

Egységes terápiás szemléletet az onko-hematológiában

A vérképzőszervi daganatok eredményesebb gyógyításáért

A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság (MHTT) XXIII. kongresszusán (május 26-28., Pécs) a szakterület eredményeinek, a legújabb kezelési lehetőségeknek ismertetése mellett az előadók szoltak az orvosi munka dilemmáiról, a terápiás lehetőségekkel kapcsolatos gondjaikról is. A szakmai képviselőket vezetői, a rendezvényt szervezők többször is hangsúlyozták, igen fontos célkitűzésnek tekintik, hogy minden lehetséges alkalommal, az összes fórumon, előadásban, poszteren, vizsgálatok elemzésével, adatok bemutatásával terjeszték a hematológia és transzfúziológia gyorsan bővülő ismeretanyagát. Dr. Masszi Tamás, az MHTT éppen még hivatalban lévő elnöke, bevezetőjében a szakma többi képviselője nevében is azt az elvárást fogalmazta meg, hogy az onko-hematológiai betegek eredményesebb gyógyítása érdekében sikerüljön a szakmában egységes terápiás szemléletet kialakítani.

A diagnosztikus kritériumoknak, a molekuláris háttérnek és a rizikótényezőknek a jobb megismerése nyomán több hematológiai betegségben megváltoztak, jobban körvonalazódtak a kezelési ajánlások – hangzott el több előadásban. Mindez elsősorban egyes mieloproliferatív neopláziákra, a policitémia vera (PV), az esszenciális trombocitémia (ET) és a primér mielofibrózis (PMF) eseteire vonatkozik – emelte ki „régiszerűk, új remények” alcímen tartott előadásában Prof. dr. Borbényi Zita (Szegedi Tudományegyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Hematológia).

A mieloproliferatív kórképek jellemzője a csontvelői sejtek bizonyos fajtájának daganatos jellegű, korlátlan burjánzása.

- A policitémia vera a vörösvértestek előalakjainak ritka betegsége, ami igen magas vörösvértestszámhoz vezet. A kór egymillió emberből ötöt érint. Átlagos életkoruk a diagnózis idején 60 év, egyeseknél azonban korábban is felléphet.
- Az esszenciális trombocitémia elsősorban az idősebbeket érinti. A megnövekedett vérlemezke szám fokozott véralvadást, és ezzel nagyobb trombózis hajlamosít, aminek – ha a trombózis az agyi erekben jön létre – akár idegrendszeri következménye is lehet. Az agyi vérkeringés zavara stroke-hoz, agyi infarktushoz vezethet.
- A primér mielofibrózis a csontvelő rostos elfajulása.

Az idesorolható kórképek közös jellemzője a csontvelői eredetű vérszövetek valamelyik formájának túlzott felszaporodása, valamint a lép megnagyobbodása. A pécsi kongresszus

résztevői számára értelemszerűen nem volt szükséges, itt azonban érdemes felidézni, hogy mielofibrózisban, a vérképző sejtek helyét a csontvelőben kötőszövet tölti ki, ami szabálytalan alakú vörösvértestek, vérszegénység kialakulását, a lép megnagyobbodását eredményezi. A normális csontvelőben a fibroblaszt nevű sejtek termelik a vérképző sejteket ellátó kötőszövetet. Mielofibrózisban fokozott a fibroblasztok kötőszövet-termelése, aminek hatására a vértermelő sejtek kiszorulnak a csontvelőből, így mérséklődik a vörösvértest termelés, kevesebb jut ki a véráramba, tehát fokozatosan súlyosbodó vérszegénység lép fel. Ráadásul az ilyen vörösvértestek egy része éretlen vagy kóros alakú.

