

# Gondolatok a prosztatatarákos betegek csontáttéteinek szisztémás kezeléséről

Pikó Béla dr.<sup>1</sup>, Kis Anita dr.<sup>1</sup>, Bassam Ali dr.<sup>1</sup>, Molnár Zsanett<sup>1</sup>,  
Rus-Gal Paul Ovidiu dr.<sup>1</sup>, Szeberényi Tamás dr.<sup>2</sup>, Mészáros Tibor dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház,  
Megyei Onkológiai Központ, Gyula (osztályvezető: Pikó Béla dr.)

<sup>2</sup>Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház,  
Urológiai Osztály, Gyula (osztályvezető: Mészáros Tibor dr.)

Levelezési cím: Dr. Pikó Béla  
Békés Megyei KK Pándy Kálmán  
Tagkórház,  
Megyei Onkológiai Központ  
5700 Gyula, Semmelweis utca 1.  
E-mail: dr.piko.bela@gmail.com

## ÖSSZEFOGLALÁS

A prosztatatarák komoly népegészségügyi problémát jelent, bár ellátási lehetőségei folyamatosan fejlődnek. Az áttétek gyakoriak, s döntő többségük, akár 90%-uk – önmagukban vagy más lokalizációkkal együtt – csontmetasztázis. A szerzők röviden ismertetik a kialakulás molekuláris mechanizmusát és a képalkotó diagnosztika lehetőségeit. Hangsúlyozzák – az ellátásban és a terápiás lehetőségekben – az onkoteam jelentőségét, abban az esetben is, amikor további aktív terápiára már nincs lehetőség, továbbá a működését előíró jogszabályok egyes aspektusait, azok gyakorlati jelentőségét. A csontáttétek ellátása (a malignus alapbetegség szokásos terápiáján túl) a lokális műtéti és sugárterápiás beavatkozások mellett csaknem minden esetben szisztémás terápiát is igényel. Bemutatják a zoledronsav (egyedülként igazolt hatásosságú biszfoszfonát), a „Receptor activator of NF- $\kappa$ B” (RANK) rendszeren ható denosumab, az alfa- és béta-sugárzók alkalmazását, a mindennapos betegellátásban fontos szempontokat és a mellékhatásokat. A palliatív medicina interdiszciplináris jellegét, a betegen kívül környezetének igényeihez való alkalmazkodását és az ellátás minél hamarabb történő fontosságát emelik ki.

## KULCSSZAVAK

CSONTÁTTÉT, ONKOTEAM, ZOLEDRONSAV, DENOSUMAB, IZOTÓPKEZELÉS

## Thoughts on systemic treatment of bone metastases in prostate cancer patients

### SUMMARY

Prostate cancer is a serious public health issue; which treatment possibilities are constantly developing. Metastases are common, and the vast majority, up to 90%, alone or in combination with other localizations, are bone metastases. The authors briefly describe the molecular mechanism of cancer formation and the possibilities of imaging diagnostics. They emphasize the importance of the Onko-team during the treatment and the therapeutic options, even, when there is no further active therapy, and also some aspects of the legislation that prescribes its process, and their practical significance. The treatment of bone metastases (in addition to the standard therapy of the malignancy) includes systemic therapy in almost all cases beside the local surgical and radiotherapeutic interventions. They present zoledronic acid (the only bisphosphonate with proven efficacy), denosumab acting on the “Receptor activator of NF- $\kappa$ B” [RANK] system”, alpha and beta emitting isotopes, as well as the important aspects of day-to-day patient care and side effects. They emphasize the interdisciplinary nature of palliative medicine, the adaptation of the patient’s environment to the patient’s needs, and also the importance of beginning the treatment as soon as possible.

### KEYWORDS

BONE METASTASIS, PROSTATE CANCER, ZOLEDRONIC ACID, DENOSUMAB, ISOTOPE-TREATMENT

A prosztatatarák – jellemzően különböző differenciáltságú adenocarcinoma – komoly népegészségügyi problémát jelent: a férfiak harmadik leggyakoribb rosszindulatú daganata; hazánkban évi 4500 új megbetegedést diagnosztizálnak, a betegséggel élők száma meghaladja a 20 000 főt, s ez mind a társadalom, mind az egészségügy számára jelentős terhet jelent (1). Az eleve áttétes esetek gyakorisága 5-30% a fej-

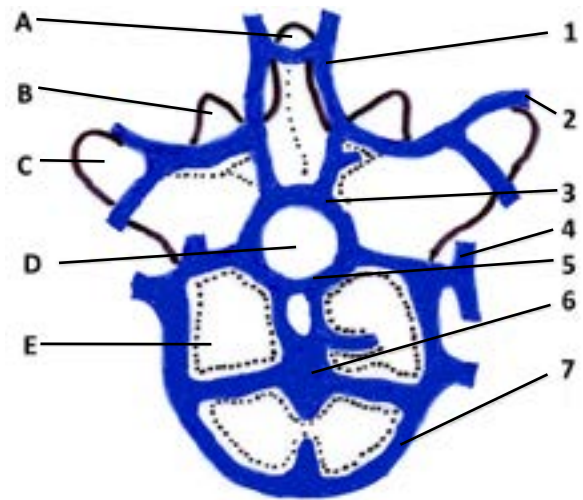
lett országokban (egyebütt 40-70%), és a korai stádiumban felismert betegség 40%-ban metasztatikussá válik, s ebben a stádiumban mintegy 30 hónap teljes túlélés várható (2, 3). A csontrendszeri érintettség a leggyakoribb – egyes adatok szerint önmagában vagy más lokalizációkkal kombinációban a 90%-ot is meghaladja – ezért a kérdéssel külön érdemes foglalkozni (4).

