

# A személyre szabott medicina, a biomarker-kutatás és a gyógyszerfejlesztés új irányai

Németh György<sup>1,2</sup>, Jelinek Ivett<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Magyar Személyre Szabott Társaság, <sup>2</sup>Richter Gedeon Nyrt., Budapest

*Az orvoslás szemléletében napjainkban paradigmaváltás zajlik, ami óriási lökést adhat az egyes betegre jobban koncentráló, személyes terápiák elterjedésének. A bizonyítékokon alapuló orvoslás mellett mindinkább terjedőben van a személyre szabott orvoslás megközelítése, és ez egyaránt igaz az orvosi gondolkodásmódra és a napi klinikai rutinra. Ámbár kétségtelen, hogy egyre növekszik a személyre szabott terápiák száma, és komoly előrelépések történnek mind a technikai fejlesztések, mind a klinikai gyakorlat terén, a személyre szabott orvoslás nagy áttörése még várni látszik magára. Véleményünk szerint a folyamat felgyorsításában kiemelt szerepük lesz a biomarkerek alkalmazásának, melyeket már nemcsak a betegek azonosításában, stratifikálásában és prognózisuk felállításában alkalmazhatunk, hanem a gyógyszerkutatások során is. A biomarkerek pontos besorolása szintén még fontosabbá válik, mivel nyilvánvaló, hogy az egyes biomarker-típusok egészen eltérő információkat hordozhatnak az azokat felhasználó egészségügyi szakemberek és gyógyszerfejlesztők számára. Magyar Onkológia 57:5-10, 2013*

**Kulcsszavak:** biomarker, személyre szabott terápia

*In the recent years, medicine has taken some first important steps toward a major paradigm shift that could result in a landslide for personalized therapies. Indeed, evidence-based medicine seems to yield to personalized medicine in multiple areas, including both the thinking patterns of healthcare workers and everyday medical practice. Nevertheless, although a steadily increasing number of personalized treatment modalities have recently become available for patients, so far, no breakthrough can be seen in the paradigm shift from evidence-based medicine to personalized therapy. We believe that a more efficient identification and utilisation of future and already known biomarkers, respectively, might be the key to speed up this progress. In line with this, biomarkers are becoming increasingly important tools in late stage research, drug development and in clinical practice, as well. Correct classification of biomarkers becomes especially important, as different types of biomarkers provide markedly different information to drug developers and health care professionals.*

Németh G, Jelinek I. New directions in drug development, biomarker research and personalized medicine. Hungarian Oncology 57:5-10, 2013

**Keywords:** biomarker, personalized medicine

Levelezési cím: Dr. Jelinek Ivett, Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Tel.: +36 1 431 5134, fax: +36 1 261 5815, e-mail: gy.nemeth@richter.hu

Közlésre érkezett: 2013. január 2. • Elfogadva: 2013. február 10.

## BEVEZETÉS

Az orvoslás szemléletében napjainkban paradigmaváltás zajlik. A bizonyítékokon alapuló orvoslás mellett mindinkább a személyre szabott orvoslás kerül előtérbe, válik hangsúlyossá. A személyre szabott orvoslás lényege a páciens egyéni molekuláris, „-omikai” (genomikai, epigenomikai és proteomikai) információi és a környezeti faktorok figyelembevételével egy hatékonyabb, célzottabb és sok esetben akár költséghatékonyabb megközelítés alkalmazása, amelyet mind a megelőzés, a diagnózis, a kimenetel előrejelzésére, mind új kezelési módok kifejlesztésére is fel lehet majd használni.

