



Ilustrační foto: dreamstime

TÉMA:

LÉČBA BOLESTI/HEMATOLOGIE

Aktuální trendy v léčbě bolesti

Opiody mají nezpochybnitelné postavení a představují základní pilíř efektivní léčby nádorové i nenádorové bolesti. Zpravidla každý pacient má svůj ideální opioid. Vhodnou kombinací léků lze vyřešit i obávanou obštipaci při léčbě opiody.

strana 14

LÉČBA BOLESTI

Nové trendy v přístupech 4 zvládnání akutní a chronické bolesti

Algeziologie a léčba bolesti dnes představují komplexní problematiku v samostatném specializačním oboru. Nové poznatky o bolesti, moderní farmakoterapie a intervenční postupy umožňují zvládnout bolest rychle a dlouhodobě.

HEMATOLOGIE

Kombinace anti-CD20 25 protilátek v léčbě CLL

Chronická lymfocytární leukémie patří mezi nejčastější hematologická onemocnění dospělého a seniorského věku. Vedle strategie „Sledování nemoci“ nové léky stále rozšiřují léčbu jak první linie, tak zvládnání potenciálního relapsu v závislosti na věku a přidružených onemocněních.

INFEKČNÍ MEDICÍNA

Přehled antiretrovirové 29 léčby s výhledem do budoucna

Režimy používané v léčbě infekce HIV umožňují rychlé dosažení nedetekovatelnosti virové nálože v krvi. Takto dobře léčeni pacienti jsou prakticky neinfekční pro své okolí a sami mohou vést kvalitní život srovnatelný s běžnou populací.

NENÍ ČAS NA BOLEST



ZALDIAR®

ZALDIAR®
EFFERVESCENS

Zkrácená informace o přípravku ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety, ZALDIAR Effervescens 37,5 mg/325 mg šumivé tablety

Indikační skupina: jiná opioidní analgetika. **Složení:** Tramadol hydrochloridum 37,5 mg; paracetamololum 325 mg v jedné potahované nebo šumivé tabletě. **Indikace:** Léčba bolestí střední až silné intenzity. Použití přípravku má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolestí střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem. **Dávkování:** Doporučená počáteční dávka: 2 tablety, max. denní dávka 8 tbl./den (tj. 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu). **Způsob podání:** Perorální podání. Šumivé tablety se rozpustí ve sklenici vody, potahované tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na tramadol, paracetamol nebo pomocnou látku. Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidními nebo psychotropními látkami, léčba inhibitory MAO alesp. 14 dnů od ukončení. Závažné poškození jater. Neléčená epilepsie. **Upozornění:** Nepřekračovat doporučené dávkování. Nepodávat u závažných poruch renálních funkcí ($C_{cr} < 10$ ml/min), u těžkého poškození jater, při těžké respirační nedostatečnosti. U predisponovaných pacientů nebo léčených přípravky snižujícími práh pohotovosti možnost vzniku křečí. Léčení epileptici by neměli přípravek užívat. **Nejčastější nežádoucí účinky:** nauzea, závratě a ospalost, dále zvracení, zácpa, průjem, bolesti břicha, bolesti hlavy, třesy, zmatenost, změny nálady, poruchy spánku, pocení, pruritus. **Interakce:** Kombinace s inhibitory MAO je kontraindikována (nebezpečí serotoninového syndromu), nedoporučeno podávání s karbamazepinem a jinými induktory enzymů, agonisty-antagonisty morfinu a alkoholem. **Těhotenství a kojení:** Nemá být v těhotenství a během kojení podáván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo s jinými CNS tlumivými látkami. Pacient, u kterého se tyto účinky vyskytly, nesmí řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. **Opatření pro uchování:** potahované tablety: žádné zvláštní podmínky, šumivé tablety: a) balení ve sřípech - uchovávejte při teplotě do 25 °C, b) balení v tubách - uchovávejte při teplotě do 30 °C, po otevření tuby dobře uzavřít, chránit před vlhkostí. **Balení na trhu:** 10, 20 a 30 potahovaných tablet nebo 10 šumivých tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Německo. **Datum poslední revize textu:** Zaldiar tbl: 26. 8. 2016, Zaldiar tbl eff.: 19. 10. 2016. **Registrační číslo:** potahované tablety: 65/237/02-C, šumivé tablety: 65/107/11-C.

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Alfa vlny mohou být prediktorem vnímání bolesti

Elektroencefalografické vyšetření známé od roku 1929 a běžně dnes používané v neurologii slouží k zachycení elektrické aktivity mozku a identifikaci možných mozkových lezí na základě rozdílné elektrické aktivity. Jsou dobře popsány tři charakteristické vzory elektrické aktivity. Alfa vlny, které se objevují obvykle v klidu při zavřených očích a při počínajícím spánku. Rychlejší beta vlny jsou přítomny při bdění a pozornosti. Nejpomalejší delta vlny se objevují při hlubokém spánku. U většiny lidí je typické, že alfa mozkové vlny mají frekvenci 8–14 Hz. Již předchozí studie naznačily, že lidé s alfa vlnami o vyšších frekvencích jsou odolnější vůči bolesti, zatímco lidé s alfa vlnami při dolní hranici rozmezí jsou vůči bolesti vnímavější. Mohly by alfa vlny být prediktorem vnímání bolesti? V malé studii se 61 subjekty, která probíhala na univerzitě v Birminghamu, měřili výzkumníci mozkové alfa vlny elektroencefalograficky a následně vystavili účastníky studii dvěma bolestivým kožním epizodám kapsaicinem a horkem. S odstupem 8 týdnů test zopakovali.

Výsledky ukázaly, že měření alfa-vln může být indikátorem citlivosti na bolest jak při iniciálním hodnocení, tak i po 8 týdnech. Měření by tak do budoucna mohlo snadněji odhalit pacienty náchylnější k bolestivým příhodám, sklonem k chronické bolesti a mohlo by pomoci optimalizovat jejich léčbu.

MN

Furman, A. J., et al. (2020). Sensorimotor Peak Alpha Frequency Is a Reliable Biomarker of Prolonged Pain Sensitivity. *Cerebral Cortex*.

LÉČBA BOLESTI

Aktuální trendy v léčbě bolesti

M. Hakl 4

Bolesti bederní páteře a neurostimulační terapie

J. Kozák 6

Nová éra v léčbě migrény

R. Kotas 10

Opioidy v léčbě chronické bolesti – současný pohled

J. Lejčko 13

Neuropatická bolest – epidemiologie, patofyziologie, možnosti terapie

R. Rokyta 18

HEMATOLOGIE

Nové možnosti léčby hemofilie

P. Ďulíček 22

Kombinace anti-CD20 protilátek a nových cílených léků u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií

L. Němcová, M. Doubek 25

INFEKČNÍ MEDICÍNA

Současné možnosti v léčbě HIV

Z. Bartovská 29

ONKOLOGIE

Aktuální možnosti léčby SR pozitivního

a HER2 negativního metastatického karcinomu prsu

M. Holánek 34

Léčba olaparibem u relabujícího ovariálního karcinomu senzitivního k platině

redakce 38

DIABETOLOGIE

Léčba DM 2 z pohledu nefrologa, studie CREDENCE a kanagliflozin

V. Tesař 40

LÉČBA BOLESTI

Aktuální trendy v léčbě bolesti

Novinky v oblasti léčby bolesti zasahují do řady oblastí. Ke změnám dochází ve strategii léčby bolesti, objevují se nové účinné látky a aplikační formy a změny jsou i v oblasti intervenčních algeziologických postupů. Zde je jednoznačný odklon od neurodestruktivních postupů ve prospěch postupů reverzibilních.

Novinky ve strategii léčby bolesti zahrnují nový přístup k třístupňovému žebříčku léčby bolesti. Zejména v oblasti léčby onkologické bolesti se již netrvá striktně na postupu po jednotlivých stupních nahoru, ale je možné použít systém „výťah“, kdy se přeskóčí druhý stupeň žebříčku a pacientům, kde předpokládáme rychlý rozvoj bolesti, je nabídnuta rovnou silná opioidní medikace. Ve velmi výjimečných případech lze tento systém uplatnit i v léčbě neonkologické bolesti. Změny se dotýkají i silné opioidní medikace. Donedávna platilo, že opioidy nemají stropový efekt, což je sice pravda, ale pouze z farmakologického hlediska. V klinickém efektu vidíme stropový efekt přibližně v ekvivalenční dávce 160 mg morfinu perorálně. Další navyšování nad tuto dávku se jeví jako neracionální.

V oblasti účinných látek se setkáváme s novými molekulami, novými aplikačními formami nebo novými kompozitními léky

Poslední objevenou molekulou ve skupině opioidů je tapentadol. Tapentadol vykazuje duální princip účinku (MOR-NRI). Vedle vazby na μ opioidní receptor ovlivňuje i zpětné vychytávání noradrenalinu v centrálním nervovém systému. Pravděpodobně tento princip účinku odpovídá za velmi dobrý efekt jak u nociceptivní, tak u neuropatické bolesti. Nejnižší dostupná dávka tapentadolu je 50 mg, další dávky jsou 100, 150, 200 a 250 mg v postupně se uvolňujících tabletách s 12hodinovým účinkem. Tato retardovaná forma tapentadolu byla nedávno doplněna o tablety s rychlým nástupem efektu v dávkách 50, 75 a 100 mg. Maximální doporučená denní dávka je 500 mg/den.

Capsaicin byl identifikován jako hlavní pálivá složka paprik sice již v polovině 19. století, k léčbě neuropatické bolesti ve formě náplastí se používá však až poslední dobou. Mechanismus účinku přípravku obsahujícím 8% capsaicin je v dlouhodobém reverzibilním znečistlivění nociceptorů exprimujících vaniloidní receptor TRPV1 v epidermis a reverzibilním snížení hustoty nervových vláken v epidermis. Tento účinek vede k úlevě od bolesti do dvou dnů až několika málo týdnů. Kromě postherpetické neuralgie je lék indikován u veškeré lokalizované periferní neuropatické bolesti s výjimkou diabetické polyneuropatie. Analgetický efekt po jednorázové 60minutové aplikaci přetrvává 3–6 měsíců. Novinkou v léčbě bolesti je i kombinovaný preparát oxycodon/naloxon. Zácpa patří mezi jeden z nejčastějších nežádoucích účinků spojený s dlouhodobým užíváním opioidní medikace. Jako na jediný z nežádoucích účinků nedochází v průběhu dlouhodobé medikace opioidů ke vzniku tolerance a pacienti jsou zácponou nebo jinými projevy břišního dyskomfortu sužováni po celou dobu užívání opioidů. Jedinou možností řešení bylo užívání laxativ nebo snižování až vysazení opioidní medikace. Tuto situaci změnil po svém příchodu na český trh kombinovaný



Ilustrační foto: archiv redakce

preparát oxycodonu a naloxonu v poměru 2 : 1. Princip účinku tohoto léku je velmi prostý. Zácpa je způsobena vazbou opioidu na opioidní receptor ve střešní stěně. Naloxon při perorálním užívání má jako opioidní antagonistu schopnost tuto vazbu na úrovni gastrointestinálního traktu rušit, zároveň však podléhá z 98–99% jaternímu metabolismu a do systémového řečiště se jej dostává nevýznamné množství. Tato dávka není schopna ovlivnit vazbu opioidu na opioidní receptory v centrálním nervovém systému, a tím zrušit žádaný analgetický efekt. Vedle kombinovaného léku oxycodon/naloxon byl nedávno uveden na trh i samostatný naloxon, který lze kombinovat i se všemi silnými opioidy. Staronovou novinkou je i léčebné konopí. Jeho léčivé účinky jsou známy již po tisíciletí, v moderní medicíně se však používá krátce. Hlavními účinnými látkami jsou delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD), jejichž obsah musí být specifikován. Jako přípustné hodnoty je uveden obsah THC v rozmezí 0,3–21,0 % a CBD v rozmezí 0,1–19,0 %. Mezi další látky obsažené v konopí patří silice, terpeny, flavonoidy a alkaloidy. Konopí lze podávat perorálně nebo pomocí vaporizéru. V našich zařízeních se osvědčilo perorální podávání dekarboxylovaného konopí, které se získá jednoduchou lékárenskou přípravou. Na konopí se po dobu 30 minut nechá působit teplota 120 stupňů Celsia v uzavřeném obalu, následně je plněno do želatinových tobulek. V případě potřeby se použije plnidlo. Obvyklá počáteční dávka je 0,0625 g užívaných večeř, v případě potřeby se dávka pomalu titruje až po dosažení kýženého efektu, který je však pod hranici oblužujícího účinku. Mezi nejčastější nežádoucí účinky se kterými se v klinické praxi setkáváme, je vertigo, což byl téměř jediný nežádoucí účinek, pro který pacienti nemohli léčebné konopí užívat. S typickými příznaky předávkování: nauzea, zvracení, halucinace, světloplachost, disociace ve vnímání času jsme se nesetkali.



Ilustrační foto: spineuniverse.com

Invazivní léčebné přístupy za poslední desetiletí doznaly značných změn

Je patrný jednoznačný posun od neurodestruktivních metod k metodám reverzibilním.

Termínem „neuromodulace“ označujeme léčebné metody spočívající v přímé aplikaci účinné látky k nervovým strukturám nebo metody využívající k léčebnému efektu elektrického proudu. V užším slova smyslu jsou k neuromodulacím v léčbě chronické

bolesti řazeny subarachnoidální programovatelné i neprogramovatelné pumpy (morfin, baclofen) a metody epidurální (SCS), mozkové (BS) nebo periferní (PS) stimulace. Výběr vhodné neuromodulační metody závisí především na převažujícím typu bolesti. V případě nociceptivní bolesti volíme subarachnoidální programovatelné pumpy, u převážně neuropatické bolesti volíme epidurální neurostimulaci.

Radiofrekvenční léčba spočívá v aplikaci střídavého radiofrekvenčního proudu 300–500 KHz. V radiofrekvenční oblasti dochází k prohřívání tkání a působení elektromagnetického pole. Výkony jsou navigovány ultrazvukem nebo skiaskopicky. Existují dva základní postupy. První z nich je radiofrekvenční ablace, kdy v okolí jehly dosahuje teplota 80 st. Celsia. Jedná se o neurodestruktivní výkon, který se používá zejména u denervace facetových kloubů. Dále se provádí denervace sakroiliakálních kloubů a bederního sympatiku. Druhou metodou je pulzní radiofrekvence. Je to nedestruktivní metoda, kdy se uplatňuje účinek elektromagnetického pole. Teplota v okolí jehly dosahuje asi 42 st. Celsia. Tato metoda má neurofyziologický, antiinflamatorní a imunomodulační efekt. Je indikována u radikulární bolesti, facetové bolesti, případně se používá i intradiskálně.

Závěr

V současné době tedy mají lékaři k dispozici řadu nových léků a intervenčních metod, které mohou účinně pomáhat v boji jak s akutní tak i chronickou bolestí.

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

Centrum léčby bolesti Medicinicare s.r.o.,
Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

— INZERCE PM 1702 —

XXIV. česko-slovenský kongres o infekčních nemocech



nový náhradní
termín 7. – 9. října 2020

Kongresové centrum – Harmony Club Hotel
Špindlerův Mlýn – Bedřichov 106

Pořadatelé: Česká společnost infekčního lékařství ČLS JEP
ve spolupráci se:

Slovenskou spoločnosťou infektológov SLS,
Klinikou infekčních nemocí Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Lékařskou fakultou v Hradci Králové Univerzity Karlovy,
Českou asociací sester

Prezident kongresu: doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.



Organizátor:
Congress Prague



www.congressprague.cz/sil20

Bolesti bederní páteře a neurostimulační terapie

Bolesti zad (BZ) jsou nejčastější příčinou chronické bolesti, což potvrzují četné epidemiologické studie. Současný výskyt BZ se také proto definuje specifickým termínem „epidemie bolestí zad“. Bolesti zad zatěžují nejen zdravotnické systémy ale mají i závažné socioekonomické dopady – jsou jednou z nejčastějších příčin zdravotní neschopnosti. V literatuře se uvádí, že 90 až 100 procent jedinců nad 40 let věku se setkalo s obtížemi spojenými s bolestí zad různé intenzity. V evropské populaci dle výsledků epidemiologických studií 10 až 15 % dospělé populace trpí chronickou BZ, její nejčastější lokalizací je bederní páteř. Bolesti bederní páteře se v anglosaské literatuře nazývají Low Back Pain (LBP).

V příčinách a etiopatogenezi chronické BZ dominují degenerativní změny tkání páteře s následným postižením okolních struktur, chronické zánětlivé změny, často ve spojení s psychickými a psychosociálními dopady u chronických stavů. Dalšími příčinami BZ jsou onkologická, zánětlivá a metabolická onemocnění, jako primární příčina vertebrogenních obtíží. Nelze opomenout ani funkční příčiny LBP bez počátečního strukturálního vertebrogenního postižení a traumatické příčiny LBP. Vlastní problematikou jsou chronické bolesti po operačních výkonech v oblasti bederní páteře – Failed Back Surgery Syndrome (FBSS).

Dělení BZ podle časového a klinického hlediska

Bolest zad můžeme rozdělit z hlediska časového faktoru na akutní bolest (trvající řádově dny až týdny) a bolest chronickou (trvající měsíce až roky).

Z klinického hlediska je důležité dělení BZ do tří skupin:

- BZ bez neurologické symptomatologie a projevů, často bez jasného strukturálního postižení, které se nejčastěji vyskytuje u blokad bederní páteře, při tzv. lumbagu bez dermatomové propagace. Jsou většinou méně závažné a vyskytují se po zátěži, typicky se projevují akutní bolestí. U chronických BZ se mohou objevit při náhlém zhoršení stavu i bez jasné vyvolávající noxy. Pokud se tento druh bolesti šíří do končetin a okolí, označuje se za pseudoradikulární symptomatologii. To znamená, že se obtíže projevují v určité oblasti těla nebo končetiny, která však není typická pro radikulární projevy a specifický radikulární dermatom. Pseudoradikulární projevy jsou zejména u tzv. facetových syndromů z oblastí intervertebrálních skloubení a bolestí, které vycházejí ze sakroiliakálních skloubení.
- BZ s radikulární symptomatologií a projevy podráždění nervových struktur jsou v oblasti zad nejčastěji způsobeny diskopatií nebo strukturální patologií na úrovni obratle a jsou často degenerativní etiologie. V případě kořenového syndromu L5/S1 hovoříme o tzv. lumboischiadickém syndromu, který se vyskytuje v 70–80 % případů kořenových syndromů bederní páteře. Zvláště závažným případem radikulární bolesti je už zmíněný postlaminektomický syndrom – FBSS. Jedná se o chronický bolestivý stav po jedné či více operacích páteře, u kterého je většinou radikulární neuropatická komponenta bolesti, event. smíšená bolest s nociceptivním podílem a psychogenním postižením při chronickém průběhu obtíží.
- BZ způsobené závažným postižením páteře. Mezi BZ způsobené organickým postižením páteře patří např. úrazy, nádory nebo infekční onemocnění, traumata, imunosupresivní léčba a náhlý rozvoj paretické symptomatologie. Do této skupiny příznaků patří i akutní syndrom caudae equinae, který vyžaduje okamžité operační řešení. Závažná onemocnění jsou v algoritmu terapii léčby BZ označována jako „red

flags“, tedy varovné příznaky, které je nutné bezodkladně terapeuticky řešit.

Diagnostika BZ

V diagnostice bolestí bederní páteře se opíráme o anamnézu bolesti, tj. trvání bolesti, lokalizaci, projekci bolesti, úlevové nebo naopak provokující polohy. Podrobný popis bolesti nás může upozornit jednak na přítomnost neuropatické komponenty bolesti, jednak na závažné onemocnění bederní páteře nedegenerativního původu. Neurologické vyšetření patří mezi nedílnou součást diagnostiky BZ, a je tedy nezbytné pro základní klinické vyšetření pacienta s vertebrogenním onemocněním. K základním diagnostickým postupům se řadí i pomocná vyšetření – RTG, CT nebo magnetická rezonance (MRI). Při podezření na tumorózní či zánětlivé postižení doplňujeme vyšetření o stanovení zánětlivých markerů, krevního obrazu a biochemický rozbor. Při podezření na závažná neurologická postižení, kde jsou neurologické známky radikulopatie a myelopatie, se indikují základní neurofyzilogická vyšetření – elektromyografie (EMG), event. i motorické evokované potenciály (MEP) a somatosenzorické evokované potenciály (SEP).

Doporučení pro léčbu akutní a chronické BZ

V léčbě akutní bolesti zad se doporučuje krátkodobý klidový režim se zajištěním analgezie a následně komplexní rehabilitační postupy. Invazivní postupy jsou většinou indikovány v případě selhání předchozích postupů. U chronické bolesti zad je doporučen multidisciplinární postup zaměřený na zvýšení celkové kvality života, psychosociální pomoc pacientovi a podporu jeho pohybové soběstačnosti. Při farmakologické léčbě jsou využívána nejen analgetika, včetně opioidů (při velmi intenzivní bolesti), ale léčba je oproti bolesti akutní podporovaná škálou adjuvantní terapie, zejména z oblasti antidepresiv a antikonvulziv. V oblasti intervenčních technik dochází k významnému pokroku v použití různých invazivních metod díky možnostem navigace invazivních výkonů pomocí sofistikovaných technik, zejména sonografie, RTG a CT i stálému technickému zlepšování přístrojů. V tomto smyslu jsou využívány zejména cílené radiofrekvenční metody (pulsní radiofrekvence a termoleze) i další invazivní postupy, například techniky založené na kryoanalgezií a působení ozonu na nervové struktury. K nejvíce sofistikovaným metodám v léčbě BZ patří neuromodulační metody (míšní event. periferní nervové stimulace a elektronické pumpové systémy), určené pro nejzávažnější bolestivé stavy a neuroaxiální implantaci analgetických systémů pro dlouhodobé, nejčastěji celoživotní použití. Hlavní indikací pro tyto metody jsou stavy po operacích páteře – FBSS.

Neurostimulační léčba u BZ

Postlaminektomický syndrom – Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) je nejčastější indikací pro neurostimulační léčbu. Při léč-

Palgotal

75 mg / 650 mg

**BEZ DOPLATKU
PRO PACIENTA²**



75 mg tramadolu a 650 mg paracetamolu v jedné tabletě
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky¹

1 tableta – doporučená počáteční dávka
k léčbě bolesti střední až silné intenzity
u dospělých a dospívajících starších 12 let¹

**30
TBL**



Reference: 1. SPC přípravku Palgotal, datum revize textu 20. 3. 2020. 2. Ceník Zentiva, k. s., platný od 1. 6. 2020.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU PALGOTAL 75 mg/650 mg potahované tablety

Léčivá látka: Tramadol hydrochlorid 75 mg a paracetamol 650 mg v potahované tabletě. **Indikace:** Symptomatická léčba bolesti střední až silné intenzity u dospělých a dospívajících starších 12 let. Použití přípravku by mělo být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem. **Dávkování:** *Dospělí a dospívající (12 let a starší):* Dávkování upravit podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti pacienta, k léčbě bolesti použít nejnižší možnou účinnou dávku. Doporučená počáteční dávka je 1 tableta přípravku Palgotal. Dle potřeby lze podat další dávky nepřesahující množství 4 tablet (odpovídá 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu) za den. Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin. Přípravek Palgotal nemá být podáván déle, než je nezbytné nutné. *Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Palgotal nebyla u dětí mladších 12 let stanovena. U této skupiny populace se proto léčba nedoporučuje. *Starší pacienti:* U pacientů starších 75 let může být prodloužena eliminace, v nezbytných případech je nutné prodloužit dávkovací interval. *Porucha funkce jater a ledvin/dialýza:* U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin je eliminace tramadolu prodloužena, zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami. Nedoporučuje se pacientům s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 10 ml/min). U středně těžké renální insuficience (clearance kreatininu mezi 10–30 ml/min) by měl být dávkovací interval prodloužen na 12 hodin. Po dialýze není pro udržení analgetického účinku obvykle nutno podávat další dávku. Perorální podání, zapít dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku, akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidy nebo psychotropními látkami, podávání pacientům současně užívajícím inhibitory MAO nebo během 2 týdnů po jejich vysazení, závažná porucha funkce jater, epilepsie, která není pod kontrolou při léčbě. **Zvláštní upozornění:** Nedoporučuje se použití přípravku Palgotal při těžké respirační insuficienci. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí přípravek Palgotal užívat. Tramadol není vhodný k substituční léčbě pacientů závislých na opioidech. U pacientů náchylných k záchvatům léčených tramadolem nebo léky snižujícími práh ke vzniku záchvatů (SSRI, tricyklickými antidepresivy, antipsychotiky a dalšími léčivými přípravky snižujícími práh pro vznik křečí. Současné podávání agonistů-antagonistů opioidů (nalbupin, buprenorfin, pentazocin) se nedoporučuje. Může dojít k rozvoji tolerance a fyzické a/nebo psychické závislosti i při podávání terapeutických dávek. Klinickou potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat, pacientům závislým na opioidech a pacientům s abúzem nebo závislostí na léčích nebo návykových látkách v anamnéze je nutné přípravek podávat pouze krátkodobě a pod lékařským dohledem. Opatnosti je třeba při podávání přípravku pacientům s kranálním traumatem, náhlym ke křečím, s poruchami žlučového traktu, v šokovém stavu, s poruchou stavu vědomí neznámého původu, poruchami dechového centra či respiračních funkcí nebo se zvýšeným intrakraniálním tlakem. Předávkování paracetamolem může u některých pacientů vést k toxickému poškození jater. **Interakce:** Nedoporučuje se současné podávání s alkoholem, karbamazepinem a jinými induktory enzymů, buprenorfinem, nalbupinem a pentazocinem. Redukce analgetického efektu kompetitivní blokádou receptorů s rizikem rozvoje abstinčních příznaků. Nutno zvážit současné podávání s SSRI, SNRI, tricyklickými antidepresivy, antipsychotiky a dalšími léčivými přípravky snižujícími práh pro vznik křečí. Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti, nutné omezit dávku a délku trvání současného užívání. Je-li přípravek Palgotal podáván současně s látkami typu warfarinu, je vhodné provádět periodické kontroly protrombinového času. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Palgotal je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, proto nemá být podáván během těhotenství a kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Díky obsahu tramadolu může přípravek způsobit ospalost nebo závratě. Pokud se vyskytnou, nesmí pacient řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Stav zmatenosti, změny nálady (úzkost, nervozita, euforie), poruchy spánku, deprese, halucinace, noční děsy, amnézie, závratě, somnolence, bolesti hlavy, třes, mimovolné svalové kontrakce, parestezie, tinitus, hypertenze, palpitace, tachykardie a arytmie, dyspnoe, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolesti břicha, dyspepsie, flatulence, dysfagie, meléna, zvýšení jaterních transamináz, hyperhidróza, pruritus, kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka), albuminurie, poruchy močení (dysurie, retence moči), třesavka, návaly horka, bolesti na hrudi. **Předávkování:** *Příznaky předávkování tramadolem:* mióza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče a respirační deprese až respirační zástava. *Příznaky předávkování paracetamolem:* bledost, nauzea, zvracení, anorexie/nechutenství a bolesti břicha, poškození jater se může objevit i za 12–48 hodin po podání. V případě těžké otravy vede selhání jater k rozvoji encefalopatie, kómatu a smrti. Riziko intoxikace hrozí hlavně u malých dětí. **Léčba:** Okamžitý převoz na specializované oddělení, stanovit plazmatické koncentrace paracetamolu a tramadolu a provést jaterní testy (vyhodnocení rizika rozvoje poškození jater), udržovat respirační a oběhové funkce, vyprázdnit žaludek; je-li to nezbytné, podat methionin nebo N-acetylcystein (nejúčinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování). **Druh obalu a velikost balení:** Bílý neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabička. **Velikost balení:** 10, 20 nebo 30 tablet. **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní požadavky. **Registrační číslo:** 65/252/14-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 20. 3. 2020. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Určeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k. s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz



bě FBSS často není možný kauzální přístup a standardní a méně invazivní metody v mnoha případech selhávají. U FBSS se vyskytují smíšené bolesti (složka nociceptivní a neuropatické bolesti) a často až předimplantační zkoušky rozhodnou o použití nevhodnější neuromodulační metody. Orientačně se dá říci, že neuropatické bolesti (stálé, ostré, kořenové bolesti s projekcí do jedné či obou končetin, často klidové bolesti a špatně ovlivnitelné opioidy) lépe odpovídají na neurostimulační techniky, zatímco nociceptivní bolesti (axiální, difúzní, tupé a měnlivé bolesti, většinou závislé na pohybu, dobře odpovídající na léčbu opioidy) lépe tedy reagují na intraspinální aplikaci léků. Rozhodující pro úspěšnost neuromodulace a její správnou indikaci je odpovědný výběr pacienta k provedení neuromodulační terapie.

Výběr pacienta k neurostimulaci (SCS)

Důležité je upřesnění etiologických faktorů, které se podílejí na vzniku a udržování FBSS. Mimo klinické zhodnocení indikace algeziologem je povinné předimplantační vyšetření neurologem, neurochirurgem, psychiatrem a psychologem, v indikovaných případech i imunologický screening. Dle chronických onemocnění je často doporučeno vyšetření dalšími odborníky. Všechna vyšetření musí být zakončena vyjádřením specialistů k indikaci neuromodulace. Součástí předimplantačních vyšetření u FBSS je MRI, neurofyziologická vyšetření, zejména elektromyografické vyšetření. Diagnostickým přínosem může být pozitivní odpověď na selektivní nervové blokády. Za významné je považováno, stejně jako u jiných chronických bolestivých stavů, psychologické, případně psychiatrické zhodnocení stavu nemocného. Psychogenní faktory a psychická nadstavba hrají u FBSS významnou roli při vzniku i udržování tohoto onemocnění.

Neurostimulační výkon se provádí ve dvou fázích

V první fázi je zavedena jedna či dvě elektrody do oblasti páteře – do epidurálního prostoru pod kontrolou RTG. Celosvětově se preferuje perkutánní zavedení elektrod „přes jehlu“ před neurochirurgickým operačním zavedením pro menší invazivitu techniky a možnost komunikace s pacientem. Pacient je během výkonu při konvenční neurostimulaci při vědomí a komunikuje s operátorem a peroperačně by měl pocítit příjemné pokrytí bolestivé oblasti paresteziemi (brněním). Po první fázi následuje týdenní období testování stimulace a její analgetické účinnosti, často jsou již vysazována chronická analgetika, zejména opioidy. Ve druhé fázi, na základě zhodnocení fáze první je již provedena definitivní implantace celého systému s uložením generátoru do podkoží v oblasti podbřišku, event. do supragluteální oblasti.

- Pro stimulaci zad a zejména dolních končetin by měla být výška umístění elektrody a jejího hrotu v oblasti epidurálního prostoru páteře ve výšce T8-T10. S výhodou se zavádějí dvě elektrody k pokrytí celé oblasti zad, někteří specialisté však preferují umístění jedné elektrody přesně uprostřed – v mediální rovině a dokáží dosáhnout oboustranného analgetického pokrytí obou dolních končetin i dolních zad. Zejména při využití posledních typů programovacích zařízení, která ovládají možnosti zpětného mapování bolestivých oblastí a následně jejich pokrytí analgetickou stimulací.
- Jako optimální etáže páteře pro umístění elektrody dle bolestivé lokalizace se uvádí: k pokrytí celé nohy optimální poloha elektrody v oblasti Th 10, pro pokrytí předního stehna Th 11-12, distální části nohy a chodidla úroveň Th12-L1, zadní části nohy a zadku úroveň T11-L1. Ideální lokalizace elektrod pro stimulaci oblasti dolní bederní páteře je v oblasti Th 9-10 se dvěma paralelně umístěnými elektrodami v tzv. „stragger“ (střídavě proti sobě) pozici, tedy paralelní umístění elektrod do několika milimetrů od fyziologické středové roviny s posunem o jeden elektrický kontakt mezi sebou, event. s jednou elektrodou s větším počtem aktivních kontaktů. Dnes jsou v nabídce osmi i šestnáctikontaktní elektrody, které mají daleko větší rozsah

pokrytí i skýtají více možností kombinací stimulace mezi kontakty obou elektrod. Na druhé straně je možné využití speciálních elektrod, které se zavádějí přímo k dorzálním gangliím a dokáží cíleně a přesně ovlivnit pouze specifický dermatom s radikulopatií.

