

Költségcsökkenés nem, hatékonyságfokozás igen

Perszonalizált, preventív, proaktív

A következő évtizedekben a remények szerint leváltjuk a jelenlegi betegség- és patogénorientált orvoslást, amelyre a standardizáció, a generalizálás és a redukcionizmus a jellemző, és elterjed a perszonalizált, betegközpontú medicina: ez képes figyelembe venni a multimorbiditást, a különböző kockázati tényezőket, a beteg kognitív, pszichológiai és szociális erőforrásait, adherenciáját, környezeti dimenzióit, a tudat és a test közötti kapcsolatot. A Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság elnökével, dr. Németh Györggyel az újfajta orvoslásról és a társaság céljairól beszélgettünk.

■ *A sok elnevezés – individualizált, perszonalizált, személyre szabott, hálózat alapú, újfajta orvoslás – gyakorlatilag mind ugyanazt jelenti?*

– A definíció megalkotásához kezdünk egy kis történelmi visszatekintéssel: már Hippokratész megfogalmazta, hogy nem a betegséget, hanem a beteget gyógyítjuk, majd a terápiára adott válasz nagy variabilitására 1892-ben a Johns Hopkins kórházat alapító Sir William Osler, a „modern medicina atyja” mutatott rá.

A XX. században lehetővé vált a nagy népbetegségek gyógyítása – az úgynevezett bizonyíték alapú orvoslásban multinacionális, randomizált klinikai vizsgálatok alapján, próba-szerencse módszerrel, nagy populációkban megnézzük, hogy az adott kórkép, például a hipertónia, a diabétesz hogyan válaszol egy-egy szerre. Azt azonban nem tudjuk így megmondani, hogy egy konkrét beteg reagálni fog-e egy adott gyógyszerre és lesz-e annak az esetében mellékhatása. Márpedig a tradicionális módszernek sok a mellékhatása: ma a gyógyszerek okozta káros reakció a hatodik leggyakoribb halál.

Ráadásul a jelenlegi reaktív orvoslás nem elég hatékony: évente világszerte 850 milliárd dollárt költünk egészségügyre, ebből 370 milliárdra becsülik a felesleges kiadásokat. A forgalomban lévő szerek 70–80 százalékát csak a betegek 40–50 százalékában hat (persze, ha tudnánk, hogy melyik az az 50 százalék, e szerek értéke jóval nagyobb lenne). Paradigmaváltásra van tehát szükség. Az új paradigma – a személyre szabott orvoslás – integrálja a betegek klinikumát, genomikáját, a rájuk ható környezeti tényezők összességét, alcsoportokat képez, így célzottabban tudja kezelni a betegeket. Megteremtődik a preventív orvoslás lehetősége, és javul a költséghatékonyság.

■ *Jelenleg Németországban tíz olyan szer van forgalomban, aminek az alkalmazása előtt biomarker-vizsgálattal meg tudják nézni, alkalmas-e az illető beteg az adott kezelésre. Vagyis ma még főleg elmélet a perszonalizált orvoslás?*

– Részben már valóság, azonban a teljes kibontakozásához még évtizedekre van szükség.

Egyelőre valóban kevés, a definíciótól függően 10–20–30 olyan szer van, amit személyre szabottan tudunk használni.

■ *Melyek azok a területek, ahol már működik az új paradigma, és mi ennek a feltétele?*

– Az onkológia jár élen a személyre szabott orvoslás gyakorlati használatában, ezen belül is azoknak a betegségeknek a kezelése, amelyek esetén egy vagy két gén hibás működése okozza a problémát. Két példát említenék erre, a trastuzumab és a cetuximab alkalmazását. Mindkét szer monoklonális antitest, az első a metasztatikus mellrákos esetek azon 25 százalékában hasznos – 50 százalékkal csökkenti a kiújulás esélyét –, amelyekben a HER2 gén túlexpressziója okozza a tumoros elfajulást. Ezekben a betegekben a trastuzumab blokkolja a gén által termelt fehérje káros működését. A cetuximab, ami az epidermális növekedési faktor receptort gátolja, az áttétes kolorektális karcinómás betegek 60 százalékában hatékony. A többi 40 százalékban, akiknél mutáció lépett fel egy GTP-bontó enzimet kódoló génben, a KRAS-ban, a cetuximab nemhogy hatástalan volna, de alkalmazása felesleges mellékhatásokkal is járna a pénzkidobáson kívül.