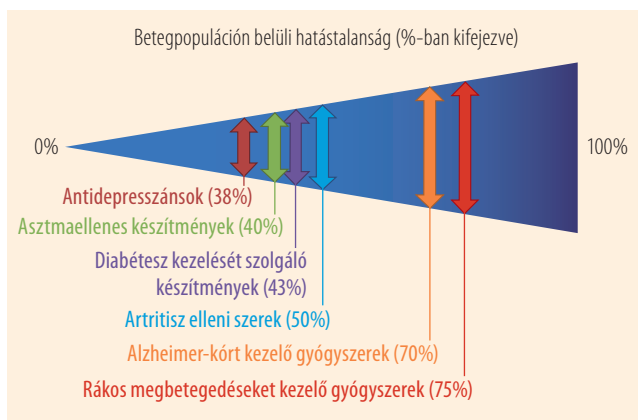
A személyre szabott terápiák elterjedése a várakozások szerint radikálisan csökkenteni fogja a diagnózis és a megfelelő terápia megkezdése között eltelt időt, emelni a kezelésre ténylegesen válaszoló betegek számát, továbbá segít elkülöníteni azokat a pácienseket, akik jobban tolerálják majd az adott kezelést, és így végső soron csökkenteni fogja a súlyos mellékhatásoktól szenvedő betegek arányát is.

## A BETEGEK GYÓGYSZEREKRE ADOTT VÁLASZA ELTÉRŐ

A személyre szabott orvoslás, mint új szemléletbeli irányvonal megfogalmazásához és elterjedéséhez többféle tényező is hozzájárult. Az első ok, hogy bár elmondható, hogy a legtöbb megbetegedésre számos „jól bevált” terápia áll rendelkezésre, mégis szinte közhely, hogy az egyes betegek gyógyszerekre adott válasza egymástól gyakran markánsan is eltérő lehet. Mára már igazolt tény, hogy az alkalmazott terápiák a betegek csak egy bizonyos hányadában hatások, bizonyos gyógyszercsoportok esetében akár 75 százalékos hatástalanság is megfigyelhető. (1. ábra).

Úgy tűnik, hogy ennek a meglepően kis hatékonyságnak a hátterében elsősorban nem az áll, hogy egyes nem vagy

1. ábra. A betegek válaszadó képessége különféle gyógyszer-csoportokra



kevésbé reagáló páciensek nem kapnák meg a megfelelő hatóanyagot, dózist, nem működnének együtt megfelelően a kezelőorvossal, vagy nem tartanak be a kezelési előírásokat. Arról is szó van, hogy a nem reagáló betegekben azok bizonyos genetikai sajátosságai, egyéb biológiai sajátosságai, komplex, a molekuláris anyagcseréjük szintjén megnyilvánuló egyedi paraméterei, az őket korábban ért vagy a kezelés alatt érő egyedi környezeti hatások, illetve mindezek szerencsétlen kombinációja, összjátéka befolyásolják a terápia hatékonyságát, és állnak az optimális klinikai válasz elmaradásának hátterében. Ennek következtében a terapeuta egyes betegek esetében gyakran, akár ismételten is gyógyszercserére kényszerülhet, és akár 3-4 gyógyszercserére is megtörténhet, mire az adott beteg számára adekvát terápia azonosítása befejeződik.

A fentiekből emellett értelemszerűen az is következik, hogy számos beteg nem a számára igazán megfelelő gyógyszer szedi, ami nemcsak a terápia hatékonyságát csökkenti, hanem ráadásként számtalan nemkívánatos mellékhatást is előidézhet az adott, a gyógyszerre nem a szokványos módon reagáló betegkörben.

A személyre szabott orvoslás elsődlegesen azzal az igénnyel lép fel, hogy egyrészt azonosítsa az egyes betegek között fennálló szinte megszámlálhatatlan biológiai eltérés közül azokat, amelyek a terápia hatékonyságára ténylegesen releváns befolyással bírnak, majd, másodsorban, hogy olyan adekvát tesztljárásokat dolgozzon ki, melyek segítségével nemcsak deskriptív betekintés nyerhető ezekben az eltérésekbe, hanem azok terápiás értelemben való kiaknázása is elérhető közelségbe kerül. Csak ezzel a stratégiával várható, hogy elkülöníthetővé váljanak a különbözőképpen reagáló betegcsoportok, avagy megfordítva, hogy olyan gyógyszerek legyenek kifejlesztettek, amelyek speciális betegcsoportok szükségleteit elégítik ki.

Efajta, a jelenlegi, erősen uniformizált terápiás megközelítésnél szofisztikáltabb, személyre szabott filozófia nélkül a ritka mellékhatások frontján sem várható radikális változás. Elgondolkodtató, hogy jelenleg Európában a kórházba kerülések 5,1–9,8 százalékaért (életkortól függően) gyógyszer mellékhatások felelősek, és főleg az idősebb korosztály esetében ezen esetek 40 százaléka elkerülhető lenne (1). Az összes halálozás 4,6 százaléka szintén különféle gyógyszerek nemkívánat mellékhatásai miatt következik be (2).