- Pacient je po zavedení neurostimulační léčby nadále v péči neuromodulačního centra, nejčastěji centra léčby bolesti, které se pravidelně zabývá programováním systému SCS dle aktuálních potřeb a stavu pacienta, řeší možné technické i zdravotní komplikace, které souvisejí s absolvovaným NM výkonem. Nedílnou součástí péče o chronického pacienta s neuromodulací je úprava analgetické medikace, v příznivých případech její úplné vysazení a analgezie pouze neuromodulační terapií.
- V hodnocení efektů neurostimulační léčby dle klinických studií, které srovnávaly léčebné efekty reoperačního a neurostimulačního přístupu, nebyly nalezeny důkazy pro vyšší účinnost reoperací páteře oproti neurostimulačním technikám. Z hlediska pacientů byla publikována studie, která ukazuje, že dvě třetiny operovaných by raději přistoupily k léčbě SCS, zatímco pouze 17 % léčených SCS by zvolilo raději reoperační výkon. Ve skupině s SCS byl také vyšší stupeň úlevy od bolesti a popsány menší nároky na silnou analgetickou léčbu, zejména opioidy. Bylo též prokázáno, že dlouhodobá úspěšnost neurostimulační metody u FBSS je v nepřímé úměře i s délkou období od proběhlé operace nebo operací v oblasti bederní páteře, proto je prosazována co nejčasnější indikace SCS, nejlépe do dvou let od posledního operačního výkonu, aby se předešlo chronifikaci stavu a progresi změn chování u chronického onemocnění. Aktuální výsledky studií o FBSS podporují doporučení, aby se lékař dle stavu pacienta a jeho onemocnění rozhodl mezi plánem další neurochirurgické operace, či upřednostnil SCS léčbu.
- U pacientů by neměl být opomenut ani možný vznik a následné řešení souběžných či nově vzniklých bolestí jak v oblasti páteře, tak bolestí z jiných částí těla. I při užití neurostimulačních přístupů je nutné počítat s tím, že jsou pouze součástí multidisciplinárního přístupu k řešení neztížitelné bolesti u FBSS a často nedokáží plně řešit problém chronického stavu bez pomoci dalších léčebných postupů a metod komplexní léčby bolesti.

Shrnutí:

1. Míšní stimulace (SCS) se ukazuje jako účinná léčba pro jinak neovlivnitelné neuropatické bolesti dolních končetin, méně pak pro BZ.
2. Prospektivní i retrospektivní studie ukazují, že 50–70 % pacientů s FBSS může být zlepšeno pomocí SCS o více než 50 %.
3. Komplexní bolestivý stav u FBSS vyžaduje vysoce flexibilní implantační SCS systém. Tento systém musí umožňovat řídit proud elektronicky nejméně nad dvěmi segmenty míchy a elektronicky řídit proud v mediolaterálním směru a aktivovat vícečetné elektrické kontakty současně.
4. Zásadní jsou průběžné kontroly lékařů a jejich týmů u všech pacientů s SCS. Úpravy programů a event. i řešení zdravotních, či technických komplikací v postimplantačním období je povinností centra, kde byla implantace indikována a provedena. Jak bolest u FBSS, tak léčba této bolesti je dynamickým procesem a může docházet ke změnám projevů bolesti s nutností změn analgetické stimulace.
5. I když pokrytí dolních končetin paresteziemi a následná úleva od bolesti se podaří u většiny pacientů s SCS, úleva od bolesti v oblasti dolních zad bývá méně úspěšná. Stále častěji se však u pacientů daří díky novým programovacím možnostem SCS zařízení a jejich inovacím rozšiřovat analgetické působení dle bolesti pacienta.
6. Cílem SCS u těžkých bolestivých stavů je zlepšení kvality života i snížení až vysazení analgetické medikace – zejména opioidů.

Doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.

Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů, 2. LF UK a FN Motol

NEZTRÁCEJTE HLAVU S MIGRÉNOU



Klinicky ověřena účinnost u:

- profylaxe migrény a bolestí hlavy i u dětí ¹⁾
- prevence migrén ²⁾
- snížení frekvence a poklesu závažnosti bolestí hlavy ²⁾



MigraNEURAX®

Zdroje:

¹⁾ Moscano F, Guiducci M, Maltoni L, et al. An observational study of fixed-dose Tanacetum parthenium nutraceutical preparation for prophylaxis of pediatric headache. Ital J Pediatr. 2019;45(1):36. Published 2019 Mar 12. doi:10.1186/s13052-019-0624-z

²⁾ Palevitch D, Earon G, Carasso R. Feverfew (Tanacetum parthenium) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. Phytotherapy Research 1997; 11:508-11.

Distributor: Neuraxpharm Bohemia s.r.o., náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika www.farmax.cz

Nová éra v léčbě migrény

Pokroky ve výzkumu migrény v posledních desetiletích vedou k rozvoji specifické terapie založené na znalostech patofyziologie migrény. První specifickou terapií jsou tzv. triptany, které užíváme k potlačení již probíhajícího záchvatu migrény. Nejnovějším milníkem v profylaktické léčbě migrény jsou monoklonální protilátky proti calcitonin gene-related peptidu (CGRP). Zavedením této léčby do praxe se nacházíme na počátku nové éry v léčbě tohoto onemocnění.

Bolest hlavy je jednou z nejčastějších obtíží, se kterou přicházejí pacienti k praktickému lékaři nebo neurologovi. Významné onemocnění představuje migréna. Migréna je třetí nejčastější onemocnění na světě a šestou nejvíce handicapující diagnózou podle zprávy Světové zdravotnické organizace. Nejvíce se migréna vyskytuje v Evropě a Severní Americe. Zde se prevalence pohybuje celkově mezi 12,6 a 14,7 %, z toho u žen kolem 18 % a u mužů 6,5–8 %. Nejmenší výskyt migrény je v Africe a Asii.

Klinický obraz

Migréna je chronické neurologické onemocnění manifestující se opakujícími se záchvaty (neboli atakami) středně silné až silné bolesti hlavy trvající zpravidla 4–72 hodin. Bolest hlavy je v typických případech jednostranná, pulzující, zhoršuje se běžnou fyzickou aktivitou a je spojena s nauzeou a/nebo zvracením. Součástí ataky bývá také fotofobie (světloplachost) a fonofobie (přecitlivělost na hluk). Migrenik proto typicky vyhledává při záchvatu zatemnělou a tichou místnost. U některých pacientů se objevuje nesnášenlivost vůči některým vůním a pachům. Asi u 30 % pacientů bolest hlavy předchází aura. Podle toho, zda aura je nebo není přítomna, mluvíme o migréně s aurou nebo bez aury.

Aura je tvořena přechodnými ložiskovými neurologickými příznaky lokalizovanými do mozkové kůry nebo vzácně do mozkového kmene. Nejčastější je aura zraková ve formě scintilačního skotomu nebo fotopsií, což jsou bílé, tmavé nebo barevné skvrny, tečky, hvězdičky, jiskřičky a záblesky, které různě blikají, třpytí se nebo lesknou. Senzitivní aura se projevuje brněním nebo mravenčením, které se objeví nejčastěji na ruce a pomalu stoupá k rameni, případně i na tvář nebo větší či menší část příslušné poloviny těla, přičemž zanechává za sebou přechodné znečitlivění. Mohou se vyskytnout též poruchy řeči, nejčastěji expresivní fatická porucha. Méně často se aura manifestuje hemiparézou nebo příznaky pocházejícími z mozkového kmene, jako je dvojitě vidění, dysartrie, závrať, tinnitus, hypakuze a ataxie. Příznaky aury se vyvinou postupně během 5–20 minut a trvají zpravidla méně než 60 minut.

Pacienti, kteří mají 1–14 migrenózních dnů za měsíc, mají tzv. epizodickou migrénu, pacienti s 15 a více migrenózními dny za měsíc trpí chronickou migrénou.

Pacienti s chronickou migrénou mají často v anamnéze epizodickou migrénu začínající ve 2. nebo 3. deceniu. Častěji jde o ženy zpravidla s migrénou bez aury. Dochází postupně k procesu transformace, kdy frekvence bolesti hlavy v průběhu měsíců až let postupně narůstá a vedle typických migrenózních záchvatů stále častěji přicházejí také tupé bolesti hlavy připomínající tenzní cefaleu a tyto bolesti se postupně vyskytují denně nebo téměř denně. Významný sklon k chronifikaci migrény mají pacienti primárně s větší frekvencí záchvatů, s nadužíváním akutní antimigrenózní medikace, pacienti obézní, s výskytem stresujících životních událostí, depresí a anxiety. Jde o léčebně svízelný stav, který často plynule přechází do každodenních bolestí hlavy z nadužívání akutní medikace (medication overuse headache).



Ilustrační foto: MedicineNet

Akutní léčba migrény

Léčbu migrény lze rozdělit na akutní a profylaktickou. Cílem akutní léčby je co nejrychlejší potlačení bolesti hlavy a dalších doprovodných příznaků, zejména nauzey a zvracení. Léky užívané v současnosti k léčbě akutního záchvatu migrény lze rozdělit na nespecifické, částečně specifické a specifické. Mezi nespecifické léky patří jednoduchá analgetika, jako je kyselina acetylsalicylová, paracetamol a nesteroidní protizánětlivé léky, např. ibuprofen, indometacin, diklofenak, naproxen, ketoprofen a nimesulid. Tyto léky jsou účinné většinou u záchvatů menší nebo střední intenzity. Námelové alkaloidy představují částečně specifická antimigrenika, v našich podmínkách jsou zastoupeny ergotaminem. Mezi specifická antimigrenika patří triptany, což jsou agonisté 5-HT_{1B/1D} receptorů. Tyto léky byly vyvinuty specificky proti záchvatům migrény na základě znalostí o patofyziologii migrény. Jde zatím o nejúčinnější léky k potlačení akutního záchvatu migrény a úspěšně se používají i u těžkých záchvatů. Patří sem sumatriptan, eletriptan, zolmitriptan, rizatriptan, a naratriptan. Frovatriptan a almotriptan nejsou v ČR k dispozici.

Profylaktická léčba

Profylaxe je indikována u pacientů, kteří trpí častými (obvykle 4 a více atak za měsíc) nebo dlouhotrvajícími atakami (48 hodin a více). Další indikací je neúčinnost, závažné nežádoucí účinky nebo kontraindikace akutní terapie. Profylaktická léčba je indikována též u atak se zvýšeným rizikem trvalého neurologického deficitu, např. u hemiplegické migrény nebo migrény s kmenovou aurou. Cílem profylaktické léčby je snížit frekvenci a pokud možno i intenzitu a trvání záchvatů.

Z klasické profylaktické léčby máme k dispozici betablokátory, ve světě zejména propranolol, v našich podmínkách lze užít metoprolol, antiepileptika (topiramát nebo valproát či valproovou kyselinu), blokátory kalciových kanálů (v zahraničí flunarizin, u nás lze užít cinarizin nebo verapamil) a antidepresiva (amitriptylin) ▶

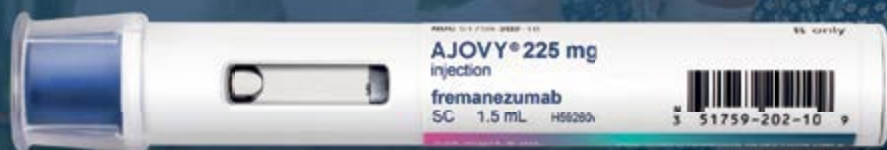
*Méně migrény.
Více zážitků.*

Honzíkova oslava narozenin

Ne, migréna mě nutí
lehnout si doma ve tmě

Ano, zúčastním se

Nově
předplněné
pero



Představujeme AJOVY[®] ▼

jediný schválený anti-CGRP přípravek, který nabízí flexibilní čtvrtletní a měsíční dávkování¹

Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci.¹

- ✓ Více dnů bez migrény ve srovnání s placebem, výsledky patrné již od 1. týdne.¹⁻³
- ✓ Dobře snášená léčba.¹⁻³
- ✓ Flexibilní čtvrtletní nebo měsíční dávkování, se souběžně podávanými perorálními profylaktiky nebo bez nich.¹
- ✓ Ve formě předplněné injekční stříkačky i předplněného pera.¹

Pomozte pacientům říci **ANO** více zážitkům. Další informace naleznete na www.migrenaforum.cz



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz. Souhrn údajů o přípravku bod 4.8.

Literatura:

1. AJOVY; 225MG INJ SOL 1x1,5ML, síla 225 mg, léková forma: injekční roztok v předplněné stříkačce. AJOVY; 225MG INJ SOL 1x1,5ML, síla 225 mg, léková forma: injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. Aktualizace textu 29. 7. 2020.
2. Dodick DW et al. JAMA. 2018; 319(19): 1999–2008.
3. Silberstein SD et al. N Engl J Med. 2017; 377(22): 2113–2122.

© Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Sokolovská 651/136A, 180 00 Praha 8, www.teva.cz
CGRP = calcitonin gene-related peptide

AJOVY[®]
(fremanezumab)
injekce 225 mg/1,5 ml

AJOVY[®]

(fremanezumab)
injekce 225 mg/1,5 ml

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: AJOVY; 225MG INJ SOL 1×1,5ML, síla 225 mg, léková forma: injekční roztok v předplněné stříkačce. AJOVY; 225MG INJ SOL 1×1,5ML, síla 225 mg, léková forma: injekční roztok v předplněném peru.

SLOŽENÍ: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg. Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg. Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO buňky). Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. plného znění SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek AJOVY je indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény. Léčba je určena pro pacienty, kteří v době zahájení léčby fremanezumabem mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. Přípravek má dvě možné varianty dávkování: 225 mg jednou měsíčně (měsíční dávkování) nebo 675 mg každé tři měsíce (čtvrtletní dávkování). Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitanti preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1). Přínos léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. **Starší pacienti:** Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku \geq 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Porucha funkce ledvin nebo jater:** není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Subkutánní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u méně než 1 % pacientů. **Závažná kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. Interakce s jinými léčivými přípravky: Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické lékové interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo

nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti proto nelze vyloučit. **Fertilita:** Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3). **Nežádoucí účinky:** Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). Hypersenzitivita, **Imunogenita:** v studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. **Seznam pomocných látek:** Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, Sacharóza, Dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), Polysorbát 80 (E 433), Voda pro injekci. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku o objemu 2,25 ml.

Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:

TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm Německo.

REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA:

Předplněná injekční stříkačka: EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka, U/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky Předplněné pero: EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera.

DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/ AKTUALIZACE TEXTU: Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace 29. 7. 2020.

Výdej Ajoy je vázán na lékařský předpis.

Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

nebo venlafaxin). Tyto léky snižují frekvenci záchvatů alespoň o 50 % asi u 40–50 % pacientů. Spolupráce pacientů při jejich užívání není ovšem v mnoha případech ideální, vzhledem k jejich poměrně malému efektu, dlouhé době nástupu účinku i vzhledem k jejich nežádoucím účinkům.

Obzvláště svízelná je zejména léčba chronické migrény. Z klasických profylaktik kvalitní studie o účinnosti u chronické migrény má pouze topiramát. Novějším typem léčby chronické migrény je botulotoxin A (Botox). Při této léčbě se aplikují injekce do svalů čela, spánků a šíje v pevně stanovených bodech. Dávkování je v botoxových jednotkách. Účinnost byla potvrzena ve dvou rozsáhlých dvojitě slepých, placebem kontrolovaných randomizovaných studiích v rámci tzv. programu PREEMPT.

Novou éru v profylaktické léčbě migrény představují monoklonální protilátky proti calcitonin gene-related peptidu (CGRP) nebo jeho receptoru. CGRP je klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény, který se při záchvatu uvolňuje z nociceptivních C- vláken tzv. trigeminovaskulárního systému (nervová vlákna obklopující piální, durální arterie, velké mozkové cévy a velké žilní splavy) a po vazbě na receptory pro CGRP iniciuje děje vedoucí k rozvoji bolesti hlavy. Čtyři farmaceutické společnosti vyvinuly monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru, které v současnosti představují kvalitativní skok v profylaktické léčbě migrény. Rozsáhlé kvalitní randomizované placebem kontrolované studie druhé a třetí fáze testování prokázaly jejich účinnost u epizodické i chronické formy migrény. Jde o erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy), galcanezumab (Emgality) a eptinezumab. První tři se podávají v subkutánních injekcích zpravidla jednou za měsíc, fremanezumab lze s výhodou podávat i kvartálně, eptinezumab v i.v. infuzi kvartálně. Subkutánní formy vykazují první efekt již během prvního týdne po podání, infuzní eptinezumab vede k významnému poklesu pravděpodob-

nosti vzniku záchvatu již během prvního dne. Erenumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na CGRP receptor, ostatní jsou humanizované a váží se přímo na CGRP peptid. Studie s erenumabem a fremanezumabem ukázaly jejich účinnost i u pacientů s chronickou migrénou a nadužíváním akutní medicíny a dále u pacientů, u kterých byla dosud neúčinná jiná klasická profylaktická léčba. Vedlejší účinky monoklonálních protilátek jsou mírné, nejčastěji jde o lokální reakce v místě vpichu (indurace, erytém a pruritus), může se objevit zácpa a svalové křeče.

Vzhledem k finanční náročnosti této léčby byla aplikace monoklonálních protilátek soustředěna do specializovaných center pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. Protilátky jsou indikovány u pacientů při selhání efektu nebo intolerance dvou a více předchozích klasických perorálních terapií různých skupin podávaných po dostatečně dlouhou dobu, jejichž frekvence záchvatů je vyšší než 4 dny s migrénou za měsíc. V současnosti je v ČR schválena úhrada za těchto podmínek u erenumabu 140 mg s.c. a fremanezumabu 225 mg s.c.

Závěr

Bolesti hlavy vzhledem k častému výskytu v populaci představují závažnou problematiku. Klasickým představitelem primárních bolestí hlavy je migréna. Její význam i přes značné strádání pacientů byl až donedávna v odborné lékařské veřejnosti nedoceněn. S příchodem specifické terapie zaměřené na potlačení akutního záchvatu migrény v podobě triptanů a v současnosti zejména v souvislosti se zavedením zcela nové specifické profylaktické terapie monoklonálními protilátkami se zásadně mění osud těchto pacientů. Léčba migrény tak vstupuje do zcela nové a radostnější etapy jak pro lékaře zabývající se bolestmi hlavy, tak zejména pro jejich pacienty.

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

— INZERCE PM 1707 —



26. 29.-30. LISTOPADU
HOTEL PYRAMIDA PRAHA

NÁRODNÍ DERMA TOLOGICKÝ KONGRES

PROGRAM A REGISTRACE ON-LINE NA
WWW.DERMASYMPOZIUM.CZ

NA PŘÍPADNÉ DOTAZY ODPOVÍME
NA TEL.: +420 261 215 542

Milé kolegyně a milí kolegové,

Česká akademie dermatovenerologie vstupila do svého 11. roku existence, kdy se opět setkáme v májové Praze u příležitosti 26. národního dermatologického kongresu. Hlavními tématy kongresu budou dermatoonkologie, dermatoimunologie, kožní infekce, dermatokosmetika a novinky v terapii v roce 2020. Program bude zásadně obohacen kazuistikami a uceleným doškolovacím programem pro rezidenty i pokročilé, který se bude věnovat dermatochirurgii nehtů, dermatoangiologii a dermatoskopii. Pozvání přednášet přijalo 19 profesorů, docentů či primářů dermatovenerologické, oční či infekční kliniky nebo ústavu parazitologie z ČR, SR a USA, mezi nimi i budoucí President-Elect American Academy of Dermatology, Prof. Kenneth J. Tomecki, MD, FAAD. Proto věřím, že tradičně vysoce odborný obsah kongresu obohatí naše dermatologické praxe.

Součástí kongresových dnů bude i větší možnost interakce s vystavujícími firmami. Přátelské setkání účastníků kongresu je naplánováno na páteční večer a překvapením bude i dermatoestetické sympozium v Paláci Drn na Národní třídě, z jehož střechy je dechberoucí pohled na jarní Prahu.

Již nyní se na vás všechny jménem České akademie dermatovenerologie těším.

V úctě,

prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., MHA

GENERÁLNÍ PARTNER

SANOFI GENZYME

HLAVNÍ PARTNER

NOVARTIS

PLATINOVÝ PARTNER

AMGEN

ZLATÝ PARTNER

JANSSEN

BERNARD PHARMA

STŘÍBRNÝ PARTNER

ABBVIE

LILLY

Pierre Fabre Dermatocollaborative

MYLAN

BRONZOVÝ PARTNER

Bioplastická laboratoř

PHARMAKML

Pfizer

SANDOZ

SERVAR

SUNMEDICAL

Inspired by patients. Driven by science.

ViaMED

MEDICINA

MEDICAL SERVICES

proLékaře.cz

ZDRAVOTNICTVÍ

Opioidy v léčbě chronické bolesti – současný pohled

Opioidy představují velmi účinný prostředek ke zvládnutí silné akutní bolesti (AB), nádorové bolesti (NB) a v některých případech i chronické nenádorové bolesti (CHNNB). Ideální analgetikum sice k dispozici není, nejvíce se mu však blíží opioidy. Léčba opioidy má však svá pravidla, zvláštnosti. Výzkum z oblasti fyziologie, molekulární biologie a farmakologie přinesl mnoho nových poznatků o opioidech. Dostupnými se stala řada nových opioidů přičemž platí, že každý opioid je jiný. Opioidy nezpůsobují jen analgezi, ale působí na organismus komplexně. Málo se doposud ví o jejich účinku na endokrinní systém, imunitu, psychické funkce apod. V posledních letech se objevilo v problematice opioidů mnoho nového a tyto skutečnosti je třeba při léčbě opioidy brát v úvahu.

Farmakologie opioidů a biologická podstata jejich účinku

Z hlediska chemické struktury rozlišujeme dvě skupiny opioidů: *opioidy odvozené od molekuly morfinu*. Přírodní opioidy (alkaloidy) – morfin, kodein a polosyntetické opioidy – heroin, hydromorfon, oxycodon, buprenorfin. Dále pak *opioidy syntetické, odvozené od fenylpiperazinu* – petidin, fentanyl, sufentanil, metadon a tapentadol – opioid s duálním mechanismem účinku (MOR-NRI).

Samostatnou skupinou jsou „slabé opioidy“ (kodein, dihydrokodein, tramadol) k jejichž předepsání není nutný recept s modrým pruhem.

Farmakodynamický účinek opioidů se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. U lidí se uplatňují tři druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ . Jednotlivé receptory mají své podskupiny. Podle afinity a intrinzické aktivity na jednotlivých receptorech a tudíž dle farmakodynamického profilu můžeme rozdělit opioidy na tyto skupiny:

1. *Agonisté – afinita k μ , κ a δ aktivitou receptoru s vnitřní aktivitou* (morfin, petidin, fentanyl, oxycodon, alfentanyl, sufentanil). Agonismus na μ receptoru je u této skupiny dominantní. U agonistů μ receptoru se zvyšováním dávky zvyšuje i analgetický účinek. Jejich užití v klinické medicíně neblokuje tzv. stropový (ceiling) efekt. Proto μ agonisté jsou vhodnými kandidáty na léčbu silné nádorové i chronické nenádorové bolesti.
2. *Parciální agonisté – vysoká afinita k μ receptoru s nižší vnitřní aktivitou* (buprenorfin).
3. *Agonisté-antagonisté – afinita k receptoru κ a δ s vyjádřenou vnitřní aktivitou a afinita k receptoru μ bez vnitřní aktivity* (nalbufin, pentazocin).
4. *Antagonisté – afinita k receptoru μ , ale i κ bez vnitřní aktivity* (naloxon, naltrexon, nalmefen).

Výsledný farmakodynamický efekt je dán vzájemnou interakcí mezi opioidem a receptory s různě silně vyjádřenou vazebnou schopností a vnitřní aktivitou, která se pohybuje od silně agonistického typu účinku k antagonistickému. Vazebný profil opioidů k opioidním receptorům však není zdaleka jediný faktor, který rozhoduje o jejich faktickém účinku. Klíčovou roli hrají fyzikálně-chemické vlastnosti opioidů – stupeň ionizace a lipofilita. Obecně je přijat koncept minimální efektivní analgetické koncentrace (MEAK). To platí zejména pro lipofilní opioidy.

Z farmakokinetického hlediska je krédem moderní léčby opioidy udržet ustálenou efektivní analgetickou koncentraci v krvi

Moderní farmaceutické technologie – systémy s postupným uvolňováním (sustained release-SR, controlled release-CR, mo-

dified-release) pro morfin, hydromorfon, oxycodon, tapentadol a transdermální terapeutické systémy (TTS) pro fentanyl a buprenorfin zajišťují stabilní hladinu opioidu v krvi. Tyto technologie umožňují nízkofrekvenční dávkování po 12 až 24 hodinách a u transdermálního systému pro fentanyl dokonce až 1 x za 72 hodin. Ustálená hladina opioidu v krvi eliminuje jeho nežádoucí účinky (NÚ). Takto vedená léčba zvyšuje compliance nemocného. Velkým problémem léčby chronické bolesti je průlomový typ bolesti, tedy bolesti, která přichází náhle, někdy nevyzpytatelně a někdy zase pravidelně při určité akci, jako je např. polykání, změna polohy či určitá dávka fyzické aktivity. Nejčastěji se vyskytuje u nádorové bolesti. V tomto případě bývá klasická záchranná medikace s bezprostředně se uvolňujícím opioidem (morfin p.o. - Sevredol tbl.) podávaná p.o. neefektivní – zvýšená hladina opioidu je k dispozici až po paroxysmu bolesti. Zde jsou přínosné transmukózní systémy pro fentanyl (intranazální, bukální a sublingvální aplikace) s nástupem účinku většinou do 10 min. Rektální podání opioidu může být výhodné u pacientů kde je narušen p.o. příjem, ale rezorbce je zde značně variabilní.

U některých pacientů není možno dosáhnout efektivní opioidní analgezie neinvazivní aplikací

Další zvyšování dávky akcentuje NÚ. Zde může být přínosná intraspinální aplikace opioidů. Opioid je v intratekálním prostoru v těsné blízkosti cílových celulárních struktur a tudíž je možno použít řádově mnohem nižší dávky. Koncentrace opioidu v krvi je pak nízká. V těchto případech je větší pravděpodobnost dosáhnout příznivějšího poměru mezi analgezií a vedlejšími účinky. Při aplikaci do epidurálního prostoru, který je vyplněn řídkým vazivem a bohatě perfundován je situace závislá na fyzikálně-chemických vlastnostech opioidu a také celkové dávce. Lipofilní opioidy se intenzivně resorbují, dosahují při vysoké dávce i vysoké koncentrace v krvi a analgetický efekt je závislý (podobně jako u lokálního anestetika) na aplikaci do správného segmentu ve vztahu k dermatomovému uspořádání a topografii bolesti. Klasická parenterální cesta s intermitentní i.m. a s.c. aplikací se jeví z dnešního pohledu, kdy máme na zřeteli udržení stabilní efektivní analgetické koncentrace opioidu v krvi, jako obsoletní. V pooperační analgezi, vedle regionálních technik, má prioritu i.v. pacientem nebo erudovaným personálem kontrolovaná analgezie respektující právě koncept MEAK.

Z klinického hlediska platí, že neinvazivní podávání opioidů je určeno pro bolest chronickou a invazivní pro bolest akutní či pro situaci, kde selhává konzervativní léčba chronického algického stavu.

Výhody opioidů vystupují do popředí při srovnání s neopoidními analgetiky z pěti důvodů:

- nejsou parenchymově toxické
- nezpůsobují gastropatii
- neovlivňují koagulační kaskádu
- neovlivňují hematopoezu
- jsou použitelné u polymorbidity

Klinické aspekty léčby opioidy

Důležitým hlediskem je otázka *opioid-senzitivity* konkrétního typu bolesti. Zatímco nociceptivní typ bolesti je tradičně považován za opioid-senzitivní, neuropatická bolest bývá označována jako opioid-insenzitivní. K dispozici jsou však klinické studie, které dokládají účinnost opioidů i u neuropatické bolesti. Některými autory je senzitivita neuropatické bolesti považována jen za relativní fenomén ve vztahu k velikosti dávky jejíž eskalaci mohou bránit nastupující vedlejší účinky opioidů. Jedinou metodou stanovení analgetické účinnosti opioidů je provedení terapeutické zkoušky. Na opioidy bývá senzitivní organicky podmíněná bolest, která má vysokou intenzitu, nereaguje již na neopioidní analgetika a je trvalá. Léčba opioidy je neúčinná nemá-li bolest organický podklad, je záchvatovitá a je zde anamnéza závislosti. *Efektivita opioidu* z exaktně farmakologického hlediska (účinnost dané dávky) nevystihuje přesně klinická kritéria pro hodnocení úspěšnosti léčby. Ani potence opioidu (dávka potřebná k dosažení specifického účinku) není z klinického hlediska rozhodující. Tzv. „silné opioidy“ – agonisté μ receptoru nevykazují z farmakologického hlediska stropový efekt. To platí pro AB a NB. U CHNNB (např. bolesti zad, kloubní bolest) je však situace odlišná. Klinická praxe ukázala, že léčba opioidy bývá účinná a přínosná v pásmu především nízkého dávkování (do 60 mg p.o. morfinového ekvivalentu). U CHNNB by se střední dávkování nemělo překračovat, jelikož se již nezlepšuje kvalita kontroly bolesti. Správná dávka opioidu je taková, kde je v optimální rovnováze stupeň již dosažené analgezie a výskyt NÚ. Dávkování je velmi individuální a mezi jednotlivými pacienty lze někdy vidět vícenásobné rozdíly v denní dávce. Každý léčebný postup je kontinuálně ovlivňován četnými endogenními a exogenními faktory. Obzvláště vnímavost na opioidy je vysoce individuální. Jsou jedinci, kteří netolerují opioidy ani při velmi pozvolné titraci. Dříve než nastoupí analgezie, dominují vedlejší projevy. Bolest pak bývá označována jako opioid-insenzitivní. Řešením může být rotace opioidů. Na druhé straně jsou jedinci, kteří tolerují vysoké dávky opioidů a kognitivní funkce zůstávají zcela intaktní. Pro hodnocení celkové účinnosti opioidní léčby byl jako alternativa navržen termín „*terapeutická odezva na opioidy*“ (opioid responsiveness). Lépe než farmakologický pojem „účinnost“ vystihuje celkový kontext klinické situace. Pojem terapeutická odezva na opioidy se vztahuje k pravděpodobnosti, že v průběhu titrace opioidu bude dosaženo adekvátní analgezie.

Nežádoucí účinky opioidů

NÚ jsou faktorem, se kterým je nutno v průběhu léčby počítat. Jejich výskyt a závažnost závisí na stupni tolerance opioidů, velikosti dávky a dalších faktorech individuálních a klinických. Na řadu NÚ kromě obstipace vzniká většinou v průběhu prvních dní po zahájení titrace opioidů tolerance. NÚ mohou opět nabýt klinické relevance zvyšuje-li se dávka opioidu. Částečně je můžeme minimalizovat individuálním přístupem a protražovanou titrací. Konstantním vedlejším efektem je *obstipace*. V průběhu dlouhodobé léčby jsou nutná dietní opatření a někdy laxativa. V průběhu léčby s transdermálním fentanylem je v některých klinických studiích uváděn nižší výskyt obstipace. Účinnou léčbou obstipace indukované opioidy je současné podání antagonistů opioidů, které však nevede ke ztrátě analgezie. Takovou látkou je p.o. naloxegol (možno podat se všemi opioidy) nebo p.o. naloxon (preparát oxykodonu s naloxonem v poměru 2 : 1).

Nemocnými je velmi špatně snášena *nauzea a zvracení*. Na tyto vedlejší projevy se většinou záhy vyvíjí tolerance. Přínosná bý-



Ilustrační foto: Wikipedia.org

Opium, substrát získaný z makovic máku setého obsahující přirozené opioidy.

vá adjuvantní léčba (metoclopramid, setrony, tiethylperazin, haloperidol). U antiemetik ze skupiny neuroleptik nutno počítat s aditivním sedativním účinkem.

