

Klinická farmakologie a farmacie

2017

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 31 | 2017

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Lipegfilgrastim, efektívna možnosť ako sa vyhnúť chemoterapiou indukovanej neutropénii

HLAVNÍ TÉMA

Nová léčba hepatitidy C

Aktuální pohled na epidemiologii a přístupy k léčbě virových hepatitid A a E

Alveolární echinokokóza – život ohrožující onemocnění

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Protizápalová liečba stabilnej CHOCHP – aktuálne trendy a odporúčania pre klinickú prax

Secukinumab v terapii psoriatické artritidy

Cilostazol v léčbě ischemické choroby dolních končetin

Zkušenost z praxe s biologickou léčbou „jeden a půlté“ linie u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Jana Ďurková
Lipegfilgrastim, efektívna možnosť ako sa vyhnúť chemoterapiou indukovanej neutropénii

HLAVNÍ TÉMA

- 11** Petr Husa, Petr Husa ml., Matúš Mihalčín
Nová léčba hepatitidy C
- 15** Matúš Mihalčín, Lenka Fašanecká, Petr Husa ml., Petr Husa
Aktuální pohled na epidemiologii a přístupy k léčbě virových hepatitid A a E
- 19** Petr Husa ml., Matúš Mihalčín, Petr Husa
Alveolární echinokokóza – život ohrožující onemocnění

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 22** Štefan Laššán, Marta Hájková, Monika Laššánová
Protizápalová liečba stabilnej CHOCHP – aktuálne trendy a odporúčania pre klinickú prax
- 31** Hana Ciferská, Jiří Štolfa
Secukinumab v terapii psoriatické artritidy
- 37** Dalibor Musil
Cilostazol v léčbě ischemické choroby dolních končetin
- 40** Petr Pšenica
Zkušenost z praxe s biologickou léčbou „jeden a půl“ linie u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 31, 2017, číslo 1, vychází 4x ročně

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava, prof. Adam Vas, MD, Ph.D., Budapešť

Poradní sbor: prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Otto Mayer, CSc., Plzeň, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Štrnadová, CSc., Brno, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, doc. RNDr. Nina Škottová, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, doc. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 77900 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 77900 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

Eva Dokoupilová
dokoupilova@solen.cz, tel.: 777 557 420

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 854

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Československa
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik
vydáváných v ČR.

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce
obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisu
není právní nárok.**

Lipegfilgrastim, efektívna možnosť ako sa vyhnúť chemoterapiou indukovanej neutropénii

Jana Ďurková

Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie, FNŠP Nitra

Východiská: Toxicita je neoddeliteľnou súčasťou onkologickej liečby. Závažným nežiaducim účinkom systémovej liečby, ktorý limituje jej podanie, je neutropénia. Riziko vzniku neutropénie je spojené najmä s použitým chemoterapeutickým režimom, ale do veľkej miery ho ovplyvňuje aj rizikový profil pacienta. Komplikácie vzniknuté v dôsledku neutropénie sú spojené s nárastom morbidita, mortality a finančných nákladov na podpornú liečbu. Pri kuratívnom zámere, alebo pri nedodržaní dávkovej intenzity (RDI) môžu nepriaznivo ovplyvniť celkový výsledok liečby.

Súbor, metódy: Práca referuje o vlastných skúsenostiach s použitím dlhodobopôsobiacich rastových faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (G-CSF) pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu. G-CSF boli podávané 20 pacientkám s rekurentným, alebo metastatickým endometroidným karcinómom pri režime paklitaxel a karboplatina a 20 pacientom s testikulárnym nádorom v štádiu I až III s režimom BEP. V oboch skupinách bol G-CSF podaný ako primárna prevencia vzniku febrilnej neutropénie (FN). Analyzované boli hodnoty neutrofilných granulocytov v deň 1, 8, 21 (D1, 8, 21) pacientok s endometroidným karcinómom a v deň 1, 8, 15 a 21 (D1, 8, 15, 21) u pacientov s testikulárnym nádorom. Na podanie pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu boli pacienti rozdelení v oboch skupinách v pomere 1 : 1.

Výsledky: FN nebola zaznamenaná u žiadneho pacienta v skupine s testikulárnym nádorom, taktiež sa nevyskytla závažná G3-4 neutropénia. Vznik stredne ťažkej neutropénie G2 bol zaznamenaný iba u 3 pacientov. Dva prípady boli zaznamenané v skupine s pegfilgrastimom, v jednom prípade bolo nutné odložiť liečbu. Jedenkrát bola G2 neutropénia pozorovaná v skupine s lipegfilgrastimom. Rovnako u žien s endometroidným karcinómom nedošlo k vzniku FN ani závažnej neutropénie G3-4. Odklad liečby kvôli neutropénii G2 bol nutný iba u dvoch pacientok, u jednej v skupine s lipegfilgrastimom a u jednej v skupine s pegfilgrastimom.

Záver: Efektivita pegfilgrastimu aj lipegfilgrastimu v primárnej prevencii FN a závažnej neutropénie je porovnateľná a porovnateľný je aj profil nežiaducich účinkov oboch liekov.

Kľúčové slová: neutropénia, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, testikulárne nádory, endometroidný karcinóm.

Lipegfilgrastim, effective option how to avoid chemotherapy-induced neutropenia

Background: Toxicity is an integral part of oncological treatment. Serious adverse effects of systemic therapy, which limits its administration is neutropenia. The risk of neutropenia is highly associated with a chemotherapy regimen used, but this risk is also affected by risk profile of patient. Complications of neutropenia are associated with increased morbidity, mortality and financial costs for supportive treatment. Curative intent or poor adherence of planned relative dose intensity (RDI) may adversely affect the overall treatment outcome.

Material, methods: The article discusses the own experience on use of long-acting granulocyte colony stimulating growth factors, (G-CSF) pegfilgrastim and lipegfilgrastim. G-CSF when administered to 20 patients with recurrent or metastatic endometrial carcinoma who had received paclitaxel and carboplatin regimen and 20 patients with testicular cancer stage I-III who received BEP regimen. Both groups received G-CSF as the primary prevention of febrile neutropenia (FN). Values of neutrophil counts were analyzed on day 1, 8, 21 (D1, 8, 21) in patients with endometrial carcinoma and on day 1, 8, 15 and 21 (D1, 8, 15, 21) in patients with testicular cancer. The patients were divided in two groups in 1 : 1 ratio (50 % received pegfilgrastim and 50 % lipegfilgrastim).

Results: Neither FN or severe G3-4 neutropenia was observed at any patient with testicular cancer. G2 moderate neutropenia was observed in 3 patients only. Two cases were reported in the pegfilgrastim group, in one case chemotherapy treatment must have been postponed. One case of G2 neutropenia was observed in the lipegfilgrastim group. Similarly, there was no occurrence of FN or severe G3-4 neutropenia group of patients with endometrial carcinoma. Delay in treatment due to G2 neutropenia was required only in two cases, for one patient in the lipegfilgrastim group and one patient in the pegfilgrastim group.

Conclusion: Effectiveness of pegfilgrastim and lipegfilgrastim used for the primary prevention of chemotherapy-induced FN and severe neutropenia is comparable and comparable is too toxicity profile of both drugs.

Key words: neutropenia, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, testicular tumors, endometrial carcinoma.

Úvod

Z nežiadúcich účinkov, ktoré sú spojené s podaním chemoterapie, je nutné spomenúť najmä zažívacie ťažkosti, kožnú a slizničnú toxicitu. Najčastejšou príčinou oddialenia jednotlivých cyklov alebo redukcie dávok chemoterapie sú však hematologické komplikácie. Zodpovedné zhodnotenie vzniku a závažnosti toxicity liečby lekárom pred každým cyklom dokáže do veľkej miery eliminovať jej vznik, alebo výrazne redukovať jej intenzitu.

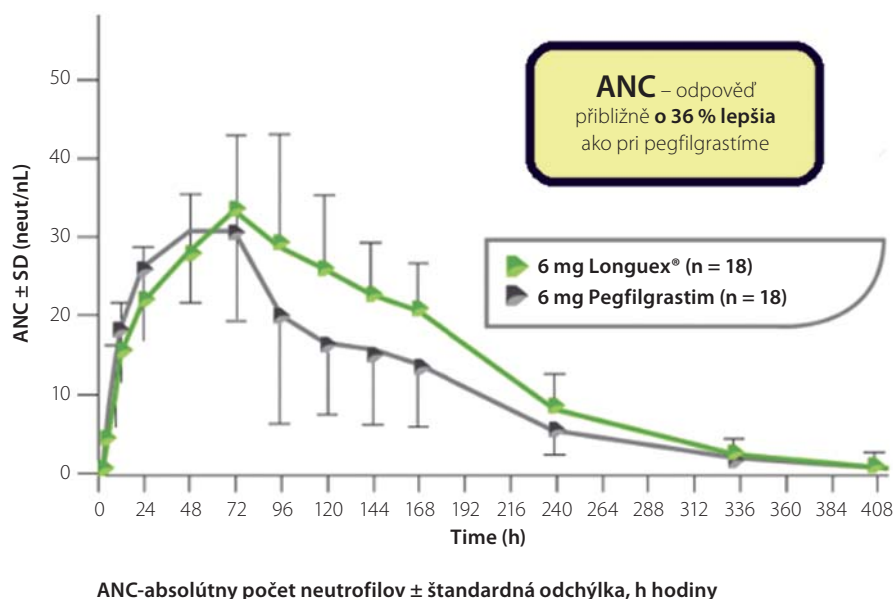
Febrilná neutropénia

Jedným z najčastejších typov toxicity je pokles počtu bielych krviniek, zvlášť neutrofilných granulocytov. Tento jav je klinicky definovaný ako neutropénia. Hoci neutropénia ako taká nie je symptomatická, býva spojená so závažnými komplikáciami, ako je zvýšené riziko infekcií, sepsy a s tým spojená morbidita a mortalita. Závažnosť tohto stavu je nepriamo úmerná absolútnemu počtu neutrofilov v krvi a začína stúpať pri poklese neutrofilov pod $1,5 \times 10^9/l$. Jediným prejavom závažného poklesu neutrofilov môže byť horúčka. FN označuje stav, keď počet neutrofilov (granulocytov) je $<0,5 \times 10^9/l$ alebo je menší ako $1,0 \times 10^9/l$ s predpokladom poklesu pod $0,5 \times 10^9/l$ a súčasne je prítomná horúčka. Za horúčku sa považuje teplota $>38^\circ C$ (trvajúca viac než 1 hodinu, alebo 2 výstupy nad $38^\circ C$ v priebehu 12 hodín), alebo jednorazový výstup telesnej teploty nad $38,5^\circ C$. FN patrí k najväčším komplikáciám chemoterapie s dopadom na morbiditu a mortalitu a viac ako polovica prípadov sa vyskytuje už pri prvom cykle podanej chemoterapie (1, 2, 3).

Rastové faktory granulopoézy

Na zníženie rizika vzniku trvania neutropénie sa používajú stimulačné faktory myelopoézy, ktoré dokázateľne znižujú incidenciu chemoterapiou indukovanej neutropénie. Faktory

Obr. 1. Lepší farmakodynamický profil lipegfilgrastimu

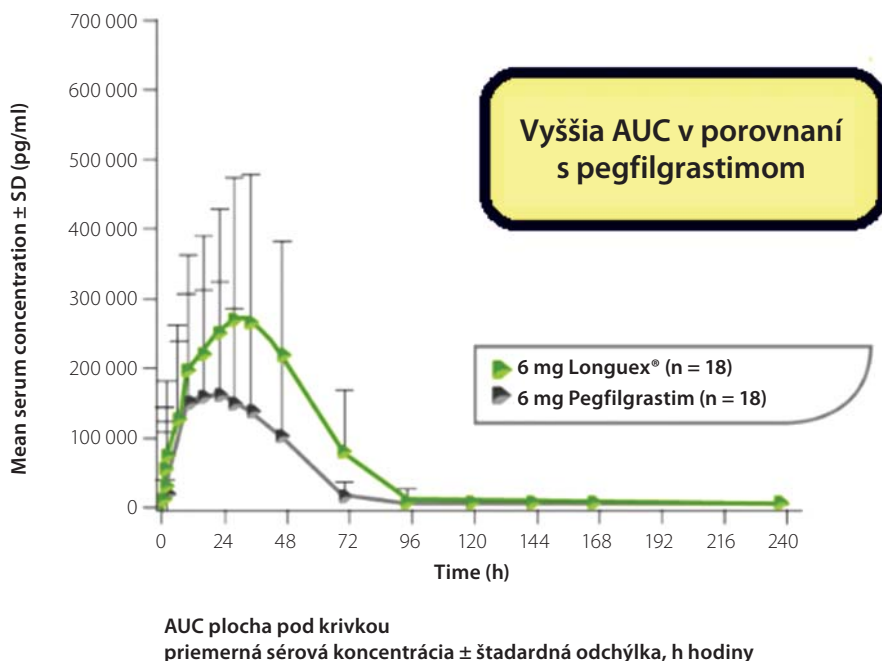


stimulujúce kolónie granulocytov (G-CSF) sú rastové faktory myeloidnej rady, ktoré stimulujú proliferáciu, diferenciáciu a aktiváciu neutrofilov v kostnej dreni (4, 5). **Filgrastim** je dostupný od roku 1998. Je to krátkodobo pôsobiaci, rekombinantný rastový faktor identický s ľudským G-CSF, ale bez glykozylácie, ktorý vyžaduje denné podávanie. Jeho zavedenie do podpornej liečby v onkológii a hematológii znamenalo obrovské rozšírenie kauzálnych liečebných možností intenzívnej kuratívnej systémovej liečby. Zefektívnilo použitie vysokodávkovanej dose-dense liečby ale predovšetkým transplantáciu periférnych kmeňových buniek a kostnej drene (6, 7).

Pegfilgrastim je dlhodobo pôsobiaci preparát dostupný od roku 2004. Jedná sa o rekombinantný G-CSF, ktorý sa vďaka pegylácii polyetylén glykolovým reťazcom viaže na N-koniec filgrastimového aminokyselinového reťazca, čím sa predlžuje jeho biologický polčas a zlepšuje farmakodynamika. Pegfilgrastim sa podáva v jednej dávke pri každom cykle chemo-

terapie zvyčajne jeden raz za 3 týždne. NCCN guidelines na základe štúdií fázy II pripúšťajú aj aplikáciu každých 14 dní (8). **Lipegfilgrastim** je inovovaný G-CSF schválený Európskou liekovou agentúrou v júli 2013 pre pacientov s nádorovým ochorením (s výnimkou myelodysplastického syndrómu a chronickej myelocytovej leukémie), ktorí dostávajú myelosupresívnu liečbu na redukciu chemoterapiou indukovanej neutropénie. Štrukturálne je odlišný od pegfilgrastimu. Pri lipegfilgrastime vďaka enzýmovu sprostredkovanej glykopegyllácii sa molekula metoxypolyetylén glykolu pripája na miesto glykozylácie v rámci filgrastimového polypeptidového reťazca (8, 9). Vďaka odlišnému priestorovému usporiadaniu molekuly má lipegfilgrastim lepší farmakodynamický účinok (obr. 1) a dosahuje lepšiu biologickú dostupnosť v porovnaní s ekvivalentnou dávkou pegfilgrastimu (obr. 2). Detailnejší prehľad porovnania farmakodynamiky a farmakokinetiky týchto dvoch dlhodobo pôsobiacich G-CSF poskytuje tabuľka 1 a 2. Lipegfilgrastim sa podáva

Obr. 2. Lepšia biologická dostupnosť lipegfilgrastimu



Tab. 1. Farmakodynamika dlhodobo pôsobiacich G-CSF

Parameter	Lipegfilgrastim	Pegfilgrastim	Referencia
ANC AOBEC, h.neut/n)* (90% CI)	5913,89 (5503,00–6355,46)	4559,84 (3958,73–5252,23)	9
ANC _{max} , neut/n)* (90% CI)	40,07 (36,3–44,20)	37,15 (33,47–41,22)	9
ANC _{tmax} , (h)†	72,00	60,01	9
ANCtime to return to baseline (h)†	504	484,17	9
Klinická účinnosť			
DSN ± SD	0,76 ± 1,10	0,87 ± 0,99	10
SN	38,0	53,7	
FN	1,0	3,0	11

ANC – absolútny počet neutrofilov; AOBEC – plocha nad bazálnou krivkou; ANC_{max} – maximálna nameraná hodnota neutrofilov; ANC_{tmax} – čas, kedy bola nameraná ANC_{max}; CI – confidence interval; neut neutrofilov; * geometrický priemer; † stredná hodnota; h – hodiny
DSN – trvanie závažnej neutropénie (dni), priemerná hodnota ± štandardná odchýlka; SN – závažná neutropénia, miera výskytu (%); FN – febrilná neutropénia, miera výskytu (%)

Tab. 2. Farmakokinetika dlhodobo pôsobiacich G-CSF

Parameter	Lipegfilgrastim	Pegfilgrastim	Referencia
C _{max} , ng/mL ^a	156,74	138,61	
	36,24	42,71	10
AUC _{0-last} , ng//mL•h ^a	13,328.2	8613,0	10
	2632,1	2598,4	
AUC _{0-inf} , ng/mL•h ^a	13,342.3	8623.5	10
	2657,0	2607,5	
t _{max} , h ^b	30	21	9
t _{1/2} , h ^b	32,41	27,21	9

AUC_{0-last} – AUC od času 0 (podanie) do času poslednej merateľnej vzorky; AUC_{0-inf} – AUC od času 0 (podanie) do nekonečna; C_{max} – maximálna sérová koncentrácia; h – hodiny; AUC – plocha pod krivkou
T_{1/2} – eliminačný polčas; T_{max} – čas do maximálnej sérovej koncentrácie
^a Dáta pre C_{max}, AUC_{0-last} a AUC_{0-inf} sú geometrickým priemerom
^b Dáta pre T_{max} a T_{1/2} sú aritmetickým priemerom

subkutánne, 24 hodín po podaní chemoterapie, jedenkrát pri každom cykle, zvyčajne jeden raz za 3 týždne. Účinnosť krátkodobo pôsobiacich aj dlhodobo pôsobiacich preparátov je porovnateľná a bola preukázaná v klinických štúdiách (5, 9, 10).

Klinické štúdie s lipegfilgrastimom

Lipegfilgrastim bol testovaný v niekoľkých klinických štúdiách, kde preukázal svoju efektivitu pri rôznych režimoch chemoterapie. Prvá kľúčová štúdia *XM22-03* (fáza III) bola aktívne kontrolovaná štúdia, ktorej sa zúčastnilo 202 pacientov s rakovinou prsníka v štádiu II–IV, podané im boli najviac 4 cykly chemoterapie doxorubicín a docetaxel. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na podávanie 6 mg lipegfilgrastimu alebo 6 mg pegfilgrastimu. Primárnym cieľom tejto pilotnej štúdie bolo dokázať noninferioritu lipegfilgrastimu. V skupine pacientov s lipegfilgrastimom nebolo nutné vynechanie dávky alebo jej redukcia, v skupine pacientov s pegfilgrastimom došlo k zníženiu dávky alebo k nepodaniu dávky počas 2.–4. cyklu u 8 pacientov. Štúdia dosiahla svoj primárny koncový cieľ, lipegfilgrastim nepreukázal horšie výsledky ako pegfilgrastim. Výskyt a trvanie závažnej neutropénie u pacientov, ktorí dostali lipegfilgrastim, boli podobné, alebo dokonca nižšie ako u pacientov, ktorí boli randomizovaní do ramena s aktívnou kontrolou – pegfilgrastimom. Priemerné trvanie ťažkej neutropénie bolo 0,7 dňa pri lipegfilgrastime a 0,9 dňa pri pegfilgrastime ($p = 0.126$). Závažná neutropénia sa vyskytla u 38% pacientov s lipegfilgrastimom a u 54% pacientov s pegfilgrastimom. Absolútny počet najnižšej hodnoty neutrofilov (nadir) po 2.–4. cykle bol vyšší v skupine s lipegfilgrastimom ako v skupine s pegfilgrastimom (2,6 vs. 2,0; 2,5 vs. 2,0; a 2,7 vs. 2,3 × 10⁹/l; $P = 0.0189$, $P = 0.0353$, a $P = 0.1122$). Rovnako čas do obnovy normálnej hladiny neutrofilov bol pre lipegfilgrastimovú skupinu o 1,5 dňa kratší ako pre pegfilgrastimovú skupinu ($P < 0.05$). Febrilná neutropénia sa vyskytla u 3 pacientov liečených pegfilgrastimom (vždy v 1. cykle) a u žiadneho pacienta liečeného lipegfilgrastimom. Nežiadúce udalosti boli hlásené u 28% pacientov v lipegfilgrastimovej a u 26% pacientov v pegfilgrastimovej skupine. Štúdia demonštrovala rovnakú efektivitu lipegfilgrastimu a pegfilgrastimu v redukcii rizika neutropénie u pacientov s karcinómom prsníka (10, 12).

