

Az antibiotikumrezisztencia globális kihívása és az immunmoduláció szerepe a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében



Keszthelyi Márton dr.¹, Lőczy Lotti Lúcia dr.¹, Keszthelyi Attila dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím: Dr. Keszthelyi Márton, Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, 1082 Budapest, Üllői út 78/a, e-mail: keszthelyimarton@semmelweis.hu

ÖSSZEFOGLALÓ

Bevezetés: Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) napjaink egyik legsúlyosabb globális egészségügyi kihívása, amelyet a túlzott antibiotikumhasználat jelentősen súlyosbít. A húgyúti fertőzések nem kis mértékben járulnak hozzá ehhez a problémához, mivel igen gyakoriak, és ismétlődő előfordulásuk miatt nagymértékű antibiotikumfelhasználást igényelnek. Az antibiotikummentes megelőző terápiák, különösen az immunmoduláció, új lehetőséget kínálnak a fertőzések előfordulásának és az antibiotikumrezisztencia terjedésének csökkentésére.

Módszerek: A szakirodalmi adatok és a nemzetközi irányelvek áttekintése alapján elemeztük az immunoaktív profilaxis, ezen belül az OM-89 hatásmechanizmusát, klinikai hatékonyságát és biztonságosságát a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében.

Eredmények és megbeszélés: Az OM-89 egy bakteriális lizátumot tartalmazó, szájon át alkalmazható immunmoduláns, amely a veseszületett és az adaptív immunrendszer aktiválásával tartós védelmet biztosíthat a húgyúti fertőzésekkel szemben. Klinikai vizsgálatok szerint a fertőzések kiújulására, illetve az antibiotikumfelhasználásra is jótékonyan hatott az OM-89-kezelés. A készítmény jól tolerálható, biztonságos, valamint a hosszú távú hatás is fenntartható.

Következtetések: Az immunoaktív profilaxis (különösen az OM-89) hatékony, biztonságos és antibiotikumot kímélő lehetőséget kínál a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésére. Alkalmazása jelentősen hozzájárulhat az antimikrobiális rezisztencia mérsékléséhez, valamint a betegek életminőségének javításához.

KULCSSZAVAK

VISSZATÉRŐ HÚGYÚTI FERTŐZÉS, IMMUNOAKTÍV PROFILAXIS, ANTIMIKROBIÁLIS REZISZTENCIA, IMMUNOMODULÁCIÓ

The global challenge of antibiotic resistance and the role of immunomodulation in the prevention of rUTI

SUMMARY

Introduction: Antimicrobial resistance (AMR) represents one of the most serious global public health challenges of our time, significantly exacerbated by the overuse of antibiotics. Urinary tract infections (UTIs) contribute substantially to this issue due to their high prevalence and frequent recurrence, which lead to considerable antibiotic consumption. Antibiotic-free preventive therapies, particularly immunomodulation, offer new possibilities for reducing infection rates and limiting the spread of antibiotic resistance.

Methods: Based on a review of the literature and international guidelines, we analyzed the mechanism of action, clinical efficacy, and safety of immunoactive prophylaxis (specifically OM-89) in the prevention of recurrent urinary tract infections.

Results and Discussion: OM-89 is an orally administered immunomodulator based on bacterial lysates that provides long-term protection against urinary tract infections by activating both the innate and adaptive immune systems. Clinical studies have shown that OM-89 therapy has a beneficial effect on reducing infection recurrence and antibiotic use. The preparation is well tolerated, safe, and capable of maintaining long-term efficacy.

Conclusions: Immunoactive prophylaxis, particularly OM-89, offers an effective, safe, and antibiotic-sparing strategy for preventing recurrent urinary tract infections. Its use may significantly contribute to reducing antimicrobial resistance and improving patients' quality of life.

KEYWORDS

RECURRENT URINARY TRACT INFECTION, IMMUNOACTIVE PROPHYLAXIS, ANTIMICROBIAL RESISTANCE, IMMUNOMODULATION

Bevezetés

Az antibiotikumok alkalmazása az elmúlt évszázad egyik legnagyobb orvostudományi áttörésének tekinthető, mivel jelentősen csökkentette a fertőző betegségek okozta morbiditást és mortalitást. Ugyanakkor az antimikrobiális szerek túlzott használata az utóbbi évtizedekben súlyos következményekkel járt: kialakult az antimikrobiális rezisztencia, amelyet a 21. század egyik legjelentősebb közegészségügyi fenyegetéseként tartanak számon (1). A rezisztens kórokozók terjedése világszerte a terápiás lehetőségek beszűküléséhez, a kezelési költségek növekedéséhez és a mortalitás emelkedéséhez vezet.