Bár a betegség komplex kérdéskörével foglalkozó átfogó hazai ajánlás nem áll rendelkezésre, az áttétes prosztaták gyógyszeres kezelésével – a nemzetközi ajánlások mellett – az utóbbi években számos magyar nyelvű közlemény foglalkozott (1, 5, 6, 7, 2, 8, 9). Ezért ezt a kérdést részletekbe menően nem tárgyaljuk, de utalunk arra a tényre, hogy a betegség kedvező befolyásolása a csontmetasztázisokra is jótékony hatást fejt ki.

### A csontáttétek kialakulása és kimutatása

A csontáttétek kialakulása komplex folyamat, amelyet területi okokból csak érintőlegesen említünk: fontos szerepe van a molekuláris tényezőknek: a csontvelői és tumorsejtek közötti interakcióban az E-szelektin, inzulinszerű növekedési faktor-1, interleukin-17 hatásának, valamint a stroma sejtől származó 1-es faktornak (SDF1), amely mind az oszteo- és fibroblasztokra, mind a hemopoietikus őssejtekre hat. Az oszteoblasztok és -klasztok egyensúlyát a Receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK), a RANKL (RANK-ligand) és oszteoprotegerin-citokin rendszer szabályozza, valamint a parathormonhoz kapcsolódó proteinek (PTHrP) és mátrix-metalloproteináz-7 (MMP7) expressziója. A gerinc metastázisaiban speciális szerepet játszik a főleg lumbális csigolyák környékén elhelyezkedő paravertebrális vénás plexus („Batson-vénák”), ahol a lassult keringés elősegíti a daganatsejtek megtapadását a teljes gerincben (1. ábra). Az áttétek radiomorfológiája általában oszteoplasztikus (szklerotikus), de az így kialakult csontszerkezet szabálytalan, rigid, benne az oszteoblaszt-aktivitással egy időben fokozódik az oszteoklasztok aktivitása is, ami fokozott csontreszorpcióval és oszteolízissel jár. A képalkotó vizsgálatokon felritkulásként jelentkező oszteolitikus áttétekhez képest ugyan ritkábban, de itt előfordulnak a csontrendszeri események (skeletal-related events – SRE): patológiás csonttörés, gerincvelő-kompresszió, ezeknek a megelőzésére vagy ellátására irányuló műtét, valamint sugárkezelés (ideértve a lokalizált fájdalom csillapítását is) és a tumor-indukálta hyperkalcaemia [THH]). A csontmetasztázisok magas gyakorisága miatt fokozottan ügyelni kell az életminőséget és -kilitást kedvezőtlenül befolyásoló következmények elkerülésére (1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11).

A csontáttétek kimutatásában a konvencionális radiológiai vizsgálat („csontrentgenfelvétel”) szerepe kisebb, mivel csak az 1 cm-t elérő áttéteket jelzi, s elsősorban (bár nem kizárólag) a lízis vehető észre, ha a csont ásványi anyaga mintegy 50%-ban csökkent. (Ennek ellenére a prosztatátartókat nemegyszer ma is a csont-ízületi fájdalom okát keresve végzett röntgenfelvételeken leírt áttétek primer tumorát kutatva fedezik fel.) Az ugyancsak röntgensugárzással működő CT-vizsgálat során vagy „melléklet” a szklerotikus terület, vagy az ismert betegség stádiumba sorolásának eleme. A módszer jó felbontású, a csontok felszívódását, szklerózisát, az esetleges kísérő lágyrész-elváltozásokat jelzi, de nem tud különbséget tenni az aktív és inaktív áttét, valamint a progresszió és a kezelés hatása között (oszteoplasztikus csontáttét kiterjedtebb válása, vagy a terápia hatására történő mérszbeépülés). Az MR a tumor és



Jelmagyarázat

Csontos képletek	Vénák
A – processus spinosus	1 – plexus venosum external posterior
B – processus alveolaris superior	2 – venae intervertebrales
C – processus alveolaris inferior	3 – plexus venosum internal posterior
D – foramen vertebrae	4 – anastomosis venarum praevertebrarium
E – corpus vertebrae	5 – plexus venosum internal anterior
	6 – vena basovertebralis
	7 – plexus venosum external anterior

Megjegyzések:

- A csontos és érképletek mérete nem arányos a vénás keringés jobb ábrázolása érdekében.
- Az anatómiai nevek különböző irodalmakból származnak.

### 1. ÁBRA: A BATSON-VÉNÁK RENDSZERE (9) NYOMÁN, MÓDOSÍTVA

a csontvelő jelintenzitásának különbsége alapján alkot képet, s bár érzékenyebb a gerinc elváltozásainak kimutatásában (gerincvelői kompresszió igazolásához, műtét tervezéséhez elengedhetetlen), egésztest-vizsgálatra, panasz- és tünetmentes betegekben csontáttétek keresésére nem alkalmas. A <sup>99m</sup>Tech-néciummal jelölt difoszfónatokkal végzett csontszcintigráfia a csontanyagcsere változásainak jelzésével a stádium megállapításának, a beteg követésének elengedhetetlen eszköze, amelynek érzékenysége magasabb, mint fajlagossága, de SPECT/CT-vizsgálattal kiegészítve mindkettő javítható. A speciális PET/CT-vizsgálatok köre tág; leggyakrabban <sup>11</sup>C, vagy <sup>18</sup>F nukliddal jelzett kolin, vagy újabban <sup>68</sup>Ga vagy <sup>18</sup>F jelölt PSMA [prosztataszpecifikus membránantigén] alkalmazása még nem a rutindiaagnosztika részei (1, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, E).