NADIR je prospektívna neintervenčná multicentrická štúdia, ktorá bola iniciovaná v decembri 2013 v 270 onkologických centrách a nemocniciach v Nemecku. Plánované bolo zaradenie 2500 pacientov liečených cytotoxickou chemoterapiou pre rakovinu prsníka, pľúc, non-Hodgkinov lymfóm (NHL), karcinóm ovárií, kolorektálny karcinóm, karcinóm prostaty, pankreasu a ďalšie malignity. Primárnym cieľom štúdie je výskyt ťažkej neutropénie (G3–4) a FN. Sekundárnymi cieľmi je načasovanie podávania lipegfilgrastimu, použitie antibiotík/antimykotík, počet leukocytov/ANC a ich meranie v bežnej praxi, skúsenosti pacientov s lipegfilgrastimom, posúdenie účinnosti a použiteľnosti lipegfilgrastimu onkológmi. Ako FN je definovaný jednorázový výstup teploty $> 38,2^{\circ}\text{C}$ alebo vyššie po akokoľvek dlhú dobu, alebo $> 38^{\circ}\text{C}$ na viac ako 1 hodinu a súčasne počet leukocytov menej ako $1 \times 10^9/\text{l}$ (neutrofily $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Lipegfilgrastim je podávaný v dávke 6 mg s.c. približne 24 hodín po podaní chemoterapie (13).

Pri subanalýze podskupín štúdie NADIR v roku 2016 bolo hodnotených 741 pacientov s rakovinou prsníka, z ktorých 274 bolo liečených dose-dense režimom. Väčšina pacientov (89,1 %) dostávala (neo-)adjuvantnú chemoterapiu. 96,1 % pacientov dostávalo režim s antracyklínom a/alebo taxánom. Väčšina pacientov (91,9 %) mala výborný výkonnostný stav ECOG 0–1. Viac ako polovica pacientov (50,7 %) mala minimálne jednu komorbiditu. Podľa stratifikácie rizika pre rozvoj FN bolo 55,9 % a 68,6 % pacientov v skupine s dose-dense režimom považovaných za high risk ($> 20\%$ riziko rozvoja FN). Závažná neutropénia (G3–4) sa vyskytla celkovo u 29,4 % a 33,9 % pacientov s dose-dense režimom. FN bola zaznamenaná približne u 2 % pacientov v oboch skupinách (14).

Do subanalýzy pacientov s NHL bolo zaradených 205 pacientov s mediánom veku 68,1 rokov. Väčšina (81 %) bola v dobrom výkonnostnom stave ECOG 0–1. 78,5 % pacientov malo minimálne jednu komorbiditu. Väčšina pacientov (76,1 %) bola liečená (R-)CHO(E)P režimom, ktorý bol u 32,2 % pacientov podávaný každých 14 dní. Podľa stratifikácie rizika pre rozvoj FN bolo 59,5 % a 63,6 % pacientov v skupine s dose-dense režimom považovaných za vysoko rizikových. Závažná neutropénia (G3–4) bola pozorovaná u 7,1 % a 36,4 % pacientov v skupine s dose-dense režimom. FN bola zaznamenaná u 2,0 %

a 3,0 % pacientov s dávkovo intenzifikovaným režimom (15).

V poslednej subanalýze boli spracované údaje 172 pacientov s karcinómom pľúc (NSCLC aj SCLC) s mediánom veku 65,2 rokov. 17,4 % malo výkonnostný stav ECOG ≥ 2 a 82,5 % pacientov malo minimálne jednu komorbiditu. Väčšina pacientov (79,1 %) bola liečených paliatívnou chemoterapiou, u 78,5 % pacientov to bola kombinovaná liečba na báze platiny. Podľa stratifikácie rizika pacientov pre rozvoj FN bolo 41,2 % považovaných za vysoko rizikových. Závažná neutropénia (G3–4) bola zaznamenaná u 33,1 % pacientov. FN sa vyskytla iba u jedného (0,6 %) pacienta (16).

Výsledkom uvedených subanalýz je, že lipegfilgrastim je účinný v bežnej klinickej praxi v prevencii vzniku závažnej neutropénie a FN u pacientov s karcinómom prsníka dostávajúcich (neo-)adjuvantnú chemoterapiu, ako aj u starších komorbídnych pacientov s NHL. Jeho podanie zabezpečí nízky výskyt závažnej neutropénie a febrilnej neutropénie aj pri dose-dense režimoch, ktorý je v súlade s údajmi publikovanými v predošlých štúdiách.

Keďže štúdia NADIR je ukončená, možno v krátkom čase očakávať konečnú analýzu, ktorá poskytne ďalšie dáta týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti lipegfilgrastimu v podmienkach štandardnej klinickej praxe.

Cieľ vlastného sledovania

Testikulárne nádory patria medzi zriedkavé ochorenia, predstavujú asi len 1 % zo všetkých nádorov u mužov. Napriek nízkej incidencii sú najčastejším solídnym nádorom u mužov vo veku 15–35 rokov. 95 % všetkých testikulárnych nádorov sú nádory z germinatívnych buniek, ktoré sa môžu vyskytovať v rôznych variáciach a pre potreby diagnostiky a liečby sa rozdeľujú do dvoch skupín: čisté seminómy a ostatné nádory, ktoré sa označujú ako neseminómy. Ich výskyt je približne rovnaký. Testikulárne nádory sa považujú za jedny z najlepšie liečiteľných a vyliečiteľných solídnych nádorov a v súčasnosti sa predpokladá že viac ako 95 % pacientov s týmto ochorením sa definitívne vylieči. Liečba v skorých štádiách nemá vzhľadom na malý počet pacientov jednoznačné odporúčenia, tie sa opierajú najmä o skúsenosti z veľkých pracovišť. Dôraz sa však kladie na liečebnú modalitu. Do popredia sa dostáva observácia v skorých

štádiách v snahe vyhnúť sa neskorej toxicite a v prípade systémovej liečby sa prikladá význam dodržaniu dávkovej intenzity (17). Indikácie k profylaktickému podaniu G-CSF pri režime BEP nie sú podľa guidelines jednotné. NCCN zaraďuje režim BEP do kategórie vysokého rizika vzniku FN ($> 20\%$), ale podľa ESMO je režim iba stredne rizikový (10–20%). Nakoľko sa však leukopénia a trombocytopénia vyskytne u väčšiny pacientov prikláňame sa na našom pracovisku k názoru, že preventívne podávanie hemopoetických rastových faktorov je indikované už od prvej kúry chemoterapie u všetkých pacientov. V prezentovanej skupine boli použité dlhodobé pôsobiace G-CSF pegfilgrastim a lipegfilgrastim. Polovica pacientov dostala 24 hodín po podaní chemoterapie v deň 6 pegfilgrastim a druhá polovica lipegfilgrastim. Cieľom bolo porovnať obe skupiny a vyhodnotiť, či dochádza k vzniku závažnej neutropénie, ktorá by mala za následok oddialenie liečby, prípadne redukcii dávky. Rovnaký cieľ bol predmetom aj druhého porovnania. Jednalo sa o pacientky s metastatickým alebo relabujúcim karcinómom tela maternice. Zhubné nádory tela maternice sú štvrtou najčastejšou malignitou žien v rozvinutých krajinách. Súvisí to najmä s predlžujúcou sa dĺžkou života a aktívneho hormonálneho obdobia ženy. 90 % ochorení je diagnostikovaných po 50-tom roku života. Jedným z rizikových faktorov tohto ochorenia je obezita, BMI > 30 zvyšuje 3–4x riziko vzniku karcinómu endometria. Dlhodobé pôsobenie endogénneho alebo exogénneho estrogénu je tiež rizikovým faktorom (polycystické ováriá, nuliparita, tamoxifen, ktorého pôsobeniu sa pripisuje vznik asi 4 % karcinómov). Na druhej strane však poznáme aj faktory, ktoré majú protektívny vplyv na vznik tohto ochorenia, jedným z nich je dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie, alebo vyššia parita žien. Najčastejším zhubným nádorom tela maternice je endometriálny karcinóm vyskytujúci sa v 83 %. Kým väčšina žien je vo včasných štádiách vyliečená chirurgicky prípadne v kombinácii s adjuvantnou rádioterapiou a 5-ročné prežívanie sa pohybuje okolo 83 %, prežívanie v pokročilých štádiách je iba 17 %. Karcinóm endometria je relatívne chemosenzitívny nádor, najviac účinnými liekmi sú antracyklíny, platinové režimy a taxány. Najpoužívannejším režimom v liečbe prvej línie metastatického karcinómu a rekurentného karcinómu je pre pacientky v dobrom

Tab. 3. Charakteristika súboru pacientov s karcinómom semenníka

Počet pacientov	10 lipegfilgrastim	10 pegfilgrastim
Vek	25–37 rokov	30–48 rokov
Výkonnostný stav	ECOG 0-1	ECOG 0-1
Histologický typ	2x čistý seminóm 8x neseminóm	1x čistý seminóm 9x neseminóm
Štádium	seminóm 2 pacienti IIC neseminóm 1 pacient I 2 pacienti II 2 pacienti IIIA 2 pacient IIIB 1 pacient IIIC	seminóm 1 pacient IIIA neseminóm 1 pacient I 4 pacienti II 2 pacienti IIIA. 1 pacient IIIB 1 pacient IIIC
Komorbidity	4x Arteriálna hypertenzia 2x DM 2 typu na diéte 1x DM na PAD	3x Arteriálna hypertenzia 1x Fenylketonúria 1x DM 2 typu na diéte 1x DM na PAD
Počet cyklov chemoterapie	2x BEP 1 pacient 3x BEP 6 pacientov 4x BEP 3 pacienti	2x BEP 1 pacient 3x BEP 7 pacientov 4x BEP 2 pacienti
Výskyt neutropénie	1x neutropénia G2	2x neutropénia G2
ECOG Easter Cooperative Oncology Group; BEP bleomycín, etoposid, cisplatina; DM diabetes mellitus; PAD perorálne antidiabetiká		

Tab. 4. Charakteristika súboru pacientok s karcinómom tela maternice

Počet pacientok	10 lipegfilgrastim	10 pegfilgrastim
Vek	53 až 68 rokov	57 až 72 rokov
Výkonnostný stav	ECOG 1–2	ECOG 1–2
Histologický typ	5x endometroidný karcinóm 4x clear cell karcinóm 1x serózný papilárny karcinóm	7x endometroidný karcinóm 1x clear cell karcinóm 2x serózný papilárny karcinóm
Komorbidity	5x arteriálna hypertenzia 3x ICHS 2x DM na PAD	7x arteriálna hypertenzia 2x ICHS 4x DM na PAD
Absolvovaná liečba	7x EBRT +/- BRT 5x iniciálne metastatické štádium	5x EBRT +/- BRT 3x iniciálne metastatické štádium
Výskyt neutropénie	1x neutropénia G2	1x neutropénia G2
MM močový mechúr; LU– lymfatické uzliny; ICHS ischemická choroba srdca; DM diabetes mellitus; PAD perorálne antidiabetiká; EBRT externá rádioterapia; BRT brachyterapia		

výkonnostnom stave kombinácia karboplatiny a paklitaxelu s odpoveďami 40–62 % a s celkovým preživaním 13–29 mesiacov (18).

Stratifikácia režimu karboplatina – paklitaxel je opäť z hľadiska rizika rozvoja FN rozdielna. V prípade NCCN guidelines je režim považovaný za vysokorizikový a podľa ESMO odporúčaní iba za stredne rizikový. V prezentovanej skupine boli použité dlhodobo pôsobiace G-CSF pegfilgrastim a lipegfilgrastim. Polovica pacientov dostala 24 hodín po podaní chemoterapie, v deň 2 pegfilgrastim a druhá polovica lipegfilgrastim. Cieľom bolo porovnať obe skupiny a vyhodnotiť, či dochádza k vzniku závažnej neutropénie, ktorá by mala za následok oddialenie liečby, prípadne redukciu dávky

Metodika a pacienti

Dáta pre porovnanie efektivity a toxicity pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu boli získané v priebehu klinického hodnotenia liečby

v oboch skupinách pacientov. Zber dát bol zahájený v 6/2014 a pokračoval 24 mesiacov. Do prvej skupiny bolo zaradených 20 pacientov s testikulárnym nádorom vo veku 25–48 rokov, v štádiu I–III (tabuľka 3). Histologicky sa jednalo o čistý seminóm u 3 pacientov a 17 pacientov malo neseminóm. Adjuvantná chemoterapia v režime 3x BEP bola podaná v dvoch prípadoch pri čistom seminóme v štádiu IIC a jednému pacientovi v štádiu IIIA. 8 pacientov s neseminómom bolo diagnostikovaných vo včasnom štádiu a 9 pacientov v pokročilom štádiu ochorenia. Adjuvantnú chemoterapiu 2. kúry BEP-u dostali 2 pacienti v I. štádiu ochorenia. 3 cykly BEP-u boli podané v šiestich prípadoch v II. štádiu a 4 pacientom s dobrou prognózou v štádiu IIIA. V pokročilých štádiách so strednou a zlou prognózou IIIB a IIIC bolo diagnostikovaných 5 pacientov s neseminómom, ktorí dostali 4 kúry BEP-u. Adjuvantná chemoterapia v režime BEP bola podaná v schéme: Etoposid 100 mg/m² D1–5,

cisplatina 20 mg/m² D1–D5, bleomycín v celkovej dávke 30 mg D1, 8, 15, cyklus sa opakoval á 21 dní. Pacienti boli vo výbornom výkonnostnom stave, ECOG 0–1. Z komorbidít sa vyskytovala najčastejšie arteriálna hypertenzia u 7 pacientov, jeden pacient mal diagnostikovanú fenylketonúriu a traja diabetes mellitus 2. typu na diéte a jeden pacient aj na perorálnych antidiabetikách. V laboratórnych parametroch neboli zaznamenané výrazné odchýlky od normálnych hodnôt, okrem elevovaných onkomarkerov u pacientov IIIB a IIIC štádia. U ostatných pacientov došlo po orchiektómii k normalizácii onkomarkerov. Aj keď je hematologická toxicita kombinácie BEP pomerne dobrá, dostaví sa u väčšiny pacientov leukopénia a trombocytopenia. Nakoľko by pri liečbe testikulárných nádorov nemalo dochádzať k odloženiu nasledujúcej chemoterapie z dôvodu leukopénie a trombocytopenie, okrem prípadov, ktoré sú spojené so závažnou klinickou komplikáciou je na našom pracovisku štandardom podanie dlhodobo pôsobiaceho rastového faktora. 50 % pacientov malo v deň 6 podaný pegfilgrastim (24 hodín po podaní chemoterapie) s. c. do ramena pravej alebo ľavej ruky a 50 % dostalo za rovnakých podmienok lipegfilgrastim. Pri použití krátkodobo pôsobiaceho rastového faktora nie je možné dodržanie dávkovacieho intervalu, dochádza k zníženiu dávky cytostatík, alebo oddialeniu jednotlivých cyklov, čo sa prejaví zníženým počtom vyličených pacientov a skrátením prežívania. Účinok dlhodobo pôsobiaceho rastového faktora negatívne neovplyvní podanie bleomycínu v D8 a 15, nakoľko hematologická toxicita bleomycínu je minimálna a charakteristická je preň najmä plúcna toxicita.

V druhej skupine pacientov bolo 20 žien s rekurentným, alebo metastatickým karcinómom tela maternice (tabuľka 4). Histologicky sa jednalo o endometroidný karcinóm u 12 žien, 5 malo clear cell karcinóm a 3 serózný papilárny karcinóm. Relaps ochorenia bol diagnostikovaný u 12 pacientok po externej rádioterapii, prípadne aj brachyterapii a 8 žien bolo diagnostikovaných iniciálne v metastatickom štádiu. Pacientky boli vo veku 53 až 72 rokov, vo výkonnostnom stave ECOG 1–2. Každá mala minimálne jednu komorbiditu, najčastejšie to bola arteriálna hypertenzia u 12 žien, ischemická choroba srdca u 5 žien, diabetes mellitus na perorálnych antidiabetikách u 6 žien. Vo vstupných laboratórnych parametre-

troch pred zahájením prvého cyklu chemoterapie bola prítomná anémia stredne ťažkého stupňa, zvýšené boli hodnoty N-katabolitov, hepatálnych testov a hyperglykémia. Pacientky v tejto skupine dostali v súlade s aktuálnymi doporučeniami pre prvú líniu liečby kombináciu karboplatina AUC 5 + paklitaxel 175 mg/m² á 21 dní. Primárna profylaxia rastovým faktorom bola podaná z dôvodu rizikových faktorov na strane pacienta (ženské pohlavie, metastatické ochorenie, anémia, vek > 65 rokov, absolvovaná rádioterapia, abnormality hepatálnych testov, prítomnosť komorbidít). Každá pacientka mala minimálne jeden rizikový faktor.

Výsledky

FN nebola zaznamenaná u žiadneho pacienta v skupine s testikulárnym nádorom, taktiež sa nevyskytla závažná G3–4 neutropénia. Vznik stredne ťažkej neutropénie G2 bol zaznamenaný iba u 3 pacientov (tabuľka 5.1 a 5.2). Dva prípady boli zaznamenané v skupine s pegfilgrastimom a jeden v lipegfilgrastimovej skupine. Odklad liečby (4. cyklus) o 7 dní bol nutný iba v jednom prípade pri podpore pegfilgrastimom. Pri výskyte neutropénie G2 v rámci druhého cyklu D15 v oboch skupinách liečba odložená nebola, vzhľadom k nízkej hematologickej toxicite bleomycínu. Ani u jedného z pacientov nedošlo k redukcii dávok chemoterapie. V druhej sledovanej skupine žien s karcinómom tela maternice taktiež nedošlo k vzniku FN ani závažnej neutropénie G3–4 (tabuľka 6.1 a 6.2). Odklad liečby kvôli neutropénii G2 bol nutný iba u dvoch pacientok. Odložený o 7 dní musel byť 3. cyklus v skupine s lipegfilgrastimom, následne bola dávka chemoterapie redukovaná. V skupine s pegfilgrastimom došlo podobne k odkladu 3. cyklu ale až o 10 dní s následnou redukciou dávky chemoterapie. Z nežiaducich účinkov, ktoré mohli súvisieť s podaným rastovým faktorom, sa jednalo najmä o nezávažné muskuloskeletálne bolesti. Frekvencia ani závažnosť sa nelíšila v oboch súboroch v závislosti od podaného rastového faktora. Celkovo boli muskuloskeletálne bolesti pozorované u 6 pacientov (15%).

Cost-benefit analýza

Lipegfilgrastim má identické terapeutické indikácie a je určený pre rovnakú cieľovú populáciu pacientov, ako pegfilgrastim. Liečivá sa vyznačujú

Tab. 5.1. Pacienti s testikulárnym nádorom, chemoterapiou v režime BEP a podporou RF

CHT/pts	1981	1977	1982	1977	1991	1972	1992	1984	1991	1979
C1/D1	7,12	3,72	6,52	4,78	7,32	7,56	5,78	4,68	5,34	3,78
C1/D8	12,93	10,08	11,15	14,05	14,23	38,34	31,21	25,42	28,82	20,57
C1/D15	10,15	11,12	8,64	11,08	12,65	15,66	11,08	14,76	15,17	10,37
C2/D1	7,84	2,82	5,78	10,32	4,98	10,26	17,26	11,68	8,65	9,54
C2/D8	25,23	11,18	16,63	22,71	10,62	38,14	39,36	25,51	28,53	24,78
C2/D15	8,78	1,38	9,12	5,32	4,17	17,32	27,42	13,24	11,92	22,68
C3/D1	8,92	5,76	8,34	8,98	8,25	14,62	15,81	8,61	9,12	6,39
C3/D8	29,78	14,64	23,58	15,93		28,63	33,67	17,63	22,78	
C3/D15	6,78	2,98	10,45	5,71		17,56	20,26	15,98	14,71	
RF	pegfilgrastim, neutrofilý x10 ⁹ /l					lipegfilgrastim, neutrofilý x10 ⁹ /l				

CHT chemoterapia; BEP bleomycin, cisplatina, etoposid; C cyklus; D deň v cykle; RF rastový faktor; pts pacienti (rok narodenia)

Tab. 5.2. Pacienti s testikulárnym nádorom, chemoterapiou v režime BEP a podporou RF

CHT/pts	1983	1979	1995	1982	1993	1991	1990	1968	1978	1965
C1/D1	7,16	6,23	4,46	5,61	4,85	6,23	5,23	5,67	6,4	3,8
C1/D8	19,15	16,86	14,23	16,72	15,26	35,23	28,34	28,58	16,89	19,87
C1/D15	14,65	14,67	13,17	17,93	14,86	23,45	16,13	21,45	18,78	16,45
C2/D1	6,23	5,05	4,45	5,86	10,36	5,46	5,56	8,45	8,65	9,23
C2/D8	15,64	17,45	10,67	17,95	16,56	28,76	10,78	24,45	26,34	23,21
C2/D15	16,76	13,38	11,56	15,26	12,54	19,56	1,32	15,34	18,23	15,32
C3/D1	7,56	4,47	6,35	5,97	6,45	8,78	3,34	8,45	9,76	11,65
C3/D8	15,45	13,34	15,54	11,78	13,56	25,34	18,56	22,45	19,87	30,32
C3/D15	12,45	10,34	14,46	9,36	8,98	17,76	16,45	15,78	14,32	13,43
C4/D1	4,35	1,15	5,23	3,23	4,54	4,54	7,25	4,54	6,32	5,34
C4/D8	13,45	10,34				19,56	21,65	18,56		
C4/D15	15,43	12,32				24,45	36,87	23,56		
RF	pegfilgrastim, neutrofilý x10 ⁹ /l					lipegfilgrastim, neutrofilý x10 ⁹ /l				

CHT chemoterapia; BEP bleomycin, cisplatina, etoposid; C cyklus; D deň v cykle; RF rastový faktor; pts pacienti (rok narodenia)

rovnakým klinickým profilom z hľadiska účinnosti (non inferiorita lipegfilgrastimu voči pegfilgrastimu) a rovnakým odporúčaným dávkovaním. Odporúčaná dávka lipegfilgrastimu rovnako ako pegfilgrastimu je 6 mg, 1 dávka (jedna naplnená injekčná striekačka) pre každý cyklus, približne 24 hodín po podaní cytotoxického chemoterapie. Náklady na podanie jednotlivých rastových faktorov počas 6 cyklov chemoterapie pacientok s karcinómom tela maternice sú vyčíslené v tabuľke 7. Podanie Neulasty 6 mg znamená pri aktuálnych cenách liekov úsporu vo výške 66,58 EUR na 1 podanie pri jednom cykle chemoterapie. Farmakoekonomická analýza vypracovaná v roku

2014, ktorá porovnávala úhrady za jednu 6mg dávku pegfilgrastimu (861,17€) a lipegfilgrastimu (860,38€) platných k 1. 2. 2014 pri zavádzaní Lonquex-u do zoznamu kategorizovaných liekov však počítala s úsporou vo výške 3,16 EUR na 1 pacienta za rok (v súlade s výsledkami klinických štúdií, ako aj s názorom panelu odborníkov, bolo počítané použitie rastového faktora v priemere pri 4 cykloch chemoterapie). Aktuálny vysoký rozdiel v neprospech Lonquex-u je daný výrazným poklesom ceny Neulasty v posledných troch rokoch. Z ekonomického hľadiska je preto pri porovnateľnej efektívnosti oboch liekov výhodnejšie použitie Neulasty (19).