A húgyúti fertőzések (urinary tract infections, UTI-k) kiemelt szerepet játszanak ebben a folyamatban, mivel rendkívül gyakoriak, és kezelésük során jelentős antibiotikumfelhasználás történik (2). A visszatérő húgyúti fertőzések különösen nagy klinikai kihívást jelentenek, mivel ismételt antibiotikumkúrákat tesznek szükségessé, és ezáltal hozzájárulnak az AMR fokozódásához. Az utóbbi években ezért előtérbe kerültek azok az alternatív terápiás lehetőségek, amelyek célja az antibiotikumfelhasználás mérséklése, és ezzel egyidejűleg a fertőzések megelőzése és a betegek életminőségének javítása. E stratégiák közül kiemelendő az immunoaktív profilaxis.

Az antimikrobiális rezisztencia globális helyzete

Epidemiológiai adatok szerint 2019-ben közel 4,95 millió halálos eset köthető a bakteriális AMR-hez világszerte, amely egyes becslések szerint 2050-re akár az évi 40 millió áldozatot is elérheti (3). A helyzetet a COVID-19 által okozott pandémia alatt tapasztalt antibiotikum-túlhasználat tovább súlyosbította: az antibiotikumfogyasztás 2000 és 2018 között 46%-kal növekedett, ami jelentősen fokozta a kórokozó baktériumok adaptációját is. A WHO GLASS 2022-es adatai alapján a *Klebsiella pneumoniae* izolátumainak több mint 57%-a rezisztens a harmadik és negyedik generációs cefalosporinokra, míg az *Acinetobacter* esetén a carbapenem- és aminoglikozid-rezisztencia aránya 56% fölött van (4). A baktériumok adaptációja következtében idővel kialakultak a legnagyobb fenyegetést jelentő multirezisztens kórokozók, amelyek számos egészségügyi intézményben okoznak nemcsak terápiás nehézségeket, de kiemelkedő költségterhelést is (5). A fentiekből egyértelműen következik, hogy nagy szükség lenne a nagy antibiotikumfelhasználást katalizáló kórképek (pl. a húgyúti fertőzések) alapos tanulmányozására, és az alternatív terápiák használatának szélesítésére.

A húgyúti fertőzések és az immunvédelem

A húgyúti fertőzések a leggyakoribb bakteriális infekciók közé tartoznak: a becslések szerint évente több mint 400 millió eset fordul elő világszerte (9). A nők közel fele élete során legalább egy alkalommal átesik húgyúti fertőzésen, és a betegség

40–50%-uknál kiújul (6). Az esetek túlnyomó többségéért az uropatogén *Escherichia coli* felelős (7).

A húgyúti immunvédelem két fő pillére a veseszületett és az adaptív immunrendszer. Az első védelmi vonalat a nyálkahártya képezi, amelyen a hámsejtek és az immunsejtek gyorsan reagálnak a kórokozók jelenlétére, felismerve a patogénasszociált molekuláris mintázatokat (PAMPs). Az adaptív immunrendszer hosszabb távú védelmet biztosít. A fertőzések során termelődő IgA- és IgG-antitestek kulcsfontosságúak a kórokozók megtapadásának és inváziójának megakadályozásában. Az ismétlődő UTI-k esetén azonban a mucosális immunitás gyakran elégtelen: a nyálkahártya memóriasejtjei nem aktiválódnak megfelelően, így az immunválasz nem képes hatékonyan megelőzni az újrafertőződést (8).

Az immunoaktív védelem

Az immunoaktív védelem olyan modern, antibiotikummentes terápiát jelent, amely a szervezet természetes immunrendszerének serkentésén alapul. Az immunoaktív készítmények célja nem a baktériumok elpusztítása, hanem a gazdaszervezet védekezőképességének fokozása; ez a fertőzések számának csökkentése mellett az antibiotikumfelhasználás csökkentésével is jár.

A módszer lényege a nyálkahártya immunrendszerének immuntréningje: a kórokozóantigénnel való ismételt, kontrollált találkozás előkészíti a védelmet a későbbi fertőzésekkel szemben anélkül, hogy valódi infekció alakulna ki.