Ha Borbényi professzornő előadása alatt ült volna a teremben a policitémias vagy esszenciális trombocitémias beteg, bizonyára nem tudta volna magába fojtani lelkesedését azt az adatot meghallva, hogy legtöbbször az életkilátások alig maradnak el az átlagnépesség tagjait jellemző statisztikai adattól, továbbá, hogy a betegség – flebotómia (phlebotomia), aspirin, hydroxiurea, interferon alkalmazásával – jól kontrollálható, kézben tartható. Azonban a tudósítón kívül feltehetően nem volt jelen más laikus, s mivel szakmai fórumon voltunk, a kiegyensúlyozottság érdekében, a következőkben az is elhangzott, hogy a „jó hírek mellett az a rossz hír”, hogy PMF-ben a kezelés nem megoldott, kedvezőtlenek a túlélésre, az életminőségre vonatkozó adatok. A jelenlegi terápiás stratégia azonban a rizikótényezők megfelelő figyelembe vétele esetén lehetővé teszi a korábban bevált, előbb említett szerkezetek használatát.

Ugyanakkor az utóbbi években egyértelmű lett a korszerű, újabb lehetőségek (az anagrelid, az őssejt-transzplantáció) hatékonysága, világosabbak az átültetés indikációi. Végül majd a jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok eredményei alapján fog körvonalazódni, mit is kell figyelembe venni a szakmának a mieloproliferatív betegségekből gyakran megjelenő citoplazmatikus, intracelluláris JAK-2 tirozin kináz génjében található mutáció inhibitorainak alkalmazásánál, mit érdemes tudni indikációikról, hatékonyságukról.

A JAK-2 és az MPL mutáció prognosztikai értékének megerősítéséhez további vizsgálatokra van szükség, vélik a hematológusok. Az említett mutációk patogenetikai szerepe, a terápiánál való esetleges használhatósága még nem teljesen tisztázott. Nem tudni, hogy ugyanez vonatkozik-e az újabban felismert további mutációkra, eltérésekre, mondta dr. Borbényi Zita.

Egy másik előadásában is szót ejtett a JAK-2-ről, a genetikai eltérésekről, kiemelve, hogy ezek miatt mutatkozik annyi eltérő klinikai kép. Az optimális kezelés célja értelemszerűen az, hogy mérsékelni lehessen a trombózis, a vérzés bekövetkezésének kockázatát. A JAK-2 mutáció minőségi helyzetét az interferon javítja, emelte ki Borbényi profesz-

szornő, s az interferon kezeléssel kapcsolatban – „back to the future” mottóval – idézett egy 2005-ös közleményt, amelynek az volt a nagy meglepetése, hogy elmaradt az anagrelide kezeléshez kötődő remény teljesülése az esszenciális trombocitemiában. Arra is utalt, hogy igen nagy a csontvelő vizsgálat jelentősége, továbbá mind a kis, mind a nagykockázatú esetekben komoly lehet az aszpirin szerepe.

A krónikus limfocitás leukémia (CLL) témakörében először Prof. Dr. Losonczy Hajna mutatta be a különböző prognosztikai faktorok jelentőségét. A CLL jellemzően az idősebbek betegsége (a diagnózis felállításakor az átlagéletkor 72 év), az érintettek egy része jó általános állapotú, másoknak több társbetegsége is van. A diagnóziskor a betegek egy része nem igényel azonnal kezelést, az ún. „figyelő várakozás” stratégiája alkalmazandó az aktivációs jelek megjelenéséig. A betegség klinikai stádiumában, a beteg általános állapotán kívül számos tényező, pl. a molekuláris citogenetikai eltérések (17p(del), 11q(del) stb.) befolyásolják a betegség lefolyását, a túlélést. Bizonyos prognosztikai faktorok meghatározása a mindennapi gyakorlatban is javasolt, míg mások elsősorban klinikai vizsgálatokban használatosak.