Tab. 6.1. Pacientky s Ca endometria, chemoterapiou (CBDCA + PTX) a podporou RF

CHT/pts	1955	1949	1961	1945	1957	1946	1958	1960	1950	1953
C1/D1	7,17	4,73	5,43	7,33	5,76	6,18	5,38	4,66	3,96	6,45
C1/D8	13,29	12,62	13,52	15,23	12,56	26,03	22,31	25,43	16,83	14,56
C2/D1	5,45	3,05	9,32	4,15	7,67	8,25	6,56	5,86	7,47	6,45
C2/D8	11,15	16,24	18,71	13,72	12,32	30,13	24,64	18,54	18,98	17,45
C3/D1	4,41	1,38	2,8	4,21	5,76	7,75	9,58	8,76	10,76	5,67
C3/D8	16,43	14,32	12,8	13,05	17,34	24,61	26,36	20,56	22,89	18,56
C4/D1	6,01	4,65	5,15	2,86	5,67	5,35	10,35	6,59	4,67	4,65
C4/D8	14,28	16,93	10,7	16,13	10,65	22,38	24,05	18,36	14,32	16,45
C5/D1	3,25	3,51	4,24	3,52	6,76	6,54	5,67	6,76	6,56	8,76
C5/D8	12,93	15,17	11,73	15,92	14,67	20,85	21,93	17,64	16,45	18,45
C6/D1	3,98	4,28	5,81	3,5	7,65	5,16	4,86	7,34	5,87	5,67
C6/D8	15,72	13,83	10,84	16,14	15,45	16,46	12,76	15,56	12,54	16,67
RF	pegfilgrastim, neutrofilix10 ⁹ /l					lipegfilgrastim, neutrofilix10 ⁹ /l				

CHT chemoterapia; CBDCA karboplatina; PTX paklitaxel; C cyklus; D deň v cykle; RF rastový faktor; pts pacienti (rok narodenia)

Tab. 6.2. Pacientky s Ca endometria chemoterapiou v režime CBDCA + PTX a podporou RF

CHT/pts	1957	1948	1961	1955	1947	1944	1954	1963	1963	1958
C1/D1	6,28	3,57	2,58	4,13	6,44	5,42	4,43	5,35	5,45	6,78
C1/D8	11,43	12,86	10,48	12,25	10,57	17,45	21,13	19,65	19,48	14,65
C2/D1	4,67	4,26	5,45	4,76	5,87	5,34	3,56	4,57	5,43	6,56
C2/D8	14,16	9,59	12,49	13,3	12,56	14,67	16,54	26,78	25,45	17,45
C3/D1	3,27	3,17	5,67	4,56	4,23	4,67	8,45	7,52	4,58	1,27
C3/D8	11,98	15,73	10,28	10,64	9,28	17,24	24,36	18,53	18,46	19,43
C4/D1	3,56	4,75	3,47	4,45	3,43	6,45	9,52	5,58	3,54	4,45
C4/D8	9,14	11,54	11,37	15,45	14,56	16,56	23,42	20,34	21,45	17,58
C5/D1	4,65	3,43	5,47	4,67	6,47	6,45	5,45	8,45	4,76	6,78
C5/D8	12,54	13,54	11,45	16,41	14,67	17,78	23,58	18,26	9,45	14,73
C6/D1	3,64	5,46	5,67	4,56	4,43	5,34	6,56	6,45	6,25	8,45
C6/D8	10,53	14,31	12,45	12,47	11,57	13,45	17,54	15,45	17,56	20,52
RF	pegfilgrastim, neutrofilix10 ⁹ /l					lipegfilgrastim, neutrofilix10 ⁹ /l				

CHT chemoterapia; CBDCA karboplatina; PTX paklitaxel; C cyklus; D deň v cykle; RF rastový faktor; pts pacienti (rok narodenia)

Tab. 7. Porovnanie úhrady za jednu 6mg dávku pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu platnej k 1. 4. 2017 v SR

Porovnanie nákladov	Náklady ZP na 1 dávku	Počet cyklov na pacienta	Rozdiel pac./1 dávka	Rozdiel pac./6 cyklov
Neulasta 6 mg (pegfilgrastim)	759,84 EUR	6 cyklov	- 66,58 EUR v prospech Neulasty	- 399,48 EUR v prospech Neulasty
LONQUEX 6 mg (lipegfilgrastim)	826,42 EUR			

Diskusia

Efektivita myelosupresívnej chemoterapie je často limitovaná toxicitou, ktorá si vynúti odklad jednotlivých cyklov, alebo redukciu dávkovej intenzity. V poslednej dobe sa kladie zvýšený dôraz na podpornú liečbu ako na faktor, ktorý môže zlepšiť prežívanie pacientov. V tomto smere sa možno oprieť o metaanalýzu Lymana a kol., založenú na hodnotení 59 klinických štúdií s takmer 25 000 pacientami. Jej primárnym

cieľom bolo zistiť dodržanie relatívnej dávkovej intenzity (RDI) v závislosti na aplikácii G-CSF a zrealizovať hodnotenie počtu úmrtí z akejkoľvek príčiny. RDI bola výrazne častejšie dodržaná u pacientov s primárnou profylaxiou G-CSF než bez nej (1,21 vs. 0,92), čo sa následne premietlo v poklese úmrtí (4 251 vs. 5 188 pacientov). Došlo teda k výraznej redukcii mortality ($p = 0,0043$). Primárna profylaxia G-CSF tak na veľmi rozsiahom súbore dokázateľne prispela k zlepšeniu

prežitia. To okrem iného by mohlo podporiť názor, že aplikácia rastových faktorov nestimuluje nádorový rast (20, 21). Z hodnôt neutrofilných granulocytov uvedených v tabuľke 5.1–6.2 je zreteľný lepší farmakodynamický aj farmakokineticý profil lipegfilgrastimu v porovnaní s pegfilgrastimom. Lipegfilgrastim dokáže zvýšiť hladinu neutrofilných granulocytov výraznejšie a udržať ju vo vyšších hladinách dlhší čas ako identická dávka pegfilgrastimu. Tieto vlastnosti možno považovať za kľúčové pri efektívnej profylaxii chemoterapiou indukovanej febrilnej neutropénie. Aktuálne smernice uznávajú, že neutropénia a FN sú častými a potencionálne život ohrozujúcimi komplikáciami myelosupresívnej chemoterapie. Smernice EORTC, ESMO, NCCN a ASCO zhodne odporúčajú primárnu profylaxiu G-CSF ak je riziko vzniku FN $\geq 20\%$. EORTC a NCCN zhodne udávajú, že riziko FN sa má opätovne prehodnotiť na začiatku každého cyklu. K dispozícii máme dlhodobu pôsobiacu rastovú faktory: pegfilgrastim a lipegfilgrastim alebo krátkodobu pôsobiacu napr. filgrastim. Liečba by mala byť zahájená 24 hodín po ukončení chemoterapie. V prípade filgrastimu by podávanie malo trvať tak dlho, až kým sa absolútny počet neutrofilných granulocytov po nadire nevráti k normálu, alebo k jemu blízkej hodnote, čo predstavuje 10–11 aplikácií. Klinická prax je však tomuto doporučeniu veľmi vzdialená. Faktom je, že aplikácia G-CSF býva zahájená neskoro, často až po vzniku komplikácií a je ukončená predčasne, pri naznačenom vzostupe neutrofilov. Efekt takto vedenej profylaxie je obmedzený a vynúti si zvyčajne odloženie cyklu. Dlhodobu pôsobiacu G-CSF si po jednej dávke udržiavajú potrebné sérové koncentrácie po celú dobu neutropénie a predstavujú tak vhodnú terapeutickú voľbu (21).

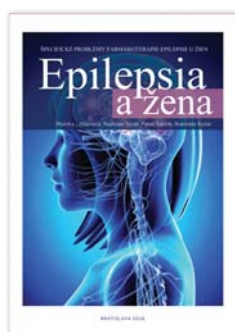
Záver

Rozrastajúce sa skúsenosti s použitím lipegfilgrastimu ukazujú, že sa jedná o vysoko účinný a veľmi dobre tolerovaný liek, ktorý je vhodný u všetkých pacientov v primárnej aj sekundárnej prevencii chemoterapiou indukovanej FN. Z výsledkov vyššie menovaných štúdií a aj na základe skúseností z praxe možno konštatovať, že efektivita pegfilgrastimu a lipegfilgrastimu v primárnej prevencii FN a závažnej neutropénie je porovnateľná a porovnateľný je aj ich toxický profil.

LITERATÚRA

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DS, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours: EurJCancer 2011; 47(1): 8–32.
2. J. Crawford C. Caserta & F. Roila. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v248–v251.
3. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6: 109–118.
4. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2005; 23(18): 4198–4214.
5. Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost–efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Oncol Pharm Pract 2012; 18(2): 171–179.
6. Kubeček O. Kazuistika: Výskyt grade IV neutropenie a febrilní neutropenie u pacientky s generalizovaným karcinomom prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosamid/Myocet Klin Onkol 2013; 26(2): 135–139.
7. Petra Tesařová, Účinnost a bezpečnost přípravku Zarzio® potvrzují výsledky klinických studií i praktické zkušenosti lékařů, Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 37–38.
8. Zündorf I, Dingermann T. PEGylation-a well-proven strategy for the improvement of recombinant drugs. Die Pharmazie. 2014; 69: 323–326.
9. Anton Buchner, Andreas Lammerich, Lipefilgrastim: pharmacodynamics and pharmacokinetics for body-weight-adjusted and 6mg fixed doses in two randomized studies in healthy volunteers, Curr Med Res Opin 2014; 1–11.
10. Anton Buchner, Reiner Elsässer, Peter Bias, A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy, Breast Cancer Res Treat 2014; 148(1): 107–116.
11. SPC Lonquex, p.8[online], [cit. 2017-04-12]. Dostupné z https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126232/anx_126232_sk.pdf.
12. Bondarenko Gladkov OA, Elsaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer 2013; 13: 386.
13. Kurbacher CM, Fietz T, Diel IJ, et al. NADIR: a non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia using lipegfilgrastim – first interim analysis. Oncol Res Treat. 2015; 38(5): 221–229.
14. ESMO 2016, Poster Number 1457.
15. DGHO Jahrestagung 2016, Posternummer: P950.
16. DGHO Jahrestagung 2016, Posternummer: P949.
17. Jozef Mardiak a kol., Nádory genitourinárneho traktu. [online]. 2013; p. 9–32 [cit. 2017-04-12]. Dostupné z: https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kni-znica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Nadory_genitourinarneho_traktu_01.pdf.
18. Josef Chovanec. MOU, Diagnosticko-léčebné protokoly, Karcinom dŕožížního těla. [online]. 2016; [cit. 2017-04-12]. Dostupné z <https://www.mou.cz/5-4-karcinom-delozniho-tela/f91>.
19. Farmakoeconomický rozbor lieku na účely kategorizácie. [online]. 2017; [cit. 2017-04-12]. Dostupné z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestAttachment/21477>.
20. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol 2013; 24: 2475–2484.
21. Svoboda T, Primární profylaxe febrilní neutropenie-klinický pohled, Remedia 2014; 24: 32–35.

» RECENZE



M. LAŠŠÁNOVÁ, R. SYSÁK, P. ŠIARNIK, B. KOLLÁR

PILEPSIA A ŽENA. ŠPECIFICKÉ PROBLÉMY FARMAKOTERAPIE EPILEPSIE U ŽIEN

Napriek tomu, že sa v ostatných rokoch silno propaguje rodová rovnosť, klinické aj experimentálne štúdie sa stále vykonávajú prevažne u mužov či samcov experimentálnych zvierat a nikomu to nevadí. Ak ale pošlete do vedeckého časopisu rukopis, ktorý obsahuje dáta získané vyšetrením len žien či samíc experimentálnych zvierat, určite sa recenzenti opýtajú, prečo sa nevyšetrili aj muži či samce. Autori diela *Epilepsia a žena* takúto otázku rozhodne nedostanú. Farmakoterapia epilepsie je často celoživotná a nevyhnutnosť zohľadňovať špecifickú súvisiacu s reprodukčnými funkciami ženy je zrejme bez potreby akéhokoľvek vysvetľovania. Napriek tomu takéto dielo doposiaľ nikto nenapísal a predstavuje tak originálny prírastok do slovenskej aj českej medicínskej literatúry.

Pre čitateľov je dobrou správou, že toto dielo je výborne spracované aj z formálneho hľadiska. Členenie na kapitoly je prehľadné a text je písaný s potrebnými detailmi a odkazmi na literatúru v texte tak, ako je to zvykom vo vedeckej literatúre. Navyše, každá kapitola má na začiatku stručný súhrn a na konci výpovedný záver, čo umožňuje rýchle zorientovanie aj pre čitateľa, ktorý vyhľadáva len základné informácie.

Kolektív autorov diela možno charakterizovať dvoma pojmami – mladosť a multidisciplinarita. Pod pojmom mladosť nemyslím obdobie krátko po ukončení vysokoškolského štúdia. Autori diela sú stále ešte mladí, ale už dostatočne skúsení v teoretických aj klinických oblastiach potrebných pre napísanie kvalitného diela. Multidisciplinarita je moderný pojem napríklad v oblasti hodnotenia výskumu, ale často je to len fráza. Klinická farmakológia, neurológia a gynekológia predstavujú v tomto prípade optimálnu kombináciu disciplín, čo rozhodne prispelo k vysokej kvalite predkladaného diela.

Prof. Daniela Ježová, DrSc., Lab. farmakologickej neuroendokrinológie, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV

Nová léčba hepatitidy C

Petr Husa, Petr Husa ml., Matúš Mihalčín

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Léčba chronické hepatitidy C kombinací přímo působících perorálních virostatik (Directly Acting Antivirals – DAA) má vysokou účinnost (až 100 %), minimum kontraindikací a mimořádně příznivý bezpečnostní profil. Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA (ledipasvir, daclatasvir) nebo s ribavirinem a kombinace paritaprevir potencionovaný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir. V řadě zemí světa je již dostupná i fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem a sofosbuviru s velpatasvirem. Velmi pravděpodobně budou v roce 2017 schváleny i fixní kombinace sofosbuviru s velpatasvirem a voxilaprevirem a glecapreviru s pibrentasvirem.

Klíčová slova: chronická hepatitida C, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir, pibrentasvir.

New hepatitis C therapy

Chronic hepatitis C therapy using Directly Acting Antivirals (DAA) has high efficacy (till 100%), minimum contra-indications and extraordinarily favorable safety profile. Current possibilities of interferon-free therapy represent combinations of sofosbuvir with other DAA (ledipasvir, daclatasvir) or with ribavirin and combination of paritaprevir boosted by ritonavir + ombitasvir ± dasabuvir. Fixed combinations of elbasvir and grazoprevir, and sofosbuvir + velpatasvir are already available in many countries of the world. Very probable new fixed combinations sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, and glecaprevir + pibrentasvir will be approved in the year 2017.

Key words: chronic hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir, pibrentasvir.

Úvod

Infekce virem hepatitidy C (HCV) je celosvětově jednou z hlavních příčin chronického onemocnění jater. Dlouhodobý efekt infekce HCV je velmi variabilní, kolísá od minimálních histologických změn až po extenzivní fibrózu a cirhózu s/bez hepatocelulárního karcinomu (HCC). Odhaduje se, že na světě žije 115 milionů osob s pozitivitou protilátek proti HCV, z nichž asi 80 % má chronickou infekci HCV. Většina z nich o této infekci neví. Péče o pacienty infikované HCV se za posledních 20 let významně zlepšila díky lepšímu porozumění patofyziologii onemocnění, zdokonalení diagnostiky, terapeutických a preventivních možností.

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tady dosažení setrvalé virolo-

gické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy. Stupeň pokročilosti jaterního poškození, charakterizovaný rozsahem jaterní fibrózy, se v současnosti stanovuje téměř výhradně neinvazivními metodami – transienční či sonografickou elastografií nebo pomocí biomarkerů jaterní fibrózy v periferní krvi. Pacienti s pokročilou jaterní fibrózou (F3 dle klasifikace METAVIR) nebo jaterní cirhózou (F4) zůstávají i po dosažení SVR v riziku vzniku závažných jaterních komplikací, i když fibróza většinou regreduje a nebezpečí

vzniku jaterního selhání a portální hypertenze je sníženo. Podle výsledků recentních klinických studií je u úspěšně léčených osob riziko vzniku HCC signifikantně redukováno oproti neléčeným pacientům a pacientům, kteří nedosáhli SVR, ale není zcela eliminováno. Chronická infekce HCV je spojena s výskytem celé řady extrahepatálních manifestací (zejména se smíšenou kryoglobulinémií, řadou ledvinových chorob, non-Hodgkinovým B-buněčným lymfomem). Antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepší nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby (1).

Léčba chronické hepatitidy C prodělává v posledních pěti letech zcela mimořádné změ-

Tab. 1. Přímé působící antivirotika v klinické praxi a blízko do jejího uvedení (3)

Lék	Zkratka	Třída
Glecaprevir (ABT-493)	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor
Pibrentasvir (ABT-530)	PIP	NS5A inhibitor
Voxilaprevir (GS-9857)	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor
Ruzasvir (MK-8408)	RZV	NS5A inhibitor
MK-3682	-	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
Daclatasvir	DCV	NS5A inhibitor
Dasabuvir	DSV	Neukleosidový inhibitor NS5B polymerázy
Elbasvir	EBR	NS5A inhibitor
Grazoprevir	GZR	NS3/4A proteázový inhibitor
Ledipasvir	LDV	NS5A inhibitor
Ombitasvir	OBV	NS5A inhibitor
Paritaprevir	PTV	NS3/4A proteázový inhibitor
Simeprevir	SMV	NS3/4A proteázový inhibitor
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor

Legenda: Léky uvedené na barevném pozadí zatím celosvětově čekají na uvedení do klinické praxe

ny. Do praxe se postupně zavádějí přímo působící antivirotika (DAA, Directly Acting Antivirals), která se podávají především v bezinterferonových (interferon-free) režimech, nebo dokonce v bezribavirinových (ribavirin-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa a ribavirinu (RBV), nemají prakticky kontraindikace a jejich účinnost se blíží 100%.

Podle posledních evropských i amerických doporučení je jedinou možností léčby hepatitidy C bezinterferonová terapie (1, 2). Na nové verzi tuzemských doporučení se v současnosti intenzivně pracuje a je velmi pravděpodobné, že budou v souladu s evropskými doporučeními.