Egy további szempont, amiben a személyre szabott orvoslás létjogosultsága egyértelműen megfogalmazódik, a gyógyszer visszavonás témaköre. Közismert, hogy a fejlesztő gyógyszercégek évről évre számos gyógyszert vonnak vissza a piacról olyan, kétségtelenül súlyos mellékhatások miatt, amelyek azonban csak a betegek csak igen kis százalékában, néha elenyésző részében jelentkeznek. Ezáltal azonban a betegek nagyobbik része, akik számára a gyógyszer ha-

tékony és biztonságos, nem jut hozzá a számára egyébként megfelelő és teljesen veszélytelen kezeléshez: egy 2005-ös tanulmány szerint például a fejlesztés alatt álló gyógyszerek 35 százaléka eleve nem kerül piacra biztonságossági okok miatt (3). A személyre szabott megközelítés elterjedésének tehát fontos hozadéka lenne, hogy a biztonságossági szűrőkön átmenhetővé válna egy sor gyógyszer, ami a potenciális betegkör nagy része számára hatékony és biztonságos, ugyanakkor kiszűrhető lenne ebből a betegkörből az a kisebbség, amely számára ezek a hatóanyagok fokozott rizikót és mellékhatásokat jelenthetnek.

## GYÓGYSZERKUTATÁS ISMERT GENETIKAI HÁTTÉRREL RENDELKEZŐ BETEGPOPULÁCIÓKON

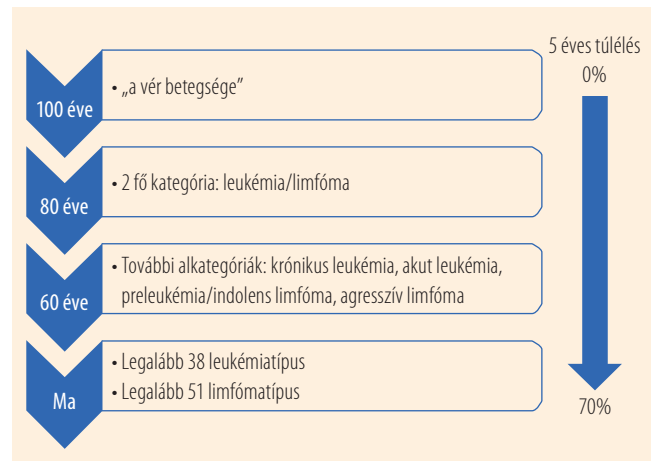
Sajnos már jó néhány évre visszanyúló tendencia, hogy a gyógyszerkutatás hatékonysága lassul, évről évre kevesebb új, innovatív gyógyszert törzskönyveznek, ugyanakkor mindeközben a gyógyszerkutatásra fordított összeg Európában a háromszorosára, az Egyesült Államokban pedig az ötszörösére növekedett. Ezért a gyógyszerkutatás és -fejlesztés új irányvonala egyre inkább olyan lehetséges gyógyszer-célpontokra, illetve terápiákra fókuszál, amelyekkel kapcsolatban a gyógyszerfejlesztés kevésbé kockázatos, amelyekhez egyértelmű, igazolt genetikai vagy molekuláris háttérrel rendelkező betegcsoport társítható, és így a befektetett fejlesztési költség hatékonyabb megtérülése is reálisan várható.

## A BETEGSÉGEK DEFINIÁLÁSÁBAN TÖRTÉNŐ KONCEPCIÓVÁLTÁS

Míg a legtöbb monogénes betegség hátterében álló eltéréseket mára feltérképezték a kutatók, addig sokkal komplikáltabb a helyzet a poligénes, multifaktoriális betegségekkel kapcsolatban. Szerencsétlen módon éppen a nagy népbetegségek tartoznak ebbe a második körbe (diabétesz, asztma, szív- és érrendszeri megbetegedés, szkizofrénia, tumoros és gyulladáshoz vezető megbetegedések), amelyek esetében a betegség kialakításában részt vevő genetikai faktorokat és azok jelentőségét sok esetben mindmáig nem sikerült objektív módon, teljes mértékben feltérképezni. Tovább árnyalja a képet, hogy ezekben a kórképekben a tünetek kialakulásában sok esetben a környezeti faktorok is nagy szerepet játszanak, ami klinikai értelemben még heterogénebbé teszi a kérdéses betegcsoportot.

