

Vérképzésre ható szerek

Megyeri Attila

2019.11.22.

Hematopoiesis

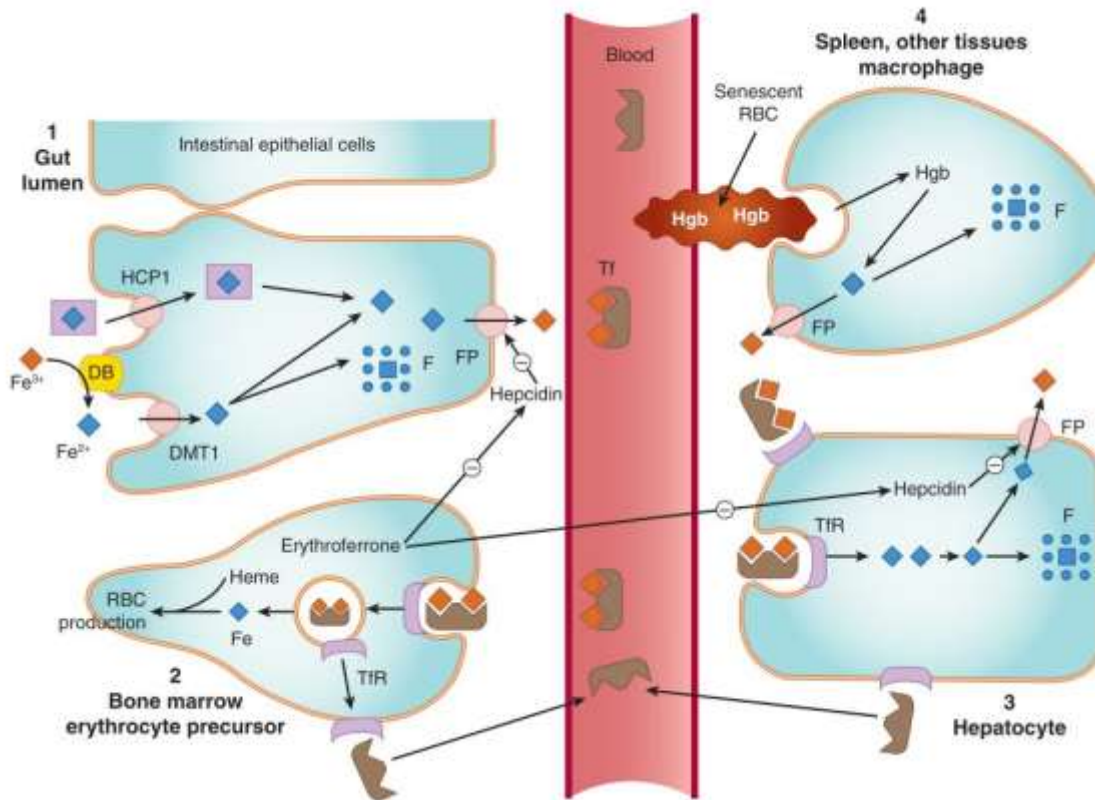
- CSV – VÉR – RES
- CSV
 - sejtmegeújulási rendszer
 - proliferáció
 - differenciáció
 - őssejtek (stem cells) → progenitor sejtek → érett sejtek
- szükséges anyagok
 - nyomelemek – **Fe**
 - vitaminok – **folsav / B₁₂ vitamin**
 - **hematopoietikus növekedési faktorok**
 - myeloid: kolónia stimuláló faktorok (G-CSF / GM-CSF)
 - erythropoietin
 - megakaryocita: IL-11 / romiplostim

Anemia

- ↓ **vvt** (hematocrit) / Hgb
- **okok**
 - ↓ termelés
 - tápanyaghiány / gyógyszerek / besugárzás
 - ↑ elimináció
 - **vérvesztés** / hemolízis
- táplálkozási anemia – hiány
 - **vas**
 - **folsav**
 - **B₁₂ vitamin** (deoxiadenozil-, metil-, cyano- és hydroxocobalamin)