Ovlivnění *kognitivních funkcí a sedativní efekt* bývá vidět zejména na začátku terapie opioidy. Zkušenosti z dlouhodobé léčby opioidy u nemocných s nádorovou bolestí a dnes i s CHNNB ukazují, že při stabilizované léčbě jsou většinou stabilní i kognitivní funkce. V některých studiích bylo naopak zaznamenáno i určité zlepšení psychomotoriky a koncentrace pozornosti. Chronická bolest je totiž větším depresorem psychických funkcí, než je obecně tlumivý efekt opioidů na CNS.

Často je diskutován *psychotoxický účinek* dlouhodobé opioidní léčby a nelze jej vyloučit. Opioidům bývá přisuzován i vliv na prohloubení deprese. Nutno však poznamenat, že deprese samotná patří do klinického obrazu chronické bolesti a že fyzické a psychické funkce těchto pacientů jsou zřetelně deprimovány již z podstaty této nemoci. Doklady pro psychotoxický efekt opioidů ve smyslu medicíny založené na důkazech chybí. Dysforie se může vyskytnout po všech opioidech, ale je častější u skupiny agonistů-antagonistů. Větší než 20% incidence dysforie po pentazocinu, butorfanolu a nalbufinu silně kontrastuje s 3% incidencí pozorovanou u opioidních agonistů. Opioidy mohou přinášet i příjemný stav mysli – euforie. Cílem léčby opioidy je však dosažení analgezie při zlepšení funkční kapacity jedince. Není-li tento cíl naplněn a dosažený komfort je spojen se zhoršením psychosociálních funkcí, je léčba opioidy kontraindikována. Jsou ale i pacienti s neztišitelnou CHNNB, která může být opioid-senzitivní a správně vedenou léčbou lze dosáhnout komfortní analgezie a snížení utrpení. Rozsah organického nálezu však vylučuje zlepšení fyzických funkcí, přínos je však vidět v psychosociální oblasti (komunikace pacienta s rodinou, kvalita spánku). V těchto případech by to pak ale neměl být důvod k odmítnutí léčby opioidy.

Obávaným důsledkem léčby opioidy bývá *respirační deprese*. Bolestivá aferentace však fyziologickým způsobem antagonizuje útlum dechového centra po opioidech. Je-li však u pacienta léčebného opioidy provedena účinná nervová blokáda, může se tento problém stát signifikantním. Pro klinickou praxi platí, že pokud titrujeme dávku opioidu proti bolesti, není třeba se obávat respirační deprese.

U některých pacientů je možno v průběhu léčby opioidy zastihnout *zvýšené pocení* (někdy i limitující léčbu), *pruritus*, *vertigo*, *únavnost*, *otoky*, *insomnie* a *živé sny*. Při pruritu a vertigu může být přínosná individualizovaná dávka antihistaminika, u zvýšené únavnosti se sedací je nutno pozorně analyzovat všechny farmakokinetické interakce a výskyt snů, jsou-li pro pacienta nepříjemné, je možno zkusit ovlivnit večerní dávkou vhodného psychofarmaka (např. Prothiaden).

Při dlouhodobé léčbě mohou nabýt na významu dlouhodobé NÚ jako je endokrinopatie (sexuální dysfunkce – může se snižovat

hladina testosteronu i estrogenů), rozvoj abnormálního čítí s paradoxní hyperalgezií a nelze vyloučit ani rozvoj imunodeficiency. Zásadní roli hraje nepochybně strategie dávkování. Proto je důležité u CNNB nepřekračovat střední rozsah dávkování.

Pro klinika je důležitá znalost metabolismu některých opioidů, které se mohou podílet na jejich toxicitě. Morfin má dva hlavní metabolity. Morfin-6-glukuronid, analgeticky aktivní metabolit s vazbou na mí receptor, který se může významně podílet na celkovém účinku, a morfin-3-glukuronid, bez schopnosti vázat opioidní receptory, ale s potenciálem pro rozvoj toxicity – tremor, myoklony. Tyto metabolity se kumulují při renální nedostatečnosti a v prekomatálním stavu u jaterního selhání. Některé opioidy tyto kumulativní problémy nepřináší (transdermální fentanyl, hydromorfon). Známá je i neurotoxicita norpetidinu (třes, agitace, paroxysmy křečí) jako metabolitu petidinu (meperidin) zvyšující se s prolongovaným podáváním a snížením renálních funkcí. Petidin je v léčbě CHNNB nevhodný a obsoletní opioid pro svou neurotoxicitu, nízkou biologickou dostupnost z GIT, psychomimetický potenciál a vysoký výskyt nauzey.

Specifické opioidní efekty

V souvislosti s léčbou opioidy jsou často citovány a vzájemně zaměňovány důležité pojmy, jako je fyzická a psychická závislost a tolerance (tzv. specifické opioidní účinky). To pak bývá zdrojem mnoha nejasností.

Fyzická závislost je fyziologický fenomén charakterizovaný rozvojem abstinčního syndromu (withdrawal syndrom) po významné redukci dávky opioidů nebo po náhlém přerušení této léčby. Abstinční syndrom může rovněž vzniknout, je-li v průběhu léčby u agonisty podán opioid ze skupiny agonistů-antagonistů či antagonistů opioidů (butorfanol, nalbupin, pentazocin, naloxon). Vzniká v důsledku zvýšené aktivity vegetativního nervového systému po odeznění obecně tlumivého efektu opioidů na CNS. Abstinční syndrom však neznamená psychickou závislost. Pacient s pravou psychickou závislostí může, ale nemusí být fyzicky závislý. O tom, jak rychle a v jaké tíži se rozvine abstinční syndrom, rozhoduje velikost denní dávky opioidu, doba terapie a individuální faktory. Abstinční syndrom nevznikne vždy při náhlém přerušení léčby. Jsou známy případy, kdy došlo z rozličných důvodů k vysazení dlouhodobé léčby s vysokou denní dávkou opioidu. Přesto však projevy abstinčního syndromu nebyly zastiženy a naopak. Tuto situaci nikdy nelze predikovat. Pro klinickou praxi platí, že *každý pacient léčený opioidy musí být považován za fyzicky závislého!* Ukončení léčby, jsou-li pro to důvody, se provádí pozvolna obrácenou titrací. Klinické projevy abstinčního syndromu se rozvíjejí v závislosti na biologickém poločasopu opioidu v průběhu hodin až dní. Projevy se jako anxieta, zvýšená iritabilita, pocení, rhinorea, lakrimace, nauzea, zvracení, abdominální kolika, hypervigilita, tachykardie, arytmie a může vzniknout paroxysmus křečí.

O *toleranci* se jedná za situace, kdy je potřeba zvýšit dávku léčiva tak, aby bylo dosaženo původního účinku. Klinické zkušenosti s opioidy v léčbě nádorové a CHNNB ukazují na to, že zatímco poměrně záhy se rozvíjí tolerance na některé NÚ (nauzea, zvracení, sedativní efekt, ovlivnění kognitivních funkcí), dávka opioidu po titrační periodě zůstává dlouhodobě poměrně stabilní. Potřeba zvyšovat dávku při nedostatečném analgetickém účinku většinou souvisí s progresí základního onemocnění, přidružením jiného onemocnění nebo se zvýšením aktivit pacienta. Tolerance na analgetický efekt nepředstavuje bariéru v léčbě chronické bolesti a rozhodně není totožná s psychickou závislostí. Je třeba zdůraznit, že existují rozdíly mezi klinickou a laboratorní farmakologií opioidů. Je to jako by byly dvě rozdílné farmakologie opioidů. Jedna pro situaci kdy opioidy jsou podávány proti bolesti a druhá kdy opioidy jsou podávány pacientovi bez

bolesti. To má význam i pro pochopení fenoménu psychické závislosti.

Psychická závislost (addiction, psychological, chemical dependency; léková závislost, adikt, toxikomanie) není farmakologický efekt opioidu. Je to komplexní biopsychosociální fenomén se zvláštním vzorcem chování, které charakterizuje nutkavý pocit a chorobná touha užívat drogu i přes neblahé zdravotní, psychosociální a existenční konsekvence. Typická je ztráta kontroly nad užíváním léku. Jedinec neužívá opioid pro potlačení bolesti, ale hledá specificky euforizující, psychogenní efekt opioidu. Ke vzniku psychické závislosti však nestačí pouhé podávání látky s potenciálem rizika rozvoje adiktivního chování. Z dnešního pohledu k vývoji psychické závislosti jsou nutné vedle expozice rizikové látky ještě další podstatné faktory: vnímavý jedinec s určitou biogenetickou a psychickou predispozicí, žijící a vyrůstající v typickém sociálním kontextu. Riziko vzniku psychické závislosti je velmi nízké, je-li léčba vedena správně při jasné diagnóze organicky podmíněné bolesti. Bez vzájemné interakce těchto faktorů je extrémně nepravděpodobné, aby lékař vytvořil “de novo” jedince s psychickou závislostí prostřednictvím pouhé preskripce opioidu na bolest. V průběhu léčby opioidy je však trvalá monitorace suspektního chování nutností. Mezi typické projevy adiktivního chování patří např.: falšování receptů, injekční aplikace p.o. opioidů, nedodržování a modifikování léčby bez souhlasu lékaře, simultánní nekontrolovaný abusus alkoholu a jiných drog, vyhledávání jiných lékařů k zajištění preskripce opioidu, opakované ztracení receptů a léků, někdy zdůrazňování alergie na NSA a kodein a lokální anestetika („jen opioid – např. petidin vždy pomůže“), pacient “ve spěchu”, udržování stálého očního kontaktu a relativně dobrá znalost farmakologie a terminologie. Přesně identifikovat pacienta s aberantním typem chování, jež by mohlo svědčit pro psychickou závislost, je často velmi obtížné.

Pacient se někdy opakovaně a agresivně dožaduje úpravy a zesílení léčby pro insuficientní analgezií. Někdy se z těchto důvodů snaží hledat pomoc jinde, či si sám léčbu upravuje a zesiluje. To může svědčit pro tzv. *pseudozávislost*. Jde-li o tento typ závislosti, poruchy chování po náležité úpravě léčby a dosažení úlevy mizí. Jiným fenoménem je tzv. *terapeutická závislost*, kdy pacient, který dříve trpěl neztížitelnou bolestí, lpí na určité léčebné modalitě a ze strachu z recidivy algického stavu není ochoten připustit opuštění této léčby. I s tímto stavem je možno se v průběhu léčby CHNNB opioidy setkat. Pro léčbu opioidy jsou nevhodní nemocní s předchozí historií abuzu alkoholu a jiných drog, pacienti se zřetelnou psychopatií, a ti, kteří žijí v chaotickém rodinném a sociálním zázemí. Tam je vždy vysoké riziko, že se užívání opioidu (podobně jako u alkoholismu) může stát základní strategií zvládnání tíživé životní situace, a to je přesně ta cesta, jež vede ke vzniku psychické závislosti. V ostrém kontrastu proti sobě stojí zlepšení funkce (nebo alespoň nezhoršení) u pacienta s bolestí, léčeného opioidy, proti zhoršení funkcí u jedince, který neužívá opioidy pro bolest. *Opioidy mají potenciál ovlivnit organickou bolest* (nociceptivní, neuropatickou a smíšenou), *ale nemají potenciál ovlivnit bolest neorganického původu* (psychogenní, idiopatická bolest)! Pozorná diagnostika příčiny bolesti je proto klíčová.

Opioidy u základních typů bolesti

Akutní bolest (AB)

Opioidy jsou analgetikem pro intenzivní bolest, AB je většinou opioid senzitivní, kvalitní analgezie ovlivňuje prognózu stavu (AIM, akutní pankreatitis, pooperační bolest apod). Vodítkem pro volbu analgetika u AB je třístupňový žebříček WHO, ale postup “shora dolů” (step down). U AB je na místě uplatnit invazivní způsob podání (titračně proti bolesti) a v úvahu připadají i postupy v duchu preemptivní analgezie.

Nádorová bolest

Opioidy mají nezpochybnitelné postavení a představují základní pilíř efektivní léčby nádorové bolesti (viz "Cancer pain relief" jako algoritmus WHO).

CHNNB

V případě chronické bolesti jde o velmi početnou skupinu pacientů (10–30 % populace). CHNNB je celosvětově nedostatečně léčena. V některých případech, může chronická bolest představovat hlavní zdravotní problém nemocného a bývá označována za onemocnění "sui generis". Ukazuje se, že vybraná skupina nemocných může mít prospěch z léčby opioidy. Závažné NÚ nebývají časté, efektivní dávka pokud není základní onemocnění v progresi bývá dlouhodobě stabilní a psychická závislost je správném výběru pacienta není častá. Je nutno si uvědomit, že pokud uvažujeme o indikaci opioidů u CHNNB, bude léčba opioidy pravděpodobně dlouhodobá, možná trvalá. Léčba opioidy není privilegium a pacient na ni nemůže uplatňovat nárok. Obecně platí, že jedině terapeutická zkouška může potvrdit efektivitu opioidů. Klinické stavy kde opioidy bývají přínosné jsou: např. bolesti dolních zad bez radikulopatie, osteoartróza, bolesti vaskulárního původu (ICHDK, ulcus cruris) – zde převažuje nociceptivní typ bolesti. Ani neuropatická bolest však nemusí být bez odezvy. Efektivita opioidů byla potvrzena u např. u diabetické polyneuropatie a postherpetické neuralgie. Společnost pro studium a léčbu bolesti (SSLB) v České republice stanovila kritéria pro léčbu opioidy u CHNNB, jež by měla být doporučeným postupem.

Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB

Volba opioidu

U chronické bolesti (CHB) jsou jednoznačně preferovány lékové formy s postupným uvolňováním. Injekční formy opioidů nejsou v léčbě CHB vhodné. O volbě vlastního opioidu rozhoduje zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta. Ideální opioid neexistuje. Zpravidla však každý pacient má svůj ideální opioid. Tam, kde je v popředí neuropatický typ bolesti, má na podkladě klinických studií nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku oxykodon (event. v kombinaci s naloxonem) nebo tapentadol. U pacientů s poruchami GIT a s rozsáhlou p.o. farmakoterapií mohou být vhodnou první volbou transdermální opioidy. U pacientů s obštipací je indikované podání silného opioidu s antagonistou μ receptoru (oxykodon/naloxon) a to buď primárně (je-li obštipace konstituční) nebo v rámci rotace opioidů. S každým opioidem je možno rovněž podat naloxogol k antagonizaci opioidy indukované střevní dysfunkce. Vhodným opioidem první volby pro seniory je buprenorfin TDS (dobrá tolerabilita, eliminace prakticky nezávislá na renální funkci). V současné době je již v ČR v indikaci CHB dostupný metadon v kapkách. Metadon není opioidem první volby, ale může být u refrakterní CHB s neurogenní komponentou (antagonismus na NMDA receptoru). Skupina agonistů-antagonistů není pro léčbu CHNNB vhodná (stropový efekt, psychomimetické účinky). Pro léčbu CHNNB jsou zcela nevhodné intermitentní i.m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je petidin (psychomimetické účinky, toxické metabolity).

Zahájení léčby

Pomalá titrace opioidů minimalizuje rozvoj NÚ léčby jako je nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, deprese dýchání. Doporučuje se aktivní předcházení NÚ opioidů. Vhodné je od počátku antiemetické zajištění (metoklopramid, haloperidol) a podání laxativ. Hledání účinné dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (dihydrokodein, tramadol) začínáme zásadně s nejnižší

možnou dávkou silného opioidu. Neuvážlivé zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat jeho cílový analgetický efekt.

Udržování léčby

Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu NÚ opioidů (terapeutická odezva na opioidy – opioid responsiveness). Ve srovnání s nádorovou bolestí je však u CHNNB situace poněkud odlišná. Klinická zkušenost ukazuje na nutnost rezervovaného přístupu k eskalaci denní dávky opioidu. Dlouhodobé dávkování nad 120 mg morfinových ekvivalentů většinou nezvyšuje kvalitu analgezie, ale může vést ke zvýraznění dlouhodobých vedlejších účinků (endokrinní změny, imunosuprese, hyperalgezie). U CHNNB i zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a kvality života. Ztrácí-li léčba na účinnosti nebo dominantními se stávají vedlejší účinky, je doporučována tzv. rotace opioidů. V této situaci je vhodné dávku nového opioidu zpočátku redukovat o 30 až 50 % bez ohledu na ekvivalenční dávky.

Záchranná analgetická léčba

Na rozdíl od bolesti nádorového původu není poskytována paušálně, ale přísně individuálně. Podle charakteru bolesti může být vhodný např. paracetamol, metamizol nebo silný opioid (např. tapentadol IR). Vhodný může být i opioid jiného typu (tramadol). Je-li indikován jako „záchranný“ analgetikum silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná 10–15 % celkové denní dávky základního opioidu. Předepisuje se limitované množství opioidu.

Ukončení léčby

Postup závisí na denní dávce, trvání léčby a spočívá v obrácené titraci v rozmezí dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup. Prospěšné mohou být v určité fázi i adjuvantní léky: -lytika (např. metipranolol 2 x 5mg), neuroleptika (např. dosulepin), trankvilizéry (alprazolam) a antidepresiva (SSRI). Náhle odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinčního syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí, proto je nezbytné provádět vysazování léčby zásadně dle instrukcí a pod kontrolou lékaře.

Závěr

Je mnoho faktorů, jež ovlivňují výsledný efekt opioidů. Je důležité si uvědomit, že každý opioid je jiný. Toho je v algeziologii v posledních letech využíváno v rámci tzv. rotace opioidů. Dochází-li v průběhu léčby opioidy ke ztrátě efektivity nebo k eskalaci NÚ, je někdy možno situaci vyřešit změnou opioidu nebo aplikační cesty. Tento postup se označuje jako rotace opioidů. Odpověď na opioidy je vysoce individuální. Jsou jedinci, kteří tolerují vysoké denní dávky opioidu při zlepšení fyzických a psychických funkcí a naopak, někteří pacienti vykazují až známky idiosynkrazie. Léčba opioidy vyžaduje individualizovaný přístup a zásadou je titrace proti bolesti. Pro použití opioidu není rozhodující původ bolesti ale její intenzita. Velký význam má stanovení reálného cíle léčby (otupení bolesti, částečný pokles intenzity bolesti) a aktivní přístup pacienta. Opioidy by také neměly být izolovaným léčebným postupem. Zapojení dalších léčebných modalit (fyzikální techniky, intervenční algeziologie, pohybová rehabilitace) je důležité. Opioidy jsou zde proto, abychom je nemocným s bolestí podávali, a ne jim je odpírali. Zejména u seniorů s polymorbiditou jsou v některých případech opioidy prakticky jedinou reálnou možností léčby bolesti. Časté jsou klinické situace, kdy nelze léčit kauzálně. Tak je tomu u klasického syndromu chronické bolesti. Relativně často lze zajistit náležitou léčbu bolesti a opioidy jsou jednou z efektivních možností.

MUDr. Jan Lejčko

Centrum léčby bolesti, KARIM, LF a FN v Plzni

Neuropatická bolest – epidemiologie, patofyziologie, možnosti terapie

Chronická bolest (maligní a nemaligní) postihuje 20 až 30 % celosvětové populace. Jen v USA trpí chronickou bolestí přibližně 50 milionů občanů. V ČR např. postihuje diabetická neuropatie kolem 250 000 lidí. Nejčastějším typem chronické bolesti je bolest neuropatická.

Úspěšnost léčby chronické bolesti ovlivňuje rasa, etnikum a pohlaví. Afroameričané a Hispánci jsou méně citliví na analgetika než bělošská populace. Častá je podléčenost bolesti u pacientů z minoritních populací. Kmen Eipo na Nové Guinei, který je stále na úrovni doby kamenné, snáší například bolest lépe než Evropané. Desetileté děti vydrží bez hlesnutí provtání nosní přepážky či ušního lalůčku dřevěnou tyčinkou.

Anatomická klasifikace neuropatické bolesti

Patofyziologie neuropatické bolesti

Patofyziologické mechanismy chronické bolesti jsou nejlépe prostudovány na případu neuropatické bolesti, která nezačíná na nocisenzorech, ale v primárních aferentních vláknech, především poškozením slabě myelinizovaných A δ a nemyelinizovaných C-vláken. Jejich vlastnosti se mění v důsledku měněního se množství a distribuce iontových kanálů, které ovlivňují jejich excitabilitu. V takto postižených neuronech je narušená stabilita buněčných membrán, objevují se ektopická ložiska a mění se charakteristika tvorby akčních potenciálů. Často vzniká efaptický přenos, tj. přenos akčních potenciálů z poškozených axonů na nepoškozené, které budou aktivovat i ty míšňní neurony, které byly za normálních okolností v klidu.

Neuropatie obvykle spojené s bolestí

Patofyziologické mechanismy neuropatické bolesti po poranění nervů na různých úrovních aferentních struktur vyvolávají řadu změn – patofyziologicky vzniká senzitisace spinálních aferentních neuronů C vláken. Ta aktivují glutamatergní synapse, především typu NMDA. Vzniká alterace supraspinální kontroly. Trofické a metabolické vlivy způsobují změny v CNS včetně down-regulace snížení/ nebo up-regulace / zvýšení/ peptidů, které jsou zapojeny do nociceptivního procesu. Redukuje se nervový růstový faktor (NGF) a další substance, které zajišťují normální senzorické vnímání.

Mezi centrálním poškozením a vznikem bolestivého syndromu je velmi dlouhý časový posun. Sodíkové kanály zprostředkovávají centrální neuropatickou bolest po míšňním poškození, což může vyústit v hyperexcitabilitu dorzálních kořenů míšňních a chronickou centrální neuropatickou bolest. Zvyšuje se spontánní aktivita neuronů a nervových vláken. Objevuje se sprouting (pučení).

Schema: *Typy neuropatie*

Periferní nervy <ul style="list-style-type: none"> ● mononeuropatie ● plexopatie ● polyneuropatie 	Mícha <ul style="list-style-type: none"> ● myelopatie
Míšňní kořeny <ul style="list-style-type: none"> ● radikulopatie 	Mozek <ul style="list-style-type: none"> ● mozkový kmen ● hemisferální léze (kortiko-subkortikální)



Ilustrace foto: Detoxvip

Mění se postupně aferentní terminální citlivost a vlastnosti aferentních axonů (aferentní terminální senzitivita). Především se týká mechanické a chemické senzitivity / citlivosti. Uvolňuje se velké množství cytokinů (TNF α), které mohou přímo aktivovat nervy a neurony. Nastupuje sprouting postganglionálních sympatických eferentních vláken uvolňujících katecholaminy.

Perspektivy ovlivnění neuropatické bolesti

Po lézi periferního nervu je signifikantní zvýšení a sekrece klidového spinálního glutamátu. Uvolňování je v souladu se zvýšenou spontánní aktivitou primárních aferentních vláken, ztrátou vnitřní inhibice, která může sloužit k modulaci klidové glutamátové sekrece.

Intratekálně podaný glutamát způsobuje silnou taktilní alodynii (při alodynii se objevuje bolest v reakci na podněty, které normálně bolest nevyvolávají) a termickou hyperalgezií aktivací spinálních NMDA a non-NMDA receptorů. Spinálně uvolňovaný NMDA antagonista vykazuje hyperpatický stav u animálních modelů a facilituje neuronální excitabilitu NMDA receptorového kalciového ionoforu. Může se zvyšovat intracelulární vápník. Tím způsobuje následně kaskádu změn včetně aktivace různých enzymů – kináz. Z nich některé mohou fosforylovat membránové proteiny (kalciové kanály, NMDA receptory). Spolu s mitogenní aktivovanou kinázou ovlivňují intracelulární signalizaci, což může alterovat expresi různých proteinů a peptidů (cyklooxygenázy a dynorfinu).

GamaNEURAX®

Originál pro normální nervovou činnost

*Když jde bolest
na nervy!*

GamaNEURAX® byl vyvinut speciálně pro pacienty se symptomy periferní neuropatie.

- Kombinace Uridin-5'-monofosfátu + kyseliny listové + vitamínu B12 je účinná proti neuropatické bolesti spojené s periferní neuropatií ¹⁾
- Vede ke statisticky významnému snížení intenzity bolesti, počtu zasažených oblastí a „vystřelování“ bolesti ¹⁾
- Kromě toho je možné omezit dávkování podpůrných léků ²⁾



GamaNEURAX® obsahuje důležité složky pro regeneraci nervových buněk. ¹⁾

- Uridin-5'-monofosfát
- folát (kyselina listová)
- vitamin B12 v bioaktivní formě

Zdroje:

¹⁾ Negrão L 1, Nunes P 2; Negrão L 1, Nunes P 2; Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy, Portugalská skupina pro studium periferní neuropatie.

²⁾ Negrão L1, Almeida P, Alcino S, Duro H, Libório T, Melo Silva U, Figueira R, Gonçalves S, Neto Parra L.

Distributor: Neuraxpharm Bohemia s.r.o., náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika www.farmax.cz

www.neuraxpharm.cz

Tento směr jaderné reakce je pravděpodobně dlouhodobou a perzistentní změnou funkce. Mnoho faktorů působí na glutamátové uvolňování. U patologického působení se uplatňují i nonneurální gliové buňky – je zvýšená aktivace spinální mikroglie a astrocytů u poškozených nervů (např. u karcinomu kostí je tato upregulace jasně prokázána).

Astrocyty jsou aktivovány nejrozličnějšími neurotransmitery a růstovými faktory, ale není jasný původ této aktivace. Zvyšuje se spinální exprese COX (ciloxygenáza) a NOS (nitrooxid syntetáza) glutamátových transportérů a proteináz. Mikroglie se uplatňuje hlavně při iniciaci neuropatické bolesti než při jejím udržování. Je ztráta kontroly vnitřní gabaergické a glycinergické inhibiční kontroly z neuronů, které uvolňují GABU a glycin. V případě neuropatické bolesti na rozdíl od bolestí nociceptivní se uplatňuje spolupráce neuronů a gliových buněk.

Pučení (sprouting) může být senzitivní na mnoho hormonálních faktorů jako jsou: prostanoidy, katecholaminy, cytokiny (TNF α) a ty zabraňují k rozvoji periferní neuropatické bolesti. Vnitřní inhibice bolestivých procesů je snadno dosažitelná intratekální aplikací antagonistů GABA A receptorů nebo glycinu, které mohou vyvolat taktální alodynii. Zvířata, kterým geneticky chybí glycinové receptory, mají vysokou hladinu spinální hyperexcitability.

Závěr

V článku jsme se mohli dotknout pouze základních věcí ohledně neuropatické bolesti. Neuropatická bolest je stále vážný problém a bohužel z těch 30 % v průměru světové populace, kterou postihuje chronická bolest, tvoří většinu z ní právě bolest neuropatická. K tomu, abychom ji mohli správně léčit, což je naším základním cílem, eventuálně ji i předcházet, potřebujeme dale-

ko lépe poznat její etiologii a patofyziologii, což jsme se snažili v článku vysvětlit. Samozřejmě zbývá ještě mnoho úsilí, abychom tyto dva základní rysy nemoci poznali a aby naše léčba byla skutečně adekvátní. V této oblasti čeká jak výzkumníky, tak praktické a klinické lékaře hodně práce. I když je velký pokrok v léčení neuropatické bolesti, úplný efekt a zejména její prevenci a opakování musíme věnovat stále značnou pozornost. Myslím si, že je důležité informovat o tom, jak lékařskou veřejnost, tak veřejnost obecně, aby lidé dostávali pravdivé informace, a k tomu slouží právě informace v časopisech jako jsou Zdravotnické noviny. Tato informovanost je v současné době nesmírně důležitá, protože mnoho informací pochází z nechvalně známých fake news, kdy se např. zjistilo, že asi 67 % lékařských informací na internetu je špatných. A to samozřejmě způsobuje nepříjemnosti ve vztahu mezi lékařem a pacientem, mezi špatnou informovaností pacientů, kteří si pak stěžují, že nejsou správně léčeni. Udávají to podle posledních poznatků lékařské vědy, což jsou většinou osobní sdělení sousedek anebo jednotlivé kauzality. Takže proto se snažíme i tímto způsobem osvětlovat lékařské i laické veřejnosti základní principy onemocnění, abychom se bránili v současné době velmi rozšířenému a nepříjemnému vztahu mezi informovaností odbornou a informovaností z podobných nosičů, kde se uveřejní prakticky všechno. Věřím, že neuropatická bolest postihne menšinu z nás a kdyby, tak se obraťte na příslušná centra bolesti nebo na ambulance bolesti v ČR. Máme 9 center bolesti a kolem 76 ambulančních bolestí. Jejich seznam najdete na webu České společnosti pro studium a léčbu bolesti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Samozřejmě důležité informace mohou poskytnout i praktičtí lékaři.

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc, FCMA
předseda Rady České lékařské akademie

— INZERCE PM 1709 —

SAU
SDRUŽENÍ
AMBULANTNÍCH
UROLOGŮ

Pracovní konference

BRNO 2020

Vážené kolegyně a kolegové,

dovoluji si Vás pozvat na pracovní konferenci SAU 2020.

V letošním roce se opět potkáme v Brně v hotelu Courtyard by Marriott
ve dnech 20. - 21. 11. 2020.

Konference Vám i tentokrát nabídne pohled na nejaktuálnější problematiku z oblasti urologické praxe. V rámci programu se můžete těšit na prezentace o aktuální situaci ve zdravotnictví i samotné urologii. Zaměření na problematiku privátní urologie je samozřejmé.

Ráda bych Vás také srdečně pozvala na přátelské setkání, které proběhne
v pátek 20. 11. 2020 v místě konání kongresu.

Na setkání s Vámi se těší Míša Matoušková



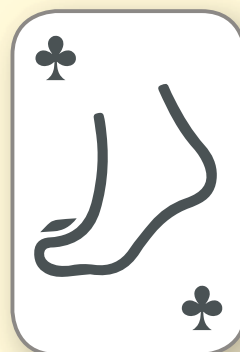
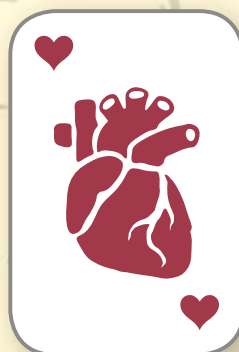
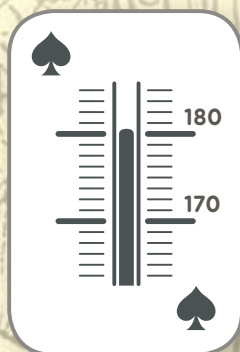
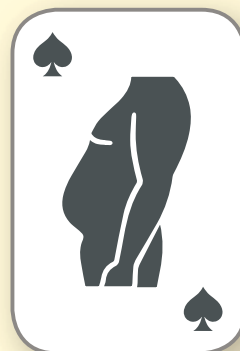
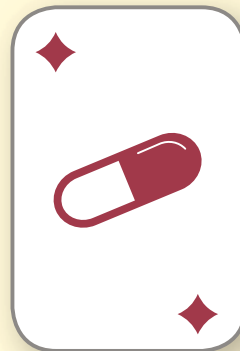
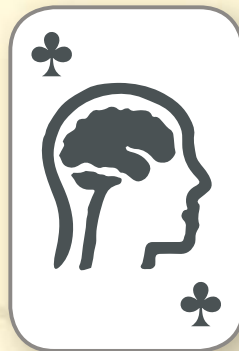
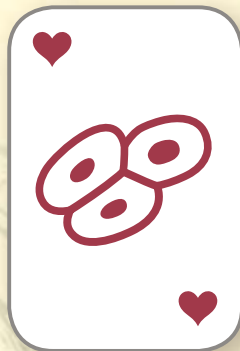
Registrace na www.vmet.cz/SAU2020

Zlatý partner



Mediální partner





Kongres ambulantní diabetologie

**„Aktuality
v diabetologii
Poděbrady 2019“**

**31. 10.–2. 11. 2019
Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

www.kongresAD.cz • www.gsymposion.cz

HEMATOLOGIE

Nové možnosti léčby hemofilie

Hemofilie je nejznámější vrozenou krvácivou chorobou. Léčba prodělala v posledních letech velký pokrok. Jsou k dispozici přípravky s delším biologickým poločasem, které umožňují menší frekvenci aplikace. Novinkou je také možnost léčby emicizumabem, která překlenuje funkci FVIII v hemostáze.

