaktivitásban objektív javulást. A leukotrién antagonistákkal való kezelés statisztikája még rosszabb.

Ennél is nagyobb problémát jelent, hogy egyes embereknél bizonyos gyógyszerek súlyos mellékhatásokat okoznak. Statisztikai adatok alapján például az USA-ban évente több százezer ember hal meg a gyógyszerek mellékhatásai miatt, míg Európában a kórházi beutalások 10%-áért felelősek a gyógyszerek nem kívánatos hatásai. Asztmában például az orális kortikoszteroiddal kezelték egyharmadában alakul ki osteoporosis, míg az 5-lipoxigenáz gátlókkal kezelték 3-5%-ában megemelkednek a májenzim értékek. Asztmásoknál, akik inhalációs kortikoszteroid kezelést kapnak, ritkán cataracta és/vagy glaucoma alakulhat ki, sőt egy nagyon kis százalékuknál, akik nyújtott-hatású β -agonista kezelést kapnak, növekszik a mortalitás kockázata. Becslések szerint a **gyógyszerekre adott válaszokban mutatott, egyének közötti különbségek 60-80%-áért a genetikai különbségek a felelősek.**

Bár egyre több farmakogenetikai információval rendelkezünk, ezek csak nehezen mennek át a gyakorlatba, még akkor is, ha az FDA által elfogadott információkról van szó. Egy retrospektív felmérésben, amelyben 53 ezer beteget, és 99, az FDA javaslatára farmakogenetikai információval ellátott gyógyszert vizsgáltak, kimutatták, hogy 300-600 súlyos mellékhatás lett volna elkerülhető, ha a javasolt farmakogenetikai tesztet elvégzik, és az eredménynek megfelelően járnak el.

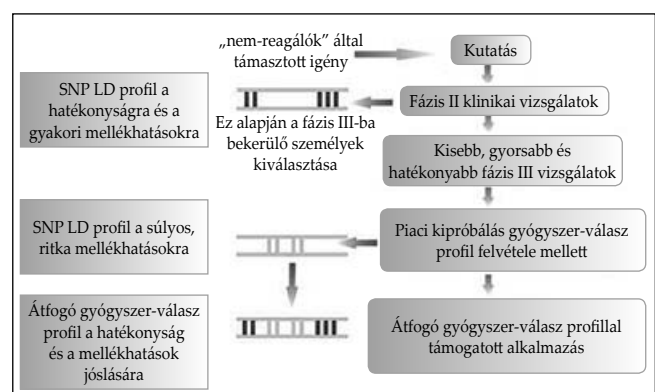
A farmakogenomikának a fent említett két ága, a gyógyszerfejlesztés és a gyógyszerekre adott válaszok genetikai különbözőségének vizsgálata természetesen átfed egymással. Ha már egy kifejlesztett gyógyszer átjut a toxikusságot vizsgáló I-es fázisú vizsgálatokon, a hatékonyságát vizsgálják a II-es fázisban. Mivel az emelkedő fázisú klinikai vizsgálatok emelkedő költségekkel járnak, azokat a szereket, amelyek csak a betegek egy kis hányadánál hatásosak, általában túl kockázatosnak találják a további vizsgálatra. Ha a farmakogenomika be tudná azonosítani azokat, akiknél a gyógyszer hatásos, a következő klinikai vizsgálatok célzottan ezekre irányulhatnak, így kisebbek és olcsóbbak lehetnek (1a. ábra). Akár a forgalomban levő gyógyszereknél is ki lehetne választani azt az alpopulációt, akiknél a kezelés hatásos lesz. Érdekes és tanulságos példa erre az az eset, amelynél az FDA visszautasította egy szívelégtelenség kezelésére kialakított kombináció engedélyezését (BiDil, NitroMed), mert a klinikai vizsgálatok nem igazolták statisztikailag a szer hatásosságát egy általános (etnikailag kevert) populációban. Amikor azonban a gyógyszert 1050, önmagát afro-amerikainak definiáló betegen próbálták ki, a randomizált klinikai vizsgálat olyan markánsan pozitív eredményt hozott, hogy a vizsgálatot etikai okok miatt 2004 júliusában meg kellett szakítani, mivel a placebo