A betegség kezeléséről a téma egyik legkiválóbb nemzetközi szaktekinthelye, dr. Michael Hallek tartott összefoglaló előadást. A magyar CLL munkacsoport hosszú évek óta jó munkakapcsolatban áll a kölni egyetem professzorával, akit ez alkalomból a Társaság tiszteletbeli tagjává fogadtak. Előadásában áttekintette a CLL klinikai vizsgálataiból levonható eredményeket, gyakorlati jelentőségüket. Az elmúlt évtizedben a CLL terápiájában is egyre inkább előtérbe került az aktív, komplett remissziót eredményező kezelés. Ezt az eredményt a kemoimmunoterápiával lehetett először elérni. Az első kontrollált, multicentrikus vizsgálatot, amelyben az FC+R (fludarabin, ciklofoszamid és rituximab) hatását az FC kezeléssel hasonlították össze, a német CLL munkacsoport végezte. A vizsgálatba még kezeletlen, aktív CLL-ben szenvedő, 817 jó általános állapotú és jó veseműködésű beteget vontak be. Az FCR ágon kétszeres volt a komplett remisszióval reagáló betegek aránya (44,1% vs. 21,8%) és az összes reagáló aránya is magasabb volt (95,1% vs. 88,4%) az FC kar betegeihez képest. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés, amely FCR kezelés mellett medián 57,9 hónap, míg az FC kezelésnél 32,9 hónap volt. ($p > 0.001$)

A vizsgálat legfontosabb eredménye azonban az általános túlélésre vonatkozik, ami az FCR kezelést kapó betegek körében jelentkezett a randomizációt követő 4 év után. Az FCR ágon a túlélés 81,8% volt, míg az FC ágon 75,5%-nak bizonyult ($p = 0,039$). A napi terápiás gyakorlatban a genetikai eltérések meghatározása mellett a betegek társbetegségeit, fizikai állapotát is figyelembe kell venni, majd ezek összesítése után lehetséges megválasztani az aktuális kezelési irányelvek alapján a várhatóan optimális terápiát.

A non-Hodgkin limfómák mintegy 25-30 százalékát kitevő follikuláris limfóma (FL) kezelésének céljában és szemléletében – az elmúlt évtizedben – történt döntő változásokról is szólt dr. Borbény Zita. Mint említette, korábban

bármely hagyományos kezelés mellett legfeljebb 10 évnyi volt a túlélés. Mára azonban a kemoterápia hatására, szignifikánsan javult mind a progressziómentes, mind az átlagos túlélés az előrehaladott betegségben. Indukciós kezelésként önmagában, antracyclintartalmú (CHOP) vagy antracyclin nélküli (CVP) kemoterápia esetén egyaránt hatékony az antiCD-20 monoklonális ellenanyag. A betegek jelentős részénél részleges, vagy teljes remisszió alakul ki, illetve az esetleges relapszust követően egyre rövidebb az újabb remisszió. Ennek értelmében a kiegészítő, fenntartó kezelés bevezetésének alapját adja, hogy a klinikusok a remisszió megnyújtására, a progressziómentes periódusok tartamának növelésére, ezáltal a túlélés javítására töreksenek. Emellett értelemszerű, hogy a lehetséges legjobb minőségű reagálást szeretnék elérni – ugyanis érdemes a részleges remisszióba (PR) került betegeknek is törekedni a teljes (komplett) remisszióra (CR), amit a fenntartó kezelés biztosíthat számukra. A klinikai vizsgálatok eredményei, a hosszú távú követés adatai, megfigyelései alapján egyértelműnek véli a hematológus szakember, hogy – az első vonalbeli kezelést követően és a relapszus kezelése után is – a terápiás stratégia részévé kell tenni a 2 éves fenntartó kezelést.

A köpenysejtes limfóma (Mantle cell lymphoma, MCL) kezelésére vonatkozó „REMENY” vizsgálat közbülső analízisét ismertette, Prof. dr. Udvardy Miklós (Debreceni Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika) felidézte, hogy e betegség korábban rendkívül kedvezőtlen kezelési eredményei között az első jelentős áttörést az az antiCD-20 monoklonális ellenanyag alapú immunterápia hozta, ami azóta is minden további terápiás fejlődés alapját adja. Az említett tanulmányban köpenysejtes limfómások elsővonalbeli R-CHOP vagy R-HyperCVAD kezelésére nyílt lehetőség. 7 vizsgálati központban 49 beteg egy éves nyomonkövetése alapján jelenleg annyit már meg lehet állapítani, hogy a komplett remisszió aránya mindkét csoportban megfelel a nemzetközi elvárásoknak.

