

GYÓGYSZERÉSZET

LXVII. évfolyam

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

Állati eredetű gyógyszerek



Kínai aranyhőrcsög

2023/7.

Rekombináns fehérjék
mint gyógyszerek

Gyógyszerek forgalomból
történő kivonása

Az antibiotikum-
felhasználás kórházi-
klinikai gyakorlata

Transzdermalis tapaszok
lehetőségei

Beszámoló az LVIII.
Rozsnyay Mátyás
Emlékversenyről

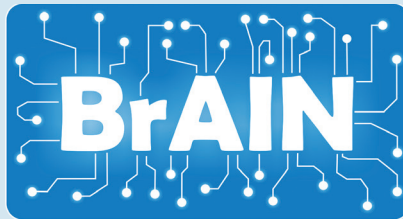
Legnagyobb forgalmú
gyógyszerek 2022

Aktualitások a prosztatárák
szűréséről



Brantner Antal Ifjúsági Nívódíj

publikációs pályázat gyógyszerészhallgatóknak, fiatal gyógyszerészeknek és konzulenseiknek



BrAIN Nívódíj: 100 000 Ft

A pályázat célja fiatal szakemberek (gyógyszerészhallgatók és 35 év alatti gyógyszerészek) magyar nyelvű publikációs aktivitásának növelése, valamint potenciális konzulensek ösztönzése a tehetséges fiatalok közleményírásba való bevezetésére.

Pályázni lehet:

1. Megvédett graduális vagy posztgraduális szakdolgozattal.
2. Elhangzott TDK előadás 1 oldalas összefoglalójával.
3. 1 oldalas cikktervvel (munkacím + téma rövid kifejtése).

A zsűri az arra tartalmilag értékesnek tartott pályázati anyagok szerzőit felkéri a közlemények – előre megadott formai követelmények szerinti – elkészítésére. A kéziratok segítő szándékú szakmai bírálaton esnek át, és – amennyiben publikálható minőségűek – oklevélben részesülnek, valamint megjelennek a *Gyógyszerészetben*. Ezek közül kerül kiválasztásra a legkiválóbbnak ítélt közlemény, amelynek első szerzője *Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjban*, és pénzjutalomban részesül.

Határidők:

1. A pályázó **2023. június 30-ig** e-mailben beküldi a pályázatát és a jelentkezési lapját.
2. A *Gyógyszerészet* Szerkesztősége előbírálja a pályázatokat, és felkéri a „megjelentetésre ajánlott” pályázatok szerzőit és konzulenseit, hogy a megadott formai szempontoknak megfelelően, szeptember 30-ig készítsék el és küldjék be kézírataikat.
3. A kéziratok formai és szakmai bírálatát követően a kézirat szerzők általi javítására további 30 nap áll rendelkezésre.

Pályázati feltételek:

- Pályázhat bármely, 35 év alatti MGYT-tag, illetve ifjúsági tag.
- Csak olyan munkával lehet pályázni, amely más folyóiratban, könyvben nem került publikálásra.
- A pályázat keretében készülő közlemények terjedelme legfeljebb 20 000 karakter. A közlemények nyelve a magyar.
- Egy első szerző több alkalommal, akár több pályaművel is pályázhat. Egy konzulens akár több pályázatban is részt vehet.
- Korábban Végh Antal Nívódíjat, illetve Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjat nyert szerző a pályázaton versenyen kívül indulhat.

Díjazás: A pályázat keretében megjelent valamennyi közlemény első szerzője egy-egy éves *Gyógyszerészet*-előfizetésben és oklevélben részesülnek. A *Brantner Antal Ifjúsági Nívódíjas* közlemény első szerzője oklevelét és a pályázattal járó 100 000 Ft értékű pénzjutalmat (ösztöndíj) az MGYT megfelelő rendezvényén veheti át. Konzulense elismerő oklevelet kap.

A szerkesztőség fenntartja a jogot, hogy a pályázat és megjelentetés bármelyik fázisában a beküldött szerzői anyagok közlésétől eltekintsen. Bővebb információ, és a jelentkezési lap az alábbi linken érhető el: <https://mgyt.hu/brantner-antal-ifjusagi-nivodij-palyazat-2023/>

Prof. Szökő Éva

elnök

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

Dr. Laszlovsky István

főszerkesztő

Gyógyszerészet

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2023/7.

GYÓGYSZERÉSZET LXVII. ÉVFOLYAM

GYOGAI 67: 337–392

ISSN 0017-6036

Kiadja

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

A szakfolyóirat megjelenését gondozza

LITERATURA MEDICA

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

Felelős kiadó

Prof. dr. Szökő Éva

Szerkesztőség

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

telefon: 483-1466

e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu

honlap: www.mgyt.hu

Főszerkesztő

Dr. Laszlovszky István

Felelős szerkesztő

Dr. Varga László

Szerkesztők

Dr. Bódis Attila

Dr. Hankó Zoltán

Dr. Süle András

Dr. Télessy István

Dr. Vajda Péter

Olvasószerkesztő

Kulcsár Gabriella

Szerkesztőbizottság

dr. Ambrus Tünde, dr. Biczó Ágota,
dr. Csupor Dezső, dr. Démuth Balázs,
dr. Lengyel Miléna, dr. Marosi Attila,
dr. Minorics Renáta, dr. Szakonyi Gerda,
dr. Takács Gábor, dr. Újhelyi Zoltán,
dr. Vida Róbert, dr. Viola Réka

Tördelőszerkesztő

Oláh Csaba

TARTALOM

Továbbképző közlemények

-  Duda Ernő: Rekombináns fehérjék mint gyógyszerek ... 339
- Herczeg Diána Ildikó: Gyógyszerek forgalomból történő kivonása vagy forgalmazásfelfüggesztése magyarországi gyakorlatának elemzése ... 346
- Hotzi Judit, Buchholz Gyula: Az antibiotikum-felhasználás kórházi-klinikai gyakorlata egy hazai kérdőíves felmérés tükrében ... 357

BrAIN Pályázat

- Kocsis Máté: Transdermalis tapaszok lehetőségei jelenleg és a jövőben ... 362

Aktuális oldalak

- Varga László: Legnagyobb forgalmú gyógyszerek 2022 ... 369
- Beszámoló az LVIII. Rózsnyay Mátyás Emlékversenyről ... 372

Praxis

- Varga László: Aktualitások a prosztaták szűréséről ... 375
- Szatmári Péter: Gyógyszerszint-monitorozás a hatékonyabb terápiaért ... 382

Hírek

Állati eredetű gyógyszerek: Kínai aranyhörcsög

A kínai aranyhörcsög (*Cricetulus barabensis griseus*) rágcsáló teste általában 8–13 cm, farka 2–3 cm hosszú. Gyógyászati szempontból annak van jelentősége, hogy a kínai hörcsög ovarium (*Chinese hamster ovary, CHO*) sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával állítanak elő monoklonális antitesteket (monoclonal antibody, mAb), amelyek hatóanyagai a mai biológiai terápiás készítményeknek. A monoklonális antitestek olyan specifikus ellenanyagok, amelyeket egyetlen fehérje, az antigén ellen termel egy klónozott sejtvonal. Miután az antitest szerkezetileg egységes (monoklonális), így egy bizonyos antigén, egyetlen bizonyos epitopjához kötődik. Ilyen mAb hatóanyag például a bevacizumab, brentuximab, dupilumab, tocilizumab, trastuzumab is, és még számos más hatóanyaggal folytathatnánk a felsorolást. (Forrás: 123rf.com)



Előfizetés, szerzői útmutató: www.mgyt.hu **Előfizetési díj:** egész évre 32 400 Ft + 5% áfa; egy példány ára: 2700 Ft + 5% áfa.

A kéziratok és mellékleteinek őrzését vagy visszaküldését nem vállaljuk. A *Gyógyszerészetben* megjelent közlemények (illetve részeitük) másodközléséhez a *Gyógyszerészet* szerkesztőségének előzetes hozzájárulása szükséges.

A *Gyógyszerészetben* megjelenő híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.

A lapban megjelenő információk egészségügyi szakembereknek szólnak, a tudomány aktuális állását igyekeznek tükrözni, és nem helyettesítik az orvossal, gyógyszerésszel történő konzultációt. Terápiás és gyógyszeralkalmazási kérdésekben a vonatkozó eljárásrendek és az alkalmazási előíratban foglaltak a mérvadók. **Nyomdai kivitelezés:** Pauker Nyomda Kft., felelős a nyomda vezetője.

Hírdetésfelvevél: hirdetes.gyogyszereszet@gmail.com; tel.: +(36-31) 780-3423

Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt. (1900 Budapest). Kézbesítéssel kapcsolatos információk: (06-1) 767-8262.



Gyógyszerészet – pillanatképekben

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság fotó- és videópályázata gyógyszerészhallgatóknak és doktoranduszoknak

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság (MGYT), a hazai gyógyszerészet legnagyobb hagyománnyal rendelkező szervezete 2024-ben ünnepli alapításának 100. évfordulóját. Az egykori alapítók célja a gyógyszerészi hivatás tudományos alapjainak erősítése mellett a gyógyszerészet társadalmi elismertségének és a gyógyszerészet különböző területein munkálkodók összefogásának elősegítése volt. Az MGYT 100 éves történelme során a Társaság tagjai jelentős szerepet játszottak a hazai gyógyszerkutatás sikereiben és a hazai gyógyszerellátás biztosításában.



A centenárium alkalmából az MGYT fotó- és videópályázatot ír ki gyógyszerészhallgatók és doktoranduszok számára. A pályázat témája a gyógyszerészi hivatás, a különböző gyógyszerési tevékenységek bemutatása fényképeken vagy rövid videókon. A pályázat célja, hogy bemutassa a gyógyszerészet sokszínűségét. Pályázni saját felvételekkel lehet, amelyek utólagos módosítása, szerkesztése megengedett, azonban mesterséges intelligenciával készített alkotások nem nyújthatók be.

Az alkotások megtekinthetők lesznek az MGYT Facebook-oldalán (<https://www.facebook.com/MGYT> hivatalos) és egyéb kiadványaiban.

Cél: A gyógyszerészi hivatás sokszínűségének, a különböző gyógyszerési tevékenységek bemutatása fényképeken vagy videókon.

Célcsoport: Bármely magyarországi vagy külföldi egyetemen aktív hallgatói jogviszonnyal rendelkező gyógyszerészhallgató, illetve bármely magyarországi vagy külföldi gyógyszerészképzést végző egyetemi egység (kar) doktori iskolájában aktív hallgatói jogviszonnyal rendelkező doktorandusz

Időpontok, határidők: A pályázat meghirdetése: 2023. április 15.

Az alkotások benyújtásának határideje: 2023. október 31.

A díjazottak értesítése: 2023. november 30.

Díjátadó: A Congressus Pharmaceuticus Hungaricus keretében, 2024. május 23-án Debrecenben.

A pályázat tartalma és benyújtásának formája: A pályázatra pályázónként legfeljebb 3 különálló alkotás vagy egy 5 fényképből álló tematikus sorozat küldhető be. A videók maximális hossza 2 perc. Pályázni saját felvételekkel lehet, amelyek utólagos módosítása, szerkesztése megengedett, azonban a mesterséges intelligenciával készített alkotások nem nyújthatók be.

A pályázatot a <https://wetransfer.com/> oldalon keresztül a csupor.dezso@gmail.com e-mail-címre kell beküldeni. Az üzenet tartalmazza

- az alkotás címét,
- a pályázati kategóriát, amelyben benevezik,

- az alkotó teljes nevét,
- státuszát (hallgató/PhD-hallgató),
- e-mail-címét,
- egyeteme nevét.

A hiányos adatokkal beküldött pályaművek nem vesznek részt a versenyben.

Kategóriák, nyeremények

I. kategória: Gyógyszerészi mindennapok

II. kategória: Gyógyszerkutatás

A beérkezett művek közül zsűri választja ki kategóriánként az első három díjazottat, akik nyereménye:

1. helyezett: 150 000 Ft MediaMarkt vásárlási utalvány
2. helyezett: 100 000 Ft MediaMarkt vásárlási utalvány
3. helyezett: 75 000 Ft MediaMarkt vásárlási utalvány

Jogi kitétel

A pályázók a pályamunka benyújtásával egyben ahhoz is hozzájárulnak, hogy a pályamunkáikat a szervezők a jövőben kiállításokon, kiadványokban és közösségi felületeken szabadon felhasználhassák. Az alkotások a szervezők tulajdonát képezik, akik arra töreksenek, hogy azokat a lehető legtöbb helyen bemutassák, kiállítsák vagy megjelenítsék. A pályamunkákat minimum 1 évig megőrizzük.

Részletek és aktualitások: mgyt.hu és <https://www.facebook.com/MGYT.hivatalos>

További információ: Dr. Csupor Dezső, az MGYT rendezvényi és közkapcsolati titkára, csupor.dezso@gmail.com

Örömteli és eredményes alkotást kívánunk!
Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság



Duda Ernő

Rekombináns fehérjék mint gyógyszerek

A rekombináció az a jelenség, amikor a DNS szakaszai kicserélődnek, így új tulajdonságokat kódoló gének keletkeznek. Az emberi immunrendszer is képes néhány génszakaszból különböző antigéneket felismerő receptorok millióit kódoló géneket előállítani. A restrikciós endonukleázok a DNS-t specifikusan, csak bizonyos nukleotidsorrendek (szekvenciák) előfordulási helyein vágják el. A szétvágott darabok összeillesztését a ligáz enzimek végzik. A reverz transzkriptáz az mRNS bázissorrendje alapján készít egy komplementer DNS-szálat, majd elbontja a mintául szolgáló RNS-t, de elkészíti helyette a megfelelő második DNS-szálat. Ez a „copy” DNS, amiben minden információ megvan a fehérje kódolására. A módszer segítségével számos gyógyászati célra szánt fehérjét lehet előállítani. A cikksorozat első része ezekre mutat példákat, a teljesség igénye nélkül.

Kulcsszavak: rekombináns fehérjék, géntechnikai eljárással előállított gyógyszerek, protein engineering

Recombinant proteins as drugs

Recombination is the phenomenon when DNA sequences are exchanged to create genes that code for new traits. The human immune system is also able to produce genes encoding millions of receptors that recognise different antigens from a few gene sequences. Restriction endonucleases cut DNA specifically at specific nucleotide sequences. The ligase enzymes are responsible for joining the cut pieces together. Reverse transcriptase makes a complementary DNA strand based on the base sequence of the mRNA, then degrades the template RNA but makes the corresponding second DNA strand instead. This is the “copy” DNA, which contains all the information needed to encode the protein. The method can be used to produce a wide range of purpose built therapeutic proteins. The first part of this series of articles gives examples of these, but is not exhaustive.

Keywords: recombinant proteins, genetically engineered drugs, protein engineering

A hagyományos gyógynövényekben található, gyógyító hatással rendelkező vegyületek esetenként ropant bonyolult szerkezetűek, de túlnyomó többségük viszonylag kis molekula. A 20. század a szintetikus gyógyszerek évszázada volt, vegyületek százezreit állították elő, hogy kiválogathassák közülük az ígéretes tulajdonsággal rendelkezőket. Az utóbbiak is többnyire kis molekula méretűek voltak és általában elmondható, hogy mindezekről csak hosszas kutatás után lehetett megmondani, hogy mi a pontos hatásmechanizmusuk, mely élettani folyamatok mely résztvevőire, milyen módon hatnak.

Vagy ötven évvel ezelőtt megindult egy új tudományágak a kialakulása, amely – sok más terület mellett – a gyógyszerfejlesztésben is radikális változásokat eredményezett. Olyan gyógyszerek születtek, amelyek óriásmolekulákat tartalmaztak, amelyek hatásmechanizmusa, támadáspontja pontosan ismert volt, esetleges mellékhatásait előre lehetett tudni [1].

A genetikusok régóta ismerték a rekombináció jelenségét, azt a folyamatot, amikor az örökítőanyag, a DNS szakaszai kicserélődnek, újrakombinálódnak, esetleg új tulajdonságokat kódoló gének keletkeznek.

A szüleinktől öröklött kromoszómákat nem adjuk tovább változatlanul gyermekeinknek. A megfelelő kromoszómák (például az anyai és az apai 1. kromoszóma) kisebb-nagyobb darabjai kicserélődnek, afféle mozaik keletkezik az anyai és az apai darabokból (1. ábra). Ez a jelenség az evolúció egyik hajtóereje: ha az új „rekombináns” genetikailag előnytelen, ki fog szelektálódni és elvész, ám ha előnyösnek bizonyul, elterjed a populációban.

A rekombináció mindenféle élőlényben folyton előfordul, a baktériumok így alakítanak ki új tulajdonságokat nemzedékek alatt, de az emberi immunrendszer is ezt a folyamatot felhasználva képes néhány génszakaszból különböző antigéneket felismerő receptorok millióit kódoló géneket előállítani – napok alatt. Nyilvánvaló, hogy azok az enzimek, amelyek egy ennyire általánosan elterjedt folyamatot katalizálnak, azok minden élőlényben elő kell, hogy forduljanak. Mivel a baktériumok genetikailag sokkal egyszerűbbek az emlősöknél, generációs idejük néhány óra, sokkal alkalmasabbak ennek a folyamatnak is a vizsgálatára. Így nem meglepő, hogy az első enzimeket, amelyek a DNS láncait képesek elvágni, illetve újra összeilleszteni, a baktériumokból izolálták.



Duda Ernő professzor emeritus, az MTA doktora, az SZTE Orvosi Biológiai Intézet korábbi vezetője. A Budapesti Orvosegyetem (ma Semmelweis Egyetem) *Straub F. Brunó* által vezetett Orvosi Vegytani Intézetében doktorált, alapító tagja volt a Szegedi Biológiai Kutatóközpontnak, ahol négy évtizedet töltött, de dolgozott az Egyesült Államokban, Kanadában, Franciaországban, Japánban és az SZTE Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézetében. Oktatott az SZTE-n kívül az ELTE TTK-n, a Műegyetemen, Angers-ban, Csíkszeredán, Marosvásárhelyen és Kolozsvárott.

szülői kromoszómák
rekombináció előtt



rekombinációk
után



1. ábra Az öröklött kromoszómák sokszoros rekombináción mennek keresztül, mielőtt továbbadjuk azokat. Az anyai és az apai örökítőanyag újra kombinálódik

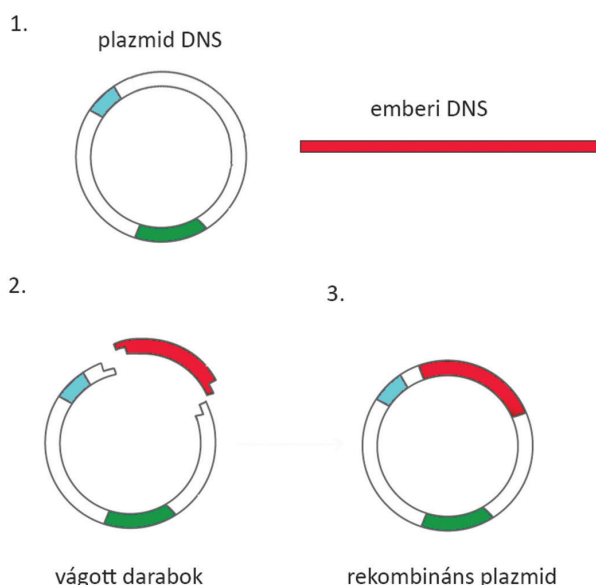
Ráadásul, a baktériumok a rájuk jellemző genom (a „kromoszómájukon”) kívül gyakran hordoznak rövidebb, cirkuláris DNS-darabokat, plazmidokat is, amelyek nélkül életképesek ugyan, de a plazmidok további hasznos tulajdonságokkal ruházzák fel őket (ilyen például az antibiotikum-rezisztencia, különleges anyagok előállításának, vagy lebontásának képessége). A plazmidok általában kevés gént hordoznak, de sejtenként akár több száz

Rövidítések jegyzéke

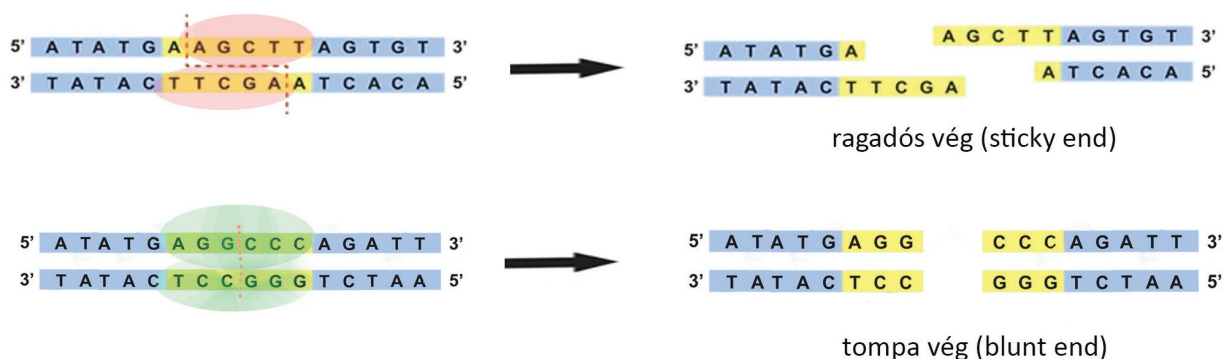
ADA-SCID	N-(p-Amylcinnamoyl)anthranilic acid Severe Combined Immunodeficiency
DNS	deoxiribonukleinsav
EMA	Európai Gyógyszerügynökség
FSH	folliculusstimuláló hormon
G-CSF	granulocyta kolónia-stimuláló faktor
GMO	genetikailag módosított szervezet
HBV	hepatitis B-vírus
HGH	humán növekedési hormon
HIV	humán immundeficiencia vírus
HSA	humán szérumalbumin
IGF-1	inzulinszerű növekedési faktor
NBA	National Basketball Association
NFL	National Football League
RNS	ribonukleinsav

kópiában is előfordulnak, tehát nagy mennyiségben, tisztán előállíthatók. Darabolásuk, darabjaik összerakása jól tanulmányozható laboratóriumi körülmények között (**2. ábra**).

Nagy lökést adott a kutatásoknak, hogy olyan enzimeket is felfedeztek, amelyek a DNS-t specifikusan, csak bizonyos nukleotidsorrendek (szekvenciák) előfordulási helyein vágják el. Ezeknek az enzimeknek nem a rekombinációban van szerepük, de a kísérletekben nagyon hasznosnak bizonyultak, mivel



2. ábra A plazmid DNS és az emberi DNS vágása során keletkező fragmenteket összeillesztve rekombináns plazmidok állíthatók elő



3. ábra A restriktációs endonukleázok meghatározott szekvenciákat ismernek fel (például AAGCTT, illetve AGGCTT), és a DNS vágása során ragadós, vagy tompa végű fragmenteket állítanak elő

viszonylag nagy, pontosan meghatározható tartalommal bíró DNS-darabok előállítására voltak alkalmasak. Ezek a restriktációs endonukleázok, sokféle található belőlük a különböző baktériumokban (**3. ábra**). Vannak, amelyek 4, 5, vagy 6, de akár 8 tagú szekvencia felismerésére és vágására képesek. Mivel a DNS-ben négyféle nukleotid fordul elő, a 4 tagú szekvenciát felismerő enzimek (statisztikusan) négyszer több helyen vágják a DNS-t, mint az 5 tagú felismerő helylyel rendelkezők. Általában a hattagú szekvenciákat felismerő enzimek bizonyultak a leghasznosabbnak, amelyek kellően ritkán vágva, elég nagy darabokat állítottak elő a DNS-ből.

A szétvágott darabok összeillesztését úgynevezett ligáz enzimek végzik. Természetesen a ligáz nem tesz különbséget a különféle eredetű DNS-darabok között, tehát arra is van lehetőség, hogy bakteriális és például emberi eredetű DNS-eket kapcsoljon össze. Ami sokakban azonnal Frankenstein szellemét idézte fel. A felmerülő aggályok miatt azok a tudósok, akik ezen a területen dolgoztak, a kaliforniai Asilomarban egy konferenciát tartottak, ahol elhatározták, hogy biztonságos kísérletekre korlátozzák a kutatásokat, amíg fel nem tudják mérni az új technológia veszélyeit [2].

Hamarosan kiderült, hogy a „laborszörnyek” a természetben roppant gyámoltalannak bizonyulnak a természetben található élőlényekhez képest, nem versenyképesek, többnyire esélyük sincs a túlélésre. A kísérletek során hamar kiderült, hogy a baktériumok nem értik az emlősök (általában az eukarióták) nyelvét. Az emberi gének kifejeződését szabályozó szekvenciák (enhancerek, promóterek) a bakteriális sejtekben nem működnek. Az emberi gének kódoló (exon) és nem kódoló (intron) szakaszokból állnak, a keletkező pre-mRNS-ek egy érési folyamaton mennek keresztül a sejtmagban, itt vágódnak ki az intronok és alakul ki a fehérjét kódoló érett mRNS. Természetesen

ezt az érési folyamatot sem tudják a baktériumok elvégezni. További gond, hogy az aminosavak kódolását végző 64-féle nukleotid tripletból (a kodonokból) esetenként ugyanannak az aminosavnak a beépítésére másikat használ az emberi sejt és egy adott baktérium, „más genetikai tájszólást beszélnek”.

Lassan rájöttünk, hogy ha emberi gént akarunk megszólaltatni a baktériumokban (ekkoriban szinte minden kísérlet *Escherichia coli*-t használt), akkor az ő igényeinek megfelelő DNS-konstrukciót kell bejuttatnunk a sejtjébe. Az eredeti szabályozó szekvenciákat bakteriális promóterekre kell cserélni, a kodonhasználatot a baktérium tRNS-készletére kell optimalizálni, a fehérjét kódoló gén helyett pedig egy „minigént” kell használni. A minigént az érett mRNS-ből lehet előállítani, amiből már hiányzanak az intron szekvenciák. A HIV-hez hasonló retrovírusok hordoznak egy enzimet, a reverz transzkriptázt, amely a mRNS bázissorrendje alapján készít egy komplementer DNS-szálat. Ezután elbontja a mintául szolgáló RNS-t, de elkészíti helyette a megfelelő második DNS-szálat. Ez a „copy” DNS, vagy cDNS. A cDNS-ben minden információ megvan a fehérje kódolására, de esetenként akár tízszer-hússzor is rövidebb az eredeti génnél. Ha minderre figyelünk, a „baci” készségesen elkészíti számunkra a kért fehérjeterméket.

Ha már a laborméret feletti mennyiség a cél, újabb gond merül fel: a prokarióták genomja roppant instabil. Minden olyan géntől szívesen megszabadulnak, amely számukra nem előnyös. A rájuk tukmált emberi gén persze nem az, amelyik sejt elveszti, az gyorsabban tud szaporodni, „túlnövi” az eredeti DNS-sel lassabban szaporodó társait. A megoldás kézenfekvő, olyan promótert kell használni, amely indukálható, azaz bekapcsolható, ha már van elegendő sejtünk, nem kell szaporodni, ha már nem szelekciós hátrány, ha extra terhet jelent a sejtnek a bevitt génről a fehérje termelése.

Egy korszak nyitánya volt, amikor 1982-ben az Eli Lilly cég piacra dobta a baktériumokban megtermelt inzulint. Az inzulin kicsi, de létfontosságú fehérje. Korábban vágóhídi sertés- és marhahasnyálmirigyekből vonták ki a gyógyszerként forgalmazott inzulint. Két probléma is volt ezekkel a készítményekkel. Egyrészt az állati inzulinok parányira eltérő szekvenciával rendelkeznek, ami az emberek kis százalékában már immunválaszt váltott ki. Másrészt a mirigyben az inzulin mellett annak előanyaga, a proinzulin is előfordul, ami nagyon immunogén. Az anti- (állati) inzulin és anti-preinzulin ellenanyagok azután hatástalanítják a beadott inzulint, egyre nagyobb dózisok, egyre kisebb hatást tudnak kiváltani, ráadásul az immunkomplexek az endothelsejtek károsításával további komplikációkat okoznak.

Mindez megszűnt a rekombináns inzulin használatakor. A készítmény kivételesen tiszta inzulint, és autentikus emberi inzulint tartalmazott. Az inzulin sikere lavinát indított be, rövidesen egy sor em-

beri fehérje ipari méretű termelése indult el. A törpenövés kezelésére használt HGH (emberi növekedési hormon, szomatosztatin) korábban csak kadaver agyalapi mirigyekből volt kinyerhető. Az ipari méretű termelés csak nagyszámú agy felhasználásával volt megoldható, ami elkerülhetetlenül elvezetett oda, hogy a nyersanyagba bekerüljön egy-két tünetmentes, de már prionnal fertőzött beteg agya is. Bármilyen kis mennyiségben volt is jelen a fertőző ágens a HGH készítményben, számos gyermek nem csak a természetes testmagasságát, de a később kialakuló Creutzfeldt-Jakob-kórt is köszönhetette a kezelésnek. A baktériumban termelt HGH semmilyen veszélyt nem jelent a kezelt gyermekekre. A folliculusstimuláló hormont (FSH) korábban menopauza utáni női vizeletből izolálták, a rekombináns változat esetén a mennyiségi korlát megszűnt, a minőség is javult, egyéb szempontokról nem is beszélve. A XIII. véralvadási faktort, amit az A típusú vérékenység kezelésére használnak, hagyományosan emberi vérből tisztították, de a

I. táblázat Példák a különböző géntechnikai eljárással előállított gyógyszerekre*

Név	Indikáció	Rekombináns protein	DNS-technológia
Bexsero szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben	B csoportú <i>Meningococcus</i> vakcina	<i>Neisseria meningitidis</i> NHBA, NadA, fHbp fúziós protein	<i>Escherichia coli</i> baktérium törzsben rekombináns DNS technológiával
Nuvaxovid diszperziós injekció COVID-19-vakcina	a SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 betegség megelőzésére	teljes hosszúságú, rekombináns, prefúziós konformációjában stabilizálódott SARS-CoV-2 (S) tüskefehérje	<i>Spodoptera frugiperda</i> -faj Sf9-sejtjeiből származó rovarsejtvonalban
Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben	praemalignus genitalis, analis laesiók, méhnyakrák és analis carcinomák, valamint genitalis szemölcsök megelőzésére	6,11,16,18 humán papillómavírus L1 fehérjéje	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> élesztőgomba CANADE 3C-5 törzse
Arexvy adjuvált RSV-vakcina	respiratory syncytial vírus (RSV) által okozott alsó légúti betegség megelőzésére	RSVPreF3, a rekombináns RSV-specifikus antigén glykoprotein F, amit a fúzió előtti konformációban stabilizáltak	genetikailag módosított kínai aranyhörcsög petefészkek (CHO) sejtvonalon
Shingrix szuszpenziós injekció Herpes zoster védőoltás	herpes zoster- (HZ-) fertőzés és postherpeses neuralgia (PHN) megelőzése	Varicella zoster vírus glikoprotein E antigén	kínai aranyhörcsög petefészkek (CHO) sejt technológia
Oxervate oldatos szemcsepp	közepesen súlyos (tartós hámiány) vagy súlyos (szaruhártyafekély) neurotrophiás keratitis kezelése	cenegermin (humán idegi növekedési faktor rekombináns formája)	<i>Escherichia coli</i> előállított rekombináns humán idegi növekedési faktor
Zabdeno + Mvabea rekombináns Ebola vakcina	profilaxis Zaire ebolavírus betegség megelőzésére	multivalens, rekombináns, nonreplikálódó módosított vaccinia Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN) vírus strain a Zaire ebolavírus Mayinga-variánsát kódolja	Modified Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic erősen gyöngített poxvirus Chorioallantois Vaccinia virus Ankara (CVA) törzs

A táblázat folytatása a következő oldalon



A táblázat folytatása az előző oldalról

Név	Indikáció	Rekombináns protein	DNS-technológia
Ryzodeg 100 egység/ml oldatos injekció előre-töltött injekciós tollban	diabetes mellitus kezelése felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél 2 éves kortól	degludek inzulin/aszpart inzulin	rekombináns DNS technológiával <i>Saccharomyces cerevisiae</i> -ben állítják elő
Nivestim 48 millió egység/0,5 ml oldatos injekció	a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallott	biohasonló rekombináns metionilált granulocytakolónia-stimuláló faktor [G-CSF]	<i>Escherichia coli</i> baktérium törzsben (BL21) rekombináns DNS technológiával állítanak elő
Retacrit 40 000 NE/1 ml oldatos injekció előre-töltött fecskendőben	krónikus veseelégtelenséghez társuló, tünetekkel járó anaemia kezelésére javallott szolid tumorok, malignus lymphoma, illetve myeloma multiplex miatt kemoterápiában részesülő betegek anaemiájának kezelésére	biohasonló zéta-epoetint (rekombináns humán eritropoetint)	kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtvonalban rekombináns DNS technológiával előállítva
Omnitrope 1,3 mg/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz	növekedési hormon-hiány (growth hormone deficiency, GHD) Turner-szindrómával társult növekedési zavar krónikus veseelégtelenség-gel társult növekedési zavar a gesztációs korhoz képest kicsinek (small for gestational age, SGA) született gyermekek/serdülők növekedési zavara Prader-Willi-szindróma (PWS)	biohasonló szomatropin	genetikailag módosított <i>Escherichia coli</i> törzsben, rekombináns DNS-technológiával előállítva
Veyvondi 1300 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz	von Willebrand-betegségben szenvedő (VWD) (18 éves vagy idősebb) felnőttek számára javallott vérzés és műtéti vérzés kezelésére, megelőzésére olyan esetben, amikor a dezmozpresszin- (DDAVP-) kezelés önmagában nem hatásos	a vonikog-alfa (tisztított rekombináns humán von Willebrand-faktor) (rVWF)	kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtvonalban rekombináns DNS technológiával előállítva
Hyrimoz 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	szisztémás immunbetegségek: rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, psoriasis, hydradenitis suppurativa, Crohn-betegség, ulcerativ colitis	biohasonló adalimumab rekombináns humán monoklonális antitest, TNF-alfa-inhibitor	kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtvonalban rekombináns DNS-technológiával előállítva

* Az indikációk az egyes gyógyszerek EMA törzskönyve alapján

HIV (és a hepatitis C-vírus) terjedése megkövetelte minden adag vér tesztelését, megdrágítva a termelést. A rekombináns forma használata a betegek költségeit nem sokkal csökkentette, de kevesebb alkalommal alakulnak ki immunológiai reakciók. Az **I. táblázatban** példákat mutatunk be a különböző géntechnikai eljárással előállított gyógyszerekre.