1a. ábra: Az új gyógyszer klinikai vizsgálatának II-es fázisában elvégzett átfogó genetikai vizsgálattal meg lehet határozni azt az SNP készletet, amely jelzi, hogy a gyógyszer kiben lehet hatásos. A későbbi fázisokban ennek az SNP készletnek a segítségével ki lehet választani azokat az embereket, akiket érdemes bevenni a vizsgálatokba, amivel nagyfokú megtakarítás érhető el, és a gyógyszer hatásosságának sikerét is növeli.

csoportban sokkal magasabb volt a mortalitás aránya, összehasonlítva a BiDil-lel kezelt csoporttal. 2005-ben ez lett az első engedélyezett „rassz-specifikus” gyógyszer. Mivel a rassz megállapítása egyrészt szubjektív, másrészt etikailag is problémás, az lenne az optimális megoldás, ha be tudnánk azonosítani azt a genomikai konstellációt, amelynél a gyógyszer hatásos, és így a felírás előtt egy genetikai tesztel el lehetne dönteni, hogy kinél érdemes a gyógyszert alkalmazni.

Az utóbbi időben is számos példa volt arra, hogy egy, már engedélyezett gyógyszert kivontak a forgalomból, mivel egyeseknél súlyos, sokszor halálos mellékhatásokat okozott. Ezekért a mellékhatásokért gyakran genetikai okok tehetők felelőssé. Ezek a visszavonások amellet, hogy a gyógyszergyáraknak okoznak sokszor több milliárd dolláros kárt, a betegek egy részét is megfoszthatják egy esetleg a forgalomban maradóknál jobb gyógyszertől. Ha a súlyos mellékhatásokért felelős genetikai variációkat sikerülne beazonosítani, egy genetikai tesztel ki lehetne azokat szűrni, akiknél az egyes gyógyszerek nem kívánt mellékhatásokat okoznak (1b. ábra). Egyes szakértők szerint a jövőben valóra válhatna az a



1b. ábra: A fázis III-IV-ben, amikor már tömegesen kezdik használni a gyógyszert, a ritka és súlyos mellékhatást mutató emberek teljes genom SNP szűrésével ki lehet választani a mellékhatással asszociáló SNP készletet. A hatásossággal és a mellékhatással asszociáló SNP-k genotipizálásával a későbbiekben ki lehet azokat választani, akik számára hatásos a gyógyszer és nem alakul ki bennük súlyos mellékhatás. Ezt az információt mellékelni lehet a gyógyszer-tájékoztatóhoz.

még kissé futurisztikusnak tűnő kép, hogy mindenkiről egy genetikai polimorfizmus adattár, vagy esetleg teljes genom szekvencia áll rendelkezésre, mondjuk a házi orvosnál, aki beírja a komputerébe, hogy milyen hatású gyógyszert szeretne felírni az adott betegnek. Ezután, egy szoftver megadja, hogy melyik konkrét gyógyszer, vagy gyógyszerek a leghatásosabbak, vagy melyeknek lesz a legkevesebb és legkevésbé veszélyes mellékhatásuk az adott genetikai mintázattal rendelkező betegnél.

Gyógyszermellékhatások genomikai háttere

A farmakogenomikai kutatás egy fő kérdése, hogy milyen mechanizmussal okozzák a genetikai variációk a terápiára adott válaszok ilyen mértékű különbözőségét? A genetikai variációk három fő mechanizmussal befolyásolhatják a gyógyszerek hatását:

1. Farmakokinetikus: Genetikai variációk, melyek befolyásolják a gyógyszer metabolizmusát. Ide tartoznak a farmakonok felszívódásáért, lebontásáért, átalakításáért, transzportjáért, kiválasztásáért felelős enzimek vagy egyéb fehérjék genetikai variációi.

2. Idiosyncrasiás: Variációk, melyek olyan génekben vannak, melyek fehérjetermékeire hat a gyógyszer, bár ezek a fehérjék nem a terápiás útvonalon vannak. Feltevések szerint ilyen mechanizmus okozza az olyan mellékhatásokat, mint például a glukokortikoidok esetében tapasztalt glaucoma, cataracta, vagy a csonttritkulás mértéke. Eddig itt van a legkevesebb farmakogenetikai eredmény.