A köpenysejtes limfóma egyesíti az indolens és az agresszív limfómák rossz tulajdonságait, azaz az agresszív formához hasonlóan gyors lefolyású és progresszív, az indolens formáknál alkalmazott kemoterápiával, illetve immunokemoterápiával nem gyógyítható. Az elmúlt években számos előrelépés, olyan terápiás próbálkozás történt, ami nagyban javítja az MCL betegek életkilátásait.

A diffúz nagy B-sejtes limfómák egyik önálló válfajával – az összes nyirokrendszeri daganat 3-5%-át kitevő, jellegzetes klinikai, radiológiai megjelenésű – primér mediasztinális limfómával (PMBCL) foglalkozott Dr. Schneider Tamás (OOI, Kemoterápia A osztály) előadása. A vizsgálati csoportjukba tartozó betegek többsége nő, átlagéletkorukat tekintve 35 évesnél fiatalabbak. Az osztály 1995 és 2010 vége között 82 PMBCL-es beteget kezelt – a terápiás stratégia változásával – alapvetően négyféle módon. Legkorábban a standard CHOP-21 és a CHOP-szerű kezeléseket, majd egy hatékonyabb, de több mellékhatással járó harmadik generációs terápia alkalmazása után visszatértek – az immunterápia használatának lehetőségével (2002 októbertől) – a

rituximabval kiegészített CHOP-21 (R-CHOP-21) kezelésre. E kombinációval sikerült azonos hatást elérni, mint a 3. generációs kezeléssel, ráadásul mindezt kevesebb mellékhatással, szövődménnyel. Az 5 éves túlélés mutatója 80%. 2005 óta a „dose-dense” R-CHOP-14 kezelést alkalmazzák, s ezzel 90% feletti 3 éves teljes és eseménymentes túlélést tudnak biztosítani. A PMBCL, intenzívebb kezeléssel, gyakorlatilag megszűnt, mint rezisztens kór. Fiatal betegeknél ezt a kezelést biztonságosan, jelentős mellékhatás nélkül lehet alkalmazni. Az viszont változatlanul komoly fejtörést okoz a szakma képviselőinek, hogy a reziduális tumorra szükséges-e bevetni a kezelés végén a sugárkezelést.

Egy másik vizsgálat („HUSOM”) középpontjában ugyan csak az immunterápia (rituximab) áll. Ez a szer jelentősen javította a terápia hatékonyságát a folliculáris limfómában (FL). A 2000-es évek közepén a kezeletlen és relapszusos FL esetek indukciós terápiájának részeként, illetve a másodlagos kezelés után a remisszió fenntartására lehetett alkalmazni. Akkoriban az orvosoknak még nem volt kellő ismerete arról, hogy mennyire hatékony az első vonalbeli indukciós kezelést követő fenntartó rituximab. 2005 és 2008 között 126 újonnan diagnosztizált – az indukciós kezeléssel részleges vagy teljes remisszióba került – FL betegnél kezdte meg a fenntartó rituximab kezelést a hazai multicentrikus munkacsoport. Jelenleg csak köztes analízist lehet még végezni, 99 résztvevő beteggel. Náluk a 3 éves úgynevezett teljes túlélés 94%-os, az eseménymentes túlélés 84%, a progressziómentes túlélés 88% volt. Az elemzés során nem találtak statisztikai különbséget a túlélési paraméterekben a

prognosztikus csoportok között. A kezelés típusa és a remisszió minősége szerinti elemzés során azonban szignifikáns különbség mutatkozott az esemény- és progressziómentes túlélésben az R-CHOP-kezeltek javára az R-CVP terápiával szemben, illetve a teljes remisszióba kerültek javára a részleges remisszióba kerültekkel szemben. Teljes túlélésben mutatkozó különbség azonban e csoportok között sem volt. A vizsgálat eddigi adatai alapján a rituximab elsődleges kezelést követően is hatékony a remisszió hosszabb fenntartásában. Ám ahhoz, hogy igazolni lehessen, vajon a kezelés kedvezően hat-e a teljes túlélésre, még nem elégségesek az adatok, tehát a betegek hosszabb követésére van szükség.

