

A transzplantációs regiszterek szerepe a veseátültetett betegek immunszuppresszív terápiás irányelveinek kialakításában

Perner Ferenc, Herczeg Balázs, Szenohradszky Pál, Asztalos László, Kalmár-Nagy Károly, Járay Jenő

A szerzők jelen közleményükben a veseátültetett betegek immunszuppresszív terápiájának két alapvető eredményességi indikátorát, a graft- és a betegtúlélést vizsgálják. Megállapítják, hogy a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményeit jól kiegészítik a – szervátültetés területén rendelkezésre álló – transzplantációs adatbázisok, illetve az ezek alapján elvégzett regiszteranalízisek. Az alapvetően eltérő adatgyűjtési metodikájú két adatforrás összehasonlítása érinti az ideális, azaz kontrollált körülmények között elérhető, illetve a valós, rutin körülmények között elérhető eredményesség kérdését is. A nemzetközi szakirodalom releváns klinikai vizsgálatainak és regiszterelemzéseinek áttekintése alapján megállapítható, hogy néhány gyógyszer esetében a közbülső végpontokban kimutatott javulás egyben a graft- és a betegtúlélés javulását is eredményezte (mycophenolat-mofetil vs. azathioprin, mikroemulziós cyclosporin vs. cyclosporin és tacrolimus vs. cyclosporin), míg más vizsgált gyógyszerek kemény végpontokra gyakorolt hatásában nem volt kimutatható szignifikáns különbség (tacrolimus vs. mikroemulziós cyclosporin). A grafftúlélésre és a halálozásra vonatkozó tudományos bizonyítékok nem a hagyományos klinikai vizsgálatból származtak, hanem a transzplantációs regiszterekből. A vesetranszplantáció korszerű kezelési irányelveinek megalapozott összeállítása érdekében a szerzők állást foglalnak a hazai transzplantációs regiszter továbbfejlesztése mellett.

**veseátültetés, regiszteranalízis,
immunszuppresszív terápia, grafftúlélés,
betegtúlélés**

THE ROLE OF REGISTRY ANALYSIS
IN THE FORMING OF THERAPEUTIC
GUIDELINES IN RENAL TRANSPLANTATION

The authors assess the two main outcomes of the immunosuppressive therapy after renal transplantation: graft and patient survival. According to their view, evidence from randomised clinical trials results can be well complemented by the several unique transplant registries and outcome research based upon these databases. The comparison of evidence from these two sources addresses the question of achievable outcome under ideal (controlled) versus real life conditions. Based on a systematic review of the relevant clinical trials and registries it can be stated, that in the case of some immunosuppressants (mycophenolate mofetil vs azathioprine, microemulsified cyclosporin vs cyclosporin and tacrolimus vs cyclosporin) the improvement in the intermediate outcome can lead to improved graft and patient survival, while in the case of other drugs no significant difference in hard endpoints were detected (tacrolimus vs microemulsified cyclosporin). Evidence on graft and patient survival differences could not be derived from traditional randomised clinical trials, only from transplant registries. For the sake of improved evidence based therapeutic guidelines in renal transplantation, authors call for further development of the Hungarian transplant registry.

**renal transplantation, registry analysis,
immunosuppressive therapy, graft survival,
patient survival**

dr. Herczeg Balázs (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet/Semmelweis University, Pharmacy, Institute for Pharmaceutical Administration; H-1097 Budapest, Hőgyes Endre út 7–9. E-mail: herczibal@freemail.hu

dr. Perner Ferenc, dr. Járay Jenő: Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika/Semmelweis University, Clinic of Transplantation and Surgery; Budapest

dr. Szenohradszky Pál: Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika/University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Surgery; Szeged

dr. Asztalos László: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Sz. Sebészeti Klinika/University of Debrecen, Health and Medical Science Centre, 1st Clinic of Surgery; Debrecen

dr. Kalmár-Nagy Károly: Pécsi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika/University of Pécs, Faculty of Medicine, Clinical Department of Surgery; Pécs

Érkezett: 2004. október 28. Elfogadva: 2005. április 5.