A kólin kívül más baktériumokat is sikerült befogni a termelésbe, *Pseudomonas*-sal sikerült előállítani granulocytakolónia-stimuláló faktort (G-CSF-et), egy fontos citokint, amely jelentősen elősegíti a csontvelőnek a daganatellenes terápiák utáni regenerálódását, a neutrophilgranulocytá-szám normalizálódását. A *Pseudomonas*, *Nocardia*, *Streptomyces* és

a *Bacillus*ok, például a tejsavbaktériumok rábírhatók, hogy szekretálják a rekombináns fehérjét, ami jelentősen megkönnyíti azok további tisztítását.

A baktériumok viszonylag egyszerűen termelhetők óriási méretekben. A termelt emberi fehérje kinyerése nem mindig egyszerű, mert gyakran a fehérje aggregálódik, így meg kell oldani a feloldását (ami rendszerint denaturálással, a szerkezet teljes elvesztésével jár), majd a biológiailag aktív szerkezet visszaállítását. A kóli sejtfalának egyik komponense, a lipopoliszacharid igazi vörös posztó az emberi immunrendszer számára, ez az endotoxin az egyik leghatásosabb gyulladáskeltő anyag. Nyomokban sem fordulhat elő (intravénás) gyógyszerekben, tökéletes eltávolítása nem könnyű feladat.

Minden esetben gondot jelent, hogy a baktériumokban nincs mód a fehérjék szintézist követő érési folyamatára, még a diszulfidhidak kialakulása is ritkaság, a kémiai módosítások rendkívül széles skálája az eukarióta sejtek sajátja. Mindezek a tényezők abba az irányba hatottak, hogy – főleg a bonyolultabb szerkezetű, sokszorosán módosított fehérjék esetében – a baktériumok helyett más lényeket használjunk emberi fehérjék termelésére.

A technológia fejlődésében a következő lépés az egysejtű eukarióták, az élesztőgombák használata volt. Az élesztőgombák gyorsan szaporodnak, olcsó táptalajt igényelnek, genetikai módosításuk egyszerű és a fehérjék szintézist követő módosítását is el tudják végezni (kivéve néhány, emlősökre jellemző glikozilálási lépést).

A pékélesztőként ismert *Saccharomyces cerevisiae*-t sikerült felhasználni számos nagy jelentőségű fehérje termelésére. Az inzulin, a glükagon, a transferrin, a hirudin, az alfa2 interferon és a humán szérumalbumin (HSA) mellett például a hepatitis B-vírus felszíni antigénjét, a HBV elleni védőoltás fehérjekomponensét is ezekkel a sejtekkel állítatják elő. A *Kluyveromyces lactis*szal termeltetnek béta-interferont, a *Pichia pastoris*szal HSA-t, G-CSF-et és HBV antigént. Ez utóbbit *Hansenula polymorpha*val is, amelyet még a rotavírus VP6 fehérjéjének és a papillomavírus 16L1-L2 kiméra fehérjéjének az előállítására is használnak, szintén vakcinák előállításának céljából.

Speciális célokra – például membránfehérjék előállítására – nagyon alkalmas rendszernek bizonyult a rovar lárva-baculovírus rendszer. A rovarsejtekben már nagyon hasonló módon érnek a fehérjék, mint a mi sejteinkben. A rovarok genetikai módo-

sítása emlős glikoziláló enzimekkel (például béta 1,4-galaktoziltranszferáz, alfa 2,6-szialiltranszferáz) a termelt idegen fehérjék tökéletes glikozilációját is képes megoldani. Ez a módszer inkább a kutató laboratóriumokban terjedt el. Bár magukat a hernyókat is fel lehetne használni, általában rovarsejtek tenyészeit fertőzik meg a rekombináns vírusokkal.

Emberi fehérjék termelésére persze az emberi (emlős-) sejtek a legalkalmasabbak. Az évek során legyőztük a technikai akadályokat, kifejlesztettük a sejtek hatásos genetikai átalakításának módszereit és megoldottuk az emberi (emlős) sejtek tömeges termelését. Sikerült áthidalni azokat a problémákat is, amelyek hátráltatták az emberi sejtek felhasználását. A humán genomban endogén retrovírusok rejtőznek, amelyek potenciálisan aktiválódhatnak. Az immortalizáció, a folyamatos tenyésztetőség pedig – ami az ipari alkalmazás előfeltétele – rendszerint olyan mutációk eredménye, amelyek a tumoros elfajulás során is szerepet játszanak. Számos etikai kérdés is felmerült: kinek a sejtjei legyenek „az emberi sejtek”? Melyik embriót áldozzuk fel, vagy halála után hogyan kérjünk engedélyt valakitől, hogy felhasználhassuk a sejtjeit? Milyen jogdíjak illetik meg az „emberi sejtek” donorjának rokonait?

Olyan, bonyolult glikozilációs módosításokon áteső fehérjéket, mint például az eritropoetin legjobb emberi, vagy emlőssejtekben termeltetni. Az eritropoetin a vörösvértest-képződést kiváltó hormon, amit a vese termel. Sok vesebeteg nem is képes eritropoetint termelni, ők korábban folyamatos transzfúzióval tudtak csak életben maradni (majd anaemiások vizeletéből próbálták előállítani orvosi célra a hormont). A rekombináns eritropoetin az egyik legnagyobb mennyiségben termelt rekombináns fehérje gyógyszer. A HGH-hoz (és az inzulinszerű növekedés faktorhoz, IGF-1-hez) hasonlóan az eritropoetint is felhasználják illegális dopinghoz. Szinte már nincs olyan profi kerékpáros, nehéz atléta, úszó stb., aki ne használta volna, ahogy azt is érdekes lenne tudni, hogy az NBA és az NFL óriásai közül hány „készült” IGF-1, vagy HGH segítségével.

A 21. századi orvostudomány egyik nagy vívmánya a génterápia, de még csak az első lépéseknél tartunk. Egyelőre sok esetben megoldást jelent az enzim pótlás (enzyme replacement therapy). 1991 óta használják ezt a terápiát, eredetileg placéntából kivont enzimekkel, de ma már mindegyiket ipari méretekben, nagy tisztaságban állítják elő rekombináns formában. Számos súlyos, vagy halálos öröklődő betegség



oka egy-egy enzim termelődésének hiánya. Ilyenek a lizoszóma lebontó enzimeit, amelyek a lizoszomális tárolási betegségeket (mucopolysaccharidosisok: Gaucher-kór, Fabry-betegség, Hunter-szindróma, San Philippo-szindróma, Murquio-szindróma, Pompe-kór) okozzák. Rövid távon is halálos az adenosin deamináz enzim hiánya, a súlyos, kombinált immunhiányos betegség (ADA-SCID). A lizoszomális enzimek esetében nagy segítség, hogy ezek a fehérjék hordoznak egy lokalizációs szignált, így a keringésből viszonylag könnyen bejutnak a sejtekbe és a lizoszómákba. A gyárilag előállított enzimek rendszeresen adagolva képesek fenntartani az egészséges, vagy közel egészséges állapotot. Esetenként előfordul, hogy az immunrendszer számára új fehérje ellenanyag-termelést vált ki. Ha a tárolási betegség az agyat is érinti, ahová az enzim nem tud bejutni, be kell juttatni (intracerebroventricular enzyme replacement therapy), például a San Philippo-szindrómában.

Genetikailag módosított állatok és növények is termelhetnek gyógyszerészeti célra szánt fehérjéket. A klónozása miatt elhíresült Dolly bárány is e célból látta meg a napvilágot: a GMO állatokból klónozással lehetne leggyorsabban homozigótákat szaporítani. A tej – biokémiai szempontból – nagyon kevés komponenst tartalmaz, így könnyű lenne kitisztítani belőle egy idegen fehérjét, például emberi hormonokat, véralvadási fehérjéket, citokineket stb.

A koronavírus ellen fejlesztett védőoltásjelöltek egyik legérdekesebbjének nyersanyagát dohányban állítják elő. Az egyik GMO dohány a vírus S fehérjét termeli (amivel immunizálni szeretnénk), a másik pedig a hepatitis B-vírus felszíni antigénjét. Az utóbbi, ha kitisztítjuk, magától összeáll vírusszerű részecskékké (amelyek nagyon immunogének). Ezek felszínét lehet bevonni a másik dohányból tisztított S fehérjével, kialakítva egy – feltehetőleg – nagyon intenzív immunválaszt kiváltó koronavírus-ellenes vakcinát. (Sajnos, mire elkészült, már nehezen lehetett volna találni a klinikai kipróbáláshoz 30 ezer olyan embert, aki nem esett át korábban a fertőzésen és oltást sem kapott.)

A rekombináns fehérjék szerkezetét DNS-technikákkal szabadon variálhatjuk, és variálják is. A *prote-*

*in engineering*nek már csak a kutatók fantáziája szab határt, bár ma még alapkutatásszinten folyik a kutatás, nem kizárt, hogy éveken belül gyógyszerként fognak egyes termékek megjelenni.

Olyan enzimeket állíthatunk elő, amelyek az evolúció évmilliói alatt nem tudtak kifejlődni. Egy magyar vonatkozású enzimmel kezdeném. *Izsvák Zsuzsa* és *Ivics Zoltán* berlini laboratóriumában *Mátés Lajos* (az SZBK egykori, illetve jelenlegi kutatói) kifejlesztett egy olyan transzpozáz enzimet, amely több nagyságrenddel (!) aktívabb, mint a természetben előforduló változat [3] (a *Science* folyóiratban ez volt „Az év enzime”).

A génterápiához vezető úton olyan fehérjékre van szükség, amelyek a 3 milliárd bázispárnnyi szövegben egyetlen pontot képesek megtalálni. A nukleinsavkötő fehérjékben egy sajátos másodlagos szerkezet, a cinkujj (Zn-ujj, egy cinkion által stabilizált, fuzzy szerkezetű hurok) ismeri fel a nukleotid tripleteket. Három-négy Zn-ujjból és a FokI restrikciós enzim egyik alegységéből készített fúziós fehérje képes felismerni egy 9–12 bázis hosszúságú DNS-szakaszt. Ha készítünk még egy hasonló fúziós fehérjét, amely a másik láncon, szemben levő DNS-szakaszt pontosan úgy ismeri fel, hogy a FokI enzim két alegysége egyesülni tudjon, az aktiválódik és a kijelölt helyen elvágja a DNS-t. Elképzelni is nehéz, milyen tervezésre van szükség, milyen módszertani nehézségeket kell leküzdeni ahhoz, hogy 6-8 Zn-ujj peptidből, két félezimből, meg a köztük levő „linkerekből” működőképes, precízen vágó enzimet lehessen összetoldozgatni!

Ezekről és hasonló „Frankenfehérjéről” fog szólni ennek a sorozatnak a következő fejezete.

Irodalom

1. www.penntoday <https://penntoday.upenn.edu/news/100-years-insulin> Letöltés 2023. 06.12. – 2. Paul Berg, David Baltimore, Sydney Brenner, Richard O. Roblin III, Maxine F. Singer. „Summary Statement of the Asilomar Conference on Recombinant DNA Molecules”. *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 72, No. 6, pp. 1981–1984, (June 1975): 1981 <https://doi.org/10.1073/pnas.72.6.1981> – 3. Ivics Z, Izsvák Z „A whole lotta jumpin’ goin’ on: new transposon tools for vertebrate functional genomics”. *Trends in Genetics*. 2005 21 (1): 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.11.008>

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szeged
duda@brc.hu, www3.szote.u-szeged.hu/mdbio

Herczeg Diána Ildikó

Gyógyszerek forgalomból történő kivonása vagy forgalmazás-felfüggesztése magyarországi gyakorlatának elemzése

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) a honlapján rendszeresen nyilvánosságra hozza a gyógyszerek forgalomból történő kivonásáról vagy a forgalmazás felfüggesztéséről szóló határozatait. Eddig nem találkoztunk olyan tanulmánnyal, amely a hazai kivonások, felfüggesztések okait átfogóan elemezné. A cikkben áttekintjük és rendszerbe szedjük az elmúlt 10 évben (2013–2022) kiadott, kivonásokról vagy a forgalmazás felfüggesztéséről szóló OGYÉI-határozatokat, elemezve az általános tendenciákat, az intézkedésre alapot adó okokat, a szabályozás változásából (például nitrózamin-szennyezőkre vonatkozó szabályozás) adódó eseteket vagy a Covid-19-pandémia hatását a hatósági intézkedések gyakoriságára. Jelen írás által megérthetjük, milyen okok állhatnak egy-egy megszokott készítmény elérhetetlenné válásának hátterében, melynek következtében egy másik készítményre kell átállítani a betegeinket. Betekintést adunk arra, hogy melyek a hatósági fókuszterületek, felhívva a figyelmet a kritikus területekre. Ezenfelül még néhány speciális ügyre külön részletesebben is kitérünk, melyek véleményünk szerint sajátosságuknál fogva az átlagosnál nagyobb figyelmet érdemelnek.

Kulcsszavak: gyógyszer, kivonás, felfüggesztés, hatóság, minőség, gyógyszerhiány

BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) a honlapján rendszeresen közzéteszi a gyógyszerek forgalomból történő kivonásáról, visszahívásáról vagy a forgalmazás felfüggesztéséről szóló határozatait, sőt tájékoztatólevelet is küld az ilyen intézkedésekről az ezt igénylő, feliratkozott szakemberek számára. Ezeket a tájékoztató leveleket elolvassuk, jó esetben még a vonatkozó határozatot is megnyitjuk, de talán kevesekben merül fel, hogy az egyedi eseteket összegezve általánosabb következtetések is levonhatóak a hatósági intézkedések okainak elemzésével. Habár a határozatok hozzáférhetők a hatóság honlapján a nyilvánosság számára, eddig nem találkoztunk olyan tanulmánnyal,

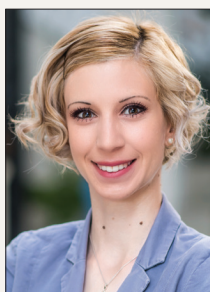
Analysing the Hungarian practice regarding the medicines' suspension of marketing or withdrawal from the market

The National Institute of Pharmacy and Nutrition (OGYÉI) regularly publishes the decisions on medicines' withdrawing from market, suspension of marketing on its website. A publication comprehensively analysing the reasons of withdrawal and suspension has not been found yet. This article overviews and systematically orders the OGYÉI-decisions on withdrawal and suspension issued in the last 10 years (2013–2022), analyses the general tendencies, the reason of measures, the cases originated from change of legislation (e.g. the legislation related to nitrosamine impurities) or the effect of COVID-19 pandemic to the frequency of authority's measures. This article helps to understand what the reasons of unavailability of some usual medicines are, because of that the patients should be switched to another medicine. This article gives an insight to the focus areas of the authority, drawing attention to the critical topics. Additionally, this article analyses some special cases in more detail, which deserve extraordinary attention due to their characteristics.

Keywords: medicines, withdrawal, suspension, authority, quality, medicine shortage

amely a hazai kivonások, felfüggesztések okait átfogóan elemezné.

Azt gondoljuk, hogy hasznos és egyben tanulságos lehet ennek az adathalmaznak a feldolgozása, mert ezáltal többek között megérthetjük, milyen okok állhatnak egy-egy megszokott készítmény elérhetetlenné válásának hátterében, melynek következtében például egy másik készítményre kell átállítani a betegeinket. Hiszünk abban is, hogy elemzésünk a minőségbiztosítás vagy más gyógyszeripari területen dolgozó kolléga számára is építő jellegű lehet, miután betekintést nyújt az elmúlt években a hatósági fókuszba került esetekbe, felhívva a figyelmet a kritikus területekre. A cikkben áttekintjük és rendszerbe szedjük az elmúlt 10 évben (2013–2022) kiadott, kivonásokról, visszahívásokról



Herczeg Diána Ildikó 2016-ban szerzett gyógyszerészdiplomát a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán. A diploma megszerzése után a Béres Gyógyszergyár Zrt. Gyógyszer-engedélyezési, Gyógyszerbiztonsági és Termék-információs Osztályán helyezkedett el gyógyszerértékesítőként, ahol egyrészt gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyeztetési eljárásaihoz a ható- és segédanyagok dokumentációjának összeállításával foglalkozik, másrészt 2018-tól farmakovigilancia-feladatokat is ellát. 2021 júliusától a Béres farmakovigilanciáért felelős személye (QPPV). 2020-ban a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán gyógyszer-engedélyezési szakgyógyszerész szakképesítést szerzett, jelenleg pedig ugyancsak a Semmelweis Egyetemen a farmakovigilancia szakgyógyszerész képzés végzős hallgatója.

vagy a forgalmazás felfüggesztéséről szóló OGYÉI-határozatokat, elemezve az általános tendenciákat, az intézkedésre alapot adó okokat, a szabályozás változásából (például nitrozamin-szennyezőkre vonatkozó szabályozás) adódó eseteket vagy a COVID-19 pandémia hatását a hatósági intézkedések gyakoriságára. Ezen felül még néhány speciális ügyre külön részletesebben is kitérünk, melyek véleményünk szerint sajátosságuknál fogva az átlagosnál nagyobb figyelmet érdemelnek.

MÓDSZERTAN

Áttekintettük az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet honlapján 2013. januártól 2022. decemberig terjedő tízéves időszakban közzétett határozatokat és a releváns adatokat adatbázisba rögzítettük, hogy ebből már könnyen kiszűrhetőek legyenek az elemzésünkhöz szükséges információk. Azért választottuk a határozatfeldolgozás kiindulási időpontjának a 2013-as évet, mert egyrészt úgy gondoljuk, hogy 10 éves időtartam már elegendő adatot szolgáltat az intézkedésre alapot adó okok elemzésére. Másrészt azt tapasztaltuk, hogy a korábbi években (2010–2012) a határozatok jelentős részénél még nem nyilvános az intézkedés pontos oka, s ez által kevés információt lehetne ezekből a határozatokból leszűrni és nehézkes lenne ezek feldolgozása, értelmezése. (Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet 2010-től kezdődően publikálja honlapján a kivonások, illetve felfüggesztések határozatait.)

Rövidítések jegyzéke

CEP	Európai Gyógyszerkönyv szerinti Megfelelőségi Tanúsítvány (Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia)
Covid-19	koronavírus-betegség 2019 (coronavirus disease 2019)
DHPC	fontos gyógyszerbiztonsági információt tartalmazó levél (Direct Healthcare Professional Communication)
EDQM	az Európa Tanács Gyógyszerminőségi és Egészségügyi Igazgatósága (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare)
EMA	Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency)
GCP	Helyes Klinikai Gyakorlat (Good Clinical Practice)
GMP	Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (Good Manufacturing Practices)
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
PRAC	az Európai Gyógyszerügynökség Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottsága (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

Az adatbázisban az alábbi szempontok szerint rendszereztük a kivonások, illetve felfüggesztések határozatait:

- A kivonás vagy felfüggesztés által érintett készítmény neve *(közvetlenül OGYÉI listából kinyert adat)*
- A kivonás vagy felfüggesztés által érintett készítmény forgalomba hozatali engedélyének száma *(közvetlenül OGYÉI listából kinyert adat)*
- A kivonás vagy felfüggesztés dátuma *(közvetlenül OGYÉI listából kinyert adat)*
- A kivonás vagy felfüggesztés oka *(a határozatokból kinyert adat)*
- Minőségi (quality) / biztonságossági (safety) / hatásosság (efficacy) kategóriájú-e a kivonás vagy felfüggesztés oka? *(saját kategorizálás, a határozatok indoklása alapján)*
- A kivonás vagy felfüggesztés oka a minőségi, biztonságossági, hatásossági kategórián belül (minőség: nitrozamin, specifikáción túli eredmény, stabilitás, GMP ok, csomagolóanyag rendellenesség, elemsszennyező, orvostechikai eszköz rendellenesség, jelölési hiba, tárolási vagy szállítási hiba, egyéb minőségi hiba, gyártási hiba, gyógyszerzsere, beteg-tájékoztató, biztonságosság: EMA-értékelés: negatív

előny-kockázat arány, nem hatályos kísérőirat, hatásosság hiánya, biztonságosság és hatásosság: GCP nem megfelelés, minőség és biztonságosság: nem hatályos kísérőirat, segédanyag-változás). (Saját kategorizálás, a határozatok indoklása alapján)

- Az érintett készítmény steril / nem steril? (a határozatokból kinyert adat)
- Milyen forrásból (például a hatóságtól / iparból / vevőtől (gyógyszertártól/nagykereskedőtől) származik a kivonásra okot adó bejelentés? (a határozatokból kinyert adat)

ÁLTALÁNOS TENDENCIÁK

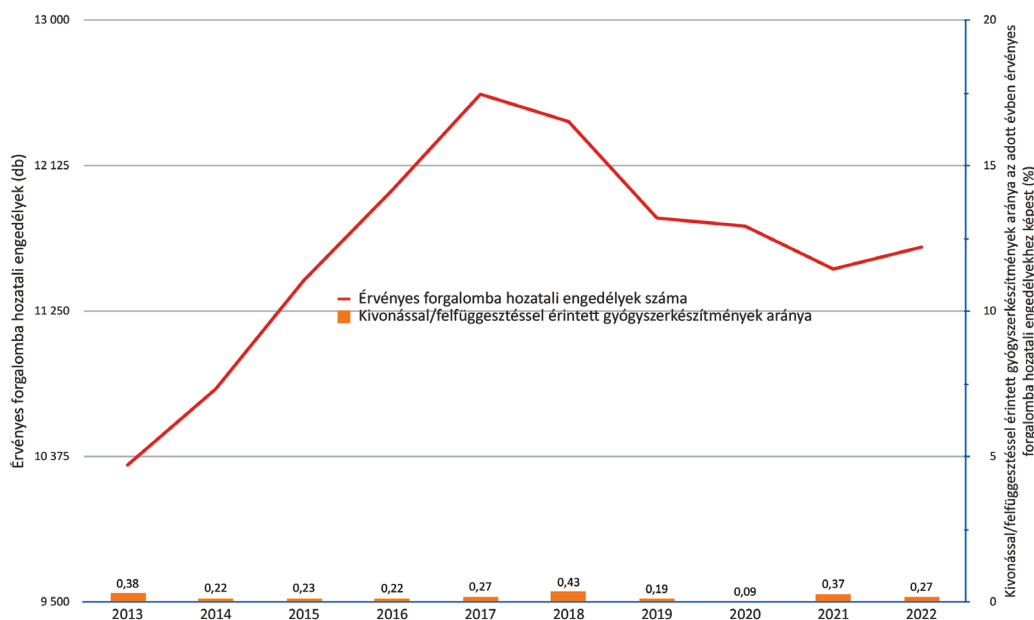
Általánosságban kijelenthetjük, hogy a forgalomból való kivonással, illetve felfüggesztéssel érintett készítmények száma rendkívül alacsony a teljes gyógyszerkincsünkhöz képest. Az **1. ábrán** látható, hogy tíz év adatait elemezve, a kivonások, illetve felfüggesztések az adott évben érvényes forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerek kevesebb mint 0,5%-át érintették, a vizsgált időszakban átlagosan azok 0,27%-ára terjedt ki.

Mindannyian megtanultuk egyetemi tanulmányaink során, amit az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény egyértelműen rögzít is, hogy a gyógyszerek forgalomba hozatalához majd forgalomba hozataluk után a piacon maradásukhoz

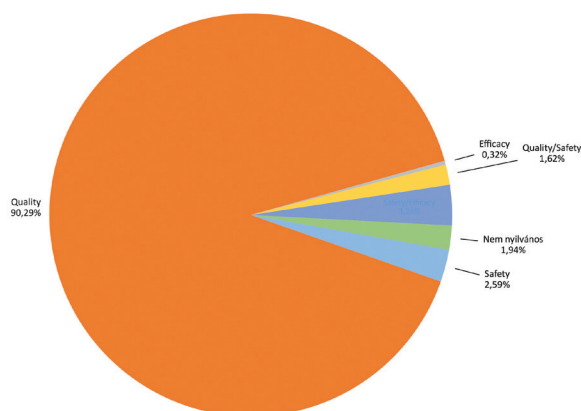
elengedhetetlen, hogy a gyógyszer mindenkor hatásos, az előírásoknak megfelelő minőségű és biztonságos (kedvező előny-kockázat arányú) legyen. E hármas feltétel folyamatos biztosításához, az engedélyezés előtt és után hozzájárulnak a következő szereplők:

- a gyógyszergyártók,
- importőrök,
- forgalomba hozatali engedély jogosultjai,
- nemzeti hatóságok,
- Európai Gyógyszerügynökség,
- nagykereskedők,
- gyógyszertárak

A kivonások és felfüggesztések adatbázisát nézve úgy tűnik, mintha az előbb leírt hármasból (biztonságosság, hatásosság, minőség), a minőség az a kritérium, amelynek a forgalomba hozatalt követően folyamatosan nem mindig könnyű teljes mértékben megfelelni: a vizsgált időszakban történt kivonások, illetve felfüggesztések 90%-a ugyanis tisztán minőségi okra volt visszavezethető (**2. ábra**). Mintegy 3%-uk volt tisztán gyógyszerbiztonsági okú, melyek általában az Európai Gyógyszerügynökség Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságának (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) valamely ajánlásához köthetők. A hatásosság hiánya miatt egyetlen gyógyszerkészítményt vontak ki a forgalomból egy ritka betegség kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének európai szintű visszavonása miatt. További 7%-ot olyan esetek tettek ki, melyek nem voltak a



1. ábra A gyógyszerkincs és a kivonások/felfüggesztések arányának alakulása



2. ábra Kivonások/felfüggesztések okai

fentebb említett három kategória egyikébe sem besorolhatóak (például keverten hatásosság-biztonságosság, minőség-biztonságosság okúak, ezekről részletesebben a „Különleges esetek” pontban még olvashatnak) vagy a határozatban nem volt nyilvánosságra hozva az indoklás.

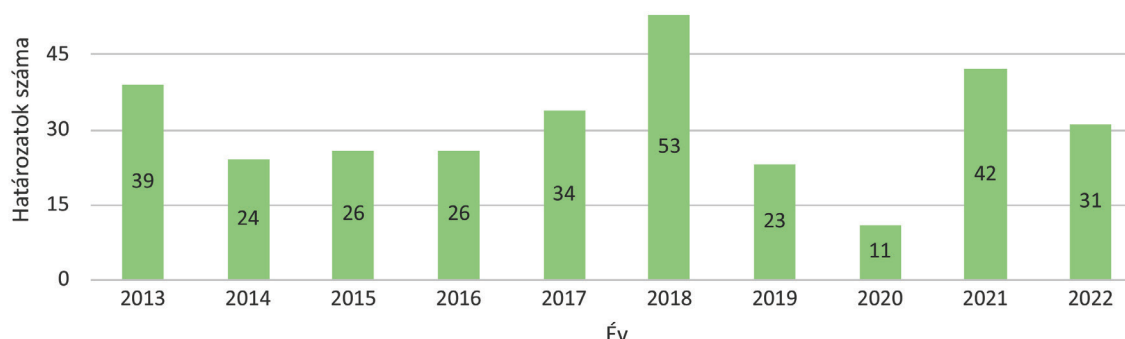
A határozatok jellemzően 1-2 éven belül engedélyezett készítményeket nem érintettek, tehát az adatok alapján nem mondhatjuk, hogy az új készítményekkel több probléma lenne. Az utóbbi 4 évben azonban több olyan készítmény volt érintett valamely eljárásban, amely egyedi gyógyszerigénylés útján érkezett hazánkba.

További általános megállapítás, hogy a kivonások száma az évek folyamán nem mutat emelkedő (sem csökkenő) tendenciát, számuk átlagosan 31 körül mozog. Voltak évek azonban, melyek bizonyos okoknál fogva az átlagtól nagyon eltértek. Az egyik a 2018-as év, amikor 53 határozat született. Ez arra vezethető vissza, hogy ebben az évben derült fény a tetrazol csoportot tartalmazó zartántípusú angiotenzin-II receptor-blokkoló vérnyomáscsökkentők (például valzartán) nitrózamin-szennyezettségére (3. ábra).

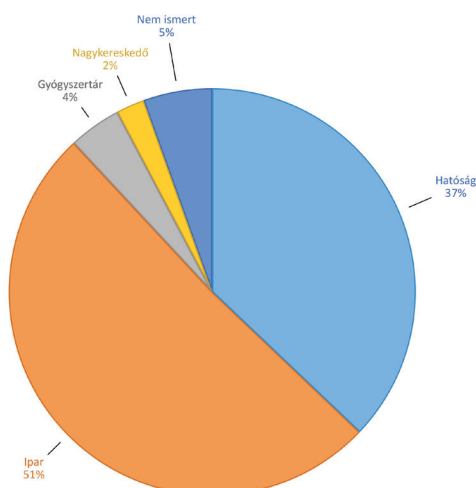
A legkevesebb határozat a 2020-ban született. Ebben az évben jelentősen megnövekedett a hatóság leterheltsége a Covid-19-pandémia elleni küzdelem

miatt, például a koronavírus elleni gyógyszerek indikáción túli alkalmazásának (például favipiravir) során kívüli értékelése, vagy a pandémiával kapcsolatos folyamatos hiteles tájékoztatás miatt. Nem gondoljuk azonban, hogy a fokozott terhelés miatt más gyógyszer-felügyeleti területek (például kivonások) háttérbe szorultak volna, hiszen alapvető gyógyszerbiztonsági kérdésről van szó. Valószínűbb magyarázat, hogy a pandémia miatti beutazási tilalmak, korlátozások a külföldi gyártóhelyek hatósági ellenőrzését (inspekción) akadályozhatták és erre vezethető vissza az intézkedések számának csökkenése. Ezt a feltételezést támasztják alá az európai hatóságok GMP inspekciónak eredményeit tartalmazó EudraGMP adatbázisban található adatok is: míg a 2013-tól 2020-ig tartó időszakban az éves GMP nem-megfelelésről szóló jelentések átlaga 13/év volt, addig 2020-tól ez jelentősen lecsökkent átlagosan évi 5 jelentésre, ami azt mutatja, hogy a pandémia alatti években feltehetőleg jóval kevesebb inspekción volt lehetőség.