## Prosztatarákos betegek csontáttéteinek kezelése

### Az onkoteam szerepe

Az onkoteam (multidiszciplináris team) meghatározó szerepét a prosztatarák kezelésével foglalkozó közlemények egybehangzóan kiemelik. A felesleges ismétlések elkerülése végett csak a legfontosabb elemekre utalunk: minden beteg kezelésbe vételekor és a terápia változtatásakor – jogszabályi előírás alapján is – kötelező, mivel az elsődleges kezelés helyes választása, valamint a későbbi vonalak optimalizálása meghatározza a beteg sorsát. Tagjai – a rendelet szóhasználatával élve – „legalább” a szakmailag illetékes szakorvos (esetünkben urológus), klinikai onkológus és sugárterápiás szakorvos, s amennyiben nem azonos az előbbieken meghatározottak valamelyikével, a kezelőorvos, valamint az onkoteam szervező (a kör természetesen a beteg és betegség jellemzői alapján bővíthető). Mivel a rendeletben „tag” és nem „résztevő” szerepel, nézetünk szerint a protokollált módon készített lelet a képalkotó diagnosztika és patológus véleményét tartalmazza, s elegendő elérhetőségük biztosítása (esetlegesen felmerülő kérdés esetén); a beteg (hozzátartozó) részvétele – jogszabályi előírás szerint is – csak speciális esetekben szükséges. A betegre vonatkozó adatokat a kezelőorvos referálja, s az ő feladata az Egészségügyi törvény értelmében a beteg tájékoztatása is. A lehetőségként eleve létező online („virtuális”) onkoteam létrehozását a COVID-19-pandémia tette gyakorlattá és hasznos, időt és energiát megtakarító módszernek bizonyult (1, 5, 6, 7, 11, 12, 14, 16, 18, A, B, C, D, F).

### Csontáttétek lokális kezelése

Témánk jellege miatt ezzel a kérdéssel csak röviden foglalkozunk. A sürgősségi esetek kivételével (amelyekről a teamet utólagosan szükséges tájékoztatni) az onkoteam feladata annak mérlegelése, hogy mikor szükséges stabilizáló műtét indikációjának felállítása érdekében konzílium kérése (jellegzetesen teherviselő csontok érintettsége esetén), illetve a statikai veszély elhárítása vagy körülírt fájdalom csökkentése érdekében mikor javasoljunk sugárkezelést. A besugárzási technika és frakcionálás bemutatása éppúgy meghaladja jelen dolgozat kereteit, mint a lokális, lokoregionális sugárkezelés és az oligometasztatikus betegség ellátásának kérdésköre (1, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12, 18, 19).

### Csontáttétek szisztémás kezelése

#### Csontanyagcserére ható szerek

Mint a bevezetőben említettük, a metasztatikus betegségre alkalmazott gyógyszerek értelemszerűen befolyásolják a csontáttéteket is, de a közleményben részletesebben a közvetlenül ezekre ható készítményekkel foglalkozunk.

#### Zoledronsav

A biszfoszfonátok közül mind klinikai vizsgálatokban (CALGB 90202, STAMPEDE, ZAPCA) mind a mindennapos gyakorlatban egyedül a zoledronsav (ZS) bizonyult hatásosnak, csökkentve a

### 1. TÁBLÁZAT: A ZOLEDRONSAV DÓZISÁNAK MEGHATÁROZÁSA A VESEFUNKCIÓ FÜGGVÉNYÉBEN (22)

Kiindulási kreatinin-clearance érték (ml/min)	Javasolt Zometa® dózis (mg)
>60	4,0
50–60	3,5*
40–49	3,3*
30–39	3,0*

\* A dózisokat 0,66 (mg × óra/l) AUC (kreatinin-clearance=75 ml/perc) célérték feltételezésével számolták ki. A károsodott veseműködésű betegek csökkentett adagjaival várhatóan ugyanolyan AUC érhető el, mint a 75 ml/perc kreatinin-clearance-ű betegek esetében

$$\text{kreatinin-clearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{életkor[évi]}) \times \text{testtömeg (kg)}}{(0,825 \times \text{kreatinin koncentráció [mmol/l]})}$$

### 2. ÁBRA: AZ ENDOGÉN KREATININ-CLEARANCE KISZÁMÍTÁSA A COCKROFT–GAULT-FORMULA ALAPJÁN (25)

csontrendszeri események gyakoriságát, javítva a betegek életminőségét. Hatását az oszteoklasztok, a RANK és RANK ligand, a kalmodulin-dependens protein-kináz út vonalakon történő jelátvitel, és a makrofágok differenciálódásának gátlásával fejti ki. Az alkalmazási előírás 3-4 hetente, intravénás infúzióban javasolja adását a vesefunkciós értékeknek megfelelő dózisban (1. táblázat). Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a táblázatban nem a laboratóriumi leletekben megadott GFR (Glomerular Filtration Rate) vagy eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate), hanem a kreatinin-clearance szerepel. A clearance az a plazmamennyiség, amely a vizeletképzés során egy meghatározott anyagtól egységnyi idő alatt megtisztul. A (endogén) kreatinin-clearance mérése a gyakorlatban könnyen kivitelezhető (nincs szükség a vizsgált anyag infúziójára), beszűkült vesefunkció esetén már igen korán kóros értéket mutathat. (Tudományos célból meghatározása az inulin [növényi eredetű fruktózpólimer] bevitelével történik, amely szabadon filtrálódik, a vesében nem szecernálódik, nem szívódik vissza és nem szintetizálódik, de a klinikai gyakorlatban a rutinban mért szérumszint alapján végezhetjük a számolást.) A kreatinin-clearance meghatározására a Cockroft–Gault-formula használatos (2. ábra). Mivel a laboratóriumi kéréslapokon nem szerepel a testtömeg, ennek az értéknek a rutinszerű meghatározása nem történik! A prosztatarákos betegeknél az életkor és a testtömeg fontos tényezők, ezért érdemes (és az alkalmazási előírás szerint kötelező is) a kreatinin-clearance figyelembevételével, amelyet a gyakorlatban számítógépre, „okostelefonra” letölthető kalkulátorokkal határozhatunk meg. Néhány példát (különböző életkorokra és testtömegekre) a 2. táblázatban mutatunk be. A betegeknek per os napi 500 mg kalciumpótlást és 400 NE D-vitamint is kell kapniuk. A hazai népesség jellegzetesen D-vitamin-hiányban szenved, így a túladagolás veszélye elenyésző. Az aktuális szérumszint alapján a kalciumérték meghatározása szükséges (az ered-