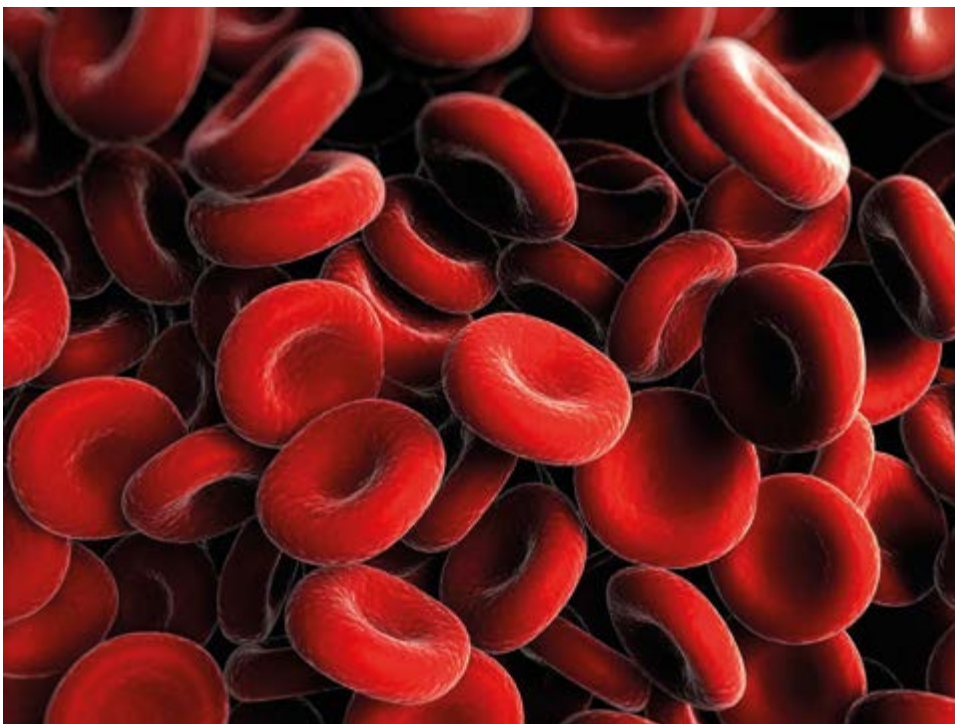
Hemofilie je vrozenou krvácivou chorobou, která je vázána na chromozom X. Je charakterizována deficitem koagulačního faktoru VIII (hemofilie A) nebo koagulačního faktoru IX (hemofilie B). Obě onemocnění jsou velmi podobná, nicméně liší se dvěma základními charakteristikami, a to frekvencí výskytu a krvácivou tendencí.

Výskyt v populaci je u hemofilie A 1/10 000 obyvatel a u hemofilie B 1/60 000 obyvatel. V České republice je registrováno cca kolem 1000 jedinců s hemofilií. Klinický obraz hemofilie dominantně závisí na tíži deficitu faktoru. Podle tíže deficitu koagulačních faktorů rozdělujeme hemofilie do 3 klinických forem: Těžká: < 1 %, středně těžká: 1–5 % a lehká forma: > 5 %. Terapie v České republice prodělala během posledních 30 let opravdu obrovský pokrok. Od substituční léčby plazmou a kryoprecipitátem se do terapie dostaly po roce 1989 i koncentráty koagulačních faktorů, které byly do této doby dostupné jen ve velmi omezeném množství. To byl zásadní převrat v léčbě hemofilie u nás. Koncentráty tehdy vyráběné z plazmy umožnily provést jakékoliv operační výkony, příprava nebyla zatížena alergickou reakcí či objemovou zátěží. Také riziko přenosu hepatitidy B a C, stejně jako HIV bylo eliminováno. Proto netrvalo dlouho a v 1. polovině 90. let byla uvedena do praxe tzv. „domácí terapie, on demand“. Nemocný si mohl aplikovat přípravek sám, a to ihned při prvních příznacích krvácení. To vedlo k zlepšení kvality života, prevenci či zmírnění kloubního postižení. Domácí terapie se postupně rozšířila ve všech centrech, a po ní pak přišla do klinické praxe i pravidelná profylaxe.

Prevence krvácení (profylaxe)

Cílem profylaxe je zamezení spontánního krvácení a rozvoje či zhoršení sekundárního (artropatického) poškození kloubů. Jedná se o pravidelnou aplikaci FVIII či FIX s cílem držet aktivitu FVIII > 1 %, a tím předejít výskytu spontánního krvácení. Je jasné, že se jedná prakticky výhradně o nemocné s těžkou formou onemocnění.

Profylaxe je indikována u dětských pacientů v období růstu. Dle toho, kdy byla zahájena, hovoříme o **primární** profylaxi, kdy se s terapií začíná nejpozději po objevení první krvácivé epizody, nebo do ukončení druhého roku života. O **sekundární** profylaxi hovoříme tehdy, pokud byla započata později. Dnes je na profylaktické léčbě většina dospělých hemofiliků v ČR. Ta vede k dalšímu zvýšení kvality života. Dávka se u každého jedince upravuje dle farmakokinetiky, kdy aplikujeme koncentrát a měříme hladinu F VIII. Důležité je, aby hodnota před další aplikací nebyla pod 1 %. V případě, že pacient neodpovídá dostatečně na substitu-



Ilustrační foto: Science Photo Library Alamy Stock Photo

ní terapii, měl by být vždy na prvním místě vyloučen inhibitor. Výskyt inhibitoru je t.č. největší komplikací léčby, ale právě zde je nadějí pro nemocné léčba emicizumabem. Jinak než přejdeme k současným posledním trendům v léčbě, zmíníme ještě další důležité aspekty v léčbě:

- Pravidelně je kontrolován stav kloubního aparátu
- Pravidelně je prováděn screening infekčních markerů – hepatitidy C a HIV
- Doporučeno je očkování proti hepatitidě A a B
- Léčba hepatitidy C se koordinuje s hepatologem

Dnes lze tedy využít v léčbě hemofilie i přípravky s prodlouženým biologickým poločasem (EHL rFVIII/IX). Jejich využití vychází z výsledků klinických studií a dnes i přibývajících klinických dat. To umožnilo snížit frekvenci aplikací faktorů, v případě F VIII na 2x týdně (biologický poločas je 1,5x delší), v případě F IX 1x týdně i déle (biologický poločas 3–5x delší).

K dosažení EHL se využívá tři způsobů modifikace přirozeného faktoru:

- 1/ přidáním polyetylén glykolu – pegylací (PEG)
- 2/ fúzí s Fc fragmentem lidského imunoglobulinu: IgG
- 3/ fúzí s rekombinantním lidským albuminem

Pro všechny pegylované přípravky platí, že jsou určeny k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů ve věku 12 let a více s hemofilií A. Jivi – lidský koagulační faktor VIII, damoctocogum alfa pegolum Pro profylaxi je obvyklá dávka 45–60 IU/kg hmotnosti každých 5 dnů. Na základě klinické odpovědi pacienta může být dávka také 60 IU/kg každých 7 dní. Aktivita FVIII může být přesně změř-

ELOCTA[®]

Dává šanci Vaším pacientům s hemofilií A¹

»» zlepšit flexibilitu, adhezenci a rovněž dlouhodobé výsledky jejich léčby*^{2,3,4}

»» ve všech věkových skupinách^{1,2,3,4}



Přípravek ELOCTA[®] je indikován k léčbě a prevenci krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) ve všech věkových skupinách.¹

* Populace pacientů s těžkou hemofilií A dříve léčených konvenčním faktorem VIII, kteří byli v rámci klinického programu převedeni na léčbu faktorem s prodlouženým účinkem (rFVIIIc).^{2,3,4}

Odkazy: 1. SPC ELOCTA[®], datum poslední revize textu 9. 7. 2019. 2. Frampton JE. Drugs 2016; 76:1281–1291. 3. Pasi KJ, et al. Abstrakt a poster č. P070. Prezentováno na: 9th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) 2016, Malmö, Švédsko. 4. Nolan B, et al. Abstrakt a poster č. P072. Prezentováno na: 9th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) 2016, Malmö, Švédsko.

Zkrácená informace o léčivém přípravku ELOCTA[®]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku:** ELOCTA 250 IU, 500 IU, 750 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU, 5000 IU, 6000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 nebo 6000 IU efmorococogum alfa. Po rekonstituci obsahuje jeden ml injekčního roztoku přibližně efmorococogum alfa 83 IU, 167 IU, 250 IU, 333 IU, 500 IU, 667 IU, 1000 IU, 1333 IU, 1667 IU nebo 2000 IU. Efmorococogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII, Fc fuzní protein (rFVIIIc)) obsahuje 1 890 aminokyselin. **Terapeutické indikace:** Indikováno u všech věkových skupin pro léčbu a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII). **Dávkování a způsob podání:** **Léčba on-demand:** Výpočet požadované dávky rekombinantního faktoru VIII Fc vychází z empirického předpokladu, že podání 1 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu FVIII v plazmě o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se stanoví podle následujícího vzorce: Požadovaný počet jednotek = tělesná hmotnost (kg) × požadovaný vzestup FVIII (%) (IU/dl) × 0,5 (IU/kg na IU/dl). Další informace jsou uvedeny v SPC, včetně tabulky 1: Návod pro dávkování přípravku ELOCTA pro léčbu krvácivých příhod a chirurgických výkonů. **Profylaxe:** V případě dlouhodobé profylaxe se doporučuje dávka 50 IU/kg každých 3 až 5 dnů. Dávka může být upravena podle odpovědi pacienta v rozmezí od 25 do 65 IU/kg. V některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutný kratší interval mezi dávkami nebo vyšší dávky. **Monitorování léčby:** Informace o monitorování léčby jsou uvedeny v SPC. **Starší populace:** Zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. **Pediatrická populace:** U dětí ve věku do 12 let mohou být nutné častější nebo vyšší dávky. U dospívajících ve věku 12 let a starších platí stejná doporučení jako u dospělých. **Způsob podání:** Intravenózní podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII a/nebo Fc doména) nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění a opatření:** Jsou možné reakce z přecitlivělosti alergického typu. Pacienti mají být informováni o známkách reakcí z přecitlivělosti. Pacienti mají být poučeni, aby

okamžitě ukončili používání léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře, pokud se u nich příznaky hypersenzitivní reakce objeví. V případě anafylaktického šoku je nutné dodržovat všeobecné lékařské postupy pro léčbu šoku. Obecně všichni pacienti léčení přípravku obsahujícím koagulační faktor VIII mají být pečlivě sledováni z hlediska vzniku inhibitorů prostřednictvím vhodných klinických vyšetření a laboratorních testů. U pacientů se stávajícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční léčba pomocí FVIII zvýšit kardiovaskulární riziko. Pokud je nutné použití centrálního žilního katétru, je nutno zvážit riziko komplikací spojené s jeho použitím, včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě zavedení katétru. Důrazně se doporučuje zaznamenání názvu a čísla šarže přípravku, aby byla jasná souvislost mezi pacientem a použitou šarží. Uvedená varování a preventivní opatření platí pro dospělé, děti a dospívající. ELOCTA obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** U lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA) nebyly hlášeny žádné interakce s jinými léčivými přípravky. U přípravku ELOCTA nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici zkušenosti týkající se použití faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII používán během těhotenství a kojení pouze tehdy, pokud je to jednoznačně indikováno. Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě. **Nežádoucí účinky:** Vzácně byly pozorovány hypersenzitivita nebo alergické reakce (otok obličeje, vyrážka, kopřivka, tlak na hrudi a problémy s dýcháním, pálení a pichání v místě podání infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, hypotenze, letargie, nauzea, neklid, tachykardie), které mohou v některých případech vyústit v těžkou anafylaxi (včetně šoku). K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ELOCTA. V klinických studiích fáze III byla tato reakce pozorována velmi často u dříve neléčených pacientů. **Zvláštní požadavky na podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po rekonstituci by měl být přípravek použit okamžitě, nejpozději však do 6 hodin, když je přípravek uchovávaný při pokojové teplotě (až do 30 °C). Přípravek musí být zlikvidován, pokud není použit během 6 hodin. **Držitel registračního rozhodnutí:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Švédsko. **Registrační č.:** EU/1/15/1046/001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010. **Datum revize textu:** 9. 7. 2019. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz.

REF-5831

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese:

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 257 222 034. Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>, nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: drugsafety@sobi.com.



Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 257 222 034,
e-mail: mail.cz@sobi.com

na v plazmě pomocí validovaného chromogenního testu nebo jednostupňového testu srážlivosti s použitím specifických reagensů. U přípravku Jivi mohou některé testy na bázi křemíku (např. aPTT-SP, STA-PTT) podhodnotit aktivitu faktoru VIII, některá reagentia, např. s tivátory na bázi kaolinu, mají potenciál k nadhodnocení.

Esperoct – Turoctocogum alfa pegolum se podává v dávce 50 IU/kg hmotnosti každé 4 dny. Maximální jednorázová dávka je 75 IU/kg. Úpravy dávek a intervaly podávání lze zvážit na základě dosažených hladin faktoru VIII a individuální tendence ke krvácení. Je jediným EHL, který je stabilní až do 40 °C, což je velmi výhodné zejména při cestování. Aktivitu faktoru VIII přípravku Esperoct lze měřit konvenčními metodami stanovení FVIII, chromogenní analýzou a jednostupňovým testem. Při použití jednostupňového testu srážení na základě tromboplastinového času (aPTT) in vitro ke stanovení aktivity FVIII ve vzorcích krve pacienta mohou být výsledky aktivity FVIII významně ovlivněny jak typem reagentie aPTT, tak referenčním standardem použitým v testu. Při použití jednostupňového testu srážení je třeba se vyhnout některým činidlům na bázi oxidu křemičitého, protože způsobují podhodnocení.

Adynovi – Rurioctocogum alfa pegolum se podává v profylaxi v dávce 40 až 50 IU/kg hmotnosti dvakrát týdně ve 3 až 4denních intervalech. Na základě dosažených hladin FVIII a individuálního krvácivého stavu lze zvážit úpravy dávek a intervalů.

Elocta – (efmoroktokog alfa) je lidský plně rekombinantní EHL faktor VIII s Fc fúzí (rFVIII_{FC}), který lze využít ve všech věkových skupinách. V případě dlouhodobé profylaxe se doporučuje dávka 50 IU/kg každých 3 až 5 dnů. Dávka může být upravena podle odpovědi pacienta v rozmezí od 25 do 65 IU/kg. V průběhu léčby je doporučeno provádět příslušné stanovení hladiny FVIII (pomocí jednorázového vyšetření srážlivosti nebo chromogenního testu). Při použití jednorázového vyšetření koagulace na základě in vitro tromboplastinového času (aPTT) pro stanovení aktivity FVIII u vzorků krve pacientů mohou být výsledky aktivity FVIII významně ovlivněny jak typem aPTT reagentia, tak referenčním standardem použitým v testu.

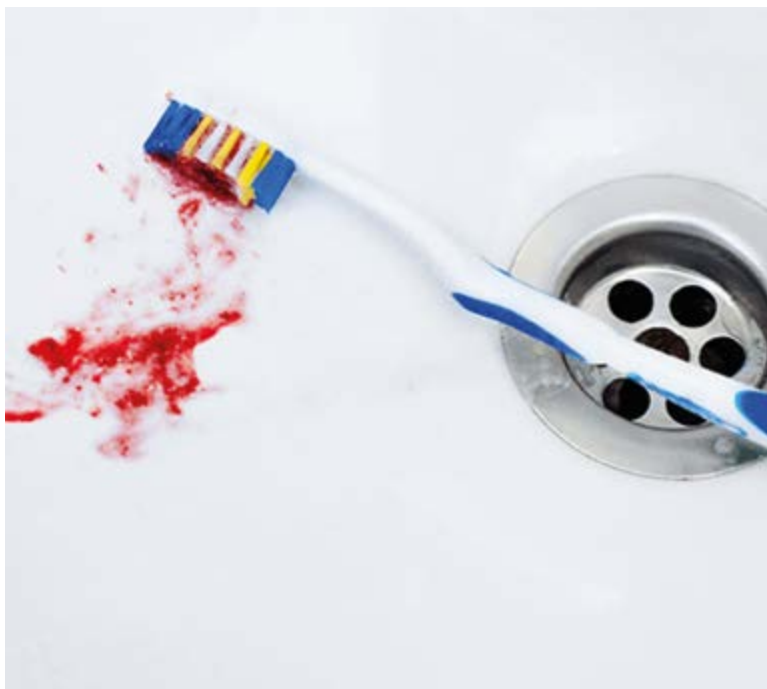
Helimbra

Emicizumab je humanizovaná monoklonální modifikovaná protilátka imunoglobulinu G4 (IgG4) vyrobená pomocí technologie rekombinantní DNA.

Přípravek Hemlibra je indikován k rutinní profylaxi krvácivých epizod u pacientů

- s hemofilí A (vrozená deficeience koagulačního faktoru VIII) s inhibitory faktoru VIII
- s těžkou hemofilí A (vrozená deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII < 1 %) bez inhibitorů faktoru VIII

Přípravek Hemlibra mohou používat všechny věkové kategorie a je určen k dlouhodobé profylaktické léčbě. Výhodou je subkutánní podání. Doporučená dávka je 3 mg/kg jednou týdně během prvních 4 týdnů (nasyčovací dávka), po kterých následuje udržovací dávka buď 1,5 mg/kg jednou týdně, nebo 3 mg/kg každé dva týdny nebo 6 mg/kg každé čtyři týdny. Emicizumab nahrazuje funkci chybějícího aktivovaného faktoru VIII (FVIIIa) jako ko-faktoru při tvorbě komplexu tenázy. Laboratorní koagulační testy jsou zkrácené, stejně tak je ovlivněno stanovení FVIII jednostupňovým testem. Nereflektují skutečný hemostatický účinek emicizumabu in vivo. Emicizumab však neovlivňuje jednofázové metody na principu chromogenních nebo imunologických metod, které tak lze použít ke sledování aktivity endogenního či infuzního FVIII nebo k měření inhibitorů FVIII. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích s přípravkem Hemlibra byly trombotická mikroangiopatie, trombotické přího-



Ilustrační foto: Medlife

dy včetně trombózy kavernózního splavu a trombóza povrchových žil s kožní nekrózou.

Alprolix

Eftrenonakog alfa je lidský EHL koagulační faktor IX s Fc fúzí (rFIX_{FC}). Je indikován v léčbě a prevenci krvácení u pacientů s hemofilí B a lze ho používat ve všech věkových skupinách.

V případě dlouhodobé profylaxe krvácení se doporučuje úvodní režim buď 50 IU/kg jednou týdně s úpravou dávky podle odpovědi pacienta, nebo 100 IU/kg jednou za každých 10 dnů, s úpravou intervalu mezi dávkami podle odpovědi pacienta. Některé pacienti, kteří jsou dobře kontrolováni na režimu dávkování každých 10 dnů, mohou být léčeni v intervalu 14 dnů nebo delším (viz SPC přípravku Alprolix).

Dávkování a trvání substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku FIX, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta. Nejvyšší doporučená dávka pro profylaxi je 100 IU/kg. U jednotlivých pacientů se může jejich odpověď na FIX lišit dosahováním různých poločasů a hodnot obnovy. Při použití jednofázového vyšetření koagulace na základě in vitro tromboplastinového času (aPTT) pro stanovení aktivity F IX u vzorků krve pacientů mohou být výsledky aktivity FIX významně ovlivněny jak typem aPTT reagentie, tak referenčním standardem použitým v testu. Měření pomocí jednofázového koagulačního testu s použitím reagentie aPTT na bázi kaolinu pravděpodobně povede k podhodnocení úrovně aktivity.

Obecně platí, že vzhledem k interindividuální variabilitě odpovědi na daný koncentrát je nutné stanovit u každého nemocného farmakokinetiku, tak abychom zvolili u každého nemocného správnou dávku. Přípravky s delším poločasem nevedou k vyššímu výskytu inhibitoru u nemocných jak bez předchozí léčby, tak s předchozí léčbou. Jedinci s výskytem inhibitoru v anamnéze vyžadují pravidelné laboratorní kontroly po změně léčby.

Závěr

Léčba hemofilie stále prodělává vývoj. Cílem je tzv. nulový výskyt krvácení, tak aby nebyl nemocný s hemofilí nikterak omežován v aktivním životním stylu a aby substituce byla co nejméně frekventní a s nejpohodlnější cestou podání.

Doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D., MUDr. Eva Ivanová,
MUDr. Zuzana Thibaud

IV. interní hematologická klinika, LF a FN v Hradci Králové

Kombinace anti-CD20 protilátek a nových cílených léků u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií

Do standardní klinické praxe u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií se v posledních letech konečně dostávají nové léky, jako jsou inhibitory proteinů B buněčných lymfomů 2 (BCL-2) a inhibitory signalizace B-buněčného receptoru (BCR) v kombinaci s anti-CD20 protilátkami.

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je nejčastějším typem leukémie v západním světě s incidencí 4,1/100 000 obyvatel. Diagnóza je stanovena obvykle ve vyšším věku s mediánem 72 let a častěji postihuje muže než ženy 1,7/1.

Onemocnění je charakterizováno klonální proliferací a akumulací zralých B-lymfocytů s typickým imunofenotypem v periferní krvi, kostní dřeni, lymfatických uzlinách a slezině.

Pro stanovení diagnózy CLL je nutné splnění přítomnosti více než 5x 10⁹ klonálních lymfocytů v periferní krvi. Jejich klonalita musí být potvrzena průtokovou cytometrií. K charakteristickému fenotypu CLL buněk patří exprese povrchových antigenů B-buněk CD19, CD20 a CD23, koexprese T-buněčného antigenu CD5 a současně nízká exprese znaku CD79b. Dnes se v diagnostickém panelu vyšetřují právě i znaky CD20 a CD52 s ohledem na využívání monoklonálních protilátek anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab) a anti-CD52 (alemtuzumab) v léčebných režimech pro chronickou lymfocytární leukémií.

Terapie CLL

Onemocnění může mít variabilní klinický průběh, někteří pacienti jsou po stanovení diagnózy roky pouze sledováni, jiní potřebují terapii ihned. Kritérií k zahájení léčby CLL je dle doporučení iwCLL několik, přičemž stačí splnění jednoho z nich. Jde o progresivní selhávání kostní dřene s poklesem hemoglobinu či trombocytů v periferní krvi pod 100 g/l resp. 100 x 10⁹/l, symptomatickou, masivní a progredující splenomegálií či lymfadenopatií, symptomatické extranodální postižení, tzv. B symptomy (noční pocení, teploty, únava, ztráta váhy), autoimunitní komplikace s anémií a trombocytopenií špatně odpovídající na terapii kortikoidy a nakonec krátký zdvojnásobovací čas lymfocytů v periferní krvi. Léčba CLL se neustále vyvíjí. Terapeutické možnosti zahrnují chemoterapii, imunoterapii, cílenou léčbu (monoklonální protilátky a inhibitory B-buněčné signalizace) a transplantaci kostní dřene. V dnešní době je cílem nejen potlačit a stabilizovat onemocnění, ale navodit kompletní remisi onemocnění s negativním MRD (minimal residual disease). Současným trendem je upouštění od klasické chemoimunoterapie a zajištění adekvátní léčby pacienta pouze kombinací cílených léků. Kromě toho by léčba CLL měla být spíše časově omezená než dlouhodobá.

Vybrané cílené léky

Anti-CD20 protilátky

Antigen CD 20 je aktivovaný glykosylovaný fosfoprotein na povrchu zralých B-buněk a je tedy exprimován u většiny B-buněčných malignit.

Historicky první chimerická monoklonální protilátka užitá pro léčbu hematologických malignit byl rituximab. V současnosti jde o nejrozšířenější protilátku užívanou v léčbě CLL. Mechanismus účinku je komplexní a zahrnuje přímý cytotoxický účinek, aktivaci komplementu a buněčnou toxicitu závislou na protilátce.

Rituximab v monoterapii je u CLL méně účinný než u lymfomů, ale v kombinaci s řadou cytostatik a dalších cílených léků vede k významnému zlepšení léčebných výsledků.

Další protilátkou je obinutuzumab. Jde o humanizovanou protilátku, kdy je Fc oblast cíleně měněna glykosylací metodou glycoengineeringu. Obinutuzumab má až 100x silnější cytotoxicitu závislou na protilátkách oproti rituximabu, dále vykazuje silnější indukci přímé buněčné smrti nádorové buňky. Cytotoxicita závislá na komplementu je menší než u rituximabu. Studie GAUGUIN ukázala, že obinutuzumab v monoterapii u pacientů s refrakterní či relabovanou (R/R) CLL je účinným lékem s celkovou léčebnou odpovědí dle fáze 162 % a dle fáze 230 %.

Jednou ze zkoumaných anti-CD20 protilátek je i ofatumumab, který ale není v EU registrovaný.

BCL-2 inhibitory

Proteiny B-buněčných lymfomů 2 (Bcl2) jsou klíčovými regulátory apoptotického procesu. Zahrnují proapoptotické i prosurvival proteiny. Jedním z BCL-2 inhibitorů je venetoklax, který blokuje funkci Bcl-2 proteinu a zabraňuje růstu bcl-2 závislých tumorů. Jedním ze závažných nežádoucích účinků se ukázal být syndrom nádorového rozpadu. Venetoklax v klinických studiích vyvolal u pacientů těžký tumor lysis syndrom během 24 hodin od užití léku, proto se nyní užívá eskalačního schématu, kdy se v pěti týdnech postupně dávka venetoklaxu navyšuje za přísné monitorace markerů tumor lýzy. Celková léčebná odpověď na terapii venetoklaxem u pacientů s R/R CLL byla kolem 79 %, kompletní remise dosáhlo 20 % pacientů, MRD negativních bylo pak 5 % z nich. Venetoklax se ukázal jako účinný i u pacientů s R/R CLL s delecí 17p, kdy léčebná odpověď byla 79,4 %, čímž poskytuje novou léčebnou možnost pro tuto skupinu se špatnou prognózou.

Inhibitory BCR signalizace

Aktivace B-buněčného receptoru (BCR) hraje klíčovou roli v patogenezi CLL. Kontinuální nebo opakující se BCR signalizace podporuje přežití CLL buněk, proto se zdá, že její inhibice by mohla být novou a účinnou strategií léčby CLL.

Jednou z tyrozinkináz, které zasahují do BCR signalizace, je i Brutonova tyrozinkináza (BTK). Ta se ukázala jako velice potentní léčebná metoda u pacientů s CLL, a to jak v první, tak i v dalších liniích léčby. Ibrutinib je selektivní a ireverzibilní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy indukující apoptózu v B-buněčných lymfomech a v CLL buňkách. Jeho účinnost byla popsána v řadě klinických studií. V jedné z prvních byl ibrutinib použit u 101 pacientů s R/R CLL. Medián věku byl 64 let. Celková léčebná odpověď (ORR) dosahovala až 90 %, z toho 7 % byly kompletní remise a 65 % parciální remise. Odhadované přežití bez progresu (PFS-progression-free survival) ve 30 měsících léčby činilo 69 %. PFS vysoce rizikových skupin (mutace p53 a del(11q)) bylo horší než u pacientů bez těchto změn, ale výrazně lepší než u pacientů léčených chemoimunoterapií. V dalších studiích byla potvrze-

na úspěšnost ibrutinibu i v léčbě starších pacientů bez předchozí léčby. V rámci klinických studií se zkouší další BTK inhibitory, například zanubrutinib či acalabrutinib.

Dalším z kinázových inhibitorů ovlivňujícím BCR signalizaci je idelalisib. Jde o selektivní a reverzibilní inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K- δ), která je nezbytná pro aktivaci, proliferaci a přežití B buněk. Ve studii fáze 1 byl idelalisib podáván 54 pacientům v šesti různých dávkách. Většina pacientů měla velmi negativní prognostické charakteristiky (bulky lymfadenopatie, vysoký počet předchozích linií léčby, mutace p53, delece p17). I přes některé nežádoucí účinky, jako byly pneumonie, febrilní neutropenie a průjmy, byla celková léčebná odpověď 72 % a medián PFS 15,8 měsíců. Testují se i nové PI3 kinázové inhibitory např. duvelisib.

Výsledky studií kombinované léčby

V roce 2014 publikoval Goede výsledky studie CLL11, která porovnávala výsledky léčby pacientů rituximabem nebo obinutuzabem vždy v kombinaci s chlorambucilem a chlorambucilem v monoterapii. Šlo o komorbidní pacienty s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií. Primárním cílem bylo porovnat PFS, tedy čas do progresu onemocnění. Do studie bylo randomizováno 781 pacientů s mediánem věku 73 let, kreatinovou clearancí 62 ml/min a CIRS (cumulative illness rating scale) 8. Výsledky ukazují, že kombinace obinutuzumabu s chlorambucilem vede k delšímu PFS medián 26,7 měsíců oproti kombinaci rituximab – chlorambucil – medián PFS 16,3 či oproti terapii chlorambucilem samostatně – medián PFS 11,1 měsíců. Taktéž bylo v rameni s obinutuzumabem více dosažených kompletní remisí – 20,7 % a vyšší počet pacientů s MRD negativitou. V obou ramenech s monoklonální protilátkou se dosahovalo lepších výsledků než v rameni s chlorambucilem v monoterapii. V rameni s obinutuzumabem bylo dále více reakcí spojených s infuzí a více neutropenií oproti rameni s rituximabem, ale riziko infekcí zvýšeno nebylo. Kombinace monoklonální protilátky s chemoterapií u komorbidních pacientů tedy zlepšuje jejich prognózu.

Účinnost venetoklaxu s rituximabem u pacientů s relabovanou či refrakterní CLL popsal Seymour na základě studie MURANO v roce 2018. Byly porovnávány výsledky 389 pacientů, kteří byli léčeni venetoklaxem a rituximabem nebo bendamustinem s rituximabem (BR). Primárním cílem studie bylo opět zjištění PFS. Studie zahrnovala i podskupinu pacientů s mutací p53 a delecí

Tab. 1: Přehled použitých terapeutických kombinací

stadium	del 17p nebo p53 mutace	kondice	IGHV	léčba
Binet A-B, Rai 0-II, inaktivní onemocnění	-	-	-	žádná
Aktivní onemocnění, Binet C, Rai III-IV	ano	go go	mutované	FCR (BR nad 65 let) nebo ibrutinib
			nemutované	Ibrutinib nebo FCR (BR nad 65 let)
	ne	slow go	mutované	venetoklax s obinutuzumabem nebo chlorambucil s obinutuzumabem nebo ibrutinib
			nemutované	venetoklax s obinutuzumabem nebo ibrutinib nebo chlorambucil s obinutuzumabem

Tab. 2: Léčebná odpověď v 1. linii léčby

odpověď na první linii léčby	kondice	léčba
refrakternita či progresse do 3 let	go go	změna: ibrutinib, idelalisib+R, venetoklax+R, FCR či BR, alemtuzumab+dexamethason, lenalidomid, aloTx
	slow go	změna: ibrutinib, idelalisib+R, venetoklax+R, alemtuzumab+dexamethason. FCR lite, BR, lenalidomid
progrese po 3 letech	-	pokud je možné, tak opakovat léčbu 1. linie

FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab
BR – bendamustin, rituximab

17p. Ve skupině pacientů s venetoklaxem bylo PFS signifikantně delší než ve skupině s bendamustinem. Medián PFS byl 17 měsíců u BR, u venetoklaxu nebylo mediánu ještě po dvou letech dosaženo. Benefit léčby venetoklaxem byl patrný ve všech klinických a biologických podskupinách, včetně pacientů s delecí 17p, u kterých byl rozdíl ve dvouletém přežití bez progresu 81,5 % versus 27,8 %. MRD negativních pacientů bylo 62,4 % v rameni s venetoklaxem a jen 13,3 u pacientů s léčbou BR. Míra těžších neutropenií byla ve skupině s venetoklaxem vyšší, ale počet febrilních netropenií a infekčních komplikací byl vyšší při terapii s bendamustinem. Ve skupině s venetoklaxem bylo 3,1% případů tumorlysis syndromu grade 3 a 4. Venetoklax s rituximabem oproti terapii bendamustinem s rituximabem významně zvyšuje délku období bez progresu.