Ahogy bővülnek az ismereteink az ilyen betegségekről, úgy válik mind világosabbá, hogy ezek a népbetegségek inkább tünetcsoportoknak tekinthetők, és a „betegségben” szenvedő betegek valójában a jellemző tünetcsoportok egyes kompo-

2 ábra. A hematológiai malignitások molekuláris klasszifikációja (4)



nenseit hordozzák, azonban klinikailag igen nagy a betegek közötti heterogenitás, korlátozottak az átfedések, és néha nincs is olyan legkisebb közös nevező, ami valamennyiükre igaz volna. Így nem csoda, hogy a korábbi, tradicionális, uniformizált terápiás megközelítések számos esetben ma már nem hoznak újabb áttöréseket. A malignus kórképek esetében különösen jól látható, hogy egy nagy felbontású, az egyes betegek sajátosságaira tekintettel lévő molekuláris differenciáldiagnosztika segítségével megtörténhetett az egyes betegségek további, egyedi felosztása, és a homogénebb alpopulációk definiálása (2. ábra), aminek eredményeként hatékonyabb, betegközponterűbb terápia érhető el.

Mindezen problémákra és elérendő célokra a személyre szabott terápiák jó eséllyel szolgálhatnak reális válaszokkal akár hosszabb távon is. Cél, hogy a személyre szabott medicina segítségével betegségeket előzhessünk meg, hajlamokat határozzunk meg, illetve olyan betegcsoportokat hozhassunk létre, amelyek a leghatékonyabb és legbiztonságosabb terápiát kapják a megfelelő időben. További cél még, hogy a gyógyszerfejlesztéseket is racionalizáljuk, és már a klinikai vizsgálatok során is a terápiára feltételezhetően legjobban reagáló betegeket vonjuk be, ezáltal jóval kevesebb pácienssel végezzük el a vizsgálatokat.

Mindezek gyakorlati megvalósításában a biomarkerek kulcsszerepet játszanak.

## A BIOMARKEREK SZEREPE

A személyre szabott orvoslás elterjedéséhez nélkülözhetetlen a biomarkerek használatának széles körű elterjedése mind a diagnosztikában, mind a terápiában. A biomarkerek olyan, az egyes páciensekben kimérhető jellegzetességek, amelyek fiziológiai, farmakológiai vagy épp a betegségre

1. táblázat. Példák a biomarkerek főbb kategóriáira

Besorolás	Példa	Felhasználás
Prediktív biomarker	UGT1A1, TMPT, HLA-B*5701 P450 enzimek (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 polimorfizmusok) HER2-, EGFR-, K-RAS-mutációk	Hajlam bizonyos toxicitásokra (pl. máj, csontvelő) Gyógyszer-metabolizmust befolyásolják (pl. NSAID-ok) Kezelés irányítása onkológiában
Prognosztikus biomarker (bizonyos esetekben prediktív is)	Génmintázatsípek (Oncotype, Mammaprint) AB1-42	Prognózis és predikció onkológiában Prodromális Alzheimer-kór diagnózisa
Farmakodinámiás biomarker	PDG-PET (SUVmax) Funkcionális képalkotás CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ vérmintákban	Proof of concept (pl. tumormetabolizmus)  Proof of principle gyulladásos betegségekben
Helyettesítő végpont	HbA1c LDL- koleszterin	Glikémiás kontrollt jelez diabetikumoknál Igazoló vizsgálatok koszorúér-szívbetegségekben