Elmondható az is, hogy a gyógyszeripar szereplői tisztában vannak a felelőségükkel és kellően aktívak a hibák bejelentésében, még akkor is, ha ez a készítményük forgalomból való kivonásához vezet és ez gazdaságilag rövid távon kedvezőtlen lehet számukra. A kivonások több mint felében ugyanis a gyógyszer-gyártó jelentette be a hatóságnak, hogy a készítmény valamely gyártási tétele minőségi hibával érintett (4. ábra). Ebből az is látszik, hogy a Magyarországot gyógyszerrel ellátó gyógyszergyárak minőségbiztosítási rendszerei megbízhatóan működnek, még a termék felszabadítása és piacra kerülés után is folyamatos a készítmények minőségi szempontú utókövetése (például a gyártási tételek követő stabilitási vizsgálata vagy ellenmintáinak ellenőrzése). A gyógyszeripari szereplők számára tehát egyértelműen fontos az iparág iránti bizalom fenntartása, melynek részét képezi a forgalomba hozatali engedélyben rögzített követelményeknek való nem megfelelés szakszerű és jogszerű



3. ábra Kivonások/felfüggesztések számának változása 2013 és 2022 között



4. ábra Kivonáshoz vezető bejelentések forrásai

kezelése – még ha első ránézésre jelentéktelennek is tűnhet az észlelt probléma –, mert minden eltérés az engedélyezett specifikációtól potenciális megbízhatósági kockázatot rejlhet magában. Néhány példa: a megengedettnél alacsonyabb hatóanyag-tartalom a lejárati idő végén csökkent hatásosságot eredményezhet, s ez a terápia hatástalanságához és ezáltal a beteg egészségkárosodásához vezethet. A steril készítmények esetén az elsődleges csomagolóanyag legkisebb sérülése is a sterilitás megszűnését idézheti elő, amely a beteg nem szándékos fertőzését okozhatja.

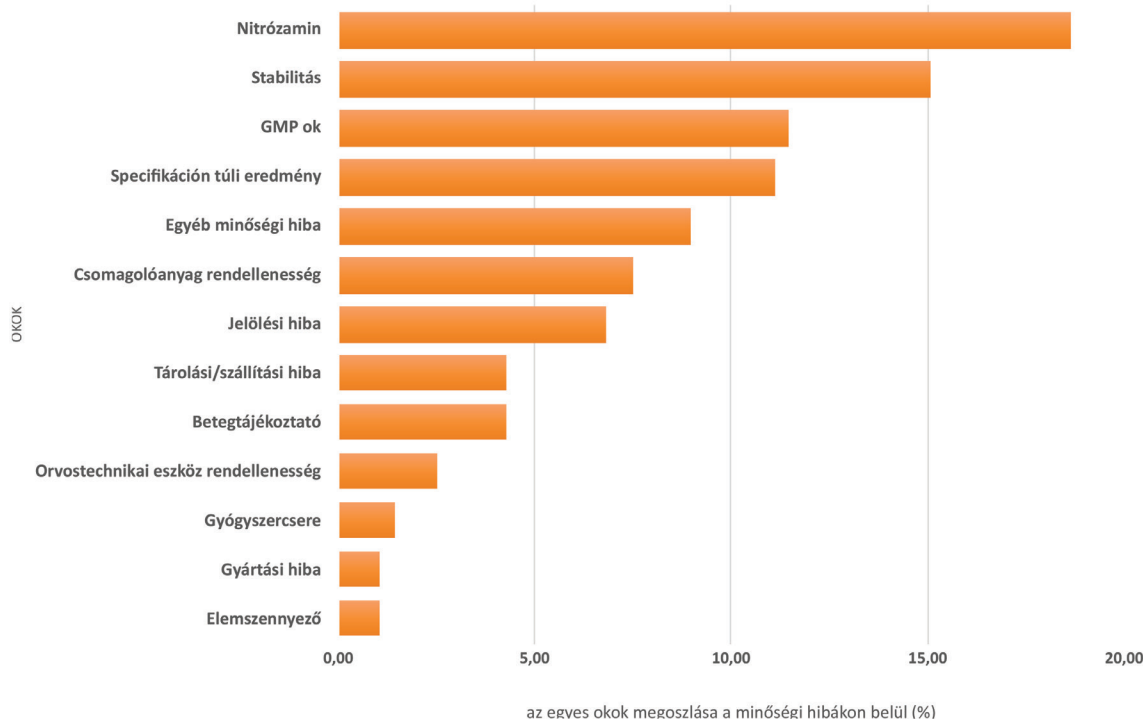
A gyógyszerrel összecsomagolt beadást célzó orvostechnikai eszköznek minősülő tű sterilizését végző gyártóhely nem megfelelő eljárásrendje ugyancsak fertőzést eredményezhet. A gyógyszerek esetében tehát kiemelt jelentőségű az átlátható, gyors kommunikáció a hatóság felé, hiszen az elsődleges cél a betegek egészségének védelme, melyet csak úgy érhetünk el, ha a rövid távú gazdasági hátrányok (kivonásból eredő kár) elé a hosszú távú előnyöket (a minőséggel kapcsolatos transzparens kommunikációból eredő bizalom növelése) tesszük.

MINŐSÉGI HIBÁRA VISSZAVEZETHETŐ OKOK RÉSZLETES ELEMZÉSE

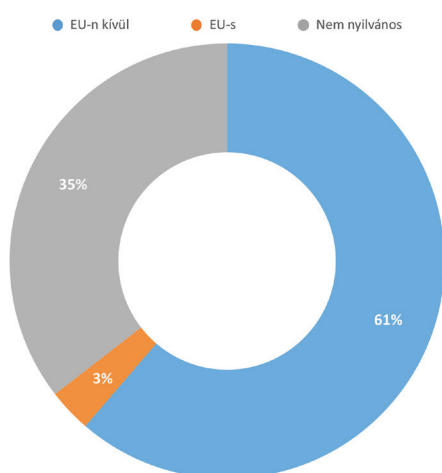
Amint ezt már korábban említettük, a hatósági intézkedések 90%-ának hátterében gyógyszerminőségi okok állnak. Érdekes ezért a minőségi okokra visszavezethető eljárásokat további alkategóriákba besorolni. Az 5. ábra bemutatja, hogy a milyen minőségi problémák vezettek készítmények forgalomból való kivonásához, illetve felfüggesztéséhez.

A gyógyszerek forgalomból való kivonásának, illetve forgalmazás felfüggesztésének négy leggyakoribb oka (csökkenő sorrendben):

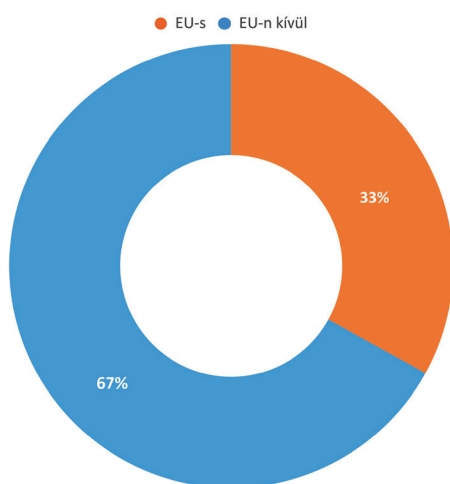
1. nitrózamin-szennyeződésekkel kapcsolatos okok,
2. stabilitási vizsgálat során tapasztalt eltérések,



5. ábra A kivonások/felfüggesztések minőségi hibára visszavezethető okai 2013 és 2022 között



6. ábra GMP nem megfelelés miatti felfüggesztés/kivonás



7. ábra GMP nem megfelelés eloszlása 2013. január 1. és 2022. december 31. között

- specifikáción túli vizsgálati eredmények,
- GMP nem megfelelés.

A következőkben ezt a négy okot tárgyaljuk részletesebben.

GMP nem megfelelés

A minőségi eredetű felfüggesztéseknél vagy kivonásoknál gyakori jelenség, hogy egy-egy kivonáshoz, felfüggesztéshez vezető ok egyszerre számos, gyakran teljesen különböző gyógyszerkészítményt érint, melyek kivonása, felfüggesztése azonos, vagy közel azonos időben történik meg. Elsőre talán furcsának tűnhet ez a jelenség, azonban a gyógyszeripar működésének sajátosságait átgondolva ennek megvan a maga magyarázata. Tipikus példák erre a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatnak (GMP) való nem

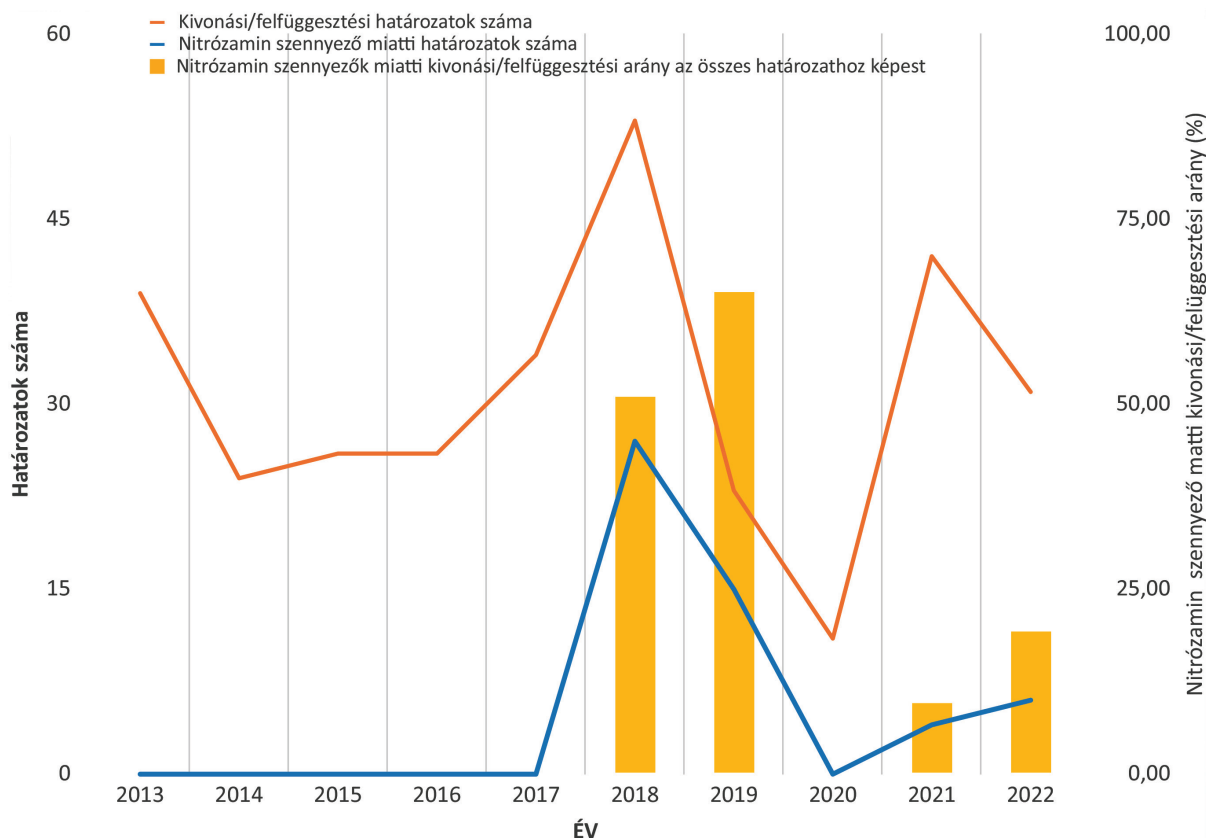
megfelelőség miatti kivonások. 2022 végén például tíz határozatban 6 különböző forgalomba hozatali engedély jogosult 10 különböző gyógyszerkészítményét felfüggesztették fel egy törökországi késztermék gyártóhely hatósági inspekcióját követően, miután a dán gyógyszerhatóság GMP nem megfelelést talált a gyártóhelyen, melynek következtében a gyógyszerek keresztszennyeződését nem lehetett kizárni. (Egy forgalomba hozatali engedélyhez [OGYI-T-xxxxx] egy határozat tartozott, így ez 10 határozatnak felelt meg.) A magyar hatóság is értesítést kapott erről, így lehetőség volt az érintett hazai termékek esetében a megfelelő intézkedésre.

Gyakori jelenség, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultak egyes gyógyszerkészítményeiket, a központjuktól távol, gyakran harmadik országbeli bérgyártóhelyen gyárttatják gazdasági megfontolásból. Volt olyan gyógyszer, amelynek bizonyos gyártási tételeire vonatkozóan utóbb megszüntetésre került a hatósági felfüggesztés, mivel a forgalomba hozatali engedély jogosult, igazolni tudta, hogy azt a gyártási tételt a forgalomba hozatali engedélyben megjelölt másik gyártóhelyen állították elő.

Megnéztük azt is, hogy vajon a GMP nem megfelelés miatti felfüggesztések, kivonások gyakoribbak voltak-e az Európai Unió kívüli gyártóhelyeknél, mint az Európai Unió belüli gyártóhelyeknél (6. ábra). Azt találtuk, hogy bár a határozatok közel 1/3-ánál nem volt nyilvános a GMP nem megfelelésséggel érintett gyártóhely földrajzi elhelyezkedése, de még így is látható, hogy az EU-n kívüli gyártóhelyekhez köthető kivonások, illetve felfüggesztések jóval gyakoribbak, az EU-ban elhelyezkedő gyártóhelyeknél.

Összevetettük, hogy ez hogyan viszonyul az Európai Gyógyszerügynökség adatbázisában elérhető GMP nem megfelelésre vonatkozó adatokhoz. A 2013. január 1. és 2022. december 31. közötti időszakot tekintve hasonló helyzetet láthatunk, hiszen az összes GMP nem megfelelés kétharmada volt köthető harmadik országbeli gyártóhelyhez (7. ábra).

Fontos megjegyezni azonban, hogy a hatóság GMP nem megfeleléséről szóló jelentésének közzététele és az azt követő hatósági intézkedések nem feltétlenül vezetnek ellátási problémákhoz. Egy készítmény forgalomba hozatali engedélyében ugyanis több, alternatív gyártóhely, alternatív hatóanyaggyártó is szerepelhet, s így az egyik gyártóhely nem megfelelése esetén a forgalomba hozatali engedély jogosult gyártási terve rugalmasan átcsoportosítható a megfelelő gyártóhelyre.



8. ábra Nitrózamin-szennyező miatti kivonások/felfüggesztések

Nitrózamin-szennyezők

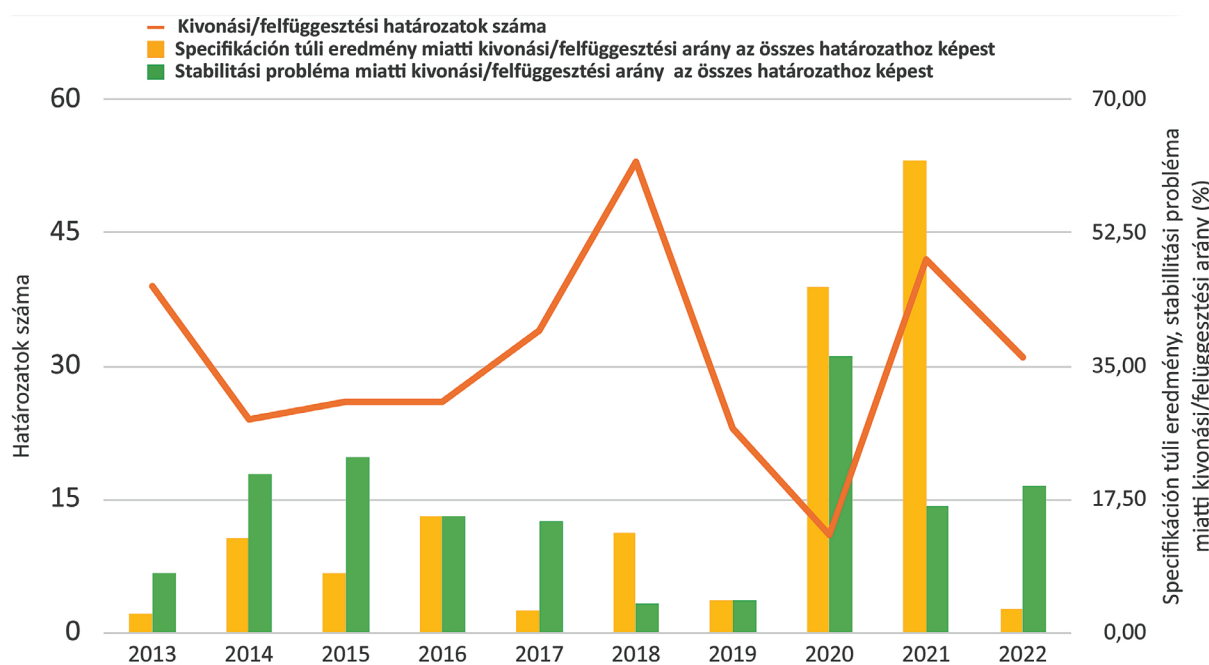
Egy másik tipikus példa a közel azonos időben történő nagyszámú felfüggesztésre, illetve kivonásra, amikor nitrózamin-szennyezők jelenléte volt a hatósági döntés oka.

2018. júliusában az Európai Gyógyszerügynökség a Zhejiang Huahai nevű kínai hatóanyaggyártó cég valzartán hatóanyagát tartalmazó angiotenzin-(II)-receptor-blokkoló vérnyomáscsökkentők felülvizsgálatát indította el, mivel a hatóanyaggyártó a valószínűsíthetően humán karcinogének közé tartozó N-nitrosodimethylamine szennyezőt detektált a hatóanyag gyártásának módosítása után a hatóanyagban. Ez az ügy hazánkban 2018-ban az összes kivonási, felfüggesztési határozat több mint 50%-át jelentette (8. ábra). A nitrózamin-szennyezés ugyanis több különböző forgalomba hozatali engedély jogosult valzartántartalmú készítményét érintette, hiszen ettől a hatóanyaggyártótól számos különböző késztermék gyártó vásárolta meg ugyanazt a hatóanyagot. Amióta az OGYÉI publikálja a forgalomból való kivonásokat, felfüggesztéseket soha nem volt még a nitrózamin-incidens előtt (sem azóta) arra példa,

hogy egyetlen ok ilyen nagyszámú kivonást eredményezzen. A nitrózamin mint kivonási, felfüggesztési ok a 2018-as év után is jelentős maradt.

Az, hogy a valzartánügy kezdetétől továbbra is előkelő helyen szerepel a nitrózamin-szennyezés miatti felfüggesztés, illetve kivonás meglátásunk szerint nem véletlen. A valzartánindicens után a nitrózamin-szennyeződések kockázatának csökkentése az európai hatóságok egyik fókuszterületévé vált és újabb és újabb nitrózamin-szennyezők esetében került sor szigorú határértékek bevezetésére. A 2020. év ebben a tekintetben is kivétel, ugyanis meglepő módon ekkor egyetlen határozat sem született nitrózamin-szennyeződés miatt. Ez feltételezhetően a Covid-19-pandémiához köthető, ahogy azt már az „Általános tendenciák” fejezetben is elemeztük.

A kínai hatóanyaggyártó hatóanyagának nitrózamin-szennyezettsége indította el azt a folyamatot, amelynek következtében 2019-től kezdődően az Európai Gyógyszerügynökség felhívást intézett az összes kémiai szintézissel előállított hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedély jogosultja felé, hogy végezzen teljes körű kockázatértékelést a



9. ábra Specifikáción túli eredmény vagy stabilitási probléma miatti kivonások/felfüggesztések

készítményeik nitrozamin-szennyezettségére vonatkozóan [1]. A kockázatértékelési kötelezettséget az Európai Gyógyszerügynökség 2020 júliusában a biológiai hatóanyagokra is kiterjesztette [2]. A 2018 után a nitrozamin-szennyezők miatti kivonások továbbra is magas aránya ilyenformán nem tekinthető véletlennek, hiszen az Európai Gyógyszerügynökség eljárásában lefektetett elvek mentén a forgalomba hozatali engedély jogosultak részletes kockázatértékelést végeztek a termékeik gyártására vonatkozólag, melynek eredményeként – akár eddig nem ismert – nitrozamin-szennyezők jelenlétére és képződésére is fény derülhetett. Az Európai Gyógyszerügynökség a honlapján található kérdés-válasz dokumentumot folyamatosan frissítve közlésezi a biztonságos, elfogadható napi limitjét az újabban felfedezett nitrozamin-szennyezőknek. A listából az is kiderül, hogy a zártantípusú vérnyomáscsökkentőkön túl nagyon sok egyéb hatóanyag gyártása során keletkezhetnek különböző típusú nitrozamin-vegyületek (például rifampicin, rasagilin, duloxetine, varenicline, metformin stb.) [3].

Specifikáción túli eredmény és/vagy stabilitási eltérés

E két okot azért tárgyaljuk egy fejezetben, mivel a vizsgált határozatok egy részénél az volt megjelölve indokként, hogy a stabilitási vizsgálat során

tapasztaltak specifikáción túli eredményt, más részükben pedig valamely specifikációs paraméter tekintetében figyeltek meg eltérést a követelményhez képest, anélkül, hogy utaltak volna a stabilitási eredményekre.

2021-ben a specifikáción túli eredmények miatti kivonások megugrása jórészt lozartán hatóanyagú vérnyomáscsökkentők egy azidoszennyezőjének határértéket meghaladó mennyisége miatt következett be. Az eset három forgalomba hozatali engedély jogosult huszonnégy különböző készítményét érintette. (Egy forgalomba hozatali engedélyhez (OGYI-T-xxxxx) egy határozat tartozott, így ez 24 határozatnak felelt meg.) Az Európa Tanács Gyógyszerminőségi és Egészségügyi Igazgatósága (EDQM) 2021. szeptemberi tájékoztatása alapján a potenciális mutagén azido szennyeződés forrása a hatóanyag volt [4]. A 2021-es évben az EDQM adatbázisa szerint négy indiai lozartán-kálium hatóanyag Európai Gyógyszerkönyv szerinti Megfelelőségi Tanúsítványa (Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia, CEP) került visszavonásra vagy a hatóanyaggyártó által, vagy került felfüggesztésre az EDQM által.

A lozartántartalmú vérnyomáscsökkentők azido szennyező miatti kivonásai – bár nem kaptak akkoráig figyelmet –, meglátásunk szerint nagyon hasonlítanak a 2018-as év nitrozamin-szennyezők miatti kivonásaihoz. Mindkét esetben a hatóanyaggyártók

észleltek egy potenciálisan egészségkárosító szennyeződést a hatóanyagban, melynek következtében az EDQM kivizsgálást indított el. A nemzeti hatóságok a betegbiztonsági kockázat minimalizálása érdekében pedig számos forgalomba hozatali engedély jogosult gyógyszerét visszahívták. Itt is látható, amennyiben ugyanazon hatóanyaggyártótól sok különböző késztermékgyártó vásárolja meg a hatóanyagot, akkor a hatóanyag minőségi problémája esetén minden késztermék gyártó érintett készítménye kivonásra kerülhet, amely egyes terápiás területeken akár gyógyszerhiányhoz is vezethet.

A stabilitási nem megfelelés miatti okok közül a legjellemzőbb az volt, hogy a követő stabilitásvizsgálatok során a forgalomba hozatali engedélyben rögzített lejárati idő előtt a specifikációban rögzítetthez képest alacsonyabb hatóanyag-tartalmat mértek, s emiatt nem lehetett kizárni, hogy a forgalomba került készítményeknél a lejárati idő végére a készítmény hatóanyag-tartalma olyan mértékben csökken, amely már a terápia hatásosságát is érinti. Érthető a hatósági óvatosság e tekintetben, gondoljunk csak bele, hogy milyen következményekkel jár, egy szűk terápiás indexű készítmény vagy egy fogamzásgátló csökkent hatóanyag-tartalma.

A gyógyszeriparban a módosítások jelentős részének bevezetéséhez stabilitási vizsgálatok benyújtása is szükséges, és a fentiek tükrében ez nagyon indokolt, még akkor is, ha a stabilitásvizsgálatok elvégzése lelassítja és megdrágítja a módosítások bevezetését. A stabilitási vizsgálatok során tapasztalt, határértéket meghaladó hatóanyag-csökkenés esetében a hatóság gyakran azt szabta teljesítendő kötelezettségnek a gyógyszergyártó számára, hogy csökkentse le a készítmény lejárati idejét olyan időtartamra, amíg bizonyosan a specifikáción belül marad a hatóanyag-tartalom.

Érdekes – ahogy az a **9. ábrán** látható –, hogy a stabilitási probléma vagy specifikáción túli eredmény tekintetében a Covid-19-pandémia éve (2020–2021) ellentétes tendenciát mutattak a többi okhoz képest: ebben a két évben ezen két oknak volt tulajdonítható a kivonások körülbelül 80%-a, míg az egyéb okok háttérbe szorultak. A pandémia évein kívül e két ok átlagosan mindössze a kivonások körülbelül 20%-át érintette.

KÜLÖNLEGES ESETEK

E fejezetben szeretnénk néhány különlegesebb esetet

bemutatni, melyek véleményünk szerint olyan tanulságosak, hogy külön figyelmet érdemelnek.

Elemsszenyező

2018-ban sajtóvisszhangot kapott, s még a laikusok körében is ismertté vált, hogy egy népszerű kalcium-tartalmú pezsgőtablettát azért vontak ki a forgalomból, mert a gyógyszer alapanyagában jelen lévő egyik elemsszenyező (fémszenyező) mennyisége a készítmény napi adagjában a határértéket (biztonságos napi mennyiséget) meghaladó elemsszenyező szintet eredményezett. Az eset azért sajátos, mert itt nem egy szokványos minőségi hibáról volt szó, hanem a minőségi követelmények jogszabályi szigorításáról. A készítmény az elemsszenyezőkre vonatkozó szigorítást tartalmazó előírás hatályba lépése előtt még minőségileg megfelelő lett volna, de a szigorúbb határértéket meghatározó előírás kötelező alkalmazásnak napjától az egyik pillanatról a másikra, már kockázatos, forgalomból kivonásra ítélt terméké vált.

Az új gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének kiadása iránti eljárásokban 2016 júniusa óta kötelező benyújtani a gyógyszerkészítmény elemsszenyezőire vonatkozó kockázatértékelést, míg a meglévő forgalomba hozatali engedélyekhez 2017 decembereig kellett ezt elkészíteni és szükség esetén kiegészítő specifikációs követelményt implementálnia a késztermék vagy késztermékgyártói hatóanyag specifikációjában [5]. Az elemsszenyezőkre vonatkozó nemzetközi iránymutatást az Európai Gyógyszerkönyv végül 2018 januárjával implementálta, ezzel jogszabályi előírás szintjére emelve ezt a minőségi követelményt. A fentiekből talán érzékelhető, hogy jogszabályi változás esetén a határidők figyelembevétele kritikus lehet a termék megfelelése szempontjából.

Helyes klinikai gyakorlat nem megfelelése

2015-ben az összes határozat körülbelül egyharmada egyetlen eseményhez volt köthető. A francia gyógyszerhatóság egy indiai klinikai vizsgálóhelyen végzett inspekciónál felfedte, hogy a generikus gyógyszerkészítményeken végzett bioekvivalencia-vizsgálatok során a betegekről szerzett bizonyos adatokat szisztematikusan manipuláltak, így felmerült a gyanúja annak, hogy azon generikus gyógyszerkészítmények hatásossága és biztonságossága, melyek bioekvivalencia-vizsgálatát ezen a bizonyos vizsgálóhelyen végezték nem kellően bizonyított. Ennek következtében az



Európai Gyógyszerügynökség ajánlást fogalmazott meg, mely szerint fel kell függeszteni az összes olyan gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyét, melynek bioekvivalencia-vizsgálatát az érintett indiai vizsgálóhelyen végezték [6]. Az Európai Gyógyszerügynökség ajánlását az Európai Biztonság végrehajtási határozata tette jogilag kötelező érvényűvé [7]. Az ügyben európai szinten körülbelül 700 teljesen különböző hatástani csoportba tartozó generikus készítmény volt érintett. Később, a Magyarországon forgalomban lévő 9 készítmény mindegyike visszakapta a forgalomba hozatali engedély érvényességét, de csak miután új, a helyes klinikai gyakorlatnak minden tekintetben megfelelő bio-egyenértékűségi vizsgálati eredményeket nyújtottak be a hatóságnak. A bizottsági határozatból kiderül, hogy körülbelül 300 ezen vizsgálóhelyen vizsgált készítmény engedélye azért nem került felfüggesztésre, mert más forrásból elegendő adatot tudtak szolgáltatni a bio-egyenértékűség igazolására. Érdeemes tehát elgondolkodni azon a gyógyszer forgalomba hozatali engedély kérelmezése előtt, csak olyan harmadik országbeli vizsgálóhelyen végeztessük el a klinikai a vizsgálatot, melynél a helyes klinikai gyakorlatnak történő megfelelését európai hatósági inspekció meggyőzően alátámasztja.

Segédanyag-változás is okozhat hatásosság-biztonságossági változást

Ki gondolná, hogy egy tisztán minőségi fejlesztés (a stabilitás növelését célzó segédanyag-változtatás) is okozhat olyan gyógyszerbiztonsági aggályt, amely miatt készítményt kell kivonni a forgalomból? A következő eset azt példázza, hogy ez sem kizárt. Egy hypothyreosis kezelésére szolgáló készítmény segédanyag-összetételét a készítmény stabilitásának javítása érdekében megváltoztatták 2022 folyamán. Bár az új és a régi összetételű készítmény közötti bio-egyenértékűséget vizsgálatokkal is igazolta a gyártó, megállapították, hogy bizonyos arra hajlamos betegeknél a hatóanyag-felvétel az eltérő segédanyag-összetételű formáknál különböző lehet. A gyártó az egészségügyi szakemberek számára 2022 júniusában kockázatcsökkentő intézkedésként Fontos gyógyszerbiztonsági információt tartalmazó levelet (DHPC levél) küldött, melyben felhívta a figyelmet arra, hogy a módosított segédanyag összetételű készítményre történő átállás után klinikai és laboratóriumi kivizsgálással kell meggyőződni arról, hogy az új összetételű

készítményre való átállás után is megfelelő-e a beteg napi adagja és esetleges dózis módosítás is szükséges lehet, valamint arra, hogy az új összetételre való átállás után már nem lehet visszatérni a régi összetételre. Ennek ellenére – vagy éppen az előírt klinikai kivizsgálás gyakorlati megvalósításának korlátai miatt – 2022 novemberében az összes még forgalomban lévő régi összetételű készítmény forgalmazását felfüggesztették, majd 2023 januárjában ki is vonták. Az indoklás az volt, hogy a két különböző összetétellel forgalmazott, a beteg által nem megkülönböztethető változat keveredhet, s ez bizonyos személyeknél betegbiztonsági kockázatot hordoz.

A tanulság, hogy a gyártó minden kockázatcsökkentő intézkedése (például az egészségügyi szakembereknek szóló külön tájékoztató levél az új összetételre történő átállás módjáról) sem volt elég a betegbiztonsági kockázat olyan alacsony szintre való csökkentéséhez, hogy a régi összetételű készítményeket ne kelljen kivonni a forgalomból. Ez a példa azért is érdekes, mert felhívja a figyelmet arra, hogy egymástól látszólag távolinak vélt gyógyszerészeti tudományterületek, mint a gyógyszer-technológiai fejlesztés és a farmakovigilancia (a példában a Fontos gyógyszerbiztonsági információt tartalmazó levél formájában) valójában igen szoros egységet alkotnak.

Egy kötőjel is befolyásolhatja a gyógyszerbiztonságot?

2016-ban egy migrénellenes készítmény felfüggesztésére és egészségügyi szolgáltatóktól történő visszahívására azért került sor, mivel a mellékelt beteg-tájékoztatóban az adagolási utasításból egy kötőjel hiányzott (1-2 adagolási egység helyett 1 2 adagolási egység volt írva). A felfüggesztés végül megszüntetésre került, miután a gyártó alaki hibás engedélyt kapott. Talán nem is kell magyarázni, hogy a leírt eltérés apró volta ellenére milyen súlyos adagolási hibához vezethet, különösen rosszul látó betegeknél: egy vagy két adagolási egység helyett tizenkettő adagolási egység bevétele súlyos túlادagoláshoz vezethet.

Az orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszerek csoportjából a kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek csoportjába történő átsorolás miatti kivonás

2015-ben a kodeintartalmú köhögéscsillapítóknak – melyek korábban évtizedeken keresztül gyermekeknél

is elterjedten alkalmazott köhögéscsillapítók közé tartoztak – jelentősen szigorították azt a betegcsoportot, akik a gyógyszert kaphatják. 2015-ben egy az Európai Gyógyszerügynökség Farmakovigilancia Kockázattértékelő Bizottságának (PRAC) gyógyszerbiztonsági felülvizsgálata alapján a kodeintartalmú köhögéscsillapítók a 12 év alatti korosztályban már nem alkalmazhatók. Egyes készítmények e termékcsoportban Magyarországon 2015 előtt vény nélkül is kiadható kategóriában voltak forgalomban. Az alkalmazás leszűkítése után azonban az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet hivatalból vényköteles kategóriába sorolta át az addig vény nélkül is elérhető készítményeket. A vény nélkül is kiadhatóként forgalomban lévő készítmények forgalmazását felfüggesztették és azokat a gyógyszertárakból visszagyűjtötték. Azaz egyes évtizedekig gyermekeknél alkalmazott vény nélkül hozzáférhető köhögéscsillapítók egyik napról a másikra lettek vénykötelesek, és nem alkalmazhatók a gyermekek körében. A gyógyszerbiztonság természetesen egy nagyon fontos szempont, de a gyakorló gyógyszerészek számára bizonyára nem lehetett egyszerű kommunikációs feladat ennek megértése a megszokott gyógyszert igénylő betegek felé.