Výsledky třetí fáze studie CLL14 publikoval v loňském roce Fischer. Studie se zaměřila na komorbidní dosud neléčené pacienty s CLL. Jedna skupina pacientů byla léčena venetoklaxem a obinutuzumabem, druhá kombinovala obinutuzumab s chlorambucilem. Byla zjišťována délka PFS a bezpečnost léčebných režimů. Do studie bylo zařazeno 432 pacientů s mediánem věku 72 let, CIRS 8 a clearancí kreatininu 66,4 ml/min. Ve 24 měsících je PFS výrazně vyšší ve skupině s venetoklaxem 88,2 % versus 64,1 %. Tento benefit byl pozorován i u pacientů s mutací p53, delecí 17p či u pacientů s nemutovaným IGHV. V rameni s venetoklaxem bylo dosaženo dvakrát více celkových remisí (49,5 % pacientů) než ve skupině s chlorambucilem (23,1 %). Stejně tak bylo u těchto pacientů více kompletních remisí s MRD negativitou (42,1 % versus 14,4 %). Rozdíly v počtu závažných neutropenií, závažných infekcí či v mortalitě nebyly signifikantní.

V současnosti běží několik studií testujících venetoklax v kombinaci s inhibitory B-buněčné signalizace, některé pro pacienty s R/R CLL zaměřující se na dosažení MRD negativity, jiné pro pacienty s dosud neléčenou vysoce rizikovou CLL. Jde například o studii s názvem CLARITY, která testuje venetoklax s ibrutinibem u pacientů s R/R CLL a jejímž primárním cílem je eradikace MRD po 12 měsících terapie. V této studii fáze 2 bylo po 12 měsících kombinované léčby dosaženo MRD negativity z periferní krve u 53 % pacientů, a u 36 % byla MRD negativní i kostní dřeň. Celková léčebná odpověď byla 89 % a procento celkových remisí 51 %.

Ibrutinib byl ve studiích kombinován s rituximabem, později i ofatumumabem. Bylo dosaženo velice dobrých výsledků za velice příznivého bezpečnostního profilu. Nicméně při srovnávání výsledků léčby ibrutinibem v monoterapii a ibrutinibem v kombinaci s rituximabem nebylo dosaženo významnějšího rozdílu mezi PFS ani ORR. Standardem léčby je tedy léčba ibrutinibem v monoterapii. Studie HELIOS zkoumala přidání ibrutinibu ke standardní terapii BR. Efekt kontrolován placebem. Bylo zjištěno významně delší PFS v 18 měsících ve skupině s ibrutinibem oproti placebo (79 % versus 24 %). Nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky vyplývající z této kombinace léků.

První linie léčby komorbidních pacientů s CLL? Léčba pacientů s FL?

GAZYVARO JE VÁM K DISPOZICI.



CLL 11

1. linie léčby komorbidních pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (G-Clb vs R-Clb)¹

GADOLIN

Léčba rituximab refrakterních pacientů s folikulárním lymfomem (G-B vs B)²

GALLIUM

1. linie léčby pacientů s folikulárním lymfomem (G-chemo vs R-chemo)³

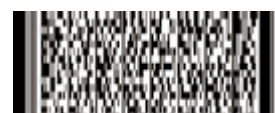
G, obinutuzumab; R, rituximab; B, bendamustin; chemo, chemoterapie CHOP, CVP nebo bendamustin;

GAZYVARO® – Základní informace o přípravku

Účinná látka: obinutuzumab. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/14/937/001. **Indikace:** Přípravek GAZYVARO je v kombinaci s chlorambucilem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Přípravek Gazyvaro v kombinaci s chemoterapií následovanou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro u pacientů, kteří dosáhli odpovědi, je indikován k léčbě pacientů s dosud neléčeným pokročilým folikulárním lymfomem (FL). Přípravek GAZYVARO v kombinaci s bendamustinem následovaný udržovací léčbou přípravkem GAZYVARO je indikován k léčbě pacientů s FL, kteří neodpověděli na léčbu nebo u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu léčby nebo do 6 měsíců po léčbě rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab. **Dávkování a způsob podání:** U pacientů s velkou nádorovou masou a/nebo s vysokým počtem cirkulujících lymfocytů a/nebo poruchou funkce ledvin je třeba zvážit riziko TLS a má být podána profylaxe. Premedikace kortikosteroidy je doporučována u pacientů s FL a povinná u pacientů s CLL v prvním cyklu. Je třeba po dobu 12 hodin před podáním a v průběhu každé infuze přípravku Gazyvaro a po dobu první hodiny po jejím podání nepodávat antihypertenzní léčbu. Bližší viz. platný Souhrn informací o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí, i když omezené podstudie lékových interakcí byly provedeny u přípravku GAZYVARO s bendamustinem, CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), FC (fludarabin, cyklofosamid) a chlorambucilem. Riziko vzniku interakcí s jinými současně užívanými léčivými látkami nelze vyloučit. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce herpes simplex, infekce močových cest, nasofaryngitida, spinocelulární karcinom kůže, bazocelulární karcinom, neutropenie, febrilní neutropenie, trombocytopenie, anémie, syndrom nádorového rozpadu, hyperurikemie, deprese, oční hyperemie, fibrilace síní, srdeční selhání, hypertenze, průjem, zácpa, alopecie, pruritus, noční pocení, ekzém, artralgie, bolest končetiny, dysurie, močová inkontinence, pyrexie, astenie, únava, reakce související s infuzí. **Upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Gazyvaro byly hlášeny hypersenzitivní reakce s okamžitým nástupem (např. anafylaxe) a se zpožděným nástupem (např. sérová nemoc). Příznaky hypersenzitivity se mohou vyskytnout po předchozí expozici a velmi vzácně při první infuzi. Pokud je podezření na hypersenzitivní reakci v průběhu infuze nebo po ní, musí být infuze zastavena a léčba trvale ukončena. Reakce související s infuzí (IRR) jsou nejčastěji pozorovány převážně v průběhu první infuze a podání přípravku GAZYVARO je třeba pečlivě sledovat. Pacientům nesmí být podána další infuze přípravku, pokud se u nich objeví: akutní život ohrožující respirační příznaky, IRR stupně 4 (tj. život ohrožující) nebo druhý výskyt ITT stupně 3. U pacientů léčených přípravkem GAZYVARO byla hlášena anafylaxe, která může být obtížně odlišitelná od IRR – v případě hypersenzitivity musí být infuze zastavena a léčba trvale ukončena. Pacienti léčení přípravkem GAZYVARO je nutno pečlivě monitorovat z důvodu možného výskytu závažných, nebo život ohrožujících komplikací: neutropenie, včetně febrilní neutropenie, trombocytopenie a akutní trombocytopenie (do 24 hodin po podání infuze), zhoršení preexistujícího kardiálního onemocnění, akutní infekce, reaktivace hepatitidy B vedoucí až k fulminantní hepatitidě a jaternímu selhání, progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) a přijmout náležitá opatření. Vakcinace léčených pacientů živými nebo oslabenými virovými očkovacími látkami se nedoporučuje a má být odložena až do úpravy počtu B-lymfocytů. Vzhledem k možné depleci B-lymfocytů u dětí matek, které byly vystaveny přípravku Gazyvaro v průběhu těhotenství, mají být kojenci monitorováni s ohledem na depleci B-lymfocytů a vakcinace živými virovými očkovacími látkami má být odložena až do úpravy počtu B-lymfocytů. **Dostupná balení:** GAZYVARO 1 000 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. **Datum poslední revize textu:** 13. 2. 2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte ze Souhrnu údajů o přípravku Gazyvaro nebo na adrese ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, Tel: +420 220 282 111. Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků: czech_republic.pa_susar@roche.com. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Reference: 1. Goede V. et al, oral presentation EHA, June 2018; Stockholm, Sweden. 2. Cheson BD et al, J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2259-2266. 3. Townsend W et al, Blood 2018;132:1597.

ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, Tel.: +420 220 382 111.



Idelalisib a rituximab byl testován u pacientů s R/R CLL nevhodných pro standardní chemoimunoterapii. Do studie bylo zahrnuto 220 pacientů, kterým byl podáván rituximab v kombinaci s idelalisibem nebo s placebem. Velký rozdíl byl především v celkové léčebné odpovědi, 81 % ve skupině s idelalisibem versus 13 % ve skupině s placebem.

Doporučení léčby

Současná doporučení pro léčbu CLL jsou stanovena s ohledem na přítomnost del(17p) či mutace p53, s ohledem na pacientovu kondici a na jeho mutační stav IGHV. Pro léčbu první linie jsou doporučovány cílené léky (monoklonální protilátky, inhibitory) nebo chemoimunoterapie, ta ale pouze jako možnost volby u pacientů bez delecí/mutací, kteří jsou fit (režim FCR oproti ibrutinibu). Kombinace venetoklax + obinuzumab figuruje v doporučení jak u pacientů s delecí/mutací, tak i bez ní pokud je horší kondiční stav pacienta. V dalších liniích léčby lze zopakovat podání stejného léčebného režimu, pokud léčebná odpověď na předchozí terapii trvala alespoň tři roky, jinak se doporučuje změnit léčbu, opět dominantně na jiné cílené léky viz *tabulku č. 1. a 2.*

Léčba inhibitory a anti-CD20 protilátkami v ČR

V České republice se běžně užívají výše zmíněné monoklonální anti-CD20 protilátky, nicméně terapie venetoklaxem byla až do 31. 3. 2020 možná pouze na paragraf §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění, a to za určených podmínek. Dosud není venetoklax v kombinaci s monoklonální protilátkou hrazen ze

zdravotního pojištění pro terapii předem neléčených pacientů s CLL. Terapie venetoklaxem v kombinaci s rituximabem je ale nově od 1. 4. 2020 v ČR možná u pacientů s CLL po alespoň jedné linii terapie s ECOG 0 či 1, pokud splňují jedno z následujících: byli refrakterní na předchozí linii léčby, relabovali do 24 měsíců od poslední léčby, nejsou vhodní na standardní immunochemoterapii nebo mají mutaci p53 či delecí 17p. Rituximab se podává 6x a následně je podávána monoterapie venetoklaxem do progresu nebo nejdéle po dobu 24 měsíců od prvního dne léčby. Od 1. 4. 2020 se dá venetoklax podávat i v monoterapii bez rituximabu, a to u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru bez ohledu na mutační stav, či u pacientů s mutací p53 nebo delecí 17p, kteří nejsou vhodní k terapii inhibitory dráhy B-buněčného receptoru. Léčba v monoterapii je hrazena až do progresu nebo nepřijatelné toxicity u pacientů s ECOG do 1. Kombinace obinuzumabu a venetoklaxu je v běžné klinické praxi v ČR dosud nedostupná. U některých pacientů je tato léčba ale podávána v rámci klinických studií.

Pro další linie léčby se v ČR již běžně využívá při dodržení indikačních kritérií léčba ibrutinibem nebo idelalisibem s rituximabem bez nutnosti schvalování pojišťovnou.

V České republice nebylo téměř možno až do 29.2. 2020 dodržovat světová doporučení pro léčbu 1. linie pacientů s mutací p53 či delecí p17 (viz *tab. 1*), nebylo možné podat ani kombinaci venetoklax s obinuzumabem ani rituximab s idelalisibem. Od 1. 3. 2020 se dá konečně při splnění určitých podmínek zahájit u takovýchto pacientů léčba ibrutinibem.

MUDr. Lucie Němcová, prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.,
LF MU a FN Brno

— INZERCE PM 1713 —

64. VÝROČNÍ SJEZD

ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH REVMAOLOGŮ 2020

1.–3. října 2020

Clarion Congress Hotel Olomouc

Pořadatel a odborný garant

ČLS JEP, prostřednictvím organizační složky,
České reumatologické společnosti ČLS JEP

Odborný program sjezdu je připravován ve spolupráci se SLS a její organizační složkou, Slovenskou reumatologickou spoločnosťou SLS

Kompletní prezentace 64. výročního sjezdu
českých a slovenských reumatologů 2020 včetně:

- on-line registrace,
 - rezervace ubytování a souvisejících služeb,
 - on-line přihlášky k aktivní účasti,
 - nabídky pro účast firem a dalších informací,
- bude k dispozici od 22. září 2019 na oficiálním webu sjezdu nebo na webu organizátora.



ČRS | Česká reumatologická společnost | ČLS JEP



Oficiální web sjezdu:

www.reumatologica-spolecnost.cz/crs2020 | www.congressprague.cz/crs2020

Organizátor:



Současné možnosti v léčbě HIV

V letošním roce zaujal prvenství mezi sledovanými infekčními patogeny v laické i odborné veřejnosti nový koronavirus SARS-CoV-2 a virus lidské imundeficience (HIV, Human Immunodeficiency) byl v mediálním ústraní. Nicméně to nemění nic na faktu, že ke konci roku 2019 eviduje Světová zdravotnická organizace (WHO, World Health Organization) přes 38 milionů osob žijících s HIV. V České republice (ČR) byl HIV k 31. květnu 2020 diagnostikován celkem u 4164 osob, převážně u mužů majících sex s muži.

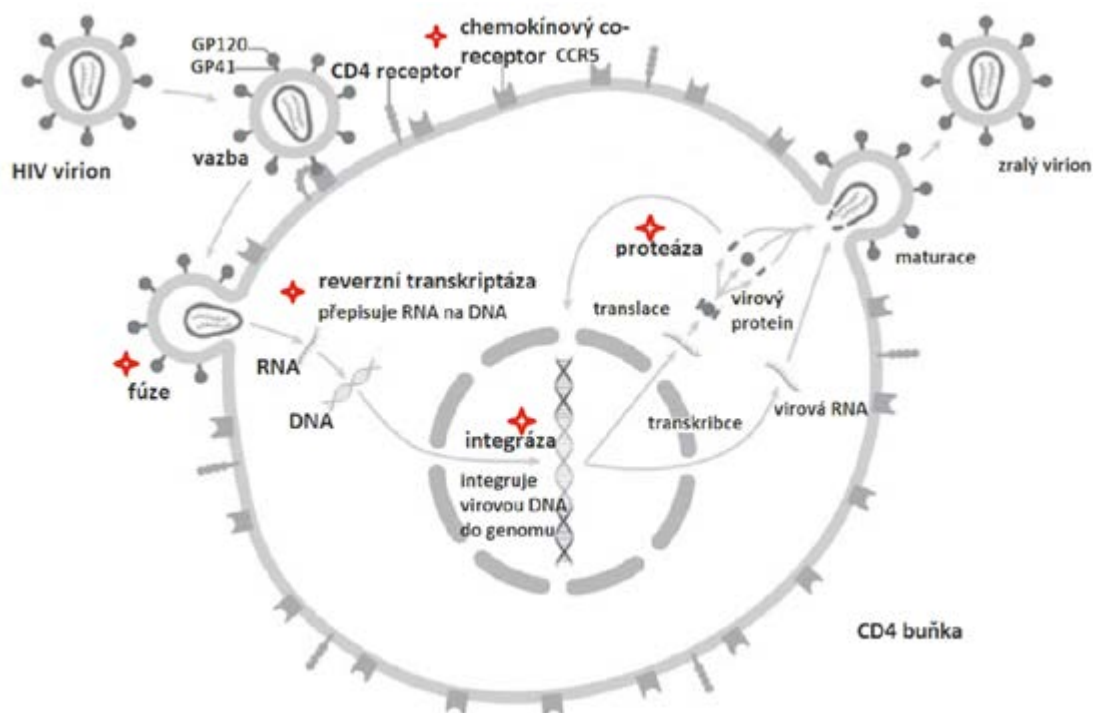
HIV je RNA virus z čeledi Retroviridae identifikovaný v roce 1983 a patří k jednomu z nejlépe prozkoumaných virů, zejména co týče patofyziologie. Tento virus se váže na receptory CD4+, které jsou exprimovány zejména na pomocných CD4+ T-lymfocytech, ale také na dalších buňkách imunitního systému, na buňkách glie, střevní sliznice a podobně. K navázání jsou nutné i koreceptory, jako je C-C chemokinový receptor typ 5 (CCR5). Po vstupu viru HIV do hostitelské buňky dojde k přepsání virové RNA na DNA pomocí enzymu reverzní transkriptázy a její integraci do genomu buňky pomocí integrázy, následně k replikaci viru za pomoci hostitelských mechanismů a dále k uvolnění infekčních virionů (*obr.*). Při tomto procesu zároveň dochází k poškození hostitelských buněk, především CD4+ T-lymfocytů, čímž je narušena imunitní integrita jedince, zejména buněčná imunita. U neléčené HIV+ osoby dojde po primoinfekci, projevující se převážně jako syndrom infekční mononukleózy, a následně asymptomatickém období a časném symptomatickém stadiu většinou po několika letech k rozvoji syndromu získané imundeficience (AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome). Ten je charakterizován těžkými oportunními infekcemi, nádory a také celkovým chřadnutím (tzv. waisting syndrom) a encefalopatií a může vést až ke smrti HIV+ pacienta.

Nicméně tento průběh je v dnešní době v ČR spíše výjimkou vzhledem k účinné antiretrovirové terapii (ART), která se nasazuje všem HIV+ pacientům za účelem potlačení virové nálože (VL, viral load) HIV pod detekovatelnou mez v horizontu několika měsíců a postupné imunorekonstituce. Právě ART, kterou je nutno užívat celoživotně, změnila prognózu onemocnění, kdy se v současnosti délka přežití HIV+ pacientů podstatně neliší od HIV- populace a posunula takto HIV infekci do chronických nemocí, kdy komplikace a úmrtí jdou převážně na vrub non-AIDS příčin. Přelomovým v posledních 2 letech bylo obecné přijetí toho, že léčený HIV+ pacient s nedetekovatelnou VL je pro své okolí neinfekční (Undetectable = Untransmittable), které demonstrovala švýcarská kohorta pacientů. To má vliv na kvalitu života HIV+ osob, zároveň poukazuje na preventivní aspekt ART pro populaci.

Historie ART

S rozvojem znalostí o viru se také vyvíjejí terapeutické možnosti, které narušují cyklus virové replikace v různých krocích (*obr. 1*). K dnešnímu dni existuje několik skupin antiretrovirotik (*viz tabulku*). Jako první byla zavedena v roce 1987 skupina inhibitorů reverzní transkriptázy, a to nukleosidové, nukleotido-

Obr.: Cyklus virové replikace



vé a nenukleosidové inhibitory (NRTI, NtRTI, NNRTI) s prvním představitelem zidovudinem (ZDV). Vzhledem k tomu, že virus má vysokou schopnost replikace, brzy se ukázalo, že léčba pouze jedním léčivem vede k rychlému vzniku mutant, a proto se antiretrovirotika začala od roku 1996 kombinovat. Průlomem v 90. letech bylo zavedení další skupiny inhibitorů proteáz (IP), které ovlivňují kompletaci virionů a v kombinaci s NRTI (a někdy i s boostery) byly vysoce účinné a vedly k signifikantnímu poklesu mortality HIV+ osob. Léčbu PI ale provázela řada nežádoucích účinků, jako jsou gastrointestinální potíže, lipodystrofie či zvýšené kardiovaskulární (KVS) riziko.

Postupně přibývaly další preparáty i skupiny ART – inhibitory vstupu s jediným představitelem Maravirokem (MVC), který blokuje koreceptor CCR5 a inhibitory fúze, které reprezentuje intramuskulární preparát enfuvirtide (ENF), který brání fúzi viru s buňkou; tyto látky jsou okrajově užívány v některých specifických situacích. Další zlomovou skupinou antiretrovirotik jsou od roku 2007 inhibitory integrázy (INSTI), které si brzy získaly zásadní pozici v kombinaci ART pro vysoký práh rezistence a zároveň minimum nežádoucích účinků.

Současnost ART – principy léčby, přípravky

Cílem léčby je potlačit virovou nálož HIV na nedetekovatelnou mez a snížit riziko vzniku mutací. Zároveň vzhledem k celoživotní nutnosti terapie je důležitá i dobrá tolerance ART pacientem, minimum nežádoucích účinků a lékových interakcí, velikost tablety a nezávislost užívání na jídle, které vedou k lepší adherenci pacienta. S tím úzce souvisí i trend kombinovat účinné látky ART do 1 tablety (FDC, fixed dose combination), která je podávána převážně 1x denně (STR, single tablet regimen).

Od roku 2015 je doporučováno zahájit ART u každého HIV+ pacienta, v praxi v ČR většinou do 2 týdnů od stanovení diagnózy po zhodnocení klinického stavu a výsledků v souladu s kritérii Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). V současnosti je jako jedno z hlavních světových témat diskutováno tzv. Same-Day ART, tj. nasazení ART hned při první návštěvě, který je benefitem zejména u pacientů s nižší compliance a zároveň vede ke snížení viru v populaci. Terapii je nutné vybrat každému HIV+ pacientovi na míru, dle koinfekcí zejména s virovými hepatitidami B a C (VHB a VHC), tuberkulózou, ale i dle interních komorbidit, chronické medikace, klinického stavu, zhodnocení compliance pacienta a laboratorních výsledků (zvláště dle počtu CD4+ T-lymfocytů a VL HIV). Zásadní je rezistence viru, která se vyšetřuje vstupně u každého pacienta před nasazením terapie. U HIV+ pacienta již na ART terapii měníme buď při virologickém selhání nebo u virologicky suprimovaných HIV+ osob při nežádoucích účincích léčby, jejich intoleranci, nových koinfekcích, komorbiditách či graviditě a také z důvodu simplifikace léčby. Léčba ART je v ČR dostupná bezplatně pojištěným HIV+ pacientům formou centrové léčby.

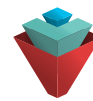
Standardem léčby HIV, který vychází z lokálního doporučeného postupu Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně i z guidelines European AIDS Clinical Society (EACS) je kombinací režim tří antiretrovirotik, a to 2 NRTI a jednoho INSTI, ev. 2 NRTI a boostovaných PI nebo NNRTI. Z NRTI se používá účinný tenofovir disoproxil (TDF) či jeho novější verze tenofovir alafenamid (TAF) (v kombinaci s emtricitabinem (FTC), která má menší nežádoucí účinky na renální i kostní parametry, nicméně v poslední době je diskutován jeho vliv na váhový přírůstek. Další užívanou variantou NRTI je lamivudin (3TC) a abacavir (ABC), u kterého může dojít k hypersenzitivní reakci u geneticky predisponovaných jedinců, nejednoznačný je jeho vliv na KVS systém. Z INSTI se jedná zejména dolutegravir (DTG) a biktegravir (BIC), ev. elvitegravir (EVG), raltegravir (RAL). Biktegravir je nejnovější INSTI registrovaný ve fixní kombinaci minulý rok, který má signifikantně méně nežádoucích účinků při dobré účinnosti, jak ukazují léčebná data po 144 týdnech. Přes

jednoznačná pozitiva celé skupiny INSTI zůstává limitem možná teratogenita (defekty neurální trubice), a také je diskutován již zmíněný váhový přírůstek v souvislosti s INSTI. Z NNRTI v současné době u pacientů s nižší vstupní VL HIV a dobrým imunologickým statutem lze použít v kombinaci s NRTI efavirenz (EFV) či rilpivirine (RPV) a recentně v ČR registrovaný doravirine (DOR, také MK-1439), NRTI 3. generace s jedinečnou strukturou. Od PI je obecně ústup zejména pro KVS riziko a intoleranci, v současnosti je někdy užíván boostovaný darunavir (DRV) s výhodou jeho vysoké genetické bariéry. Přehled ART s vyznačenými běžně užívanými preparáty v ČR viz *tabulka*.

V EACS guidelines je nově od roku 2019 také doporučována kombinace pouhých dvou léčiv, tzv. duální terapie, v českém doporučeném postupu se zatím jedná o alternativní variantu. Za duální terapií stojí úvaha celoživotní minimalizace kumulativního vystavení léčiv. V prospektivních studiích Gemini I a II byla po 96 týdnech prokázána noninferiorita kombinace DTG/3TC v potlačení virové nálože oproti trojsložkové ART a zároveň nebyly pozorovány nové mutace HIV. Limitem duální terapie může být pokročilá HIV infekce či koinfekce s VHB. Kromě výše zmíněných režimů jsou i režimy alternativní, používané ve specifických si-

Skupiny užívaných antiretrovirotik

Farmakodynamická skupina antiretrovirotik	Zástupci	Zkratka léčiva	
NRTI/NtRTI Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy	Abakavir	ABC	
	Didanosin	ddl	
	Emtricitabin	FTC	
	Lamivudin	3TC	
	Stavudin	d4T	
	Tenofovir disoproxil fumarát	TDF	
	Tenofovir alafenamid fumarát	TAF	
Zidovudin	ZDV		
NNRTI Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	Delavirdin	DLV	
	Efavirenz	EFV	
	Etravirin	ETR	
	Nevirapin	NVP	
	Rilpivirin	RPV	
Doravirin	DOR		
PI Inhibitory proteázy	Atazanavir	ATV	
	Darunavir	DRV	
	Fosamprenavir	FPV	
	Indinavir	IDV	
	Lopinavir/ritonavir	LPV/r	
	Nelfinavir	NFV	
	Saquinavir	SQV	
Tipranavir	TPV		
INSTI Inhibitory integrázy	Elvitegravir	EVG	
	Dolutegravir	DTV, DTG	
	Raltegravir	RAL	
	Biktegravir	BIC	
EI Inhibitory vstupu	Inhibitor fúze	Enfuvirtid	T20, ENF
	Inhibitor koreceptorů CCR5	Maravirok	MVC
Boostery léčiv	Kobicistat	COBI	
	Ritonavir	RTV, r	

**BIKTARVY** ▼bictegravirum 50 mg / emtricitabinum 200 mg /
tenofovirum alafenamidum 25 mg

BIKTARVY[®] ▼

BIKTARVY[®] kombinuje integrázový inhibitor biktegravir s **DESCOVY[®] ▼** (FTC/TAF), doporučenými postupy preferovaný NRTI backbone.¹⁻³

Pomáhá pacientům žijícím s HIV dosáhnout dlouhodobě* úspěšných výsledků léčby:^{1,4}

Vysokou účinností[†]
s nulovým výskytem rezistencí[‡] během 144 týdnů u dosud neléčených pacientů.⁴

Dobrou snášenlivostí[§]
s významně nižším výskytem nežádoucích účinků všech stupňů spojených s léčbou ve srovnání s ABC/3TC/DTG (sekundární cíl studie) během 144 týdnů^{||4}

► Podobně nízký poměr přerušení léčby ve srovnání s ABC/3TC/DTG^{#4}

Malým jednotabletovým režimem[¶]
s možností nastavit si užívání kdykoli během dne.¹

Přípravek BIKTARVY[®] je indikován k léčbě dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) bez prokázané současné či předchozí virové rezistence na skupinu inhibitorů integrázy, emtricitabin nebo tenofovir.¹

* Dlouhodobá účinnost léčby je u HIV definována jako zachování účinnosti, která závisí na pacientově adhezenci. Adherence je ovlivněna snášenlivostí a jednoduchostí léčby.^{3,5-8}

† Ve 144. týdnu byla ve studii 1489 účinnost (BIKTARVY[®] [n = 314] vs. ABC/3TC/DTG [n = 315]) 82% vs. 84% (95% CI: -2,6 [-8,5-3,4]) a ve studii 1490 (BIKTARVY[®] [n = 320] vs. DTG + FTC/TAF [n = 325]) byla účinnost 82% vs. 84% (95% CI: -1,9 [-7,8-3,9]), přípravek BIKTARVY[®] prokázal v obou studiích non-inferiorní účinnost vůči komparátorovi.⁴

‡ Ve 144. týdnu byl na základě spojených dat ze studií 1489 a 1490 u dosud neléčených pacientů nulový výskyt rezistencí na léčbu ve skupinách BIKTARVY[®] (n = 0/634), ABC/3TC/DTG (n = 0/315) a DTG + FTC/TAF (n = 0/325).⁴

§ Ve 144. týdnu byly na základě spojených dat ze studií 1489 a 1490 u dosud neléčených pacientů, kteří pak byli léčeni přípravkem BIKTARVY[®], nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (≥ 5%) nauzea u 4 %, bolest hlavy u 5 % a průjem u 5 %.⁴

|| Ve 144. týdnu byla na základě spojených dat ze studií 1489 a 1490 u dosud neléčených pacientů, kteří pak byli léčeni přípravkem BIKTARVY[®], jakákoli nežádoucí příhoda související s léčivým přípravkem uvedena ve 26 % pro BIKTARVY[®], 42 % pro ABC/3TC/DTG a 29 % pro DTG + FTC/TAF. Přípravek BIKTARVY[®] měl významně nižší poměr nežádoucích příhod souvisejících se studovaným léčivým přípravkem jako je nauzea a nauzea související se studovaným léčivým přípravkem než DTG/ABC/3TC (p < 0,001).⁴

Ve 144. týdnu byla na základě spojených dat ze studií 1489 a 1490 u dosud neléčených pacientů hlášena nežádoucí příhoda vedoucí k přerušení v 1 % ve skupině (n = 6/634) přípravku BIKTARVY[®], ve 2 % ve skupině (n = 5/315) s ABC/3TC/DTG a ve 2 % ve skupině (n = 6/325) s DTG + FTC/TAF.⁴

¶ Velikost tablety je přibližně 15 mm x 8 mm.¹

3TC, lamivudinum; ABC, abacavirum; CI, interval spolehlivosti; DTG, dolutegravirum; FTC, emtricitabinum; NRTI, nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy; TAF, tenofovirum alafenamidum

Reference:

1. SPC BIKTARVY® 2. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. Version 10.0. October 2019. Available from: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf. Accessed February 2020. 3. US Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. July 2019. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Accessed February 2020. 4. Orkin C, et al. European AIDS Conference (EACS) 2019, 6–9 November; Basel, Switzerland. PE3/14. 5. Ghilar T and Fordyce M. Curr Opin Virol. 2016; 18: 50–56. 6. University of California, San Francisco (UCSF). Adherence to HIV Antiretroviral Therapy. Available from: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-02-09>. Accessed February 2020. 7. Trottier B, et al. J Int AIDS Soc. 2014; 17(4 Suppl 3): 19765. 8. Orkin C, et al. HIV Med. 2018; 19: 18–32.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC.

BIKTARVY ▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovir alafenamid fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg. **Indikace:** Léčba infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých bez prokázané současné či předchozí virové rezistence na skupinu inhibitorů integrázy, emtricitabin nebo tenofovir. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tableta jednou denně, užívaná perorálně, lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) \geq 30 ml/min není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Zahájení podávání přípravku Biktarvy se nedoporučuje u pacientů s odhadovanou CrCl nižší než 30 ml/min. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou (třída A podle Child Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Child Pugh) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Přípravek Biktarvy nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child Pugh) studován. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Biktarvy u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podání s rifampicinem a třešalkou tečkovanou. Podrobnosti o dalších kontraindikacích viz plná verze SPC. **Zvláštní upozornění:** **Pacienti souběžně infikováni HIV a virem hepatitidy B** nebo **C:** Přerušeni léčby může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy, je potřeba pečlivé sledování. **Onemocnění jater:** U pacientů

s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater. **Tělesná hmotnost a metabolické parametry:** V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. **Mitochondriální dysfunkce:** Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci. **Syndrom imunitní reaktivace:** Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Pacienti mají být poučeni. **Oportunní infekce:** U pacientů se mohou vyvíjet oportunní infekce. **Osteonekróza:** Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže. **Nefrotoxikita:** Možné riziko nefrotoxikity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru nelze vyloučit. **Současné podávání s jinými léčivými přípravky:** Přípravek Biktarvy se nemá podávat nalačno současně s antacidy obsahujícími hořčík/hliník nebo doplňky stravy obsahujícími železo. Přípravek Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před nebo s jídlem 2 hodiny po antacidech obsahujících hořčík a/nebo hliník. Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před užitím doplňků stravy obsahujících železo, nebo se má užívat s jídlem. **Některé léčivé látky se nedoporučuje podávat současně s Biktarvy:** atazanavir, karbamazepin, cyklosporin (intravenózní nebo perorálně) oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutín, rifapentin nebo sukralfát. **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u bictegraviru, emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu. Přípravek Biktarvy nemá být současně podáván s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky. **Kontraindikace současného užívání:** Současné podávání bictegraviru a léčivých přípravků, které silně indukují CYP3A a UGT1A1, jako jsou rifampicin nebo třešalka tečkovaná, může významně snížit koncentraci bictegraviru v plazmě. Současné

podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může zvýšit koncentrace emtricitabinu a/ nebo současně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkci, mohou zvyšovat koncentrace emtricitabinu. Současné podávání přípravku Biktarvy s léčivými přípravky, které silně ovlivňují aktivitu P gp a BCRP, může vést ke změnám absorpce tenofovir-alafenamidu. Předpokládá se, že léčivé přípravky, které indukují aktivitu P gp (např. rifabutín, karbamazepin, fenobarbital), snižují absorpci tenofovir-alafenamidu, což může mít za následek snížené plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Biktarvy se má používat během těhotenství pouze v případech, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko pro plod; kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být informováni o tom, že při léčbě mohou pozorovat závratě. **Hlavní nežádoucí účinky:** Časté nežádoucí účinky jsou bolest hlavy, průjem, nauzea, deprese, abnormální sny, závratě, únava. Podrobnosti o dalších nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** Postupuje se symptomaticky viz SPC. **Uchovávání:** V původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, v dobře uzavřené lahvičce. Nepoužívejte, pokud je ochranný prvek proti manipulaci na uzavěru lahvičky poškozený nebo chybí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irsko **Registrační čísla:** EU/1/18/1289/001-002. **Datum revize textu:** 05/2020.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC.