Vas

- hemoglobin / myoglobin / enzimek (pl. citokrómok)
- napi bevitel: ~10-15-20 mg
 - de csak 0,5-1 mg szívódik fel
- **a felszívódás szabályozott!**
- megoszlás
 - transzport: **transzferrin**
 - tárolás: **ferritin**
 - erythrocyták: **hemoglobin**
- kiválasztás
 - bélhámsejtekkel – **minimális veszteség**



free iron is toxic → complicated system for movement

absorption is controlled – hepcidin ↓

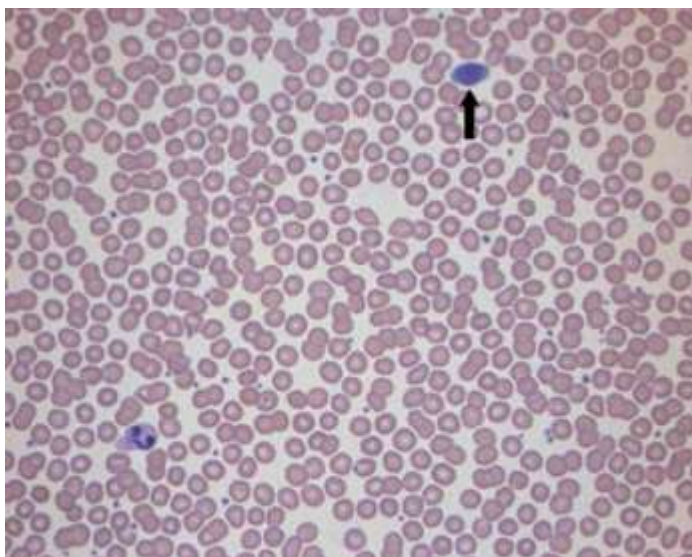
- inorganic, only **ferrous** (Fe^{2+}): DMT1 (divalent metal transporter 1)
- **heme**: HCP1 (heme carrier protein 1)

transport: **transferrin** (Tf)

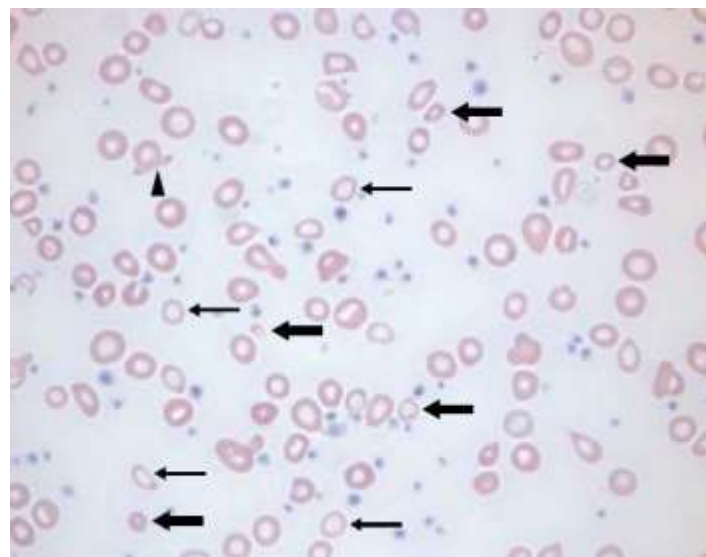
storage: **ferritin** (F; 15-20%) / hemoglobin (~70%), myoglobin, cytochromes, other proteins

Vashiányos anemia

hypochrom microcyter



normal vvt-k



súlyos vashiány

kezelés: vas pótlás (megelőzés pl. terhesség esetén)

Vas pótlás

- **orális**
 - **ferro (Fe^{2+})** – szulfát / gluconát / fumarát
- **parenterális (iv.)**
 - a szabad szervetlen vas toxikus
 - kolloid részecskék (belső vas “mag” szénhidrát burookban)
 - vas dextrán – ferri (Fe^{3+}) hydroxid + dextrán
 - nagy molekulatömeg (**hiperszenzitivitás !!!**)
 - kis molekulatömeg (\downarrow hiperszenzitivitás)
 - vas(III)-glükonát (Ferrlecit[®])
 - vas(III)-karboximaltóz (Ferinject[®])
 - vas(III)-szacharóz (Venofer[®])

iv vas adás: anaphylaxiás shock ellátására felkészülve

Orális vas pótlás

- a preferált adagolási mód
- adag
 - hagyományos: $3 \times 325 \text{ mg FeSO}_4$ /nap 4-6 hónapig
 - újabban: napi 15-20 mg Fe – \approx hatás & \downarrow mellékhatások
- felszívódás
 - helye – elsősorban duodenum
 - rostok, tea, epesavkötő gyanták: \downarrow
 - C-vitamin: \uparrow
- mellékhatások
 - fájdalom / hányinger / obstipáció vagy hasmenés / fekete széklet
 - orális túladagolás veszélyes
 - kisgyermek: halálos toxicitás – **gyermekek előtt elzárva tárolandó!**