ÖSSZEGZÉS

A fent részletezett esetekből lesűrhetjük azt a következtetést, hogy a gyógyszergyártás ellátási láncai igen összetettek, s egy késztermék bérnyártóhely vagy hatóanyag-gyártóhelyen észlelt gyógyszerminőségi eltérés nagyon sokféle, egymástól látszólag teljesen független (más forgalomba hozatali engedély jogosult, más hatástani csoport) gyógyszerkészítményre kihat, melyeknek azonos a hatóanyaggyártójuk vagy ugyanazon a késztermék gyártóhelyen gyártják őket.

Bár a tapasztalat szerint az európai hatóanyag- vagy késztermékgyártóhely bevonása drágább készítményt eredményez, elgondolkodtató, hogy a minőség nem-megfelelőség (lásd például GMP nem megfelelés, nitrózamin, GCP nem megfelelés) nagyobb hányada Európán kívüli (például India, Kína) gyártóhelyről eredeztethető, s ezért mégis érdemes lehet a forgalomba hozatali engedélyben európai gyártóhelyeket is fenntartani.

Az is látható, hogy az új gyógyszerminőség

szabályozások bevezetése (például nitrózamin, elem-szennyező) miatt emelkedhet a kivonások száma, ami azonban nem jelenti azt, hogy a gyógyszerek minősége hirtelen rosszabbá vált volna, „csupán” azt, hogy a tudomány fejlődésével egyre többet tudunk, s a többi tudás eredményezheti bizonyos gyógyszerek végleges vagy átmeneti eltűnését. Az új minőségi szabályozások megalkotásánál pedig figyelemmel kell lenni a hatóanyag gyártók kötelezettségeinek megfelelő szabályozására is, mert a késztermékek szennyezőseinek leggyakoribb forrásai a hatóanyagok.

A kivonások példáján azt is megtanulhattuk, hogy az európai gyógyszerek hatósági rapid alert (gyorsriasztási) rendszere igen magas szinten működik, s ezáltal a legkisebb biztonsági aggály esetén is a tagállamok nagyon gyorsan tudnak nemzeti szinten kockázatsökkentő intézkedéseket végrehajtani.

A minőségi háttérű kivonások nagy aránya az összes hatósági eljárásokon belül azt jelzi, hogy a megfelelő minőség folyamatos fenntartása esetenként komoly kihívás jelent a gyógyszeripari szereplők számára. Az egyes készítmények kivonása miatt jelentkező termékhiány – bár a mindennapi gyakorlatban kellemtelen lehet – végső soron a kisebb rossz, ha ennek oka a hatásos, biztonságos gyógyszerellátás és a betegbiztonság garantálása.

Irodalom

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders-obsolete_.pdf ; Information on nitrosamines for marketing authorisation holders, EMA/189634/2019. Letöltés 2023. 04. 12. –
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf Letöltés 2023. 04. 12. –
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf Letöltés 2023. 04. 12. –
4. <https://www.edqm.eu/en/-/risk-of-the-presence-of-mutagenic-azido-impurities-in-losartan-active-substance> Letöltés 2023. 04. 12. –
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-13.pdf Letöltés 2023. 04. 12. –
6. <https://www.ema.europa.eu/en/news/gvk-biosciences-european-medicines-agency-confirms-recommendation-suspend-medicines-over-flawed>. Letöltés 2023. 04. 12. –
7. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150716132227/dec_132227_hu.pdf. Letöltés 2023. 04. 12.

Béres Gyógyszergyártó Zrt., 1037 Budapest, Mikoviny u. 2–4.
herczeg.diana@beres.hu



Hotzi Judit, Buchholcz Gyula

Az antibiotikum-felhasználás kórházi-klinikai gyakorlata egy hazai kérdőíves felmérés tükrében

A baktériumok okozta fertőzések során alkalmazott antibiotikumokkal azok ökológiáját is befolyásoljuk. Az utóbbi évtizedekben világszerte megjelentek az antibiotikumokra multi-rezisztens baktériumtörzsek, melyek komoly közegészségügyi veszélyt jelentenek.

Egy elektronikus kérdőív segítségével pillanatképet kaptunk az „antibiotikum-kultúra” hazai helyzetéről a fekvőbeteg-ellátó intézményekben. Vizsgáltuk az antibiotikum-rezisztencia problémakörével kapcsolatos tapasztalatokat, az antibiotikum-terápiás döntések hátterét, és az antibiotikumok felhasználásának általános gyakorlatát.

Összefoglalva elmondható, hogy a kórházakban többnyire empirikus terápiát alkalmaznak a célzott terápiával szemben, melyek elrendelése osztályos protokollok alapján történik. Az antibiotikumok racionálisabb alkalmazásának az „Így szoktuk” vezérlő elv a legnagyobb akadálya és a válaszadók szerint hasznosak lennének az antibiotikumokkal kapcsolatos továbbképzések, elősegítve ezáltal az antibiotikumok helyes használatát.

Kulcsszavak: antibiotikum-felhasználás, antibiotikum-rezisztencia, kérdőív

Hungarian survey on the use of antibiotics in hospital

The antibiotics in use for bacterial infections also affect their ecology. In recent decades, multi-resistant strains of bacteria resistant to antibiotics have emerged worldwide, posing a serious threat to public health. An electronic questionnaire was used to provide a snapshot of the “antibiotic culture” in in-patient care facilities in Hungary. We investigated experiences with the problem of antibiotic resistance, the background to antibiotic therapy decisions, and the general practice of antibiotic use. In summary, hospitals mostly use empirical therapy as opposed to targeted therapy, which is ordered according to departmental protocols. The “we do it this way” guiding principle is the main obstacle to a more rational use of antibiotics and respondents believe that further training on antibiotics would be useful to promote the correct use of antibiotics.

Keywords: antibiotic use, antibiotic resistance, questionnaire

BEVEZETÉS

Az antibiotikum-rezisztencia és veszélyei

Az antibiotikumok megjelenésével kiemelkedően fontos gyógyszercsoporthoz, de egyben egy komoly egészségügyi veszélyforráshoz is jutottunk. Mivel ezek a hatóanyagok befolyásolják a mikroorganizmusok ökológiáját, így minden egyes antibiotikum-használat a gyógyítás sikere mellett potenciális közegészségügyi következménnyel is jár [1, 2]. A baktériumok természetes védekező mechanizmusokkal alkalmazkodnak a megváltozott környezethez, ami rezisztencia kialakulásához vezet. Az antibiotikummal kezelt baktériumpopulációban a szelekciónak megfelelően az érzékenyek elpusztulnak, míg az ellenállóbbak túlélnek. A folyamatos rezisztencianövekedést a minimális gátló koncentráció (minimal inhibitory concentration, MIC) emelkedése mutatja. A kisebb mértékű MIC-emelkedés még kompenzálható,

azonban jelentős emelkedés a terápia sikertelenségét okozza [1].

Az antibiotikumok helytelen és indokolatlan használata következményeként terjedő bakteriális rezisztencia, a multirezisztens kórokozók növekvő száma, valamint az új antibiotikumok kifejlesztésére irányuló kutatások háttérbe szorulása egyre nagyobb kihívást jelentenek a világ valamennyi országában [2]. 2019-ben 1,27 millió haláleset volt köthető az antimikrobiális rezisztenciához (antimicrobial resistance, AMR), de egyes becslések szerint 2050-re ez a szám elérheti évente a 10 milliót is [3, 4].

Az antibiotikum-rezisztencia problémaköre rendkívül összetett és a humán antibiotikum-használaton túl még számos tényező befolyásolja a terjedését, mint például a globalizáció, az állatgyógyászatban alkalmazott antibiotikumok, és az infekciókontroll hatékonysága. A „One Health” mozgalom erre a komplex problémára keres megoldást több szektort és



Hotzi Judit 2021-ben szerzett gyógyszerész diplomát a Debreceni Egyetemen. Egyetemi éveit a Gyógyszerészeti Kémia Tanszék kutatásaiba kapcsolódott be – prof. dr. Borbás Anikó témavezetésével –, melynek eredményeit TDK és OTDK konferenciákon is ismertette. Diplomaszerezést követően a Debreceni

Egyetem, Klinikai Központ, Egyetemi Gyógyszertár rezidenseként helyezkedett el. Jelenleg a Sebészeti Klinika klinikai gyógyszerészeként végzi napi munkáját.

tudományát integrálva, és a társadalom több szintjén együttműködve [1, 3, 4]. A holisztikus megközelítés is mutatja, hogy ez az egészségügyi probléma az embereket, állatokat és a környezetet is egyaránt veszélyezteti, ezért meghatározó jelentőségű az antibakteriális terápiák helyes gyakorlata, kiemelten a fekvőbeteg-ellátó intézményekben.

Antibiotikumok használata

Az antibiotikum-alkalmazás hatékonyságának alapfeltétele, hogy az antibiotikum legyen hatékony a kórokozóra és az infekció helyén érje el a szükséges terápiás koncentrációt. Az antibiotikumot megfelelő dózisban és a megfelelő ideig kell alkalmazni [1, 5].

Empirikus terápiában célszerű olyan széles spektrumú antibiotikum alkalmazása, mely hatásos a klinikai tünetek hátterében legnagyobb valószínűséggel szerepet játszó kórokozók ellen, illetve a helyi rezisztenciaviszonyoknak is megfelelő. A deeszkalációs stratégia szerint ajánlott a célzott terápia folytatása a legszűkebb spektrumú, de hatásos antibiotikummal [1, 2]. Ezt a mikrobiológiai eredmény ismeretében az antibiogram alapján lehet meghatározni, de az antibiotikum farmakokinetikájának figyelembevétele mellett. A perioperatív antibiotikus profilaxist csak indokolt esetben és a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni, és úgy kell időzíteni, hogy az a műtét idejére érje el a legmagasabb koncentrációt [1, 6].

Korábban az antibiotikum-kombinációkat a hatásspektrum szélesítésére alkalmazták, míg napjainkban inkább a rezisztenciaviszonyok miatt szükséges azokat kombinálni. Indokolt az együttadás, ha a szinergista hatás miatt a klinikai hatékonyság növelhető [1, 5].

A terápiás döntés során a költséghatékonyság is fontos szempont. A legköltséghatékonyság antibi-

kum-terápia az, amely alkalmazásával a leggyorsabb és a legteljesebb gyógyulást lehet elérni [1].

Infekciókontroll és az antibiotikum-stewardship

Az antibiotikum-stewardship egy olyan program, melynek célja a racionális antibiotikum-felhasználás. Feladata olyan stratégiák kidolgozása, melyek lehetővé teszik, hogy a rezisztenciaviszonyok javuljanak, a betegek megfelelő antibiotikum-kezelésben részesüljenek, ezáltal az ápolási napok száma és a terápiás költségek pedig csökkenjenek [1, 2].

A hazai fekvőbeteg-ellátó intézményekben kötelező működtetni Intézményi Infekciókontroll és Antibiotikum Bizottságot (IIAB), melynek tagjai az orvos igazgató, az ápolási igazgató, az infektológus, a kórház-higiénikus, a mikrobiológus, az intézeti főgyógyszerész/gyógyszerész, a sebészeti szakma képviselője és az intenzív terápiás szakember [7]. Ennek a multidiszciplináris bizottságnak ki kell alakítania az intézmény helyi antibiotikum-politikáját, melynek összhangban kell lennie az országos irányelvekkel [2, 7].

A 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet szerint az IIAB-nek ki kell jelölni azon antibiotikumok körét, amelyek kizárólag infektológus jóváhagyásával alkalmazhatóak az intézményen belül. A kontrollált antibiotikumok listáját a rezisztenciaviszonyoknak és a gyógyszerellátási helyzetnek megfelelően kell időszakosan aktualizálni [2]. Az intézményi antibiotikum-érzékenységi táblázatok elkészítése és a rezisztenciaviszonyok monitorozása segíti az orvosok empirikus antibiotikum-választását. A helyes antibiotikum-alkalmazást segítik a terápiás ajánlások, a protokollok és a sebészi antibiotikum-profilaxis irányelvek.

CÉLKITŰZÉS

A kérdőív célja az volt, hogy az intézeti gyógyszerészek segítségével felmérjük az antibiotikum-rezisztencia problémakörével kapcsolatos tapasztalatokat és az antibiotikum-terápiás döntések hátterét. A válaszok segítségével pillanatképet kaptunk a hazai fekvőbeteg-intézmények antibiotikum-felhasználásának általános gyakorlatáról, illetve azok „antibiotikum-kultúrájáról” ágyszámától függetlenül.

MÓDSZERTAN

A 39 kérdésből álló elektronikus kérdőív kitöltésére fekvőbeteg-ellátó intézményenként egy válaszadó



kértünk fel. A kérdésekre 56 intézményből érkeztek válaszok. A kérdőívben az antibiotikum-rezisztencia helyzetével, az antibiotikumok rendelésének és expedálásának gyakorlatával, az antibiotikum-terápia elrendelésével és az alkalmazás gyakorlatával kapcsolatban vártuk a kitöltők válaszait.

EREDMÉNYEK

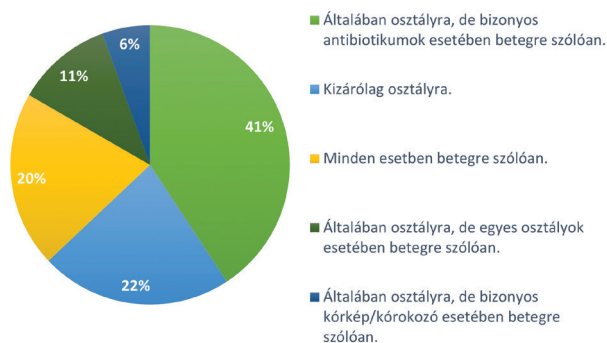
Az antibiotikum-rezisztencia helyzetének megítélése

A válaszadók ismerve az antibiotikum-rezisztencia jelentette globális egészségügyi veszélyt úgy értékelték, hogy világszerte komoly problémát okoz (86%), illetve vannak, akik szerint a katasztrófa helyzet küszöbére került (13%) az antibiotikum-rezisztencia helyzet. Ennek legfőbb okának a háziorvosi gyakorlatban fellelhető helytelen antibiotikum-használatot (42%) és az állatgyógyászati antibiotikum-felhasználást (30%) tartják. Az állategységre vonatkoztatott adatok alapján hazánk valóban az egyik legnagyobb felhasználója az antibakteriális szereknak az európai országok között [8]. Továbbá a rezisztens kórokozók előfordulása a húsokban is indokolja az állattartó telepeken az antibiotikum-felhasználás állatorvosi korlátozását [9].

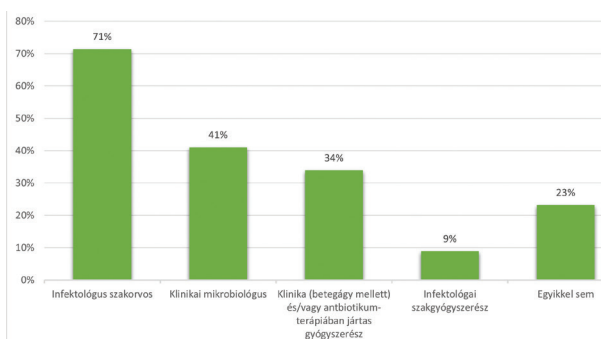
Az antibiotikum-rezisztencia hazánkban mindenhol komoly probléma, de főleg a fekvőbeteg-intézmények számára jelent egyre nagyobb kihívást.

Antibiotikum-felhasználás az osztályokon

Az antibiotikumok kórházi-klinikai felhasználásának követhetősége kulcsfontosságú abban, hogy elemezhetők legyenek az egyes osztályok rendelési szokásai, valamint az intézkedések hatásai is mérhetővé válnak. A kitöltő intézmények egy részében közvetlenül



1. ábra Antibiotikumok rendelése az intézeti gyógyszerterárból



2. ábra Szakemberek a fekvőbeteg-ellátó intézményekben

osztályra (21%), máshol osztályra, de bizonyos esetekben betegre szólóan (39%) és egyes intézményekben minden esetben betegre szólóan (20%) történik az antibiotikumok expedálása (1. ábra).

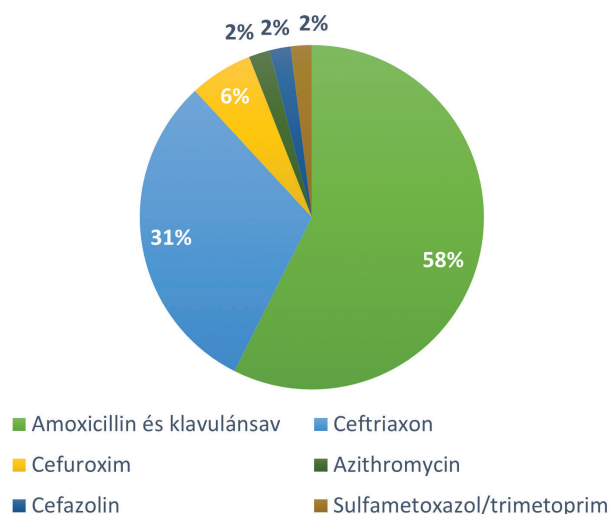
Az Intézményi Infekciókontroll és Antibiotikum Bizottságnak ki kell jelölni azon antibiotikumok körét, amelyek csak infektológus szakorvos jóváhagyásával alkalmazhatók az intézményen belül [7]. Számos intézmény alkalmazza a rendeletnek megfelelően az antibiotikumokat. Egyes intézmények mind egyik osztályon így alkalmazzák, míg más intézmények csak bizonyos osztályaikon. Azonban vannak olyan kórházak is, ahol csak egy egyszerűsített „antibiotikum-kontrollt” használnak. Ez abból is adódhat, hogy nem minden kórház rendelkezik infektológus szakorvossal (29%), illetve olyan szakemberekkel, akik segíthetnék a helyes antibiotikum-használatot (2. ábra).

A European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) vizsgálata szerint háromból egy beteg kap valamilyen antibiotikumot kórházi tartózkodása alatt [10], mely megfelel a kitöltők által becsült 20-50%-os aránynak.

Az empirikus és célzott antibiotikum-terápia rendelése a legtöbb kórházban osztályos protokoll szerint történik, illetve a szakorvosok önállóan is dönthetnek a megkérdézett intézmények többségében. A perioperatív antibiotikum-profilaxis esetén döntően helyi protokollt alkalmaznak. Az adekvát műtéti profilaxisra figyelve csak egy dózist (48%) használnak több kórházban, mely összhangban van a szakmai ajánlásokkal [2, 6].

Hatásos széles spektrumú antibiotikum-terápia esetében, ha váltanak másik hatóanyagra, akkor a szűkebb spektrumút választják és az kevésbé befolyásolja a döntést, hogy a napi terápiás költsége kedvezőbb-e.

Az empirikusan leggyakrabban alkalmazott hatóanyagok az amoxicillin-klavulánsav és a ceftriaxon



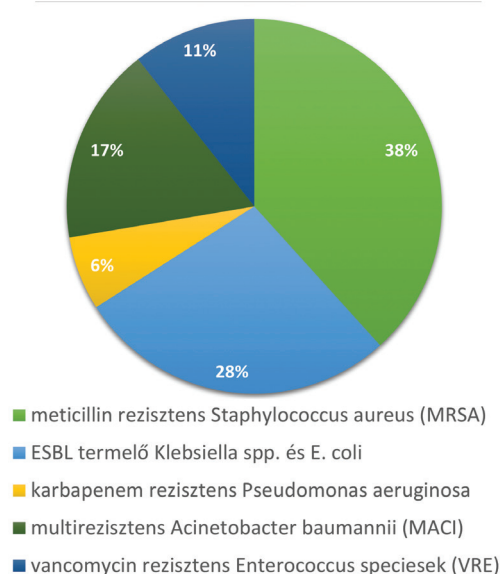
3. ábra Leggyakrabban empirikusan alkalmazott antibiotikumok

a válaszok alapján (**3. ábra**). Egy hazai kórházi antibiotikum-alkalmazást elemző tanulmányban is megállapították, hogy az utóbbi években jelentősen emelkedett az enziminhibitorral kombinált penicillinszármazékok felhasználása, azon belül is kiemelkedően az amoxicillin-klavulánsav alkalmazása [11]. A második generációs cefalosporinok részesedése csökkent, míg a harmadik generációs cefalosporinok aránya növekedett. Az elemzés szerint a második legnagyobb mennyiségben használt antibiotikum a ceftriaxon volt, mely összhangban van a kérdőív eredményével [11].

A tenyésztési eredmények ismeretében az antibiogram alapján célzott terápia indítható. A lehetőségek közül legtöbbször a meropenemet választják, mely az egyik legszélesebb antibakteriális spektrumú β -laktám antibiotikum [5]. A spektrum szűkítése meropenemmel nem valósul meg, illetve problémát jelent az utóbbi években rohamosan növekvő karbapenemrezisztens *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* és *Acinetobacter* törzsek megjelenése is [3–5, 12, 13].

A vancomycinrezisztens *E. faecium*-esetek és a harmadik generációs cefalosporinokra rezisztens *K. pneumoniae*-esetek száma szignifikánsan növekedett az utóbbi öt évben a European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2021-es jelentése alapján [12]. Így nem meglepő, hogy a válaszadók intézményeiben is a legnagyobb gondot a vancomycinnel és a ceftriaxonnal szembeirányított rezisztencia okozza.

A multirezisztens kórokozók egyre nagyobb problémát okoznak a fekvőbeteg-ellátó intézményekben a terápiás költség és az ápolási napok számának nö-



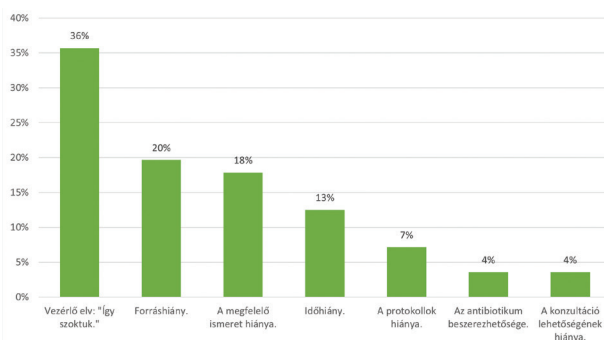
4. ábra A legnagyobb problémát okozó multirezisztens kórokozók

vekedését tekintve is. Ezek közül a legnagyobb problémát a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), a széles spektrumú béta-laktamázokat (extended spectrum beta lactamase, ESBL) termelő *Klebsiella* spp. és *E. coli*, és a multirezisztens *Acinetobacter baumannii* (MACI) okozzák a válaszadók szerint (**4. ábra**). Az ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases országspecifikus adatokat szolgáltat a rezisztenciaviszonyokról éves lebontásban. Hazánkban a multirezisztens izolátumok aránya az alábbi volt 2021-ben: *Acinetobacter* spp. (80,1%), *Klebsiella pneumoniae* (29,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (16,2%), *E. coli* (10,0%). A meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolátumok aránya pedig 19,3% [12].

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva elmondható, hogy az antibiotikumok helytelen használata miatt kialakult antibiotikum-rezisztencia világszintű problémát jelent. Nélkülözhetetlenek a rezisztencia terjedésének mérséklésében a helyi, a nemzeti és a globális intézkedések, melyekkel elősegíthető a racionálisabb antibiotikum-alkalmazás.

A kórházakban döntően empirikus terápiát alkalmaznak a célzott terápiával szemben. A terápiák elrendelése osztályos protokollok alapján történik, melyek azonban nem mindig követik a helyi rezisztenciaviszonyokat. A válaszadók szerint az



5. ábra Antibiotikumok racionálisabb alkalmazásának akadályai

antibiotikumok racionálisabb alkalmazásának az „Így szoktuk” vezérlő elv a legnagyobb akadálya (5. ábra). A válaszadók szerint hasznosak lennének az antibiotikumokkal kapcsolatos továbbképzések a naprakész információk miatt, elősegítve ezáltal az antibiotikumok helyes használatát.

Irodalom

1. Ludwig E. Infektológia. 2. átdolg. kiadás. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2021. 24-45., 350-356., 416-422. p. – 2. Oláh A., Buchholz Gy. Az antibiotikum-alkalmazás irányítás klinikai gyógyszerési távlatai a hazai fekvőbeteg ellátó intézményekben. Gyógyszerészet. 2018; 62: 451-455., 515-521. – 3. Antimicrobial resistance:

a global threat <https://www.unep.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/emerging-issues/antimicrobial-resistance-global-threat> (2023.03.28.) – 4. Murray, C. J. L.; Ikuta, K. S. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022; 399: 629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0) – 5. Gyires K., Fürst Zs. Ferdinandy P. Farmakológia és klinikai farmakológia. 4. jav. kiadás. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2020. 747-767. p. – 6. Boda Z., Tornai I. Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak. 3. átdolg. bővített kiadás. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2022. 538-540. p. – 7. 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0900020.eum> (2023.03.28.) – 8. Szöllősi R. Az antimikrobiális rezisztencia és fenntarthatóság: elgondolkodtató tények, amelyekről egyaránt nem árt ha tudunk <https://elelmiszervilag.hu/antibiotikum-rezisztencia-es-fenntarthatosag/> (2023.03.28.) – 9. Pető K. Antimikrobiális rezisztencia elleni intézkedések: állatorvos képzés, online adatszolgáltatás <https://www.nak.hu/tajekoztatasi-szolgaltatas/mezogazdasagi-termeles/104605-antimikrobialis-rezisztencia-elleni-intezkedesek-allatorvos-kepzes-online-adatszolgáltatatas> (2023.03.20.) – 10. Key messages: Antimicrobial use in healthcare settings <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-informed/key-messages/antimicrobial-use-healthcare-settings> (2023.03.28.) – 11. Benkő, R., Matuz, M. et al. Hazai kórházi antibiotikum-alkalmazás az elmúlt két évtizedben (1996–2015). Orvosi Hetilap. 2016; 157: 1839-1846. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30523> – 12. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022. – 13. Surveillance Atlas of Infectious Disease <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (2023.03.26.)

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Egyetemi Gyógyszertár, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Levelező szerző: hotzjudit@med.unideb.hu

XV. Clauder Ottó Emlékverseny



A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógyszeripari Szervezete és Gyógyszertechnológiai Szakosztálya a Gyógyszeranalitikai Szakosztállyal közösen, immáron 15. alkalommal rendezi meg **2023. november 16–17. között** a XV. Clauder Ottó Emlékversenyt.

A rendezvény helyszíne: a rendezvény kontakt formában a budapesti Hotel Benczúrban (1068 Budapest, Benczúr utca 35.) kerül megrendezésre.

A jelentkezés határideje mind az érdeklődők, mind az előadók számára, valamint az előadás-összefoglalók leadási határideje: **2023. szeptember 29. (péntek) 12:00**

Érdeklődni:

Szervezési ügyekben (jelentkezés, szállás) Polonyi Adrienn-nél: MGYT Titkársága,
Tel.: +36-20 353-8638, e-mail: tagdij@mgyt.hu

Tudományos programmal kapcsolatban: Dr. Kovács Kristóf – ipariszervezet@gmail.com

Előadás bejelentéssel kapcsolatban: Dr. Sovány Tamás – sovany.tamas@szte.hu

Kocsis Máté

Transzdermalis tapaszok lehetőségei jelenleg és a jövőben



A vizsgálat céljaként három fő szempontot határoztunk meg, ezek a hazai és külföldi forgalomban lévő transzdermalis tapaszok jelenlegi helyzetének áttekintése; a szilikon alapú transzdermalis tapaszok mint innovatív fejlesztési lehetőség ismertetése és gyakorlati jelentőségük; klinikai szakdolgozók ismereteinek felmérése az intézetekben használt gyógyszeres tapaszok alkalmazására vonatkozóan kérdőíves módszerrel (Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika).

Kulcsszavak: transzdermalis tapaszok, transzdermalis hatóanyag-rendszerek, szilikon alapú tapaszok, kérdőív

Possibilities of transdermal patches now and in the future

Three main aspects were identified as the objectives of the study: To review the current status of transdermal patches on the market in the domestic and foreign markets. To describe silicone-based transdermal patches as an innovative development option and their practical relevance. Assessment of the knowledge of clinical staff on the use of pharmaceutical patches in institutions by means of a questionnaire (University of Pécs Clinical Centre I. Department of Internal Medicine).

Keywords: transdermal patches, transdermal delivery systems (TDS) silicone based patches, questionnaire

BEVEZETÉS

A bőrfelületen alkalmazott gyógyszeres készítmények – melyek lokális vagy szisztémás kezelésre is alkalmazhatóak – mind a mai napig fontos szerepet kapnak a különböző betegségek terápiája során.

A bőr a legnagyobb szervünk, könnyen hozzáférhető, a szervezetet a környezetétől hatékonyan elzáró barrier, amin át stabil hatóanyag-koncentrációt is elérhetünk, így akár szisztémás kezelést is biztosítva a betegek ellátásában [1]. Mindez köszönhető a 1,5–2 m² közötti felületének, jó vér- és nyirokellátásának is [2].

A bőrfelületen alkalmazott készítmények technológiai szempontból az alábbi csoportokba sorolhatóak be: oldatok, szuszpenziók, emulziók, kenőcsök, krémek, gélek, paszták, aeroszolok, habok, porok és a szakdolgozat témáját is nyújtó tapaszok [2]. A kezdeti időktől, mikor a hatóanyagot tartalmazó készítményt többnyire valamilyen szövetre felvitték és így módon rögzítették a kezelni kívánt régióra, a manapság alkalmazott gyógyszeres transzdermalis tapaszokig, hosszú technológiai fejlesztések során jutott el a modern gyógyszer-technológia. Az angol nyelvű szakirodalomban transdermal delivery systems (TDS) néven találhatók meg.

Ezek a transzdermalis tapaszok közel négy évtizede képezik részét gyógyszerkincsünknek a különböző betegségek terápiája során 1979-es megjelenésük óta.

A gyógyszerkönyvi definíció szerint az *egy vagy több hatóanyagot tartalmazó, flexibilis, bőrfelületre szánt gyógyszerkészítmények* [3], melyek a külföldi piacokon, főleg az Egyesült Államok területén a gyógyszeres terápiákban egyre szélesebb körben kerülnek alkalmazásra a betegek kezelése során. A növekedés hátterében a tapaszok előnyös tulajdonságai állnak, melyek közül a gyógyszerbiztonsági szempontok és a pontos dozírozhatóság jelentős szerepet képviselnek ennél a készítménytípusnál.

A transzdermalis tapaszok a jelenlegi világpiacon 8 milliárd dolláros forgalmat tesznek ki, ami további 8-10%-ot növekedhet az elkövetkezendő években a piaci előrejelzések szerint [4]. Ezt a jelentős növekedést a transzdermalis tapaszok szakmai és biztonsági szempontjai mellett növelheti új korszerű technológiák bevezetése is, mint például a szilikon alapú transzdermalis tapasz technológia, amely további széles körű felhasználási lehetőséget biztosíthat ennek a gyógyszerformának, növelve gyógyszerkincsünket.

A jelenleg alkalmazásban lévő transzdermalis tapasz technológiák felhasználásával, illetve új, innovatív fejlesztésekkel a terápiás lehetőségek bővítése válhat lehetővé, ami a piaci előrejelzések alapján is jelentős támogatottságot szerezhet az elkövetkezendő évek folyamán.

A fentebb megemlített változások és terápiás bővülés ellenére hazai viszonylatban mind a mai napig el-



Kocsis Máté tanulmányait a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerészeti Kar graduális képzése keretében folytatta 2010–2016 között. Ezután a Mecsek-alja közforgalmú gyógyszertárban helyezkedett el (2016–2017). 2017-től a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központi Gyógyszertárjában dolgozik. 2020-ban Kórházi-klinikai gyógyszerészet szakvizsgát szerzett.

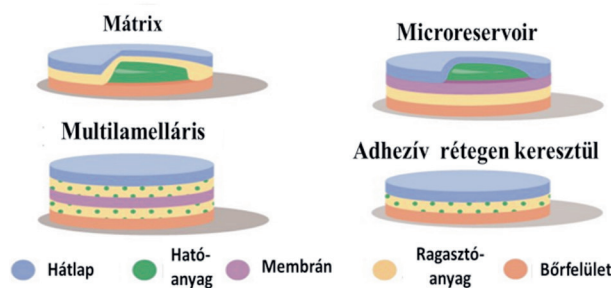
enyésző százalékban vannak jelen a törzskönyvezett készítmények között a transdermalis tapaszok. Valamint ilyen csekély gyári készítmény szám mellett is, alkalmazásuk nincs mindig összhangban az alkalmazási előiratokkal, ami befolyással lehet a terápia biztonságosságára és hatékonyságára is.