Zavedením bezinterferonové léčby do klinické praxe se úspěšnost a bezpečnost léčby chronické hepatitidy C výrazně zlepšila, proto je hlavním úkolem současnosti identifikovat v populaci osoby dlouhodobě bezpříznakově infikované HCV, aby u nich byla infekce eradikována dříve, než dojde k progresi do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vývoji HCC. Vzhledem ke skutečnosti, že vakcínu proti HCV se stále nedaří vyrobit, má účinná léčba hepatitidy C význam i pro snížení nebezpečí šíření infekce v populaci, a to zejména rizikové.

Kdo by měl být léčen?

O léčbě by mělo být uvažováno u všech kompenzovaných i dekompenzovaných, naivních i dříve léčených pacientů s infekcí HCV, kteří s léčbou souhlasí a nemají kontraindikace léčby. Zvláštní naléhavost léčby je u pacientů se signifikantní fibrózou – stupeň fibrózy

F2 a F3 nebo jaterní cirhózou – F4 dle klasifikace METAVIR, a to včetně dekompenzovaných cirhotiků. Prioritní je léčba u nemocných s klinicky signifikantními extrahepatálními projevy infekce HCV (např. se symptomatickou vaskulitidou spojenou se smíšenou kryoglobulinémií, imunokomplexovou nefropatií a B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem), s rekurencí infekce HCV po transplantaci jater, pacientů s rizikem rychlé progresy jaterní choroby v důsledku komorbidit (po transplantaci jiných orgánů než jater, kostní dřeně, diabetiků). Přednostně by měly být léčeny i osoby se zvýšeným rizikem přenosu infekce HCV, včetně aktivních injekčních uživatelů drog (IUD), homosexuálních mužů (MSM) s rizikovými sexuálními praktikami, žen, které plánují těhotenství, hemodialyzovaných osob a vězňů. Po úspěšné léčbě je nutné poučit IUD a MSM o možnosti reinfekce HCV, pokud budou pokračovat v rizikových aktivitách. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, zařazení na čekací listinu před transplantací jater, s MELD skóre $\geq 18-20$, by měli být nejdříve transplantováni a až potom antivirově léčeni. Pokud je však pravděpodobné, že budou čekat na transplantaci jater více než 6 měsíců, měli by být léčeni již před transplantací.

Léčba není indikována při limitované délce života způsobené komorbiditami, které nejsou jaterního původu (1).

Možnosti bezinterferonové léčby

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s RBV, kombinace paritaprevir potencova-

ný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir a kombinace elbasviru s grazoprevirem (1). V České republice nejsou ještě komerčně dostupné kombinace sofosbuviru s velpatasvirem a elbasviru s grazoprevirem (březen 2017). Přímé působící antivirotika v klinické praxi a blízko do jejího uvedení jsou uvedena v tabulce 1 (3).

Pozornost je při bezinterferonové léčbě nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Podrobný přehled známých lékových interakcí všech léků schválených pro léčbu hepatitidy B a C lze nalézt na webových stránkách University of Liverpool (www.hep-druginteractions.org). Zde je uveden velmi podrobný seznam nejčastěji používaných léků a jejich interakcí s antivirovými léky. Okamžité uveřejnění nově známých poznatků je pravidlem. V současnosti jde o nenahraditelnou pomůcku pro lékaře zabývajícího se léčbou chronických hepatitid B a C (4).

Kombinace sofosbuviru s jinými virostatiky nebo ribavirinem

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který *in vitro* vykazuje aktivitu vůči všem genotypům HCV. Ledipasvir (LDV) působí jako inhibitor komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Ledipasvir a sofosbuvir ve fixní jednotabletové kombinaci má široké pole uplatnění v léčbě pacientů infikovaných genotypy 1, 4, 5 nebo 6. Kombinovaná tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru (5). Sofosbuvir v kombinaci s ribavirinem (RBV), který nemá přímý antivirový efekt, lze použít u infekce genotypy 2 a 3, ale účinnost této kombinace se v současnosti považuje za nedostatečnou (1, 2). Kombinace SOF se simeprevirem (SMV), proteázovým inhibitorem druhé vlny 1. generace, je účinná proti genotypu 4 (u genotypu 1 se považuje nyní za suboptimální) a kombinace SOF a daclatasviru (DCV), inhibitoru NS5A, má účinnost proti všem genotypům HCV (1, 2, 6). Od července 2016 je v Evropské unii schválena i fixní kombinace SOF (400 mg) s velpatasvirem (VEP – 100 mg), což je inhibitor NS5A druhé vlny 1. generace s pangenotypovou účinností a vyšší bariérou pro vznik rezistence (7).

(sofosbuvir/velpatasvir)

PRVNÍ PANGENOTYPICKÝ „SINGLE-TABLET” REŽIM^{1,a}

Sofosbuvir: Standard pro léčbu virové hepatitidy C¹⁻¹²

ROZŠIŘTE, CO JE MOŽNÉ

„Lidé se nerozhodují, že budou mimořádní. Rozhodují se, že dosáhnou mimořádné věci.“

Sir Edmund Hillary
První člověk, který stanul
na vrcholu Mount Everestu



▼ 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.



EPCLUSA® ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C (HCV) u dospělých. **Dávkování:** Terapii musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HCV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. **Doporučená doba trvání léčby:** *Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou:* Epclusa po dobu 12 týdnů. *U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou:* lze zvážit přidání Ribavirinu. *Pacienti s dekompenzovanou cirhózou:* Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. *Pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A:* Lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. **Starší pacienti:** Nevýžaduje žádná úprava dávkování. **Pediatrická populace:** Nejsou dostupné žádné údaje. **Pokyny pro dávkování ribavirinu:** podávání ve dvou rozdělených dávkách denně spolu s jídlem. Další podrobnosti o dávkování ribavirinu viz SPC a SPC přípravku obsahující ribavirin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP (rifampicin, rifabutin, tiagabak, teokarban, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) je kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** *Závažná bradykardie a srdeční blokáda:* Při užívání sofosbuviru s dalším přímo působícím antiaritmikem (DAA) a současně užívaným amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byl pozorován případ závažné bradykardie a srdeční blokády. Pokud je současně užívání amiodaronu považováno za nezbytné, pacienti musí být pečlivě monitorováni. *Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A:* Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresse klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti. *Porucha funkce ledvin:* U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Bezpečnost přípravku Epclusa nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů s ESRD vyžadující hemodialýzu. *Užívání se středně silnými induktory P-gp a středně silnými induktory CYP:* Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) mohou významně snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku a jejich současné podávání se nedoporučuje. *Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV:* Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxy-fumarát. *Přípravky pro posílení farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat):* U pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s elvitegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/ tenofovir-disoproxy-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxy-fumarátem a posíleným (boosted) inhibitorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. *Současná infekce HBV/HCV:* Nejsou k dispozici žádné informace. U pacientů se současnou infekcí HCV/HBV může být zvýšené riziko progresse klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti. *Cirhóza třídy C de CPT:* Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyla u pacientů s cirhózou třídy C de CPT stanovena. *Pacienti po transplantaci jater:* Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla hodnocena. Léčba přípravkem Epclusa může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučenými dávkováním. **Interakce:** Mohou se objevit jakékoliv interakce, které byly zjištěny jednotlivě u sofosbuviru a velpatasviru. Velpatasvir je inhibitorem lékové transportéry P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytů (OATP) 1B1 a OATP1B3. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP. Velpatasvir je také substrátem transportéry OATP1B. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonisty vitamínu K se doporučuje pečlivé monitorování hodnot INR. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Epclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly bolest hlavy, únava a nauzea. Při užívání sofosbuviru v kombinaci s dalším přímo působícím antiaritmikem a současně užívaným amiodaronem a/ nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byl pozorován případ závažné bradykardie a srdeční blokády. Další podrobnosti viz plná verze SPC. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování zahrnuje standardní postupy opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Riziko rozšíření o reprints:** Gilead Sciences International Ltd., Cambridge CB21 6GT, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1116/001. **Datum revize textu:** 2/2017.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a v současné době není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte úplnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrnu údajů o přípravku obsahující ribavirin.

REFERENCE: 1. EPCUSA Souhrn údajů o přípravku, únor 2017. 2. HARVONI Souhrn údajů o přípravku, únor 2017. 3. SOVALDI Souhrn údajů o přípravku, únor 2017. 4. European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol 2015;63:199–236. 5. Martinello M, Dore GJ. Clin Infect Dis 2016;62:927–928. 6. Wang GP et al. Abstract P5102 presented at the International Liver Congress 2016, Barcelona, Spain. Available from http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_59.htm. Accessed July 2016. 7. Hezode C et al. Abstract LP05 presented at the Liver Meeting 2015, San Francisco, CA, USA. Available from http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_72.htm. Accessed July 2016. 8. Sulkowski MS et al. Gastroenterology 2016;150:419–429. 9. Lacombe K et al. Abstract LP23 presented at the 8th IAS conference on HIV pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, Canada, 2015. Available from http://www.natap.org/2015/IAS/IAS_ATU_21Jul2015.pdf. Accessed July 2016. 10. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Available from <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Accessed July 2016. 11. Gregg Alton on behalf of Gilead Sciences, Inc. Submission to the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Available from <http://www.unsgaccssmeds.org/inbox/2016/2/29/gilead-sciences-inc>. Accessed July 2016. 12. Gilead Sciences, Inc. Annual report 2015. Available from http://www.gilead.com/ar2015/assets/imo/Gilead_2015_Annual_Report.pdf. Accessed July 2016.

^a EPCUSA je jednotablový léčebný režim bez ribavirinu a bez proteázových inhibitorů pro většinu pacientů s virovou hepatitidou C, s výjimkou pacientů s dekompenzovanou cirhózou. Ribavirin se doporučuje při léčbě pacientů s dekompenzovanou cirhózou a lze jej zavázovat při léčbě pacientů s onemocněním 3 s kompenzovanou cirhózou.¹

Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir a dasabuvir

Tato léčebná kombinace obsahuje v jedné tabletě (lék Viekirax) paritaprevir (inhibitor NS3/4A proteázy druhé vlny 1. generace) v dávce 75 mg, potencovaný 50 mg ritonaviru, a ombitasvir (inhibitor NS5A 1. generace) v dávce 12,5 mg. Doporučenou dávku představují 2 tablety jednou denně s jídlem. Ve druhé tabletě (lék Exviera) je dasabuvir, nukleosidový inhibitor NS5B polymerázy v dávce 250 mg. Podává se dvakrát denně 1 tableta. Tato kombinace léčiv, která se pro zjednodušení označuje jako 3D režim, blokuje všechny dosud známé úrovně replikace HCV. Ritonavir nepůsobí proti HCV, ovlivňuje farmakokinetiku a umožňuje podávání paritapreviru v nižší dávce a pouze jednou denně. Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypem 1, v případě infekce genotypem 4 se používá pouze paritaprevir + ombitasvir (2D režim), tedy bez dasabuviru (8–10).

Elbasvir s grazoprevirem

Jedná se o novou vysoce účinnou fixní kombinaci inhibitoru NS5A druhé vlny 1. generace

elbasviru (EBR – 50 mg) s proteázovým inhibitorem 2. generace grazoprevirem (GZR – 100 mg). Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypy 1 nebo 4 (11).

Antivirotika s pravděpodobnou dostupností v roce 2017

V průběhu roku 2017 lze oprávněně očekávat schválení dalších velmi účinných přímo působících virostatik. Jedná se o fixní kombinaci sofosbuviru (400 mg), velpatasviru (100 mg) a voxilapreviru (VOX – 100 mg). VOX je NS3/4A proteázový inhibitor 2. generace účinný proti všem genotypům HCV (1–6), a to včetně většiny známých rezistentních mutantů viru (RAS). V klinických studiích POLARIS 1–4 byla prokázána vysoká účinnost této fixní kombinace i u velmi problematických pacientů, u kterých selhala léčba s NS5A inhibitory. Bezpečnostní profil byl srovnatelný s placebem (12–15).

Ve studiích ENDURANCE 1, 2, a 4 byla zase prokázána vynikající účinnost a bezpečnost fixní kombinace NS3/4A proteázového inhibitoru 2. generace glecapreviru (GLE) a pibrentasviru (PIP), NS5A inhibitoru 2. generace, u pacientů

infikovaných genotypy 1, 2, 4–6. Jedna tableta kombinovaného preparátu obsahuje 100 mg GLE a 40 mg PIP, denní dávka jsou 3 tablety. Studie SURVEYOR-II, část 3, ukázala, že kombinace GLE a PIP je účinná i u pacientů infikovaných genotypem 3, a to včetně cirhotiků. Právě pacienti s jaterní cirhózou infikovaní genotypem 3 se považovali za poslední nevyřešený terapeutický problém chronické infekce HCV. V uvedené studii byla délka léčby 12 nebo 16 týdnů a SVR12 dosáhlo 91–98 % léčných.

Závěr

Bezinterferonová léčba představuje zcela zásadní změnu terapeutických možností chronické hepatitidy C. Po více, než 20 letech mizí nutnost použití interferonu alfa se všemi jeho nežádoucími účinky, kontraindikacemi i nutností injekční aplikace. Za absolutní minimum účinnosti se u bezinterferonové léčby bere dosažení SVR v 90 % případů. Většinou je však tohoto cíle dosaženo u 95 a více procent léčných, v některých podskupinách pacientů je úspěšnost léčby 100%, a to již po 12 týdnech léčby a s minimem nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Summary. Dostupné na: www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf. Staženo 30.9.2016.
2. AASLD recommendation for testing, managing, and treating hepatitis C. Dostupné na www.hcvguidelines.org. Staženo 15.8.2016.
3. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to Direct-Acting Antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016; 151: 70–86.
4. University of Liverpool. Drug interactions charts. Dostupné na www.hep-druginteractions.com.
5. HARVONI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf. Staženo 15.8.2016.
6. SOVALDI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf. Staženo 15.8.2016.
7. EPCLUSA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf. Staženo 15.8.2016.
8. VIEKIRAX. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf. Staženo 15.8.2016.

9. EXVIERA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf. Staženo 15.8.2016.
10. Urbánek P. Exviera, Viekirax. *Gastroent Hepatol*, 2015; 69: 75–80.
11. ZEPATIER. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf. Staženo 15.8.2016.
12. Bourlière M, Gordon SC, Ramji A, et al. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 12 weeks as a salvage regimen in NS5A inhibitor-experienced patients with genotype 1–6 infection: The phase 3 POLARIS-1 study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 102A–103A.
13. Jacobsson IM, Asselah T, Nahass R, et al. A randomized phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks compared to sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in DA-A-naïve genotype 1–6 HCV infected patients: The POLARIS-2 study. 67 th Annual meeting of AASLD, Boston, 11.–15. 11. 2016.
14. Foster GR, Thompson A, Ruane PJ, et al. A randomized, phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks for patients with ge-

- notype 3 HCV infection and cirrhosis: The POLARIS-3 study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 135A–136A.
15. Zeuzem S, Flamm SL, Tong M, et al. A randomized, controlled, phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in Direct-Acting Antiviral-experienced patients with genotype 1–6 HCV infection: The POLARIS-4 study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 56A.
16. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and safety of 8-versus 12-week treatment with ABT-493/ABT-530 in patient with chronic HCV genotype 1 infection. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 132A–133A.
17. Kowdley KV, Colombo M, Zadeikis N, et al. ENDURANCE-2: Safety and efficacy of ABT-493/ABT-530 in hepatitis C virus genotype 2–infected patients without cirrhosis, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 39A.
18. Assela HT, Hezode C, Zadeikis N, et al. ENDURANCE-4: Efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 treatment in patients with chronic HCV genotype 4, 5, or 6 infection. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 63A.
19. Wyles DL, Poordad F, Wang S, et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection with prior treatment experience and/or cirrhosis. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 62A–63A.

Aktuální pohled na epidemiologii a přístupy k léčbě virových hepatitid A a E

Matúš Mihalčín^{1,2}, Lenka Fašanečková^{1,2}, Petr Husa ml.^{1,2}, Petr Husa^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

²Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

Virové hepatitidy A a E sdílejí některé epidemiologické a klinické charakteristiky, proto jsou často vnímány jako příbuzné nemoci. Nové objevy v posledním desetiletí, zejména u hepatitidy E, pohled na tyto nemoci ale mění. V přehledu uvádíme specifika každé z nich a aktuální možnosti farmakologického ovlivnění klinického průběhu onemocnění virem hepatitidy A (HAV) a virem hepatitidy E (HEV).

Klíčová slova: hepatitida A, HAV, hepatitida E, HEV, přehled.

Current opinion in epidemiology and approaches to the treatment of viral hepatitis A and E.

Viral hepatitis A and E share some epidemiological and clinical characteristics, thus are often associated as related diseases. New discoveries in the last decade, particularly for hepatitis E, change the view on these diseases. The review describes the specifics of each disease and current possibilities of pharmacological intervention on the clinical course of the disease caused by hepatitis A virus (HAV) and hepatitis E virus (HEV).

Key words: hepatitis A, HAV, hepatitis E, HEV, review.

Hepatitida A

Virus hepatitidy A je odolný neobalený RNA virus patřící do rodu *Hepatovirus*. Byl poprvé izolován v roce 1973 a podrobně charakterizován v roce 1980. Onemocnění u lidí vyvolávají 4 genotypy viru patřící do jednoho sérotypu. Přenáší se téměř výhradně fekálně-orální cestou z člověka na člověka. Šíření bývalo spojeno se špatnou osobní hygienou, to platí v současnosti nadále v zemích s nízkým hygienickým standardem. V civilizovaných zemích dochází k přenosu spíše kontaminací potravy v potravinovém řetězci nebo interhumánně, nejčastěji u lidí sdílejících společnou domácnost. V České republice je většina infekcí importována ze zahraničí, se sporadickým výskytem ohniskového rozšíření (Brno a okolí v roce 2016), což je umožněno vysokou vnímavostí populace, která není běžně

s virem v kontaktu. Není znám zvířecí rezervoár viru a cirkulace viru v populaci v endemických oblastech je umožněna pravděpodobně neepidemickým výskytem subklinických infekcí či persistencí viru v prostředí. Inaktivaci virionů lze dosáhnout varem po dobu 1 minuty, při styku s formaldehydem či chlorem, nebo ultrafialovým zářením.

Hepatitida A (HA) má inkubační dobu průměrně 4 týdny (rozsah 15–50 dnů). Replikace viru je omezena na parenchym jater. Virus je navíc přítomen i ve žluči a stolici, a v průběhu pozdní inkubační doby, do počátku tvorby protilátek, i v krvi. Jaterní poškození a vznik ikteru je v časové souvislosti s tvorbou protilátek proti viru (anti-HAV). U všech nemocných osob lze již první dny onemocnění detekovat protilátky třídy IgM. Po několika dnech dochází i ke tvorbě

protilátek třídy IgG. Po jejich objevení postupně klesá nakažlivost infikované osoby a vzniká poškození jaterního parenchymu, projevující se vzestupem aktivity sérových aminotransferáz, který trvá několik dnů až několik měsíců. Po akutním onemocnění zůstávají protilátky třídy IgG detekovatelné v séru desítky let a zajišťují protektivní imunitu. Onemocnění může probíhat zcela asymptomaticky. Klinické projevy manifestované nemoci začínají jako chřipkové příznaky, zvýšená teplota, někdy nauzea, tlaky v pravém podžebří a nechutenství, s následným vznikem ikteru u části pacientů. Délka trvání potíží je individuální a souvisí s rozsahem poškození jater, které vzniká na podkladě imunitní reakce. Ikterus pak u většiny pacientů spontánně odeznívá za několik dnů až týdnů. Na průběh onemocnění má ale vliv také stav jaterního parenchymu před

onemocněním HA. U lidí s chronickým postižením jater může dojít při infekci HAV k selhání funkce jater i k úmrtí. Chronická hepatitida nevzniká a komplikovaný průběh onemocnění ani u imunosuprimovaných pacientů není častý. Existuje možnost preventivního očkování, které zajišťuje dlouhodobou protektivní imunitu. Vakcínu lze podat i jako postexpozici profylaxi osobám exponovaným viru, tam je ale účinnost vakcín výrazně nižší (1).

Hepatitida E

Virus hepatitidy E je RNA virus taxonomicky klasifikován v čeledi Hepeviridae, jako jediný zástupce rodu *Hepevirus*. Zatím bylo popsáno 7 genotypů vyvolávajících onemocnění u lidí, přičemž všechny patří pod jeden sérotyp, co má zásadní význam v sérologické diagnostice onemocnění. Virus způsobuje akutní hepatitidu u lidí a má zvířecí rezervoár u různých savců, z kterých nejvýznamnější jsou prasata. Poprvé byl sekvenován v roce 1990. Do roku 1996 byl znám jeho přenos jen fekálně-orální cestou a výskyt připouštěn jen v endemických oblastech subsaharské Afriky, centrální a jižní Asie a střední Ameriky. Později byl ale popsán výskyt téměř celosvětově, s odlišným mechanismem přenosu. V oblastech s vysokým hygienickým standardem dochází k přenosu viru konzumací nedostatečně tepelně opracovaného masa rezervoárových zvířat, mezi které každoročně přibývá několik druhů. Zatím byl tento způsob přenosu prokázán u vepřového masa a jater, zvěřiny, mořských plodů, velbloudů a četných dalších savců. Malé procento infekcí probíhá vertikálním přenosem z matky na plod a krevními produkty. Interhumánní přenos má pouze zanedbatelný význam a mimo endemické oblasti se jedná maximálně o kazuistické případy. Je zvažován přenos také během transplantací orgánů a pro zvýšenou séroprevalenci v určitých populačních skupinách také při homosexuálním pohlavním styku partnerů mužského pohlaví nebo přímým kontaktem s infikovaným zvířetem. V rozvojových zemích jsou nadále příčinou epidemií většinou kontaminované vodní zdroje. Ke kontaminaci zpravidla dochází při záplavách, kdy se pitná voda smísí s odpadní vodou kontaminovanou fekáliemi od lidí nebo od zvířat. K inaktivaci viru je potřeba zahřátí na 71 °C po dobu minimálně 20 minut.