Az immunoaktív védelem több formában valósulhat meg; az alkalmazott antigének típusa és előállításuk alapján az alábbi fő csoportokat különböztethetjük meg. A bakteriális lízátumok inaktivált, több uropatogén baktériumtörzsből származó sejtlízátumok, amelyek a baktériumsejt teljes antigénkészletét tartalmazzák (9). A teljes sejt inaktivált vakcinák több különböző uropatogén baktériumfaj elölt sejtjeit tartalmazzák. A bakteriális antigénalapú vakcinák (meghatározott *E. coli* antigének, detoxifikált exotoxinnal konjugálva) a célzott antitestválasz erősítésére szolgálnak (10). Végül léteznek polibakteriális immunmodulánsok is: több patogénfaj inaktivált komponenseit tartalmazó szublingvális készítmények, amelyek a nyálkahártya immunrendszerén keresztül váltanak ki védő immunválaszt (11). Bár az immunoaktív szerek összetétele és adagolási módja eltér, immunológiai hatásuk közös elve az immunrendszer funkcionális újraprogramozása. Ez a folyamat a veseszületett és az adaptív immunválasz erősítésével jár. Hatásukat a veseszületett immunrendszer aktiválásával fejtik ki, a bakteriális lízátumokban található PAMP-ok aktiválják a dendritikus sejteket, a makrofágokat és a neutrofileket, fokozva azok fagocitáló és antigénprezentáló képességét. Az adaptív immunválaszt a nyálkahártya és a szisztémás keringés szintjén specifikus IgA- és IgG-ellenanyagok termelődésével mediálják, amelyek gátolják a baktériumok hozzátapadását a húgyúti nyálkahártyához, ezáltal megakadályozzák a kolonizációt és a fertőzés visszatérését (12). Ezen folyamatok kombinációja kiegyensúlyozott immunhomeosztázis kialakulását eredményezi, amelyben a szervezet fokozottan képes elhárítani a kórokozókat, miközben elkerüli a túlzott gyulladást.

Az OM-89 hatásmechanizmusa és klinikai hatékonysága

Az immunoaktív szerek közül az OM-89 a legszélesebb körben tanulmányozott készítmény a húgyúti fertőzések prevenciójában. A készítmény 18 különböző patogén *E. coli* törzs liofilizált bakteriális lizátumát tartalmazza, és szájon át szedhető kapszula formájában alkalmazható. Hatásmechanizmusa kettős: egyrészt serkenti a veseszületett immunitást (dendritikus sejtek, makrofágok, T-sejtek aktiválása), másrészt fokozza az adaptív immunválaszt, növelve az IgA- és IgG-antitestek termelődését a húgyúti nyálkahártyán. Emellett a gyulladás modulálásával hozzájárul a kórokozókkal szembeni kiegyensúlyozott védekezéshez.

A korai, kisebb vizsgálatok (13, 14) már egyértelműen igazolták az OM-89 rövid távú hatékonyságát: a kezelés 3 hónapja alatt a betegekben a fertőzések száma több mint felére csökkent, és ezzel párhuzamosan a bakteriuria, a leukocyturia és a húgyúti tünetek gyakorisága is jelentősen mérséklődött. A betegek antibiotikumszükséglete ugyancsak látványosan csökkent, ami már ekkor jelezte az immunmoduláns terápia antibiotikumot kímélő potenciálját.

A középtávú, multicentrikus vizsgálatok (15, 16) megerősítették, hogy az OM-89 nemcsak gyors, hanem tartósan hatékony is. A fertőzések kiújulása a placebohoz képest 50–70%-kal alacsonyabb volt, és a betegek döntő többsége a kezelés befejezése után sem igényelt újabb antibiotikumterápiát. A hosszabb távú immunválasz klinikai értékét a 12 hónapos tanulmány igazolta, amelyben az OM-89-csoportban 34%-kal kevesebb recidíva fordult elő, mint a placebocsoportban. A hatás a kiegészítő, „booster” kúrák révén tovább erősödött, ami arra utal, hogy az immunrendszer aktiválása valóban tartós védelmet eredményez.