3. Farmakodinamikus: Genetikai variációk, melyek a gyógyszerek célmolekulájában vagy a hozzátartozó anyagcsereúton vannak.

Farmakogenomika a gyakorlatban

A farmakogenomika még csak mostanában kezd beszivárogni a rutin vizsgálatokba. Itt is igaz az, hogy a genomikai módszerek fejlődésével és az óriási, jó minőségű biobankok fejlesztésével csak az elmúlt években jött el annak a lehetősége, hogy a mindennapokban is használható farmakogenomikai eredményeket kapjunk. Az FDA honlapján megtalálható azoknak a gyógyszernek a listája, amelyeknél olyan genetikai tesztek állnak rendelkezésre, amelyek validáltak, és amelyeknél a genetikai információk szerepelhetnek a gyógyszer-kísérő leiratban (9).

2012 novemberében az oldalon található táblázatban 118 tétel volt látható, 2016 májusában 164. Ez azt mutatja, hogy egyre több ilyen gyógyszer van forgalomban, bár a növekedés üteme nem túl gyors. A legtöbb itt található tétel az onkológiai és pszichiátriai betegségeket érinti. A gének közül magasan a **legtöbbször a CYP géncsalád fordul elő**, az esetek több mint a felében valamilyen CYP gén variációi szerepelnek. Ez azt mutatja, hogy a farmakokinetikus mechanizmusok, azaz a gyógyszerek metabolizmusára vonatkozó kutatásokból származik a legtöbb hasznosítható eredmény. **A konkrét gének közül kiemelkedik a CYP2D6, illetve a CYP2C19.**

Ez azt jelenti, hogy ezek a gének nagyon sok gyógyszer metabolizmusában vesznek részt, és klinikailag is jelentős, gyakori polimorfizmusokkal rendelkeznek.

Meg kell még jegyezni, hogy egyes definíciókban az **új hatóanyagok felfedezésére irányuló kutatásokat farmakogenomikának**, míg a **genetikai variációk hatását** a gyógyszerek hatásosságára és a mellékhatásokra **farmakogenetikának** hívják. Manapság azonban, ahogy mi ebben a közleményben is, egyre inkább **szinonimaként** használják a két fogalmat.

Az alábbiakban néhány konkrét példát ismertetünk, ahol már a gyakorlatban is hasznosítható farmakogenomikai eredmények vannak.

Farmakokinetikát befolyásoló gének, génvariációk

Becslések szerint a piacon levő gyógyszerek 20%-ának hatását befolyásolja a gyógyszert lebontó enzim polimorfizmusa. Ha az enzim génjében olyan polimorfizmus van, amely fokozza az enzim aktivitását (**gyors metabolizmus**), akkor a gyógyszer túl gyorsan kiürül, és nem éri el a hatásos szintet. Ellenkező hatású variációk esetén (**lassú metabolizmus**) a gyógyszer felhalmozódhat, a megfelelő hatáshoz kisebb dózis is elég lehet, de fokozódhatnak a mellékhatások is.

Nézzünk néhány példát a gyógyszerek lebontását végző enzimek hibájára, és az ebből adódó problémákra.

A **succinylcholin** (suxamethonium chloride, suxamethonium) izomrelaxáns, a kolinészterázok bontják le. Használják például altatáskor kiegészítő izomrelaxánsként. Minden 2500. emberben a **butiril-kolinészteráz (vagy pszeudokolinészteráz, génje a BCHE)** mindkét génje mutált, és ezért a homozigóták nagyon lassan tudják lebontani a succinylcholint, ami miatt a szer hatására a betegeknél súlyos mellékhatások jelentkeznek: hosszan tartó izombénulás, apnoe (átmeneti légzésmegállás).

A **mercaptapurine**-t pl. leukémiás, rákos gyermekek kezelésére használják. Lebontóenzimje a tiopurin metiltranszferáz (génje a **TPMT**), melyben 3 SNP-t találtak. Bármelyik is van ezek közül jelen, az enzim lassabban működik, így a lebontás is lassúbb. Mellékhatásként életveszélyes csontvelőkárosodást lehet megfigyelni.