A vesepótló kezelések (a dialízis különböző fajtái és a veseátültetés) világszerte egyre nagyobb jelentőségűvé válnak, ugyanis a végstádiumú vesebetegek száma évről évre emelkedik (1). Hazai számítások szerint a vesepótló kezelésre szorulóknak száma a következő években is 8–10%-kal fog növekedni. Ennek az a magyarázata, hogy a kezelési rendszerbe bekerülő új, végstádiumú vesebetegek száma nagyobb, mint a rendszerből kikerülőké. Az új betegek száma Magyarországon 1200–1300 között változik. A dialízissel kezelték közül évente 250–300 beteg kerül vesetranszplantációra, és a krónikus dializáltak mintegy 15%-a meghal. Ismert tény, hogy a transzplantáció, a kezdeti posztoperatív kockázat ellenére, 27,7%-kal ($p=0,0601$) csökkenti a végstádiumú vesebetegek hároméves mortalitási kockázatát a hemodializáltak eredményéhez képest (2), bizonyítottan javítja a betegek életminőségét (3), sőt, sokkal kevesebb erőforrást igényel az Országos Egészségügyi Pénztár (OEP) részéről, mint a hemodialízis (4).

Az évente dinamikusan növekvő, szervátültetett populáció gyógyszeres kezeléséhez viszont újabb erőforrások kellene, amelyeket természetesen érdemes lenne minél költséghatékonyabb módon felhasználni.

Az immunszuppresszív terápiák

A transzplantált betegek egészségügyi kiadásainak döntő többségét a transzplantációra történő előkészítés, a műtét, a gondozás, az immunszuppresszív terápia és azok szövődményei, valamint a terápia esetleges eredménytelensége miatti dialíziskezelés teszi ki.

Ma Magyarországon a veseátültetett betegek immunszuppresszív kezelésére számos gyógyszer használatos: a calcineurininhibitorok – a cyclosporin A (CsA) mikroemulziós formája, illetve a tacrolimus (Tac) – jelentik a bázisterápiát, amelyet adjuváns terápiával – mycophenolat-mofetil (MMF) vagy azathioprin (Aza) – és szteroidokkal egészítenek ki. Az utóbbi időben jelent meg a sirolimus, amely a calcineurininhibitorok toxicitása esetén akár bázisterápiaként is alkalmazható. Emellett az indukciós terápiák egyre szélesebb skálája is rendelkezésre áll; ezen belül megkülönböztetjük a poliklonális (muromonab-CD-3 immunglobulin, OKT3; antithymocyt globulin, ATG) és monoklonális antitesteket (basiliximab és daclizumab). A szteroidok és a poliklonális antitestek az akut rejekció terápiajában is komoly szerepet játszanak.

Napjainkra az immunszuppresszív gyógyszeres kezelésnek köszönhetően a grafttúlélési ráta viszonylag magas, vesetranszplantáción átesett betegek körében egy évvel a transzplantáció után 90% feletti (5). Ez a jónak mondható eredmény azonban azt jelenti, hogy a klinikai vizsgálatok, ilyen kis esetszám mellett, nem képesek az egyes gyógyszeres beavatkozásokra, terápiákra vonatkozó grafttúlélési rátában jelentkező, esetleg szignifikáns különbségeket kimutatni. A 90%-os túlélés szignifikáns javításának a kimutatásához mintegy

6000 beteg bevonására lenne szükség. Ahhoz, hogy ezt a problémát áthidalják, az utóbbi években egy közbülső végpontot (intermediate outcome), az akut rejekciós rátát alkalmazták megbízható hatásossági mutatóként. Azonban a terápiás lehetőségek fejlődésének következtében 1995 és 2000 között az akut rejekciós ráta 50%-ról átlagosan 20%-ra csökkent, az immunszuppresszív terápiák között kimutatható akut rejekciós különbségek minimálissá váltak, így a hosszú távú hatásosság szempontjából ennek a végpontnak is jelentősen csökkent a relevanciája (6).