**2. TÁBLÁZAT: AZ ÉLETKOR ÉS A TESTTÖMEG HATÁSA AZ ENDOGÉN KREATININ-CLEARANCE ALAKULÁSÁRA**  
 HTTPS://WWW.MDCALC.COM/CREATININE-CLEARANCE-COCKROFT-GAULT-EQUATION#USE-CASES

(minden esetben 100 µmol/l szérumkreatinin-értékkel számolva, stabil vesefunkciót feltételezve, és az eredmények ml/perc egységben megadva)

Testtömeg (kg)	Életkor (év)			
	50	60	70	80
50	55	49	43	37
60	66	59	52	44
70	77	69	60	52
80	88	79	69	59

Albuminra korrigált kalcium (mmol/l) = szérumkalcium (mmol/l) – (0,02 × albumin [g/l]) + 0,8

(Az albuminnal korrigált szérumkalcium átszámításakor mmol/l értékről mg/dl-re 4-gyel kell szorozni)

**3. ÁBRA: AZ ALBUMINRA KORRIGÁLT KALCIUM ÉRTÉKÉNEK KISZÁMÍTÁSA (27)**

ményt befolyásolhatja a tumoros hyperkalcaemia, egyes – a betegek által szedett, de az orvossal nem közölt – multivitamin-készítményekben levő kalcium mennyisége, a csontokba történő beépülés, a tartós hasmenés, a túlhajtott diéta, a kalcium-anyagcsere rendellenességei). Bár a ZS alkalmazási előírása az albuminra korrigált kalciumszint meghatározását TIH esetén írja elő, a gyakran tapasztalt hypalbuminaemia miatt javasoljuk az áttétek kezelésekor is alkalmazását. A Payne és munkatársai által javasolt számítás (3. ábra) helyett a gyakorlatban itt is kalkulátorokat alkalmazunk. Mivel igen gyakran használunk a betegek ellátásában ZS-t, a várható főbb mellékhatásokat és azok megelőzési, ellátási lehetőségét ismerni szükséges (3. táblázat) (4, 5, 6, 7, 8, 12, 21, 22,(23) 24, 25, 26,(27, F, G).

**Denoszumab**

A denoszumab (DS) IgG2-típusú humán monoklonális antitest, amely nagy affinitással és szelektivitással kötődik az RANKL-hoz és az RANKL/RANK kölcsönhatás kialakulásának megakadályozásával csökkenti az oszteoklasztok számát és működését, ezáltal mérsékelve a csontreszorpciót és a csontrendszeri eseményeket. Indikációs köre hasonló a ZS-éhoz, de szerepel benne az óriássejtes csontdaganat ellátása és nem törzskönyvezett TIH kezelésére. Alkalmazása szubkután injekcióként (120 mg, azaz 1 ampulla), 28 naponta a combba, a hasfalba vagy a felkarba) gyors és kényelmes. A DS kisméretű peptidekre, majd különálló aminosavakra történő lebomlással eliminálódik. A veseműködés érdemben nem befolyásolja a denoszumab farmakokinetikáját, s vesekárosodás esetén nincs szükség az adagolás módosítására, viszont alacsony kreatinin-clearance (<30 ml/perc) esetén, vagy dializált betegekben nagyobb a hypokalcaemia kockázata.