Vasmérgezés

- Akut

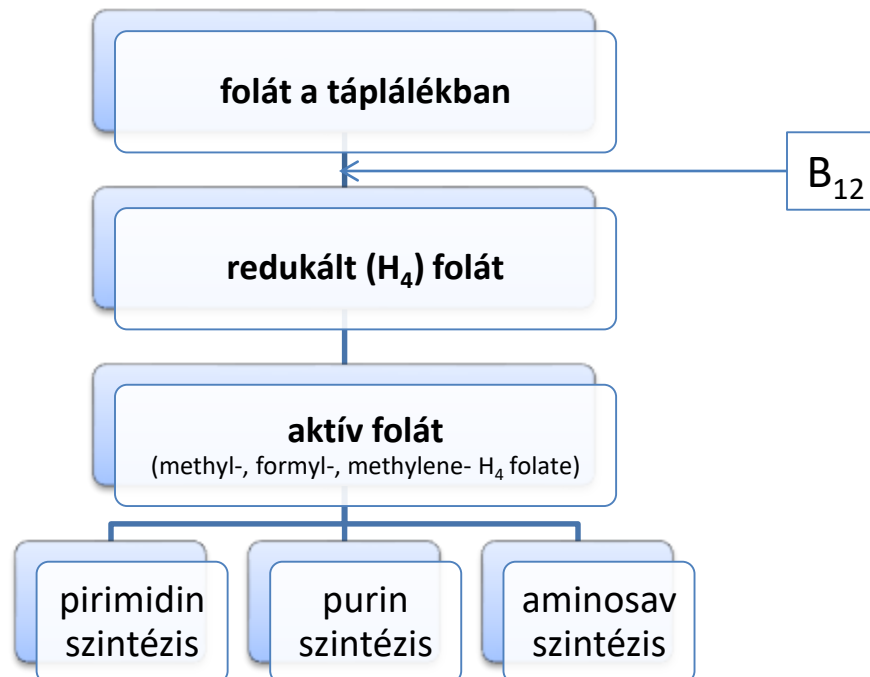
- két fázisú lehet (gasztrointesztinális → szisztémás)
 - nekrotizáló gastroenteritis, shock → acidosis, kóma
- kezelés
 - **bélmosás** (PEG elektolit oldat)
 - gyomormosás ritkán indokolt / *aktív szén nem hatásos*
 - **hánytatás** (ipecacuanha) ma már **NEM javallt**
 - **i.v. deferroxamin** (Desferal® inf.)
 - **szupportív terápia** (pl. hidrálás)