Tab. 1. Porovnání základních charakteristik virové hepatitidy A a E

	HAV	HEV
Přenos	v Evropě import z endemických oblastí, pak fekálně-orálně	v Evropě hlavně masem prasat domácích a divokých (zoonóza), interhumánně minimální riziko
Inkubační doba	4 týdny (2–7 týdnů)	4–5 týdnů (2–6 týdnů)
Akutní postižení jater	výrazné	mírné
Fulminantní průběh	u chronického onemocnění jater	u chronického onemocnění jater a těhotných žen
Chronická hepatitida	ne	ano
Mimojaterní projevy	nepopsány	popsány
Profylaxe	vakcína, specifický imunoglobulin	vakcína není registrována
Léčba	symptomatická	u imunokompromitovaných ribavirin

Inkubační doba nákazy HEV je u perorálně nakažených lidských dobrovolníků 4–5 týdnů s maximálním připouštěným intervalem 2–6 týdnů. Podle výzkumu na primátech je přímá souvislost mezi infekční dávkou a intenzitou onemocnění a inverzní vztah mezi infekční dávkou a inkubační dobou (2).

Hepatitidu E (HE) nelze klinicky odlišit od jiných akutních virových hepatitid. Ve většině případů probíhá asymptomaticky nebo se projeví jako abdominální dyskomfort, nauzea, subfebrilie, celková slabost či tlak v pravém podžebří. Většina diagnostikovaných případů je zachycena po vzniku ikteru. Současné bývá zvýšená aktivita sérové alaninaminotransferázy (ALT), která se pohybuje v závislosti na fázi infekce v jednotkách až desítkách $\mu\text{kat/l}$. Symptomy odezní většinou v průběhu prvních dvou týdnů a zvýšená aktivita sérových aminotransferáz trvá většinou do 4–6 týdnů, s protrahovanou elevací gamaglutamyltransferázy (GGT). U hepatitidy E nebyl pozorován druhý vrchol zvýšené aktivity jaterních aminotransferáz v séru, jak je to běžné u hepatitidy A. Proti hepatitidě A je u hepatitidy E také mnohem vyšší tzv. attack rate (procento osob, ze všech exponovaných, které onemocněly) u těhotných žen, u kterých byl v rozvojových zemích popisován i fulminantní průběh onemocnění a úmrtnost kolem 30%. Vzhledem k výskytu tohoto jevu v oblastech endemických pro genotyp HEV-1 (tropické oblasti) se zatím uvažuje o spojitosti s tímto genotypem. Fulminantní průběh se selháním jater u HE se vyskytuje navíc u pacientů s preexistujícím onemocněním jater (acute-on-chronic hepatitis), a to nejen u genotypu HEV-1, ale i u genotypu HEV-3, který je rozšířen v Evropě a Severní Americe. Poškození jater vzniká stejně jako u hepatitidy A na podkladě imunitní reakce. V posledním desetiletí byly popsány i četné mimojaterní projevy infekce

HEV, a to i bez současného postižení jater. Jedná se zejména o neurologické komplikace, ale také o případy postižení ledvin, pankreatu, krevních elementů či jiných orgánů. Jak u postižení jater, tak u jiných orgánů se předpokládá, že postižení tkání je projevem imunitní reakce. U postižení nervového systému navíc již existují indicie o možnosti přímého působení viru na nervovou tkáň (3).

Zásadní rozdíl proti HAV je možnost vzniku chronické hepatitidy E u imunokompromitovaných pacientů, což bylo prokázáno zatím u infekcí genotypem HEV-3. Jedná se o pacienty po transplantacích orgánů či kmenových buněk (60% přechází do chronicity), hematologické malignity léčené chemoterapií a pacienty infikované virem HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti) s počtem CD4 lymfocytů menším než 250 buněk/ mm^3 . U takto těžce imunokompromitovaných pacientů perzistuje virémie a zvýšená aktivita aminotransferáz v séru i po 3 měsících od vzniku prvních projevů infekce.

Profylaxe ani prevence hepatitidy E není zatím v Evropě dostupná. Byly vyvinuty dvě vakcíny, zatím ale nejsou schváleny ke klinickému použití v Evropské unii ani v USA (4, 5). Vývoj jedné z vakcín byl pozastaven, vakcína HEV-239 firmy Xiamen Innovax Biotech byla v říjnu 2012 schválena v Číně ke klinickému použití pod názvem Hecolin®. Je založena na rekombinantním antigenu HEV genotypu 1. Podle studie společnosti Innovax vykazuje účinnost 94–100% v prevenci akutní symptomatické infekce (5). Byla prokázána i zkřížená ochrana proti viru genotypu 4. U genotypu 3, který je nejrozšířenější v Evropě, zatím údaje nemáme. Dosud nejsou dostupná data ani o účinnosti vakcíny u pacientů s chronickým onemocněním jater či u pacientů s poruchou imunitního systému.

Stejně tak chybí údaje o minimálním protektivním titru protilátek, trvání protektivity nebo o bezpečnosti při použití u dětí (5, 6).

Terapie

Ve většině případů akutní virové hepatitidy A nebo E dochází ke spontánnímu uzdravení. Hospitalizace je vyžadována z epidemiologických důvodů, zejména u hepatitidy A, kde existuje významné riziko přenosu na okolí. V případech nauzey se zvracením lze podávat antiemetika a pacienty parenterálně rehydratovat. Specifická léčba u hepatitidy A neexistuje. Pacienti s akutním selháním funkce jater, projevujícím se zpočátku jako koagulopatie, postupně ale i deteriorací stavu vědomí, vyžadují komplexní podpůrnou léčbu a pečlivé hlídání progresu do fulminantního selhání jater. Jako podpůrná léčba je podávána parenterální výživa, je nutná kontrola glykémie, snaha o úpravu koagulačních parametrů zpočátku podáváním vitamínu K, při krvácivých projevech ale i hrazením deficitu koagulačních faktorů či trombocytů, v případě rozvoje sekundární infekce je nasazována antibiотická či antimykotická léčba. U fulminantních průběhů se selháním jater jsou na některých pracovištích používány imunosupresivní dávky kortikoidů k překlenutí vrcholné fáze imunitní reakce poškozující jaterní parenchym (7). Tento přístup ale není konsenzuálně uznáván a u virových hepatitid nebyl doposud studován ve větších studiích. Více údajů máme k dispozici u pacientů s akutním selháním jater neinfekční etiologie, kde bylo podávání kortikoidů u části pacientů se selháním jater přínosné, současně ale trvají kontroverze ohledně indikace, dávek a doby léčby (8).

Existuje řada podpůrných léků a potravinových doplňků již desetiletí používaných k rychléjší úpravě hodnot aktivity jaterních enzymů, jak u akutních, tak u chronických nemocí jater (9, 10).

Mechanismus účinku těchto látek se většinou vztahuje k jejich antioxidační aktivitě. U některých byla prokázána částečná účinnost, chybí ale randomizované, dobře designované, studie, které by případně mohly vést k doporučení jejich užití (tab. 2). U řady dalších přírodních látek byla in vitro prokázána účinnost proti viru hepatitidy A, jejich využití u lidí ale zkoumáno zatím nebylo (11). Za zmínku stojí hlavně silymarin, který představuje v našich podmínkách nejrozšířenější doplněk k léčbě nemocí jater. Jedná se o směs flavonoidů ostropestřce mariánského (*Silybum marianum Gaertneri*). Jeho hlavní složka, silibinin, má silné antioxidační a antifibrogenní vlastnosti. Nicméně role léčiva v léčbě onemocnění jater zůstává sporná. Částečně kvůli nedostatku dat o farmakokinetice léčiva a optimálním režimu dávkování. Vzhledem ke složitosti absorpce a metabolismu je stále nejasné, který z metabolitů má biologický účinek. I když se flavonoidy rychle absorbují po perorálním požití, rozsáhlý first-pass metabolismus ve střevě a játrech způsobuje, že jejich koncentrace v plazmě jsou velmi nízké a zdaleka nedosahují koncentrací používaných při testech in vitro (12).

Stejně doporučení k léčbě platí i pro akutní hepatitidu E, i když tady je průběh většinou mírnější. Novou výzvu představuje léčba chronické hepatitidy E. U pacientů po transplantacích může dojít k virové supresi po snížení úrovně imunosuprese. Tento efekt byl pozorován u přibližně 30 % pacientů (13). Také změna imunosupresivní terapie může vést ke snížení virémie. In vitro byl prokázán efekt u mycofenolát mofetilu, který proti jiným imunosupresivům používaným po or-

gánových transplantacích snižoval virémii (14–16). V případě neúspěchu snížení úrovně imunosuprese je momentálně lékem volby ribavirin. Jedná se nukleosidový analog používaný k léčbě hepatitidy C. Denní dávka ani délka léčby u hepatitidy E nebyla doposud přesně stanovena. Většina center zabývajících se léčbou hepatitidy E se kloní k dávce 600–800 mg denně po dobu 3 měsíců (17). Při dávkách 200–1200 mg ribavirinu na den podávaného průměrně 3 měsíce dosáhlo setrvalé virologické suprese (sustained virologic response, SVR) v 6 měsících 64 % pacientů (18). Ribavirin byl s úspěchem použit i v případech fulminantního průběhu hepatitidy E se selháním jater. Jeho použití k léčbě hepatitidy E je v současnosti v České republice off-label. Dalším lékem s prokázanou účinností u chronické hepatitidy E je pegylovaný interferon alfa (PEG-IFN- α). Tato léčba je limitována četnými nežádoucími účinky a nemožností jeho použití u těhotných žen, u pacientů s jaterní či renální insuficiencí, závažnými poruchami krevního obrazu a se závažným srdečním onemocněním. Účinnost léčby PEG-IFN- α byla navíc jen kolem 25 %, se současným vysokým rizikem rejekce transplantátu.

Názory na léčbu neurologických komplikací hepatitidy E nejsou konzistentní. V publikovaných případech hepatitidy E spojené se syndromem Guillaina-Barrého byl ve většině případů podáván intravenózní imunoglobulin, méně pak prováděna plazmaferéza či podáván ribavirin. Ve více jak 80 % případů došlo k časnému úplnému vymizení potíží. V publikovaných případech neurologické amyotrofie byl v jednotlivých případech

Tab. 2. Incidence HAV a HEV v ČR v letech 2007–2016

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Hepatitida A	128	1648	1104	862	264	284	348	673	724	930
Akutní hepatitida E	43	65	99	72	163	258	218	299	412	339

Tab. 3. Přehled nejběžnějších hepatoprotektiv v České republice (9–12)

Látka	Mechanismus účinku	Cílová nemoc	Výsledky
karnitin	oxidace/transport mastných kyselin	NASH	pokles aktivity jaterních enzymů
omega-3-mastné kyseliny	oxidace mastných kyselin	NASH	pokles aktivity jaterních enzymů
vitamin E	antioxidant	NASH	ústup steatózy, nejednoznačná data
silymarin	antioxidant	různé	in vitro snižuje transkripci a translaci proteinů HCV
			významná protizánětlivá aktivita u cirhotických potkanů
			pokles aktivity jaterních enzymů u pacientů s chronickou virovou hepatitidou ale nesnižuje virémii in vivo
			potlačuje zánětlivou reakci snížením tvorby prozánětlivých cytokinů a up-regulací IL-10

NASH – nealkoholická steatohepatitida, HCV – virus hepatitidy C

zkoušen ribavirin, intravenózní imunoglobulin, glukokortikoidy či fyzioterapie (19).

Za účelem snížení dávek ribavirinu, snížení rizika výskytu jeho nežádoucích účinků a pro popsanou rezistenci HEV na ribavirin jsou zkoušeny i kombinace ribavirinu s přímo působícími antiviroty (direct-acting antivirals, DAA) použí-

vanými v léčbě chronické hepatitidy C. Úspěšně byl zkoušen sofosbuvir, který ale zatím není běžně doporučován pro nedostatek zkušeností (20, 21). Vývoj nových léků k léčbě hepatitidy je nepravděpodobný z ekonomických důvodů, jelikož indikaci k případné léčbě splňuje jen malý počet infikovaných pacientů. Vývoj a testování

vakcíny má větší potenciál. Z vakcinace by kromě cestovatelů do endemických oblastí profitovali hlavně pacienti s chronickým onemocněním jater, pacienti čekající na orgánové transplantaci či jakkoliv imunokompromitovaní pacienti, pokud by se v takových případech prokázala účinnost vakcíny.

LITERATURA

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. New York: McGraw-Hill Education 2015.
2. Aggarwal R, Kamili S, Spelbring J, Krawczynski K. Experimental studies on subclinical hepatitis E virus infection in cynomolgus macaques. *J Infect Dis* 2001; 184(11): 1380–1385.
3. Kamar N, Izopet J, Cintas P, Garrouste C, Uro-Coste E, Coin-tault O, et al. Hepatitis E Virus-Induced Neurological Symptoms in a Kidney-Transplant Patient with Chronic Hepatitis. *Am J Transplant* 2010; 10(5): 1321–1324.
4. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356(9): 895–903.
5. Zhu F-C, Zhang J, Zhang X-F, Zhou C, Wang Z-Z, Huang S-J, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2010; 376(9744): 895–902.
6. Park SB. Hepatitis E vaccine debuts. *Nature* 2012; 491(7422): 21–22.
7. Yoon EL, Yim HJ, Kim SY, Kim JH, Lee J-H, Lee YS, et al. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. *Korean J Hepatol* 2010; 16(3): 329–333.
8. Mathurin P. The use of corticosteroids in severe alcohol hepatitis: We need to look beyond this controversy. *J Hepatol* 2010; 53(2): 392–393.
9. Madrigal-Santillán E, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Sumaya-Martínez MT, Gutiérrez-Salinas J, Bautista M, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J Gastroenterol* 2014; 20(40): 14787–14804.
10. Hong M, Li S, Tan H, Wang N, Tsao S-W, Feng Y. Current Status of Herbal Medicines in Chronic Liver Disease Therapy: The Biological Effects, Molecular Targets and Future Prospects. *Int J Mol Sci* 2015; 16(12): 28705–28745.
11. Seo DJ, Lee M, Jeon SB, Park H, Jeong S, Lee B-H, et al. Antiviral activity of herbal extracts against the hepatitis A virus. *Food Control* 2017; 72(Part A): 9–13.
12. Ferenci P. Silymarin in the treatment of liver diseases: What is the clinical evidence? *Clin Liver Dis* 2016; 7(1): 8–10.
13. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors Associated With Chronic Hepatitis in Patients With Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. *Gastroenterology* 2011; 140(5): 1481–1489.
14. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014; 61(6): 1418–1429.
15. Debing Y, Neyts J. Antiviral strategies for hepatitis e virus. *Antiviral Res* 2014; 102: 106–118.
16. Wang Y, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Pan Q. Chronic hepatitis E in solid-organ transplantation: the key implications of immunosuppressants. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(4): 303–308.
17. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2016; 36(3): 328–333.
18. Peters van Ton AM, Gevers TJG, Drenth JPH. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review. *J Viral Hepat* 2015; 22(12): 965–973.
19. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; 82(6): 491–497.
20. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 82–85.e4.
21. van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, Schinkel J. Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2017; 66(1): 242–243.

Alveolární echinokokóza – život ohrožující onemocnění

Petr Husa ml.^{1,2}, Matuš Mihalčin^{1,2}, Petr Husa^{1,2}

¹Klinika infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Alveolární echinokokóza (AE) je závažné parazitární onemocnění, které se svými projevy podobá maligním nádorům. Původcem je *Echinococcus multilocularis* (EM), drobná tasemnice žijící v trávicím traktu masožravých šelem. Včasná diagnostika a radikální resekce v kombinaci s dlouhodobým užíváním antiparazitik má potenciál onemocnění plně vyléčit. Neléčené onemocnění vede k úmrtí více než 90 % nakažených v horizontu 10–15 let.

V České republice se jedná o raritní onemocnění. Ročně se lze setkat pouze s jednotkami případů. Vzhledem ke stoupající prevalenci EM v evropské populaci lišek můžeme očekávat nárůst incidence AE u lidí.

Klíčová slova: alveolární echinokokóza, *Echinococcus multilocularis*, alveokokóza, albendazol, mebendazol.

Alveolar echinococcosis – life-threatening disease

Alveolar echinococcosis (AE) is serious parasitic disease imitating malignant tumors with its appearance and growth. AE is caused by small tapeworm called *Echinococcus multilocularis* (EM) with is living in gastrointestinal tract of carnivores. Early diagnostic and radical surgical excision in combination with long-term chemotherapy may completely eradicate the parasites and cure the patient. Untreated disease has mortality rate more than 90 % within 10–15 years.

Echinococcosis is very rare disease in the Czech Republic. Only few cases are diagnosed each year. However with increasing distribution and prevalence of EM in European population of foxes, the number of human cases will probably rise in the coming years.

Key words: alveolar echinococcosis, *Echinococcus multilocularis*, alveococcosis, albendazol, mebendazol.

Úvod

Alveolární echinokokóza (AE) je raritní parazitární onemocnění způsobené drobnou tasemnicí *Echinococcus multilocularis* (EM). Český název parazita měchožil zhoubný odkazuje na jeho podobnost s maligními nádory, s nimiž sdílí schopnost invazivního růstu a metastazování do většiny vnitřních orgánů v čele s játry. V napadených orgánech vytváří ložiska s rosolovitým obsahem – hydatidy, a proto se onemocnění označuje i jako hydatidóza (1, 2). Neléčená AE vede k úmrtí více než 90 % nakažených v časovém horizontu 10–15 let (3).

Onemocnění se vyskytuje celosvětově s převahou na severní polokouli (4, 5). Incidence one-

mocnění v endemických oblastech je 0,3–1,2 případů na 100 000 obyvatel (3). Přes 90 % případů pochází z Číny, kde prevalence v některých regionech dosahuje až 6,2 % (6, 7).

V posledních 3 dekadách je hlášeno stále více případů z celé Evropy, což souvisí s nárůstem prevalence u lišek (4, 8). V České republice (ČR) bylo mezi lety 2006–2015 evidováno 24 případů onemocnění parazity rodu *Echinococcus*. Většinou se však jednalo o cystickou formu echinokokózy způsobené *Echinococcus granulosus* (9). Na Klinice infekčních chorob FN Brno byl za posledních 10 let zachycen jen jediný případ AE.

Echinococcus multilocularis je parazit velikosti 1–4 mm žijící v trávicím traktu masožravých še-

lem, zejména psů, vlků, lišek a koček (1, 2). V ČR je nejvýznamnějším hostitelem liška obecná (*Vulpes vulpes*). Prevalence EM v liščí populaci se v ČR pohybuje mezi 12–62 % (10). Člověk pro echinokoka představuje příležitostného mezihostitele (1, 2). Vehikulem pro přenos nákazy jsou v Evropě lesní plody či houby kontaminované stolicí lišek obsahující vajíčka parazita (2, 11).

V trávicím traktu člověka se vajíčka mění v larvy (onkosféry), které migrují skrze krevní a lymfatické cévy do parenchymových orgánů, zejména do jater. Méně často jsou postiženy plíce, ledviny, slezina, mozek, srdce a kosti (12, 13). Výskyt ložisek v jiných orgánech bez současné přítomnosti v játrech je velmi vzácný. V cílových

orgánech se EM dále mění na metacestody, které vytvářejí reprodukční cysty (3). V samotných cystách se tvoří hlavičky tasemnic (protoskolexy), které se dále vyvíjejí jen v trávicím traktu konečných hostitelů (12).

Orgánová ložiska jsou tvořena malými cystami velikosti < 1 mm až 3 cm v průměru (14). S postupem infekce obsahují i nekrotickou tkáň a kalcifikace (1). Rychlost růstu ložisek závisí na imunitní odpovědi hostitele a pohybuje se kolem 1–5 cm za rok (14). Ložiska dosahují velikosti mezi 5–90 cm (1). Růst je podobně jako u maligních nádorů invazivní a časem může dojít k vytvoření vzdálených metastáz (14). S neznámou četností je schopen imunitní systém parazita eliminovat. Ložiska se poté zmenšují a kalcifikují (3).