TRANSDERMALIS TAPASZ TECHNOLÓGIÁK

A jelenlegi transdermalis tapaszok technológiaiilag négy csoportba sorolhatóak [5]. A két leggyakoribb rendszer a mátrix és a mikrorezervoár rendszer. A *mátrix* típusú rendszereknél a hatóanyagot a diffúzió befolyásolja. A raktár egy térhálósított polimer gél, vizes és/vagy glicerines közegben. Védőcsomagolás és nedvességmegkötő adszorbens réteg is szükséges lehet a készítmény stabilitása érdekében.

A *mikrorezervoár* technológia ötvözi a rezervoár és mátrix rendszer tulajdonságait. A hatóanyag egy vizes oldatú, vízdékony polimerrel szuszpendálva van, amit homogénen diszpergálnak egy lipofil polimerben. Ezt a termodinamikailag instabil rendszert egy keresztirányú polimer hozzáadásával stabilizálják.

A *membránnal szabályozott rendszerek*nél a hatóanyagot egy nem áteresztő külső réteg és egy leadási sebességet kontrolláló membrán között helyezik el, ami lehet mikroporózusos vagy pórusmentes. A hatóanyag lehet oldatban, szuszpenzióban, gélben, illetve egy polimer mátrixban eloszlva. A tapadást biz-



1. ábra Forgalomban lévő tapasztechnológiák [6]

tosító rétegnél figyelembe kell venni, hogy hipóallergén és a hatóanyaggal kompatibilis legyen. Ezek a rendszerek nulladrendű kinetika szerint adják le a hatóanyagot.

Végül az *adhezív rétegen keresztül szabályozott* tapaszoknál a hatóanyagot a tapadást biztosító ragasztóréteg tartalmazza. Az adhezív réteg tapadást biztosít a bőrfelülethez és a hatóanyag-leadást is szabályozza. A különböző technológiai megoldásokat az 1. ábra szemlélteti.

Szerkezetileg öt funkcionális elem különíthető el a készítményekben, de a tapasz fajtájától függően előfordulhat eltérés:

1. fedőréteg,
2. gyógyszerraktár,
3. felszabadulást irányító membrán (ez nem mind-egyik készítményben van),
4. ragasztó réteg,
5. alsó lefejthető védőréteg.

A törzskönyvezett tapaszok többsége mátrix és rezervoár hatóanyag-leadó rendszerrel kialakított. Más gyógyszerkészítményhez hasonlóan rendelkeznek kedvező, illetve hátrányos tulajdonságokkal is, amik befolyásolhatják gyógyszeres terápiát és a compliance-t.

TRANSDERMALIS ÉS ORÁLIS TERÁPIÁK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A gyógyszerelés a legtöbb esetben per os történik, általában a hatás kialakulásáig a hatóanyagnak fel kell szívódnia, ezt követően a májon történő első áthaladás „first pass effect” is befolyásolja annak hatékonyságát [7]. A noninvazív terápiák között az orális és transdermalis gyógyszerek hatékonyságára vonatkozóan több összehasonlító vizsgálatot is elvégeztek, melyeknél az egyik kiemelt szempont a terápia hatékonyságának megőrzése és a mellékhatások előfordulásának minimalizálása volt. Jó példának tekinthető még a Food and Drug Administration (FDA) által elfogadott, szelegilin hatóanyag-tartalmú, depresszió kezelésére szánt EMSAM transdermalis tapasz (2. ábra) [8, 9].

A monoaminoxidáz-gátlókkal való per os kezelés mellett javasolt tiramindiétát tartani, még a MAO-B-re szelektív szelegilin esetén is [9]. Az EMSAM 6 mg/24 h tapasz esetében a diéta betartása már nem szükséges, amit a készítmény alkalmazási előirata is külön megjelöl, illetve a piros figyelmeztető szöveg is hiányzik a csomagolásról.

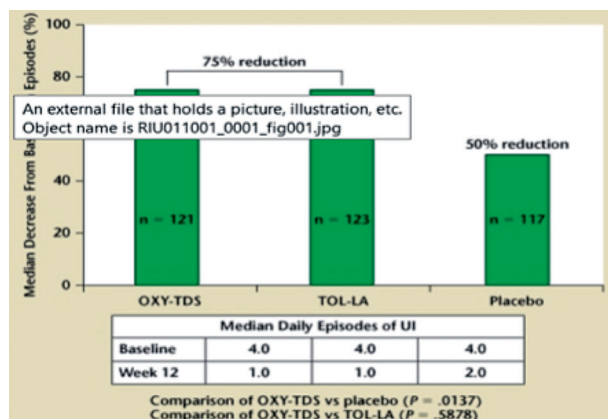


2. ábra Forgalomban kapható Emsam transzdermalis tapaszok [8]

Scott A. MacDiarmid cikkében is hasonló eredmények láthatóak az oxibutinin hatóanyagot tartalmazó készítmények összehasonlító vizsgálatánál [10].

A hiperaktív hólyagműködés kezelésére szánt oxibutinin manapság is gyakran alkalmazott hatóanyag. A készítmények között megtalálható a hagyományos, gyorsan széteső és elnyújtott hatású tabletták, de külsőleg is alkalmazzák gél és transzdermalis tapasz formájában. A publikációban egymással összehasonlításra került a transzdermalis tapaszban alkalmazott oxibutinin és az orálisan alkalmazott tolterodin, mely a húgyhólyagra szelektíven ható muszkarinreceptor-antagonista. Mindkét hatóanyag esetében hasonló hatékonyság volt megfigyelhető, a mellékhatások megjelenésének minimalizálása mellett (3. ábra).

A tapaszok rögzítésénél használt bőrfelületen sok esetben megfigyelhető volt irritáció, viszketés, amit főleg a ragasztóanyagok és az eltávolítására használt oldószerek (például: aceton) váltottak ki. Sok esetben a tapaszok hosszú távú alkalmazása (például: az oxibutinitapasz esetén 3-4 nap) okozhatja ezeket a kellemetlen mellékhatásokat, amikre részben megoldást kínálhat új transzdermalis tapaszalapanyagok, technológiák bevezetése, mint például a szilikonoké.



3. ábra Az oxibutinin- és tolterodinterápia hatékonyságának összehasonlítása [10]

TRANSZDERMALIS TAPASZOK JELENLEGI ALKALMAZÁSA

A transzdermalis tapaszok korábban felsorolt tulajdonságaik ellenére Magyarországon csekély számú gyógyszerkészítmény van csak forgalomban. Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) honlapján található 95 db készítmény, beleértve a már törzskönyvből töröltek is [15].

- Hazánkban törzskönyvezett készítmény száma: 38 160 darab.
- Hazánkban törzskönyvezett tapaszok száma: 95 darab.
- Törzskönyvből törölt státuszban lévő tapaszok száma: 16 darab.
- Hazánkban törzskönyvezett tapaszok hatóanyagai: rotigotin; rivastigmin; oxybutynin; norelgestromin; ethinylestradiol; nicotin; methyl salicylat; levomenthol; lidocaine, tetracaine; ketoprofen; ibuprofen; granisetron; glyceryl trinitrate; fentanyl; etofenamate; diclofenac; capsaicin; buprenorphine; betamethason. (Forrás: OGYÉI gyógyszer-adatbázis letöltés: 2022. 09. 28.)

Csekély számuk ellenére a betegek és a szakemberek számos esetben nem az alkalmazási előíratnak megfelelően alkalmazzák őket. Ezzel a témakörrel foglalkozni azért is fontos, mert sok esetben szerves részét képezik a betegek terápiájának, ezen belül kiemelendő a fentanil- és gliceril-trinitrát-tartalmú tapaszok, de a kapszaicintartalmú perifériás neuropathia kezelésére szánt QUTENZA például csak orvosi felügyelet mellett alkalmazható.

MÓDSZERTAN

A felmérés során egy kérdőívet töltöttünk ki a kórházi ápolószeméllyel, melyek a transzdermalis tapaszok alkalmazása során felmerülő, terápiát befolyásoló tényezőket tartalmazták. A kérdőívek kérdéseinek ki-



alakításához a készítmények alkalmazási előiratait és a betegtájékoztatókat vettük figyelembe. A felmérést két részletben végeztük el, az elsőt az I. Számú Belgyógyászati Klinikán 2018 februárjában, míg a második részletet a II. Számú Belgyógyászati Klinikán 2019 novemberében. Az etikai engedély kérése és a klinikai vezetőséggel való személyes egyeztetés is megelőzte az ápolók kérdőíves felmérését, ami az osztályokon való személyes megjelenésünkkel zajlott le.

A felmérés célja volt, hogy egy képet kapjunk a jelenleg forgalmazott transzdermalis tapaszok alkalmazási ismeretéről, illetve a terápiák eredményességének javítására tudjunk megfelelő szakmai tájékoztatást adni a betegek és egészségügyi szakemberek részére a gyógyszerforma helyes alkalmazásával kapcsolatban.

A klinikák kiválasztásához a PTE Klinikai Központi Gyógyszertár gyógyszer-gazdálkodási programját (PharmMagic, HC Pointer Kft.) használtuk fel, amiből lehívtuk az éves transzdermalis tapasz fogadásokat, és a kapott eredmények alapján kezdtük el a kérdőíveket kitölteni az ápolókkal. Azért választottuk őket, mert a gyógyszerek beadását, kiosztását, illetve ha a beteg magának helyezi föl a készítményt, annak alkalmazásáról a tájékoztatást is ők végzik a klinikákon. A kérdőív 10 kérdést tartalmazott, előre magadott válaszlehetőségekből választhattak az ápolók (**Melléklet**).

A kérdőívek kitöltése anonim volt. A kérdéseket és a válaszlehetőségeket az alkalmazási előiratok alapján alakítottuk ki. A válaszok alapján, az ápolók készítményismerete változó, a különböző kérdéskörökben ismereteik eltérőek, annak ellenére, hogy a készítmények napi szinten alkalmazásra kerülnek.

A kérdőívek feldolgozását követően, az alábbi öt kérdés volt az, amelyeket az eredmények alapján

alább kiemeltünk, mivel ezen információk téves ismerete kihatással lehet a betegek terápiájának eredményességére. A kérdéseket és az eredményeket a **Melléklet** tartalmazza.

SZILIKONALAPÚ TRANSZDERMALIS TAPASZOK

A szilikonok (polisziloxánok) olyan polimer vegyületek, melyeket jelenleg is számos helyen alkalmazunk a klinikákon. Példaként említhetőek: a katéter (például: Foley-katéter) és infúziós csövek vagy söntök, a protézisek és az implantátumok is. De a hétköznapiakban a patikai forgalomban is előfordulnak, mint szemészeti készítmények, azon belül is a kontaktlencsék (például: Bausch + Lomb ULTRA lencsék) (**4. ábra**).

A szilíciumalapú vegyületek alkalmazása a gyógyszergyártásban is fontos szerepet játszik, példaként említhető a segédanyagnak használt kolloid szilícium-dioxid (Silica colloidalis anhydrica) és Talkum (Talcum) [3] is. A kolloid, vízmentes szilícium-dioxid megtalálható a gyári és magisztrális készítmények receptúrájában, például felhasználják a szuszpenziók és emulziók stabilitásának növelésére, porok esetében töltőanyagként a megfelelő állag kialakításához használható, míg a Talkum a hintőporok egyik fontos összetevője. Sokszínű felhasználhatóságuk ellenére, önmagukban, mint hatóanyag-leadást szabályozó rendszerek nem fordulnak elő. Legfőbb előnyeiket és hátrányaikat az **I. táblázat** foglalja össze.

A jelenleg törzskönyvezett tapaszok többsége mátrix, illetve rezervoár hatóanyag-leadó rendszerrel kialakított, a készítmények száma alacsony. a gyógyszerkincsen belül elenyésző mennyiségű. Jelenleg a beszerezhető gyógyszeres tapaszok között a szilikon mint szilikonolaj a mátrix részeként, illetve nyomás-

I. táblázat A szilikonalapú transzdermalis tapaszok előnyei és hátrányai

Előnyök	Hátrányok
Biokompatibilis számos hatóanyaggal.	Hidrofil vegyületek számára nem kompatibilis, csak számos kémiai módosítással.
Jól szabályozható permeabilitás [11].	Aminvegyületekkel reakcióba léphet, keresztkötések alakulhatnak ki.
Indifferens anyag az emberi szervezetre nézve: nem allergizál, nem irritál.	Magas vérszintet igénylő hatóanyagok nem adagolhatóak, a tapaszméretek korlátozottak.
A tapasz alatt képződő verejtéket képes átteresztetni.	A molekula mérete befolyásolja a felhasználhatóságot.
Kémiaiilag inert, nem pirogén, nem toxikus vegyület. Kevés segédanyag-felhasználást igényel az előállításuk.	Minimális technológiai és fejlesztési igény.
A membrán rétegek szabályozzák a hatóanyag-leadást, ezért méretre szabható, sérülés esetén nincs fokozott kiáramlás.	
Nem lép reakcióba a legtöbb hatóanyaggal, hidrofób anyagok számára jó hordozó.	

Mátrix típusú tapaszokban szilikonolaj



forrás OGYÉI 2017

Nyomás érzékeny ragasztóként (Magyarországon nincs már törzskönyveztve az EXMO tapasz)



forrás FDA 2017

4. ábra A szilikont tartalmazó transzdermalis tapaszok Magyarországon és az Amerikai Egyesült Államokban [13]

érzékeny ragasztóanyagként (pressure-sensitive adhesive, PSA) is felhasználható, de mint tapaszalapanyag és szabályozó rendszer nem alkalmazzák.

Bár nikotintartalmú tapaszok esetén van példa az FDA által engedélyezett OTC készítményeknél, hogy a szilikon alapú nyomásérzékeny ragasztóanyaghoz (PSA) van a hatóanyag hozzáadva, de hazánkban nincs, illetve törzskönyvből törölve lett az ilyen technológiájú készítmény (például: EXMO transzdermalis tapasz) [12] (**4. ábra**).

ELŐÁLLÍTÁSI LEHETŐSÉGEK

A szilikon alapú transzdermalis tapaszok bevezetése nem csak gyógyszer-technológiai lenne innovatív fejlesztés, de az előállításukhoz szükséges gépek kialakítása, valamint az ipari méretű gyártáshoz is új eszközöket igényelne.

Kétféle előállítási módszer is alkalmazható a gyártáshoz:

Kondenzációs módszer: mely során az Si-OH végcsoportokat tartalmazó sziloxán láncok végén lévő -OH csoportokat reagáltatjuk a térhálósítószerként alkalmazott tetraetoxi-szilánnal.

Ha poláris molekulákat építenünk be a térhálóba, akkor ennek hatására befolyásolhatjuk a kioldódását a mátrixból. Ezek a szilikon rendszerek 2-3 réteget

tartalmaznak. A felépítéssel biztosítani lehetett a nulladrendű kinetikájú, egyenletes hatóanyag-leadást. A hagyományos ónkatalizátor helyett, melyek veszélyesek lehetnek az emberi szervezetre, lehetőség van gáz fázisú, illékony vegyületek (bázikus aminok, például dietil-amin, piperidin) alkalmazására is. A térhálós szerkezet kialakulása csak akkor indul meg, amikor olyan légkörbe kerül, ahol jelen van a katalizátor, ami a reakció lezajlása után nyomokban sem marad vissza a termékben [14].

Addíciós módszer: a vinilcsoportot tartalmazó sziloxánláncok használhatóak fel. Itt is használunk katalizátor vegyületet, ami általában valamilyen platinavegyület ppm mennyiségben. A vinilcsoportok addícióval épülnek be a láncvégekre (hidroszililezési reakció). Az így kapott rendszer hidrofób tulajdonságú. Ha poláris vegyületek hordozására szeretnénk felhasználni, akkor ezt a tulajdonságot különböző segédanyagok segítségével lehet megváltoztatni. A folyamat szobahőmérsékleten igen lassú, körülbelül 24 órát vesz igénybe, míg 70 °C-on körülbelül 20 percig tart, azonban a hőre érzékeny vegyületek felhasználása emiatt korlátozott [14].

Bármelyik módszert alkalmazzuk a termék gyártásához, a technológia fő lépései azonosak. A hatóanyagot tartalmazó keveréket vékony rétegben kell elteríteni a hordozó fólián, a további rétegeket erre visz-



szük fel. Végül a tapaszok akril-alapanyagú ragasztós fóliára kerülnek. Különbség csak a térhálósítási műveletekben van.

KONKLÚZIÓ

A gyógyszerleadást biztosító modern TDS rendszerek megjelenése óta 40 év telt el, a felhasznált hatóanyagok száma is csekély számban, de növekedést mutat és egyre több beteg terápiájának a részét képezi. Főleg a külföldön már most is látható, illetve a piaci előrejelzések alapján megjósolt növekvő tendenciák alapján, a tapasz készítmények terápiás felhasználásának bővülése és új technológiák fejlesztése várható a közeljövőben.

Az új technológiák megjelenése, mint például a szilikon alapú tapaszok fejlesztése sokban hozzájárulhat az alkalmazási lehetőségek bővítéséhez, és innovatív fejlesztésként új vagy eddig transzdermalisan nem alkalmazott hatóanyagok terápiáját tehetné elérhetővé. A növekedés, a hatóanyagok és transzdermalis tapaszok fejlődése miatt új ismeretek elsajátítása válik szükségessé az egészségügyi szakemberek számára. Ezeknek az információknak az elsajátítása és a betegek megfelelő tájékoztatása a készítmények hatékony terápiája miatt is fontos, példaként megemlítve az alapszintű gyógyszerészeti gondozást is.

De ahhoz, hogy ezeket elérhessük, a fejlesztések ösztönzése, anyagi támogatása elengedhetetlen. A hazai egyetemeken a kutatások már kis lépésekkel, de elindultak ezen az úton, és ezeknek a támogatása lehetővé tenné a preklinikai és hosszú távon akár humán klinikai vizsgálatok kivitelezését és a vizsgálati készítmény gyártásához szükséges készülékek fejlesztését is.

Ugyanakkor a kérdőívek eredményei alapján, a már törzskönyvezett készítmények helyes alkalmazását is érdemes előmozdítani. Ennek érdekében, hasznos lehet az ápolók gyógyszer technológia-ismeretét az osztályokon való jelenléttel segíteni, illetve továbbképzéssel bővíteni, ami egy újabb belépési lehetőséget biztosíthat gyógyszerészek számára a klinikai vonalon, ami hozzáadott értéket jelent a transzdermalis tapaszok esetén túl is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom a Pécsi Tudományegyetem klinikai központi gyógyszer-tári kollégáimnak,

kiemelve *dr. Lankó Erzsébetet* és *dr. Molnár Bétát* kollégát a szakmai információgyűjtésben nyújtott segítségükért és támogatásukért.

Szeretném kifejezni a köszönetemet *dr. Wágner Ödön* professzor úrnak a szilikon alapú transzdermalis tapaszokkal kapcsolatos szakmai anyagok biztosításában.

Végezetül szeretném megköszönni *prof. Botz Lajos* főgyógyász úrnak, hogy támogatta a témaválasztásom és javaslataival segítette a dolgozat elkészülését.

Irodalom

1. Pastore M. N., Kalia Y. N., Horstmann M. és mtsai. Transdermal patches: history, development and pharmacology. Br J Pharmacol. 2015 May; 172(9): 2179–2209. <https://doi.org/10.1111/bph.13059>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403087/> (megjelentve: online 2015.március.18.) <https://doi.org/10.1007/s12480-015-0279-4> – 2. Dévay A., Antal I. A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai Medicina könyvkiadó 2009 – 3. Pharmacopoea Hungarica / Magyar Gyógyszerkönyv VIII.kiadás – 4. Wood L. Research and Markets January 31, 2018. <https://www.globenewswire.com/news-release/2018/01/31/1329104/0/en/Global-Transdermal-Drug-Delivery-Market-2017-2023-Product-Type-Technology-Drug-Type-and-Regions.html> (megjelentve: 2018.január.31.) – 5. Soós Gy. és Erős I. Transzdermalis gyógyszerbevitel. GYÓGYSZERÉINK című folyóirat 52. évfolyam, 2002. júniusi szám, 58–63. oldal. <http://www.keri.hu/oktatás/archiv/gy0307.htm> – 6. Schubert C. Transdermal Patches: How to Choose the Right Materials. <https://www.deltamodtech.com/blog/transdermal-patches-how-to-choose-the-right-materials/> (megjelentve: 2016. december 5.) – 7. Jalloh M., PharmD Delivery Methods: The Patch Versus the Oral Route. <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2016/august2016/delivery-methods-the-patch-versus-the-oral-route> (megjelentve: 2016.08.18.) – 8. Emsam transdermal patch FDA Professional Drug Information. <https://www.drugs.com/pro/emam.html> – 9. Lee K. C. és Chen J. J. Transdermal selegiline for the treatment of major depressive disorder. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656289/> (megjelentve: 2007.10.03) – 10. MacDiarmid S. A. The Evolution of Transdermal/Topical Overactive Bladder Therapy and Its Benefits Over Oral Therapy Rev Urol. 2009 Winter; 11(1): 1–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668835/> (megjelentve: 2009) – 11. Hencsei P., Wagner Ö. Biokatív szilícium vegyületek alkalmazása a gyógyászatban Műegyetem Kiadó 1994. – 12. Aliyar H., Schallau G. Recent developments in silicones for topical and transdermal drug delivery. Ther. Deliv. (2015) 6(7), 827–83. <https://www.future-science.com/doi/pdfplus/10.4155/tde.15.39> (megjelentve: 2015) <https://doi.org/10.4155/tde.15.39> – 13. Kocsis M. Transzdermalis tapaszok jelene és jövője, avagy a gyártástól a felhasználásig LIII. Rozsnyay Máttyás Emlékverseny Eger, 2018. – 14. Szilikon alapú transzdermalis hatóanyag hordozó rendszerek fejlesztésére és előállítására alkalmas laboratóriumi készülék és gyógyászati készítmények kidolgozása” c. munkaanyag a 2017. május 31-én megtartott egyeztetésről készült feljegyzés alapján összeállított dokumentáció – 15. Országos Gyógyyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet <https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis>



Melléklet

Ápolókkal kitöltetett kérdőív

Adatgyűjtés neve: Transzdermalis tapaszok alkalmazása a klinikákon.

Tisztelt Kolléga! Kocsis Máté gyógyszerész vagyok, és a segítségét kérem abban, hogy a mellékelt kérdőívet kitöltve segítse a felmérésemet. A felmérésben való részvétel **önkéntes és semmilyen következménnyel nem jár** a résztvevőre nézve, ezért a kitöltés során **nem kell megadnia** semmilyen személyes adatot önmagáról.

A szerzett adatokat a jövőbeni transzdermalis tapaszokkal végzett terápiák eredményességének javítására, illetve tudományos kutatási célú elemzések készítésére használjuk fel. Az adatok kiértékelésével megtudnánk, hogy milyen információkra kell felhívni a betegek és egészségügyi szakemberek figyelmét a gyógyszerforma helyes alkalmazásával kapcsolatban.

Kérdések

1. A gyógyszeres tapasz alkalmazása előtt az alkalmazás helyén, a bőrfelületet:

- a. fertőtlenítővel lemossa
- b. szappannal lemossa
- c. vízzel lemossa
- d. letisztítás nélkül ráhelyezi a tapaszt

2. A bőrfelület előkészítése során, ha bőrfelület szőrrel borított:

- a. leborotválja az érintett bőrfelületet
- b. szőrrel kevésbé fedett bőrfelületet keres
- c. tudása szerint nincs jelentősége az alkalmazása során

3. Hova helyezi fel a tapaszt az alkalmazás során:

- a. a beteg mellkasán, derekán helyezi el
- b. ahol a beteg legkevésbé érzi zavarónak
- c. a beteg számára legkevésbé elérhető helyen

4. Az érintett bőrfelületre való felhelyezést követően, hogyan segíti a tapasz rögzítését:

- a. teljes tenyérrel az egész tapaszt lefedve rányomja
- b. a tapasz szélét körbe simítja
- c. a tapasz több pontján nyomást gyakorolva rögzíti
- d. egyéb módon

5. A tapasz felhelyezés során kerüli-e a sérült vagy gyulladt állapotú bőrfelületeket?

- a. igen
- b. nem

6. Dóziscsökkentésnél alkalmazott-e már tapaszfelezést?

- a. igen
- b. nem

7. Ismert-e az ön számára, hogy melyik transzdermalis tapaszok tartalmaznak képkeltető eljárást zavaró összetevőt (például: fém összetevőt)?

- a. igen
- b. nem

8. Felhelyezést követően, hogyan dokumentálja a tapaszcsere időpontját?

- a. dokumentálja a felhelyezés és a levétel idejét is
- b. csak a felhelyezés idejét dokumentálja
- c. csak a levétel idejét dokumentálja
- d. a lázlapon történik dokumentációfelvétel
- e. a lázlap mellett tapaszon is jelöli a felhelyezés idejét

9. A ragasztómaradvány eltávolítása után:

- a. bőrfelület letisztítását követően az új tapaszt ugyanoda helyezi fel
- b. az új tapaszt máshol helyezi fel a bőrfelületre

10. A tapasz alkalmazása során (cselekvőképes, tudatánál lévő beteg esetén):

- a. saját maga helyezi fel a készítményt
- b. a betegnek adja a készítményt és tájékoztatást ad az alkalmazás módjáról

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központi Gyógyszertár
kocsis.mate@pte.hu



Varga László

Legnagyobb forgalmú gyógyszerek 2022

2022-ben a Covid-19-világjárvány továbbra is rányomta bélyegét az életünkre. Nem jelentett ez alól kivételt a gyógyszeripar sem. Azonban szerencsét hozott a Covid-19-termékeket gyártó gyógyszeripari vállalatoknak. A Pfizer globális éves árbevétele rekordot döntött, és először haladta meg a 100 milliárd amerikai dollárt (USD) [1].

Az AbbVie annak ellenére, hogy portfóliójában nem volt Covid-termék, a Humira (adalimumab) „blockbuster” gyógyszerének – és más gyógyszereinek – eladásai révén megőrizte második helyét. (Csak emlékeztetőül, blockbusternek nevezzük azt a gyógyszer-brandet, amelynek éves globális forgalma meghaladja az 1 milliárd USD-t.)

A Johnson & Johnson megőrizte harmadik helyét, míg a Mercknél történt a legjelentősebb változás: az előző évi hetedik helyről a negyedik helyre jött föl. Az AstraZeneca szintén egy helyet javítva a nyolcadik pozícióba került. Ezzel szemben a Novartis (ötödik), a Roche (hatodik), a BMS (hetedik) és a Sanofi (kilencedik) visszacsúszott a rangsorban, míg a GSK (tizedik) megőrizte pozícióját. A gyógyszerforgalom tekintetében a top 10-ben nem volt új belépő. A gyógyszergyártó vállalatok rangsorát lásd az **I. táblázatban**.

A Pfizer könnyedén tartotta meg vezető pozícióját, mivel Covid-19-gyógyszerei – a Comirnaty vakcina és a Paxlovid (nirmatrelvir-ritonavir) vírusellenes tabletta – együttesen 56,7 milliárd USD árbevételt generáltak (a legnagyobb forgalmú gyógyszereket lásd a **II. táblázatban**). A Comirnaty 37,8 milliárd dolláros

bevételével a második egymást követő évben is kényelmesen megőrizte pozícióját a legnagyobb forgalmú gyógyszerek között. A Paxlovid 18,9 milliárd USD bevételt hozott az első teljes évben, és ezzel a negyedik helyet szerezte meg. Sokkal nehezebbnek ígérkezik a pozíciók megtartása a 2023-as évben, most, hogy a világjárvány túl van a tetőzésen.

A Moderna Spikevax nevű hírvívő RNS Covid-vakcinája 18,4 milliárd USD bevételt termelt, és 2022-ben az ötödik legnagyobb forgalmú gyógyszer lett. Ezzel nem csak az mRNS-vakcina technológia vált teljesen elfogadottá, de a gyártóját, a Modernát is a legnagyobb gyártók közé emelte. Egyúttal megteremtette több mRNS-vakcina kutatásának pénzügyi hátterét is.

A HUMIRA LEGJOBB ÉVÉT PRODUKÁLTA

Az AbbVie veterán gyógyszermarkája (marketinges szakszóval) fejőstehene, a Humira (adalimumab), a Covid-vakcinákat leszámítva minden idők legnagyobb forgalmú biológiai gyógyszere lett, mivel 21,24 milliárd dolláros forgalmat ért el 2022-ben. Borítékolható, hogy az idei évben nem tudja megismételni ezt a bravúrt, mert a világ legnagyobb piacának számító USA-ban is lejárt a szabadalma és a biohasonló termékek globális szinten készen állnak a leváltására. Magyarországon ez a váltás már meg is történt. Míg a Humira a vállalat teljes, 58 milliárd dolláros nettó bevételének mintegy 37 százalékát hozta 2022-ben, az Imbruvica (ibrutinib) kapszula a krónikus lymphocytás leukaemia, köpenysejtes lymphoma és a graft versus host betegség gyógyszer, a Skyrizi (risankizumab) pikkelysömör-gyógyszer és a Rinvoq (upadacitinib) reumás ízületi gyulladás elleni gyógyszer növekvő bevételei szintén hozzájárultak az AbbVie erős teljesítményéhez. Az idei év kihívása, hogy az új gyógyszerek képesek lesznek-e gyorsabb ütemben növekedni, mint ahogy a Humira elveszíti a piacait.

A Johnson & Johnson (J&J) és gyógyszeripari leányvállalata, a Janssen 2022-ben 52,56 milliárd USD bevételt ért el. Gyógyszeripari szegmensében 6,7 százalékos működési növekedést produkált, amely mögött az

I. táblázat A legnagyobb forgalmú gyógyszergyártók a 2022. évben

Helyezés	Gyógyszergyártó	2022 forgalom (milliárd USD)
1.	Pfizer	100,30
2.	Abbvie	58,10
3.	Johnson & Johnson	52,60
4.	Merck	52,00
5.	Novartis	50,50
6.	Roche	49,80
7.	Bristol Myers Squibb	46,20
8.	AstraZeneca	43,00
9.	Sanofi	41,60
10.	GSK	36,20

olyan kulcsfontosságú gyógyszerek lenyűgöző teljesítménye áll, mint a szisztémás gyulladásos betegségek kezelésére indikált Stelara (ustekinumab) és a myeloma multiplex kezelésére indikált Darzalex (daratumumab). A Stelara tavaly 10,2 milliárd USD teljes forgalmat generált (6,9 százalékos növekedés), az Egyesült Államokban várhatóan biohasonló konkurenciával kell szembenéznie, mivel kizárólagossága 2023-ban lejár.

A BMS eladásai viszonylag változatlanok maradtak, annak ellenére, hogy a myeloma multiplex blockbuster gyógyszerének, a Revlimidnek (lenalidomid) a bevételei 22 százalékkal csökkentek a „generikus” verseny miatt. Míg a Revlimid 2022-ben még mindig 9,98 milliárd dolláros forgalmat generált, két másik gyógyszer, az Eliquis (apixaban) véralvadásgátló és az Opdivo (nivolumab) immunonkológiai gyógyszere jól teljesített. Az Eliquis 11,8 milliárd USD árbevételt ért el (a partner Pfizer további 6,5 milliárd USD-t jelentett), ami 9,2 százalékos növekedés 2021-hez képest. Az immunonkológiai terméke, az Opdivo 8,25 milliárd USD árbevételt ért el (a partner Ono Pharmaceuticals további 1,05 milliárd USD-t jelentett). A gyógyszergyártó olyan új termékeket is bevezetett, mint az Opdualag (nivolumab és relitumab kombináció), az Abecma (idecabtagene vicleucel) és a Reblozyl

(luspatercept), amelyek tovább erősítették a forgalmat. Ahhoz, hogy a növekedést az idei évben is meg tudják tartani, szükség lesz a CAR-T terápia (Abecma) gyártásának a stabilizálására.