A hagyományos klinikai vizsgálatok és a transzplantációs regiszterek viszonya

A klinikumban jelenleg a randomizált, kontrollált, klinikai vizsgálatok (RCT) eredményei a mérvadók, egyben ezek állnak a tudományos bizonyítékok hierarchiájában a legmagasabb szinten. A szigorúan ellenőrzött feltételek és beválogatási kritériumok szerint randomizált, kontrollált, klinikai vizsgálatok szolgáltatják ugyanis a legrelevánsabb információt a gyógyszerek hatásosságáról és relatív biztonságosságáról. A transzplantáció területén azonban az ilyen vizsgálatok eredményei több okból is kiegészítésre szorulnak.

A vesetranszplantációs randomizált, kontrollcsoportos klinikai vizsgálatok legtöbbször kis vagy közepes beteglétszámmal folynak (maximum 200 beteg csoportonként). Emellett esetenként igen magas a vizsgálati gyógyszert vagy kontrollterápiát abbahagyó betegek száma, hiszen a terápiás kudarc akár fatális kimenetelű is lehet.

A követési idő hat hónaptól maximálisan három évig terjed, általában egyéves eredményekre fókuszálva, ugyanakkor a klinikumot és a betegeket nyilvánvalóan a hosszú távú graft- és betegtúlélési eredmények érdeklik.

A veseátültetést követő gyógyszeres terápiákkal végzett klinikai vizsgálatok végső következtetései legtöbbször közbülső végpontokra hagyatkoznak. Abban az esetben, ha egy új gyógyszer egy közbülső végpontot javít – például az akut rejekciók számát csökkenti –, míg egy másikat ront – például poszttranszplantációs diabetes mellitus alakul ki vagy a szérumkoleszterin-szint emelkedik –, nagyon nehéz megállapítani, hogy a szóban forgó gyógyszer valójában javítja-e a beteg életkilátásait, életminőségét.

A szervátültetés területén azonban, ellentétben sok más területtel, rendelkezésre áll a többféle, széles körű és pontos adatokat tartalmazó transzplantációs adatbázis (1. táblázat), amely részben megoldást jelent az előbb vázolt problémákra.

Az adatbázisokba vagy regiszterekbe az adatokat ugyan nem az RCT szigorú kritériumai szerint gyűjtik,

A dialízissel kezelték közül évente 250-300 betegnél végeznek vesetranszplantációt.

1. TÁBLÁZAT

A fontosabb transzplantációs regiszterek

UNOS (Scientific Registry Transplant Database), www.unos.org
Az adatbázisban törvényileg rögzítik az Egyesült Államokban végzett összes szervtranszplantációt. Többek közt 165 000 vese- és 55 000 májtranszplantált beteg adatait tartalmazza.

USRDS (United States Renal Data System), www.usrds.org
Végstádiumú vesebetegek nemzeti adatbázisa.

Collaborative Transplant Study, www.ctstransplant.org
Nemzetközi regiszter, több mint 250 000, vese-, máj-, tüdő- és hasnyálmirigy-transzplantációval kapcsolatos adattal. Az adatbázis koordinátora a heidelbergi egyetem transzplantációs és immunológiai részlege, 45 ország 300 centrumával áll kapcsolatban.

ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry), www.anzdata.org.au
Végstádiumú vesebetegek, transzplantációra várók adatait gyűjti.

NAPRTCS (The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study), <http://spitfire.emmes.com/study/ped>
Vesetranszplantált gyermekek közel 80%-ának az adatait tartalmazó adatbázis az Egyesült Államokban, a renális diszfunkciós, illetve végstádiumú vesebeteg gyermekek adataival.

mégis három előnyös tulajdonsága biztosan van. Az első az, hogy az elemzésekhez elegendő számú beteg adatai állnak rendelkezésre (több száz vagy ezer a regisztrált betegek száma), így a különböző rizikótényezőkre és beavatkozásokra vonatkozó vizsgálati eredmények különbségei statisztikailag mérhetővé válnak. Másodsor, elég hosszú a betegkövetési idő ahhoz, hogy egy terápia vagy rizikótényező hosszú távú hatásai megállapíthatók legyenek. Harmadsor, a standard rizikójú betegpopuláció adatait nem tervezett körülmények között, hanem a rutin klinikai gyakorlat mellett rögzítik, ezért a beavatkozás valós hatásáról kapunk képet.