Az összesített adatok alapján az OM-89 nemcsak a tünetes epizódok gyakoriságát, hanem az antibiotikumfelhasználást is akár 60–70%-kal csökkenti. A *Bauer és munkatársai* által végzett metaanalízis 5, összesen 601 nőt bevonó, placebokontrollált vizsgálat eredményeit értékelte, és megerősítette, hogy az OM-89 a placebohoz képest szignifikánsan csökkenti a fertőzések, a bakteriuria és a gyulladásos tünetek előfordulását, miközben jól tolerálhatónak és biztonságosnak bizonyult (17). Összességében a klinikai bizonyítékok egységesen azt támasztják alá, hogy az OM-89 alkalmazása rövid és hosszú távon egyaránt hatékony a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésében. A készítmény tartós immunológiai védelmet biztosít, mérsékeli az antibiotikumok iránti igényt, és ezáltal jelentős szerepet játszik az antimikrobiális rezisztencia (AMR) elleni stratégiákban.

Hazai irányelvek

A Magyar Urológusok Társasága és a Magyar Nőorvos Társaság konszenzuszdokumentuma hangsúlyozza, hogy a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésének alapja a rizikófaktorok azonosítása és kiküszöbölése, valamint a nem antibiotikumalapú megelőző kezelések előnyben részesítése. Az OM-89 alkalmazását napi 1 kapszulányi dózisban, 3 hónapon át javasolják, bizonyos esetekben „booster” terápiával kiegészítve a hosszabb távú védelem érdekében (18). *Brodie és munkatársai* a betegeknek a 90 napos napi kezelés után három hónapos szünetet követően „booster” kezelést adtak, a 7–9. hónapban havi 10 napos kúrával. A fertőzések száma a kezelés előtti 3,14-ről 1,53-ra csökkent ($p < 0,05$), a válaszarány 59%, mellékhatások ritkán és enyhe formában jelentkeztek. A „booster” terápia fenntartotta az immunmemóriát és meghosszabbította a tünetmentes időszakot. Az OM-89 így biztonságos, antibiotikummentes alternatívát kínál a visszatérő UTI-k hosszú távú profilaxisában.

ImmunoHealth Akadémia

A 2025-ben, Svájcban megrendezett ImmunoHealth Akadémia az OM Pharma nemzetközi oktatási és kutatási kezdeményezéseként jött létre, azzal a céllal, hogy elősegítse az immunológiai alapú fertőzésmegelőzés klinikai integrációját és továbbfejlesztését. Az egyedülálló interdiszciplináris fórumon az urológusok, az infektológusok, az immunológusok és a nőgyógyászok által ismertetett új eredmények megerősítették, hogy az OM-89 a klinikai immunmoduláció arany standardja, amely nemcsak a fertőzések számát és az antibiotikumfogyasztást csökkenti, hanem megőrzi a bél- és az urogenitalis mikrobiom diverzitását, és ezáltal támogatja a szervezet hosszú távú biológiai egyensúlyát.

Az OM Pharma ezen kezdeményezései hozzájárulnak ahhoz, hogy az immunterápiás megközelítés ne csupán alternatív, hanem elsőként javasolt stratégia legyen a visszatérő húgyúti fertőzések kezelésében és megelőzésében; e téren az OM-89 bizonyítottan hatékony, biztonságos és antibiotikumot kímélő megoldást kínál.

Következtetések

Az antibiotikumrezisztencia a közeljövő egyik legnagyobb globális egészségügyi kihívása. A húgyúti fertőzések kiemelt szerepet játszanak ebben a folyamatban, mivel gyakoriságuk miatt az antibiotikumfelhasználás egyik legnagyobb hányadát képviselik. Az immunoaktív profilaxis hatékony és biztonságos alternatívát kínál a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésére.

Irodalom

Az irodalom a kiadóban és a magyurologia.hu oldalon elérhető!

A közlemény megjelenését a Phytotec Hungária Bt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Immunterápiás utókezelés korai stádiumú vesedaganatok nephrectomiája után

A Magyar Urológus Társaság éves kongresszusának MSD-szimpoziumán a korai stádiumú vesedaganatok relapszusának megelőzési lehetőségeit vitatták meg. A fókuszban az a kérdés állt, hogy a műtétileg eltávolított, de magas relapszusrizikójú vesedaganatok esetében milyen stratégiákkal előzhető meg a betegség kiújulása, illetve hogyan illeszthető be az immunterápia a jelenlegi uroonkológiai kezelési algoritmusokba. Az előadók rámutattak arra, hogy az utóbbi években új korszak kezdődött ezen a terápiás területen, mivel a legfrissebb vizsgálati adatok már jól látható túlélési előnyt mutatnak a posztoperatív immunterápiát kapó betegek körében.