DESCOVY ▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Descovy 200 mg/25 mg potahované tablety **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovir alafenamid fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg. **Indikace:** Přípravek Descovy v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami je indikován k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1). **Dávkování a způsob podání:** Terapii má zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou infekce HIV. Doporučená dávka je 200 mg/25 mg perorálně jednou denně jako součást HIV léčebného režimu s třetí látkou. Více informací o třetí látce v léčebném režimu viz plná verze SPC. **Starší pacienti:** U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Descovy. **Porucha funkce ledvin:** U dospělých nebo dospívajících (ve věku minimálně 12 let a s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) \geq 30 ml/min není nutná úprava dávkování. U pacientů, u kterých během léčby klesne odhadovaná CrCl pod 30 ml/min, má být léčba ukončena. U dospělých v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl $<$ 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialyze není nutná úprava dávkování. Obecně se nemá přípravek Descovy podávat dospělým v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl $<$ 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialyze, lze jej však použít, pokud potenciální přínosy převažují možné riziko. Ve dnech hemodialyzační procedury se má přípravek Descovy podat po ukončení hemodialyzy. Přípravek Descovy se nemá podávat pacientům s odhadovanou CrCl \geq 15 ml/min a $<$ 30 ml/min nebo $<$ 15 ml/min bez dlouhodobé hemodialyzy, protože bezpečnost přípravku Descovy u těchto populací nebyla stanovená. Nejsou dostupné žádné údaje k doporučenému dávkování u dětí a dospívajících mladších 18 let v terminálním stadiu onemocnění ledvin. **Porucha funkce jater:** U pacientů s poruchou funkce jater není

nutná úprava dávkování přípravku Descovy. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku do 12 let nebo s tělesnou hmotností $<$ 35 kg nebyly stanoveny. Přípravek Descovy se má užívat perorálně, jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. Potahované tablety se nesmí rozkousnout, rozdrtit nebo dělit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Pacienti souběžně infikováni HIV a virem hepatitidy B** nebo **C:** U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. Přerušeni léčby může být spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy a pacienti mají být pečlivě sledováni alespoň po dobu několika měsíců **Onemocnění jater:** U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a je třeba je sledovat obvyklým způsobem; prokáže-li se zhoršení jaterního onemocnění, musí být zvažováno přerušeni nebo vysazení léčby **Tělesná hmotnost a metabolické parametry:** V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. **Syndrom imunitní reaktivace:** Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Pacienti mají být poučeni. **HIV pacienti s prokázanými mutacemi:** Přípravek by neměl být podáván HIV pacientům s prokázanou mutací K65R, kteří již užívali antiretrovirotika. **Léčba trojkombinací nukleosidů:** Byla hlášena vysoká míra virologického selhání a vzniku rezistence v časně fázi, když byl tenofovir-disoproxil kombinován s lamivudinem a abakavirem stejně jako s lamivudinem a didanosinem v režimu s podáváním jednou denně. Stejně problémy je proto možné pozorovat i se třetím nukleosidovým analogem. **Oportunní infekce:** U pacientů se mohou vyvíjet oportunní infekce nebo nastat jiné komplikace HIV infekce. **Osteonekróza:** Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže. **Nefrotoxikita:** Možné riziko nefrotoxikity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru nelze

vyloučit. **Interakce:** Přípravek nemá být podáván současně s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-alafenamid, tenofovir-disoproxil, emtricitabin, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil. Současné podávání přípravku Descovy s některými antikonvulzivy (např. karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital a fenytoin), antimykobakteriálními přípravky (např. rifampicin, rifabutín, rifapentin), třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a inhibitory proteázy (IP) HIV jinými než atazanavir, lopinavir a darunavir se nedoporučuje. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek se má používat během těhotenství pouze v případech, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko pro plod. Přípravek se během kojení nemá podávat. Aby se zabránilo přenosu infekce HIV na kojenče, doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily své děti. O účincích přípravku na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být informováni o tom, že při léčbě přípravkem Descovy byly zaznamenány stavy závratí. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly průjem (7 %), nauzea (11 %) a bolest hlavy (6 %). **Velmi časté nežádoucí účinky:** nauzea. **Časté nežádoucí účinky:** abnormální sny, bolest hlavy, závratě, průjem, zvracení, bolest břicha, flatulence, vyrážka, únava. Úplný seznam nežádoucích účinků viz plná verze SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování přípravkem Descovy sestává z celkových podpůrných opatření. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irsko **Registrační čísla:** EU/1/16/1099/003, EU/1/16/1099/004, EU/1/16/1099/006. **Datum revize textu:** 05/2020.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrnu údajů o přípravku současně používaných přípravků.



tuacích, které sestávají z jiných kombinací léčiv či za použití inhibitorů vstupu či fúze.

Blízká i daleká budoucnost ART

V současnosti na dobře nastavené léčbě dokážeme u většiny pacientů potlačit virovou nálož pod hladinu detekce, kdy nedojde k rozvoji závažné imunodeficiency, nicméně úplného vyléčení dosáhnout nelze. Limity současně užívané ART jsou ve virových rezervoárech zejména v lymfoidní tkáni. Problémem jsou také rezistentní kmeny HIV.

V různých fázích klinických studií jsou jak nové léky již známých skupin, tak léčiva nových skupin/podskupin. Ve fázi III. klinické studie je kombinovaný preparát nového INSTI cabotegravir (CAB) a RPV s 86% účinností po 48 týdnech. Jedná se o nanokrystalickou suspenzi, která je aplikována intramuskulárně po 2 měsících. Dlouhá eliminace je výhodou vzhledem k uživatelskému pohodlí zejména pro noncompliantní pacienty a nevýhodou může být toto podání např. u fertálních žen, alergií, nesnášenlivosti apod., proto je nutné volit vhodné kandidáty. Představitelem nové podtřídy tzv. translokačních nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTTI) je preparát islatravir (ISL, MK-8591), který je účinný při poklesu VL s vysokou bariérou k rezistenci HIV. Jedná se o subdermální implantát, který je v klinické studii ve fázi III a je kombinován s DOR12. Do inhibitorů vstupu lze zařadit nové podtřídy, tzv. post attachment inhibitory, kam patří monoklonální protilátka ibalizumab, která se aplikuje intravenózně každé 2 týdny. Dalším "first in class" léčivem je fostemsavir, perorální preparát s účinností 62 %. Jedná se o léčiva v klinických studiích fáze III určená k užívání v kombinaci s dalšími ART pro selhávající pacienty s multirezistentními kmeny HIV. Podobné indikace by mohl mít i preparát zcela nové skupiny

antiretrovirotik, která působí na více místech cyklu HIV – kapsidový inhibitor lenacapavir (GS-6207). Výsledky studie Bright ve fázi I.B recentně demonstrovala rychlý pokles VL při subkutánní aplikaci. Své místo ve vzdálenější budoucnosti léčby HIV mají i terapeutické vakcíny a imunomodulátory (např. neutralizační protilátky, agonisté toll-like receptoru). Zatím jsou testovány v počátečních fázích klinických studií, a to v kombinaci s ART s cílem zasáhnout virové rezervoáry.

Závěr

UNAIDS vyhlásilo za účelem zvládnutí HIV pandemie strategii 90-90-90 pro rok 2020, při které 90 % HIV+ osob by mělo vědět o své diagnóze, 90 % z nich by mělo být léčených ART a 90 % z léčených pacientů by mělo mít nedetekovatelnou VL. V některých regionech byl tento cíl splněn nebo se k němu blíží, což je i případ ČR, kde je účinná léčba dostupná. Co však zůstává palčivým problémem je stigmatizace a kriminalizace HIV+ osob, které tvoří čtvrtou (a neméně důležitou) „devadesátku“ strategie UNAIDS. Právě na destigmatizaci a dekriminálnízaci HIV+ osob je potřeba pracovat napříč (nejen) medicínskými obory.

Děkuji primáři a vedoucímu HIV centra Kliniky infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN MUDr. Milanu Zlámalovi za sdílení zkušeností a empatický přístup k pacientům HIV centra a klinické farmaceutce ÚVN PharmDr. Ireně Murínové za mezioborový pohled na HIV problematiku. Oběma také děkuji za zapůjčení grafických příloh.

MUDr. Zofia Bartovská, Ph.D.

HIV centrum, Klinika infekčních nemocí, 1. LF UK a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

— INZERCE PM 1716 —



ČESKÁ SPOLEČNOST
OTORINOLARYNGOLOGIE
A CHIRURGIE HLAVY A KRKU

V M E S T

ZMĚNA
TERMÍNU!

ORL K O N G R E S

OTONEUROLOGICKÝ KONGRES
POŘÁDANÝ OTONEUROLOGICKOU
SEKČÍ ČSORLCHHK ČLS JEP

7. ŘÍJNA 2020
KLUB LÁVKA, PRAHA

ON-LINE REGISTRACE NA
www.neurooto.net

Vážení kolegové, přátelé.

Pořádáme další sjezd věnovaný především neurootologické problematice – nemalý prostor bude věnován i dalším tématům.

Tento rok se podařilo zajistit prominentní osobnosti ze zahraničí, které budou prezentovat témata týkající se poruch rovnováhy, jejich diagnostice a terapii, problematiku Whiplash injury. V oblasti řešení stavů po dopravních a sportovních úrazech se intenzivní mezioborovou spoluprací podařilo dosáhnout zásadního posunu. Výsledky této iniciativy budou reflektovány mediálně tak, aby s nimi byla seznámena širší veřejnost.

Domnívám se, že oba zásadní tematické celky: poruchy rovnováhy a traumata jsou závažné a opakující se, a zasluhují naši pozornost. Vážení přátelé, jsem velmi šťasten, že Vás mohu opět pozvat na setkání, kterých již bylo více než 30 a přeji Vám mnoho hezkých zážitků a užitečných poznatků.

Doc. MUDr. Dr. Med. Aleš Hahn, CSc.
EUC Premium Praha/Fortmedica Praha

Partneři kongresu



Mediální partneři



ONKOLOGIE

Aktuální možnosti léčby SR pozitivního a HER2 negativního metastatického karcinomu prsu

Hormonálně dependentní a HER2 negativní karcinom prsu je nejčastějším podtypem tohoto nádorového onemocnění. Systémová léčba nabízí v současné době celou řadu možností, které ve většině případů dokážou zajistit dlouhodobou kontrolu onemocnění.

Hormonální terapie patří k základním léčebným modalitám tohoto typu karcinomu, nabízí obdobný efekt jako chemoterapie za podstatně lepšího toxického profilu. Chemoterapie by měla být rezervována jenom pro pacientky s rychle progredujícím nádorovým onemocněním se známkami viscerální krize, dále pak pro pacientky s vyčerpanou hormonální léčbou nebo pro pacientky s prokázanou hormonální rezistencí. Kombinací hormonální terapie s cílenou léčbou bylo dosaženo dalšího zlepšení léčebných výsledků. Aktuálně jsou nejčastěji v léčbě metastatického SR pozitivního a HER2 negativního karcinomu používány v kombinaci s hormonální terapií léky ze skupiny inhibitorů cyklin-dependentních kináz 4 a 6 (CDK 4/6 inhibitory). Nejednoznačná je doposud optimální léčebná sekvence, není znám jednoznačný prediktor léčebné odpovědi pro použití CDK 4/6 inhibitorů. Problémem je rezistence na léčbu CDK 4/6 inhibitory a hormonální rezistence v obecném slova smyslu. V případě známého prediktivního faktoru a při možnosti detekovat konkrétní mechanismy zodpovídající za vznik hormonální rezistence by bylo možné léčbu dále zlepšit, aktuálně jsou k dispozici výsledky studií, které napovídají další možný vývoj léčby v budoucnosti.

Nejčastější nádorové onemocnění prsu

Hormonálně dependentní a HER2 negativní karcinom prsu tvoří cca 70 % ze všech nádorových onemocnění prsu. K léčbě tohoto podtypu onemocnění je široce využívána hormonální terapie, event. její kombinace s léčbou cílenou. Její efekt na kontrolu nádorového onemocnění je minimálně obdobný jako v případě chemoterapie, přičemž tolerance léčby je lepší a nežádoucí účinky jsou mírnější. Veškerá stávající léčebná doporučení (NCCN, ESMO, ABC, AGO, Modrá kniha ČOS) preferují použití hormonální terapie před chemoterapií, bez ohledu na místo metastatického postižení – z hormonální léčby profitují jak pacientky pouze s kostním postižením, tak i pacientky s přítomností viscerálního postižení. Kontraindikací k zahájení hormonální terapie není ani rozsah postižení, i pacientky s rozsáhlým viscerálním postižením mají benefit z tohoto typu léčby.

V hormonální terapii by mělo být pokračováno tak dlouho, dokud je zřejmý benefit z léčby, nebyly vyčerpány veškeré léčebné modalitativy a nejsou přítomny jednoznačné známky hormonální rezistence. Za hormonálně rezistentní metastatické onemocnění je považováno takové, kdy je léčebná odpověď kratší než 6 měsíců. Hormonální rezistence může být primární – pacientky iniciálně neodpovídají na hormonální terapii (jedná se cca o 40 % pacientek) nebo sekundární, kdy k rozvoji hormonální rezistence dochází až v průběhu vlastní léčby. Příčin vzniku hormo-

nální rezistence je několik. Může být způsobena aktivací estrogenového receptoru (*ESR1* mutace), patologickou aktivací intracelulárních signálních drah (PI3K/AKT/mTOR, např. přítomnost *PI3CA* mutace) nebo patologickou aktivací cyklin-dependentních kináz, které mají zásadní regulační roli v řízení buněčného cyklu. Výše uvedené patologie v regulačních mechanismech představují optimální léčebné cíle.

Cílem protinádorové léčby je kontrola nádorového onemocnění ve smyslu prodloužení přežití bez známek progresu onemocnění (progression-free survival, PFS), prodloužení celkového přežití (overall survival, OS) a zlepšení léčebné odpovědi (response rate, RR). Neméně důležitá je i dostatečná kontrola symptomů nádorového onemocnění a minimální nežádoucí účinky léčby.

Cílená léčba kombinovaná s hormonální terapií má za cíl i ovlivnění hormonální rezistence nádorového onemocnění a znovuoživení hormonální senzitivity. Nejčastěji používanými preparáty hormonální léčby jsou léky ze skupiny selective estrogen receptor modulators (SERM), kde je hlavním zástupcem tamoxifen, dále pak inhibitory aromatázy (IA), fulvestrant a luteinising-hormon releasing hormon (LHRH) analogy. V kombinaci s hormonální léčbou lze podávat mTOR inhibitory (everolimus) a inhibitory CDK 4/6. Volba konkrétního preparátu závisí na mnoha faktorech – menopauzálním stavu pacientky, předcházející terapii pro časné nebo pokročilé onemocnění a délce jejího trvání. Před zahájením hormonální terapie by měl být jasně stanoven menopauzální stav pacientky, vhodná je monitorace hladin estradiolu a FSH. V případě premenopauzálních pacientek je preferovanou metodou provedení ovariální ablace. Následná hormonální terapie je shodná s terapií postmenopauzálních pacientek.



ilustrační foto: pixabay

každý den

NOVÉ: Výsledky OS ve studii MONARCH2


Verzenio[®]
 abemaciclib
 dvakrát denně

...trochu jiný inhibitor CDK4/6

VÝZNAMNÉ PRODLOUŽENÍ CELKOVÉHO PŘEŽITÍ
 v kombinaci s fulvestrantem u pacientek s HR+/HER2- MBC


 9,4
 měsíce
vs. placebo + fulvestrant²
KONZISTENTNÍ VÝSLEDKY
OS V ITT POPULACI I V PODSKUPINÁCH ŽEN
S PRIMÁRNÍ ENDOKRINNÍ REZISTENCÍ[#]
A S VISCERÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM²

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácená informace o přípravku VERZENIOS 150mg; 100mg a 50mg potahované tablety:

Verzenio (abemaciclib) je protinádorové léčivo, inhibitor cyklin-dependentních kináz 4 a 6. Složení: jedna potahovaná tableta obsahuje buď 150mg, 100 mg nebo 50 mg abemaciclibu (pomocná látka monohydrát laktózy). Indikace: Verzenio je indikován k léčbě žen s lokálně pokročilým nebo metastazujícím HR+/HER2- karcinomem prsu v kombinaci s inhibitorem aromatázy (AI) nebo fulvestrantem (FUL), jako počáteční endokrinní terapie, nebo u žen, které již dostávaly dříve endokrinní terapii. U pre- nebo perimenopauzálních žen se má endokrinní terapie kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon. Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka je 150 mg dvakrát denně (2x d), každý den přibližně ve stejnou dobu. Tableta se má spolknout celá, s jídlem nebo bez jídla, nemá se užívat s grapefrutem nebo grapefruitovou šťávou. Přípravek se má podávat nepřetržitě, dokud trvá klinický prospěch z léčby nebo nevznikne nepřijatelná toxicita. Pokud pacientka vyzvrací nebo vynechá dávku, má užít další dávku v plánovanou dobu a neužívat dávku navíc. Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování podávání přípravku a/nebo snížení dávky na 100 mg 2x d, případně další snížení na 50 mg 2x d. Je třeba sledovat kompletní krevní obraz a hladiny ALT a AST, a to před zahájením léčby abemaciclibem, každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, měsíčně po další dva měsíce a dále dle klinické indikace. Není nutná úprava dávky na základě věku a u pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin se má abemaciclib podávat opatrně, za současného pečlivého sledování výskytu známek toxicity. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížit frekvenci dávkování přípravku na 1x denně. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u dětí a dospívajících (<18 let). V případě předávkování se může objevit únava a průjem, je třeba poskytnout všeobecnou podpůrnou péči. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Zvláštní upozornění: Při rozvoji neutropenie stupně 3 nebo 4 se doporučuje úprava dávky (fatální příhody u <1 % pacientek). Pacientky mají hlásit jakýkoliv výskyt horečky svému lékaři. U pacientek užívajících abemaciclib a endokrinní terapii, byl hlášen vyšší výskyt infekcí (fatální příhody u <1 % pacientek), má být sledován výskyt známek a příznaků infekcí, které mají být léčeny odpovídajícími medicínskými postupy. U pacientek užívajících abemaciclib bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida, má být sledován možný výskyt plicních příznaků svědčících o ILD/pneumonitidu a zahájena příslušná léčba, s případnou úpravou dávky abemaciclibu. U pacientek s ILD/pneumonitidou stupně 3 nebo 4 se má podávání abemaciclibu trvale ukončit. Žilní tromboembolické příhody byly hlášeny u 5,3 % pacientek léčených abemaciclibem plus AI nebo FUL v porovnání s 0,8 % pacientek léčených placebem plus AI nebo FUL. Má být sledován výskyt známek a příznaků hluboké žilní trombózy a plicní embolie, které mají být léčeny odpovídajícími medicínskými postupy. U pacientek užívajících abemaciclib byly hlášeny zvýšené hladiny ALT a AST; může být nutné upravit dávku abemaciclibu, případně trvale ukončit léčbu. Průjem je nejčastějším nežádoucím účinkem a může být spojen s dehydratací. Při prvním příznaku řídké stolice mají pacientky zahájit léčbu antidiaroly, jako je loperamid, zvýšit perorální příjem tekutin a informovat svého lékaře. Při rozvoji průjmu ≥ stupně 2 se doporučuje úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti abemaciclibu u pacientek s viscerální krizí. Přípravek nemají užívat pacientky s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. 1 tableta přípravku obsahuje méně než 1mmol sodíku. Interakce: Při léčbě abemaciclibem je třeba se vyvarovat podávání silných inhibitorů CYP3A4. Je-li nutné podat souběžně silné inhibitory CYP3A4, má se dávka abemaciclibu snížit a následně pečlivě sledovat toxicita. Po ukončení podávání inhibitoru CYP3A4 se má dávka abemaciclibu zvýšit na dávku podávanou před zahájením podávání inhibitoru. U pacientek léčených středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, měl by se však pečlivě sledovat výskyt toxicit. Je třeba vyvarovat se souběžného podávání induktorů CYP3A4 (riziko snížené účinnosti abemaciclibu). Abemaciclib a jeho hlavní aktivní metabolity inhibují některé renální transportéry, může dojít k interakcím s klinicky významnými substráty těchto transportérů, např. kreatininem nebo substráty těchto transportérů s úzkým terapeutickým indexem, jako je digoxin nebo dabigatran etexilát. Nevyskytly se žádné klinicky relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi abemaciclibem a anastrozolem, fulvestrantem, exemestanem, letrozolem nebo tamoxifinem. Fertilita, těhotenství a kojení: Účinek abemaciclibu na fertilitu u člověka není znám. Léčba abemaciclibem se nedoporučuje během těhotenství a u žen v reprodukčním věku nepoužívajících antikoncepci. Ženy v reprodukčním věku by měly během léčby a alespoň 3 týdny po jejím ukončení používat vysoce účinnou antikoncepci. Ženám užívajícím systémově působící hormonální antikoncepci se doporučuje přidat bariérovou metodu. Pacientky užívající abemaciclib nemají kojit. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Verzenio má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientkám je třeba doporučit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů, jestliže se u nich během léčby objeví únava nebo závratě. Nežádoucí účinky: Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou průjem, infekce, neutropenie, anémie, únava, nevolnost, zvracení a snížená chuť k jídlu. Abemaciclib zvyšuje u pacientek kreatinin v séru (inhibiči renálních tubulárních sekrečních transportérů, bez ovlivnění glomerulární filtrace) Balení, výdej a hrazení: Dostupná balení po 28 potahovaných tabletách (blistry z PCTFE/PE/PVC zatavené hliníkovou fólií v kalendářových blistrech). Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis s preskripčním omezením a přípravek dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky pro uchování: Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel registračního rozhodnutí: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu: EU/1/18/1307/001-021; 16.1.2020

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.cz/cs/produkty/vpois.aspx> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

Reference:

1. Verzenio SPC, <http://www.ema.europa.eu>.
 2. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy -- MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. Published online September 29, 2019

[#] primární endokrinní rezistence definována dle ESMO jako relaps onemocnění v průběhu prvních dvou let adjuvantní endokrinní léčby nebo progresse onemocnění do 6 měsíců od zahájení první linie endokrinní léčby pro pokročilé onemocnění.

MBC = pokročilý/metastatický karcinom prsu. ET = endokrinní terapie. ITT = se záměrem léčit.

 ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobřežní 394/12,
 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111





Ilustrační foto: Depositphotos

Kombinace hormonální léčby s cílenou léčbou – současné možnosti v klinické praxi

a) mTOR inhibitory

Dlouhodobě používanou léčebnou možností, která zefektivňuje hormonální terapii a ovlivňuje hormonální rezistenci, je kombinace steroidního inhibitoru aromatázy exemestanu s mTOR inhibitorem everolimem. Efektivita této léčebné kombinace byla prokázána na základě klinických studií BOLERO2 a BRAWO. Nejvíce byla tato léčba užívána u pacientek s progresí onemocnění v průběhu léčby nebo po léčbě nesteroidním inhibitorem aromatázy. Everolimus zasahuje do intracelulární signální dráhy PI3K/AKT/mTOR, která je spoluodpovědná za vznik hormonální rezistence. Kombinací everolimu s exemestanem bylo dosaženo signifikantního prodloužení PFS v kombinovaném rameni ve srovnání s monoterapií exemestanem (11,0 vs. 4,1 měsíce). Doposud není k dispozici biomarker, který by predikoval odpověď pacientek na terapii everolimem. Aktuální role a přesné místo everolimu v léčebném algoritmu SR pozitivního a HER2 negativního karcinomu se poněkud změnilo, protože vstupem CDK 4/6 inhibitorů do klinické praxe došlo ke změně léčebného algoritmu a k rozšíření terapeutických možností.

b) CDK 4/6 inhibitory

Cyklin dependentní kinázy patří mezi klíčové regulátory buněčného cyklu. Jedná se o serin-threonin kinázy, zodpovědné za aktivaci cyklinů. Klíčovým cyklinem je cyklin D, který je aktivován fosforylovanou formou CDK 4 a CDK 6. Výsledkem aktivace cyklinu D je odpojení transkripčního faktoru E2F z vazby s Rb proteinem a jeho následná aktivace. Tento proces umožní buňce přejít přes G1 kontrolní bod z G do S fáze buněčného cyklu.

Pokud buňka výše zmíněné pochody nedokončí a buněčný cyklus nepřejde do S fáze, dochází k aktivaci apoptózy. Alterace výše popsaného mechanismu vede ke ztrátě regulace buněčného cyklu a vzniku hormonální rezistence. V nádorových buňkách karcinomu prsu je častá zvýšená exprese a aktivita CDK 4/6, bývá přítomna i řada mutací genů vedoucích ke zvýšené produkci cyklinu D, CDK 4/6 a snížení exprese inhibitoru CDK 4/6 p16. V současné době je možné ze skupiny CDK 4/6 inhibitorů použít všechny tři preparáty, tj. palbociklib, ribociklib i abemaciklib. Zásadními klinickými studiemi pro palbociklib byly studie PALOMA-1, PALOMA-2 a PALOMA-3, pro ribociklib MONALEESA-2, MONALEESA-3 a MONALEESA-7 a pro abemaciklib MONARCH-1, MONARCH-2 a MONARCH-3. Všechny tři preparáty jsou registrovány k léčbě pacientek s SR+ a HER2– onemocněním v rámci 1. nebo 2. linie léčby. Úhrada doposud stanovena není ani u jednoho z preparátů. Kombinace CDK 4/6 inhibitorů je možná s nesteroidním inhibitorem aromatázy nebo fulvestrantem. Terapie přináší benefit ve smyslu prodloužení PFS oproti hormonální terapii samotné u všech preparátů pro všechny podskupiny pacientek, v případě ribociklibu a abemaciklibu jsou k dispozici i data poukazující na benefit v celkovém přežívání. Z léčby CDK inhibitory profitují jak pacientky již předléčené hormonální terapií pro diseminované onemocnění, tak i pacientky doposud pro pokračující onemocnění neléčené, benefit není závislý ani na rozsahu onemocnění – profitují jak pacientky pouze s kostním postižením, tak i pacientky s viscerální diseminací. Léčba je ve většině případů dobře tolerována, nejčastějším nežádoucím účinkem je u palbociklibu a ribociklibu myelotoxická v podobě leukopenie/neutropenie, u ribociklibu je třeba monitorovat kardiální parametry ve smyslu QTc intervalu a pamatovat na hepatotoxicitu. V případě abemaciklibu je nejčastějším nežádoucím

účinkem diarhea, myelotoxicita celkově je pozorována v menším procentu případů, než je tomu u palbociklibu a abemaciklibu. Dávkovací schéma je u palbociklibu a ribociklibu obdobné, abemaciklib se liší kontinuálním užíváním. V následujícím textu se budeme blíže věnovat abemaciklibu.

Abemaciklib v kontextu ostatních CDK 4/6 inhibitorů

Abemaciklib je třetím zástupcem skupiny CDK 4/6 inhibitorů. Od palbociklibu a ribociklibu se odlišuje v několika ohledech. Základním mechanismem účinku je opět inhibice cyklin dependentní kinázy 4 a 6, nicméně abemaciklib, na rozdíl od palbociklibu a ribociklibu, výrazně více selektivně inhibuje komplex CDK 4/cyklin D. Dalším rozdílem je dávkovací schéma – na rozdíl od palbociklibu a ribociklibu se abemaciklib užívá kontinuálně ve dvou denních dávkách. Odlišnost je patrná i v toxickém profilu, na rozdíl od palbociklibu a ribociklibu není myelotoxicita pozorována v tak vysokém procentu, nicméně výraznější jsou projevy gastrointestinální slizniční toxicity. Na rozdíl od palbociklibu a ribociklibu abemaciklib vykazuje léčebný efekt i v monoterapii u pacientek předléčených hormonální terapií a chemoterapií. Klinická studie MONARCH-1 hodnotila léčebný efekt abemaciklibu v monoterapii u pacientek předléčených hormonální terapií a chemoterapií (pacientky byly průměrně léčeny třemi liniemi léčby). Více než 90 % pacientek mělo viscerální postižení. V dávce 200 mg 2x denně byl podáván pacientkám (zařazeno bylo 132 pacientek) do progresu onemocnění. Četnost odpovědí činila 19,7 %, klinický benefit byl pozorován u 42,4 % pacientek. Medián PFS byl 6 měsíců, medián OS byl v rámci finální analýzy 22,3 měsíce. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 24 % pacientek, diarhea byla nejčastějším nežádoucím účinkem, pozorována byla u 90,2 % pacientek, nejčastěji stupně závažnosti 1 (41,7 %) nebo 2 (28,8 %). Diarhea stupně závažnosti 3 byla popsána u 19,7 % pacientek. Neutropenie se vyskytla u 87,7 % pacientek, přičemž neutropenie stupně závažnosti 3 byla pozorována u 22,3 % pacientek. U jedné pacientky se vyskytla febrilní neutropenie. Redukce dávky abemaciklibu pro nežádoucí účinky byla nutná u 65 pacientek (49,2 %). Vzhledem k velice dobrému protinádorovému efektu v monoterapii a dobré kontrole onemocnění u těžce předléčených pacientek byl abemaciklib v monoterapii v USA pro tuto skupinu pacientek schválen FDA jakožto jedna z léčebných možností. V kombinaci s hormonální terapií jsou k dispozici výsledky klinických studií, které hodnotily efekt abemaciklibu v kombinaci s nesteroidním inhibitorem aromatázy u pacientek doposud neléčených pro diseminované onemocnění nebo v kombinaci s fulvestrantem u pacientek, které již pro diseminované onemocnění léčené byly, případně u nich došlo k časnému relapsu na adjuvantní hormonální léčbě. Studie MONARCH-2 hodnotila účinnost abemaciklibu v dávce 150 mg 2x denně kontinuálně v kombinaci s fulvestrantem ve standardním dávkování oproti fulvestrantu samotnému u pacientek již léčených hormonální terapií pro diseminované onemocnění, případně s časným relapsem na adjuvantní hormonální léčbě. Zařazeno bylo 669 pacientek, iniciálně byla podávána dávka 200 mg abemaciklibu 2x denně, nicméně na základě výsledku bezpečnostní analýzy byla dávka snížena na 150 mg 2x denně. V kombinovaném rameni bylo dosaženo signifikantního prodloužení PFS oproti rameni kontrolnímu (16,4 měsíce vs. 9,3 měsíce, HR 0,553; 95% CI 0,449–0,681; $p < 0,001$) a k signifikantnímu prodloužení celkového přežití (46,7 měsíců vs. 37,3 měsíců, HR 0,757; 95% CI, 0,606–0,945, $P=0,01$). Celková odpověď na léčbu v kombinovaném rameni dosáhla 48,1 % ve srovnání s 21,3 % v rameni kontrolním. Nejčastějšími nežádoucími účinky v rameni s abemaciklibem byly diarhea (86,4 %), neutropenie (46 %) a nauzea (45,1 %). Studie prokázala benefit přidání abemaciklibu k fulvestrantu u této podskupiny pacientek, na základě této stu-

die byl lék registrován FDA i EMA k použití v klinické praxi. Studie MONARCH-3 hodnotila efektivitu abemaciklibu v dávkovacím schématu 150 mg 2x denně kontinuálně v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem oproti samotné terapii nesteroidním IA. V rámci 1. interim analýzy při mediánu sledování 18 měsíců nebyl medián PFS pro kombinované rameno dosažen, v kontrolním rameni byl medián PFS 14,7 měsíce (HR 0,54; 95% CI 0,41–0,72; $p = 0,00021$). Při finální analýze PFS byla hodnota PFS pro kombinované rameno 28,18 měsíce vs. 14,76 měsíce pro rameno s placebem (HR0,540; 95% CI 0,418–0,698; $p=0,000002$). Medián trvání odpovědi byl signifikantně delší v rameni s abemaciklibem oproti rameni s fulvestrantem samotným (27,39 měsíce vs. 17,46 měsíce). Odpověď na léčbu byla vyšší v kombinovaném rameni (59 %) než v rameni kontrolním (44 %). Bezpečnostní profil a toxicita byly konzistentní s předchozími výsledky. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly diarhea (81 %), nejčastěji však grade 1 (44,6 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem grade 3 byla neutropenie (23,9 %), diarhea (9,5 %) a leukopenie (8,6 %). Na základě výsledků studie MONARCH-3 byl abemaciklib schválen v kombinaci s nesteroidním inhibitorem aromatázy k použití v klinické praxi v USA i EU.