Po úvodní asymptomatické fázi, která trvá 5–15 let, se dostávají příznaky z útlaču okolních tkání jaterním ložiskem (3). U třetiny nemocných se onemocnění projeví obstrukčním ikterem, u další třetiny se vyskytuje bolest v epigastriu, poslední třetinu případů představuje onemocnění rozpoznané náhodně na základě sonografického nálezu či computerové tomografie (CT). Mezi méně časté příznaky patří nevolnost, únava, váhový úbytek, hepatomegalie či trombóza jaterních žil (2, 3). Bez léčby umírá 70 % nakažených do 5 let a 90 % do 10 let (1).

Diagnostika je založena na kombinaci epidemiologické anamnézy, klinických příznaků, laboratorních testů a výsledků zobrazovacích metod (1). Eosinofilie je přítomná jen asi v 10 % případů (2). Dobře použitelné jsou všechny základní zobrazovací metody, na kterých bývá patrné nepřesně ohraničené nehomogenní ložisko (1). Pozitronová emisní tomografie (PET) zobrazuje periferní akumulaci značené glukózy a je dobře použitelná pro sledování efektu terapie (15). Specifická sérologická vyšetření metodami enzymové imunoeseje (ELISA) a western blot (WB) zajišťuje v ČR Národní referenční laboratoř pro tkáňové helmintózy v Praze. Definitivní diagnostiku a odlišení druhu echinokoka potvrdí biotické vyšetření s nálezem parazitárních hmot (1).

Základem terapie je radikální resekce ložiska (3). Transplantace jater představuje alternativu v případech, kdy je resekční výkon kontraindikovaný, nejčastěji při invazi ložiska do jaterního hilu (16). Obě chirurgické metody mohou AE úplně vyléčit, pokud se podaří odstranit celé ložisko, což však často není možné pro jeho neohraničené okraje, a proto se obě metody doplňují

dlouhodobou chemoterapií, která brání relapsu onemocnění (14). Samotná chemoterapie je užívána pouze u inoperabilních případů, kde byla kontraindikována transplantace (3).

Chemoterapie AE je založena na použití širokospektrálních antiparazitik ze skupiny benzimidazolů. Dříve užívaný praziquantel se dnes již nedoporučuje pro nižší účinnost. V praxi se používají mebendazol a albendazol. Jejich účinnost je srovnatelná. U neresekabilních případů zvyšuje použití benzimidazolů výrazně desetileté přežití z méně než 10 % na 85–90 % a patnáctileté přežití z 0 % na 70 %. Tato léčba je velmi dobře tolerovaná. Mezi významné nežádoucí účinky patří neutropenie, alopecie a teratogenita, a proto je nelze užívat v těhotenství (3, 14).

Mebendazol je v ČR registrován pod názvem Vermox 100 mg. Běžně se užívá v terapii oxyuriázy. Doporučené dávkování u AE je 40–50 mg na kg tělesné hmotnosti rozložené do 3 dávek za den, což by u jedince vážícího 70 kg znamenalo použití 28–35 tablet denně (3). Vermox s obsahem 500 mg mebendazolu v jedné tabletě není v ČR registrován. Albendazol není v ČR registrován vůbec. Dá se zajistit jeho dovoz ve formě tablet či perorální suspenze v gramážích 200 a 400 mg pod obchodním názvem Zentel, nejčastěji z německé či portugalské distribuce. Denní dávka je 10–15 mg na kg hmotnosti rozdělená do 2 dávek. Používají se kontinuální protokoly léčby i cyklické režimy s užíváním po 28 dní s následnou čtrnáctidenní pauzou. V praxi se preferuje právě albendazol pro jednodušší dávkovací schéma a zhruba poloviční cenu (3, 14). V případech selhání terapie jedním z benzimidazolů byl popsán dobrý efekt jeho výměny za druhého zástupce stejné skupiny (17).

Minimální doba užívání antiparazitik po resekci je dle doporučení WHO dva roky (3). Při nedokonalé resekci ložiska a po transplantaci, kdy užívání imunosuprese může vyvolat relaps AE, se používají individuální delší protokoly i celoživotní užívání chemoterapeutik (14). Užívání antiparazitik před plánovanou operací se rutinně nedoporučuje (3). Sledování pacienta pomocí pravidelných laboratorních testů a ultrazvuku jater se doporučuje po dobu minimálně 10 let (3). Nejlepších výsledků se však dosahuje pomocí PET v kombinaci s CT či magnetickou rezonancí (MR) (1).

Kazuistika

V srpnu 2016 přichází do ambulance Kliniky infekčních chorob FN Brno 40letý muž bez významné cestovatelské anamnézy pro náhle vzniklý nebolestivý ikterus. V posledním roce byl vyšetřován praktickým lékařem pro ataky dyspeptických potíží. Opakovaně byly provedeny základní odběry bez nálezu příčiny potíží. V dubnu 2016 navíc absolvoval i gastrofibroskopii a kolonoskopii s negativním výsledkem. Ultrazvukové vyšetření (UZ) nebylo provedeno. Sérologicky byly vyloučeny infekční hepatitidy A, B, C i E. V laboratorních výsledcích dominovala výrazná hyperbilirubinémie a elevace obstrukčních enzymů. Následně bylo provedeno UZ vyšetření jater s nálezem velkého ložiska v levém laloku a dilatace žlučových cest.

Pacient byl následně odeslán k došetření na spádové interní oddělení, kde bylo provedeno CT břicha s patrným nehomogenním útvarem velikosti 10 × 11 cm zabírající celý dolní pól levého jaterního laloku a zasahující až do bifurkace jaterních žlučovodů. Vzhledem k předpokládanému nádoru byl pacient předán do péče Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) v Brně k určení etiologie procesu a naplánování terapie. Během podzimu 2016 byly na onkologii provedeny 2 nevýtěžné punkční biopsie pod UZ kontrolou. Teprve až třetí biopsie, provedená peroperačně, prokázala pseudotumor s parazitárními hmotami. Pozitronová emisní tomografie (PET) zachytila výraznou akumulaci značené glukózy v okrajové zóně ložiska. Střed ložiska nevykazoval metabolickou aktivitu. Chirurgická komise MOÚ označila ložisko za neresekabilní pro velký rozsah a invazi do bifurkace jaterních žlučovodů.

K dalšímu řešení byl v listopadu 2016 pacient předán zpět do péče Kliniky infekčních chorob FN Brno. Při příjmu trval stále obstrukční ikterus. Laboratorně progredovala hyperbilirubinémie a trvala elevace obstrukčních enzymů. Za hospitalizace byla zahájena terapie albendazolem pro suspektní alveolární echinokokózu. Sérologie a podrobné histologické vyšetření v Národní referenční laboratoři pro tkáňové helmintózy potvrdily přítomnost infekce *Echinococcus multilocularis*. Metastatický rozsev byl vyloučen po provedení celotělové MR v kombinaci s PET. Nálezy byly prezentovány onkochirurgické komisi FN Brno, která opět označila ložisko za neresekabilní, a proto byl pacient odeslán do brněnského

Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH), které indikovalo transplantaci jater. Souběžně s tímto postupem byl případ díky iniciativě lékařky, která je příbuznou pacienta, konzultován Institut experimentální medicíny v Praze (IKEM), kde byla stanovena možnost radikálního resekcího výkonu, pro který se pacient nakonec rozhodl, a který byl koncem roku 2016 s úspěchem proveden. Pacient pokračuje v terapii albendazolem v prozatím plánované délce 2 let.

Diskuze

Základní nevyřešenou otázkou v epidemiologii AE zůstává, proč se při tak vysoké prevalenci infekce u lišek a jiných šelem v ende-

mických oblastech setkáváme s onemocněním lidí relativně vzácně. Na vině je zřejmě individuální predispozice na základě rozdílné odpovědi imunitního systému, která nebyla ještě přesně popsána (14).

V popisovaném případě bylo největší obavou, zda nedošlo k vytvoření vzdálených metastáz. Jejich přítomnost by byla kontraindikací transplantace pro vysoké riziko rozsevu onemocnění vlivem imunosupresivní terapie a možnost radikální resekce by byla rovněž výrazně limitována. V případě neresekabilního nálezu a kontraindikace transplantace by byla jedinou možností léčby dlouhodobá chemoterapie v kombinaci s výkonem zajišťujícím derivaci žluče, aby nedošlo k selhání jater vlivem

protrahované cholestázy (3). Antiparazitika sice významně snižují mortalitu, ale mají jen parazitostatický efekt a i přes jejich užívání může dojít k progresi onemocnění (18). Pouze v jednotlivých případech byl popsán i parazitocidní efekt dlouhodobé terapie benzimidazoly, kdy došlo ke zmenšení a kalcifikaci ložisek (18, 19).

Závěr

AE je stále velmi vzácné onemocnění, ale s nárůstem prevalence infekce EM u lišek a s jejich přesunem blíže k lidským obydlím za potravou lze očekávat nárůst počtu případů. Čím dříve je onemocnění diagnostikováno, tím menší lze očekávat rozsah resekcího výkonu a snižuje se i pravděpodobnost nutnosti transplantace jater.

LITERATURA

- Kolářová L, Stejskal F. Hydatóza cystická a alveolární (multilokulární). In: Echinokokové infekce. Praha 3.4 2014: sborník příspěvků konference, [online], [cit. 2017-03-08], Dostupné z http://www.parazitologie.cz/akce/doc/sbornik/2014%20seminar%20v%20LD_Hydatidoza.pdf.
- Beneš J, et al. Echinokokóza (hydatóza) multilokulární, alveokokóza. In: Infekční lékařství. Praha, Galén 2008: 360–361.
- Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Bull World Health Organ 1996; 74(3): 231–242.
- Sréter, et al. Echinococcus multilocularis: An Emerging Pathogen in Hungary and Central Eastern Europe – Volume 9, Number 3—March 2003 – Emerging Infectious Disease journal – CDC.
- Prevention C-C for DC and. CDC – Echinococcosis – Epidemiology & Risk Factors, [online], [cit. 2017-03-08], Dostupné z <http://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/epi.html>.
- Torgerson PR, Keller K, Magnotta M, Ragland N. The Global Burden of Alveolar Echinococcosis. PLoS Negl Trop Dis 2010; 4(6).
- Wang Z, Wang X, Liu X. Echinococcosis in China, a review of the epidemiology of Echinococcus spp. EcoHealth 2008; 5(2): 115–126.
- Umhang G, Comte S, Hormaz V, Boucher J-M, Raton V, Favier S, et al. Retrospective analyses of fox feces by real-time PCR to identify new endemic areas of Echinococcus multilocularis in France. Parasitol Res 2016; 115(11): 4437–4441.
- Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2006–2015 – absolutně, SZÚ, [online], [cit. 2017-03-08], Dostupné z <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2015-absolutne>.
- Svobodová V. Výskyt tasemnic rodu Echinococcus u zvířat v České republice. In: Echinokokové infekce. Praha: 2014.
- Lass A, Szostakowska B, Myjak P, Korzeniewski K. Fresh fruits, vegetables and mushrooms as transmission vehicles for Echinococcus multilocularis in highly endemic areas of Poland: reply to concerns. Parasitol Res 2016; 115(9): 3637–3642.
- Prevention C-C for DC and. CDC – Echinococcosis – Biology, [online], [cit. 2017-03-08], Dostupné z <http://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/biology.html>.
- Mills CL DVM. Echinococcus. Salem Press Encycl Health 2016.
- Eckert J, Deplazes P. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. Clin Microbiol Rev 2004; 17(1): 107–135.
- Stumpe KDM, Renner-Schneider EC, Kuenzle AK, Grimm F, Kadry Z, Clavien P-A, et al. F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography of Echinococcus multilocularis liver lesions: prospective evaluation of its value for diagnosis and follow-up during benzimidazole therapy. Infection 2007; 35(1): 11–18.
- Aydinli B, Ozturk G, Arslan S, Kantarci M, Tan O, Ahiskalioglu A, et al. Liver transplantation for alveolar echinococcosis in an endemic region. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc 2015; 21(8): 1096–1102.
- Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. J Antimicrob Chemother 2000; 46(3): 451–456.
- Ammann RW, Fleiner-Hoffmann A, Grimm F, Eckert J. Long-term mebendazole therapy may be parasitocidal in alveolar echinococcosis. J Hepatol 1998; 29(6): 994–998.
- Ammann R, Tschudi K, von Ziegler M, Meister F, Cötting J, Eckert J, et al. [The long-term course of 60 patients with alveolar echinococcosis in continuous therapy with mebendazole (1976–85)]. Klin Wochenschr 1988; 66(21): 1060–1073.

Protizápalová liečba stabilnej CHOCHP – aktuálne trendy a odporúčania pre klinickú prax

Expertné stanovisko

Štefan Laššán¹, Marta Hájková¹, Monika Laššánová²

¹Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické, komplexné a heterogénne ochorenie pľúc s celosvetovo zvyšujúcou sa morbiditou a mortalitou. Inhalačné bronchodilatanciá ako dlhodobé pôsobiaci antagonisti muskarínových receptorov (LAMA) a dlhodobé pôsobiaci agonisti β_2 -adrenergických receptorov (LABA) predstavujú najčastejšie a najdôležitejšie liekové skupiny používané na liečbu CHOCHP. U pacientov s perzistujúcimi symptómami alebo častými exacerbáciami sú používané tiež protizápalové lieky (inhalačné kortikoidy, selektívne inhibítory fosfodiesterázy 4, niektoré antibiotiká a mukokinetiká/mukoregulátory s antioxidačným účinkom). Miesto liekov s protizápalovým účinkom je v oblasti personalizovanej liečby užšie definovaných skupín pacientov (špecifikované feno- a endo-typy ochorenia), kde sa potvrdila ich účinnosť a bezpečnosť. Najdôležitejším prospechom, ktorý môžu pacienti s CHOCHP vďaka protizápalovej liečbe získať, je zníženie frekvencie a závažnosti akútnych exacerbácií.

Cieľom našej práce je zaujať stanovisko k aktuálnym trendom v protizápalovej farmakologickej liečbe CHOCHP. Okrem súhrnu aktuálnych poznatkov sme sa snažili uviesť rozhodovacie kritériá a klinické algoritmy pre indikáciu základných liekových skupín v oblasti protizápalovej liečby CHOCHP s poukázaním na potenciálne riziká. V rámci dlhobohdej liečby sa pri tom uplatňujú ako postupy v zmysle „krok nahor“ v snahe o zlepšenie klinickej kontroly ochorenia, tak aj „krok nadol“ pri absencii účinnosti alebo výskyte nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: chronická obštrukčná choroba pľúc, dlhodobé pôsobiaci antagonisti muskarínových receptorov, dlhodobé pôsobiaci agonisti β_2 -adrenergických receptorov, inhalačné kortikoidy, selektívne inhibítory fosfodiesterázy 4, mukokinetiká/mukoregulátory s antioxidačným účinkom.

Anti-inflammatory treatment of stable COPD – current trends and recommendations for clinical practice

Experts statement

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, complex and heterogeneous lung disease with increasing morbidity and mortality worldwide. Inhaled bronchodilators, long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMAs) and long-acting beta2-agonists (LABAs), are the most common and important drugs used for the treatment of COPD. In individuals with persistent symptoms or frequent exacerbations anti-inflammatory drugs (inhaled corticosteroids, selective inhibitor of the enzyme phosphodiesterase-4, some antibiotics, mucolytic and antioxidant drug) are also used. In the field of personalized medicine, it's important to differentiate patients into groups based on the pheno- and exo-types of the underlying disease. This allows us to evaluate the effectiveness and safety of treatment with Anti-Inflammatory drugs. The most important benefit the patient receives from treatment with Anti-Inflammatory drugs is lowering both the frequency and intensity of acute exacerbations. The goal of our work is to gain a more thorough knowledge of current trends in the Pharmacological treatment of COPD. Besides acquiring knowledge of current trends we also intend to create decision criteria and clinical algorithms for the indication

ZLEPŠUJE RANNÍ, DENNÍ A NOČNÍ PŘÍZNAKY CHOPN^{1,*}

Aclidinium + formoterol¹

- Rychlý nástup účinku^{1,**}
- Přetrvávající bronchodilatace^{1,†}
- Snadno použitelný inhalátor⁴



Přípravek Brimica® Genuair® je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).¹

**Vedoucí k lepší
kvalitě života** 1, 3, ††

* vs. placebo; ** do 5 minut od první inhalace vs. placebo ($p < 0,0001$)¹

† „Ve studiích fáze 3 zůstaly během intervalu dávkování zachovány klinicky významné bronchodilatační účinky... Ve studiích fáze 3 o délce šesti měsíců a jednoho roku byl zjištěn přetrvávající účinek v čase.“^{1,††} vs. placebo ($p < 0,0001$)

1. Brimica® Genuair®: Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize textu únor 2017.

2. Singh D, et al. BMC Pulm Med. 2014;14:178. Prospektivní, aktivně a placebem kontrolovaná, randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická studie s paralelními skupinami porovnávající účinnost a bezpečnost acilidinia/formoterolu 400 mg/12 mg, 400 mg/6 mg, acilidinia 400 mg, formoterolu 12 mg a placeba inhalovaných dvakrát denně inhalátorem Genuair® u pacientů se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN ($n = 1\ 729$, 2:2:2:1) po dobu 24 týdnů. Primární výsledné ukazatele zahrnovaly změny FEV₁ po 1 hodině od podání ranní dávky vs. acilidinium 400 mg a změny minimální (trough) hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky vs. formoterol 12 mg od počátku do 24. týdne.

3. D'Urzo AD, et al. Respir Res. 2014;15(1):123. Prospektivní, aktivně a placebem kontrolovaná, randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická studie s paralelními skupinami porovnávající účinnost a bezpečnost acilidinia/formoterolu 400 mg/12 mg, 400 mg/6 mg, acilidinia 400 mg, formoterolu 12 mg a placeba inhalovaných dvakrát denně inhalátorem Genuair® u pacientů se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN ($n = 1\ 692$, 1:1:1:1) po dobu 24 týdnů. Primární výsledné ukazatele zahrnovaly změny FEV₁ po 1 hodině od podání ranní dávky vs. acilidinium 400 mg a změny minimální (trough) hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky vs. formoterol 12 mg od počátku do 24. týdne.