A **multidrog rezisztencia-1 (MDR-1)** fehérje génje az ABC-transzporter családba tartozik, neve **ABCB1**. A vesetubulusokban és a hepatocyták canalicularis membránjában levők a **drogok szervezetből való kiürítését végzik**. Az **ABCB1** gén C3435T polimorfizmusában a T allél a gén csökkent expresszióját okozza. Ezért a TT genotípusúakban pl. metotrexát kezelésnél akut lymphoblastos leukémiában (ALL) emelkedik a mellékhatások gyakorisága (3,4).

Ugyanebbe a géncsaládba tartozik az **ABCC1**, mely a **MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1)** fehérjét kódolja, és ami az antraciklinek egyik **legfontosabb kifelé irányuló transzportere** a szívben. Az antraciklinek a rák kemoterápia egyik leghatékonyabb szereit (pl. doxorubicin). Egyik legfontosabb mellékhatása a

kardiotoxicitás, melynek hatása sokszor évtizedekkel a kezelés után jelentkezik. Az *ABCC1* polimorfizmusai befolyásolják működését és az **antraciklinek korai és késői mellékhatásait** (5).

Az egyik legfontosabb gyógyszermetabolizáló enzimszisztéma a **cytochrom P-450 (CYP)** család, mely a májban termelődik, összesen 57 gén tartozik ide, és fő hatása az idegen anyagok oxidálása. A géncsalád néhány tagja igen polimorf és becslések szerint a génekben található **variációk a súlyos gyógyszermellékhatások 80%-áért felelősek.**

Néhány ismertebb, polimorf CYP gén:

CYP3A4, CYP3A5: a gyógyszerek 50%-ának a metabolizmusáért felelősek.

CYP2D6: a gyógyszerek negyedének metabolizmusáért felelős.

CYP2C9: 5%-ért felelős.

CYP2C19: sok fontos gyógyszer metabolizmusáért felelős (pl. Clopidogrel, ld. később).

Lássunk néhány jól ismert példát, ahol a CYP-ek polimorfizmusai komoly mellékhatásokat okozhatnak:

Warfarin: az egyik legszélesebb körben használt véralkotó, thromboembolia megelőzésére. A terápia elkezdése a legnagyobb arányú mellékhatással, és sürgősségi ellátással társul. Az USA-ban évente több mint 2 millióan kezdenek warfarin terápiába, közülük 20% az első 6 hónapon belül kórházi ellátást igényel. A farmakogenomikai teszt bevezetésével ez 30%-kal csökkenthető. A **CYP2C9** vad allél (**CYP2C9C*1**) homozigóták jól bontják a warfarint. A génnek van két gyakori allél variánsa. A **CYP2C9*2** és **CYP2C9*3**, amelyek a gén 3-as, illetve 7-es exonjában egy pontmutációt hordoznak, lassabban bontanak. Leglassabban a **CYP2C9*3** homozigóták, akik 90%-kal lassabban metabolizálnak. A **CYP2C9*2** homozigóták metabolizációs rátája kb. 60%-os a vad homozigótákhoz képest. Az európai eredetű populációban a 2-es allél hordozásának gyakorisága 8%, a 3-as allélé 6%. A lassú lebontóknál súlyos, életveszélyes vérzés alakulhat ki (6).