jellemző folyamatokat írják le. A biomarkerekben történő változások jelezhetik a terápiára adott biológiai választ (kedvezőt vagy akár kedvezőtlen is), vagy épp indikálhatnak mellékhatásokat is. Biomarkerek kimutathatnak farmakológiai hatást, illetve terápiás előnyt. A biomarkerek továbbá betegségek eredetét, hajlamosító tényezőket, fogékonyságot, illetve progressziót is jelezhetnek. Bizonyos esetekben biomarkerek segítségével olyan beteg-alpopulációk is definiálhatók, amelyek egy hatékonyabb klinikai vizsgálat középpontját képezhetik. A fentiekből jól látszik, hogy a biomarker kifejezés igen összetett fogalomkörrel jelent, nem meglepő, hogy terápiás konzekvenciáik alapján a biomarkereket is alcsoportokba sorolják be. Az FDA négy fő biomarker-kategóriát különít el, a prognosztikus, a prediktív, a farmakodinámiás biomarkereket, illetve az azok egyik alcsoportját képező helyettesítő végpontokat (1. táblázat).

A prognosztikus biomarkerek a beteget jellemzik, segítségükkel a betegség lefolyására, kimenetelére kapunk információt (például a daganat kiújulásának vagy a beteg túlélésének esélyei) függetlenül attól, hogy a beteg milyen kezelést kap.

Ezzel szemben a prediktív biomarkerek a válaszadás valószínűségét jelzik egy adott kezelésre. Előrejelzik, hogy egy adott beteg milyen eséllyel fog reagálni vagy épp milyen eséllyel fog mellékhatásokat produkálni egy meghatározott terápia következtében, ennél fogva a megfelelő, specifikus terápia kiválasztásában a döntéstámogatás leginkább adekvát eszközei. Mivel a kezelés és az arra irányuló prediktív biomarker között kölcsönhatás van, ezért a kezeléshez kapcsolódó biomarkerteszt, mint társdiagnosztikum egyre inkább elterjedőben van a célzott, személyre szabott terápiás protokollokban.

A biomarkerek harmadik csoportja, a farmakodinámiás, vagy terápiás aktivitást mérő biomarkerek megmutatják

egy biológiai válasz bekövetkeztét egy betegben a terápiás beavatkozás alatt vagy azt követően. A farmakodinámiás biomarkerek lehetnek kezelésspecifikusak, vagy szolgáltathatnak általánosabb információt a betegségre adott válaszról. Ilyen farmakodinámiás biomarkerek a vérnyomás, a koleszterinszint vagy akár a CRP. A farmakodinámiás biomarkerek a klinikai vizsgálatok során is egyre fontosabb szerepet töltenek be, hiszen segítik a vizsgált szer hatásainak megértését, irányíthatják a dózisszelektiót, vagy akár késői fázis III vizsgálatok esetében a terápiás regimen kialakítását is. Számos farmakodinámiás biomarkerről bebizonyosodott már, hogy szoros funkcionális vagy mechanisztikus kapcsolatba hozhatóak az adott betegséggel, és igen jól korrelálnak a kezelés hatékonyságával, így ezek helyettesítő (surrogate) végpontokként is alkalmazhatóak (pl. vérnyomás).

A biomarkerek negyedik csoportja, a helyettesítő végpontok tehát, mivel jól korrelálnak a terápiás kimenetellel, a klinikai végpontok helyettesítésére szolgálnak. Előrejelzik a klinikai hatékonyságot (vagy hatástalanságot, illetve ve-

2. táblázat. Gyakori helyettesítő végpontok

Klinikai végpont	Helyettesítő végpont
Diabétesz-retinopátia, neuropátia	HbA1c
Diabéteszmorbiditás	Vérglükózsztint
AIDS túlélési ideje	HIV RNS + CD4 <sup>+</sup> T-sejtszám
Miokardiális infarktus/stroke túlélési ideje	Vérnyomás
Miokardiális infarktus/stroke túlélési ideje	Koleszterinszint (HDL, VDL, VLDL)
Rák túlélési ideje	Tumorméret
Asztmatünetek	Tüdőfunkciós teszt