A regiszteranalízisek eredményeiben azonban benne rejlik a torzítás (bias) lehetősége. A vizsgálandó populáció számára ugyanis nincsenek megállapítva – ellentétben az RCT-vel – a szigorú bekerülési vagy kizárási kritériumok, és a betegek nem véletlenszerűen kerülnek az egyik, illetve a másik immunszuppresszív gyógyszeres terápiát kapó csoportba. Feltételezhető tehát, hogy szelekciós torzítás (selection bias) lép fel – például az újabb immunszuppresszív terápiás eljárásokat inkább a nagy rizikójú betegeknél alkalmazzák vagy azoknál, akiket a graft elvesztése fenyeget. A betegeket általában nem protokollok szerint kezelik, így az egyes centrumok klinikai gyakorlatában jelentkező különbségek, illetve az idők folyamán a gyógyszeres terápiában bekövetkező változások is befolyásolják az eredményeket. Az alkalmas adatok és statisztikai módszerek kiválasztásával azonban (például a multivariációs, regressziós analízis) jelentős mértékben csökkenthető a torzítás előfordulási esélye (7–9).

Sajnos, számos fontos adatot nem tartalmaznak a regiszterek, mint például a gyógyszerek dózisát, az egészségügyi ellátás intenzitását, de nem rögzítik bennük a vérnyomásra, hyperlipidaemiára vonatkozó adatokat sem. Ugyanakkor megbízhatóan tanulmányozhatók a rizikótényezők, illetve a demográfiai adatok klinikai történésekre gyakorolt hatása (alapbetegség, komorbiditás, mellékhatás rizikója), míg ugyanezen tényezők klinikai vizsgálata etikátlan lenne.

Ez a témakör azonban érinti a – jelenleg is több neves hazai szakember között folyó definíciós értelmezésbeli vita tárgyát képező – hatásosság (efficacy), eredményesség (effectiveness), hatékonyság (efficiency) problematikát (10). A szakemberek, az egymás közt folyó vita ellenére is, abban egyetértenek, hogy az ideális, kontrollált körülmények között elérhető eredményt meg kell különböztetni a valós, rutinkörülmények között elérhető eredményektől. Erre azért van szükség, mert az ideális körülmények közt várható teljesítmény általában nem érhető el rutinkörülmények között, és ennek komoly terápiás, gazdasági, sőt, társadalmi következményei is lehetnek. A randomizált, kontrollált, klinikai vizsgálat eredményei és a regiszter adatai közti különbség – nagyon leegyszerűsítve – úgy is megfogalmazható, hogy a klinikai vizsgálatokból ideális adatok, a regiszterekből pedig rutinadatokat nyerhetők, amelyeknek segítségével az adott terápia valós értékére következtethetünk.

A regiszteranalízis gyakorlati jelentősége

Mycophenolat-mofetil versus azathioprin

A regiszteranalízisek jelentősége legelőször a mycophenolat-mofetil és az azathioprin összehasonlításakor vált nyilvánvalóvá.

Vesetranszplantációt követően az immunszuppressziós terápiában adjuvánsként használt mycophenolat-mofetillel végzett fázis hármas klinikai vizsgálatokban az akut rejekciók száma szignifikánsan csökkent az azathioprinkezeléssel összehasonlítva (11, 12). Ugyanakkor más mycophenolat-mofetillel végzett kutatások nem mutattak ki semmilyen, a grafttúlélésre vonatkozó szignifikáns javulást. A 90-es évek végén, a két terápiát összehasonlítandó, a krónikus veseallograft-éltetlenséget vizsgálva, mintegy 66 000 regisztrált beteg adatait elemezték az UNOS SRTR és az USRDS regiszterek segítségével (13) (1. táblázat). A zavaró tényezők kiküszöbölése után a következő eredményt kapták: az öt éven túli graft elvesztés rátája a mycophenolat-mofetil kezelés kapcsán szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az azathioprinkezelés mellett (18,9 vs. 26,5 graft/1000 beteg, $p < 0,0001$). Ez a különbség egy hagyományos klinikai vizsgálattal nem lett volna kimutatható, mivel a vizsgálatba rengeteg beteg bevonását tenné szükségesé, ami további rendkívüli költségeket generálna, illetve a több évig tartó vizsgálat igen bonyolult logisztikai feladatot jelentene. Később még számos regiszteranalí-

zis megerősítette a mycophenolat-mofetil azathioprinrel szembeni, graft- és betegtúlélésre vonatkozó kedvezőbb eredményeit (14, 15).