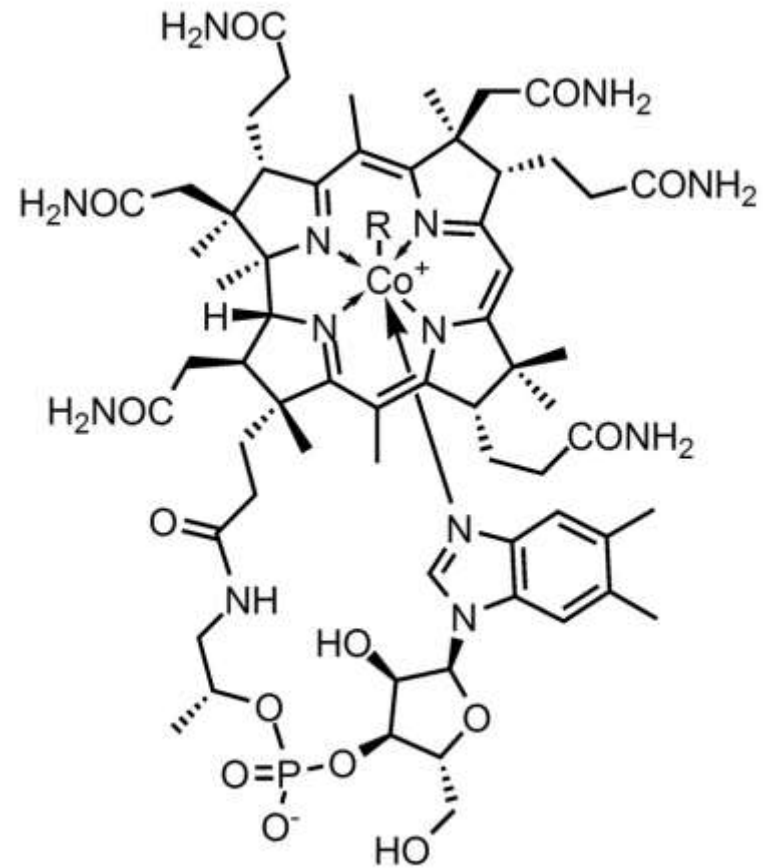
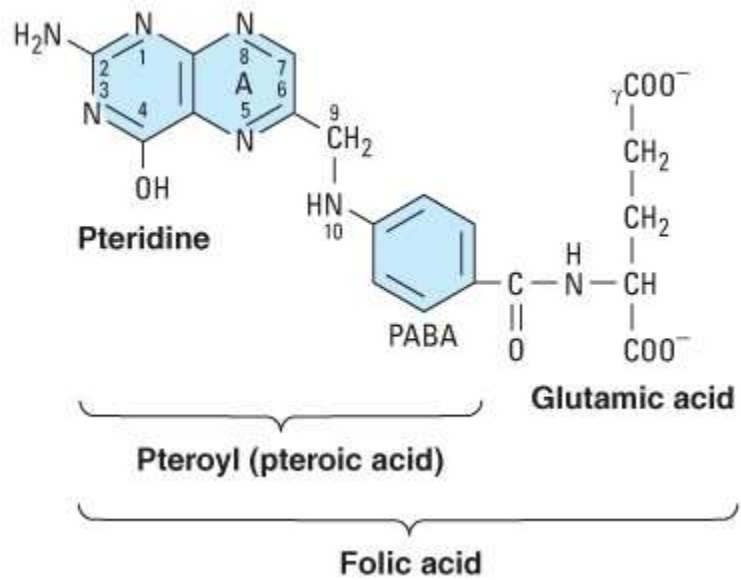
- Krónikus (hemochromatosis)

- lerakódik a szervekben
- ok: fokozott felszívódás (öröklött) / transzfúziók
- kezelés
 - phlebotomia
 - deferoxamine (Desferal® inf.) / deferasirox (Exjade® tabl.)

Folsav és B₁₂ vitamin

- hiány → megaloblastos anemia
 - a folsav kompenzálja a B₁₂ hiányt (de csak részben)
 - kezelés előtt identifikálni az okot





