

Foglalkozási kockázatok tumorelles monoklonáris antitestekkel

Osztályainkról többször kaptuk kérdésként, hogy monoklonáris antitest tartalmú infúziókat miért nem állíthatnak össze az osztályon. Az OGYI módszertani levelében leírja, hogy az L01 és L02 ATC kódú gyógyszerek is citosztatikumok. Az alábbi cikkben Prof. Dr. Martin van Hagen és munkatársai részletesebb okfejtését olvashatjuk, ami hasznos lehet a kérdések megválaszolásánál.

Bevezetés

Egészségügyi dolgozók egyes gyógyszerek készítése és beadása közben munkahelyükön veszélynek vannak kitéve. Kis molekulatömegű, direkt karcinogenikus tulajdonsággal rendelkező tumorelles készítmények vonatkozásában jól körülírt tény a foglalkozási ártalom rizikója, ezért gyakorlati és adminisztrációs szabályok illetve védőfelszerelések védik a velük dolgozókat. A tumorelles monoklonáris antitestek (mAb-ok) egészségügyi dolgozókra gyakorolt esetlegesen káros hatásairól jelentősen kevesebb ismeret áll rendelkezésre. A liofilizátumokkal, nyomás alatt tárolt rendszerekkel (aeroszol képződését segítheti elő) végzett munkálatok során, valamint a tűszúrás és egyéb balesetek miatt, ami a gyógyszer szóródását okozza, a gyógyszerértári és ápoló személyzet egészségére jelenthet veszélyt.

Halsen és munkatársai tanulmányozták behatóbban ezeket a mAb-okkal kapcsolatos veszélyforrásokat. Komprehenzív irodalmi áttekintésük főbb megállapításait gyűjtöttük össze, ami segítséget nyújthat biztonsági előírások megalkotásában és az egészségügyi dolgozók megfelelő tájékoztatásában.

Tumorelles monoklonáris antitestek „intrinsic” toxikus tulajdonságai

Az L01XC ATC kód alá tartozó antitestek, melyek az irodalmi áttekintés alapjául szolgáltak, a következők voltak: bevacizumab, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, rituximab, gemtuzumab ozogamycin és catumaxomab. Megjegyzendő, hogy a gemtuzumab ozogamycin forgalmazását az EMEA visszautasította, az FDA pedig visszavonta. Az „intrinsic” veszélyes tulajdonságok, mint karcinogenitás, mutagenitás és reprotoxicitás (CMR) valamint az érzékenyítő tényezők megismerése céljából hajtották végre Halsen és munkatársai a szisztematikus irodalmi áttekintést.

A gemtuzumab ozogamycin kivételével egyik készítménynél sem állapítottak meg karcinogén vagy mutagén hatást. A DNS és a mAb-ok közti direkt kölcsönhatás lehetőségét kizárták, és nem kizárható de elég valószínűtlen az epigenetikus illetve protein szinten kialakuló egyéb mechanizmusú karcinogenitás. Ezeket az állításokat nem támasztják alá hosszú távú vizsgálatok eredményei több dózis beadása után állatkísérletekben, mivel nem kötelező jellegűek biotechnológiai módszerekkel előállított gyógyszereknél.

A mAb-ok egyedfejlődés folyamatára gyakorolt toxikus hatásait nem vizsgálták behatóan, ami reprotoxicitásuk jellemezné. Emberben a neonatális Fc receptor aktívan transzportál IgG immunglobulinokat a placentán keresztül, és ismert, hogy ez a folyamat a harmadik trimeszterben a leghatékonyabb. Az antitestek placentán át történő szállítása miatt a foetus igen magas gyógyszerkoncentrációnak lehet kitéve, és feltételezhető, hogy fejlődését negatívan befolyásolják az ismert antineoplastikus hatásmechanizmusú gyógyszerek. A rituximab és trastuzumab reprotoxicitását esettanulmányok tárgyalják, és igen kevés állatkísérletekből származó adat áll rendelkezésre ezek alátámasztására vagy megcáfolására.

A mAb-ok fertilitásra gyakorolt hatásáról emberekkel kapcsolatosan nincs elérhető információ; feltételezhető azonban, hogy a bevacizumab, cetuximab és panitumumab csökkentik a fertilitást állatokban

Immunogén jellegüknél fogva a mAb-ok okozhatnak infúziós reakciót (hyperszenzitivitás), aminek mértéke a nem-humán eredetű komponensek arányával együtt nőhet, de ismertek adaptív immunválasz reakciók és a mAb neutralizációja. A gyógyszerek ellen kialakult antitestek klinikai jelentősége még vita tárgya, és nagyban függ a mAb jellegétől, beteg tényezőktől, a kezelés időtartamától, indikációtól. Egér, kiméra, humanizált, sőt még teljesen humán mAb-ok is kiválthatják gyógyszerellenes antitestek termelődését. Ilyet írtak le alemtuzubnál, catumaxomabnál és trastuzumabnál: a humanizált alemtuzumab vagy trastuzumab terápiában részesülő betegek 63%-ánál, és a patkány-egér hibrid antitest catumaxomabbal kezelték 87%-ában.