**3. TÁBLÁZAT: A ZOLEDRONSAV FŐBB MELLÉKHATÁSAI ÉS MEGELŐZÉSÜK, VALAMINT A SZÜKSÉGES TOVÁBBI LÉPÉSEK (22, 28, 29, E)**

- anémia (a rendszeres laboratóriumi kontrollok során a PSA és tesztoszteron mérése [és a vesefunkció, valamint ionok korábban jelzett meghatározása] mellett vércépvizsgálat – különösen klinikai tünetek esetén; a csontvelői tumorinfiltráció egyik laboratóriumi jele az anémia);
- fejfájás (anamnézis, egyéb okok kizárása javasolt);
- kötőhártyagyulladás („szembeötlő” tünet, az ok tisztázásához szemészeti vizsgálat szükséges);
- csontok, ízületek, izmok fájdalma (a csontáttétek progressziójának kizárása szükséges, az akutfázis-reakció egyik tünete);
- vesekárosodás (a kezelés megkezdése előtt előírás a vesefunkció meghatározása [30 ml/perc alatti kreatinin-clearance esetén a szer adása ellenjavallt], a mindenkori dózist az aktuális vesefunkciónak megfelelően kell megválasztani, ennek ellenére romló paraméterek esetén nefrológiai konzílium, szedett gyógyszerek felülvizsgálata);
- influenzaszerű tünetek (láz, hőemelkedés, fáradtság, hidegrázás, rossz közérzet és kipirulás a kezelésben denoszumabra való váltás mérlegelendő);
- állkapcsi oszteonekrózis (A kezelés előtt – vagy a lehető legrövidebb időn belül – fogászati, szájszészeti vizsgálat, szükség szerint preventív beavatkozás, kezelés közben fellépő esetben szájszészeti bemutatás. Hajlamosít rá az anémia, coagulopathia, fertőzés, dohányzás, egyidejű kemo- és/vagy sugárterápia, angiogenezis-gátlók, kortikoszteroidok adása, rossz szájhigiéné, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozás, nem megfelelően illeszkedő protézis – nemegyszer a csontszcintigram veti fel a lehetőségét a még tünetmentes betegekben);
- femur atípusos törései (elkülönítendő daganatos érintettség következtében kialakult fraktúráktól, az aktuális anamnézis felvételekor bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomra rákérdezni és tisztázni szükséges);
- hypokalcaemia (rendszeres laboratóriumi kontrollok, nem megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlás, gyógyszeres interakciók [a gyakorlatban főleg aminoglikozidok, kacsdiuretikumok], korábban fel nem ismert csontanyagcsere-betegségek);
- pitvarfibrilláció (gyakorisága nem ismert, az összefüggés nem bizonyos, de észlelt ritmuszavar, a beteg szabálytalan szívverésre vonatkozó panasz esetén lehetősége felvethető).

Megjegyzések:

- A Zometa® alkalmazási előírásából a „gyakori” (≥1/100 – <1/10) és a „kiemelt” mellékhatásokat mutatjuk be.
- Az akutfázis-reakció („influenzaszerű” vagy „adagolás utáni” szindróma) tünetei: izomfájdalom, fejfájás, végtagfájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, ízületi fájdalom és gyulladás, következményes ízületi duzzanat. Jellegzetesen a zoledronsav-infúziót követő ≤ 3 napon alakul ki.

Ennél a szernél is szükséges naponta legalább 500 mg kalcium és 400 NE D-vitamin pótlása, kivéve, ha hyperkalcaemia áll fenn. Mellékhatásai részben eltérnek a ZS alkalmazásakor ismertektől (4. táblázat). *Fizazi és munkatársai* 2011-ben számoltak be a DS és ZS összehasonlításáról olyan kasztrációrezisztens, csontáttétes prosztatarákos betegekben, akiknek betegsége legalább egy hormonkezelés után progrediált és albuminnal korrigált kalciumszintjük 2,0 és 2,9 mmol/l között volt. Az első SRE-ig eltelt időszak a ZS-karon 17,1 (15,0–19,4) hónap, DS esetében 20,7 (18,8–29,4) hónap volt, a kialakult SRE típusa nem mutatott érdemi eltérést a két csoportban. A kiemelt társadalombiztosítási támogatással rendelhető készítmények körében a 8/c pont az alkalmazási előírásnak való megfelelést írja elő (lokalizációt illető korlátozás nélkül), de a 8/d3 pont prosztatarákban a biszfoszfonátok ellenjavallatát, rossz tolerálhatóságát vagy sikertelenségét szabja feltételül (3) 5, 7, 8, 12, 28, 29, 31, G, H, (I).

### Izotópkezelés

A gyakorlat szempontjából két csoportot különböztetünk meg, az  $\alpha$ - és  $\beta$ -sugárzók csoportját (a valóságban mindkét bomlás társul  $\gamma$ -emisszióval is, és a döntő hatást kifejtő, indikáció alapját képező emisszió típusba végezzük a besorolást) (5, 7, 8, 29, 32).

#### Alfa-sugárzók

Az alfaradin rádiumsót ( $^{223}\text{Ra}$ -dikloridot) tartalmaz, amely kalciumanalóg, s mint ilyen, a csontba (azon belül is elsősorban a prosztatarák csontáttéteibe) épül be, s ott a hidroxipatittal komplexet képezve fejt ki ionizáló sugárzasként sejtpusztító hatását, a DNS-lánc kettős destrukcióját. A sugárzás teljes energiájának százalékos megoszlása: 95,3%  $\alpha$ -, 3,6%  $\beta$ -, 1,1%  $\gamma$ -emisszió, így okkal nevezzük alfa-sugárzónak. Igen kedvező hatását két fizikai tényezőnek köszönheti. Az egyik a magas energiaátadás (ionizálóképesség), amit a lineáris energiatranszferrel (LET) jellemezhetünk (alapvető sugárbiológiai elv, hogy csak az elnyelt energia fejt ki az élő anyagban hatást). A másik az atomi szinten „nagy” részecskék (hélium-atommagok) rövid távolságon (100  $\mu\text{m}$ ) való elnyelődése, ami a környező szövetek, különösen a csontvelő alacsony dózisterhelésével jár. A kezelés eredményességét az ALSYMPCA („Alpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer is an international Phase III clinical study to evaluate the efficacy and safety of Radium-223 dichloride in patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases”) klinikai vizsgálatban igazolták. 921 beteg (vizsgálati készítmény: 614 fő, placebo: 307 fő) adatainak elemzése alapján a  $^{223}\text{Ra}$  kezelésben részesültek medián túlélése 14,9 hónap volt a „best supportive care” és „helyileg szokásos ellátás” 11,3 hónapjával szemben, az első tünetekkel járó SRE idejéig az aktív karon 15,6 hónap, a kontrollon 9,8 hónap telt el. A grade 3–4 hematológiai mellékhatások az izotóppal kezelt és „szokásosan ellátott” csoportban következőképpen alakultak: anémia: 13%, (vs. 13%), neutropaenia: 3% (vs. 3%), thrombopaenia: (6% vs. 3%). Az alfaradin helyét a terápiás palettán az alkalmazási előírás és a finanszírozási követelmények határozzák meg: tüneteket okozó csontáttétes, kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedők, visceralis és 3 cm-nél nagyobb