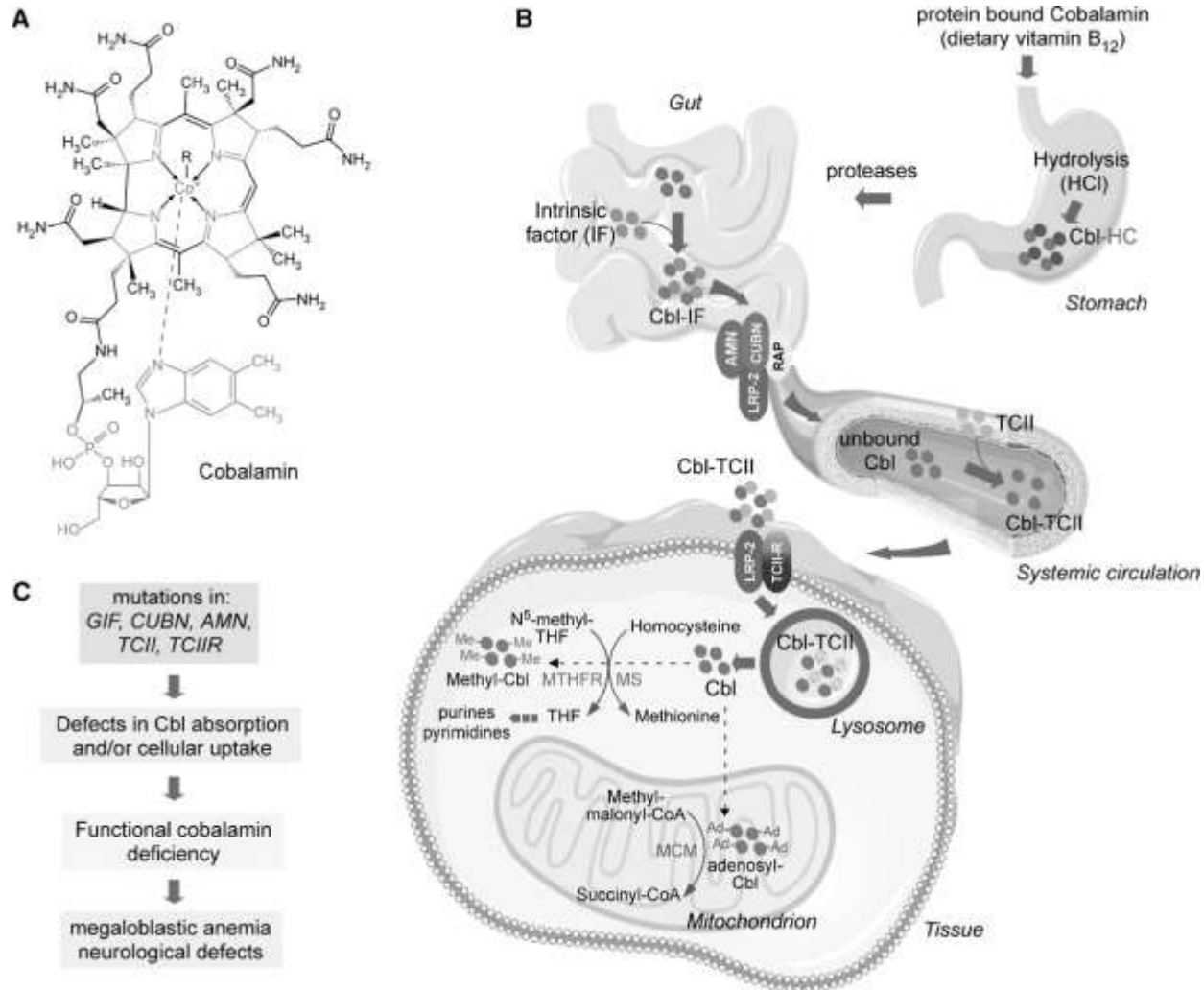
Folsav

- nem megfelelő bevitel →
 - terhességben
 - velőcső záródási rendellenességek (*spina bifida*)
 - *megaloblastos anemia*
 - ↑ homocystein
- felszívódás: jó (jejunum)
 - oralis pótlás / folsavval dúsított táplálék (?)
- adag
 - 50-500 µg + 400 µg naponta (nőkben)
- elimináció
 - katabolizmus / exkréció – **raktározás nem jelentős**
- gyógyszer interakciók
 - trimethoprim / pyrimethamin / methotrexát / N₂O
 - cholestyramin / phenytoin

Vitamin B₁₂

- forrás: hús / tejtermékek / tojás
- felszívódás
 - “intrinsic factor”
 - gyomorban szekretálódik
 - a distalis ileumban szívódik fel
- szükséglet
 - $\approx 2 \mu\text{g}$ / nap – tárolt: $\approx 3000\text{-}5000 \mu\text{g}$
- exkréció jelentéktelen
- hiány \leftarrow anemia perniciosa / gyomor rezekció / malabszorpció / IBD (Crohn) / vékonybél rezekció
 - táplálék-cobalamin malabszorpció szindróma – nincs cobalamin **felszabadulás** a táplálékból
- pótlás: **parenterális**
 - **hydroxocobalamin** / cyanocobalamin
 - de újabb cobalamin alkalmazási utak – pl. nasalis

Cobalamin (cbl) absorption and metabolic pathway



Hematopoietikus növekedési faktorok

- endogén glycoproteinek
 - a myeloid **progenitor sejtek** proliferációját /differentenciációját szabályozzák/indukálják
 - **egyéb sejtek**re is hathatnak (nem hematológiai eredetűekre is)
- rekombináns DNS technológiával állítják elő
 - **biológiai terápia** (ld. következő dia)
- jelenleg elérhetőek:
 - **erythropoietin**
 - epoetin / darbepoetin / PEG-epoetin- β
 - **filgrastim /pegfilgrastim** (G-CSF) / sargramostim (GM-CSF)
 - **IL-11 (oprelvekin) /romiplostim/eltrombopag** / thrombopoietin