szélyeket is akár), amelyek segítségével számos igen hosszú klinikai vizsgálat időtartama lecsökkenhet. Gyakori helyettesítő végpontként alkalmazzák a Hb1Ac-mérést a diabéteszes retinopátiát és neuropátiát illetően, a koleszterin-(HDL, VDL, VLDL) szint mérését a miokardiális infarktus és stroke túlélési idejét helyettesítendő, illetve ugyancsak helyettesítő végpont lehet a HIV-RNS- és a CD4-szintek mérése az AIDS túlélési idejét tekintve (2. táblázat). Habár számos farmakodinámiás biomarkert ismerünk, ezek közül csak néhány alkalmazható mint helyettesítő végpont. Ennek egyik fő oka, hogy e markerek validálása komoly nehézségeket jelent. Igazolni kell ugyanis, hogy a biomarker a kezeléstől függetlenül is prognosztizálja a valós klinikai végpontot, és egyben azt is, hogy a kezelés hatása a helyettesítő végpontra megbízhatóan prediktálja a kezelés hatását a klinikai végpontra is.

Azonban nagy általánosságban elmondható, hogy a biomarkerek alkalmazásának széleskörű elterjedése mindmáig viszonylag lassan zajlik, mind a betegség-biomarkerek, mind a diagnosztikus tesztek esetében. Számos genomszintű asszociációs vizsgálat (GWAS study) és kandidánszénvizsgálat történt új biomarkerek azonosításának céljából, de ezek legtöbbje nem bizonyult megfelelőnek, nem vált be és terjedt el a klinikumban. Magát a biomarker kifejezést is sok esetben helytelenül alkalmazzák közleményekben. Komoly diszkrepanciát jelent, hogy míg több mint 150 000 biomarkerról számolnak be tudományos közleményekben, addig csupán körülbelül 100 biomarkert alkalmaznak a klinikai gyakorlatban. A probléma onnan ered, hogy a kutatásokat a legtöbb esetben igen kisszámú mintacsoportokon végzik, amelyek nem rendelkeznek megfelelő statisztikai erővel. A másik problémát a módszerek standardizálásának és validálásának hiánya okozza.

Összefoglalva tehát elsősorban új, megbízható és validált, a kutatás és a klinikum által konszenzusosan elfogadott biomarker-azonosító stratégiákra, módszerekre van szükség ahhoz, hogy a további biomarkerek alkalmazásával a személyre szabott terápiák még inkább elterjedhessenek.

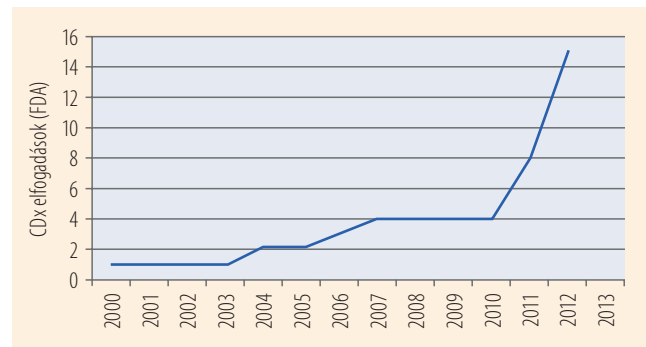
## A SZEMÉLYRE SZABOTT TERÁPIA ÉS A TÁRSDIAGNOSZTIKUMOK (CDX)

A társdiagnosztikumok olyan, a hatóságok által is engedélyezett diagnosztikus kitek, amelyek igazolják a betegség meglétét, státuszát, vagy épp elősegítik a dozírozást. Jelenleg a piacon lévő szerek 1%-ánál szükséges társdiagnosztikumok alkalmazása a felírás előtt (pl. cetuximab, panatumab, trastuzumab, dasatinib, vemufarenib, crizotinib, ivacaftor), míg 10%-ánál ajánlott genetikai tesztek elvégzése az optimális hatás megítéléséhez. A társdiagnosztikumoknak kiemelt jelentőségük van klinikai vizsgálatok során is, hiszen

egyre több esetben már a társdiagnosztikum és a gyógyszermolekula együttes fejlesztése történik. Ez a komplex, innovatív irányzat támogatja az adaptív klinikai vizsgálatokat, kisebb, nehezebben hozzáférhető betegpopulációkat is megcélozhat, és nagyban megkönnyíti majd a terápiás döntéshozatalt is.

Jelenleg csupán 15 társdiagnosztikumot fogadott el az amerikai hatóság, de ez a trend meredeken növekszik (3. ábra).