### 4. TÁBLAZAT: A DENOSZUMAB FŐBB MELLÉKHATÁSAI ÉS MEGELŐZÉSÜK, VALAMINT A SZÜKSÉGES TOVÁBBI LÉPÉSEK

- hypokalcaemia (rendszeres laboratóriumi kontrollok szükségesek – súlyos esetben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlása, tetánia, görcsroham és módosult tudatállapot, akár köztük kóma is kialakulhat, halálos kimenetelről is beszámoltak);
- nehézlégzés (anamnézis, egyéb okok kizárása [mellkasi képalkotó vizsgálat, szükség esetén pulmonológiai, kardiológiai konzílium javasolt] – egyes irodalmi adatok szerint [bár ritkán] intersticiális tüdőbetegség [pneumonitis] is lehet a háttérben);
- hasmenés (anamnézis, egyéb okok kizárása javasolt)
- csontok, ízületek, izmok fájdalma (a csontáttétek progressziójának kizárása szükséges, a ZS-kezelésnél jóval ritkábban [18% vs. 8%] akutfázis-reakció egyik tünete);
- állkapcsi oszteonekrózis (hasonló okokból és tünetekkel jelentkeznek, mint ZS esetében, de a gyakoriság nagyobb: szolid tumorokban 1,8 vs. 1,3%, prosztatarákban 1% vs. 2%.);
- femur atípusos törései (elkülönítendő kaganatos érintettség következtében kialakult fraktúráktól, az aktuális anamnézis felvételekor bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomra rákérdezni és tisztázni szükséges);
- új, független rosszindulatú daganat kialakulása: (1 éven túli kezelés esetén DS adásakor 1,1%, ZS alkalmazásakor 0,6%. A betegek tüneteinek és panaszaik értelmezésében az általános „onkológiai éberségnek” is szerepet kell kapnia).

#### Megjegyzések:

Az Xgeva alkalmazási előírásából a „gyakori” ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és a „kiemelt” mellékhatásokat mutatjuk be.

nyirokcsomóáttét nélkül, ha a betegség progrediált legalább két korábbi vonalbeli szisztémás terápia (kivéve az LHRH-analógokat) után, vagy a beteg alkalmatlan a rendelkezésre álló egyéb szisztémás kezelésre. A kísérleti fázisban levő, PSMA-hoz kötött, alfa-sugárzó  $^{225}\text{Aktínium}$  ( $^{225}\text{Ac}$ ) – mivel nem fizikokémiai úton, hanem célzottan kapcsolódik a célponthoz – nemcsak csontáttétek, hanem akár zsigeri metasztázisok esetén is hatásosnak bizonyult, a teljes betegcsoportban a medián OS 8,5 hónap. Kritikus szerv a vese, fő mellékhatás a nyálmirigyek károsodása következtében kialakult szájszárazság, de a könnymirigyek is károsodhatnak (5, 6, 7, 8, 15, 29, 32, 33, 34, E, J, K, L).

#### Béta-sugárzók

Ebbe a csoportba a terápiás rutinban a  $^{89}\text{Stroncium}$  ( $^{89}\text{Sr}$ ), a  $^{153}\text{Szamárium}$  ( $^{153}\text{Sm}$ ) és a  $^{188}\text{Rénium}$  ( $^{188}\text{Re}$ ) sorolhatók (természetesen ezek sugárzásának is van  $\gamma$ -komponense). Közös jel-

lemzjük az alacsonyabb LET, a kisebb méret (elektronok) és azonos energia esetén az  $\alpha$ -sugárzásnál mintegy tízszer hosszabb úton történő elnyelődés, emiatt fennáll a csontvelő-károsodás kockázata. Nem okoznak kettős láncötést. A  $^{89}\text{Sr}$  és a  $^{188}\text{Re}$  fizikokémiai úton, a kalciumhoz hasonlóan épülnek be a hidroxapatitba, míg a  $^{153}\text{Sm}$  a biszfoszfonátokhoz hasonló vivőmolekulát igényel. Indikációjuk a (főleg oszteoplasztikus) csontáttétekben a fájdalom csillapítása, mely 50-90%-ban érhető el, a teljes panaszmentesség pedig 12-33%-ban, s tartama néhány héttől néhány hónapig terjed (ugyanakkor a néha tartós csontvelői toxicitás elodázhatja egyéb kezelés adását). Túlélési előnyt nem hoznak, s nem alkalmasak az SRE kivédésére sem. (Szerzők véleménye szerint a korrektilt beállított fájdalomcsillapítás ennek a kezelésnek reális alternatívája.) Természetesen a célzott terápia lehetőségét ebben a sugárműködésben is vizsgálták.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA- és  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-kezelés alternálva adható, (nem kizárólag csont-, hanem egyéb áttétekben is szenvedő betegeknél). 42 és 45% közötti biokémiai regressziót értek el, a progressziómentes túlélés (PFS) medián értéke 13,7 hónap volt, az OS-t (15,5 hónapos követési idő alatt) nem érték el (5, 6, 8, 32, 35, 36, 37, 38, E, M).