4. Chrystyn H, Niederlaender C. Int J Clin Pract. 2012;66:309–17.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Zkrácená informace o přípravku: Brimica Genuair 340 mikrogramů /12 mikrogramů, prášek k inhalaci **Složení:** Jedna dávka vydaná z náustku obsahuje 396 mikrogramů acilidiniu bromidu (ekvivalent 340 mikrogramů acilidiniu) a 11,8 mikrogramů formoterolu fumarátu dihydrátu. To odpovídá odměřené dávce 400 mikrogramů acilidiniu bromidu (ekvivalent 343 mikrogramů acilidiniu) a odměřené dávce 12 mikrogramů formoterolu fumarátu dihydrátu. **Indikace: Udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s CHOPN.** Dávkování: Jedna inhalace přípravku Brimica Genuair 340 mikrogramů /12 mikrogramů dvakrát denně. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není zapotřebí žádná úprava dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na mono- nebo dihydrát laktosy. **Upozornění a opatření pro použití:** Neužívat při astmatu. Nepoužívat k úlevě při akutních záchvatech bronchospasmů. Při paradoxním bronchospasmu nutno léčbu přípravkem ukončit a zvážít nasazení jiné léčby. S opatrností je nutné podávat přípravek pacientům, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, mají nestabilní anginu pectoris nebo během posledních 3 měsíců u nich byla nově diagnostikována arytmie, mají QTc delší než 470 ms, případně kteří byli během posledních 12 měsíců hospitalizováni kvůli srdečnímu selhání s funkcí tříd III a IV podle NYHA, neboť byli vyloučeni z klinického hodnocení. Agonisté β_2 adrenergických receptorů mohou u některých pacientů způsobovat zvýšení tepové frekvence a krevního tlaku a změny EKG, jako je zploštění T vlny, deprese ST segmentu a prodloužení intervalu QTc. Pokud se

tyto účinky objeví, bude možná nutno přerušit léčbu. Dlouhodobě působící agonisté β_2 adrenergických receptorů se musí používat s opatrností u pacientů, kteří mají v anamnéze či prokázaný prodloužený interval QTc nebo jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími interval QTc. Přípravek je nutno používat opatrně u pacientů se závažnými kardiovaskulárními poruchami, konvulzivními poruchami, tyreotoxikózou a feochromocytomem. Po vysokých dávkách agonistů β_2 adrenergických receptorů lze pozorovat metabolické účinky, jako je hyperglykémie a hypokalemie. Přípravek se musí používat s opatrností u pacientů se symptomatickou hyperplazií prostaty, s retencí moči nebo s glaukomem s uzavřeným úhlem. Suchost v ústech, která byla pozorována ve spojitosti s anticholinergní léčbou, může být při dlouhodobém přetrvávání spojena s výskytem zubního kazu. Obsahuje laktózu - pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktosy, hereditární deficiencí laktázy nebo glukosylgalaktosovou malabsorpcí nesmí přípravek užívat. Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Výskyt rozostřeného vidění nebo závratí může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Současné podávání přípravku s jinými léčivými přípravky obsahujícími anticholinergika a/nebo dlouhodobě působící agonisty β_2 adrenergických receptorů nebylo hodnoceno a nedoporučuje se. Podání současně s jinými léčivými přípravky k léčbě CHOPN včetně bronchodilátorů - krátkodobě působících agonistů β_2 adrenergických receptorů, methylxantinu a perorálně i inhalací podávaných steroidů bylo bez klinických známek lékových interakcí. Studie in vitro prokázaly, že při podávání v terapeutické dávce se nepředpokládají interakce acilidinia nebo jeho metabolitů s léky, které jsou substráty P-glykoproteinu ani s léky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (CYP450) a esterázami. Formoterol neinhibuje enzymy CYP450 při terapeutické

relevantních koncentracích. Souběžná léčba methylxantiny deriváty, steroidy nebo diuretiky nešetřícími draslík může zesílit možný hypokalemický účinek agonistů β_2 adrenergických receptorů. V případě nutnosti použití β_1 adrenergických blokátorů se preferují kardioselektivní betaadrenergní blokátory. Přípravek je nutno podávat s opatrností pacientům léčeným přípravky prodlužujícími QTc interval, jako jsou inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, antihistaminika nebo makrolidy, protože tyto léčivé přípravky mohou zesílit účinek formoterolu na kardiovaskulární systém. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Přípravek se smí užívat během těhotenství pouze za předpokladu, že očekávaný přínos je vyšší než potenciální rizika. Není známo, zda se acilidinium (a/nebo jeho metabolity) nebo formoterol vylučují do lidského mateřského mléka. Před podáním přípravku kojícím ženám je nutno zvážít, zda je očekávaná prospěšnost pro ženu vyšší než možné riziko pro dítě. **Nežádoucí účinky:** Časté: zánět nosohltanu, infekce močových cest, sinusitida, absces zubů; nespavost, úzkost; bolest hlavy, závrať, třes; kašel; průjem; nevolnost, sucho v ústech; myalgie, svalové křeče; periferní edém; zvýšená krevní kreatinfosfokináza. Méně časté a vzácné viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Uchovávání:** Inhalátor Genuair uchovávejte v zataveném sáčku až do doby, kdy začnete podávat lék. Použít do 60 dnů po otevření sáčku. **Balení:** 1 inhalátor s 60 dávkami. **Držitel registrace:** AstraZeneca, Södertälje, Švédsko. **Reg. číslo:** EU/1/14/963/001 **Poslední revize:** Únor 2017. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v souladu se stanovenými podmínkami úhrady. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

materiál schválen: duben 2017, materiál platný do: duben 2019, kód materiálu: CZ-BRI-003-2017.03.27-v02-advert
Berlin-Chemie/A. Menarini Česka republika s. r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle
tel.: 267 199 333, fax: 267 199 336, e-mail: office@berlin-chemie.cz

of treatment of COPD with basic groupings of anti-inflammatory medications. We also noted indications of potential risks associated with specific treatments. When we speak of long term treatment with Anti-Inflammatory medications, we must consider the modern approach based on achievement/maintaining the best reachable level of clinical control of the disease. However, we cannot forget potential risks associated with a lack of expected effectiveness or the risk of side effects associated with the underlying medication.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, LABA, long-acting β_2 -adrenoceptor agonists, LAMA, long-acting muscarinic receptor antagonists, ICS, inhaled corticosteroid, selective inhibitor of the enzyme phosphodiesterase-4, mucolytic, antioxidant drug.

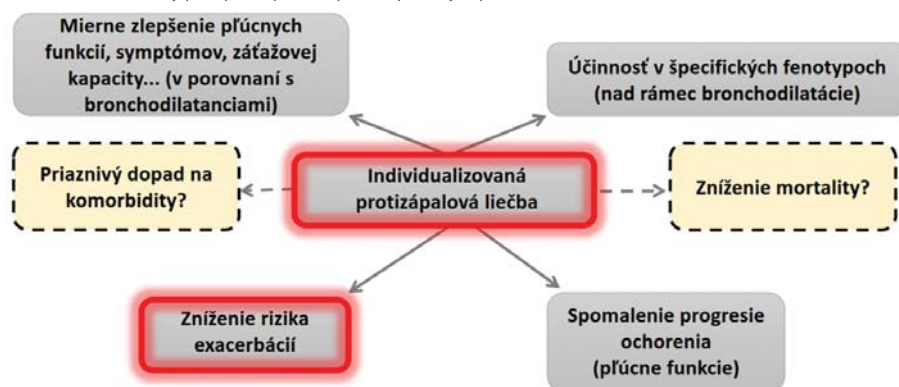
Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické, komplexné a heterogénne pľúcne ochorenie so vzrastajúcou chorobnosťou a úmrtnosťou nielen svetovej, ale aj európskej populácie. Základ súčasného farmakologického prístupu v manažmente CHOCHP predstavujú inhalačné bronchodilatanciá, a to dlhodobo pôsobiaci antagonisti muskarínových receptorov (LAMA) a dlhodobo pôsobiaci agonisti β_2 -adrenergických receptorov (LABA). Obe skupiny bronchodilatátorov opakovane preukázali zlepšenie pľúcnych funkcií, patientskych ukazovateľov, ako aj zníženie výskytu akútnych exacerbácií (1). Hoci maximalizácia bronchodilatácie zostáva hlavným cieľom, v súčasnosti sú inovatívne prístupy založené na optimalizácii farmakoterapie s priaznivým pomerom účinnosť-bezpečnosť. Miesto liekov s protizápalovým účinkom je v oblasti personalizovanej liečby užšie definovaných skupín pacientov, kde sa potvrdila ich účinnosť a bezpečnosť. Dodnes neexistuje jednoznačný konsenzus ohľadne optimálnej metodológie na hodnotenie efektu protizápalových liekov na pľúcne funkcie pri CHOCHP. Najdôležitejším prospechom, ktorý môžu pacienti s CHOCHP vďaka protizápalovej liečbe získať, je zníženie frekvencie a závažnosti akútnych exacerbácií. V relatívne menšej miere je možné očakávať vplyv na zmiernenie symptómov, zvýšenie záťažovej kapacity, zlepšenie kvality života, nárast pľúcnych funkcií a spomalenie rýchlosti ich poklesu. Otázny ostáva priaznivý dopad na komorbidity CHOCHP a riziko mortality (obrázok 1).

Stratégia protizápalovej liečby

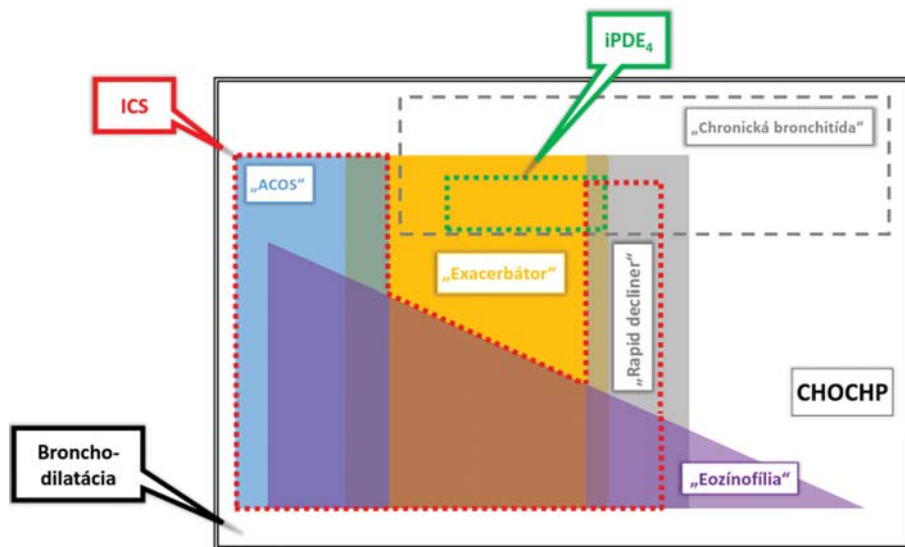
Pokiaľ bronchodilatanciá prinášajú prospech širokému spektru pacientov s CHOCHP, protizápalová liečba smeruje do špecifických fenotypov ochorenia (obrázok 2). Prediktívne faktory signalizujúce očakávaný prospech z liečby sa môžu

Obr. 1. Potenciálny prospech protizápalovej liečby u pacienta s CHOCHP



Vysvetlenie: Najdôležitejším prospechom z protizápalovej liečby v rámci dlhodobého manažmentu stabilnej CHOCHP je redukcia rizika exacerbácií. Protizápalovú liečbu je potrebné personalizovať na základe prediktívnych faktorov vo vzťahu k ich očakávanej účinnosti u príslušnej skupiny či fenotypu

Obr. 2. Vymedzenie indikácie najdôležitejších skupín protizápalových liekov pri CHOCHP



Vysvetlenie: V dlhodobom manažmente stabilnej CHOCHP majú kľúčový význam inhalačné dlhodobo pôsobiace bronchodilatanciá. Pridanie protizápalových liekov je potrebné posudzovať individuálne so zohľadnením príslušných prediktívnych faktorov vo vzťahu k očakávanej účinnosti a bezpečnosti liečby. ICS sú určené predovšetkým pacientom s ACOS. Z liečby ICS ďalej profituje veľká časť tzv. exacerbátorov a pacientov s rýchlym poklesom pľúcnych funkcií. Ako pomocný faktor podporujúci preskripciu ICS môže slúžiť potvrdenie eozinofilovej komponenty zápalu. Samotná eozinofília v krvi či v sputu však nestačí pre indikáciu ICS, musí byť súčasne splnená podmienka častých exacerbácií či rýchleho poklesu pľúcnych funkcií v anamnéze. U exacerbátorov s chronickou bronchitídou, ťažkou až veľmi ťažkou obštrukciou dýchacích ciest je možné zvážiť pridanie roflumilastu do pravidelnej liečby ku inhalačným bronchodilatanciam s/bez ICS.

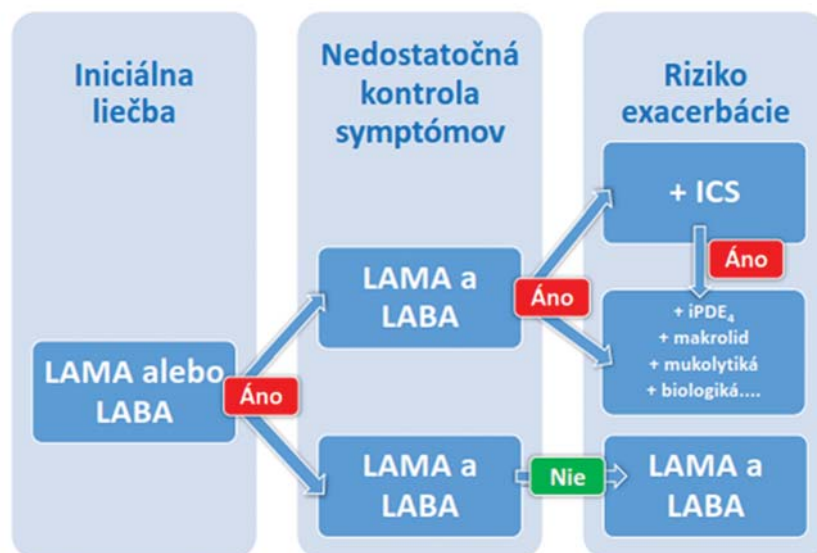
iPDE₄ – inhibitory fosfodiesterázy 4, „Rapid decliner“ – pacient s rýchlym poklesom pľúcnych funkcií ako prejav aktivity ochorenia, ICS – inhalačné kortikoidy, „ACOS“ – Syndróm prekrytia astmy a CHOCHP, „Exacerbátor“ – pacient s prekonanými ≥ 2 akýmikoľvek respektíve ≥ 1 exacerbáciou vyžadujúcou hospitalizáciu v uplynulom roku, „Chronická bronchitída“ – pacient s chronickým kašľom trvajúcim aspoň 3 mesiace v dvoch po sebe nasledujúcich rokoch a s produkciou sputa

pri jednotlivých liekových skupinách líšiť. Z pohľadu farmakoterapie CHOCHP majú teda protizápalové lieky postavenie prídátnej medicíny u pacienta s CHOCHP s pretrvávajúcim vysokým rizikom, napriek vyťaženej liečbe bronchodilatanciami – tzv. „krok nahor“ (obrázky 3 a 4). Naopak, v prípade absencie terapeutického efektu príslušného protizápalového lieku alebo nežiaducich účinkov je možné uvažovať aj o prerušení či vysadení z liečby – tzv. „krok nadol“ (obrázok 4). Najviac skúseností s takýmto prístupom máme k dispozícii pre liekovú skupinu inhalačných kortikoidov (ICS) (2). K tomuto kroku však nepristupujeme paušálne, ale len v prípade dlhodobo stabilného ochorenia, za podmienky pravidelného prehodnocovania klinickej kontroly v období po vysadení lieku a optimalizácie inhalačnej bronchodilatačnej liečby (3).

Protizápalové lieky využívané pri CHOCHP

Protizápalové lieky využívané pri CHOCHP tvoria heterogénnu skupinu z pohľadu farmakologických vlastností, spôsobu aplikácie (liekovej formy) či základného mechanizmu účinku. V súčasnosti majú miesto v indikácii protizápalovej liečby inhalačné kortikoidy (ICS) – využívané prednostne vo fixnej kombinácii s dlhodobo pôsobiacimi β_2 -sympatomimetikami (LABA), inhibitor fosfodiesterázy 4 – roflumilast, antibiotiká (najmä makrolidové) a mukokinetiká/mukoregulátory s antioxidačným účinkom. Postavenie biologik v liečbe CHOCHP (s výnimkou omalizumabu pri ACOS) ešte nie je vyjasnené. Jedná sa o monoklonálne protilátky zasahujúce do patofyziologických procesov sprostredkovaných interleukínom 5 (mepolizumab a benralizumab). V prípade ďalších liekových skupín sa nepodarilo preukázať prospech pre pacientov s CHOCHP respektíve ohľadne ich použitia nebolo sformulované jednoznačné usmernenie (nedokonalé, antileukotriény, monoklonálna protilátka proti TNF α infliximab, statíny, pulzná liečba moxifloxacinom, suplementácia vitamínom D a pod.) (1). Na rozdiel od krátkodobej liečby pri akútnych exacerbáciách, dlhodobá liečba systémovými kortikoidmi nie je indikovaná pri stabilnej CHOCHP na základe nepriaznivého pomeru medzi účinnosťou a profilom početných nežiaducich účinkov (1). Steroidná myopatia navodená systémovými kortikoidmi prispieva u pacientov s veľmi ťažkou CHOCHP

Obr. 3. Úloha protizápalovej liečby v manažmente CHOCHP



Vysvetlenie: Protizápalové lieky majú v dlhodobom manažmente stabilnej CHOCHP postavenie prídátnej liečby k inhalačným dlhodobo pôsobiacim bronchodilatanciam.

LAMA – dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobo pôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE $_4$ – inhibitory fosfodiesterázy 4

k svalovej slabosti, poklesu funkčnosti a respiračnému zlyhaniu (4).

Inhalačné kortikosteroidy

Pravidelná liečba ICS užívanými samostatne nemá zreteľne priaznivý vplyv na zníženie mortality a ani rýchlosť poklesu pľúcnych funkcií pri CHOCHP (31). V kontexte prínosu a rizika nežiaducich účinkov preto monoterapia ICS nie je v pravidelnej dlhodobej liečbe CHOCHP indikovaná (1).

Kombinačná liečba LABA s ICS najlepšie vo fixnej kombinácii (LABA/ICS) je súčasťou farmakologického manažmentu CHOCHP už dve desaťročia. Združenie LABA s ICS v 1 inhalátore prináša prospech pre pacienta v zlepšení komfortu a liečby a významne zvyšuje adhérenciu k liečbe. Súčasne sa môže prejavovať pozitívna molekulárna interakcia obidvoch zložiek, ktorá zvyšuje účinnosť liečby (5). Početné, dobre pripravené klinické štúdie potvrdili, že fixná kombinácia LABA/ICS je účinnejšia, než jej monokomponenty. Prospech sa prejavuje v zlepšení pľúcnych funkcií, v redukcii výskytu exacerbácií a v zlepšení kvality života (6). Pri dlhodobej liečbe rizikovej populácie pacientov s CHOCHP, LABA/ICS dokonca preukázali potenciál k modifikácii prirodzeného priebehu ochorenia, na základe spomalenia poklesu pľúcnych funkcií (7, 8). Pôvodné očakávania v oblasti redukcie mortality kombinačná liečba zatiaľ nenaplnila. Kľúčové štúdie v tejto oblasti, 3-ročná štúdia

TORCH (pacienti s CHOCHP s FEV $_1$ < 60 % náležitej hodnoty/n.h. a s ≥ 1 stredne ťažkou až ťažkou exacerbáciou v uplynulom roku) a ani štúdia SUMMIT (pacienti s FEV $_1$ 50–70 % n.h. a s rizikom kardiovaskulárnej komorbidity) svoj primárny cieľ nespĺnili (7, 8, 9). Najsilnejšou stránkou kombinačnej liečby zostáva redukcia rizika exacerbácií CHOCHP v celom spektre ich závažnosti predovšetkým u pacientov s FEV $_1$ < 70 % náležitej hodnoty, ktorí nie sú kontrolovaní pri liečbe inhalačnými dlhodobo pôsobiacimi bronchodilatanciami. Nedávno publikovaná pragmatická randomizovaná kontrolovaná štúdia poukázala na redukcii frekvencie exacerbácií o 8,4 % u pacientov liečených fixnou kombináciou LABA/ICS s 24-hodinovým účinkom (s/bez LABA) v porovnaní s liečbou aplikovanou v bežnej klinickej praxi (10). Aktuálna revízia dokumentu GOLD odporúča kombinačnú liečbu LABA/ICS okrem fenotypu ACOS aj v skupinách C a D, t.j. u pacientov so zvýšeným rizikom exacerbácií (≥ 2 akékoľvek exacerbácie v uplynulom roku alebo ≥ 1 exacerbácia vedúca ku hospitalizácii) (1).

Zatiaľ chýba jednoznačný konsenzus ohľadne využitia hladiny eozinofilov v spúte a/alebo v krvi ako prediktívneho faktora pre prospech z liečby ICS pri CHOCHP (1). Nakoľko eozinofilovo-predominantný fenotyp exacerbácií CHOCHP najlepšie odpovedá na liečbu kortikoidmi (vrátane inhalačných) (11), títo pacienti sú kandidátmi na liečebný režim s ICS (12). Najjednoduchšie stanoviteľným a dobre výpovedným biomar-

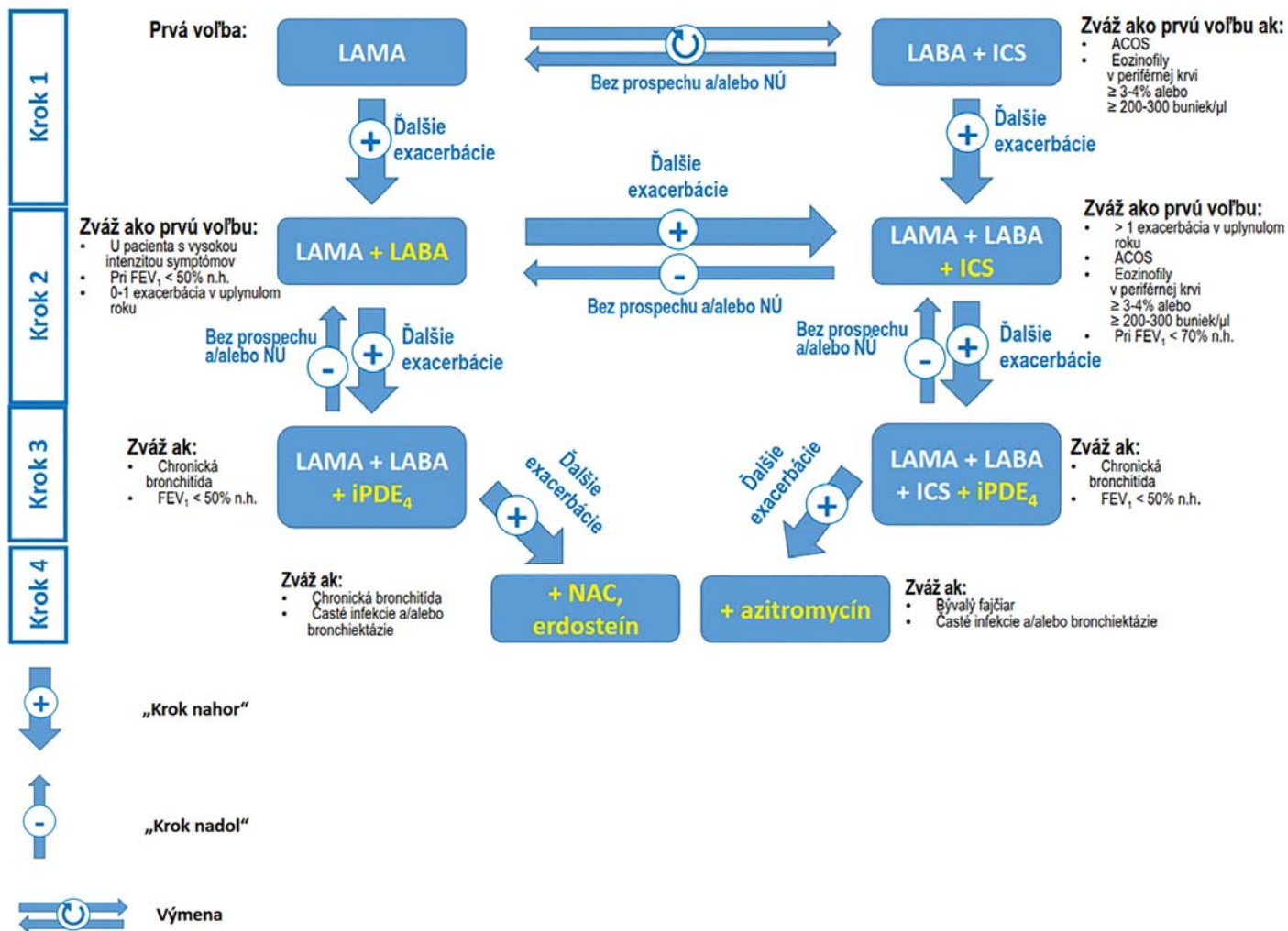
kerom vo vzťahu k eozinofilovému zápalu pri CHOCHP je počet eozinofilov v periférnej krvi. Pri relatívnom podiele eozinofilov v periférnej krvi $> 3-4\%$ respektíve pri absolútnom počte $\geq 200-300/\mu\text{l}$ môžeme očakávať, že LABA/ICS účinnejšie znížia riziko exacerbácie než bronchodilatanciá (13). S narastajúcim počtom eozinofilov sa prospech z liečby LABA/ICS dokonca

progresívne zvyšuje (14, 15, 16, 17), čo platí aj pre účinnosť cielenej biologickej liečby s monoklonálnou protilátkou proti receptorom α pre interleukín 5, benralizumabom (18). Do akej miery eozinofília v krvi reflektuje patofyziologickú podstatu klinických dôsledkov pri CHOCHP nie je úplne jasné (19). Samotná eozinofília totiž musí byť spojená s vyššou frekvenciou exacerbácií na

to, aby sa redukcia rizika pri liečbe ICS prejavila (20). Vzhľadom na jednoduchosť a dostupnosť vyšetrenia počtu eozinofilov v periférnej krvi môžeme tento biomarker využiť ako dodatočný argument pri preskripcnom rozhodovaní v prospech liečby LABA/ICS u pacienta s CHOCHP.