Bár egyre több incidentálisan felfedezett vesedaganatot diagnosztizálnak, Európában a betegek mintegy közel egyharmada továbbra is rossz prognózisú. A korai stádiumú vesedaganatokban a nephrectomia után a fokozott kiújulási kockázatú esetek aránya 20% körül mozog, és ezen betegek fele relapszusba kerül, amelynek döntő többsége – mintegy 91%-a – metasztatikus formában jelentkezik – vezette be az adatokkal a szimpoziumot *Tenke Péter* professzor, üléselnök.

A KEYNOTE-564-vizsgálat jelentősége

Mint arra *dr. Maráz Anikó*, a szegedi Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Onkoterápiás Klinikájának egyetemi docense előadása elején rámutatott, a világossejtes veserák műtétje utáni időszakra sokáig nem állt rendelkezésre hatékony adjuváns terápia, ezért a fokozott rizikójú betegeket korábban csak megfigyelték. A tirozin-kináz-gátlók (TKI) közül egyedül a sunitinib mutatott némi előnyt a betegségmentes túlélésben, de mivel ez nem járt együtt a teljes túlélés javulásával, a készítmény nem kapott törzskönyvi engedélyt adjuváns indikációban. A világossejtes veserák magas immunogenitása nagy várakozásokat keltett az immunterápiákkal kapcsolatban, ám a neoadjuváns és adjuváns vizsgálatok többsége negatív eredménnyel zárult. Az adjuváns pembrolizumabmal folytatott KEYNOTE-564-vizsgálat volt az egyetlen, amelyben a betegségmentes és a teljes túlélés is szignifikánsan javult (1, 2).

A KEYNOTE-564 több tekintetben is különbözött a korábbi tanulmányoktól: eltért az alkalmazott hatóanyag, az adagolás és a betegpopuláció összetétele is. A posztoperatív adjuváns kezelésre vonatkozó vizsgálatba az intermediate/high risk kategóriájú, T2-es, grade 4-es, illetve szarkomatoid komponensű daganatos betegek, a T3-as, valamint a high risk csoportba tartozó T4-es vagy nyirokcsomópozitív esetek kerültek be. Emellett bevonták azokat a betegeket is, akiknél a nephrectomiát követő egy éven belül metasztázis alakult ki, és a metasztázis eltávolítása után daganatmentes állapot (M1 NED) igazolódott. Az ötéves követési adatok alapján a betegségmentes túlélés tekintetében 29%-os, a teljes túlélésre nézve pedig a halál-kockázat 34%-os csökkenését mutatták ki (3).

Bár a kezelés csak egy évig tartott, a túlélési görbék hosszú távon is tovább távolodtak egymástól, ami azt jelzi, hogy a posztoperatív pembrolizumabkezelésben részesülő betegek öt év után is tartós előnyt élveztek. Az adott rizikócsoportban az adjuváns pembrolizu-

mabkezelést már az NCCN és a 2024-es ESMO-irányelvek is ajánlják, és ugyanezek a kritériumok szerepelnek a 2025-ös EAU-ajánlásokban is. A pembrolizumab előnye mind a betegségmentes, mind a teljes túlélés szempontjából minden alcsoportban következetesen kimutatható volt – hangsúlyozta *Maráz Anikó*.

A rizikóbesorolás módszerei

Az intermediate/high risk csoportban 50% fölötti rekurrenciaránnyal kell számolnunk, amelyek 90%-a metasztatikus formában jelentkezik – tudtuk meg *Horváth Andrástól*, az SE Urológiai Klinikájának adjunktusától. A közepes és magas rizikójú csoportokban együttesen a kiújulási arány 42%, és az esetek 90%-a metasztatikus megjelenésű (4).

Egy dán adatbázisban a kiújulási arányokat a KEYNOTE-564-vizsgálatban alkalmazott kockázati kategóriák alapján elemezték, és kiderült, hogy a relapszusok legnagyobb hányada az intermediate/high risk csoportból került ki, ahol ez az arány 30,4–37,5% között mozgott (5). A high risk daganatok közül *Horváth András* külön kiemelte a T4-es stádiumú tumorokat, ahol a rekurrencia 100%-os arányban következett be. Az oligometasztázis sebési eltávolítása a recidíva arányát 27%-ra csökkentette.