Biológiai gyógyszerek

- **biológiai eredet**
- nagy molekulatömeg
- **biotechnológiai előállítás**
- szerkezet nem mindig pontosan definiált
- **biohasonlóság ("biosimilarity")**

- különleges szabályok szükségesek
 - az innovatív és
 - a generikus (itt helyesen: **biohasonló**) készítmények fejlesztésénél
- Főbb okok:
 - a hatóanyag kémiaileg NEM pontosan definiálható
 - némelyik rendkívüli mértékben humán-specifikus (pl. TGN1412)
- Nevek
 - biológiai gyógyszer, termék, hatóanyag, terápia
 - biological therapy
 - biological response modifier
 - biological product: FDA

erythropoietin (r-HuEPO)

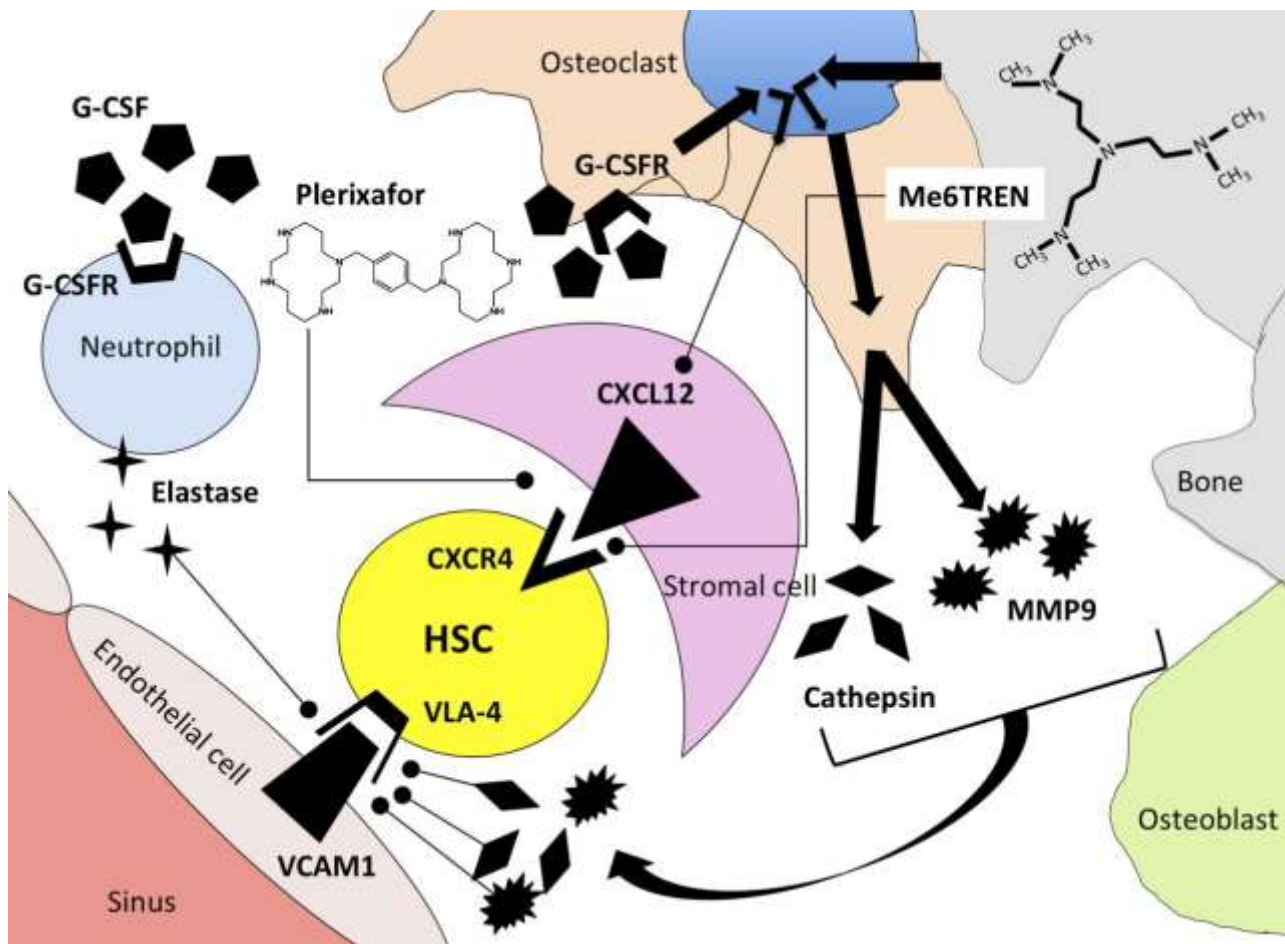
- endogén – vesében termelődik
 - anemiában az EPO vérszint magas (kivéve krónikus veseelégtelenségben)
- hatásai
 - fokozza az erythroid irányú proliferációt és differenciációt
 - reticulocytosis / Hgb \uparrow / transzfúziók \downarrow
- indikációk
 - anemia
 - **krónikus veseelégtelenség**
 - daganatkemoterápia ??? – csak ha elkerülhetetlen, min. adag
 - zidovudin (AZT) kezelés (HIV fertőzés esetén)
 - egyébek (pl. szívelégtelenség)
- adagolás
 - i.v. / s.c.
 - hetente 3x / hetente (darbepoetin- α)) / havonta (PEG-epoetin- β)
 - cél Hgb szint < 110 g/L
 - ha > 110 g/L akkor a hypertónia / stroke / AMI / fatális CV compl. rizikója \uparrow
 - vaspótlás
- egyéb súlyos mellékhatásai nincsenek (vvt aplasia ?)