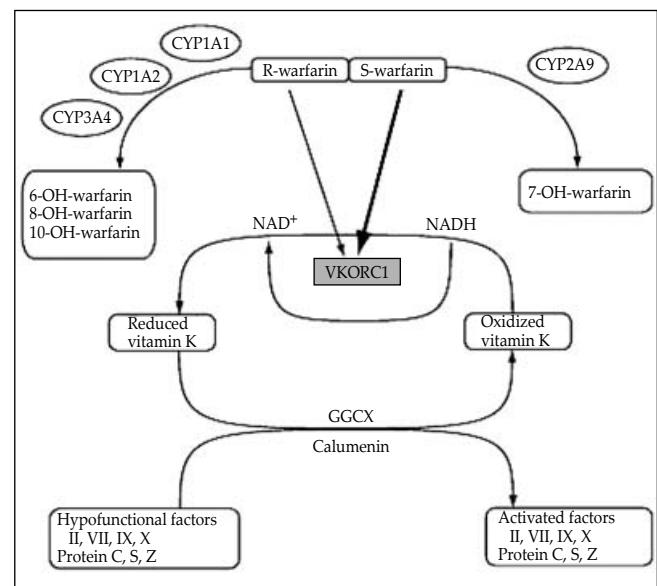
Kodein: fájdalom és köhögéscsillapító. A **CYP2D6** alakítja át hatékony morfinná. Az emberek 10%-ában van egy polimorfizmus, ami miatt nem alakul át, így hatástalan. Egy esettanulmányban beszámoltak egy újszülött haláláról, akinek az anyja kodeint szedett szoptatás alatt. Kiderült, hogy mind az anya, mind a gyermek a **CYP2D6** olyan variánsával rendelkezett, ami a kodein ultra-gyors metabolizmusához, így gyors morfium képződéshez vezetett. Így az újszülöttben toxikus mértékben szaporodott fel a morfium (2).

A CYP gének polimorfizmusainak fontos befolyásoló szerepük van több, rákellenes, illetve a pszichiátriában alkalmazott gyógyszerek metabolizmusára. A CYP-eknek fontos szerepük van az atherosclerosis-sal kapcsolatos gyógyszerek metabolizmusára is, amelyeket külön, ott tárgyalunk.

A CYP polimorfizmusok jelentőségét a farmakoterápiában mutatja, hogy több cég is gyárt már CYP SNP elemző chipet, és néhány nyugati kórházban már elkezdték ezeket használni.

Farmakodinamikát befolyásoló gének, génvariációk

A warfarinhoz kapcsolódik farmakodinamikát befolyásoló polimorfizmus is (6). A warfarin célpontja a **VKORC1** (vitamin K 2,3-epoxide reductase C1), amelyet gátol (2. ábra). A **VKORC1** gén (-1639G>A) variánsra heterozigóták 25%-kal, az AA homozigóták 50%-kal kevesebb warfarint igényelnek. Metaanalízis alapján az egyének közötti dózis különbségek 12%-áért a **CYP2C9**, 25%-áért a **VKORC1** gén polimorfizmusai a felelősek. Az FDA a két gén variációinak célzott tesztelését warfarin farmakogenetikai tesztként engedélyezte. A warfarin dózisát más gének polimorfizmusai is befolyásolják (pl. **CYP4F2** és **GGCX**), de itt az eredmények egyelőre limitáltak. Jelenleg nagy prospektív farmakogenomikai klinikai vizsgálatok vannak folyamatban a warfarin személyre szabott optimális dózisának beállításához. Mindenesetre az már most is látszik, hogy a warfarin dózisát több gén is befolyásolja, így ha a teljes (vagy közel teljes) farmakogenomikai hátteret azonosítják, akkor már döntéstámogató rendszer és szoftver segítségével az optimális dózis beállításához.



2. ábra: A warfarin farmakokinetikája és farmakodinamikája

Farmakogenetika az onkológiában

Ahogy korábban is láthattuk, az onkológiában található a legtöbb olyan gyógyszer, amelynek olyan genetikai tesztek állnak rendelkezésre, amelyek validáltak, és amelyeknél a genetikai információk szerepelhetnek a gyógyszer-kísérőben (5).

A krónikus myeloid leukémia (CML) legfontosabb oka, az ún. „driver mutáció”, a **t(9;22)(q34;q11)** transzlokáció, amely a **Philadelphia kromoszóma** kialakulásához vezet és létrejön a **BCR-ABL1** gének fúziója. A betegséget tirozin-kináz gátlókkal lehet kezelni (pl. imatinib, nilotinib, dasatinib). Azonban a fúziós gén **kináz doménjében azonban számos mutáció fordulhat elő**, amelyek terápia rezisztenciát okozhatnak az egyes

farmakonokkal szemben. A fúziós gén **szekvenálásával** kiválasztható az a tirozin-kináz gátló, amely a legoptimálisabb terápiás válaszhoz vezet. Pl. a viszonylag gyakori (a terápiarezisztens betegek 7%-a) T315I mutáció az összes fent említett szerre rezisztenciát okoz, azonban újabb generációs, vagy még vizsgálat alatt álló gátlókra a fúziós gén érzékenységet mutat (ponatinib, axitinib) (1). A terápia hatékonyságát a **BCR-ABL1 fúziós génekre kidolgozott kvantitatív PCR-rel követik**. A terápia megkezdése után 3 havonta vizsgálják a fúziósgén szintjének változását a beteg vérében. Amennyiben a fúziósgén szintje nem csökken megfelelő mértékben, terápiát kell váltani (1).