Závěr

Na základě výše zmíněných studií a jejich výsledků je zřejmé, že přidání inhibitorů CDK 4/6 vede k výraznému zlepšení léčebné odpovědi oproti samotné hormonální terapii u pacientek s SR pozitivním a HER2 negativním metastatickým karcinomem prsu. Benefit je zřejmý jak v rámci první, tak i druhé linie léčby. Z přidání CDK 4/6 inhibitorů profitují veškeré pacientky, neexistuje specifická podskupina, které by měla signifikantně lepší nebo horší odpověď na léčbu. Doposud neexistuje prediktor odpovědi na léčbu, který by dokázal specificky identifikovat podskupinu pacientek, která by z terapie měla největší prospěch. Otázkou je také optimální načasování zařazení CDK inhibitoru do léčebného schématu – není jasné, zda by měly být všechny pacientky léčeny CDK inhibitorem hned v rámci první linie léčby. Shoda však panuje na tom, že v rámci hormonální léčby by do některé z linií měl být CDK inhibitor zařazen, protože díky signifikantnímu prodloužení PFS a vyšší kontrole onemocnění dochází k výraznému oddálení okamžiku, kdy je nutné zahájit léčbu chemoterapií. To je jednoznačně spojeno se zlepšením kvality života pacientek. Všechny tři aktuálně dostupné preparáty jsou víceméně konzistentní ve svých léčebných výsledcích. Abemaciklib, na rozdíl od palbociklibu a ribociklibu, prokázal poměrně silnou protinádorovou aktivitu i v monoterapii u pacientek výrazně předléčených s velkým rozsahem onemocnění. Příčina této efektivit v monoterapii není jednoznačně vysvětlena, roli bude hrát jiné dávkování a kontinuální podávání preparátu (výsledky preklinických studií poukazovaly na fakt, že krátkodobá inhibice buněčného cyklu s následným přerušением inhibice CDK 4/6 je spojena s rebound fenoménem). Abemaciklib je také 14x potentnějším inhibitorem komplexu CDK 4/cyklin D1 než komplexu CDK 6/cyklin D1/2/3. Zatímco aktivace CDK 4 je důležitá pro vznik nádorového onemocnění jako takového, CDK 6 je důležitá pro hematopoezu a diferenciaci krevních elementů. Větší inhibice CDK 6 u palbociklibu a ribociklibu vysvětluje větší hematologickou toxicitu s nutností intermitentního dávkování. Další zlepšení léčebných výsledků lze v budoucnu očekávat v případě možnosti identifikace přesných mechanismů vzniku hormonální rezistence pomocí NGS (např. detekce mutací *ESR1*, *PI3CA*, *AKT*, *MTOR*, *PTEN*), na základě kterých bude volena specifická terapie. Velice přínosná by byla i identifikace jednoznačného prediktivního faktoru pro léčbu CDK inhibitory. Jisté však je, že díky stávající léčebným možnostem došlo k dalšímu zlepšení prognózy pacientek s diseminovaným karcinomem prsu.

MUDr. Miloš Holánek

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Léčba olaparibem u relabujícího ovariálního karcinomu senzitivního k platině

Studie: SOLO2 již dříve prokázala, že udržovací léčba látkou olaparib z třídy PARP inhibitorů u pacientek s platina senzitivním relabujícím ovariálním karcinomem (PSROC) a BRCA mutací (BRCAm) vedla k statisticky významnému zlepšení délky mediánu přežití bez progresu (PFS) v délce 13,6 měsíce vs placebo (hazard ratio HR 0,30) včetně zlepšení doby do druhé progresu nebo úmrtí a benefitu PFS zohledňujícího kvalitu života (quality adjusted PFS) při udržovací léčbě olaparibem vs placebo. Na kongresu ASCO 2020 byla v červnu prezentována on-line konečná analýza celkového přežití.

Studie SOLO2

Bezpečnost a účinnost olaparibu v udržovací terapii na platinu senzitivních pacientek léčených pro recidivující karcinom ovaria, vejcovodu nebo primárně peritoneální karcinom (PSR) byla hodnocena v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii fáze III u pacientek s přítomnou zárodečnou mutací BRCA1/2. Studie porovnávala účinnost udržovací léčby přípravkem Lynparza u 295 pacientek s high grade serózním nebo endometrioidním ovariálním karcinomem (PSR) (300 mg 2 x tableta po 150 mg dvakrát denně) (randomizace 2:1: 196 olaparib a 99 placebo), s odpovědí (CR nebo PR) po ukončení chemoterapie obsahující platinu.

Do studie byly zařazeny pacientky léčené dvěma nebo více režimy s obsahem platiny a jejichž onemocnění se opakovaně vyskytlo > 6 měsíců po ukončení předposlední chemoterapie na bázi platiny. Pacientky nepodstoupily předchozí léčbu olaparibem nebo jiným inhibitorem PARP. Pacientky mohly užívat před zahájením léčby bevacizumab, s výjimkou režimu bezprostředně před randomizací. Všechny pacientky měly germinální mutaci v genech BRCA1/2. Mutace v genech BRCA1/2 byly určeny buď testováním zárodečné mutace v krvi prostřednictvím lokálních stanovení nebo centrálního testování v laboratořích Myriad nebo místním testováním vzorku nádoru. Rozsáhlé přestavby genů BRCA1/2 byly zjištěny u 4,7 % (14/295) randomizovaných pacientek.

Demografické údaje a údaje výchozích hodnot byly většinou dobře vyváženy mezi ramenem s olaparibem a ramenem s placebem. Medián věku pacientek v obou ramenech byl 56 let. U více než 80 % pacientek byl ovariální karcinom primárním karcinomem. Nejběžnější histologický typ byl serózní karcinom (> 90 %), u 6 % pacientek byla stanovena endometrioidní histologie. V rameni s olaparibem mělo 55 % pacientek pouze 2 předchozí režimy

léčby, přičemž 45 % pacientek podstoupilo 3 nebo více předchozích léčebných režimů.

V rameni s placebem mělo 61 % pacientek pouze dva předchozí léčebné režimy, 39 % pacientek podstoupilo 3 nebo více předchozí léčebné režimy. Většina pacientek měla výkonostní stav ECOG 0 (81 %), 19% pacientek měla výkonostní status 1 a u 1 % pacientek nebyl výkonostní status znám. Interval bez léčby deriváty platiny byl > 12 měsíců u 60 % pacientek a 6–12 měsíců u 40 % pacientek. U 47 % pacientek byla odpověď na předchozí chemoterapii platinou kompletní a u 53 % pacientek částečná. V rameni s olaparibem, resp. s placebem užívalo 17 %, resp. 20 % pacientek dříve bevacizumab.

Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresu (PFS) hodnocená zkoušejícím podle RECIST 1.1. Mezi sekundární cílové parametry účinnosti patřily PFS2, OS TDT, TFST, TSST a HRQoL. Studie splnila svůj primární cíl, který prokázal klinicky a statisticky významné zlepšení PFS pro olaparib hodnocené zkoušejícím v porovnání s placebem s HR 0,30 (95% CI 0,22–0,41; $p < 0,0001$; medián 19,1 měsíce pro olaparib vs. 5,5 měsíce pro placebo). Hodnocení PFS zkoušejícím podpořilo nezavislé centrální radiologické posouzení PFS (HR 0,25; 95% CI 0,18–0,35; $p < 0,0001$; medián 30,2 měsíce pro olaparib a 5,5 měsíce pro placebo). Po 2 letech 43 % pacientek léčených olaparibem zůstalo bez progresu ve srovnání s pouze 15 % pacientek ve skupině s placebem.

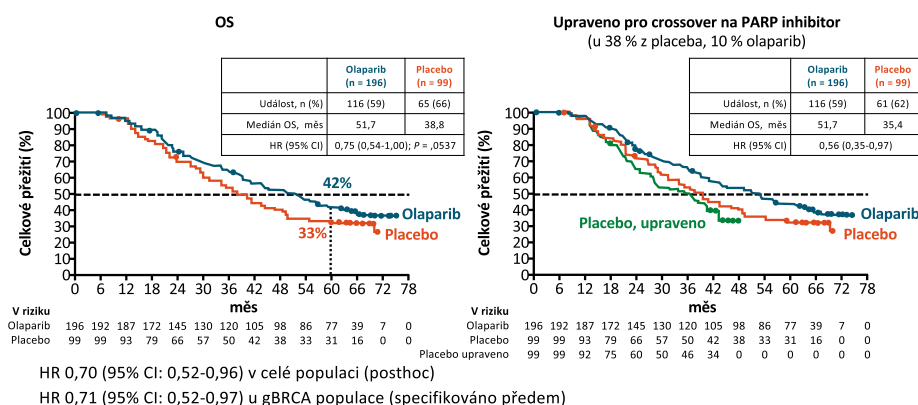
Výsledky studie

K uzavření dat 3.2.2020 byl medián sledování 65 měsíců v obou ramenech. Byl zaznamenán celkový benefit léčby olaparibem vs placebo v celkovém přežití OS HR 0,74 (95% [IS] 0,54–1,00) v celé analýze neupravené pro crossover, z placeba přešlo na aktivní léčbu PARP inhibitorem 38,4 % léčených pacientek). Po 5 letech podle Kaplan-Meierových křivek přežívalo 42,1 % pacientek léčených olaparibem vs. 33,2 % na placebo respektive 28,3 % pacientek léčených olaparibem a 12,8 % pacientek zůstávalo bez následné terapie. Dlouhodobá snášenlivost byla shodná s předchozími publikovanými daty (graf).

Finální analýza OS studie SOLO2 udržovací terapie olaparibem přinesla bezprecedentní trend prodloužení mediánu celkového přežití o 12,9 měsíce vs. placebo. Jedná se o první studii s tabletami olaparibu a první od studie fáze II Study 19 (NCT00753545) dokládající dlouhodobý follow-up a konečná data celkového přežití OS u pacientek s PSROC a BRCAm.

Graf: SOLO2: Finální OS analýza

SOLO2: Finální analýza celkového přežití - OS



Poveda, ASCO 2020, Abstr 6002

Zdroj: SPC Lynparza, ASCO 2020, Abstr. 6002

Hrazena
od 1. září 2018
v udržovací
léčbě relabujícího
ovariálního
karcinomu*

Lynparza™
olaparib
capsules 50 mg

Mám rakovinu vaječníku.
OTESTUJTE MĚ
na BRCAm.

ZAČNĚTE MĚ LÉČIT
přípravkem Lynparza (olaparib).

Lynparza, jako udržovací léčba, prokázala významné prodloužení PFS (11,2 vs. 4,3 měs.; HR = 0,18; 95 % IS 0,10–0,31; P < 0,00001) u pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku s BRCA mutací citlivým na léčbu platinou.¹

Otestujte každou svou pacientku s karcinomem vaječníku na přítomnost mutace BRCA a najděte tu, která bude mít užitek z léčby přípravkem Lynparza.²

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LYNPARZA® 50 mg tvrdé tobolky

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem s mutací BRCA (germinální a/nebo somatickou) citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podání:** Přítomnost škodlivé mutace genu (bud' zárodečná nebo v nádoru) náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba pacientek přípravkem Lynparza má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platinu. V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávku na 200 mg 2x denně. Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg 2x denně. Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních látkách. Pokud musí být silné a středně silné inhibitory CYP3A podávány souběžně, doporučená snížená dávka olaparibu je 150 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 300 mg) se silným inhibitorem CYP3A nebo 200 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 400 mg) se středně silným inhibitorem CYP3A. Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lynparza 300 mg dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 600 mg). Použití přípravku Lynparza se nedoporučuje u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min), protože nejsou k dispozici údaje o těchto pacientkách. Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A) bez úpravy dávkování. Přípravek Lynparza se nedoporučuje používat u pacientek se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože bezpečnost a účinnost nebyla u těchto pacientek studována. Populační analýza dostupných dat neodhalila žádné údaje, že by hmotnost pacientky ovlivňovala plazmatické koncentrace olaparibu, a neprokázala vztah mezi plazmatickými koncentracemi olaparibu a věkem pacientky. Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Léčba přípravkem Lynparza má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lynparza se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. **Pneumonitida:** Pokud se u pacientek objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje. Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně, dávka olaparibu se má snížit. Souběžné podávání olaparibu se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje. V případě, že pacientka užívající olaparib má být léčena silným induktorem CYP3A, předepisující lékař si má být vědom, že účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacientka, která užívá olaparib, má být léčena inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky olaparibu a doporučuje se korigovat tyto nežádoucí účinky snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivy nebyla studována. Pokud se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s olaparibem, je třeba opatrnosti a pacientky mají být pečlivě sledovány. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit snížení expozice substrátům pro CYP3A olaparibem cestou enzymové indukce, může být účinnost hormonální antikoncepce snížena při souběžném užívání olaparibu. Proto je třeba zvážit dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce a pravidelně provádění těhotenských testů v průběhu léčby. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Monoterapie olaparibem byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti, které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. K velmi častým nežádoucím účinkům (> 10 %) patří nauzea, únava, zvracení, anémie, průjem, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dysgeuzie, neutropenie, kašel, dušnost, závratě, dyspepsie, leukopenie, trombocytopenie a bolest v epigastriu. Častým nežádoucím účinkům patří lymfopenie, stomatitida a zvýšený kreatinin v krvi. Jako méně časté byly zaznamenány hypersenzitivita, dermatitida a zvětšení středního objemu erytrocytů. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Veškeré tobolky, které zmrzly, musí být zlikvidovány. Přípravek Lynparza tobolky lze uchovávat až 3 měsíce při teplotě do 30 °C. Po této době musí být tobolky zlikvidovány. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Balení přípravku:** Plastová HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001. **Datum revize textu SPC:** 3. 7. 2020. **Referenční číslo dokumentu:** 03072020API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2020

* high-grade serózní epiteliální nádor vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneální

Literatura: 1. Lederermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [online]. 2014, vol. 15, issue 8, s. 852–861 [cit. 2015-04-03]. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70228-1. 2. Foretova L et al. Recommendations for preventive Care for Women with Rare Genetic Cause of Breast and Ovarian Cancer. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 256-2513.

AstraZeneca

DIABETOLOGIE

Léčba DM 2 z pohledu nefrologa, studie CREDENCE a kanagliflozin

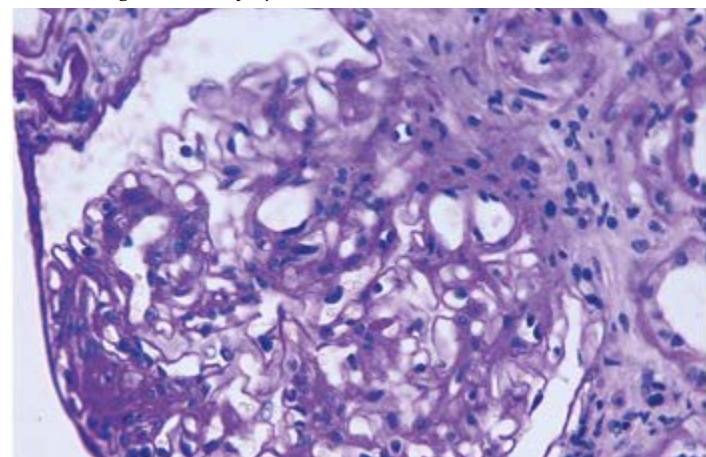
Diabetické onemocnění ledvin na podkladě diabetu mellitu 2. typu je nejčastější příčinou chronického selhání ledvin vyžadujícího léčbu náhradou funkce ledvin. Inhibice systému renin-angiotenzin u pacientů s diabetem 2. typu zpomaluje, ale nezastavuje progresi chronického onemocnění ledvin. Kanagliflozin, inhibitor kontransportu sodíku a glukózy (SGLT2) v proximálním tubulu ledviny ve studii CREDENCE významně snížil riziko primární kompozitní cílový parametr (zdvojnásobení sérového kreatininu, vývoj terminálního selhání ledvin a kardiovaskulární mortalitu) i renální specifický cílový parametr (zdvojnásobení sérového kreatininu a vývoj terminálního selhání ledvin). Inhibitory SGLT2 s prokázaným renoprotektivním účinkem by měly být u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin lékem volby.

Současné možnosti léčby diabetického onemocnění ledvin

Léčebné možnosti ovlivnění progresu diabetického onemocnění ledvin byly donedávna velmi omezené a omezovaly se zejména na dobrou kontrolu krevního tlaku i glykémie a snahu o snížení glomerulárního tlaku (a proteinurie) inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory AT1 receptoru pro angiotenzin. Dlouhodobou inhibicí systému renin-angiotenzin, která by měla být zahájena co nejdříve, nejpozději ve stadiu mikroalbuminurie, lze dosáhnout zpomalení progresu diabetického onemocnění ledvin. Pacienti léčení inhibicí systému renin-angiotenzin sice pomaleji, ale přece jen progredují do terminálního selhání ledvin. Snaha potencovat inhibicí systému renin-angiotenzin, např. kombinací inhibitoru ACE lisinoprilu s blokátorem AT1 receptoru losartanem nebo kombinací lisinoprilu s přímým inhibitorem reninu aliskirenem nebyla úspěšná a kombinace dvou inhibitorů systému renin-angiotenzin byla spojena se zvýšeným rizikem hyperkalémie, hypotenze a epizod akutního poškození ledvin. Selektivní blokátor ETA receptoru pro endotelin atrasentan sice snížil ve studii SONAR u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií riziko progresu renální insuficience vývoje terminálního selhání ledvin, nesnížil však kardiovaskulární riziko a pacienti léčení atrasentanem měli vyšší riziko retence tekutin.

Přes řadu proběhlých randomizovaných kontrolovaných studií nepřibyl v léčbě diabetického onemocnění ledvin od roku 2001 žádný nový lék.

Diabetická glomerulonefropatie



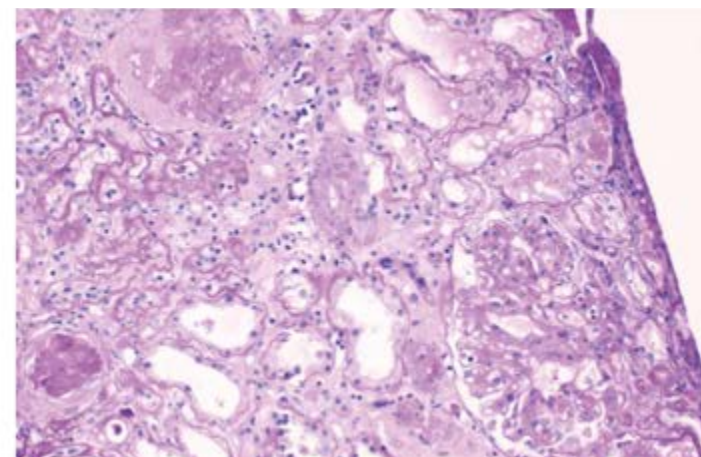
Perorální antidiabetika a progresu diabetického onemocnění ledvin

Deriváty sulfonylurey mají zřejmě na základě retrospektivní analýzy velké kohorty pacientů s diabetem 2. typu na vývoj renální funkce nepříznivý vliv. V poslední době stále více používané inhibitory DPP-4 (gliptiny) také nejsou renoprotektivní. Linagliptin neovlivnil ve studii CARMELINA u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin ani progresi chronické renální insuficience ani kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Agonisté GLP-1 zřejmě snižují u pacientů s diabetem 2. typu albuminurii (liraglutid ve studii LEADER a semaglutid ve studii SUSTAIN-6), ale jejich dlouhodobý renoprotektivní účinek (zpomalení rychlosti ztráty glomerulární filtrace) bude třeba teprve prokázat.

Inhibitory SGLT2 a progresu diabetického onemocnění ledvin

Inhibitory sodíko-glukózového transportéru (SGLT2 – empagliflozin, kanagliflozin a dapagliflozin) nejen snižují glykémii, ale (v závislosti na kardiovaskulárním riziku) příznivě ovlivňují i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, zejména riziko srdečního selhání (studie EMPA-REG Outcome, DECLARE-TIMI).

Sekundární analýzy těchto primárně kardiovaskulárních studií u pacientů s nízkým renálním rizikem ukázaly, že inhibitory SGLT2 snižují i renální riziko ve smyslu nově vzniklého diabe-



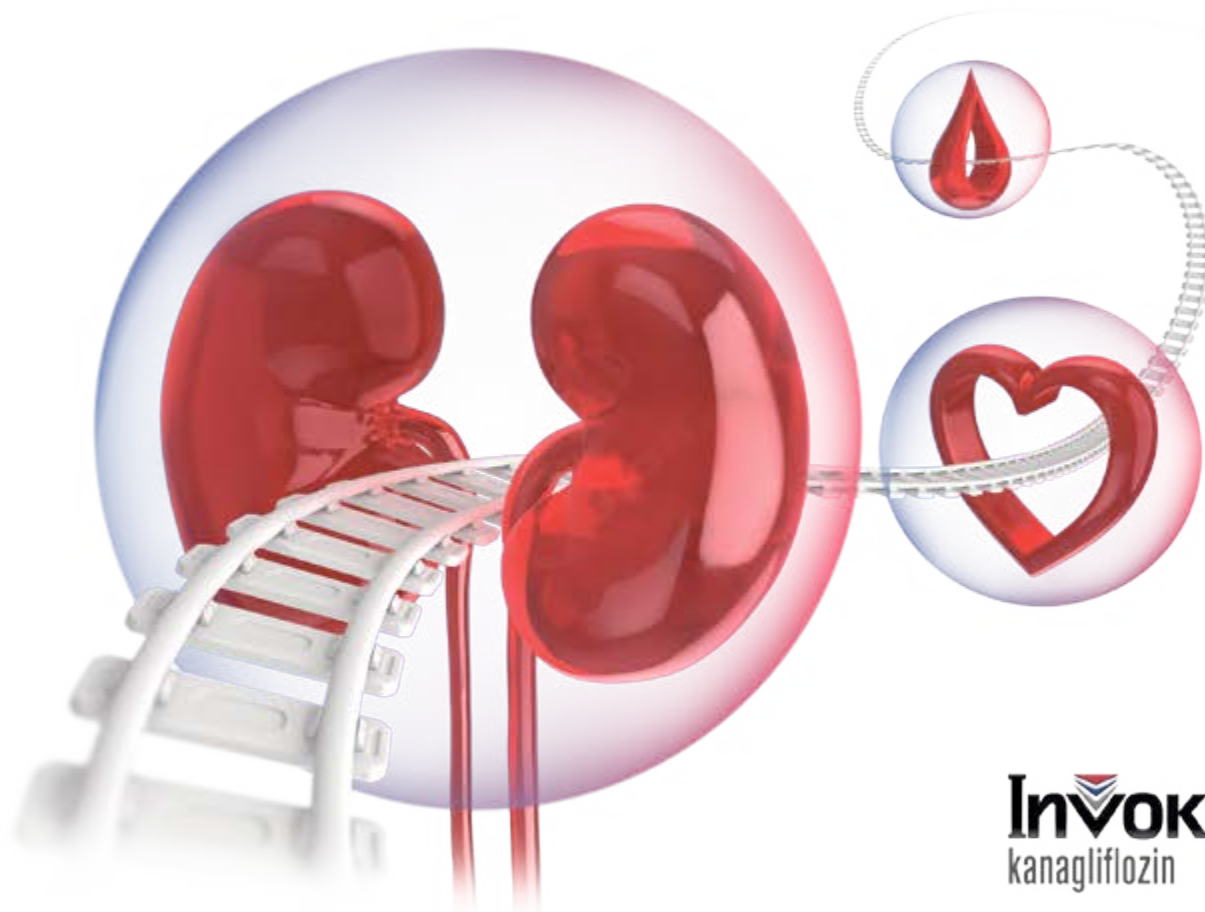
Cesta ke trojité ochraně u pacientů s DM2 začíná u ledvin



Přípravek Invokana poskytuje trojitou ochranu proti renálním příhodám, KV příhodám a zvýšení HbA1c¹⁻⁴



INVOKANA® (KANAGLIFLOZIN) má nyní důkazy o zpomalení progresu diabetického onemocnění ledvin¹



Invokana®
kanagliflozin

Zkrácená informace o přípravku Invokana® 100 mg a Invokana® 300 mg potahované tablety

Léčivá látka a léková forma: kanagliflozinum hemihydricum odpovídající kanagliflozinum 100 mg (300 mg) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem typu 2 jako přídatná léčba k dietě a cvičení v monoterapii, pokud se metformin považuje za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací, nebo jako přídatná léčba k dalším léčivým přípravkům k léčbě diabetu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob použití:** Perorálně jednou denně, nejlépe před prvním denním jídlem. Tablety se polykají celé. Doporučená počáteční dávka je 100 mg jednou denně. U pacientů tolerujících dávku 100 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl ≥ 60 ml/min a je u nich potřeba přísnější kontrola glykémie, lze zvýšit dávku na 300 mg jednou denně. U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby doporučuje korekce tohoto stavu. Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s insulinem nebo insulinovým sekretagogem, lze zvážit nižší dávku insulinu nebo insulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykémie. U pacientů ≥ 65 let je nutno vzít v úvahu funkci ledvin a riziko objemové deplece. Při léčbě diabetické nefropatie se má jako přídatná léčba ke standardní léčbě použít dávka 100 mg jednou denně. Doporučení k úpravě dávky podle hodnot eGFR viz úplný souhrn údajů o přípravku. Kanagliflozin

se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených kanagliflozinem byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně život ohrožujících stavů. U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit. V dlouhodobých klinických studiích kanagliflozinu u diabetických pacientů typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby bylo u pacientů léčených kanagliflozinem pozorováno přibližně dvojnásobné zvýšení rizika amputace v oblasti dolní končetiny. Případy nekrotizující fasciitidy v oblasti perinea byly hlášeny u pacientů užívajících SGLT2 inhibitory. Při zvýšené exkreci glukózy v moči byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida. **Interakce:** Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a riziko dehydratace a hypotenze. Kombinace s insulinem a insulinovým sekretagogem může způsobit hypoglykémii. Induktory UGT enzymů (třezalka tečkovaná, rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu. Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy je nutno monitorovat. **Těhotenství a kojení:** Kanagliflozin nemá být užíván během těhotenství a kojení. Při zjištění těhotenství má být léčba přerušena. Vliv kanagliflozinu na fertilitu u člověka nebyl studován,

u zvířat nebyly pozorovány žádné účinky. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických studií byly hypoglykémie v kombinaci s insulinem nebo derivátem sulfonylurey, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest (pyelonefritida a urosepsy byly nahlášeny během postmarketingového sledování) a polyurie nebo polakisurie. Pacienti s poruchou funkce ledvin a pacienti ve věku ≥ 75 let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu. Další nežádoucí účinky viz SPC. **Balení:** PVC/Al blistr perforovaný jednodávkový, 30x1 a 100x1 potahovaných tablet. **Podmínky uchovávání:** Doba použitelnosti 3 roky. Nevyžadovány žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Jméno držitele registrace:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Místní zástupce držitele rozhodnutí o registraci:** Mundipharma GesmbH. Austria – organizační složka ČR, Karolinská 650/1, CZ-18600 Praha 8, Česká republika. **Registrační čísla:** EU/1/13/884/001-008. **Datum revize textu:** 06/2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku.



Mundipharma GesmbH. Austria
organizační složka ČR
Karolinská 650/1, 186 00 Praha 8-Karlín,
www.mundipharma.cz

1. SPC Invokana, datum poslední revize textu 26. 6. 2020. 2. SPC Forxiga, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0193660&tab=texts>. 3. SPC Jardiance, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210026&tab=texts>. 4. SPC Steglatro, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0222854>

tického onemocnění ledvin, zdvojnásobení sérového kreatininu i vývoje terminálního selhání ledvin.

Příznivé (kardiovaskulární i) renální výsledky byly potvrzeny i v metaanalýze těchto tří studií zahrnující celkem 34 322 pacientů. Inhibitory SGLT2 snížily riziko progresse renálního onemocnění o 45 %. Tyto studie ale byly primárně kardiovaskulární a zahrnovaly jen cca 25 % pacientů se zvýšeným renálním rizikem (odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 1 ml/s/1,72 m²).

Studie CREDENCE – definitivní průkaz renoprotektivního účinku inhibice SGLT2

Studie CREDENCE byla studie zaměřená primárně na renální účinky inhibitoru SGLT2 kanagliflozinu u pacientů diabetem 2. typu a vysokým renálním rizikem (albuminurií).

Do studie bylo zařazeno 4401 pacientů starších 30 let s diabetem 2. typu a glykovaným Hb 6,5–12 % (DCCT), chronickým onemocněním ledvin (odhadovanou glomerulární filtrací – eGF – podle rovnice CKD-EPI 30–90 ml/min/1,73 m² a albuminurií (poměrem albumin/kreatinin v moči 300–5000 mg/g) na stabilní (maximální tolerované) dávce inhibitoru ACE nebo blokátoru AT1 receptoru pro angiotenzin II. Tito pacienti byli randomizováni ke kanagliflozinu (100 mg jednou denně) nebo placebo (se stratifikací podle eGF). Průměrný věk zařazených pacientů byl 63 let, 34 % pacientů byly ženy. Průměrný glykovaný Hb byl 8,3 %, průměrná eGF byla 56,2 ml/min/1,73m², střední poměr albumin/kreatinin byl 927 mg/g, bez rozdílů mezi oběma větvemi studie.

Primárním cílovým parametrem byl kompozit terminálního selhání ledvin (léčba dialýzou alespoň 30 dní, transplantace ledvin, nebo eGF < 15 ml/min/1,73 m²), zdvojnásobení sérového kreatininu trvajícím alespoň 30 dní nebo smrti z kardiovaskulární či renální příčiny. Sekundárními cílovými parametry byly mj. kompozit kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání, kompozit kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody; hospitalizace pro srdeční selhání.

Studie byla na základě interim analýzy (hodnocené Data Safety Monitoring Board) předčasně zastavena, protože bylo dosaženo předem definovaných cílů studie. Střední doba, kterou pacienti ve studii strávili, byla v době ukončení studie 2,62 roku.

Kanagliflozin ve srovnání s placebem statisticky vysoce významně snížil výskyt primárního kompozitního cílového parametru o 30 % (p = 0,0001), konzistentně ve všech prespecifikovaných skupinách pacientů. Kanagliflozin také snížil riziko terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin o 32% (p = 0,002) a riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 40 % (p < 0,001). Kanagliflozin byl i ve studii CREDENCE kardioprotektivní. Pacienti léčení kanagliflozinem měli o 31% nižší riziko kompozitu kardiovaskulární smrti a hospitalizace pro srdeční selhání (p < 0,001), o 39 % nižší riziko hospitalizace pro srdeční selhání (p < 0,001) a o 20 % nižší riziko kompozitu kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (p = 0,01). Kanagliflozin snížil ve srovnání s placebem i kardiovaskulární mortalitu o 22 % (p = 0,05).