Vagyis az alcsoportképzéshez – aminek révén megmondható, kik azok, akik számára előnyös egy adott terápia – biomarkerekre van szükség. Ez az első példában a túlexpresszáldott fehérje, a második esetben a KRAS gén.

■ *A biomarkereknek a diagnosztikus funkción kívül előrejelző jelentőségük is van, és fontos a szerepük a gyógyszerválasztásban, a dozírozásban. Mondana példát erre is?*

– Figyelemre méltó két belgyógyászatban használatos szer esete. A véralvadást gátló warfarin egyenként eltérő hatékonyságát 40 százalékban két polimorf gén határozza meg. A citokróm P450 fehérjekomplexum egyik alegységét, a CYP2C9 enzimet kódoló gén egyik változata lassú metabolizmust eredményez, átlagos warfarin dózis adása esetén ez a túladagolás veszélyével, vérzésekkel jár. A K-vitamin epoxid reductáz C1 alegységét meghatározó VKORC1 gén bizonyos mutációi esetében pedig

csökken a warfarin hatékonysága, ami aluldozírozást eredményezhet. Itt a genetikai tesztek szolgáltatják a dozírozásban segítő biomarkert.

A személyre szabott orvoslás tágabb dimenziója, hogy a gyógyszerhatékonyság és a mellékhatásprofil a rasszokban különböző lehet. Ebből a szempontból is érdemes megemlíteni az aszpirinrezisztencia eseteiben is használható, tromboцит-aggregáció-gátló clopidogrelt. Ez a szer egy prodrug; az aktív metabolit létrehozó enzim, a CYP2C19 a betegek egy részében nem vagy csak nagyon lassan működik. Ilyen esetben a clopidogrel kezelés nem csökkenti a trombózis esetek számát, sőt, akár 1,5–3-szorosra növelheti azok előfordulását. Az adott génvariáns előfordulása populációnként, rasszonként változik, ázsiai népcsoportokban 20% felett van. Magyarországon, mint dr. Molnár Mária Juditék vizsgálata a Semmelweis Egyetem Molekuláris Neurológiai Központjában feltárta, ennél sokkal kisebb arányban jelenik meg ez a változat.

■ *A Personalized Medicine című folyóirat egyik márciusi cikke megjegyzi: a személyre szabott megközelítés szűk keresztmetszete, hogy a multifaktoriális, gyakran előforduló kórképek esetén lassan halad a klinikailag, farmakológiailag fontos genetikai variánsok azonosítása. Ez a genetika sötét anyagaként ismert probléma: a komplex betegségeknek a statisztikailag kimutatott örökletesség mindössze 5 százalékának ismerjük a konkrét genetikai hátterét. Mi a helyzet az Ön szűkebb szakterületén, a neuropszichiátriában?*

– Összetett okai vannak a személyre szabott orvoslásnak a neuropszichiátria terén még gyerekcipőben jár. A legismertebb ilyen betegségek, a szkizofrénia és a depresszió esetén módszertani nehézségek állnak a személyre szabott gyógyszerek kifejlesztésének útjában: a szkizofrénia kialakulásában például eddig kb. 700 gén szerepét sikerült azonosítani – e gének polimorfizmusainak száma 7500–8000 körüli, és a különböző gének különböző hangsúllyal szerepelnek. Ráadásul a gyakori kórképeknel a környezeti faktorok szerepe sokkal markánsabban jelenik meg, mint a ritka, egy vagy néhány génhez köthető betegségeknel.

Vagyis a népbetegségek számító multifaktoriális betegségeknel sokkal nehezebb, ha ugyan nem lehetetlen egy konkrét biomarkert megfogni; a biomarkerek komplexumát kell meghatározni ahhoz, hogy a személyre szabott orvoslás

ezen a területen is megvalósulhasson. A komplex betegségek személyre szabott kezelésének kialakításában, ahol rengeteg faktort kell figyelembe venni, óriási lesz a rendszervegyészművelés, a hálózattudomány és a bioinformatika szerepe.