## Palliatív medicina

Betegeink előbb-utóbb – minden új kezelési lehetőség, és logikusan felépített terápiás terv ellenére – eljutnak abba az állapotba, amikor palliatív, tüneti (és végül terminális) ellátásra van csak lehetőség. Ez nézetünk szerint olyan lényeges pont, aminek megállapításához az onkoteam (gondos mérlegelésen alapuló) javaslata szükséges. Megjegyezzük, hogy „pallióció” alatt (a palliatív orvoslás értelmezését alapul véve) olyan betegek aktív, teljes körű ellátását értjük, akiknél gyógyításra már nincs mód. A középpontban a fájdalomcsillapítás, egyéb tünetek enyhítése, szociális, lelki és spirituális problémák kezelése áll. A megközelítés interdiszciplináris (különböző orvosi és egyéb szakterületek, szakápoló, gyógytornász, dietetikus, pszichológus, mentálhigiénés szakember stb. bevonásával); célcsoportja a beteg, a család és a tágabb közösség. Az utóbbi évtizedekben fontos szemléletbeli változást jelent, hogy a palliatív ellátást nem a terminális állapotban szorgalmazzuk, hanem annak minél korábbi megkezdésére törekszünk, az oki daganatellenes terápia kiegészítéseként. Ezzel nemcsak az életminőséget, a betegek és család elégedettségét fokozzuk, hanem a túlélési esélyt, az egymásra épülő kezelési vonalak elviselhetőségét is javítjuk (18, 39, 40, A).

## Irodalom

- Tenke P, Bodoky Gy, Géczli L, et al. A prosztatarák korszerű ellátásának feltételrendszere a betegek jó életminőségben eltöltött, hosszabb túléléséért. *Magy Urol* 2021; 3: 104–124. DOI: 10.2259/magyuro.2021.3.tenkep.104
- Maráz A, Géczli L, Bíró K, et al. Terápiás szekvenciák az előrehaladott/áttétes prosztata-daganatok gyógyszeres kezelésében. *Magy Onkol* 2020; 64: 263–272.
- Francini E, Montagnani F, Nuzzo PV, et al. Association of Concomitant Bone Resorption Inhibitors With Overall Survival Among Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases Receiving Abiraterone Acetate With Prednisone as First-Line Therapy. *JAMA Netw Open* 2021 Jul 1; 4(7): e2116536. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16536. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.16536>
- Mollica V, Rizzo A, Rosellini M, et al. Bone Targeting Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer: State of the Art. *Cancers* (Basel) 2021 Feb 1; 13(3): 546. doi: 10.3390/cancers13030546. <https://doi.org/10.3390/cancers13030546>
- Schaeffer EM, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. Prostate Cancer. Version 3.2022 – January 10, 2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
- Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. European Association of Urology Oncology Guidelines. Prostate cancer 2021. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- Szűcs M, Szalontai M, Nyírády P. A prosztatarák diagnosztikája és kezelése napjainkban. *Orvostovképző Szle* 2020; 28(12): 37–45.
- Küronya Zs, Bíró K, Maráz A, et al. Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata-daganat korszerű kezelése. *Magy Onkol* 2019; 63: 41–50.
- Carpenter K, Decater T, Iwanaga J, et al. Revisiting the Vertebral Venous Plexus – A Comprehensive Review of the Literature. *World Neurosurg* 2021 Jan; 145: 381–395. doi: 10.1016/j.wneu.2020.10.004. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.10.004>
- Sisay M, Mengistu G, Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: potential targets for anticancer therapy. *Onco Targets Ther* 2017 Jul 27; 10: 3801–3810. doi: 10.2147/OTT.S135867. <https://doi.org/10.2147/OTT.S135867>
- Maráz A, Küronya Zs, Géczli L. Hormonérzékeny prosztata-daganatok kezelésének új irányai. *Magy Onkol* 2019; 63: 33–39.
- Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020 Dec; 31(12): 1650–1663. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>
- Barna S, Garai I, Nagy G. A gammasugárzó radiofarmakonok alkalmazása az onkológiában. *Magy Onkol* 2020; 64: 98–103.
- Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014 Mar; 83(3): 664–9. doi:10.1016/j.urol.2013.10.026. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2013.10.026>
- Garai I, Nagy G, Bányi F, et al. Teranosztikumok alkalmazása prosztatarákban. *Magy Onkol* 2020; 64: 133–137.
- Palkó A, Forrai G, Kiss I, et al. Képkalkító diagnosztikai eljárások szabványos negatív leletei A Radiológiai Szakmai Kollégium ajánlása, 2008. *Magy Radiol* 2008; 82(7–8): 288–299.
- Tóth E, Salamon F. A prosztatarák prognosztikai patológiai leletének tartalmi követelménye – tübiopsziás és radikális prosztatektómiás specimen. *Magy Onkol* 2019; 3: 10–15.
- Csikósné ME, Szabó A, Pikó B. Online onkoteam kialakítása a Békés Megyei Központi Kórházban. *IME* 2020; 19(4): 17–20.
- Inaba K, Tsuchida K, Kashiwara T, et al. Treatment results of radiotherapy to both the prostate and metastatic sites in patients with bone metastatic prostate cancer. *J Radiat Res* 2021 May; 62(3): 511–516. <https://doi.org/10.1093/jrr/rraa056>
- Khondakar NR, Owens-Walton J, Daneshvar M, et al. Emerging role for local therapy in oligometastatic prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2021 Jul; 19(7): 460–467. PMID: 34236345
- Wang L, Fang D, Xu J, et al. Various pathways of zoledronic acid against osteoclasts and bone cancer metastasis: a brief review. *BMC Cancer* 2020; 20: 1059. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07568-9>
- Fonyó A, Geiszt M. Az orvosi élettan tankönyve. Budapest. Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2019; 257–285.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41. doi: 10.1159/000180580. <https://doi.org/10.1159/000180580>
- Takács I, Bittner N, Bakos B, et al. Harmadik magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orvostovképző Szle* 2016; 23(2): 13–26.

25. Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973; 4(5893): 643–646. doi: 10.1136/bmj.4.5893.643. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5893.643>
26. Pikó B, Bassam A, Krenács L, et al. Prostatárákos beteg csontvelői áttéteinek és krónikus disszeminált intravaszkuláris koagulációjának sikeres kezelése abirateron-acetáttal. *Orvostovképző Szle* 2020; 28(12): 65–68.
27. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010 Jan; 25(1): 2–10. doi: 10.1359/jbmr.091201. <https://doi.org/10.1359/jbmr.091201>
28. Cadieux B, Coleman R, Jafarinasabian P, et al. Experience with denosumab (XGEVA®) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval. *J Bone Oncol* 2022 Feb 7; 33: 100416. doi: 10.1016/j.jbo.2022.100416. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100416>
29. Géczy L, Sinkovics I. Csontáttétek célzott kezelése prostatárákban. *Magy Onkol* 2014; 58: 199–203.
30. Ruiz AC, Carrascosa MF, Concha ST, et al. Interstitial Lung Disease in a Patient Treated with Denosumab. *Eur J Case Rep Intern Med* 2019 Jul 3; 6(7): 001131. doi: 10.12890/2019\_001131. [https://doi.org/10.12890/2019\\_001131](https://doi.org/10.12890/2019_001131)
31. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011 Mar 5; 377(9768): 813–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
32. Fidy J, Módos K, Szöllősi J. Magsugárzás, radioaktív izotópok. In: Damjanovich S, Fidy J, Szöllősi J. (Szerk.). *Orvosi biofizika*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2007. pp. 164–183.
33. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Jul 18; 369(3): 213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
34. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted  $\alpha$ -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med* 2017 Oct; 58(10): 1624–1631. doi: 10.2967/jnumed.117.191395. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191395>
35. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May; 45(5): 846–859. doi: 10.1007/s00259-018-3947-x. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3947-x>
36. Murray I, Du Y. Systemic Radiotherapy of Bone Metastases With Radionuclides. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021 Feb; 33(2): 98–105. doi: 10.1016/j.clon.2020.11.028. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.11.028>
37. Swarm RA, Youngwerth JM, Agne JL, et al. Adult Cancer Pain. Version 1.2022 – January 19, 2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pain.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf)
38. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med* 2016 Jul; 57(7): 1006–13. doi: 10.2967/jnumed.115.168443. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168443>
39. Benyó G, Lukács M, Busa Cs, et al. A magyarországi palliatív-hospice ellátás helyzete, kihívásai, kitorési pontjai. *Magy Onkol* 2017; 61: 292–9.
40. Dans M, Kutner JS, Agarwal R, et al. Palliative care. Version 1.2022 – March 8, 2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/palliative.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf)

## Jogszabályok és „kvázi jogszabályok”

(A „kvázi jogszabályok” olyan előírások, amelyeket nem jogalkotási folyamat során hoznak létre, de azokhoz hasonló kötőerővel rendelkeznek [pl. utasítás, alkalmazási előírás, finanszírozási követelmény])

- A 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendelet az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0300060.es>
- B 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700154.tv>
- C Emberi Erőforrások Minisztériuma, Eljárásrend, EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium Onkológiai és Sugárterápiás Tagozata ajánlása a COVID-19 ellátásrenddel kapcsolatban. 2020. [file:///C:/Users/user/Downloads/Klinikai%20%C3%A9s%20j%C3%A1rv%C3%BCgyi%20Tagozat.pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Klinikai%20%C3%A9s%20j%C3%A1rv%C3%A1ny%C3%BCgyi%20Tagozat.pdf)
- D A Kormány 157/2020. (IV. 29.) rendelete a veszélyhelyzet során elrendelt egyes egészségügyi intézkedésekről. <http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK20091.pdf>
- E Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Kollégium. Egészségügyi szakmai irányelv a prosztata daganatok nukleáris medicina diagnosztikai és terápiás ellátásáról. Azonosító: 002199 Megjelenés dátuma: 2022. 01. 19. Érvényesség időtartama: 2025. 01. 31. <https://kollegium.aeek.hu/lranyelvek/Index>
- F European Medicines Agency. Zometa 4 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz. Alkalmazási előírás. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zometa-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zometa-epar-product-information_hu.pdf)
- G 2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0500095.tv>
- H European Medicines Agency. Xgeva 120 mg oldatos injekció. Alkalmazási előírás. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_hu.pdf)
- I Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő. Ártámogatási Főosztály. A kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre. [http://neak.gov.hu/data/cms1030648/EU\\_kiemelt\\_tamogatasi\\_lista\\_2022\\_02.pdf](http://neak.gov.hu/data/cms1030648/EU_kiemelt_tamogatasi_lista_2022_02.pdf)
- J European Medicines Agency. Xofigo 1100 kBq/ml oldatos injekció. Alkalmazási előírás. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_hu.pdf)
- K 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet a finanszírozási eljárásrendekről. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1000031.eum>
- L 22/2020. (VI. 26.) EMMI rendelet egyes egészségbiztosítási tárgyú miniszteri rendeleteknek a dietetikai ellátásokhoz, valamint az érsebbeseti és egyéb ellátásokhoz kapcsolódó módosításáról. <https://mdosz.hu/hun/wp-content/uploads/2021/01/22-2020-emi-rendelet-egyes-eggeszsegbiztositasi-targyu-miniszteri-rendeleteknek-a-dietetikai-ellatasokhoz.pdf>
- M European Medicines Agency. Quadramet 1,3 GBq/ml oldatos injekció. Alkalmazási előírás. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quadramet-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quadramet-epar-product-information_hu.pdf)