Kanagliflozin byl velmi dobře tolerován, nežádoucí účinky i závažné nežádoucí účinky se vyskytly stejně často u pacientů léčených kanagliflozinem a placebem. Mezi pacienty léčenými kanagliflozinem a placebem nebyl ani rozdíl v četnosti amputací dolních končetin (12,3 vs. 11,2 amputací na 1000 patientských let), ani ve výskytu fraktur. Diabetická ketoacidóza byla velmi vzácná, ale vyskytovala se častěji u pacientů léčených kanagliflozinem (2,2 vs. 0,2 na 1000 patientských let).

Kanagliflozin ve srovnání s placebem také mírně snížil systolický (o 3,3 mm Hg) i diastolický (o 0,95 mm Hg) krevní tlak, tělesnou hmotnost (o 0,8 kg), glykovaný Hb (o 0,25%), albuminurii (o 31%) i rychlost ztráty eGF (-3,19±0,15 vs. -4,71±0,15 ml/min/1,73m²/rok). Během prvních tří týdnů byl pokles eGF větší v kanagliflozinové než v placebové skupině (-3,72±0,25 vs. -0,55±0,25 ml/

min/1,73m²/rok). Poté byl ale pokles eGF u pacientů léčených kanagliflozinem ve srovnání s pacienty na placebo významně nižší (-1,85±0,13 vs. -4,59±0,14 ml/min/1,73m²/rok).

Renoprotektivní účinek kanagliflozinu byl konzistentní ve všech podskupinách pacientů hodnocených dle albuminurie a odhadované glomerulární filtrace, největší efekt byl ale zaznamenán u pacientů s albuminurií > 1000 mg/g kreatininu a u pacientů s eGF v rozmezí 45–50 ml/min/1,73m² (ve které bylo riziko kompozitního renálního cílového parametru sníženo o 53 %). Studie CREDENCE jednoznačně prokázala renoprotektivní účinek kanagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na podkladě diabetu 2. typu. Kanagliflozin byl navíc u těchto pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem i kardioprotektivní. Léčba byla navíc velmi dobře tolerována s výskytem nežádoucích účinků u pacientů léčených kanagliflozinem v porovnání s pacienty léčenými placebem.

Jaký je mechanismus renoprotektivního účinku kanagliflozinu?

Výrazný renoprotektivní účinek kanagliflozinu byl dosažen přes jen malý rozdíl mezi oběma větvemi studie v tělesné hmotnosti, krevním tlaku a glykovaném Hb a je tedy zřejmě na hypoglykemiizujícím účinku kanagliflozinu nezávislý.

Inhibice SGLT2 zvyšuje dodávku sodíku k macula densa v distálním nefronu s následnou aktivací tzv. tubuloglomerulární zpětné vazby, tj. modulací tonu dilatované aferentní arterioly s poklesem intraglomerulárního tlaku. Pro význam tohoto mechanismu svědčí kanagliflozinem indukovaný úvodní pokles glomerulární filtrace, který je podobného rozsahu jako u pacientů, u kterých je zahájena inhibice systému renin-angiotenzin. Recentně bylo ale prokázáno, že u diabetu 2. typu snižují inhibitory SGLT2 glomerulární tlak také dilatací eferentní arterioly.

Důležité je, že efekt inhibitorů SGLT2 je aditivní k účinkům inhibice systému renin-angiotenzin, ve studii CREDENCE byl tento efekt přítomen u pacientů na maximální tolerované dávce ACEI nebo inhibitoru AT1 receptoru pro angiotenzin.

SGLT2 inhibitory by měly snižovat glomerulární tlak i u pacientů s diabetem 1. typu i u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin. Tyto hypotézy jsou v současné době testovány ve dvou velkých randomizovaných kontrolovaných studiích (DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY), jejichž výsledky by měly být k dispozici v roce 2020, resp. 2022. Studie DAPA-CKD byla předčasně zastavena vzhledem k příznivému efektu dapagliflozinu na renální cílové parametry u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin i u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin. Její výsledky ale nebyly dosud publikovány.

Místo kanagliflozinu v léčbě diabetického onemocnění ledvin

Studie CREDENCE přinesla pro pacienty s diabetem 2. typu zásadně novou pozitivní informaci. Po dlouhé době máme k dispozici lék, který po přidání k inhibitorům systému renin-angiotenzin dále zpomaluje progresi CKD u pacientů s diabetem 2. typu. Zpomalení progresse renální insuficience je spojeno s nižší mortalitou, vyšší kvalitou života a mělo by být vzhledem k vysokým nákladům na náhradu funkce ledvin nákladově efektivní. Velikou výhodou je také nejen protektivní, ale současně i kardioprotektivní účinek. Podle doporučení American Diabetes Association (ADA) a European Association for the Study of Diabetes (EASD) by měli být přednostně léčení SGLT2 inhibitory nejen pacienti s diabetem 2. typu a srdečním selháním, ale také pacienti s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací 30–60 ml/min/1,73 m² a/nebo mikroalbuminurií (3 mg/mmol/kreatininu) a zvláště klinickou proteinurií (30 mg/mmol kreatininu).

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha

Obsah

Infekce lidským papilomavirem a její prevence 1

INFEKCE LIDSKÝM PAPILOMAVIREM A JEJÍ PREVENCE

Infekce lidským papilomavirem (HPV) je celosvětově nejčastější sexuálně přenosné onemocnění, alespoň jednou za život se jí nakazí 75-80 % sexuálně aktivních osob. Infekce většinou probíhá asymptomaticky a obvykle spontánně odezní do několika měsíců, v 90 % případů do dvou let. V některých případech však může infekce určitými typy HPV perzistovat a vést ke vzniku prekancerózních lézí¹.

V současné době je známo více než 200 typů HPV, z nichž kolem 40 může způsobovat infekce v urogenitální oblasti. Přibližně 70 % případů karcinomu děložního hrdla je způsobeno dvěma typy HPV: HPV 16 a HPV 18¹. Kromě karcinomu děložního hrdla HPV způsobují i jiná nádorová onemocnění (karcinom vaginy, vulvy, konečníku, penisu, hlavy a krku – zejména karcinom orofaryngu) a genitální bradavice.

Papilomaviry patří do čeledi Papillomaviridae, jsou to neobalené DNA viry obsahující cirkulární dvojvláknitou DNA, onkoproteiny E5, E6 a E7 a plášťové proteiny L1 a L2. Všechny virové geny jsou na jednom vlákně. Na genomu se rozlišuje časná oblast, která obsahuje osm genů odpovědných za replikaci virové DNA a za transformaci nakažené buňky, pozdní oblast s geny pro kapsidové proteiny a regulační oblast. HPV infekce se přenáší vaginálním, análním a orálním stykem. Napadá buňky sliznic a kůže, a to nejčastěji v oblasti přechodu sliznice a kůže nebo v přechodu různých typů sliznic. Viry se replikují současně s diferenciací buněk, začínají se množit v buňkách bazální vrstvy epitelu, při jejich dělení přecházejí virové transkripty do buněk dalších vrstev, k syntéze virových proteinů a ke skládání kapsidy dochází až v terminálních keratinocytech. Po destrukci jádra z odumřelých keratinocytů dochází k uvolnění virových partiкул, které následně mohou infikovat další buňky. Výsledkem jsou typické histologické změny – ztlustění epitelu, hyperkeratóza, papilomatózní útvary, bazofilní inkluze v keratinocytech².

Celosvětová prevalence HPV u žen s normálním cytologickým nálezem je na základě metaanalýzy odhadnuta na 11,7 %. Nejvyšší prevalence je v subsaharské Africe (24 %), latinské Americe a Karibiku (16,1 %), východní Evropě (14,2 %) a jihovýchodní Asii (14 %). Prevalence v jednotlivých státech kolísá mezi 1,6 % - 41,9 %. Věkově závislá prevalence HPV vrcholí do 25 let věku (24 %) a poté klesá. Ve střední a jižní Americe bylo dokumentováno zvýšení prevalence ve věku nad 45 let a v některých méně rozvinutých zemích je podobná prevalence ve všech věkových skupinách. HPV 16 a 18 jsou dva nejčastější typy ve všech regionech. Prevalence HPV u mužů vrcholí lehce později než

u žen a následně zůstává konstantní nebo lehce klesá. Ve všech regionech je vysoká a kolísá mezi 1 - 84 % u zdravých mužů a 2 - 93 % u rizikových mužů (např. osoby se sexuálně přenosným onemocněním, HIV+, partneri HPV+ žen). Nejvyšší prevalence je u HIV+ mužů, kteří mají sex s muži³.

Papilomaviry lze dělit dle rizika vyvolání přednádorových změn v postižené tkáni do tří skupin⁴:

- High-risk HPV (vysoce onkogenní): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 a 82
- Probable high-risk HPV (pravděpodobně vysoce onkogenní): 26, 53 a 66
- Low-risk HPV (nízkorizikové): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 a CP6108

Ročně v ČR nově onemocní nádory souvisejícími s HPV až 2 440 pacientů (z toho téměř 900 mužů), prevalence je více než 27 500 osob (z toho 4 900 mužů). S výjimkou karcinomu děložního hrdla (kde se na poklesu počtu nemocných podílí běžící screeningový program) počty těchto nádorových onemocnění každoročně rostou o 3-5 % a onemocnění postihuje i relativně mladé pacienty. Incidence začíná narůstat od věkových kategorií 30 - 35 let⁵.

Karcinom děložního hrdla je čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Za rok 2018 se celosvětově odhaduje 570 000 nových případů a více než 311 000 úmrtí. K více než 85 % úmrtím došlo v méně rozvinutých regionech¹. HPV 16 a HPV 18 jsou zodpovědné za 71 % případů karcinomu děložního hrdla, z toho tvoří 60,6 % HPV 16 a 10,2 % HPV 18. HPV 31 je zodpovědný za 3,7 % případů, HPV 33 za 3,8 %, HPV 45 za 5,9 %, HPV 52 za 2,8 % a HPV 58 za 2,3 % případů karcinomu děložního hrdla. HPV 16 a HPV 18 jsou spojené s 85 % případů karcinomů hlavy a krku souvisejících s HPV a s 87 % případů karcinomu konečníku. Interval mezi HPV infekcí a vznikem karcinomu je obvykle 20 let a více. Mezi rizikové faktory pro rozvoj karcinomu patří: HPV typ, imunitní stav pacienta (pacienti s imunosupresivní léčbou, HIV+ pacienti), koinfekce s jinými pohlavně přenosnými onemocněními, počet porodů, nízký věk při prvním těhotenství, kouření.

Incidence **análního karcinomu** v ČR v roce 2016 byla 1,76/100 000 obyvatel. Incidence je vyšší u žen než u mužů⁶. Avšak nejvyšší riziko análního karcinomu je ve skupině mužů, kteří mají sex s muži. U případů souvisejících s HPV se v naprosté většině jedná o HR HPV 16 a/nebo 18⁶.

INFEKCE LIDSKÝM PAPILOMAVIREM A JEJÍ PREVENCE

Incidence karcinomů hlavy a krku souvisejících s HPV vzrůstá u obou pohlaví, u mužů je vyšší než u žen. V ČR byla v roce 2016 incidence těchto nádorů 9,4/100 000 obyvatel^{5/}. Karcinomy související s HPV jsou ve více než 90 % spojeny s infekcí HPV 16. Incidence orální HPV infekce má dva vrcholy, první je mezi 30 - 34 lety, druhý mezi 60 - 64 lety. Dostupná data naznačují, že k přenosu infekce dochází zejména v průběhu orálního sexu^{7/}.

Infekce low-risk typu HPV způsobuje vznik **genitálních bradavic**. Více než 90 % z nich je spojeno s HPV typy 6 a 11. Tyto HPV typy mohou kromě genitálních bradavic způsobit i vzácné onemocnění – rekurentní respirační papilomatózu (RRP), při kterém dochází k tvorbě bradavic v hrtanu či v jiných částech respiračního traktu. Incidence RRP má dva vrcholy – první v předškolním věku a druhý během 3. decennia. K typickým příznakům RRP patří chrapot, stridor a dechová tíseň. Mohou se vyskytnout i další příznaky: perzistující kašel, dysfagie, pocit knedlíku v krku, recidivující pneumonie, neprospívání. Příznaky jsou u jednotlivých pacientů vyjádřeny různou silou, stejně tak je individuální frekvence recidiv. Juvenilní forma je agresivnější, častěji recidivuje.

Při prodělání HPV infekce dojde k sérokonverzi přibližně za 8 - 12 měsíců. Vzhledem k tomu, že HPV infekce postihuje pouze epitelální vrstvu sliznice, nedochází k silné imunitní odpovědi. Po prodělání infekce dochází k sérokonverzi u 70-80 % žen, hladiny protilátek jsou však nízké. Imunitní odpověď u mužů je nižší než u žen^{8/}. Zda prodělání infekce poskytuje ochranu před reinfekcí, není jisté. Zdá se, že infekce vede ke snížení rizika reinfekce stejným typem HPV, ochranu před infekcí jinými typy HPV však neposkytuje.

Prevenčí proti infekci HPV viry je očkování HPV vakcínami. Tyto vakcíny jsou vyrobeny DNA rekombinantní technologií z L1 proteinu:

- Bivalentní vakcína Cervarix (registrace v r. 2007): chrání proti infekci HPV 16 a 18
- Kvadrivalentní vakcína Gardasil (registrace v r. 2006): chrání proti infekci HPV 6, 11, 16, 18
- Nonavalentní vakcína Gardasil 9 (registrace v r. 2015): chrání proti infekci HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Všechny tři vakcíny jsou určeny pro dívky i chlapce od 9 let věku, dospívající a dospělé k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), premaligních análních lézí, cervikálních karcinomů a análních karcinomů v příčinné souvislosti s onkogenními typy HPV obsaženými v konkrétní vakcíně.

Kromě toho jsou vakcíny Gardasil a Gardasil 9 určeny k prevenci genitálních bradavic (condylomata acuminata) v příčinné souvislosti s HPV typy 6 a 11^{9/}.

Vakcíny lze podat ve dvoudávkovém či třídávkovém schématu (tab. 1). Vakcíny Cervarix a Gardasil 9 lze podat v dvoudávkovém nebo třídávkovém schématu ve věku 9 - 14 let, od 15 let se vakcína podává pouze v třídávkovém schématu. Vakcínu Gardasil lze podat v dvoudávkovém nebo třídávkovém schématu ve věku 9 - 13 let, od 14 let se vakcína podává pouze v třídávkovém schématu.

Hladina protilátek je po očkování mnohem vyšší než po prodělání infekce. Příčina není zcela jasná, ale může souviset s lepší aktivací buněk mízních uzlin vakcínou než při infekci a s použitím adjuvancií ve vakcínách.

Všechny tři vakcíny chrání proti infekci HPV 16 a 18. Kromě ochrany proti HPV, které jsou ve vakcínách obsaženy, bivalentní a kvadrivalentní vakcíny poskytují ochranu prostřednictvím zkřížené reaktivity i proti jiným high-risk HPV, zejména proti HPV 31, 33 a 45.

Očkování proti HPV je v současné době součástí Národního imunizačního programu ve 30 státech EU^{10/} a 96 státech na celém světě. V České republice je očkování doporučeno pro chlapce i dívky a je hrazeno z veřejného zdravotního pojištění při vakcinaci ve věku mezi 13 - 14 lety.

Z analýzy ÚZIS vyplývá, že proočkovanost dívek ve věku 13-14 let dosáhla v roce 2017 úrovně 65 %, avšak jsou u ní patrné vysoké rozdíly mezi jednotlivými regiony ČR (50-80 %). Dostupná data za roky 2016-2017 neumožňují ještě kvantifikovat proočkovanost chlapců, neboť ti byli zahrnuti do hrazené vakcinace až od r. 2018, resp. od konce r. 2017^{5/}.

Bezpečnost HPV vakcín je častým diskusním tématem na různých internetových stránkách a častou příčinou obav rodičů očkováných dětí. Bezpečnost HPV vakcín, stejně jako všech ostatních léčivých přípravků, je pravidelně přehodnocována v rámci České republiky i celé Evropské unie. Jak je již uvedeno výše, všechny tři registrované HPV vakcíny mají prokázanou bezpečnost i účinnost, avšak možné riziko vzniku nežádoucích účinků u nich existuje stejně jako u všech ostatních léčivých přípravků.

Nežádoucí účinky všech léčivých přípravků jsou sledované jak v klinických studiích před registrací, tak po registraci, a to kontinuálně po celou dobu platné registrace konkrétního léčivého přípravku.

Očekávané doložené nežádoucí účinky HPV vakcín, které jsou uvedeny v Souhrnu údajů jednotlivých léčivých přípravků, jsou uvedeny v tab. 2^{9/}.

V roce 2015 došlo k přehodnocení bezpečnosti HPV vakcín z důvodu možné kauzální souvislosti u 2 typů vzácných nežádoucích účinků – komplexní regionální bolestivý syndrom (CRPS), neboli Sudeckův algodystrofický syndrom, a syndrom posturální ortostatické tachykardie

Tab. 1. Přehled schémat podávání HPV vakcín

Vakcína	Prevence proti typu HPV	Dvoudávkové schéma	Třídávkové schéma
Cervarix	16, 18	9 - 14 let	Od 15 let (alternativně lze podat třídávkové schéma již od 9 let)
Gardasil	6, 11, 16, 18	9 - 13 let	Od 14 let (alternativně lze podat třídávkové schéma již od 9 let)
Gardasil 9	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	9 - 14 let	Od 15 let (alternativně lze podat třídávkové schéma již od 9 let)

Tab. 2. Nežádoucí účinky vakcín proti HPV

Vakcína	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo
Cervarix	Bolest hlavy, myalgie, reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava	Gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha; svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, artralgie, horečka (≥ 38 °C)	Infekce horních cest dýchacích, závrať, jiné reakce v místě vpichu, jako je indurace, lokální parestézie			Lymfadenopatie, alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém, synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi
Gardasil	Bolest hlavy; v místě injekce: erytém, bolest, otok	Nauzea, bolest v končetinách, pyrexie; v místě injekce: hematom, svědění		Kopřivka	Bronchospasmus	Celulitida v místě aplikace injekce; idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie, hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, akutní diseminovaná encefalomyelitida, závrať, Guillain-Barrého syndrom, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby, zvracení, artralgie, myalgie, astenie, zimnice, únava, celkový pocit nemoci
Gardasil 9	Bolest hlavy; v místě aplikace injekce: bolest, otok, erytém	Závrať, nauzea, pyrexie, únava; v místě aplikace injekce: pruritus, tvorba modřin				Celulitida v místě aplikace injekce, idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie, hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, bronchospasmus a kopřivka, akutní diseminovaná encefalomyelitida, Guillain Barrého syndrom, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby, zvracení, artralgie, myalgie, astenie, zimnice, malátnost

(POTS). Podrobné přehodnocení bezpečnosti HPV vakcín neprokázalo příčinnou souvislost mezi podáním vakcíny a vznikem syndromů CRPS a POTS. Počty hlášených případů těchto syndromů po vakcinaci HPV vakcínami odpovídaly počtům případů, které jsou obecně u mladých žen očekávány. Příznaky syndromů CRPS a POTS se mohou překrývat s příznaky jiných onemocnění a díky tomu je jejich diagnóza obtížná jak u očkováných jedinců, tak obecně v celé populaci. Dostupné odhady naznačují, že se v populaci dívek a mladých žen mezi 10 - 19 lety každoročně objeví CRPS u přibližně 150 osob z milionu a POTS u nejméně 150 osob z milionu. Přehodnocení neprokázalo, že by se výskyt syndromů u dívek očkováných HPV vakcínami lišil od očekávaného výskytu v této věkové skupině, a to i s přihlédnutím na možnou podhlášenost. Některé příznaky syndromů CRPS a POTS se mohou překrývat s příznaky chronického únavového syndromu (CFS). Mnoho hodnocených případů vykazovalo příznaky CFS a pacientům byla stanovena diagnóza CFS nebo POTS.

Sudeckův algodystrofický syndrom je soubor příznaků, který může navazovat na jakýkoliv nociceptivní inzult (trauma, operace aj.), s predilekčním výskytem na končetinách. Dominuje nevysvětlitelná bolest,

edém, změna potivosti a barvy kůže, skvrnitá a posléze difúzní osteoporóza s poruchami funkcí končetiny, a to zpravidla distálně od nociceptivního podnětu. Proces může dále progredovat a invalidizovat pacienta. (až 20 % pacientů). V 10 % případů je vyvolávající moment nejasný^{11/}.

Syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS) je skupina poruch neznámé etiologie, pro které je příznačná ortostatická intolerance a excesivní tachykardie. Excesivní tachykardie je definovaná jako rychlé zrychlení srdečního rytmu (do 10 minut) o více než 30/min nebo na více než 120/min. Současně jsou přítomny příznaky ortostatické intolerance, jako závrať, bolesti hlavy, palpitace, dyspnoe, bledost, epizodická nauzea, únava, nevládní zátěže a běžných rutinních činností – domácích prací, nákupů, jídla, školní docházky apod. U dospělých pacientů s POTS chybí hypotenze při ortostáze, u dětí mírná hypotenze může být přítomna. 75-80 % pacientů tvoří ženy ve věku 15–50 let. POTS se často objevuje u pacientů s chronickým únavovým syndromem (CFS)^{12/}.

V roce 2018 bylo provedeno Cochrane review hodnotící bezpečnost a účinnost HPV vakcín^{13/}. Cochrane Collaboration je nezávislá,

nezisková nevládní organizace, která sdružuje odborníky z celého světa. Provádí nezávislé testy, studie a metaanalýzy, které následně publikuje v Cochrane Library. Od roku 2011 oficiálně spolupracuje s WHO^{14/}. V Cochrane review bylo hodnoceno 26 studií hodnotících monovalentní HPV 16 vakcínu, bivaletní a kvadrivaletní HPV vakcíny, které zahrnovaly téměř 74 000 žen. Jako kontrola byla podávána buď samotná adjuvancia nebo vakcíny proti jiným onemocněním. Studie trvaly různě dlouhou dobu, od 6 měsíců až po dobu 8 - 9 let. U vakcín byla potvrzena výborná účinnost proti perzistující infekci HPV 16/18, CIN2, CIN3 a adenokarcinomu in situ u mladých žen, které byly HPV negativní a dostaly alespoň jednu dávku vakcíny. Účinnost byla u mladých žen prokázána i bez ohledu na HPV DNA status. U žen středního věku, které byly HPV 16/18 negativní, byla prokázána dobrá účinnost v případě podání tří dávek vakcíny, při podání jedné dávky vakcíny však byla účinnost nižší. Lokální reakce se ve studiích po HPV vakcinaci vyskytovaly častěji než u kontrolních skupin, riziko systémových reakcí bylo stejné ve skupině s HPV vakcínou i kontrolní skupině. V review byly hodnoceny také případy úmrtí se závěrem, že stupeň jistoty ohledně souvislosti mezi podáním HPV vakcíny a vznikem reakce je nízký. Napovídá tomu široký interval spolehlivosti, heterogenita mezi věkovými skupinami (zatímco pro mladé ženy riziko zvýšeno nebylo, pro ženy středního věku ano), nebyl identifikován žádný vzorec pro příčinu úmrtí ani pro latenci mezi podáním přípravku a úmrtím. U očkovaných žen, které následně otěhotněly, nebylo prokázáno zvýšené riziko potratu, narození mrtvého plodu nebo vrozených vývojových vad.

Rozsáhlá metaanalýza provedená v roce 2015, která zahrnovala 20 studií, prokázala, že v zemích, kde proočkovanost žen byla alespoň 50 %, došlo u dívek ve věku 13 - 19 let k signifikantnímu poklesu infekce HPV 16 a HPV 18 o 68 % (RR 0,32; 95% CI 0,19–0,52) a anogenitálních bradavic o 61 % (RR 0,39; 95% CI 0,22–0,71). V této věkové skupině byl také zaznamenán signifikantní pokles infekcí HPV 31, 33, 45 o 28 % (RR 0,72; 95% CI 0,54–0,96), což naznačuje ochranu díky zkřížené imunitě. U chlapců do 20 let a u žen ve věku 20-39 let došlo také ke snížení incidence anogenitálních bradavic, nejspíš v důsledku kolektivní imunity. V zemích, kde byla proočkovanost žen nižší než 50 %, došlo k významnému snížení infekcí HPV 16 a 18 a anogenitálních bradavic u dívek do 20 let, avšak nebyla zaznamenána zkřížená ani kolektivní imunita^{15/}.

Roční statistika hlášených podezření na nežádoucí účinky vakcín přijatých z ČR je publikována SÚKL každoročně v druhém čísle Informačního zpravodaje. Hlášení na vakcíny tvoří každoročně největší podíl všech hlášení na různé léčivé přípravky. V r. 2018 bylo v ČR hlášeno celkem 5 252 podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků, z toho se 815 hlášení týkalo vakcín. Zdravotničtí pracovníci zaslali 576 hlášení na vakcíny, pacienti 239 hlášení. 26 patientských hlášení bylo lékařem plně ověřeno, tzn. že lékař potvrdil všechny reakce nahlášené pacientem. Většinu hlášení na nežádoucí účinky vakcín tvoří hlášení na vakcíny, které jsou součástí povinného očkovacího kalendáře; hlášení na vakcíny, které nejsou povinné, tvoří pouze minoritu hlášení. Výjimkou jsou vakcíny proti pneumokokovým infekcím, na které se hlásí v podobné frekvenci jako na vakcíny povinného očkovacího kalendáře. V roce 2018 SÚKL obdržel celkem 24 hlášení na HPV vakcíny. Hlášena byla sporadicky podezření na jednotlivé nežádoucí účinky, jako např. lokální reakce, bolest hlavy, únava či psychogenní reakce na jehlu. Od zahájení očkování HPV vakcínami nenaznačují hlášení z ČR žádný signál o možné změně známého bezpečnostního profilu těchto vakcín.

Literatura:

- [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- Votava M et al. Lékařská mikrobiologie speciální, 2003.
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017, No 19, 2017, 92, 241–268.
- Munoz, N., Bosch, FX, de, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348, p. 518–527.
- <https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=29>.
- Šmahelová J, Hamšíková E, Tachezy R. Nové možnosti ochrany proti infekcím vyvolaným lidskými papilomaviry, *Urol. praxi* 2017; 18(2): 81–84.
- Chung CH, Bagheri A, D'Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol*. 2014; 50(5): 364–369.
- Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.
- <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
- Emmerová M, Růžička J, Hadravský M, Koudelová J, Kreuzberg B, Koudela K. Příspěvek k problematice Sudeckova syndromu, *Interni Med*. 2006; 12: 526–530.
- Medow MS, Stewart JM. The postural tachycardia syndrome. *Cardiol Rev*. 2007; 15(2): 67–75.
- Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials, Arbyn M, Xu L, doi.org/10.1080/14760584.2018.1548282.
- <https://www.cochrane.org/>.
- Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 565–580.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékařské bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékařských bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomačka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMBRUVICA

NÁZEV: IMBRUVICA 140 mg tvrdé tobolky, IMBRUVICA 140 mg potahované tablety, IMBRUVICA 280 mg potahované tablety, IMBRUVICA 420 mg potahované tablety, IMBRUVICA 560 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** ibrutinibum.

TERAPEUTICKÉ INDIKACE: v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštových buněk (mantle cell lymphoma, MCL); v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL); v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii; v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunitativní terapie. Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pro léčbu MCL je 560 mg denně. Doporučená dávka pro léčbu CLL buď v monoterapii nebo v kombinaci je 420 mg 1x denně. Doporučená dávka pro léčbu WM je 420 mg jednou denně. Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo dokud nepřestane být pacientem tolerována. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **ÚPRAVY DÁVKOVÁNÍ:** Dávku je nutné omezit na 280 mg 1x denně v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron). Dávku přípravku je nutné omezit na 140 mg 1x denně nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, nefinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (inhibice CYP3A4). Léčbu je třeba přerušit při každém novém výskytu nebo zhoršení nehematologické toxicity na stupeň ≥ 3 , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupeň 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit stupně 4. Jakmile projevy toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), může být léčba přípravkem obnovena v počáteční dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE: Porucha funkce ledvin:** Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) lze podávat přípravek pouze tehdy, pokud přínos léčby převyšuje její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 280 mg denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 140 mg denně. Podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se nedoporučuje. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ: Příhody související s krvácením:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombocytopenií i bez trombocytopenie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie; a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie. Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA. Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulancii nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závažného krvácení. Sledujte známky a příznaky krvácení. Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamin E. Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před operací a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení. **Leukostáza:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ($> 400\ 000/\mu\text{l}$) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpůrnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukce, pokud je indikována. **Infekce:** U pacientů má být sledován výskyt horečky, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protinfekční terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče. Lékaři by měli uvažovat o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. **Cytopenie:** U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombocytopenie a anémie). 1x měsíčně kontrolujte krevní obraz. **Srdeční arytmie:** U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, a to zejména u pacientů s kardiálními rizikovými faktory, hypertenzí, akutní infekcí a fibrilací síní v anamnéze. Pacienty je třeba pravidelně klinicky sledovat kvůli přítomnosti srdeční arytmie.

U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivě zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu, je nutné zvážit přísně kontrolovanou léčbu antikoagulancii. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ventrikulární tachyarytmie. Podávání přípravku IMBRUVICA musí být dočasně přerušeno a před možným novým zahájením terapie musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů. **Syndrom nádorového rozpadu:** V souvislosti s léčbou přípravkem IMBRUVICA byl hlášen syndrom nádorového rozpadu. Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření. **Nemelanomový karcinom kůže:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly častěji hlášeny nemelanomové karcinomy kůže ve srovnání s pacienty léčenými srovnávacím přípravkem ve sdružených, randomizovaných, srovnávacích klinických studiích fáze 3. U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže. **Intersticiální plicní onemocnění (ILD):** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ILD. U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. **Virová reaktivace:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy reaktive hepatitidy B. Stav viru hepatitidy B (HBV) musí být zjištěn před zahájením terapie přípravkem IMBRUVICA. U pacientů s pozitivním výsledkem testů na infekci HBV je doporučena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou HBV. Jestliže mají pacienti pozitivní serologii hepatitidy B, musí být před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA konzultován hepatolog a pacient musí být sledován a léčen v souladu s místními léčebnými postupy pro prevenci reaktive hepatitidy B. **Hypertenze:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte. **LÉKOVÉ INTERAKCE:** je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A, je nutné pacienty pečlivě sledovat na příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba pacienty pečlivě sledovat na příznaky nedostatečné účinnosti. Pro zamezení potenciálních interakcím v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím, jako například digoxin, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Použití přípravku s obsahem třezalky tečkované (Hypericum perforatum). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) byly průjem, vyrážka, krvácení (např. tvorba modřin), neutropenie, muskuloskeletální bolest, nauzea a trombocytopenie. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ($\geq 5\%$) byly neutropenie, pneumonie a trombocytopenie. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienty, kteří užijí větší množství přípravku, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpůrnou léčbu. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Existují následující balení: Krabička s jednou lahvičkou obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tobolek. Krabička s 2 pouzdry (28 potahovaných tablet). Krabička s 3 pouzdry (30 potahovaných tablet). **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/14/945/001, EU/1/14/945/002, EU/1/14/945/007, EU/1/14/945/008, EU/1/14/945/009, EU/1/14/945/010, EU/1/14/945/011, EU/1/14/945/005, EU/1/14/945/012, EU/1/14/945/006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 05/12/2019. **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5 - Jinonice
Česká republika
Tel.: +420 227 012 2271
Fax: +420 227 012 333
www.janssen.com/czech

Přípravek IMBRUVICA byl vyvinut společně se společností. Pharmacyclics. Janssen-Cilag International NV je držitelem rozhodnutí o registraci a Janssen-Cilag s.r.o. je zodpovědným editorem tohoto materiálu.



Datum přípravy: srpen 2020
CP-172294

IMBRUVICA FIRST AND EASY^{1,2}

imbruvica[®]
(ibrutinib)

CLL dlouhodobě pod kontrolou jednoduše
a z bezpečí domova¹

VÝHODY



Plně perorální léčba z bezpečí
a pohodlí domova



Minimum návštěv nemocnice



Dlouhodobá data ověřená
klinickou praxí v ČR

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku IMBRUVICA[®]. Janssen-Cilag International NV. 12/2019
2. EMA registrace <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>

 **pharmacyclics**[®]
An AbbVie Company

janssen  **Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 