A **nem-kissejtes tüdőrák** kezelésében leggyakrabban az **EGFR és a KRAS mutációit** vizsgálják, majd ennek alapján írják fel célzott daganatellenes készítményt a betegnek. Az EGFR tirozin-kináz gátlókkal igen jelentős eredmények érhetők el a tüdőrákos betegek egy részénél: ehhez arra van szükség, hogy a daganatsejtekben az EGFR-nek nevezett növekedési faktor receptor hibás változata legyen jelen (ez az EGFR-mutáns betegcsoport) (<http://molekularis-diagnosztika.hu/EGFR-mutacio>).

A daganatkeltő mutáció azonban lehet egy adott **gén felsokszorozódása** is, mint például az emlő- és a gyomordaganatok esetében. A 17-es kromozómán elhelyezkedő **HER2 gén** felsokszorozódása többféle ráktípussal is kapcsolatba hozható. Ezek közé tartozik a mellrák, a gyomorrákok 20%-a, illetve a hasnyálmirigy-rákok 25%-a és a vastagbélrák 5%-a. A HER2-fehérje célzott gátlását törzskönyvezett formában ma kétféle ráktípusban, a HER2-pozitív mellrák és gyomorrák kezelésére alkalmazzák. A HER2 gén tirozin-kináz részében az EGFR-hez hasonló pontmutációk is előfordulhatnak. Ez jellemző az adenocarcinoma típusú tüdőrák 4%-ára és a vastagbélrák 3%-ára. A hibásan termelődő HER2-fehérje gátlására egy kismolekulájú tirozin-kináz-gátló tűnik alkalmasnak: ez a gyógyszer nemcsak az EGFR, hanem a HER2 tirozin-kináz enzimét is gátolja, és jelenleg harmadik fázisú klinikai vizsgálatot végeznek nem-kissejtes tüdőrákban. A készítményt ezen kívül mell- és prosztatarrák, valamint fej-nyaki és agydaganatok (glioma) eseteiben is vizsgálják (<http://molekularis-diagnosztika.hu/HER2-mutacio>).

Nemcsak a genetikai variációk adhatnak azonban információt a személyre (pontosabban tumorra) szabott terápiáról. Mellrák esetén a tumor eltávolítása után a betegek egy részénél komoly mellékhatásokat okozó kemoterápiát is kell végezni. Az alacsony kockázatú betegeknek erre nincs szükség. Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy a tumoros szövet génextpressziós mintázata hasznos információt nyújthat a betegek kockázati osztályba sorolásához. Például az FDA által engedélyezett MammaPrint 70 gén expressziós mintázatát vizsgálja. Az összehasonlítások alapján ez a diagnosztikai módszer a korábbi prediktoroknál pontosabban megjósolja a 10 éves túlélést és a kemoterápia szükségességét (<http://www.agendia.com/healthcare-professionals/breast-cancer/mammaprint/>).

Clopidogrel

A gyógyszert atherosclerosisban thrombus-képződés megelőzésre használják, gátolja a P2Y₁₂-t, ami egy ADP kemoreceptor. Évente a világon kb. 40 millióan szedik. A clopidogrel-t a szervezetnek át kell alakítani, hogy **biológiailag aktív metabolit képződjön**. Ezt a **CYP2C19** végzi, melynek funkció-vesztéses mutációjával rendelkezőkben gyakoribbak a cardiovascularis komplikációk. A fehér populáció 3-4%-a homozigóta, 24%-a heterozigóta a gén inaktív változatára.