Hagyományos és mikroemulziós cyclosporin A

A fejlesztések eredményeként 1996-ban regisztrálták a cyclosporin A mikroemulziós formáját, a hagyományos cyclosporin A-t pedig (az oldat kivételével) Magyarország is kivonták a forgalomból.

A randomizált, kontrollált, klinikai vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a mikroemulziós cyclosporin A alkalmazása mellett, a hagyományos cyclosporin A-hoz képest (16), kevesebb az akut rejekeció előfordulása, de a rövid követési idő miatt a grafttúlélésben nem sikerült különbséget kimutatni. A transzplantációs regiszterek elemzése azonban meggyőzően bizonyította, hogy a mikroemulziós cyclosporin A hatására csökken a krónikus allograft-elégtelenség (92,4% vs. 87,6% a korrigált krónikus allograftelégtelesség-mentes négyéves túlélési ráta; $p < 0,001$) (17) és javul a hosszú távú grafttúlélési idő (88,4% ± 0,5% vs. 85,5% ± 0,7% a négyéves grafttúlélési ráta; $p = 0,0001$) a hagyományos cyclosporin A-val történő kezeléshez képest (18).

Cyclosporin A versus tacrolimus

A tacrolimust 1997-ben regisztrálta az Egyesült Államokban a Federal Drug Administration vesetranszplantált betegek kezelése céljából, és nagyon hamar bekerült az immunszuppressziós klinikai protokollokba.

Számos vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a tacrolimussal kezelt betegeknél ritkább az akut rejekeció előfordulása a hagyományos cyclosporin A-hoz képest (19). A besorolás szerinti elemzéssel (intent to treat analízis) feldolgozott, öt éves követési tartamú vizsgálatban nem találtak különbséget a tacrolimus és a cyclosporin A között a betegek és a graftok túlélését vizsgálva (79,1% vs. 81,4%; $p = 0,472$, illetve 64,3% vs. 61,6%; $p = 0,558$) (20). Meggyőzően szintén csak regiszteranalízissel lehetett bizonyítani, hogy a tacrolimusnak jobb a kemény végpontokra gyakorolt hatása. A Meier-Kriesche-Kaplan szerzőpáros az USRDS vesetranszplantációs adatbázis 1994–1997 között elvégzett vizsgálatára alapozva kimutatta, hogy a tacrolimus csökkenti a krónikus allograft-elégtelenség relatív kockázatát a hagyományos cyclosporin A-hoz képest. A négyéves krónikus allograftelégtelesség-mentes túlélés 87,6% volt a cyclosporin A és 91,4% ($p < 0,001$) a tacrolimus esetén (17).

Ezt az eredményt az adjuvánsként adott mycophenolat-mofetil nem befolyásolta. Ugyanakkor ez a vizsgálat azt is bebizonyította, hogy a mikroemulziós cyclosporin A a tacrolimushoz hasonló mértékben csökkenti a krónikus allograftelégtelesség kockázatát a hagyományos cyclosporin A-val ellentétben. A hagyományos cyclosporin A-hoz képest a mikroemulziós cyclosporin A relatív kockázatcsökkentése 0,6 (0,5–0,7), a tacrolimusé pedig 0,7 (0,6–0,8). Vagyis mind a tacrolimus, mind a mikroemulziós cyclosporin A – a vizsgálatok szerint – hatásosabb, mint a hagyományos cyclosporin A. Ezért nehéz értelmezni azokat a regiszteranalíziseket, amelyek a cyclosporint a tacrolimussal hasonlítják össze, de a cyclosporin A megnevezés alatt összemosódik a hagyományos, a mikroemulziós, illetve a generikus cyclosporin A is (21).