Fotó: Bodó Gábor

■ *A Richter Gedeon gyógyszergyár – amelynek Ön orvostudományi igazgatója – közreműködésével 2008 vége óta működik hazánkban szkizofrénia-biobank, hivatalos nevén a „Biobankon alapuló biomarkerek felfedezése és molekuláris mechanizmusok kutatása új antipszichotikumok fejlesztéséhez” című konzorciumi projekt. Mik az eddigi eredmények?*

– Biobankok nélkül nincs személyre szabott orvoslás. A biobankolás a közhiedelemmel ellentétben nem azt jelenti, hogy a betegek genetikai állományát, például vérmintát gyűjtünk, ennek az értéke önmagában nagyon kevés lenne. Fontos, hogy szisztematikus, tervezett legyen az adatgyűjtés: korreláltassuk a genotípussal a fenotípust, a klinikai információkat és a környezeti tényezőket is. Magyarországon a ritka iniciatívák közé tartozik a Schizo-Konzorcium, amelyben a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság, a Semmelweis Egyetem, a Debreceni Egyetem, több kórház és a Richter is részt vesz. Ez a biobank már több száz betegről származó biológiai mintát és információt tárol, amely adatok alapján bioinformatikai eszközökkel klaszterek képezhetők, kereshetők a betegséget kialakító molekuláris mechanizmusok, valamint a diagnózisban, prognózisban segítséget nyújtó biomarkerek.

– *A gyógyszerfejlesztést vizsgáló Tufts Központ jelentése szerint a preklínikai stádiumban lévő kezelési módok 60 százaléka vonbe a diagnosztikába biomarkert, míg a korai stádiumban lévő klinikai vizsgálatok fele, a késői*

stádiumúak harmada. Megéri biomarkert fejleszteni?

– A biomarker-fejlesztés költsége szinte elhanyagolható a gyógyszerfejlesztés költségeihez képest. A hatósági elvárás és a gazdaságosság is arra felé hat – a gyógyszergyáraknak is az az érdekük –, hogy a terápia és a társdiagnosztikum fejlesztése párhuzamosan haladjon.

A személyre szabott orvoslás finansziális vonzata fontos téma. Az újfajta medicina nem ígér költségcsökkenést, de hatékonyságfokozást igen. Mivel segítségével hamarabb diagnosztizáljuk a betegségeket, hamarabb kezdődik a terápia is, ami látszólag drágább, azonban végeredményben olcsóbb egy betegséget megelőzni, mint egy kifejlődött kórt annak minden szövődésével és a szerek mellékhatásával együtt kezelni. És a munkából történő kieséssel is számolni kell. A költségekhez hozzájárul, hogy a személyre szabott orvoslás révén tovább kezeljük a beteget, mert tovább él – de termelőképes is tovább marad.

■ *Ősszel a Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság már második éves kongresszusát rendez. Mit érdemes tudni a társaságról?*

– A tavaly alakult MSzMT-nek nemcsak orvosok a tagjai, hanem a tágabb értelemben vett egészségipar mindenféle szereplője, a klinikusokon kívül kutatók, egészségközgazdászok, betegszervezetek, például a RIROSZ (Ritka és Velezületett Rendellenességgel Élők Országos Szövetsége) képviselői, egészségpolitikusok. Kongresszusunk multidiszciplináris, ami azért is fontos, mert az orvosegyetemi képzésbe gyakorlatilag még nem épült be a személyre szabott orvoslás, nagyon kevés tárgyban – genetika, neurológia, onkológia – említik, és ott is csak röviden.

A genomikai nemzeti platformból kinőtt társaság célja többek között a személyre szabott orvoslás finansziális érdekektől mentes oktatása, népszerűsítése, társadalmi elfogadtatása, a szakpolitika és a finanszírozók bevonása, a ritka betegségek kezelési forrásainak megtalálása, valamint a terápiás protokollok kialakítása, a nemzetközi irányelvek adaptálása.

Érdemes megjegyezni, hogy a személyre szabott orvoslás ajánlásai a paradigmaváltáshoz híven kevésbé betegségspecifikusak, részben már mátrix-szemléletűek: alcsoportképzés, preventív szemlélet, valamint a klinikum, a genomika és a környezeti tényezők együttes figyelembe vétele jellemző rájuk.