filgrastim

(G-CSF – **G**ranulocyte **C**olony **S**timulating **F**actor)

- nem-glycosylált – *E.coli* termeli
- **pegfilgrastim**
 - pegylált (PEG = **P**oly**E**thylene **G**lycol)
 - hosszabb felezési idő
- indikációi
 - **neutropenia**
 - daganatkemoterápia / CSV transzplantáció
 - congenitalis neutropenia / agranulocytosis
 - **hematopoetikus progenitor sejtek mobilizációja** a perifériás vérbe (PBSC transzplantáció) – ld. **plerixafor** (CXCR4 inhibitor, Mozobil®)
- adagolás
 - i.v. vagy s.c.
 - naponta vagy hetente (pegfilgrastim)
- mellékhatások
 - csontfájdalom / allergiás reakciók (ritkán) / lépruptura (ritkán)
 - a GM-CSF-nél jobban tolerált

Plerixafor's mechanism of action



Megakaryocita növekedési faktorok

- endogén regulátorok
 - thrombopoietin (TPO)
 - analógok: autoantitestek → nem működik (még a pegylált fragment sem)
 - nem immunogén TPO receptor (Mpl) agonisták
 - romiplostim
 - eltrombopag
 - IL-11
 - oprelvekin (rekombináns IL-11)

Oprelvekin (interleukin-11)

PK

- rekombináns (*E. coli*) / nem glikozilált
- sc. inj. (naponta)

PD

- sejtfelszíni citokin receptor - többféle hatás
 - megakaryocita progenitorok, egyéb myeloid, lymphoid
 - thrombocyta és neutrofil granulocyta ↑