Mikroemulziós cyclosporin A versus tacrolimus

Több randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat eredménye szerint a tacrolimus hatásosabb az akut rejekeció megelőzésében, mint a mikroemulziós cyclosporin A (22). Ugyanakkor nem sikerült kimutatni egyetlen multicentrikus, tervezett, klinikai vizsgálatban sem, hogy a tacrolimus, a mikroemulziós cyclosporin A-val szemben szignifikánsan javítja vesetranszplantáció esetén a beteg, illetve a graft túlélését.

Irish és munkatársai (23) az USRDS adatbázis 1995–98 közötti adatainak felhasználásával a mikroemulziós cyclosporin A- és mycophenolat-mofetil-, illetve a tacrolimus- és mycophenolat-mofetil-kezelést hasonlították össze. Cox regressziós modellezést alkalmazva a következő eredményre jutottak: a hároméves graftelégtelesség korrigált relatív kockázata a tacrolimust a mikroemulziós cyclosporinhoz viszonyítva 1,02 (95% CI: 0,8–1,3); cadaverese és élő donoros vesetranszplantációja esetén 1,15 (CI: 0,8–1,8). A tacrolimus okozta relatív kockázat-növekedés sem a cadaver, sem az élő donoros vesetranszplantáció esetén nem bizonyult szignifikánsnak.

Bunnapradist és munkatársai (24) az UNOS SRTR adatbázis adatait felhasználva és többváltozós regressziós analízist alkalmazva a cyclosporin A- és mycophenolat-mofetil-, illetve a tacrolimus- és mycophenolat-mofetil-kezelést hasonlították össze. A vizsgálatot 1998–99 között végezték, egy olyan időszakban, amikor az Egyesült Államokban cyclosporinkezelés esetén minden új beteg csak mikroemulziós cyclosporin A-t kapott. A vizsgálat kimutatta, hogy az élő donoros vesét kapó betegek esetében a hároméves grafttúlélési arány, a mikroemulziós cyclosporin A-kezelés következtében szignifikánsan nagyobb, mint a tacrolimus-kezelés eredményeként. A számított félélet-ideő 4,7 évvel volt hosszabb a mikroemulziós cyclosporin A-val kezelt betegekben. A szerzők ebben a tanulmányban azt is megállapították, hogy a graft elvesztés kockázata (hazard ratio) a mikroemulziós cyclosporin A egyre gyakoribb alkalmazásának hatására megváltozott az idők

A klinikai vizsgálatokból ideális adatok, a regiszterekből pedig rutinadatok nyerhetők, amelyek segítségével az adott terápia valós értékére következtethetünk.

során, de statisztikailag szignifikáns különbséget csak 1997 után tudtak kimutatni. Ez az immunszuppresszív kezelés gyakorlatában bekövetkező fejlődést jelzi, akár azonos immunszuppresszív kombináció esetében is. Ebből adódóan fontos kritérium, hogy a vizsgálatokban pontosan körülhatároltak legyenek egyes tényezők, mint például a vizsgálandó periódus, a gyógyszerforma, a kiegészítő terápia és a többi zavaró tényező, hiszen rövid idő, akár 4–5 év alatt, sokat fejlődött a terápiás eszköztár.

Kaplan és munkatársai (25) ugyanakkor – szintén az UNOS SRTR adatbázisát felhasználva – nem tudtak statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni a mikroemulziós cyclosporin A-nak és a tacrolimusnak az egy-, illetve öt éves túlélésre kifejtett hatása között, élő donoros vesét kapott betegek esetében (95,6% vs. 95,6%; $p=ns$ az egy éves túlélést tekintve, illetve 80,5% vs. 78,2% $p=ns$ az öt éves követési idő letelte után).

Az öt éves grafttúlélés – 3070 páros cadavervesetranszplantáció eredményeit (26) összevetve – azonos volt a mikroemulziós cyclosporin A-val és a tacrolimussal kezelt betegek körében (66,9% és 65,9%, $p=0,4663$), a graft elvesztés kockázata pedig 0,979 ($p=0,7428$) vagyis nem volt kimutatható szignifikáns különbség a két calcineurinhibitor között.