3. ábra. FDA által elfogadott társdiagnosztikumok (CDx)



## PÉLDÁK A SZEMÉLYRE SZABOTT TERÁPIÁK ALKALMAZÁSÁRA

Habár nem kétséges, hogy az onkológia jár élen a személyre szabott terápiák alkalmazásában, azért már bőven akad példa a személyre szabott terápiás vagy biomarker-alapú megközelítésekre az orvoslás számos egyéb területén is. Például antidepresszáns-kezelésben részt vevő betegek négy fenotípus-kategóriába sorolhatóak CYP2D6 allélpolimorfizmusaik alapján, amelyek mind eltérő gyógyszer-metabolizmust indukálnak. Mivel a legtöbb SSRI (szelektív szerotoninviszavétel-gátló) a CYP2D6 által deaktiválódik, így a gyengén metabolizáló (PM, poor metabolizers) betegek túldozírozhatóságának megelőzése céljából a CYP2D6 allélek vizsgálata kiemelt fontosságú, az FDA is ajánlja, hogy jobban individualizálja a kezelést.

Alzheimer-betegségben is a biomarkerek alkalmazása jelentheti az áttörést a betegek korai azonosításában. A cél az, hogy a biomarkerek segítségével azonosíthassuk azokat az egyéneket, akiknél nagy valószínűséggel sporadikus Alzheimer-betegség fog kialakulni. Az Alzheimerben alkalmazott biomarkerek közül a genetikai biomarker, az apolipoprotein E(apoE) ε4 allél kimutatásának van nagy jelentősége, illetve bizonyos képalkotó-biomarkereknek, mint például az sMRI, fluorodezoxiglükóz-pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) és PET-amiloidtracerek alkalmazásának, melyeknek segítségével körvonalazhatóvá válik



az amiloid-béta fehérjék koncentrációja és kiterjedése. E biomarkerek segítségével már jó pár évvel a tünetek megjelenése előtt azonosíthatóvá válhatnak az agy struktúrájának, működésének és amilodszintjének eltérései a normális apoE  $\epsilon$ 4 allélt hordozók között, és akiknek családi anamnézisében előfordul sporadikus Alzheimer-betegség (5), ráadásul e markerek segítségével a primer demenciától 80%-os, az egészséges személyektől 89%-os valószínűséggel különíthető el a beteg személy.

A harmadik példa a személyre szabott terápiák gyakorlati megvalósulására a 2012-ben elfogadott ivacaftorterápia a G551D mutációval rendelkező cisztikus fibrózisban szenvedő betegek számára. Ezzel a mutációval csupán a betegek 4%-a rendelkezik, ezért a hatóság által elfogadott teszttel kell igazolni a G551D mutáció meglétét a terápia megindításához.

## A SZEMÉLYRE SZABOTT TERÁPIÁKÉ A JÖVŐ?

Az biztonsággal kimondható, hogy egyre növekszik a személyre szabott terápiák száma, előrelépések történnek mind a technikai fejlesztések, mind a hazai klinikai gyakorlat terén is, habár igazi forradalmi áttörés nem következett be. A bizonyítékokon alapuló orvoslástól a személyre szabott orvoslásig még hosszú és rögös út vezet. A személyre szabott medicina

paradigmájának kiteljesedése érdekében összehangolt fellépésre van szükség, melyben nemcsak a kutatóknak, orvosoknak, hanem az összes ipari, betegszervezeti, szakpolitikai résztvevőnek is ki kell állnia. Mindezek eredményeként remélhetőleg ez a szemléletváltás az egészségügyi finanszírozás terén is érvényesül, s mindinkább a költséghatékonyság kerül előtérbe a költségcsökkentéssel szemben.

(A közlemény megírását támogatta az NKTH által kiírt SCHIZO-08 pályázat.)

## IRODALOM

1. van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, et al. Adverse drug reaction-related hospitalizations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17:365–371, 2008
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279:1200–1205, 1998
3. Little S. The impact of FDA guidance on pharmacogenomic data submissions on drug development. *IDrugs* 8:648–650, 2005
4. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002)
5. Vanitallie TB. Preclinical sporadic Alzheimer's disease: target for personalized diagnosis and preventive intervention. *Metabolism* 62(Suppl 1):S30–33, 2013