A KEYTRUDA AZ MSD, AZ ONKOLÓGIAI GYÓGYSZEREI AZ ASTRAZENCA BEVÉTELEIT NÖVELIK

A Merck blockbuster rákgyógyszere, a Keytruda (pembrolizumab) figyelemre méltó évet zárt, jelentős, 22 százalékos növekedést ért el az előző évhez képest, és 2022-ben 20,9 milliárd dolláros forgalmat generált. Ez a siker a Keytrudát a harmadik helyre repítette a legkelendőbb gyógyszerek között. A Keytrudának nagyon széles az indikációs területe: melanóma, nem kissejtes tüdőrák, klasszikus Hodgkin-lymphoma, urothelialis daganat, a húgyhólyag és a húgyutak daganatos betegsége, a fej-nyak rák, vesesejtes carcinoma, nyelőcsődaganat, emlődaganat, endometriális carcinoma, méhnyakdaganat [2]. A Keytruda folyamatos terjeszkedése új indikációk és kezelési vonalak felé megszilárdította vezető PD1-gátló pozícióját, és várhatóan 2023-ban is fenntartja lendületét. Emellett a Merck Covid-19-tablettája, a Lagevrio (molnupiravir)

II. táblázat A legnagyobb forgalmú gyógyszerek a 2022. évben

Helyezés	Védjegyzett név	Hatóanyag	Terápiás terület	Kategória	2022 forgalom (millió USD)	2021 forgalom (millió USD)
1.	Comirnaty	COVID-19 mRNS vakcina	fertőző betegségek	vakcina	37 806	36 781
2.	Humira	adalimumab	immunológia	biológiai	21 237	20 694
3.	Keytruda	pembrolizumab	onkológia	biológiai	20 937	17 186
4.	Paxlovid	ritonavir/nirmatrelvir	fertőző betegségek	kismolekula	18 933	76
5.	Spikevax	COVID-19 mRNS-vakcina	fertőző betegségek	vakcina	18 435	17 675
6.	Eliquis	apixaban	kardiológia	kismolekula	11 789	10 762
7.	Biktarvy	bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid	HIV/AIDS	kismolekula	10 390	8 624
8.	Revlimid	lenalidomid	onkológia	kismolekula	9 978	12 821
9.	Stelara	ustekinumab	immunológia	biológiai	9 723	9 134
10.	Dupixent	dupilumab	immunológia	biológiai	8 293	5 249
11.	Ozempic	szemaglutid	diabetes	kismolekula	59 750	33 705
12.	Opdivo	nivolumab	onkológia	biológiai	8 249	7 523
13.	Darzalex	daratumumab	onkológia	biológiai	7 977	6 023
14.	Trikafta/Kaftrio	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	genetikai betegség	kismolekula	7 687	5 697
15.	Trulicity	dulaglutid	diabetes	kismolekula	7 440	6 472



vir) 2022-ben 5,7 milliárd USD értékű forgalmat könyvelhetett el, annak ellenére, hogy a hatékonysága elmarad a Paxlovid mögött. *Tian* metaanalízisében a hosszú idejű mortalitás, a hospitalizáció és a betegség progressziója tekintetében is jobban teljesített a Paxlovid [3]. Összességében a gyógyszergyártó 52 milliárd USD értékben látványos, 22 százalékos forgalomnövekedést könyvelhetett el.

Az AstraZeneca szintén lenyűgöző, 18 százalékos növekedést mutatott 2022-ben, és 43 milliárd USD árbevételt ért el. A növekedést elsősorban az onkológiai portfólió gyógyszereinek köszönheti, amelyben olyan blockbusterek játszottak fontos szerepet, mint a Tagrisso (ozimertinib), az Imfinzi (durvalumab), a Lynparza (olaparib). Ezek a gyógyszerek az AstraZeneca teljes bevételének 35 százalékát adták. A Forxiga (dapagliflozin) a növekedés motorja lesz a következő években is, már három indikációja van: nem kellően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitus, a tünetekkel járó, krónikus szív-elégtelenség, krónikus vesebetegség [2].

2022-ben a Roche árbevétele változatlan árfolyamon számolva majdnem stagnál, csak 2 százalékkal nőtt, elérte a 45,55 milliárd svájci frankot (49,8 milliárd USD). A vállalat erős gyógyszereladásait az újabb gyógyszerek iránti növekvő kereslet táplálta. Köztük az Ocrevus (okrelizumab) szklerózis multiplexre, a Hemlibra (emicizumab) hemofília A-ban szenvedő betegek VIII. faktor pótlására, a Vabysmo (faricimab) az időskori nedves makuladegenerációra, az Evrysdi (risdiplam) 2 hónapos kortól az 5q spinális muscularis atrophia (SMA) kezelésére indikált. A Tecentriq (atezolizumab) immunonkológiai gyógyszer indikációs területe is széles, jelenleg már bele tartozik az urothelialis carcinoma, a korai stádiumú és metastatikus nem kissejtes tüdőcarcinoma, triplanegatív emlőcarcinoma és a hepatocellularis carcinoma [2].

A Sanofi 2022-ben 43 milliárd eurós (47,1 milliárd USD) globális forgalmat ért el, ami 7 százalékos növekedést jelent, változatlan áron számolva. A francia gyógyszergyártó erős teljesítményét a fő gyógyszerének, különösen a Dupixentnek és a vakcina üzletágának köszönheti. A Dupixent (dupilumab) 8,3 milliárd eurós (9,1 milliárd USD) impozáns forgalmat hozott, ami jelentős, 57 százalékos növekedést jelent az előző évhez képest. Az eredetileg az Európai Gyógyszerügynökség által 2017-ben atópiás dermatitisre engedélyezett Dupixent alkalmazási területét kiterjesztette a középsúlyos és súlyos asztmára, a krónikus rhinosinuszitis orrpolyposissal indikációra (CRSwNP) az eozinofil nyelőcsőgyulladásra, valamint prurigo

nodularisra, ami hozzájárult a márka impozáns növekedéséhez [2]. A Sanofi arra számít, hogy a Dupixent forgalma az idei évben elérje a 10 milliárd eurót (10,7 milliárd USD).

2022 júliusában a GlaxoSmithKline GSK-ra változtatta nevét, és a „consumer health” (OTC és fogyasztói egészségügyi) üzletágát Haleon néven leválasztotta magáról, hogy teljesen fókuszált biofarmáciai vállalat válhasson. A brit gyógyszergyártó szerény, 8 százalékos árbevétel-növekedésről számolt be, ami éves szinten 29,32 milliárd fontos (36,15 milliárd USD) forgalmat jelentett.

ELŐRETEKINTÉS A 2023-AS ÉVRE

A világvárvány lecsengésével 2023 az átmenet éve lehet számos gyógyszergyártó számára. Az olyan vállalatok, mint a Pfizer, a Moderna, az AbbVie és a GSK jelentős változásokat hajtanak végre üzleti stratégiájukban. A Pfizer jelentős bevételecsökkenést jósol, a Covid-19-termékei iránti kereslet csökkenésével 33 százalékos meredek visszaesést prognosztizál. Az AbbVie pedig a Humira értékesítésének visszaesésére számít a biohasonló készítmények által támogatott növekvő verseny miatt. Ezek a gyógyszergyártók az innovatív terápiák, új indikációk, költségcsökkentő intézkedések, felvásárlások és partnerségek felé fordulnak, hogy korlátozzák a bevételek várható csökkenését és biztosítsák a fenntartható növekedést.

E gyógyszergyártókon túl több, más „Big Pharma” (nagy gyógyszeripari szereplő) is pozitív növekedést mutatott 2023 első negyedében. Míg az elemzők a Keytruda és a Dupixent további jelentős növekedését jósolják, addig a cukorbetegség és az elhízás elleni gyógyszerek körül komoly igény növekedés tapasztalható, a Novo Nordisk Wegovyja (szemaglutid) eddig példátlan keresletet tapasztal, ami a gyártói kapacitások bővítésére készíti a vállalatot. Az Eli Lilly is számítja a Mounjaro (tirzepatid) vércukorszint-csökkentő iránti kereslet növekedésére még ebben az évben. Mindent egybevetve, további változásokra számítunk a 2023-as évben a cégek és gyógyszerek toplistáján!

Irodalom

1. www.pharmacompass.com Top pharma companies and drugs 2022. Letöltés: 2023. 06. 09. – 2. OGYÉI alkalmazási előírások www.ogyei.gov.hu Megjelenítés: 2023.06.09. – 3. Fangyuan Tian, Zhaoan Chen, Qiyi Feng: Nirmatrelvir–ritonavir compared with other antiviral drugs for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis Journal of Medical Virology, Volume 95, Issue 4. 2023.

Beszámoló az LVIII. Rozsnyay Mátyás Emlékversenyről

Az LVIII. Rozsnyay Mátyás Emlékverseny 2023-ban, Miskolctapolcán, a Calimbra Hotelben május 19–21. között, az MGYT BAZ Megyei Szervezetének együttműködésével került megrendezésre.

A 2023. évi, immáron LVIII. Rozsnyay Mátyás Emlékverseny, május 19. és 21. között Miskolctapolcán került megrendezésre. A rendezvénynek a Calimbra Hotel adott otthont, hasonlóan az utolsó Borsod-Abaúj-Zemplén vármegyei szervezéshez. Az emlékverseny hivatalos megnyitóján *dr. Argay Márton*, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Szervezetének elnöke, valamint a Szervezőbizottság elnöke, *prof. Szökő Éva*, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság elnöke, *Kovácsné prof. Bácskay Ildikó Katalin*, az Emlékverseny Bírálóbizottságának elnöke, *prof. Soós Gyöngyvér*, a Rozsnyay Mátyás Emlékverseny tiszteletbeli elnöke, valamint *dr. Ignác Dávid* jegyző úr, Miskolc város vezetése nevében köszöntötte a versenyzőket, a zsűri tagjait, és minden kedves megjelentet. A köszöntőkben megemlékeztek *Rozsnyay Mátyás* szellemi örökségéről, hivatásunk szeretetéről-ápolásáról, valamint üdvözlötték, hogy a versenyelődások száma lassan megközelíti a pandémiát megelőző időszakot.

A köszöntők után két kitüntetés átadására került sor, melyeket *prof. Szökő Éva* és *dr. Tábi Tamás*, a Társaság főtítkára adtak át. Idén *dr. Feller Antal*, a Hungaropharma vezérigazgatója Küttel Dezső Emlékérem, míg *dr. Varga Eszter* Societas Pharmaceutica Hungarica jutalomérem kitüntetésben részesült. Az ünnepélyes megnyitó komolyzenei programmal zárult, melyen *Ruszó Levente*, a Miskolci Egyetem



Dr. Feller Antal a Küttel Dezső Emlékérem kitüntettje

Bartók Béla Zeneművészeti Intézet növendéke gitárjátékkal szórakoztatta a résztvevőket.

A rendezvény délután plenáris előadásokkal folytatódott, melynek keretén belül *dr. Pomázi Anita* és *dr. Kovács Zsuzsanna* segítségével betekintést kaptunk a magisztrális gyógyszerkészítés aktualitásaiba, mind közforgalmi, mind pedig intézeti szempontból.



A Emlékverseny elnöksége



Dr. Varga Eszter Societas Pharmaceutica Hungarica jutalomérem kitüntetésben részesült

Az LVIII. Rozsnyay Mátyás Emlékversenyre idén 19 versenyző jelentkezett a gyógyszerészet különböző területeiről. A versenyelőadásokra a sorrend kisorsolása után pénteki és szombati napon 4 szekcióban került sor.

Versenyzők, előadások:

Bács-Kiskun vármegye

Petőcz Ágnes: Illóolaj-tartalmú készítmények a gyógyszerértékelési gyakorlatban és hatékonyságuk EBM értékelése

Békés vármegye

Vékony Zsuzsanna: Az inzulinpumpák jelentősége és alkalmazása napjainkban

Borsod-Abaúj-Zemplén vármegye

Derekas-Ficsor Fanni: Egy magisztrális vény útja

Kovács Edina: Sikeres szoptatás az anya megfázásos megbetegedésének kezelése mellett

Papp Lilla Lúcia: Internetes gyógyszer-értékesítés igénye, lehetőségei Magyarországon

Vígh Tünde: Expediálási segédlet kialakítása az allergiás rhinitis kezelésére vény nélküli gyógyszerekkel

Budapest

Csihi-Szabó Adrienn: Gyógyszerészi szerepvállalás geriátriai alapellátásban, szociális intézményben

Hajdú-Bihar vármegye

Baka József: Gyógyszer- és vegyszer-expozíció vizsgálata magisztrális gyógyszerkészítés során

Komárom-Esztergom vármegye

Kasziba Norbert: Gyógyszerészi intervenciók lehetősége az automatizált gyógyszerosztás bevezetésével

Vas vármegye

Tóth Erzsébet: A Q10 szerepe a kardiovaszkuláris megbetegedések prevenciójában

Erdély

Bákai Mónika Kitty: Véralvadásgátlókkal biztonságosan. Információk átadásának fontossága expedálás során

Szeri Anita Erika: A gyógyszerész hivatás szépségei és nehézségei Erdélyben

Kórházi szervezet

Bertalan Ádám: Elektronikus lázlap és betegszintű gyógyszerelés a Karolina Kórházban

Erdélyi Lóránd József: Új lehetőség a sebkezelésben?

Kiss Boglárka: Mentális betegek kezelésének támogatása gyógyszerészként

Kráncsevics Olivér: Fájdalomcsillapító elegyek kialakításának gyógyszerészeti szempontjai és minőségbiztosítása

Pomaházi Zsanett: Optimalizált gyógyszeradagoló rendszer fejlesztése a felszilárd gyógyszerkészítményekre

Vajda Péter: A gyógyszerfogyasztók környezettudatosabb magatartásának kialakítását ösztönző gyógyszerészi tanácsadás szempontjai és jelentősége

Vincze Szilvia – Vastag Balázs: Gyógyszerellátási kihívások napjainkban

A rendezők idén is színes szabadidős programokkal készültek a résztvevők számára.

Az Emlékverseny első napja a vacsora után kezdődő, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Ifjúsági Bizottság szervezésében ismerkedőesttel zárult.

A szombati versenyelőadások 9 órakor kezdődtek, a délelőtti folyamán 9 előadást hallgathattunk meg. A délután versenyelőadásokkal kezdődött, melyet a Bírálóbizottság zártkörű ülése követett. Ezalatt a résztvevők a társasági program keretében buszos kirándulást tettek Miskolc belvárosba, azon belül is a történelmi Avasra, ahol az Avasi Református templomban tárlatvezetéssel és orgonajátékkal kedveskedtek nekik. Ezt követően pár lépésre az Avasi Présházban borkóstoló keretén belül ismerkedhettek meg helyi borkülönlegességekkel. Az esti vacsora után a jó hangulatról a Miskolc Dixieland Band és az Ifjúsági Bizottság gondoskodott.

Az Emlékverseny utolsó napja dr. Horváth Sziklai Attila továbbképző előadásával kezdődött, melyben



Erdélyi Lóránd József az Emlékverseny győztese

arra a kérdésre kereste a választ, hogy lehet-e modern a magisztrális gyógyszerkészítés. Ezt követően került sor az ünnepélyes eredményhirdetésre. A zárórendezvényen prof. Bácskay Ildikó, a Bírálóbizottság elnöke és prof. Soós Gyöngyvér, a Rozsnyay Mátyás Emlékverseny tiszteletbeli elnöke köszöntötte a résztvevőket és kihangsúlyozták, milyen ragyogó előadásokat hallhattak az elmúlt napok során, és hogy a versenyzők milyen nehéz feladat elé állították a Bírálóbizottságot. Ezt követően ismertették az Emlékverseny eredményeit és átadták a díjakat.

A legmagasabb összesített pontszámot **Erdélyi Lóránd József** érte el, így az idei évben ő kapta a Rozsnyay-érmet.

Helyezettek:

I. helyezett:

közforgalom: **Derekas-Ficsor Fanni**

kórház: **Erdélyi Lóránd József**

II. helyezett:

közforgalom: **Baka József**

kórház: **Bertalan Ádám**

III. helyezett:

közforgalom: **Csihi-Szabó Adrienn**

kórház: **Vajda Péter**

A zárás után a következő évi Rozsnyay Mátyás Emlékverseny bejelentése következett, az MGYT Budapesti Szervezet elnöke, *dr. Biczó Ágota* szólt a résztvevőkhöz.

Végezetül az Emlékverseny a Hassler Énekegyüttes komolyzenei műsorával zárult.

Köszönet a rendezvény támogatóinak, szakmai szervezeteknek, gyógyszer-nagykereskedéseknek, cégeknek, és nem utolsósorban a támogató magán-gyógyszertáraknak. Segítségükkel valósulhatott meg ez a színvonalas rendezvény.

Továbbá köszönöm a rengeteg segítséget, tanácsot az MGYT titkárságának, valamint kollégáimnak, akik az elmúlt hónapokban segítettek a szervezésben.

Argay Márton

Fotó: Marosi Attila



Az LVIII. Rozsnyay Mátyás Emlékverseny díjazottjai (Baka József, Csihi-Szabó Adrienn, Bertalan Ádám, Erdélyi Lóránd József, Vajda Péter, Derekas-Ficsor Fanni)

Varga László

Aktualitások a prosztaták szűréséről

A prosztaták az egyik leggyakoribb ráktípus. Némelyik prosztaták lassan növekszik, és a prostata mirigyre korlátozódik, ahol nem okozhat komoly károkat. Ez a lassan növekvő típus vagy egyáltalán nem igényel kezelést, vagy minimális kezelést igényel. Más típusok viszont agresszívek és gyorsan növekednek, terjedhetnek. A korai stádiumban – mikor még a tumor a prostatamirigyre korlátozódik – felismert prosztatáknak van a legjobb esélye a sikeres kezelésre. Az új vizsgálatok rámutattak, hogy melyik stratégia vezet a korai felismeréshez, melyet az Európai Unió is felvett az ajánlásai közé.

Kulcsszavak: prosztaták, PSA, MRI

News about prostate cancer screening

Prostate cancer is one of the most common types of cancer. Some prostate cancers grow slowly and are confined to the prostate gland, where they may not cause serious damage. This slow growing type requires minimal or no treatment, while other types are aggressive and can spread rapidly. Prostate cancer detected at an early stage, when the tumour is still confined to the prostate gland, has the best chance of successful treatment. The new studies have highlighted which strategies lead to early detection, which the European Union has included in its recommendations.

Keywords: prostate cancer, PSA, MRI

Évente globálisan 1 100 000 férfit diagnosztizálnak prosztatarral, ami megfelel az összes férfiakban diagnosztizált rák 15%-ának [1]. Élete folyamán minden 9 férfi közül egynél prosztatarral fogunk diagnosztizálni, 79%-ukat korán, mielőtt a tumor metasztatizálódott volna. A prostata és az ondóhólyagok a férfi reproduktív rendszer részét képezik. A prostata körülbelül diónyi méretű, a húgyhólyag alatt, a végbél előtt helyezkedik el. Körülveszi a húgycsövet, amely a vizeletet a hólyagból a péniszben keresztül vezeti ki [2]. A prostata és az ondóhólyagok fő feladata az ondófolyadék előállítása. Az ejakuláció során a sperma a húgycsőbe kerül. Ugyanakkor

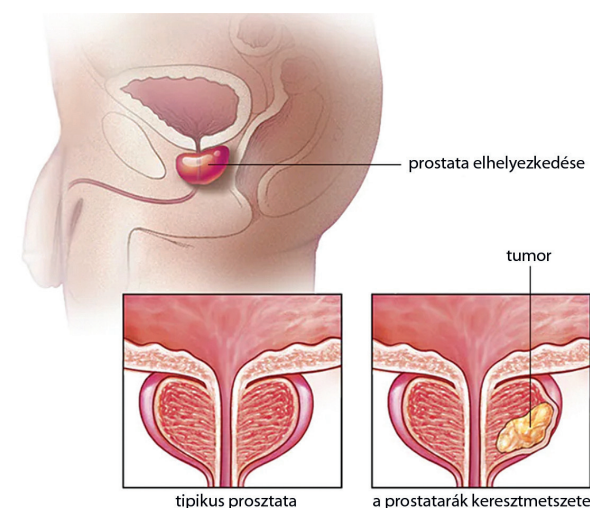
a prostatából és az ondóhólyagokból származó folyadék is a húgycsőbe áramlik. Ez a keverék – az ondó – a húgycsőön keresztül távozik a péniszből ejakuláció formájában (1. ábra).

MI A PROSTATÁK?

A rák olyan abnormális sejtnövekedés eredménye, amely átveszi az irányítást a szervezet normális sejt-funkciója fölött, és megnehezíti a szervezet működését. A prosztaták akkor alakul ki, amikor károsodik a sejt genetikai információját tartalmazó DNS, gyorsan osztódó és diszfunkcionális sejtek alakulnak ki és növekednek a prostatamirigyben. Nem minden kóros növekedés – más néven sejtburjánzás – rosszindulatú. Egyes daganatok lehetnek jóindulatúak [3].

A jóindulatú daganatok, mint például a jóindulatú prostatahyperplasia (benign prostate hyperplasia, BPH), nem életveszélyesek. Nem terjednek át a közeli szövetekre vagy a test más részeire. Ezek a daganatok eltávolíthatók, de lassan visszaöhetnek (előfordul, hogy nem nőnek vissza).

A rákos daganatok, mint például a prosztaták, átterjedhetnek (áttétet adhatnak) a közeli szervekre és szövetekre, például a hólyagra vagy a végbélre, vagy a test más részeire. Ha a kóros daganatot eltávolítják, akkor is nagy valószínűséggel visszaö. A prosztaták életveszélyes lehet, ha távoli áttétet ad, azaz messze a prostatán túlra terjed.



1. ábra A prostata és a prosztaták elhelyezkedése

A PROSTATARÁK STÁDIUMAI

A prostatarák akkor marad „lokalizált”, ha a rákos sejtek csak a prosztatában, vagy minimálisan azon túl (prostatán kívüli kiterjedés) találhatók, de nem terjednek át a test más részeire. Ha a rák a test más részeire is áttérjed, azaz áttétet képez, akkor áttétes vagy előrehaladott prostataráról beszélünk.

A prostatarákat gyakran négy stádiumba sorolják.

- 1–2. Korai stádium / I. és II. stádium: A daganat nem terjedt túl a prostatán. Ezt gyakran „korai stádiumú” vagy „lokalizált” prostataráknak nevezik.
3. Helyileg előrehaladott / III. stádium: A rák a prostatán kívülre terjedt, de csak a közeli szövetekre. Ezt gyakran „lokálisan előrehaladott prostataráknak” nevezik.
4. Előrehaladott / IV. stádium: A rák a prostatán kívül más részekre, például a nyirokcsomókra, csontokra, májra vagy tüdőre is áttérjedt. Ezt a stádiumot gyakran „előrehaladott prostataráknak” nevezik.

A PROSTATARÁK KIALAKULÁSÁNAK OKAI

A prostatarák oka ismeretlen, de az évek során bizonyosodott, hogy sok minden növelheti a férfi kockázatát a betegségre.

- Életkor: Ahogy a férfiak öregszenek, úgy nő a prostatarák kialakulásának kockázata. A prostatasejtek DNS-ének (vagy genetikai anyagának) károsodása valószínűbb az 55 év feletti férfiak esetében.
- Etnikai hovatartozás: Az afroamerikai férfiaknál magasabb a betegség előfordulási aránya. Minden hatodik afroamerikai férfinál diagnosztizálnak prostatarákot. A prostatarák ritkábban fordul elő ázsiai-amerikai és spanyolajkú/latin férfiaknál, mint a nem spanyolajkú fehér férfiaknál. Legáltalában nagyobb a morbiditás a kelet- és közép-ázsiaiaknál [1].
- Családi előzmények: Azoknál a férfiaknál nagyobb a kockázata a betegségnak, akiknek nagyapja, apja vagy testvére prostatarákban szenved. Az emlő- és petefészekrákban szenvedő családtagok szintén növelik a férfi prostatarák kockázatát.
- Súly: Tanulmányok szerint az előrehaladott prostatarák kialakulásában a túlsúly nagyobb kockázattal jár az 50-es éveikben lévő férfiak esetében. Az orvosok azt tanácsolják, hogy a kockázat csökkentése érdekében tartsuk meg az egészséges testsúlyt.

TÜNETEK

A prostatarák korai stádiumában sokszor nem okoz tüneteket.

Az előrehaladottabb prostatarák tünetei lehetnek:

- vizelési zavarok,
- csökkent erősségű vizeletáramlás,
- vér a vizeletben,
- vér az ondóban,
- csontfájdalom,
- indokolatlan testsúlyvesztés,
- erectilis diszfunkció.

SZÖVŐDMÉNYEK

A prostatarák és kezelésének szövődmenyei a következők:

- A rák terjedése (áttétképződés). A prostatarák áttérjedhet a közeli szervekre, például a húgyhólyagra, vagy a vérkeringésen, illetve a nyirokrendszeren keresztül távoli szervekbe, például a csontokba. A csontokra terjedő prostatarák fájdalmat és csonttörést okozhat. Ha a prostatarák áttérjedt a test más szerveire (távoli áttét), még mindig reagálhat a kezelésre, és kontrollálható, de nem valószínű, hogy meggyógyul.
- Inkontinencia. Mind a prostatarák, mind a kezelése vizeletinkontinenciát okozhat. Az inkontinencia kezelése attól függ, hogy milyen típusú, mennyire súlyos az inkontinencia, és milyen valószínűséggel javul idővel. A kezelési lehetőségek között szerepelhetnek gyógyszerek, katéterek és műtétek.
- Erectilis diszfunkció. A merevedési zavarok a prostatarák vagy annak kezelése – beleértve a műtétet, a sugárkezelést vagy a hormonkezelést – következményei lehetnek. A merevedési zavar kezelésére gyógyszerek, az erekció elérését segítő vákuumeszközök és műtétek állnak rendelkezésre.

MEGELŐZÉS

Csökkentheti a prostatarák kockázatát, ha:

- Egészséges, gyümölcsökben és zöldségekben gazdag étrendet választ. Fogyasszon sokféle gyümölcsöt, zöldséget és teljes kiőrlésű gabonát. A gyümölcsök és zöldségek számos vitamint, ásványi sót és más tápanyagot tartalmaznak, amelyek hozzájárulhatnak az egészséges étrenddel megelőzhető-e, még nem sikerült egyértelműen bizonyítani. De az egészséges, sokféle gyü-

I. táblázat A prosztaták szűrővizsgálatai

Laborvizsgálat	Fizikális vizsgálat	Képalkotó vizsgálat
PSA	RDE	MRI
tesztoszteron	biopszia	CT
PSMA		PSMA SPECT
genetikai vizsgálat		transrectalis ultrahang

- mölcst és zöldséget tartalmazó étrend fogyasztása javíthatja általános egészségi állapotát.
- Válassza az egészséges ételeket a táplálékkiegészítők helyett. Egyetlen tanulmány sem bizonyította, hogy a táplálékkiegészítők szerepet játszanak a prosztaták kockázatának csökkentésében. Ehelyett válasszon inkább vitaminokban és ásványi anyagokban gazdag élelmiszereket, így fenntarthatja a szervezetében az egészséges vitaminszintet.
 - Mozogjon a hét minél több napján. A testmozgás javítja az általános egészségi állapotát, segít megtartani a testsúlyát és javítja a hangulatát. Próbáljon meg a hét minden napján mozogni. Ha még nem kezdte el a testmozgást, vezesse be lassan, fokozatosan és haladjon felfelé, hogy minden nap több és több időt töltsön testmozgással.
 - Tartsa meg az egészséges testsúlyt. Ha jelenlegi testsúlya egészséges, törekedjen annak megtartására az egészséges étrend választásával és a hét legtöbb napján végzett testmozgással. Ha fogyni szeretne, akkor végezzen több testmozgást, és csökkentse a napi bevitt kalóriamennyiséget. Kérjen segítséget orvosától az egészséges fogyás tervének összeállításához.
 - Beszéljen orvosával a prosztaták fokozott kockázatáról. Ha nagyon magas a prosztaták kockázata, Ön és orvosa megfontolhatja a kockázat csökkentésére szolgáló gyógyszeres vagy egyéb kezelések alkalmazását. Egyes tanulmányok szerint az 5-alfa-reduktáz gátlók, köztük a finaszterid (például Proscar) és a dutaszterid (például Avodart) szedése csökkentheti a prosztaták kialakulásának általános kockázatát. Ezeket a gyógyszereket a prostata megnagyobbodásának (BPH) és a hajhullásnak a szabályozására használják.

DIAGNÓZIS

Az Amerikai Urológiai Társaság (AUA) azt javasolja, hogy kockázatbecslés miatt beszéljen urológusával a prosztaták szűrésének előnyeiről és hátrányairól. Ha az alábbi magas rizikójú csoportok valamelyikébe tartozik, mindenképpen ajánlott a szűrés:

- 55–69 éves kor közötti életkor,
- afrikai vagy karibi származású,
- a családjában előfordult prosztaták,
- tünetei vannak,
- vérvizsgálatok eredménye, például emelkedett PSA.

SZŪRŐVIZSGÁLATOK

Többféle vizsgálat közül választhat a kezelőorvos, ezeket mutatja be az **I. táblázat**.

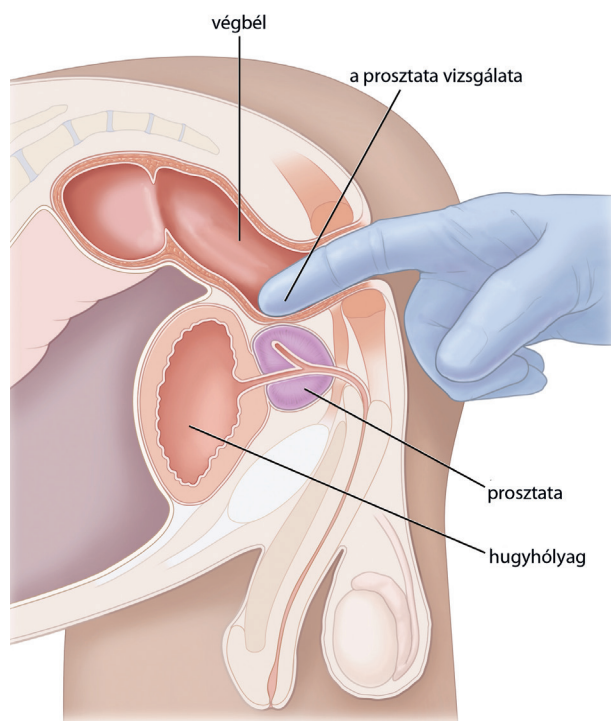
PSA-vizsgálat

A PSA-vérvizsgálat a vérben lévő fehérjét, a prostata-specifikus antigént (PSA) méri. A PSA a prostata-mirigy által termelt enzim, amely lebontja a gélképző ondófehérjéket, hogy mozgékony spermiumokat szabadítson fel. Ahogy a prostata hámszövetét a tumor megbontja, nagyobb PSA-koncentráció kerül a keringésbe. A PSA-szint azonban gyulladás, fertőzés, jóindulatú hyperplasia, idősebb kor és a prostata megnövekedett térfogata miatt is emelkedhet. Az alacsony PSA-érték tehát nem zárja ki a prosztatákat, de az emelkedett szint sem elegendő a rák diagnózis felállításához. A PSA mérését a rák stádiumának megállapítására, a kezelés megtervezésére és a kezelés eredményességének nyomon követésére használják. A PSA gyors emelkedése a műtét után annak a jele lehet, hogy valami nincs rendben, például a rákos folyamat kiújult. Ezenkívül orvosa esetleg a vérben lévő tesztoszteron szintjét is megvizsgálhatja. A csak PSA-vizsgálattal kimutatott rákos megbetegedések 20–60%-a becslések szerint túldiagnosztizálás. Csak a prostata és a prosztaták termel PSA-t. E teszt eredményeit általában nanogramm per milliliter (ng/ml) PSA a vérben adják meg. A PSA-vizsgálattal a prostata PSA-termelésében bekövetkezett változásokat keresik.

Digitális rectalis vizsgálat

Mint láthattuk, a PSA-teszt önmagában nem alkal-

Biopszia



2. ábra Digitális rectalis vizsgálat

mas a diagnózis felállítására. Az urológus digitális végbélvizsgálatot (digital rectal examination, DRE) is alkalmaz, hogy jobban megítélhesse a prostata állapotát. A digitális rectalis vizsgálat (DRE) egy olyan fizikális vizsgálat, amelynek segítségével orvosa megtapintja a prostata elváltozásait. Ezt a vizsgálatot a rák szűrésére és stádiumának meghatározására is használják, illetve annak nyomon követésére, hogy a kezelés mennyire eredményes. E vizsgálat során az orvos megtapogatja, hogy a mirigy rendellenes alakú, konzisztens, csomós vagy megvastagodott-e. Ehhez a vizsgálathoz az orvos egy bekent kesztyűs ujját helyezi a végbélbe (2. ábra).