A NAPRTCS regiszter analízise során kimutatták, hogy a tacrolimus- és a mikroemulziós cyclosporin A-kezelés mellett, egy évvel a transzplantációt követően a grafttúlélés 96,8%, illetve 97,9% ($p=0,607$), két évvel utána pedig 91,4%, valamint 95,1% ($p=0,151$). A mikroemulziós cyclosporin A javára kimutatható 3,7%-os különbség nem bizonyult szignifikánsnak, vagyis a két calcineurinhibitor hatása a vesetranszplantált gyermekek kezelésében gyakorlatilag azonos.

Az immunszuppresszív kezelés folyamán gondot okozhat a különféle mellékhatások megjelenése. Mindkét szer alkalmazása mellett kialakulhatnak fertőzések, veseműködési zavarok, neurológiai komplikációk és gastrointestinalis zavarok. Tacrolimusterápia esetén a tremor, diarrhoea, hyperglykaemia, diabetes mellitus

(28), a BK polyoma, a nephropathia (29) incidenciája magasabb, a cyclosporin A alkalmazása mellett a hipertensio, az emelkedett lipidszint (30), a magasabb kreatininszint (31), az acné, a gingivahyperplasia, a hirsutismus gyakoribb előfordulására kell számítani (19, 22).

Összegzés

Megállapítható, hogy a regiszteranalízisek a graft- és betegtúlélésre vonatkozó klinikai vizsgálatok eredményeihez alapvető és fontos adatokat biztosítanak. A klinikai vizsgálatokkal ugyanis már nem bizonyítható egyértelműen, hogy a különböző immunszuppresszív terápiák között van-e különbség a graft- és a betegtúlélésre kifejtett hatásuk szempontjából, még akkor sem, ha a különbség hosszú távon valójában létezik.

Ugyanakkor a regiszterelemzések meggyőzően bizonyítják, hogy például az azathioprinhez képest a mycophenolat-mofetil javítja a hosszú távú graft- és betegtúlélést, és ez független az akut rejeckióra gyakorolt hatásától. Hasonló regiszterelemzések kimutatták azt is, hogy a tacrolimus és a mikroemulziós cyclosporin A növeli a grafttúlélést a hagyományos cyclosporin A-hoz képest, de ugyanez nem tapasztalható, amikor a tacrolimus és a mikroemulziós cyclosporin A hatását hasonlították össze.

Mivel a transzplantációs regiszterek egyedüli lehetőséget jelentenek vesetranszplantáció esetén a graft- és a betegtúlélési adatok statisztikai elemzéséhez, ezért jelentős a szerepük a tudományos bizonyítékok között.

A regiszterelemzések jól kiegészítik a hagyományos, randomizált, kontrollcsoportos vizsgálatokat. A regiszterekből nemcsak a hosszú távú betegtúlélésre vonatkozóan nyerhetünk bizonyítékokat, de az immunszuppresszív protokollokhoz kapcsolódó terápiás költségeket is nyomon követhetjük. Ezek a végső soron igen fontos adatok jelentős segítséget nyújthatnak a megfelelő terápiás irányelvek kialakításában.

IRODALOM

- Járay J, Hídvégi M, Kaló Z, Nagy J. Végstádiumú veseéltelen betegek számának előrejelzése. *Orvosi Hetilap* 2000;141(29):1625-9.
- Kaló Z, Járay J, Nagy J, Megyesi Á, Hídvégi M. Életkilátások a vese-pótló kezelések alternatív kezelési stratégiáiban. *Orvosi Hetilap* 2000;141(32):1761-5.
- Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50(1):235-42.
- Kaló Z, Járay J, Nagy J. Economic evaluation of transplantation compared to haemodialysis in patients with end-stage renal disease: the Hungarian experience. *Progress in Transplantation* 2001;11(3):188-93.
- Organ Procurement and Transplantation Network, as of December 31, 2004. <http://www.optn.org/latestData/rptStrat.asp>.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4(3):378-83.
- Wolfe RA, Webb RL, Dickinson DM, Ashby VB, Dykstra DM, Hulbert-Shearon TE, et al. Analytical approaches for transplant research. *Am J Transplant* 2003(Suppl3);4:103-13.
- Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Overview of large database analysis in renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(9):1052-6.
- Van Biesen W, Vanholder R, Debacquer D, De Backer G, Lameire N. Comparison of survival on CAPD and haemodialysis: statistical pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:307-11.
- Evetovits T, Gaál P. A félreérthetőség káros az egészségre. *Egészségügyi Menedzsment* 2002;4(5):28-33.
- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345:1321-5.
- Sollinger H for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:225-32.
- Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69:2405-9.
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson

- JA, Cibrik DM, et al. Effect of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in African american renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(12):2366-70.
15. Schnitzler MA, Craig KE, Hardinger KE, Lowell JA, Brennan DC. Mycophenolate mofetil is associated with less death with function than azathioprine in cadaveric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1197-2000.
 16. Keown P, Niese D. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmune Neoral Study Group. *Kidney Int* 1998;54(3):938-44.
 17. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with Sandimmune. *Am J Transplant* 2002;2(1):100-4.
 18. Opelz G, Dohler B. Cyclosporine and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 2001;72(7):1267-73.
 19. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63(7):977-83.
 20. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002;73(5):775-82.
 21. Cherikh WS, Kauffman HM, Maghirang J, Bleyer AJ, Johnson CP. A comparison of discharge immunosuppressive drug regimens in primary cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2003;76:463-70.
 22. Margreiter R. European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-6.
 23. Irish W, Schnitzler MA, Lowell J, Brennan D, Sherrill B. A comparative analysis of long-term graft survival in renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion (Neoral) within a triple drug regimen. *Transplantation* 2003;76(12):1686-90.
 24. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto S. Graft survival following living donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003;76:10-5.
 25. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Long-term graft survival comparison in patients treated with Neoral vs Prograf: a living donor and paired kidney analysis. *Am J Transplant* 2003;3(Suppl5):464.
 26. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Long-term graft survival with neoral vs prograf: a paired kidney analysis. Manuscript accepted to Journal of American Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2980-4.
 27. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation. A NAPRTCS study. *Pediatr Transplantation* 2003;7:217-22.
 28. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, et al. The incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003;3:590-8.
 29. Schmitz M, Brause M, Hetzel G, Helmchen U, Grabensee B. Infection with polyomavirus type BK after renal transplantation. *Clin Nephrol* 2003(60):2:125-9.
 30. Woodward RS, Schnitzler MA, Lowell JA, Haider S, Woodworth TG, Lopez-Rocafor L, et al. The incidence and cost of hyperlipidemia among renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002(Suppl3):572.
 31. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003;75(12):2048-53.

A szerkesztő megjegyzése: A cikkben szereplő hatóanyagok gyógyszernevei: cyclosporin A – Sandimmun; cyclosporin A – Sandimmun Neoral; tacrolimus – Prograf; mycophenolate-mofetil – Cellcept; azathioprin – Imuran; daclizumab – Zenapax; basiliximab – Simulect; sirolimus – Rapamune.



A GLIVEC AZ ÉV GYÓGYSZERE

A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság a Novartis onkológiai gyógyszerének, a Glivecnek ítélte „Az Év Gyógyszere 2004” díjat. A rangos elismerést 2005. április 25-én, ünnepélyes keretek között adták át a Magyar Tudományos Akadémián.

A Glivec (imatinib) két súlyos, daganatos betegség forradalmian új terápiája. Amerikában 2001-ben, Magyarországon 2002-ben törzskönyvezték. A krónikus myeloid leukaemiában és a gastrointestinalis stromalis tumorban alkalmazott proteinkináz-inhibitor imatinib első a célzott, molekuláris terápiák sorában. Mivel célzottan a kóros folyamatokra hat, azaz a két betegségre jellemző daganatsejtek által leadott, osztódást kiváltó jelzést gátolja, nem befolyásolja az egészséges sejteket, így kevés és viszonylag enyhe mellékhatás árán kínál lehetőséget az eredményes gyógyításra.

Krónikus myeloid leukaemiában első vonalbeli kezelésként Magyarországon jelenleg mintegy 800 beteg kapja az imatinibet, és további 60 olyan beteg részesül e terápiában, aki metasztatikus vagy inoperábilis gastrointestinalis stromatumorban szenved.