A hazai hematológusok legfőbb éves rendezvényén, a május végén tartott pécsi kongresszuson a szakma képviselői tehát megosztották egymással legfrissebb vizsgálati eredményeiket, közösen próbálták levonni a legfőbb terápiás következtetéseket, és megállapodtak abban, hogy változatlanul fontos cél minden lehetséges alkalommal bemutatni a hematológia és transzfúziológia – hazánkban, vagy nemzetközileg keletkezett – gyorsan bővülő ismeretanyagát. Dr. Masszi Tamás, az MHTT elnöke bevezetőjében kiemelte, az egységes terápiás szemlélet kialakításával, a továbbiakban is az onko-hematológiai betegek eredményesebb gyógyítása érdekében tevékenykedik a hematológus szakma. Ezt a célkitűzést megerősítette Prof. dr. Udvardy Miklós a Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság újonnan megválasztott elnöke is.

Fazekas Erzsébet

Kevesebb cukor és só = több egészség

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium Egészségügyért Felelős Államtitkársága örül annak, hogy az Országgyűlés júliusban nagy többséggel (255 igen szavazattal) támogatta a népegészségügyi termékadó szeptember elsejei bevezetését.

A termékadó bevezetésének célja, hogy a magyar lakosságot az egészségesebb táplálkozás felé terelje, csökkentve azon élelmiszerek fogyasztását, amelyek nagy energiataralmúak, sok bennük a só vagy a cukor, ugyanakkor kevés értékes tápanyagot és nagymennyiségű, úgynevezett luxuskalóriát tartalmaznak, éppen ezért népegészségügyi szempontból nem preferáltak. Az adó bevezetésének másik célja, hogy az ebből származó mintegy 20 milliárd forintos éves bevétel a lakosság egészségi állapotának javítását szolgálja, amelyhez hozzátartozik a gyógyítók bérének rendezése is.

Az Országgyűlés döntése értelmében népegészségügyi termékadó hatálya alá esnek az

- üdítőitalok (ha azok gyümölcsstartalma nem éri el a 25 százalékot, hozzáadott cukortartalma pedig meghaladja a 8 g cukor/100 ml mennyiséget)
- energiatartalmú italok (olyan üdítőitalok, amelyek hozzáadott koffeintartalma meghaladja a 10 mg koffein/100 ml mennyiséget)
- előrecsomagolt cukrozott készítmények (ha cukortartalmuk meghaladja a 25 g cukor/100 g, csokoládék esetében a 40 g cukor/100 g mennyiséget)
- sós rágcárnivalók (snackek) (ha a sótartalmuk meghaladja az 1 g só/100 g – kenyér és pékáru kivételével)
- ételízesítők (ha a sótartalmuk meghaladja az 5 g/100 g értéket, kivéve a mustárt, a ketchup és az olyan, nem szárított, aprított vagy pépesített, sózott ételízesítő zöldség készítményt, amelynek sótartalma meghaladja meg a 15 gramm só/100 gramm mennyiséget)

A népegészségügyi termékadó nem érint alapélelmiszereket, csak olyan termékkört, amelynek van egészséges alternatívája. A magyar lakosság egészségi állapota nemzetközi összehasonlításban is rendkívül kedvezőtlen, s jóval elmarad attól, mint amit az ország társadalmi-gazdasági fejlettsége indokolna. Kutatások szerint egy 2008-ban született fiú 7,4 évvel, míg

(Folytatás a 44. oldalon)