A DRE biztonságos és egyszerű, de önmagában nem képes kiszűrni a korai rákot. Gyakran együtt végzik a PSA-teszttel. A PSA és a DRE együttesen vezet el a prosztaták korai felismeréséhez, mielőtt az továbbterjedne. A prosztaták korai kezelése megállíthatja vagy lelassíthatja a rák terjedését.

Ha a szűrővizsgálatok emelkedett PSA-szintet mutatnak ki, prostatabiopsziát lehet végezni. Ez segít a pontos diagnózis felállításában. A biopszia a prostatából vagy más szervekből vett szövetminta, amellyel rákos sejteket keresnek. A prostatabiopszia többféle megközelítésben is elvégezhető. Ezek történhetnek a végbélbe helyezett szondán keresztül, a gát bőrén keresztül (a herezacskó és a végbél között), és a pontosabb célzáshoz alkalmazhatnak speciális képalkotó eszközt, például MRI-vizsgálatot. A biopsziás mintavétel 10-20 percet vesz igénybe, melynek során kis szövetdarabokat távolítanak el, amelyeket mikroszkóp alatt vizsgálnak meg. Ilyenkor a patológus rákos sejteket keres a mintákban. A biopsziás mintában talált prostatarákos sejtek morfológiája a stroma és az infiltráció alapján pontszámokat ad, „osztályozza” a daganatot. A legelterjedtebb osztályozási rendszer az úgynevezett Gleason-osztályozási rendszer (Gleason score). A Gleason-pontszám azt méri, hogy a rákos sejtek milyen gyorsan tudnak növekedni és más szövetekben áttétet adni. Alacsonyabb fokozatot kapnak azok a minták, amelyekben kicsi, sűrűn elhelyezkedő sejtek vannak. Magasabb fokozatot kapnak azok a minták, amelyekben a sejtek jobban eloszlának. A Gleason-pontszámot a biopsziás mintában talált két leggyakoribb fokozat összeadásával határozzák meg (II. táblázat).

Shuang Hao és munkatársai gazdasági értékelő vizsgálatot végeztek a prostatarák-szűrés esetében. Azt találták, hogy a PSA-vizsgálat, majd MRI és az azt követő célzott és standard biopsziával kombinált szűrés nagy valószínűséggel költséghatékonyabb, mint a hagyományos PSA-t és standard biopsziát alkalmazó szűrési eljárás. Az MRI-alapú szűrés megfontolandó a prostatarák korai felismerésére [4]. A 2–10 ng/ml közötti PSA-szinttel és normális DRE-vel rendelkező tünetmentes férfiak esetében a következő módszerek egyikét kell alkalmazni a biopszia indikációjához:

- kockázatkalkulátor;
- a prostata mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálata (MRI) [5].

II. táblázat A Gleason osztályozási rendszer

Rizikócsoport	Grade	Gleason score
Alacsony/nagyon alacsony	Grade 1	Gleason score <6
Átmeneti (intermediate kedvező/kedvezőtlen)	Grade 2	Gleason score 7 (3+4)
	Grade 3	Gleason score 7 (4+3)
Magas/nagyon magas	Grade 4	Gleason score 8
	Grade 5	Gleason score 9-10

Képkalkotó eljárások

A radikális prostataektómiából származó mintákkal való korreláció azt mutatja, hogy az MRI jó érzékenységgel rendelkezik az International Society of Urological Pathology (ISUP) > 2 fokozatú rákok kimutatására és lokalizációjára, különösen, ha átmérőjük nagyobb, mint 10 mm. Ez a jó érzékenység a template biopszián átesett betegeknél is megerősítést nyert. Egy Cochrane metaanalízisben, amely összehasonlította az MRI-t a template biopsziával a biopszia naiv és ismételt biopsziás esetekben, az MRI összevont érzékenysége a következő volt 0,91 (95% CI: 0,83–0,95) és 0,37 (95% CI: 0,29–0,46) összevont specificitása volt az ISUP fokozatú > 2 rákok esetében [5].

Genetikai vizsgálatok

A széles körű gén asszociációs vizsgálat (Genom Wide Association Study, GWAS) olyan kutatási módszer, amelyet olyan genomi variánsok azonosítására használnak, amelyek statisztikailag összefüggésbe hozhatók egy betegség vagy egy adott tulajdonság kockázatával. A módszer során sok beteg genomját vizsgálják, és olyan elváltozások után kutatnak, amelyek gyakrabban fordulnak elő egy adott betegségben szenvedőknél, mint azoknál, akiknek nincs ilyen betegségük. A széles körű gén asszociációs vizsgálatok több mint 100 lokuszt azonosítottak, amelyek hozzájárulnak a prostatarák kockázatához. Klinikai kohorsz-vizsgálatok a csírvonal-mutációk 15-17%-os arányáról számoltak be: azt találták, hogy a férfiak 15,6%-ának a génjeiben azonosíthatóak az alábbi mutációk: BRCA1, (BReast CAncer genes), BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN és TP53), és a férfiak 10,9%-ánál a DNS-javító gének patogén változatai [5]. A szűrővizsgálattal azonosíthatóak a populációban a prostatarák szempontjából magas rizikójú férfiak. A prostatarákkal diagnosztizált betegeknél pedig a mutációk a betegség biológiai viselkedéséről adnak információt.

2022. szeptember 20-án az Európai Bizottság új ajánlást fogadott el a rákszűrési program részeként, amelyet az Európa a rák ellen (Europe's Beating Cancer Plan) elnevezésű program keretében terjesztettek elő. Az ajánlás új megközelítést alkalmaz a rákos megbetegedések tekintetében, azért, hogy felváltsa a jelenlegit, amelyet már 20 éve vezettek be. A javaslat az európai rákellenes terv egyik kiemelt kezdeményezése, és tükrözi a legfrissebb tudományos eredményeket és bizonyítékokat. A rákos megbetegedések korai stádiumban történő felismerésére az ajánlás több célt fogalmaz meg.

1. Célja a szűrésre alkalmazott berendezések számának növelése (CT, MRI stb.), ezáltal biztosítva az egyenlő hozzáférést a szűréshez.
2. Célja a szűrések számának növelése, több, magas rizikójú célcsoportot és több rákos megbetegedést lefedve. Ide tartozik az emlő-, vastagbél- és végbélrákszűrés elterjedtségének növelése. Ezen túlmenően a célzott szűrést ki kell terjeszteni más rákos megbetegedésekre, nevezetesen a prostata-, tüdő- és gyomorrákra. A prostatarászűrés 55–70 éves korú férfiaknál a prostataspecifikus antigén vizsgálatán alapul, melyet mágneses rezonanciás képkalkotó vizsgálat (MRI) követ utóvizsgálatként [6].

Irodalom

1. Taitt. Evelyn: Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location American Journal of Men's Health 1–17, 2018. – 2. www.mayoclinic.org Prostate cancer Letöltés: 2023.06.14. – 3. www.urologyhealth.com Prostate cancer Letöltés: 2023.06.14. – 4. Shuang Hao, Andrea Discacciati, Martin Eklund, Emelie Heintz, Ellinor Östenson, K. Miriam Elfström, Mark S. Clements, Tobias Nordström: Cost-effectiveness of Prostate Cancer Screening Using Magnetic Resonance Imaging or Standard Biopsy Based on the STHLM3-MRI Study JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5252. – 5. Mottet et al.: EAU EANM, ESTRO Guidelines on Prostate Cancer European Association of Urology, 2022. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. – 6. European Health Union: A new EU approach on cancer detection –screening more and screening better Press release Brussels, 20 September 2022

Levelező szerző: varga.laszlo@lam.hu

Budai Livia

Hasmenéses beteg: diéta, folyadékpótlás, gyógyszer vagy probiotikum ajánlott

A Gasztroenterológiai Világszervezet (World Gastroenterology Organisation, WGO) irányelvei támpontokat nyújtanak ahhoz, hogy mit kell és mit lehet ajánlani az akut hasmenéses betegeknek a táránál állva.

Kulcsszavak: akut hasmenés, rehidrációs oldat, probiotikumok

HA NYÁR, AKKOR HASMENÉS?

Hasmenés esetén naponta legalább három alkalommal lágy vagy híg széklet ürül, vagy az átlagos napi székletszám nő meg [1].

Az akut hasmenésnek számos oka lehet. A fejlett országokban a hasmenések túlnyomó többségét vírusos infekciók (leggyakrabban *Norovírus* és *Rotavírus*) okozzák. A fertőzések esetek kisebb hányadában valamilyen baktérium (például *Salmonella*) áll a panaszok hátterében. Nincs olyan klinikai tünet, amely egyértelműen elkülöníti egymástól a bakteriális és vírusos eredetű hasmenést, vagyis a táránál állva nem fog kiderülni az, hogy milyen mikroorganizmus okozhatja a panaszokat. Tapasztalati tény azonban, hogy a hányás és a légúti tünetek jelenléte vírusos eredetet sejtet [1–3].

AJÁNLOTT ELSŐ VONALBELI KEZELÉS: ORÁLIS REHIDRÁCIÓS OLDAT (ORS)

Akut hasmenés esetén a legfontosabb teendő a folyadék- és elektrolit-háztartás rendezése, amely optimális esetben orális rehidrációs oldattal (ORS) történik [1]. A cukros gyümölcslevek fogyasztása vagy a sós ropikkal kombinált üdítőitalozás erre a célra nem megfelelő.

A WHO és UNICEF által ajánlott csökkentett ozmolaritású ORS a következő előnyöket nyújtja [1]:

- alacsonyabb glükóz- és nátriumkoncentráció,
- ritkábban kialakuló hányás,
- kevesebb széklet,
- kisebb eséllyel kialakuló hipernatrémia,
- intravénás folyadékpótlás iránti igény csökkenése.

Optimális ORS-összetétel [1]:

Nátriumion	75 mmol/l
Kloridion	65 mmol/l
Vízmentes glükóz	75 mmol/l
Káliumion	20 mmol/l
Trinátrium-citrát	10 mmol/l
Összozmolaritás	245 mmol/l

A PIRÍTÓSOS DIÉTA MÁR A MÚLTÉ

Azok az ételek, amik alkalmasak a hasmenéses beteg táplálására nem mások, mint azok, amiket egyébként, egészségesen

Diarrhea patient: diet, fluid replacement, medication or probiotic recommended?

The guidelines of the World Gastroenterology Organization (WGO) provide reference points for what should and can be offered to patients with acute diarrhea.

Keywords: acute diarrhea, rehydration solution, probiotics

is fogyaszt. Vagyis, a hasmenés ideje alatt is eheti ugyanazokat a fajta ételeket a beteg, amelyeket egyébként is szokott, feltéve, ha kívánja azokat. Lényeges ugyanakkor, hogy elegendő makro- és mikrotápanyaghoz jusson a beteg, illetve a többször keveset elvet (napi 6-szori étkezés) szem előtt tartva történjen a táplálkozása.

Az újszülöttek és csecsemők hasmenése kapcsán hangsúlyozandó, hogy a hasmenés időszakában a szoptatott csecsemő továbbra is anyatejet, míg az egyébként tápszerrel táplált gyermek tápszert kapjon [1].

NEM SZÜKSÉGSZERŰ A HASFOGÓ ADÁSA

A nem specifikus hasmenés elleni gyógyszerek (motilitásgátlók, adszorbensek vagy szekréciógátlók) adása nem kötelező érvényű, az csak szükség esetén jöhet szóba [1].

Bizonyos alapbetegségeknél (onkológiai alapbetegség, gyulladásos bélbetegség, immunszupprimált állapot stb.), kórállapotoknál (láz vagy véres széklet, 10 napon túl elhúzódó tünetek stb.), illetve szituációkban (utazási hasmenés, nosocomialis hasmenés stb.) a kórokozó mikrobiológiai azonosítására kerül sor. Bizonyos igazolt fertőzéseknel (például kolera) célzott antibiotikum-kezelésre kerül sor, az irányelvek mentén [1–3].

KEDVEZŐ HATÁSOK KÖTHETŐK BIZONYOS PROBIOTIKUMOKHOZ

A probiotikumok az ORS-kezelés kiegészítésére alkalmazhatók hasmenés esetén. Metaanalízisek mutatnak rá arra, hogy bizonyos probiotikumok adása hatásos és biztonságos megoldást kínál a hasmenéses tünetek időtartamának lerövidítésére, a panaszok intenzitásának enyhítésére, felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt [1].

Irodalom

1. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective; 2012; <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf> – 2. Guarino A et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. – 3. Shane AL et al.: 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):45–80.

VÉDIK A BÉLFLÓRÁT A KÓROKOZÓKTÓL

ÍGY HATÉKONYAN CSÖKKENTIK A HASMENÉSES TÜNETEKET



**A BACILLUS CLAUSII
FELNŐTTEKNÉL ÉS
GYERMEKEKNÉL EGYARÁNT
HATÁSOSNAK BIZONYUL
AZ AKUT HASMENÉS
KEZELÉSÉBEN.¹**



**A B. clausii
probiotikum
hatásosan
csökkenti a
hasmenéssel járó
tüneteket**



**a székletürítés
gyakoriságát^{1,2}**



**a hasmenés
időtartamát^{1,2}**



**a kórházban
tartózkodás
hosszát.²**

A B. clausii immunmoduláns hatása alátámasztott:

**a gasztrointesztinális immunrendszer
működésének támogatása³ és**

**a proinflammatorikus citokinek és
reakcióutak downregulációja révén.¹**



**NORMAFLORE
BELSŐLEGES
SZUSZPENZIÓ**

**BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL
A NORMAFLORE GYÓGYSZEREK
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!**

**NORMAFLORE EXTRA
4 MILLIÁRD/5 ML
BELSŐLEGES
SZUSZPENZIÓ**



A Normaflore gyógyszerek a bakteriális vagy vírus eredetű gyomor-bélrendszeri fertőzés miatti akut hasmenés tüneteinek kezelését teszik teljessé. A Normaflore belsőleges szuszpenziót és a Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenziót gyermekek és felnőttek kezelésére egyaránt alkalmazhatják. Négy fajta, többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* törzs (O/C, N/R, SIN, T) spóráit tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszerek.

[1] Acosta-Rodriguez-Bueno CP et al. Adv Ther. 2022;39(11):4854-4874. [2] Lahiri K et al. IOSR-JDMS. 2015;14:74-76. Vizsgálati elrendezés: 131 akut hasmenéses gyermek (6 hónapos-12 éves). Prospektív, randomizált elrendezésű összehasonlító vizsgálat. 1. csoport akut hasmenéses gyermekek kezelése: orális rehidrációs terápia + cink. 2. csoport akut hasmenéses gyermekek kezelése: orális rehidrációs terápia + cink + B. clausii (2 milliárd spóra 12 óránként 5 napon át). [3] Wong-Chew RM et al. Expert Rev Clin Immunol 2022; 18(7): 717- 729

Szatmári Péter

Gyógyszerszint-monitorozás a hatékonyabb terápiáért

A terápiás gyógyszerszint-monitorozás (therapeutic drug monitoring, TDM) egy klinikai laboratóriumi gyakorlat, mely során a betegben az adott gyógyszer koncentrációját mérik meghatározott időközönként, ezzel biztosítva a megfelelő dózisbeállítást. Az individuális különbségek miatt a gyógyszerek farmakológiai és farmakokinetikai profilja eltérhet még azonos dózisok esetében is, emiatt a szűk terápiás tartományú gyógyszerek kiemelt figyelmet igényelnek. A TDM célja, hogy optimalizálja az adagolási rendet, elkerülve az alul- vagy túldózírozásokat és hozzájáruljon a személyre szabott, hatékony és biztonságos gyógyszeres terápiához.

Kulcsszavak: terápiás gyógyszerszint-monitorozás, farmakokinetika, gyógyszer-koncentráció

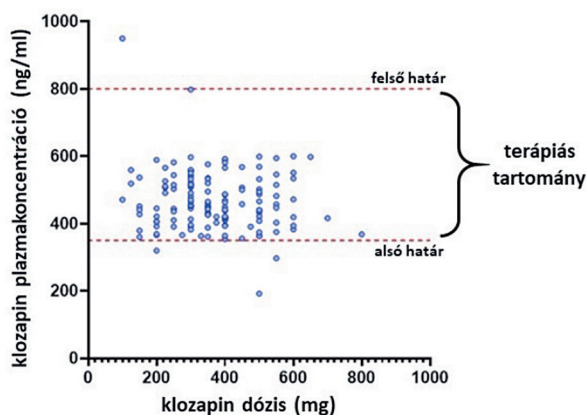
Therapeutic drug monitoring for the more effective therapy

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a clinical laboratory practice of determine drug concentration at designated intervals to reach the appropriate dosage setting. Individual variability of patients can affect the pharmacology and pharmacokinetic profile of drugs even at same dose, therefore narrow therapeutic index drugs need special attention. The aim of TDM is to optimize individual dosage regimens avoid under- or overdosing and contribute the personalized, effective and safe pharmacotherapy.

Keywords: therapeutic drug monitoring, pharmacokinetic, drug concentration

BEVEZETŐ

A klinikusok rutinszerűen mérnek fiziológiai paramétereket a terápiás válaszok függvényében, melyek magukba foglalják a lipidkoncentráció, vércukorszint, vérnyomás vagy véralvadási értékek meghatározását, azonban számos gyógyszer esetében ezen módszerekkel nem lehet megfelelő hatást meghatározni [1]. A gyógyszerek egy részére a széles terápiás tartomány jellemző és a különböző gyógyszercegek is az ezen típusú hatóanyagok fejlesztését helyezik előtérbe. Azért, mert ennek köszönhetően olyan adagolást lehet beállítani, amely a betegek nagy részénél kiváltja a terápiás hatást még az interindividuais különbségek ellenére is. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a terápiás tartomány felső határának közelében határozzák meg a dózist, amelynek köszönhetően a betegek nagyobb adagokat kapnak, mint amennyire sokaknak szüksége lehet. Ezen érték még bőven a terápiás tartományon belül mozog, ezért a tolerálhatóság is kielégítő, azonban ez a szűk terápiás ablakú gyógyszerek esetében nem, vagy csak nehezen kivitelezhető [2]. Ha egy gyógyszer adott dózisa minden betegben ugyanazt a plazmakoncentrációt érné el, akkor nem lenne szükség gyógyszerszint-meghatározásra. Azonban az emberek között igen nagy egyéni különbségek vannak a különböző farmakokinetikai folyamatokban (abszorpció, megoszlás, metabolizmus, elimináció), így a plazmakoncentrációk is változnak (1. ábra). Ezenkívül a gyógyszerek formu-



1. ábra Individuális különbségek a klozapin plazmakoncentrációjában ugyanazon dózisok beadása után [3]

lációja, a betegek genetikai háttere és egészségi állapota, a környezeti hatások, az alapbetegségek vagy a gyógyszerkölcsonhatások is befolyásolják ezen folyamatokat. Többek között ezek miatt ütközik kihívásokba a kívánt gyógyszer-koncentráció megfelelő szinten tartása, ezért válik szükségessé az egyéni dózisbeállítás és monitorozás [1, 3].

TERÁPIÁS GYÓGYSZERSZINT-MONITOROZÁS

A terápiás gyógyszerszint-monitorozás (therapeutic drug monitoring, TDM) jellemzően a gyógyszerszintek vérben, plazmában vagy különböző biológiai folyadékokban történő méréséből, valamint klinikai és farmakológiai értelmezésből áll, de a gyógyszeraktivitáshoz kapcsolódó endogén vegyületek meghatározására



Szatmári Péter 2022 júliusában szerzett gyógyszerészdoktor diplomát a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Jelenleg doktoranduszként vesz részt a kar Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet munkájában. Kutatási témakörében placentáris ABC transzporterekkel foglalkozik.

is használható. Tulajdonképpen egy biológiai közegben végzett gyógyszeranalitikai vizsgálatról beszélünk, melynek célja a hatásos, de még nem toxikus gyógyszer-szint állandó értéken tartása a terápia során [4].

Az 1960-as években terjedt el egy új szemlélet a klinikai gyakorlatban, mely során a különböző farmakokinetikai elméleteket összekapcsolták matematikai modellekkel, majd az 1970-es évek elejére létrejött a klinikai farmakokinetika, mint diszciplína. Az ezt követő években az első gyógyszerszint-monitorozások a váratlan eseményekre összpontosítottak.

Megállapították, hogy ha képesek kialakítani megfelelő gyógyszerszinteket a betegekben, akkor a különböző váratlan események előfordulása is csökkenhet [1]. Ezen felismeréseknek és a fejlődő analitikai technológiáknak köszönhetően, széles körben elfogadott lett az egészségügyi szakemberek körében és a klinikai gyakorlatban is előtérbe került [5].

A TDM alapja a beadott dózis és a biológiai minta gyógyszer-koncentrációjának meghatározható kapcsolata. Kutatások során felismerték, hogy a gyógyszer testnedvekben mért koncentrációja összefüggésbe hozható a farmakológiai aktivitással, emiatt a koncentráció alapú megközelítés megfelelőbb, mint a dózis alapú és előnyösebb is mind a hatékonyság, mind a toxicitás mérésére. Azonban a TDM megbízhatósága erősen függ az adott analitikai módszer szenzitivitásától és specifitásától [1, 4, 6].

Ahhoz, hogy a TDM megfelelően működjön és hogy pontos és megfelelő gyógyszer-koncentrációt határozzanak meg a betegben, több tudományterület együttműködésére van szükség. Ezt a szemléletet egy

multidiszciplináris csapat tudja biztosítani, melynek tagja többek között az orvos, a gyógyszerész, az ápoló és a kutató. A tudományterületek és a vizsgálatot végző csapat mellett a megfelelő időpontban történő mintavétel és az alkalmazott analitikai módszerek is kiemelt fontosságúak. Jelenleg a klinikumban többféle módszert alkalmaznak a gyógyszerszint-monitorozáshoz, melyek közül a legjelentősebbek a kromatográfiás (HPLC, LC-MS, GC) és az immunoassay (EMIT, ELISA, FPIA) módszerek. Manapság az immunoassay eljárások elterjedtebbek, mivel egyszerűbb a használatuk, gyorsabbak, nem igényelnek bonyolult mintaelőkészítést és olcsóbbak is, mint a folyadékkromatográfiás technológiák [1, 7].

MIKOR INDOKOLT A TDM?

A gyógyszerszint-monitorozásnak több oka is lehet. Amikor elkezdenek egy terápiát, előnyös lehet a gyógyszer plazmakoncentrációjának megmérése, így személyre szabottan beállítható a megfelelő dózis. Ezen irányelv alkalmazható bármely gyógyszerre, de főként a szűk terápiás tartományú gyógyszerek esetében jelentős, mint például a fenitoin, teofillin, tobramicin, digoxin, ciklosporin vagy a vorikonazol (**I. táblázat**) [8, 10]. Az egyik leggyakoribb eset, amikor az adott hatóanyag hatékonyságát és megfelelőségét kívánják követni időben, ugyanis ezzel biztosítják, hogy a gyógyszer koncentrációja a megfelelő tartományba essen és így a megfelelő terápiás hatást fejtsse ki elkerülve az aluldozozást és ezáltal a terápia hatástalanságát vagy a túlادagolást, ami a toxikus mellékhatások kialakulását eredményezheti. Felmerülhetnek gyógyszer kölcsönhatások is a terápia során, ilyen esetben az elkerülésük vagy kimutatásuk miatt lehet szükség a TDM-re, de bizonyos terápiák leállítására előtt is fontos lehet a plazmakoncentráció meghatározása, valamint a beteg együttműködési hajlandósága is megállapítható [1].

Amennyiben az adagolási rendet meg kell változtat-

I. táblázat Néhány gyakran monitorozott hatóanyag [3, 8, 9, 10, 11]

Terápiás csoport	Hatóanyagok
antiasztmatikum	teofillin
antibiotikumok	amikacin, gentamicin, tobramicin, vankomicin
antidepresszánsok	lítium, imipramin, amitriptilin, fluoxetin
antiepileptikumok	fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, lamotrigin
antimikotikumok	vorikonazol, pozakonazol
antipszichotikumok	klozapin, olanzapin, kvetiapin, szulpirid
immunszuppresszánsok	ciklosporin, szilrolimus, takrolimus
szívgyógyszerek	digoxin, lidokain, kinidin
monoklonális antitestek	rituximab, infliximab, adalimumab

ni a terápia folyamán – például máj- vagy veseelégtelenség során –, a plazmakoncentráció mérése indokolt lehet. Gyenge klinikai válasz mellett következtetni lehet az alulkezelésre, míg jelentősebb mellékhatások esetén a túlادagolásra, de akár kábítószer-használatra is. Amennyiben profilaktikus terápiát alkalmazunk, ott nem lehet monitorozni a terápiás választ. Számos gyógyszernek – mint például a fenitoinnak – van klinikai hatása toxikus dózisban, így nem szükséges a plazmakoncentrációt megmérni a diagnózishoz, viszont a későbbi dózisbeállításához segítséget nyújthat. Azonban vannak olyan gyógyszerek, mint a digoxin, melyeket össze lehet téveszteni más hatásokkal is (digoxinmérgezés olyan lehet, mint valamilyen szívbetegség), így ilyen esetekben a plazmakoncentráció megmérése előnyös lehet a helyes következtetések levonásához. Amennyiben gyógyszerkölsönhatás fordul elő a betegben – például diuretikumot adunk szűk terápiás tartományú hatóanyaggal – a plazmakoncentráció mérése segítségével módosíthatjuk az előzetes dózisokat [1]. Gyógyszer-rezisztens betegség esetén szintén praktikus lehet a TDM alkalmazása, mivel a korai beavatkozás kizárhatja a további gyógyszer-rezisztencia kialakulását [12].

A GYÓGYSZERSZINT-MONITOROZÁS JELENTŐSÉGE

Kutatások kimutatták, hogy a dózis beállítása a plazmakoncentrációk alapján csökkentette a különböző toxikus események előfordulását. A gyógyszer-szint-monitorozással azonosíthatók az individuális farmakokinetikai variabilitások, melyek ismeretében beállítható az egyéni adagolási rend [12]. A terápiás gyógyszer-szint-monitorozással folyamatosan információt lehet biztosítani a gyógyszer szintjéről a keringésben. Az orvos nyomon követheti a gyógyszer koncentrációját a betegben a terápia során, így elérheti a maximális terápiás hatást, illetve minimalizálhatja a toxicitás rizikóját, ezzel hozzájárulva az egyén személyre szabott gyógyszer-terápiájához [1]. A TDM alkalmazásával a beteg gyógyulása felgyorsulhat, így az egészségügyi ellátórendszerben kevesebb időt kell eltöltenie és ezzel együtt a gyógyszeres kezelés időtartama is lerövidülhet, így mind a gyógyszerfelhasználás, mind a költségek mértéke csökkenhet. Ez különösen igaz olyan ese-

tekben, amikor az alacsony gyógyszer-expozíció életveszélyes az alulkezelés miatt, ami nem fog megfelelő klinikai választ kiváltani (szervtranszplantáció után alacsony dózisú immunszuppresszáns mellett kilöködik a szerv), míg a magas gyógyszer-expozíció toxicitást eredményez [10].

ÖSSZEFOGLALÁS

A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás jelenleg is a szerves részét képezi a klinikai gyakorlatnak, főként a szűk terápiás tartományú gyógyszerek esetében. Jellemzően vérből, plazmából vagy különböző folyékony halmazállapotú biológiai mintákból határozzák meg a páciens gyógyszer-koncentrációját, melynek ismeretében a klinikusok be tudják állítani az egyéni adagolási rendet. Így csökkenthetőek a nemvárt mellékhatások és növelhető a terápia hatékonysága, ami elősegíti a személyre szabott terápia tervezését és felépítését.

Irodalom

1. Ju Seop Kang, Min Ho Lee, Overview of therapeutic drug monitoring, Korean J. Intern. Med. 2009 Mar;24(1):1-10. doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1. – 2. Richard W. Peck, Precision Dosing: An Industry Perspective, Clin. Pharmacol. Ther. 2021 Jan; 109(1): 47–50. doi: 10.1002/cpt.2064 – 3. Kenneth H Wills et al. Combining Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetic Modelling Deconvolutes Physiological and Environmental Sources of Variability in Clozapine Exposure, Pharmaceutics 2021 Dec 27;14(1):47. doi: 10.3390/pharmaceutics14010047. – 4. Filippo Pennazio et al. Current Status of Therapeutic Drug Monitoring in Mental Health Treatment: A Review, Pharmaceutics 2022 Dec 1;14(12):2674. doi: 10.3390/pharmaceutics14122674. – 5. Linan Zeng et al. The guideline for therapeutic drug monitoring guidelines development, J. Evid. Based. Med. 2022 Sep;15(3):272-283. doi: 10.1111/jebm.12486. – 6. H. Ceren Ates et al. On-Site Therapeutic Drug Monitoring, Trends Biotechnol. 2020 Nov;38(11):1262-1277. doi: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001. – 7. Ibrahim A. Darwish, Immunoassay Methods and their Applications in Pharmaceutical Analysis: Basic Methodology and Recent Advances, Int. J. Biomed. Sci. 2006 Sep; 2(3): 217–235. – 8. Robert Flanagan et al. Therapeutic drug monitoring (TDM), CPD Bulletin Clinical Biochemistry 2008 9(1):3-21 – 9. Kably, Benjamin, Antifungal Drugs TDM: Trends and Update, Therapeutic Drug Monitoring 44(1):p 166-197, February 2022. doi: 10.1097/FTD.0000000000000952 – 10. J. Smith et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring, Antimicrob. Agents Chemother. 2006 Apr; 50(4): 1570–1572. doi: 10.1128/AAC.50.4.1570-1572.2006 – 11. Chiyo K. Imamura, Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies: Applicability based on their pharmacokinetic properties, Drug Metab. Pharm. (34) 2019, pp. 14-18, https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2018.11.003 – 12. Charles A Peloquin, Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis, Drugs 2002;62(15):2169-83. doi: 10.2165/00003495-200262150-00001.

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet
5516 Körösladány, Arany János u. 18.
szapeti40@gmail.com

Egyetemi hírek

HÍREK PÉCSRŐL

Vajda Péter III. helyezést ért el a LVIII. Rozsnyay Mátyás Emlékverseny kórházi szekciójában



Dr. Vajda Péter III. helyezést ért el az idei Rozsnyay Mátyás Emlékversenyen, kórházi gyógyszerészet kategóriában „A gyógyszerfogyasztók környezettudatosabb magatartásának kialakítását ösztönző gyógygy-

szerészi tanácsadás szempontjai és jelentősége” című előadásával. Miskolctapolcán összesen 19 pályamunkát mutathattak be a hazai és határon túli fiatal gyógyszerészek két szekciójában (közforgalmú és kórház-klinikai). A pécsi Klinikai Központi Gyógyszer-tár és Gyógyszerészeti Intézet három kollégája is részt vett a szakmai rendezvényen. *dr. Kiss Boglárka* a mentális betegségben szenvedők gyógyszerészi tanácsadásával foglalkozott előadásában, míg *dr. Kráncsevis Olivér* előadásában a fájdalomcsillapító elegyek kialakításának szempontjait, minőségbiztosítást mutatta be.

Sikeres habilitáció a Gyógyszerészi Biológiai Tanszéken, illetve a Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetben

Karunk két kollégája, *dr. Pandur Edina* és *dr. Bognár Balázs* sikeresen habilitáltak. Dr. Pandur Edina „A gyulladásos mediátorok, a fraktalkin és a vas-anyagcsere összefüggéseinek vizsgálata in vitro mono- és kokultúrákon” címmel (magyar nyelven) tartott tudományos előadást (részleteket lásd a habilitáció beszámolóban). Dr. Bognár Balázs „Stabilis és nem stabilis nitroxidok szintézise és alkalmazása” címmel tartott nyilvános tudományos előadást.

HÍREK SZEGEDRŐL

Véget ért az V. Herba Medica Tanulmányi Verseny

A 2022/23-as tanévben a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar (SZTE GYTK) ismét megrendezte a Herba Medica középiskolás tanulmányi versenyt, amelyre 150 versenyző és 97 felkészítő tanár regisztrált. A két online fordulón legmagasabb pontszámot elért 11 diák és tanáraik kaptak meghívást a 2023. március 25-i szegedi döntőre, amely három részből állt.

A teszt megírását követően a diákok fele a laboratóriumi feladat megoldásához kezdett hozzá. A kikészített reagensek segítségével kellett kideríteniük, hogy a négy ismeretlen gyógyszeralapanyag közül melyik az aszkorbinsav. Ezután a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv szerint elvégezték a szubsztancia tartalmi meghatá-

zását. Eközben a döntősök másik fele 10-10 perces előadást tartott. Mindenki az előre kiadott témákból választhatta ki az őt leginkább érdeklő területet. Délután



Csernyák Milán, az V. Herba Medica verseny első helyezettje

a két csoport helyet cserélt. Amíg a zsűri összesítette a végleges pontszámokat, a versenyzők és kísérőik meglátogatták a szegedi dómot.