Ezután *Horváth András* bemutatta az UroPredict kalkulátort, amely a műtét előtt igyekszik előre jelezni a beteg várható kimenetelét. A műtét után javasolt Uropredict 2 kalkulátor 24 különböző adat bevitelét igényli, de a kockázati kategóriát elsősorban a TNM-stádium és a szövettani grádus határozza meg. A T2-es daganatok 7 cm-nél nagyobbak, és a vesére lokalizálódnak. T3a stádium esetén a daganat betör a vena renalisba, az üregrendszerbe vagy a vese sinusába. T3b stádiumban a tumor már a rekesz alatti v. cava inferiort érinti, míg T3c stádiumban a tumor a rekeszizom fölött jelenik meg.

A KEYNOTE-564-vizsgálat eredményei világosan mutatják, hogy a terápia hatékonysága jelentősen eltért az egyes rizikó kategóriákban, és ez rávilágít a megfelelő beteg kiválasztás fontosságára. *Horváth András* ugyanakkor figyelmeztetett a túlkezelés veszélyeire is: mivel az egyéves kezelés mellékhatásokkal járhat, minden esetben elengedhetetlen, hogy a kezelés előnyeit és kockázatait a beteggel részletesen megbeszéljük.

Az onkoteamek szerepével kapcsolatban *Maráz Anikó* docens hangsúlyozta, hogy a kalkulátorok által megkövetelt 24 adat értékelése a gyakorlatban nem mindig kivitelezhető, de az előzőekben ismertetett, egyszerűbb rizikó meghatározások is elegendő alapot adhatnak a döntéshozatalhoz. A terápiás döntés során figyelembe kell venni a beteg életkorát, társbetegségeit, általános állapotát és szociális körülményeit is. A tumortípus és az M-státusz mellett a beteg preferenciái, valamint a várható életminőség szintén fontos szempontok a kezelés megválasztásakor.

A pembrolizumabkezelés mellékhatásai

Amint azt *Maráz Anikó* elmondta, a kezelés mellékhatásai abból adódnak, hogy az immunterápia célja ugyan a daganatellenes T-sejtek aktiválása, de ez együtt járhat más T-sejtek és egyéb immunsejtek fokozott aktivációjával.

A mellékhatások leggyakrabban a bőrt, az endokrin szerveket, a kardiovaszkuláris és gasztrointesztinális rendszert, a tüdőt és az idegrendszert érintik. A mellékhatások egy része vizsgálatokkal követhető, de fontos a betegek edukációja a tünetek időben történő felismerése érdekében. A PD-1-gátló-monoterápia toxicitása általában később jelentkezik, és enyhébb mértékű, mint a kombinált immunterápiák esetén, de az endokrin mellékhatások, ha kialakulnak, tartósan fennmaradhatnak. A pembrolizumabbal végzett vizsgálatok során a betegek körében 16%-ánál alakult ki 3-as vagy annál súlyosabb fokú mellékhatás, és a kezelést a páciensek 16%-ánál kell felfüggeszteni toxicitás miatt, amelyek mintegy fele immunológiai eredetű volt. Az egyéves kezelési időszak alatt toxicitás miatti halálozást nem észleltek a KEYNOTE-564 vizsgálatban (6).

Maráz Anikó docens nagyon fontosnak tartja, hogy a beteggel nyíltan és érthetően kommunikáljunk arról, mit nyerhet a kezeléssel, és milyen áron. A felmérések szerint a betegek többsége még akkor is elfogadja a mellékhatásokat, ha a várható haszon csekély, feltéve, hogy a kezelés valóban hatékonyan ígérkezik.

A követő terápiák kérdése

Még megválaszolatlan kérdés, hogy szabad-e, lehet-e, illetve mikor érdemes immunterápia után ismét immunterápiát adni. A cabozantinib + atezolizumab és a tivozanib + nivolumab kombinációkat vizsgáló tanulmányok, amelyek előrehaladott, metasztatikus betegekben vizsgálták a kérdést, azt mutatták, hogy az első immunterápiás kezelés során progressziót mutató betegek esetében az újabb immunterápia még tirozin-kináz-gátlóval kombinálva sem hozott további előnyt (7, 8). Ezért az előrehaladott stádiumú betegek esetében az immunterápia után jelenleg nem javasolt ismét immunterápiát adni. Ugyanakkor nyitott kérdés marad, hogy adjuváns környezetben, ahol az immunterápiát egy év után leállítjuk, későbbi progresszió esetén alkalmazható-e ismét immunterápia, és ha igen, milyen feltételek mellett.