A teljes genomra kiterjedő elemzést (GWAS = genome-wide association study-t) végeztek Amish populációban, amelyben egy SNP-t azonosítottak a **CYP2C19** génben, ami csökkent clopidogrel válasszal asszociált, és a gyógyszerválasz variációk 12%-áért volt felelős. A hagyományos faktorok (BMI, életkor, koleszterin szint) a variációknak csak >10%-áért voltak felelősek. Ezt később más vizsgálatokban is megerősítették, sőt egy 12 éves nyomon követéses vizsgálatban a **CYP2C19** státusz volt az egyetlen független kockázati tényező, amikor cardiovascularis halált, nem-fatális MI-t (myocardialis infarctust), vagy coronaria revascularisatiót használtak végpontként. Egy másik vizsgálatban a **CYP2C19** mellett, még a gyógyszer felszívódásában szerepet játszó **ABCB1** gén két variáns alléljának hordozói mutattak emelkedett mellékhatás kockázatot.

A **CYP2C19**-nek van egy ultra-gyors metabolizmussal asszociáló funkció-nyeréses allél-variánsa (**CYP2C19*17**), melynek hordozói az átlagosnál jobban reagáltak a gyógyszerre.

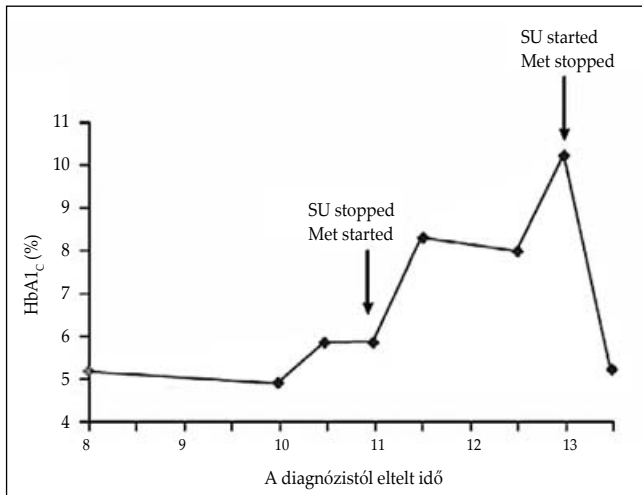
Jelenleg az FDA azt ajánlja, hogy a clopidogrelre rosszul reagálóknál alternatív terápiát kell alkalmazni, és 2010 márciusában a gyógyszertájékoztatóba is bekerült a **CYP2C19** genotípusokkal kapcsolatos figyelmeztetés.

MODY

A diabetes egy külön csoportját képezi a **MODY, azaz Maturity onset diabetes of the young**. Ez egy **autoszomális dominánsan öröklődő betegség**, azaz a gyermekek 50%-os valószínűséggel öröklik a hibás gént a szüleiktől (és cukorbetegek lesznek). Fontos, hogy az eddig talált **MODY** gének mindegyike az inzulin szekréciót befolyásolja. Becslések szerint az 1-es típusú cukorbeteg kb. 5%-ának, és a 2-es típusúak (T2DM) egy ismeretlen részének a valódi betegsége **MODY**.

A **MODY**-k genetikai diagnózisának, azaz a betegséget okozó mutáció azonosításának terápiás jelentősége van. Például a **MODY2** esetében, ha nem ismert a mutáció, azaz nem ismert, hogy az illetőnek **glükokináz mutáció** miatt magas a vércukorszintje, a betegnek tartott egyént különböző antidiabetikus szerekekkel, sőt néha intramusculáris inzulinnal kezelik. Azonban kiderült, hogy a **MODY2**-s betegek enyhén emelkedett vércukorszintje gyakorlatilag semmilyen nagyobb betegség kockázattal nem jár, így általában gyógyszeres terápiát sem igényelnek. A felesleges kezelésnek viszont számos mellékhatása is van, sőt betegségtudatot is ad, ami jelentősen ronthatja az életminőséget.

A **HNF1A** és **4A** mutációk (**MODY3** és **1**) sokkal súlyosabb következményekkel járnak, és kezelést igényelnek. Viszont kiderült, hogy a betegség rendkívül jól reagál a szulfonilureára, amely évekig hatásos kezelés, míg a T2DM-ben gyakran használt metformin általában hatástalan (3. ábra). Ezekben az esetekben is többségében el lehet hagyni a pszichésen sokkal megterhelőbb és veszélyesebb inzulinkezelést is.