Az eredményhirdetésen minden döntős és felkészítő tanára kapott egy-egy 10 000 Ft értékű könyvvutalványt. Az első három helyen végzett versenyző (Csernyák Milán [**képünkön**], Kaposvári Munkácsy Mihály Gimnázium; Paulovszky Gergő, Budapesti Műszaki Szakképzési Centrum Petrik Lajos Két tanítási Nyelvű Technikum; Kulcsár Borbála, Pasaréti Gimnázium) pedig egy-egy nagy értékű (200 000 Ft, 150 000 Ft, 100 000 Ft) híradástechnikai és elektronikai termékekre beváltható vásárlási utalványt nyert.

A gyógyszerész- és egészségtudományokat érintő komplex feladatok révén a versenyzők megismerkedhettek a tudományos kutatással és a gyógyszerészi hivatással. A szervezőknek nem titkolt célja, hogy felhívják a középiskolai biológia és kémia szakos tanárok figyelmét a gyógyszerészképzésre mint a természettudományok iránt érdeklődő diákok egyik biztos karriert nyújtó továbbtanulási lehetőségére.

Rédei Dóra

Alapításának 10. évfordulóját ünnepelte a Kabay János Szakkollégium

Az SZTE GYTK Kabay János Szakkollégiuma 2013 áprilisában alakult meg az ország első gyógyszerészhallgatókat tömörítő szakkollégiumaként. Célja azon szegedi gyógyszerészhallgatók összefogása, akik a kutatás és az ipar iránt érdeklődnek, egy olyan közösségi és szellemi műhelyt hozva létre, amely az egyetemi oktatás ismeretein túl, szakmai többlettudást nyújt. A 10. éves jubileumot kétnapos rendezvénysorozattal ünnepelték a szakkollégisták. 2023. május 5-én, pénteken egy előadóüléssel vette kezdetét, amelyre meghívást kaptak a kar hallgatói és oktatói. Az ülés kere-



Csoportkép a Kabay-piknikről

tében három, a névadó munkásságához kapcsolódó előadás hangzott el. Miután *dr. Sovány Tamás* ismertette Kabay János életét, *prof. dr. Hohmann Judit* és *prof. dr. Szakonyi Zsolt* beszélt Kabay János munkásságának farmakognóziai, illetve gyógyszerkémiai jelentőségéről. Ezt egy kerekasztal-beszélgetés követte, amelynek résztvevői a Szakkollégium jelenlegi és korábbi elnökei voltak. A rendezvény a szegedi Kabay Patika gáláns támogatásának köszönhetően állófogadással zárult. Szombaton a délutáni szabadtéri pikniket (**képünkön**) egy, a születésnapi ünnepséget záró, esti buli követte.

Nyolc díjat nyertek el hallgatónk a 36. OTDK Konferencián



Az OTDK-n részt vevő szegedi gyógyszerészhallgatók

A 36. OTDK Orvos- és Egészségtudományi Szekciója 2023. április 18–21. között, a Semmelweis Egyetem szervezésében került megrendezésre. A gyógyszer-tudományok területén összesen 40 előadást hallgathattak meg az érdeklődők, a zsűri pedig összesen 18 díjat osztott ki. Az előadásokat a következő öt tagozatba sorolták be: gyógyszerészi kémia, gyógyszer-analitika, farmakognózia A és B tagozat; gyógyszerhatástan, klinikai gyógyszerészet A és B tagozat; gyógyszer-technológia, gyógyszerfelügyelet, minőségbiztosítás tagozat.

A Szegedi Tudományegyetemet 11 diákkörös hallgató képviselte a gyógyszer-tudományok területén (**lásd képünk**). Közülük az alábbi nyolc előadás szerzőjét díjazta a zsűri:

I. díj: *Galgóczi Emese Zsuzsanna*: Membránfehérje expressziója – Léptéknövelés, stabilitás, szennyezés-profil és kristályosítás; *Nagymihály Bence*: Rad6 fehérje-fehérje kölcsönhatásainak gátlása peptidometikumok és szelektív kovalens inhibitorok segítségével.

gével; *Tóth Franciska*: Hialuronsav vírusszaporodásra gyakorolt hatása.

II. díj: *Kocsis Endre*: Kaloniszterontartalmú önrendező nanorészecske prodrugok felszintetikus előállítás és vizsgálata; *Nacsá Róbert*: Sürgősségi megjelenésekhez köthető antibiotikum-alkalmazás pilot vizsgálat a szegedi SBO-n; *Szikora Zsóka*: *In situ* film-

képző rendszerek formulálása és dermalis felhasználási lehetőségeik.

Különdíj: *Rajki Eszter* és *Galgóczi Emese Zsuzsanna*: T4 kovalens fúzió mint a membránfehérjék hatékonyabb kristályosításának lehetősége; *Szatmári Péter*: Skizofréria hatása a placenta ABC transzportfehérjéinek expressziójára és epigenetikai mintázatára patkánymodellben.

PhD-védések

FATIMA ZAHRA BAMOU PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája *Fatima Zahra Bamou* doktorandusz „Stereoselective syntheses and application of (–)-isopulegol and (+)-neo-isopulegol-based bi-, tri- and tetra-functionalised monoterpenes” című értekezésének nyilvános vitáját 2022. december 12-ére tűzte ki, amelyet online eseményként rendeztek meg.



A bírálóbizottság elnöke *prof. dr. Dombi György* kandidátus, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet professor emeritusa, titkára pedig *dr. Szakonyi Gerda*, PhD, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet egyetemi docense volt. Az értekezés hivatalos bírálói *dr. Herczeg Mihály*, PhD, a DE Gyógyszerészi Kémia Tanszék egyetemi docense és *dr. Szöllősi György*, az MTA doktora, az MTA SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport tudományos tanácsadója voltak. Rajtuk kívül a bizottság tagja volt *dr. Berkó Szilvia*, PhD, az SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet egyetemi docense.

A doktorjelölt Marokkóban végezte egyetemi tanulmányait, majd 2018-ban kezdte el kutató munkáját PhD-hallgatóként az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében *prof. dr. Szakonyi Zsolt* és *dr. Le Minh Tam* vezetésével. (–)-Izopulegoltól kiindulva biciklusos oxidánok aminolízisén keresztül neoizopulegol alapú

királis 1,2-aminoalkoholokat állított elő, és vizsgálta ezek gyűrűzárási készségét, valamint az így kapott vegyületek katalitikus aktivitását dietil-cink és aro-más aldehidek reakciójában. (+)-Neoizopulegoltól kiindulva O- és N-szubstituírt aminodiolok és -triolok széles palettáját készítette el, köztük imidazol és 1,2,4-triazol heterociklusokat tartalmazó vegyületekkel, amelyek figyelem-re méltó antibakteriális hatással rendelkeztek. Az izopulegol és neoizopulegol alapú aminodiolokból és aminoalkoholokból kiindulva változatos szerkezetű 2,4-diaminopirimidiniket állított elő, amelyek mind antibakteriális, mind antiproliferatív hatással rendelkeztek.

Fatima Zahra Bamou eredményes munkájának köszönhetően öt nemzetközi folyóiratban megjelent cikk szerzője (ezekből három képezte az értekezés alapját), amelyek összesített impakt faktora 22,254. Kutatási eredményeit előadások és poszterek formájában is bemutatta hazai és nemzetközi konferenciákon. A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 100%-os eredmény alapján javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

dr. Szakonyi Zsolt

NÉMETH ZSÓFIA PHD-VÉDÉSE

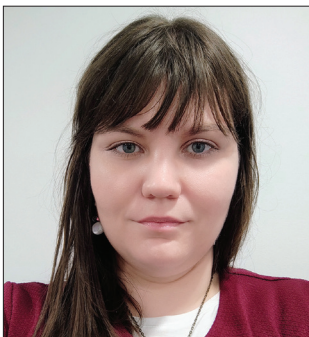
A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája 2022. november 30-ára tűzte ki *dr. Németh Zsófia* gyógyszerész „Quality by Design módszertan alkalmazása liposzomális szállítórendszerek tervezési és fejlesztési folyamatában” című értekezésének nyilvános vitáját, amely hibrid esemény-

ként, személyes részvétellel a Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Akadémiai Bizottságának székházában, illetve online közvetítve került lebonyolításra.

A bírálóbizottság elnöke *prof. dr. Szatmári István*, az MTA doktora, az SZTE Gyógyszerkémiai Intézet vezetője, titkára pedig *dr. Doró Péter*, PhD, az SZTE

Klinikai Gyógyszerészeti Intézet egyetemi docense volt. Az értekezés hivatalos bírálói *dr. Csóka Gabriella*, PhD, a Meditop Gyógyszeripari Kft. munkatársa és *dr. Kovács-Kiss Dorottya*, PhD, a Richter Gedeon Nyrt. Gyógyszer-technológiai Osztályának osztályvezető gyógyszer-technológusa voltak. Rajtuk kívül a bizottság tagja volt *dr. Szakonyi Gerda*, PhD, az SZTE Gyógyszer-analitikai Intézet egyetemi docense.

A doktorjelölt munkáját 2018-ban kezdte az SZTE Gyógyszer-technológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetében *prof. dr. Csóka Ildikó*, valamint *dr. Pallagi Edina* vezetésével. Kutatási munkájában a Quality by Design (QbD) minőségfejlesztési modell elveit követve liposzómás formulációk előállításával és vizsgálatával foglalkozott. Munkája során a lipidfilm-hidratációs liposzóma-előállítási technika követelményeit vizsgálta. A liposzóma alapú készítmények fejlesztésének korai szakaszába beépítette a QbD-koncepciót, valamint a kockázatbecslés-módszertant.



összetételt.

Köszönhetően az említett munkának, *dr. Németh Zsófia* hat nemzetközi és három magyar folyóiratban megjelent cikk szerzője, amelyek összesített impakt faktora 29,143. Több hazai és nemzetközi konferencián mutatott be poszttert és tartott előadást eredményeiről.

A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 100%-os eredmény alapján egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

Németh Zsófia

GITHA FUNGIE GALISTIANI PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája *Githa Fungie Galistiani* doktorandusz „Vaccination and Rational Antibiotic Use: Two Aspects to Combat Antimicrobial Resistance – Pharmacoepidemiology Studies to Identify Problematic Areas” című értekezésének nyilvános vitáját 2022. november 23-ára tűzte ki. A védést online eseményként rendezték meg.

A bírálóbizottság elnöke *prof. dr. Zupkó István*, az MTA doktora, az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet vezetője, titkára pedig *dr. Vasas Andrea*, PhD, az SZTE Farmakognózia Intézet egyetemi docense volt. Az értekezés hivatalos bírálói *dr. Fittler András*, PhD, a PTE Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár egyetemi docense, valamint *dr. Kardos Gábor*, PhD, a DE Metagenomikai Intézet egyetemi docense volt. Rajtuk kívül a bizottság tagja volt *dr. Kovács Anita*, PhD, az SZTE Gyógyszer-technológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet egyetemi docense.

A doktorjelölt Indonéziában végezte egyetemi tanulmányait, majd 2018-ban kezdte el a PhD-képzést



az SZTE Klinikai Gyógyszerészeti Intézetében *dr. Benkő Ria* és *dr. Matuz Mária* vezetésével.

A jelölt egyik fő munkája egy keresztmetszeti felmérés volt, melynek során felnőttek körében vizsgálta az influenzavakcináció felvételét/elutasítását meghatározó faktorokat. Tanulmányozta azt is, hogy miként lehetne az átoltottságot növelni a közforgalmú gyógyszerészek bevonásával, mennyire nyitott a felnőtt lakosság ennek a szolgáltatásnak az igénybevétele. Másik fő témája a pediátriai antibiotikum-alkalmazás volt. Ennek során populációs szintű adatok segítségével feltérképezte a magyarországi pediátriai antibiotikum-alkalmazás mennyiségi és minőségi jellemzőit, ezzel megmutatta, hogy milyen gyakran és mivel kezelik a hazai gyermekpopulációt. Ugyanehhez a témához kapcsolódva egy nemzetközi összehasonlító vizsgálat (cross national comparison) segítségével pedig azt elemezte, hogy a hazai gyermekkori antibiotikum-alkalmazás miben különbözik egy skandináv, valamint egy dél-európai ország antibiotikum alkalmazásához viszonyítva.

Githa Fungie Galistiani eredményes munkájának

köszönhetően három nemzetközi folyóiratban megjelent cikk szerzője. Munkáját tovább folytatva a védés-kor összesített impakt faktora 31,87 volt. Kutatási eredményeit előadások és poszterek formájában is bemutatta hazai és nemzetközi konferenciákon. A bírál-

lóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 100%-os eredmény alapján javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

Benkő Ria és Matuz Mária

MOUNIR RAJI PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája *Mounir Raji* doktorandusz „Stereo-selective syntheses and application of pinane-based bi- and trifunctional chiral ligands” című értekezésének nyilvános vitáját 2022. szeptember 22-ére tűzte ki. A védést online eseményként rendezték meg.

A bírálóbizottság elnöke *dr. Hohmann Judit* akadémikus, az SZTE Farmakognóziái Intézet professzora, titkára pedig *dr. Minorics Renáta*, PhD, az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet egyetemi adjunktusa volt. Az értekezés hivatalos bírálói *dr. Perjési Pál*, kandidátus, a PTE Gyógyszerészi Kémiai Intézet professzora és *dr. Frank Éva*, az MTA doktora, SZTE Kémiai Intézet Szerves Kémiai Tanszék egyetemi docense voltak. Rajtuk kívül a bizottság tagja volt *dr. Tóth Géza*, az MTA doktora, az SZBK Biokémiai Intézet professor emeritusa.

A doktorjelölt Marokkóban végezte egyetemi tanulmányait. 2017-ben PhD-hallgatóként csatlakozott a *prof. dr. Szakonyi Zsolt* által vezetett munkacsoport-hoz az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetben.

Kutatómunkája során (-)- β -pinénből kiindulva pinánvázas epoxi-alkohol-intermediereken keresztül piridin, illetve piperidin heterociklusokat tartalmazó



trifunkciós vegyületeket állított elő. Nopinoból formaldehiddel végzett aldolizálással, majd ezt követő sztereospecifikus epoxidációval epoxialkoholhoz jutott, amelyek gyűrűnyitása primer és szekunder aminokkal 3-amino-1,2-dioloikat eredményezett. Vizsgálta az aminodiolok gyűrűzárási készségét is. Sztereoszelektív átalakításokkal, (1R)-(-)-mirtenolból és α -pinénből előállított izopinokarveolból kiindulva, monoterpénvázas 2-amino-1,3-diol-vegyületkönyvtárat hozott létre, és vizsgálta a vegyületek királis katalizátorokként való alkalmazhatóságát. Pinánvázas 1,3-aminoalkoholokból és aminodiolokból kiindulva antiproliferatív hatású 2,4-diaminopirimidineket állított elő.

Mounir Raji munkájának köszönhetően négy nemzetközi folyóiratban megjelent cikk szerzője, amelyek összesített impakt faktora 12,585. Kutatási eredményeit előadások és poszterek formájában is bemutatta hazai és nemzetközi konferenciákon. A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 96%-os eredmény alapján javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

Szakonyi Zsolt

FÁSI LAURA PHD-VÉDÉSE

Dr. Fási Laura gyógyszerész PhD-védésére a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája szervezésében 2022. szeptember 7-én került sor. Bioaktív oxidált hidroxifahéjsav-származékok előállítása című értekezésének nyilvános vitája online módon zajlott.

A bírálóbizottság elnöke *dr. Szakonyi Zsolt*, az MTA doktora, az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetének professzora volt. A titkári teendőket *dr. Szakonyi Gerda*,



PhD, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézetének docense végezte. Az értekezésnek két hivatalos bírálója volt: *dr. Kursinszki László*, PhD, a Semmelweis Egyetem Farmakognóziái Intézetének docense és *prof. dr. Szatmári István*, az MTA doktora, az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetének vezetője. A bizottság ötödik tagja *dr. Janicsák Gábor*, PhD, a Hungaropharma Zrt. Minőségbiztosítási Igazgatóságának munkatársa volt.

A doktorjelölt munkáját 2015-ben kezdte az SZTE Farmakognózi Intézetében *dr. Hunyadi Attila* vezetésével. Kutatásának gerincét két jól ismert, és növényekben széles körben elterjedt antioxidáns, a metil-*p*-kumarát és a metil-kaffeát oxidált, szabadgyökök befogásával keletkező metabolitjainak kémiai-farmakológiai vizsgálatát adta. A biológiai közegben lezajló szabadgyökfogást modellező biomimetikus oxidációs reakciókkal változatos származékokat állított elő, amelyek között több erős tumor ellenes hatással rendelkező vegyületet is azonosított.

A hatásos anyagok keletkezésének kémiai vizsgálatával valószínűsítette ezek élő szervezetben való létrejöttét is, ami új magyarázatot adhat a hidroxifahéjsavak sok esetben nehezen értelmezhető biológiai hatásaira.

Köszönhetően az említett munkának, *dr. Fási Laura* két nemzetközi folyóiratban megjelent cikk szerzője, amelyek összesített impakt faktora 11,084. *Dr. Fási Laura* 2023. január 27 vette át *summa cum laude* minősítésű PhD-oklevelét.

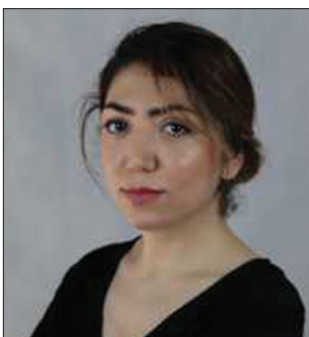
Hunyadi Attila

REIHANEH MANTEGHI PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája *Reihaneh Manteghi* doktorandusz „Strategies for development of antimicrobial peptides and proteins” című értekezésének nyilvános vitáját 2022. augusztus 23-ra tűzte ki. Az eseményt online módon rendezték meg.

A bírálóbizottság elnöke *prof. dr. Martinek Tamás*, az MTA doktora, az SZTE Orvosi Vegytani Intézet vezetője, titkára pedig *prof. dr. Szatmári István*, az SZTE Gyógyszerkémiai Intézet vezetője volt. Az értekezés hivatalos bírálói *dr. Janovák László*, PhD, az SZTE Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék adjunktusa, *prof. dr. Zupkó István*, az MTA doktora, az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet vezetője és *prof. dr. Zelkó Romána*, az MTA doktora, az SE Egyetemi Gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezés Intézet igazgatója voltak. Rajtuk kívül a bizottság tagja volt *dr. Berkecz Róbert*, PhD, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet adjunktusa.

A doktorjelölt Szíriában végezte egyetemi tanulmányait, majd Stipendium Hungaricum ösztöndíjaként 2017-ben kezdte meg munkáját az SZTE Gyógyszer-technológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetében *prof.*



dr. Csóka Ildikó és *dr. Szakonyi Gerda* vezetésével. Kutatási témája az antimikrobiális peptidek alkalmazhatóságának, valamint pegilálásának tanulmányozása volt Quality by Design (QbD) megközelítés alkalmazásával. Munkája további részében antimikrobiális hatású lizozim tartalmú nanorészecskéket formulált faktoriális kísérletterv alkalmazásával. A jelölt a fent említett antimikrobiális peptidek esetében alkalmazható QbD-módszert fejlesztett, valamint előadásában a nanorészecske-előállítás kritikus paramétereit, az előállítás lépéseit és a nanorészecske-vizsgálatok eredményeit ismertette.

Reihaneh Manteghi eredményes munkájának köszönhetően három nemzetközi folyóiratban megjelent cikk szerzője, amelyek összesített impakt faktora 7,47. Kutatási eredményeit előadások és poszterek formájában is bemutatta hazai és nemzetközi konferenciákon.

A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 87%-os eredmény alapján javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

Kristó Katalin

PAMLÉNYI KRISZTIÁN PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája 2023. április 24-ére tűzte ki *dr. Pamlényi Krisztián* okleveles gyógyszerész, doktorjelölt „Allergiaterápiában alkalmazott cetirizin és nátrium-alginát tartalmú bukkális mukoadhezív polimer film fejlesztése” című értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre jelenléti módon került sor az MTA Szege-

di Akadémiai Bizottságának dísztermében, de online kapcsolódásra is volt lehetőség.

A Bíráló Bizottság elnöke *prof. dr. Csupor Dezső*, az MTA doktora (SZTE, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet), az értekezés hivatalos bírálói *dr. Gottnek Mihály*, PhD (XELLIA Gyógyszervegyészeti Kft.) és *prof. dr. Vecsernyés Miklós*, PhD (DE Gyógyszer-technológiai

Tanszék) voltak. A Bizottság titkára *dr. Vasas Andrea*, PhD (SZTE, Farmakognózi Intézet), illetve tagja volt továbbá *dr. Sztojkov-Ivanov Anita*, PhD (SZTE, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet).

A jelölt 2019-ben kezdte meg PhD-munkáját az SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetében dr. *Kristó Katalin* egyetemi adjunktus és ifj. dr. *Regdon Géza* egyetemi docens témavezetésével nátrium-alginát alapú orális mukoadhezív filmek kutatási területen. Munkája során cetirizint tartalmazó nátrium-alginát alapú bukkális polimer filmeket állított elő és vizsgálta őket, mint potenciális hatóanyag hordozó rendszereket. A segédanyagok polimer mátrixra gyakorolt hatását behatóan tanulmányozta és a filmek fizikai-kémiai tulajdonságait széles körben vizsgálta. Gyorsított stabilitási vizsgálatokat is végezett munkája során,



valamint a bukkális filmek sejtkompatibilitását és a hatóanyag permeabilitását is tanulmányozta *in vitro* körülmények között.

Pamlényi Krisztián tudományos munkájából három első szerzős, Q1-es besorolású nemzetközi közleménye született, amelyek összesített impakt faktora 16,826. A PhD munkáját a Richter Gedeon Nyrt. ösztöndíjasaként végezte. 2022-ben Erasmus+ mobilitás alatt a Portói Egyetemen kutatómunkát. Tudományos eredményeit nemzetközi konferencián és 8 hazai rendezvényen is megvitatta, melyekből 16 verbális előadás volt.

A Bíráló Bizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 100%-os eredmény alapján egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

ifj. Regdon Géza

KERESSE FEL FACEBOOK-OLDALUNKAT!




TUDOMÁNY • ÉRTÉK • HAGYOMÁNY



Gyógyszerészet
PILLANATKÉPEKben
Fotópályázat
Beküldési határidő:
2023. október 31.



**XV. CLAUDE OTTO
EMLÉKVERSENY**
Budapest,
2023. november 16–17.



Lőrincz Ágoston

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

Első kiadás: 2023. október 31.



2023/7.

Részlet a 7. évfolyam
1. számából

Gyógyszerészet
1. évfolyam

Részlet a 7. évfolyam
1. számából

Részlet a 7. évfolyam
1. számából

2023/7.

Részlet a 7. évfolyam
1. számából

Gyógyszerészet
1. évfolyam

Részlet a 7. évfolyam
1. számából

Részlet a 7. évfolyam
1. számából





Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

POSTGRADUATION INFORMATION

Duda E.: Recombinant proteins as drugs	339
Herczeg D. I.: Analysing the Hungarian practice regarding the medicines' suspension of marketing or withdrawal from the market	346
Hotzi J., Buchholz Gy.: Hungarian survey on the use of antibiotics in hospital	357

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

Kocsis M.: Possibilities of transdermal patches now and in the future	362
---	-----

CURRENT PAGES

Varga L.: Medicines with the largest turnover in 2022	369
Rozsnyay Mátyás Memorial Competition	372

PRAXIS

Varga L.: News about prostate cancer screening	375
Szatmári P.: Therapeutic drug monitoring for the more effective therapy	382

NEWS	385
------------	-----

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA!

- A tudományos élet legfrissebb hírei • kreditpontos továbbképzések
 • webináriumok • távoktatás • nemzetközi hírek • FIP-ajánlások • az MTA hírei
 • naprakész információk a gyógyszerészet világából

www.mgyt.hu

MGYTávoktatás – 2023. július



Duda Ernő: Rekombináns fehérjék mint gyógyszerek

1. Mi a rekombináció?

- a) a DNS kettős spirál összekombinálódott szálainak szétválasztása ☐
- b) kromoszómamutáció egyik típusa ☐
- c) a folyamat, amikor az örökítőanyag, a DNS szakaszai kicserélődnek, újra kombinálódnak, melynek során új tulajdonságokat kódoló gének is keletkezhetnek. ☐

2. Az eltérő aminosav-szekvencia miatt melyik inzulin nem válthat ki nemkívánatos immunválaszt?

- a) a marhaeredetű inzulin ☐
- b) a sertésinzulin ☐
- c) a rekombináns humán inzulin ☐

3. A rekombináns fehérje természetű gyógyszerhatóanyagokat legtöbbször milyen gyógyszerformában szokták alkalmazni?

- a) tablettában ☐
- b) kúpban ☐
- c) intravénás vagy intramuscularis injekcióban ☐

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK I.

A *Gyógyszerészet* – a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság továbbképző-információs havi folyóirata – a gyógyszerészeti tudomány és gyakorlat minden területéről közöl közleményeket, hírt ad a gyógyszerészet hazai és nemzetközi történéseiről, különösen a Társaság életéről, a gyógyszerészképzésről és -továbbképzésről, továbbá segít a nemzetközi és hazai szakirodalomban való tájékozódásban.

Közlésre elfogadunk közleményeket a gyógyszerészeti tudomány és gyakorlat minden területéről, előzetes híradásokat és beszámolókat a gyógyszerészet hazai és nemzetközi életéről, referátumokat a hazai és nemzetközi szaksajtóban megjelent közleményekről, recenziót hazai és külföldi szakkönyvekről. A *Gyógyszerészet*ben saját kísérleti vagy vizsgálati eredményeket bemutató kéziratok közlésére akkor van lehetőség, amennyiben azok közvetlen összefüggésben állnak a gyógyszerési gyakorlattal. A gyógyszerésztudományi alap kutatások kísérletes közleményeit Társaságunk angol nyelvű lapja, az *Acta Pharmaceutica Hungarica* jeleníti meg.

A KÉZIRAT TAGOLÁSA, TERJEDELME

A továbbképző és tudományos közleményeket az alábbi tagolás szerint szerkessze:

- (a) **Cím,**
- (b) **Szerző(k)** (teljes névvel kiírva, a különböző munkahelyeken dolgozó szerzők felső indexbe tett számokkal jelölve),
- (c) **Absztrakt** (legfeljebb 150 szó, tartalmazza a kézirat célját, módszertanát, legfontosabb megállapításait és következtetéseit),
- (d) **Kézirat angol címe,**
- (e) **Angol nyelvű absztrakt**
- (f) **Első szerző** legfeljebb 100 szavas, E/3 személyű, szakmai bemutatása (arcképet is csatoljon),
- (g) **Rövidítéskönyv** (Csak akkor, ha a kézirat 6-nál több, nem közkeletű rövidítést tartalmaz. Kétoszlopos táblázatként külön kérjük csatolni. Az idegen nyelvű rövidítések magyar megfelelőjét is adja meg.),
- (h) **Szöveg** (tagolható, kísérletes kéziratok esetén javasoljuk a szöveg Bevezetés – Módszerek – Eredmények és Megbeszélés részekre bontását),
- (i) **Következtetések/összefoglalás/zárszó,**
- (j) **Köszönetnyilvánítás** (opcionális),
- (k) **Nyilatkozat a szerzők érdeklődéséről** (opcionális),
- (l) **Irodalomjegyzék,**
- (m) **Szerző(k) munkahelye(i),**
- (n) **Levelező szerző elérhetősége.**

A kézirat terjedelme (szóközökkel, irodalomjegyzékkel) legfeljebb 20 ezer karakter. Nagyobb lélegzetű összefoglaló, vagy átfogó irodalmi áttekintéssel kibővített kísérletes munkák esetén a maximális karakterszám 30 ezer (szóközökkel, irodalomjegyzékkel).

Más közleménytípus esetén (pl. beszámoló, ismeretterjesztő cikk, könyvismertetés, referátum, olvasói levél, interjú, híradás, *in memoriam* stb.) a kézirat annak saját logikája szerint tagolható.

A KÉZIRAT BENYÚJTÁSA

A *Gyógyszerészet*be szánt kéziratokat elektronikus formában, e-mailhez csatolt mellékletként, bármilyen verziójú Word vagy Open document formátumban kérjük benyújtani a szerkesztoseg@mgyt.hu címre. A részletes formai kritériumokat az útmutató II. része tartalmazza. (Megtalálható az MGYT honlapján: <https://mgyt.hu/kiadvanyok/gyogyszereszet/szerzoinkhez/>.)

A levelező szerző az e-mail szövegében, vagy a kézirathoz csatolt kísérőlevélben nyilatkozzon arról, hogy (a) a kéziratot a szerzők mindegyike elolvasta és jóváhagyta, (b) a kézirat vagy annak bármely része máshol publikálásra került-e már. Ezen kívül a levél tartalmazza csatolt fájlként az első szerző arcképét, a levelező szerző telefonszámát, és minden olyan információt, amelyek a szerkesztők számára fontosak lehetnek. Amennyiben a kézirat máshol már megjelent anyagokat is bemutat, csatolni kell a jogtulajdonos újraközléséhez szükséges engedélyét. A kéziratban bemutatott anyagok közölhetőségével kapcsolatos szerzői jogok tisztázásáért a kézirat szerzői felelnek.

A KÉZIRAT BÍRÁLATA

A beérkezett kéziratok elsőként formai ellenőrzésen esnek át, és amennyiben nem felelnek meg a formai kritériumoknak, azokat a szerkesztőség érdemi bírálat nélkül visszaküldheti a szerzőknek átdolgozásra. A formai kritériumoknak megfelelő kéziratok befogadhatóságáról a szerkesztőség – adott esetben felkért lektorok véleményét is figyelembe véve – dönt. A kézirat a döntés értelmében lehet: (a) *változatlan formában elfogadható*; (b) *kisebbségi változtatásokkal elfogadható*; (c) *átdolgozandó* (amely esetben az átdolgozott kézirat újból belép a bírálati folyamatba); illetve (d) *elutasítandó*.

SZERZŐI KORREKTÚRA

A befogadott kéziratok kefelevonatát a kézirat első szerzője elektronikus formában megkapja, és a felelős szerkesztő által adott határidőn belül jelzi a szükséges javításokat, továbbá nyilatkozik a megjelentethetőségről. A társszerzők bevonása a szerzői korrektúrába az első szerző felelőssége. Ebben a szakaszban az esetleges kisebb elírások, tipográfiai, szerkesztési hibák javíthatók, a kézirat formai és tartalmi változtatására már nincs lehetőség.

A SZERZŐI JOG

A közlésre elfogadott cikkek szerzői jogait a *Gyógyszerészet* fenntartja magának, ugyanakkor indokolt esetben nem górdít akadályt a közlemény (illetve részletei) szerzők vagy munkahelyük általi további publikációs vagy marketing célú felhasználása elé. A másodközléshez a *Gyógyszerészet* szerkesztőségének hozzájárulása szükséges. Különlönyomat igényét egyeztesse a szerkesztőséggel.

MIDERIX

tabletta

metokarbamol, paracetamol

380^{mg}/300^{mg}

60x

FIGYELEM
NÉVVÁLTOZÁS!

SZERVA OTT CSERE ITT – ÚJ NÉVVEL AZ AKUT DERÉKFÁJDALOM TÜNETI KEZELÉSÉRE,

akut vázizom betegségekkel összefüggő fájdalmas izomgörcsök rövid távú tüneti kezelésére



MIDEXON
helyett
MIDERIX

.....
A MIDEXON 380 mg/300 mg
tabletta neve 2023. március 24-től
– változatlan összetétel mellett –
MIDERIX 380 mg/300 mg
tablettára változik.

MAGYAR
GYÓGYSZER

Miderix 380 mg/300 mg tabletta

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA:

MEDITOP Gyógyszeripari Kft. | 2097 Pilisborosjenő, Ady Endre u. 1.

Telefon: +36 26 336 400 | info@meditop.hu | www.meditop.hu

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI: OGYI-T-23973/01 | OGYI-T-23973/02

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS LEGUTOLSÓ FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA: 2023. január 14.

Bővebb információért, kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

ALKALMAZÁSI
ELŐÍRÁS:



Termék	Bruttó fogyasztói ár	TB támogatás
Midexon 380 mg/300 mg tabletta 60x	2 751 Ft	0%

Az árak 2023.04.01-től érvényesek. A mindenkorú árakkal kapcsolatban keresse fel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját, www.neak.gov.hu | Szöveg lezárásának dátuma: 2023. március 24. | 2023/2 MIDEX