A szakmai irányelvek szerint, ha az adjuváns pembrolizumabkezelés lezárása után korán, tehát az immunterápia alatt vagy attól számított hat hónapon belül történik progresszió, akkor a további kezelés tirozin-kináz-gátlóval javasolt. Késői, hat hónapon túli relapszus esetén azonban az immunterápia újbóli adása szakmailag megfontolható lehetőség.

Terápiás irány posztoperatív relapszus esetén

Műtétet követő kiújuláskor mindig elemezni kell a relapszus jellegét és kialakulásának módját. Oligometasztatikus rekurrencia esetén mérlegelhető a sztereotaxiás besugárzás vagy a metastasectomia lehetősége is. Ha az egyéves immunterápia után hat hónapon belül jelentkezik a kiújulás, a kezelés folytatására tirozin-kináz-gátló (TKI) javasolt. Hat hónapon túli relapszus esetén szintén adható TKI, illetve adott esetben immunkombinációs terápia is szóba jöhet. A TKI-választás kérdésében jelenleg a hazai finanszírozási protokoll az immunterápia után a sunitinib-cabozantinib kezelési sorrendet támogatja. Ugyanakkor az újabb adatok arra utalnak, hogy a cabozantinibbel való folytatás kedvezőbb kimenetekkel járhat.

Maráz Anikó véleménye szerint a legfontosabb üzenet, hogy az urológusok tudjanak róla: a világosjeszes veserákok műtétje után ma már elérhető adjuváns kezelési lehetőség is. Ha a beteg az onkoteam elé kerül, egyedi méltányossági kérelem benyújtásával ezek a terápiák elindíthatók. Jó hír, hogy az egyedi méltányossági kérelmek elbírálása általában 30 napon belül megtörténik, így a kezelés időben megkezdhető. Fiatalabb betegek esetében a kérelmeket jellemzően kedvezően bírálják el, míg idősebb pácienseknél gyakoribb az elutasítás. Mivel azonban az adjuváns terápia hatékonysága a teljes túlélés javulásában is jól láthatóan megmutatkozik, a szakmának mindenképpen ki kell állnia e kezelési lehetőség mellett – már csak azért is, mert egy 12 hónapos, általában jól tolerálható terápiáról van szó.

Vágvölgyi Ágnes dr.

Rövidítések

NCCN=National Comprehensive Cancer Network; ESMO=European Society for Medical Oncology (Európai Klinikai Onkológiai Társaság); EAU=European Association of Urology (Európai Urológiai Társaság); TKI=tirozin-kináz-inhibitor

Irodalom

1. Choueiri TK, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 385: 683–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391>
2. Choueiri TK, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2024; 390: 1359–1371. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312695>
3. Choueiri TK, et al. Five-year follow-up results from the phase 3 KEYNOTE-564 study of adjuvant pembrolizumab (pembro) for the treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *J Clin Oncol* 2025; 43(16 suppl). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4514
4. Sundaram M, et al. Clinical and economic burdens of recurrence following nephrectomy for intermediate high- or high-risk renal cell carcinoma: A retrospective analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. *J Manag Care Spec Pharm* 2022 Oct; 28(10): 1149–1160. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.22133>
5. Bencina G, et al. Recurrence patterns following nephrectomy for renal cell carcinoma in a Danish nationwide cohort. *BJUI Compass* 2024 Jun 10; 5(8): 791–798. <https://doi.org/10.1002/bco2.375>
6. Luke JJ, et al. Safety of pembrolizumab as adjuvant therapy in a pooled analysis of phase 3 clinical trials of melanoma, non-small cell lung cancer, and renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2024 Aug; 207: 114146. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114146>
7. Pal SK, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2023; 402: 185–95.
8. Chourierei TK, et al. Tivozanib plus nivolumab versus tivozanib monotherapy in patients with renal cell carcinoma following an immune checkpoint inhibitor: results of the phase 3 TiNivo-2 Study. *The Lancet* 2024; 404: 1309–1320.

A beszámoló megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk az előadók és a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.