3. ábra: A **MODY1** és 3 nagyon jól reagál szulfonilureára. A T2DM-ben leggyakrabban alkalmazott metformin a betegség kezelésében nem hatásos. Az ábrán a 2 éves metformin kezelés után megemelkedett HbA1c szint szulfonilurea hatására ismét normális szintre csökkent. HbA1c: glikált hemoglobin, a cukorbetegség kezelésének legfontosabb laborparamétere.

A farmakogenomika jövője

Ismert, hogy az egyes gyógyszerek hatását milyen sokrétű, sokszereplős kölcsönhatások befolyásolják. Ebből nyilvánvaló, hogy annak megállapításához, hogy a genom variációinak eredőjeként az egyén hogyan reagálni egy adott gyógyszerre, egyrészt genomikai, nagy áteresztő képességű módszerek szükségesek, másrészt az eredő megbecsléséhez hálózatelemzés, illetve rendszerbiológiai eszközök kellene. A megbízható eredmények összegyűjtésében, illetve a rendszerbiológiai módszerek fejlesztésében még csak az elején tartunk, így nem meglepő, hogy a gyógyszerek túlnyomó többségénél nem áll rendelkezésre megbízható farmakogenomikai teszt, illetve döntéstámogatás. Napjainkban azonban számos nagy nemzetközi konzorcium alakult, mely ezeknek a vizsgálatát tűzte ki célul, így a jövőben, ebben a témában is nagy előrelépések várhatók.

Kérdés az, hogy meg fog-e valaha valósulni a személyre szabott terápia vagy újabb nevén a precíziós orvoslás, amikor akár a házi orvos is – a beteg genomikai adatai, tünetei, és egy döntéstámogató rendszer

segítségével – el tudja dönteni, hogy pl. milyen vérnyomáscsökkentő a legoptimálisabb a beteg számára? Nyilvánvaló, egy ilyen rendszer kiépítése lenne a cél. Az, hogy ez meg fog-e valósulni, jelenleg kérdéses. A genomikai forradalom kezdetén, a 90-es években még azt jósolták, hogy néhány éven belül teljesülni fog ez a cél. Eddig azonban csak nagyon kevéssel léptünk előre. A klinikailag is használható eredmények száma rendkívül alacsony, és főleg az onkológiában állnak rendelkezésre. Valójában, csak az erős hatású mutációk használhatóak, a jóval gyakoribb gyenge hatású variációk, polimorfizmusok befolyása jelenleg klinikai szempontból értékelhetetlen. Mindenesetre abban biztosak lehetünk, hogy a közelmúlt genomikai és bioinformatikai eredményei, illetve a biobankok növekvő száma felgyorsítják a farmakogenomikai eredményeket is, és gyarapodni fognak a klinikumban is használható tesztek, illetve a jelenleginél megbízhatóbb döntéstámogató rendszerek állnak majd rendelkezésre. Hogy ez mennyire formálja át a jövő orvoslását, azt jelenleg nem lehet megmondani.

Irodalomjegyzék

1. *Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al.*: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 122(6), 872-884, 2013
2. *Gasche Y., Daali Y., Fathi M. et al.*: Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N. Engl. J. Med.*, 351(27), 2827-2831, 2004
3. *Erdelyi D.J., Kamory E., Zalka A. et al.*: The role of ABC-transporter gene polymorphisms in chemotherapy induced immunosuppression, a retrospective study in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cell. Immunol.*, 244(2), 121-124, 2006
4. *Erdelyi D.J., Kamory E., Csókay B. et al.*: Synergistic interaction of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms predicts the prevalence of toxic encephalopathy during anticancer chemotherapy. *Pharmacogenomics J.*, 8, 321-327, 2008
5. *Semsei A.F., Erdelyi D.J., Ungvari I. et al.*: ABCB1 polymorphisms in anthracycline induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cell Biol. Int.*, 36, 79-86, 2012
6. *Tan G.M., Wu E., Lam Y.Y., Yan B.P.*: Role of warfarin pharmacogenetic testing in clinical practice. *Pharmacogenomics*, 11(3), 439-448, 2010
7. <http://www.fda.gov/>
8. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM247465.pdf>
9. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>