KLIN

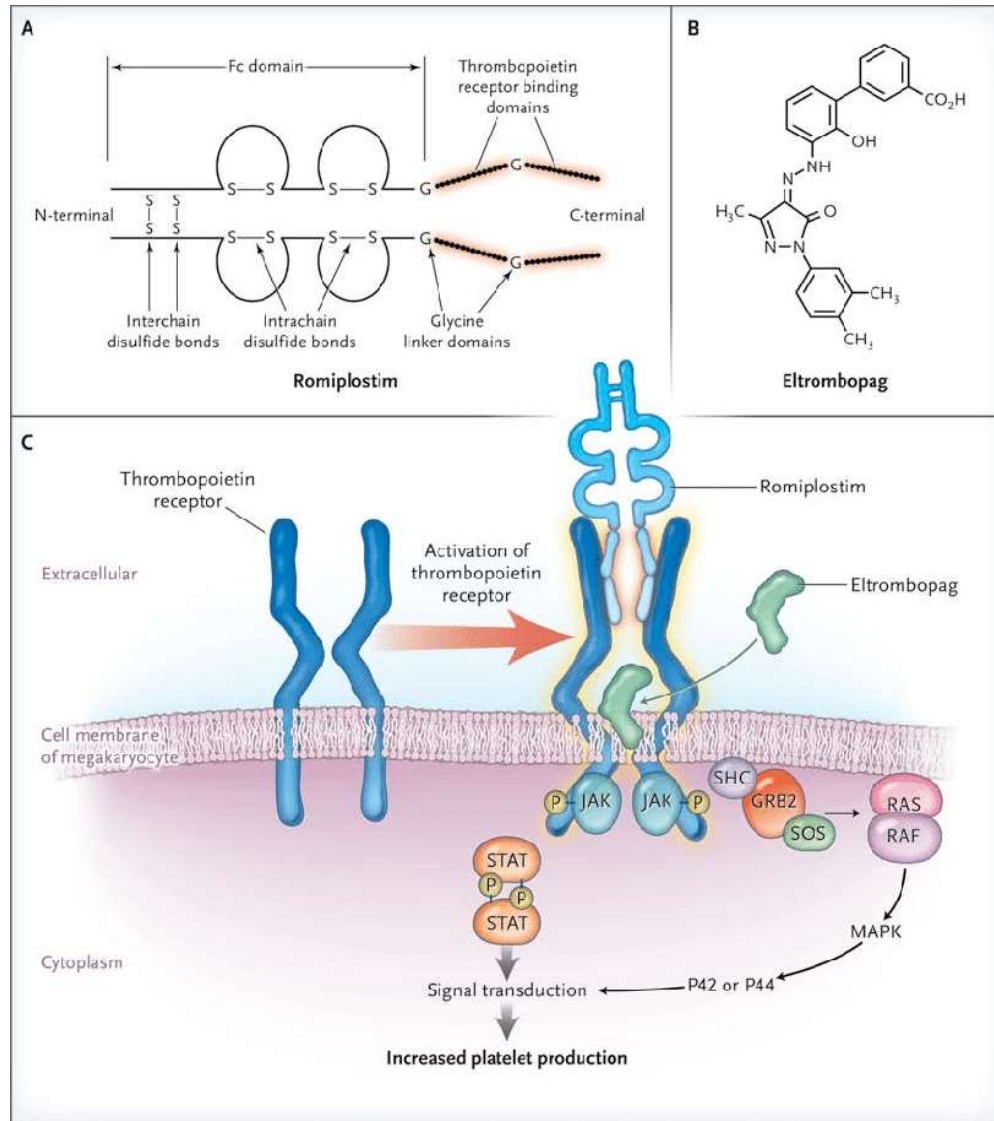
- kemoterápia indukált thrombocytopenia prevenciója
 - csak nem myeloid malignus daganatok esetén
 - neutropeniára in vivo nincs jelentős hatása

MH

- nem specifikus (fejfájás, szédülés, fáradtság)
- cardiovascularis (reverzibilis)
 - folyadék retenció (dyspnoe, dilúciós anaemia) / pitvari arrhythmiák / esetleg hypokalemia is

Thrombopoietin receptor (Mpl) agonisták

- romiplostim
- eltrombopag



Romiplostim

PK

- antitest fragmenthez kötött **peptid** > *sc. injekció* hetente
 - nem indukál TPO elleni autoantitesteket

PD

- Mpl agonista

KLIN

- krónikus immun thrombocytopenia ha más nem hat
 - max. válasz kb. 2 hét után

MH

- csontvelő fibrosis (reverzibilis) / rebound thrombocytopenia
- krónikus májbetegség: vena portae thrombosis ?
- myelodysplasia: AML progresszió ?

Eltrombopag

PK

- kis molekula > *orális*

PD

- Mpl agonista (transzmembrán domén)

KLIN

- krónikus immun thrombocytopenia ha más nem hat
- hepatitis C fertőzés + thrombocytopenia
 - az interferon terápia megkezdéséhez (ami ma már nem standard)

MH

- mint romiplostim
- + potenciális hepatotoxicitás → monitorozni
 - hepatitis C!