Az „intrinsic” toxikus tulajdonságai rizikójának felmérése

Halsen és munkatársai kategorizálták a tumorelles mAb-okat intrinsic toxikus tulajdonságaik alapján. Antitestenként az egyedfejlődésre (R_E) és a fertilitásra gyakorolt toxicitást (R_F) mérték fel, valamint egyéb CMR rizikó tényezőket (R). ez a kategorizálás csak addig érvényes, amíg megbízható adatok nem állnak rendelkezésre, melyek ezeket megcáfolják. Megjegyzendő, hogy Halsenék munkájában csak egér és kiméra antitestekhez rendeltek R_{42} rizikó tényezőt (szenzitivizálhat), holott ismert hogy ritkán humanizált vagy akár teljesen humán antitesteknél is előfordul ez a reakció. R_{64} (anyatejjel táplálkozó csecsemőkre veszélyt jelenthet) beosztást azok a mAb-ok kapták, melyeket állatkísérletek során kimutattak a tejben, vagy ha a veszély mértéke nem ismert, így minden tumorelles mAb ide sorolható.

Foglalkozási és belső kitettség

A tumorelles mAb-ok foglalkozási ártalmát felmérendő, vizsgálni kell a kérdéses készítményekkel kapcsolatba kerülő egészségügyi dolgozók adott szerekre való expozícióját. Antitestek esetében nincs megszabott határérték, ami jelentené a maximális „megendett dózist”, aminek a szakember ki van téve. A kitettség a következőket jelentheti: kontaktus liofilizátumokkal, aerosolokkal és balesetek, amelyek munka közben tűszúrással, a gyógyszer kifröccsenésével, környezetbe kerülésével járnak. A nebulizáció, mint új és potens gyógyszerbeviteli út is expozíciót jelent. A belső expozíció fő meghatározója a biohasznosulás, az orális inkorporációt pedig az antitestek enzimátikus emésztése limitálja. A magas molekulatömeg miatt a dermális abszorpció minimális. Nyálkahártyáról történő felszívódást számításba kell venni, és állatkísérletekben tapasztalták, hogy inhalálással vagy intrathecalis beadással is abszorbeálódnak. Monoklonáris antitestet tartalmazó aeroszol esetében a partikulumok méretétől függően alveoláris depozíció figyelhető meg. Az alveolusok nyálkahártyájának óriási felülete nem teljesen impermeabilis antitestekre, nagy molekulák biohasznosulása, így a mAb-oké is 5% alatt van. Egyes számítások szerint megfelelő védő felszerelések nélkül a mAb-okkal dolgozók expozíciója levegő köbtméterenként akár 30 μg hatóanyag is lehet, ami műszakonként mikrogrammokban mérhető gyógyszer mennyiséget jelent ezen emberek számára. A mennyiség ugyan nagyságrendekkel alacsonyabb mint a kezeléseknél alkalmazott dózis, és számításba kell venni az előbb tárgyalt alacsony biohasznosulást tüdön keresztül, de az anyagok ismételt inhalálása a légutak szenzitivizálását is okozhatja.

A tűszúrásos balesetekből származó i.v. illetve s.c. expozíciót nem tanulmányozták, de egyértelműen magasabb gyógyszer mennyiség juthat be így a szervezetbe, mint inhalálással. Az egy tűszúrásos balesettel bevitt hatóanyag mennyiség akár 30 μg is lehet, 0,9 mm átmérőjű tűheggyel, 1 μL bevitt 3% w/w oldattal számolva. Ez a mennyiség szerencsére

nagyságrendekkel alacsonyabb, mint az kezelésekben alkalmazott hatásos dózis, így egy tűszúrással nem várható toxikus hatás.

Javaslatok biztonsági intézkedésekre

A rákellenes monoklonális antitestek biztonsági kockázatairól szóló információink a legtöbb esetben a terápiás dózisú parenterális bevitel adatokból származik. Csaknem minden adat hiányzik azon foglalkozási kockázatokról, ami ezeknek a gyógyszereknek elkészítése közben éri a dolgozót. A humán toxicitási adataink hiányosak, nem ismerjük az összes hatásmechanizmust, ismeretlen a hosszútávú expozíció kockázata, nincs meghatározva az elfogadható expozíciós dózis nagysága, valamint a különböző mAb-ek lehetnek szinergista hatásaik. Ezek miatt nehéz pontosan meghatározni, javasolni a szükséges biztonsági intézkedéseket. Ami ismert, hogy mutagén és carcinogén hatásuk valószínűtlen, kivéve a gemtuzumab ozogamicint.

A foglalkozási expozíció legvalószínűbb formája a többször ismétlődő belégzés útján történő kitettség. Fontos megemlíteni a mAb-ok nagyon alacsony biohasznosulását az alveolusokban. Nem jelentenek akkora kockázatot, mint a kismolekula tömegű citosztatikumok, melyeknek direkt carcinogén hatásuk van, de az biztos, hogy nagyobb kockázatot jelentenek, mint a nem citotoxikus kismolekulák. Erről a kérdésről az egészségügyi dolgozóknak jól informálnak kell lennie, helyi és nemzeti protokollat kell kidolgozni, megelőzve ezzel a dolgozók esetleges expozícióját.