V rámci „kroku nahor“ (obrázok 4) v liečbe je možno pri pretrvávajúcom výskyte exacerbácií

Obr. 4. Algoritmus medikamentózne liečby s cieľom redukcie exacerbácií s krokmi „nahor“ i „nadol“ v liečbe v závislosti od prospechu a/alebo nežiaducich účinkov



Vysvetlenie: Hlavným motívom pri preskripcii protizápalových liekov pacientovi s CHOCHP je redukcia rizika exacerbácií.

Krok 1: V rámci prevencie exacerbácií je prvou voľbou LAMA respektíve u pacientov s anamnézou astmy alebo s potvrdeným eozinofilovým zápalom možno zvážiť začiatok liečby kombináciou LABA + ICS. Pokiaľ sa jedná o pacienta s vysokou intenzitou symptómov, ťažším stupňom obštrukcie dýchacích ciest a so stredne zvýšeným exacerbáčnym rizikom, je najvhodnejšou prvou voľbou duálna bronchodilatácia LAMA + LABA (74, 75). Prvou voľbou môže byť i tzv. trojitá liečba (LAMA + LABA + ICS), pokiaľ má pacient už iniciálne vysoké exacerbáčne riziko (≥ 2 exacerbácií v uplynulom roku) a v anamnéze astmu alebo eozinofilový zápal.

Krok 2: U väčšiny pacientov je prirodzeným krokom s najlepšimi vyhliadkami na úspech „krok nahor“ z LAMA na duálnu bronchodilatáciu LAMA + LABA. U pacientov dosiaľ liečených kombináciou LABA + ICS je „krokom nahor“ trojitá liečba. Ak dochádza napriek liečbe LAMA + LABA k ďalším exacerbáciám, je odporúčaným „krokom nahor“ pridanie ICS (t.j. trojitá liečba). V prípade, že pridanie ICS nevedie ku zlepšeniu klinickej kontroly alebo sa vyskytnú NÚ (> 1 pneumónia/rok či časté infekčné – bakteriálne exacerbácie), je vhodné liečbu ICS ukončiť („krok nadol“).

Krok 3: U pacientov, ktorí exacerbujú napriek duálnej bronchodilatácii či trojitej liečbe možno zvážiť pridanie roflumilastu, ak pacient spĺňa príslušné kritériá (chronická bronchitída, ťažká až veľmi ťažká obštrukcia dýchacích ciest). Za podobných okolností ako v prípade ICS, možno aj v prípade roflumilastu urobiť „krok nadol“.

Krok 4: V tomto kroku sa jedná o snahu ovplyvniť priebeh ochorenia v najrizikovejšej skupine pacientov, u ktorých doterajšia liečba inhalačnými bronchodilatanciami, ICS či roflumilastom nebola dostatočne účinná. Možno uvažovať o dlhodobej liečbe azitromycínom alebo mukoaktívnymi látkami s antioxidačným a protizápalovým účinkom. Pri každom „kroku nahor“ je nevyhnutné odstrániť rizikové a prítahujúce faktory zvyšujúce riziko prepuknutia či závažnosti exacerbácií. Súčasne vždy uvažujeme aj o dopade komorbidít a agresívne ich liečime.

iPDE₄ – inhibitory fosfodiesterázy 4, LAMA – dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobo pôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, NAC – N-acetylcystein, FEV_1 – objem úsilného výdychu za prvú sekundu, „ACOS“ – syndróm prekrytia astmy a CHOCHP, „Chronická bronchitída“ – pacient s chronickým kašľom trvajúcim aspoň 3 mesiace v dvoch po sebe nasledujúcich rokoch a s produkciou spúta, NÚ – nežiaduce účinky



XADOS®

bilastin

Nesedativní antihistaminikum¹



Účinnost

Bezpečnost

Účinný při alergické rinokonjunktivitidě¹

Nezpůsobuje ospalost více než placebo¹

Účinný při kopřivce¹

Neindukuje ani neinhibuje aktivitu CYP 450^{1,*}

Účinek přetrvává 24 hodin¹

Neovlivňuje psychomotorický výkon při současném příjmu alkoholu^{1,**}

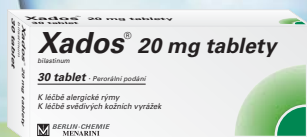
Zkrácená informace o přípravku: Xados 20 mg tablety **Složení:** Bilastin 20 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Symptomatická léčba alergické rinokonjunktivitidy (sezónní i celoroční) a kopřivky. Přípravek je indikován u dospělých a dospívajících (od 12 let věku). **Dávkování:** 1 tableta denně, jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle nebo ovocné šťávě. U starších pacientů a pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná úprava dávkování. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku. **Upozornění:** Studie provedená za účelem posouzení účinku bilastinu na schopnost řídit ukázala, že léčba dávkou 20 mg neovlivňuje výkon během řízení. I tak však mají být pacienti informováni, že někteří pacienti mohou velmi vzácně pociťovat ospalost, která může ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Účinnost a bezpečnost bilastinu u dětí do 12 let věku nebyla stanovena. **U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin je třeba se vyhnout současnému podávání bilastinu a inhibitorů P-glykoproteinu, jako jsou např. ketokonazol, erythromycin, cyklosporin, ritonavir nebo diltiazem.** **Interakce:** Psychomotorický výkon po současném příjmu alkoholu a 20 mg bilastinu byl podobný výkonu pozorovanému po příjmu alkoholu a placebo. Jídlo nebo současné užití 20 mg bilastinu a grapefruitové šťávy významně snižuje perorální biologickou dostupnost bilastinu o 30 %. Tento účinek se může objevit také u jiných ovocných šťáv. Léčivé přípravky, které jsou substráty nebo inhibitory OATP1A2, jako ritonavir nebo rifampicin, mohou snižovat plazmatické koncentrace bilastinu. Ketokonazol nebo erythromycin zvyšuje AUC bilastinu dvakrát a C_{max} 2–3krát. 60 mg diltiazemu zvýšilo C_{max} bilastinu o 50 %. Hodnocení interakcí bylo prováděno pouze u dospělých. U pediatrické populace od 12 do 17 let věku je očekáván podobný rozsah interakcí s jinými léčivými přípravky i jiných forem interakce. **Nežádoucí účinky:** Incidence nežádoucích účinků u pacientů trpících alergickou rinokonjunktivitidou nebo chronickou idiopatickou kopřivkou léčených 20 mg bilastinu, byla v klinických studiích srovnatelná s incidencí u pacientů, kteří dostávali placebo (12,7 % versus 12,8 %). Pacienti léčení bilastinem v dávce 20 mg v indikaci alergické rinokonjunktivitidy nebo chronické idiopatické kopřivky hlásili jako nejčastější nežádoucí účinky bolest hlavy, spavost, závratě a únavu. Tyto nežádoucí účinky se objevovaly srovnatelně často u pacientů, kteří dostávali placebo. Informace shromážděné během sledování po uvedení přípravku na trh potvrdily bezpečnostní profil pozorovaný během klinického vývoje. U dospívajících (12 až 17 let věku) byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků stejná jako u dospělých. Podrobnosti viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Balení:** 30 nebo 50 tablet. **Držitel registrace:** Menarini International Operations Luxembourg, S.A., Lucembursko. **Reg. číslo:** 24/001/11-C. **Datum poslední revize:** 15. 1. 2017. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku. **Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.**

1. SPC přípravku Xados, datum poslední revize: 15. 1. 2017

* ve studiích in vitro

** vs. placebo a alkohol

Materiál vytvořen: únor 2017
Materiál platný do: únor 2019



zvážiť aj pridanie LAMA k LABA/ICS (tzv. „trojitá“ liečba) alebo roflumilastu k „trojitej“ liečbe (viď. bližšie samostatný odsek). Pridanie LAMA ku kombinácii LABA s ICS zlepšuje pľúcne funkcie a kvalitu života, môže znížiť výskyt exacerbácií a oddialiť klinicky významnú deterioráciu ochorenia (21, 22). Na posúdenie terapeutického prínosu „trojitej“ liečby v porovnaní s duálnou bronchodilatáciou LAMA + LABA alebo kombinovanou liečbou LABA + ICS očakávame výsledky viacerých prebiehajúcich klinických štúdií (23).

Užívanie ICS je pri CHOCHP spojené so zvýšeným rizikom prepuknutia nefatálnej pneumónie (24), pričom rozdiely medzi jednotlivými účinnými látkami sú spôsobené odlišnosťami v dizajne klinických štúdií a príslušnými kritériami pre diagnostiku pneumónií (25). Najviac sú ohrození pacienti vo vyššom veku (> 55 rokov), aktívni fajčiari, s nízkym BMI (< 25 kg/m²), s ťažkým stupňom obštrukcie dýchacích ciest (FEV₁ < 50 % n.h.), s vysokou intenzitou dýchanice (podľa skóre mMRC), kardiovaskulárnymi/metabolickými komorbiditami a s anamnézou prekonaných pneumónií v minulosti (26, 27, 28). Zvýšené riziko pneumónie bolo zaznamenané aj u pacientov podielom eozinofilov v periférnej krvi < 2 % (29). U týchto pacientov je nevyhnutné starostlivo zvážiť pomer medzi očakávaným prospechom a rizikom pri rozhodovaní o liečbe. Z ďalších nežiaducich účinkov sa pri liečbe ICS môže objaviť vyšší výskyt orálnej kandidózy, zachrípnutie, zníženie kostnej denzity a kožné zmeny (30, 31). Naopak, pri liečbe fixnou kombináciou LABA/ICS sa netreba obávať zvýšeného rizika kardiovaskulárnych komplikácií a liečba je bezpečná dokonca u pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (8).

Kvôli nepomeru medzi zastúpením fenotypu častého exacerbátora a vysokému podielu pacientov užívajúcich ICS v bežnej populácii (32, 33, 34) predpokladáme, že u časti pacientov možno zvážiť „krok nadol“ s vynechaním ICS. V prípade splnenia kritérií dlhodobej klinickej kontroly CHOCHP môžeme bez neprimeraného rizika pristúpiť k vysadeniu ICS z liečby za podmienky vyťaženej dlhodobej medikácie založenej na inhalačných bronchodilatanciách (35, 36, 37, 38). Dlhodobú klinickú kontrolu hodnotíme na základe výskytu exacerbácií a poklesu pľúcnych funkcií (FEV₁) v uplynulých 12 mesiacoch, vývoja symptómov a dopadu ochorenia v ostatných 3 mesiacoch (dotazníky mMRC

respektíve CAT/CCQ; farba a množstvo spúta) so zohľadnením miery eozinofilového zápalu (39, 40, 41, 42, 43). Prípadnému fenoménu vynechania sa dá predísť postupným znižovaním dávky ICS v priebehu 3 mesiacov (38). Ak dôjde v nadväznosti na „krok nadol“ ku klinickému zhoršeniu, je potrebné tento postup kriticky prehodnotiť. Odporúčame 3-mesačný interval na sledovanie zmeny kontroly ochorenia (3). V niektorých prípadoch je možné pristúpiť k náhrade ICS alternatívnymi protizápalovými liekmi, akými sú roflumilast, N-acetylcysteín alebo makrolidy. K takémuto kroku je potrebné pristupovať s opatrnosťou, keďže chýbajú jednoznačné usmernenia, pre ktoré skupiny pacientov zvoliť ktorý konkrétny liek respektíve v akej dávke a na ako dlho (2).

Inhibitory fosfodiesterázy 4

Zatiaľ jediným zástupcom tejto liekovej skupiny, ktorý je schválený na liečbu stabilnej CHOCHP, je roflumilast. Roflumilast sa užíva orálne jedenkrát denne (v dávke 500 µg) vždy ako prídavná liečba k inhalačným bronchodilatanciám (s alebo bez ICS). Jedná sa o prvý systémovo účinkujúci nesteroidný protizápalový liek špecificky dizajnovaný pre liečbu pacientov s CHOCHP (44, 45). Roflumilast síce nemá priamy bronchodilatačný účinok, no navodzuje mierne zlepšenie pľúcnych funkcií (nárast trough-FEV₁ o 50–80 ml), symptómov (dýchavica) i zníženie spotreby záchranej liečby nepriamo – prostredníctvom potlačenia zápalu a klinickej stabilizácie ochorenia (46, 47). Meta-analýza 14 randomizovaných klinických štúdií poukázala aj na priaznivý vplyv roflumilastu na kardiovaskulárne riziko vo forme zníženia rizika kompozitného ukazovateľa MACE (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová porážka) (48). Doteraz nie sú jednoznačné dôkazy o významnom a konzistentnom ovplyvnení kvality života v širokom spektre pacientov s CHOCHP liečených roflumilastom (46).

Najdôležitejším prospechom pri liečbe roflumilastom je zníženie rizika exacerbácií, ktoré je sprevádzané znížením potreby hospitalizácií. Takýto priaznivý efekt sa počas klinického programu dostavil u pacientov s klinickými prejavmi chronickej bronchitídy, s ťažkým stupňom obštrukcie dýchacích ciest a častými exacerbáciami (49, 50). Preto je roflumilast v súlade s konceptom

personalizovanej liečby CHOCHP indikovaný práve na liečbu tejto skupiny pacientov. Liečba pacientov nespĺňajúcich tieto kritériá nie je odôvodnená.

Pridanie roflumilastu k inhalačnej liečbe LABA alebo LAMA vedie k redukcii frekvencie exacerbácií približne o 20 % a po pridaní k ICS u pacientov liečených inhalačnými dlhodobými pôsobiacimi bronchodilatanciami o viac ako 30 %. Vďaka roflumilastu môže dôjsť u veľkej časti pacientov ku presunu z rizikovejšieho segmentu „častých“ do stabilnejšieho segmentu „zriedkavých“ exacerbátorov (51). Účinnosť roflumilastu narastá úmerne stupňu rizika z pohľadu frekvencie exacerbácií, stupňa obštrukcie dýchacích ciest i symptómov (dotazníky CAT, mMRC) (52). Pridanie roflumilastu ku kombinácii liečby LABA/ICS alebo ku „trojitej“ liečbe u symptomatických pacientov s ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP a s ≥ 2 exacerbáciami v uplynulom roku vedie ku redukcii ťažkých exacerbácií, exacerbácií vyžadujúcich hospitalizáciu a rehospitalizácií z dôvodu relapsu exacerbácie. Ochranný efekt roflumilastu sa prejavil najmä u pacientov, ktorí prekonali ≥ 3 exacerbácie v uplynulom roku (53, 54).

Inhibitory fosfodiesterázy majú viac nežiaducich účinkov ako inhalačné lieky určené pre CHOCHP (55). Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú nauzea, znížená chuť do jedla, bolesti brucha, hnačka, poruchy spánku a bolesti hlavy. Nežiaduce účinky viedli k vyššiemu počtu ukončení liečby počas klinických štúdií v skupine s roflumilastom. Nežiaduce účinky sa zvyknú vyskytovať po začatí liečby, sú reverzibilné a ustupujú pri dlhšom užívaní. V kontrolovaných štúdiách bol zistený pokles hmotnosti o 2 kg a počas liečby roflumilastom sa preto odporúča u pacientov s nízkou hmotnosťou monitorovanie hmotnosti. Strata telesnej hmotnosti je priamo úmerná telesnej hmotnosti, to znamená, že najvyšší pokles sa zaznamenal u pacientov s nadmernou telesnou hmotnosťou. K úbytku dochádza predovšetkým z celkovej masy tukového tkaniva, pokiaľ tzv. aktívna telesná hmota (fat-free mass) je ovplyvnená minimálne. Roflumilast by sa mal opatrne používať aj u pacientov s depresiou a neodporúča sa jeho podanie u pacientov s nekontrolovaným psychiatrickým ochorením. Roflumilast a teofylín by sa nemali podávať spoločne, aj keď dôkazy o závažných následkoch takejto liečby nie sú jednoznačné.

Antibiotiká

Dlhodobá liečba kontinuálna alebo pulzná antibiotikami pri CHOCHP nemá vplyv na klinické ukazovatele, predovšetkým na frekvenciu exacerbácií (56, 57). V ostatnom období sa však objavujú dôkazy o potenciálnom prospechu liečby makrolidovými antibiotikami. Indikáciu dlhodobej liečby makrolidovým antibiotikom môžeme zväziť u pacientov s CHOCHP, u ktorých naďalej dochádza k infekčným exacerbáciám vyvolaným baktériami napriek „trojit“ liečbe (1). Makrolidy majú špecifické postavenie medzi antibiotikami vďaka imunomodulačným vlastnostiam, ktoré dopĺňajú ich antibakteriálne účinky (58, 59, 60, 61). Veľké systematické review randomizovaných klinických štúdií poukázali na významnú redukciu exacerbácií CHOCHP pri liečbe makrolidom (57). Najviac údajov je k dispozícii pre azitromycín (60, 62), hoci optimálne dávkovanie rovnako ako profil cieľovej skupiny pacientov ostáva nejasný (58). Ukazuje sa, že profitovať z liečby by mohli starší pacienti s miernejším ochorením a bývalí fajčiari. Azitromycín v dávke 250 mg/deň alebo 500 mg trikrát v týždni podávaný počas 1 roka znížil výskyt exacerbácií v porovnaní s bežnou liečbou (60, 63). Medzi potenciálne riziká liečby patrí poškodenie sluchu a predĺženie QT-intervalu na EKG zázname. Preto je vhodné pristupovať k liečbe pacientov s rizikom srdcovej arytmie s opatrnosťou alebo liečbu nezačať vôbec (64, 65, 66). Navyše, dlhodobá liečba azitromycínom môže viesť ku selekcii nazofaryngeálnej bakteriálnej

flóry rezistentnej na toto antibiotikum a to už po 3 mesiacoch liečby (60, 67).

Mukokinetiká/mukoregulátory s antioxidačným účinkom

U pacientov s CHOCHP, ktorí neužívajú ICS, môže pravidelná liečba mukoaktívnymi látkami (N-acetylcysteín, karbocysteín) znížiť frekvenciu exacerbácií a mierne zlepšiť zdravotný stav (68). Podobne ako v prípade makrolidov, aj v prípade mukoaktívnych liečiv zostáva optimálne dávkovanie rovnako ako profil cieľovej skupiny pacientov nejasný. Na druhej strane, prakticky všetky liečivá zo skupiny mukoaktívnych látok sú dobre tolerované a frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je podobná ako pri placebe.

Cieľovou skupinou pre N-acetylcysteín by mohli byť pacienti s chronickou bronchitídou a stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP, ktorí prekonali ≥ 2 exacerbácie v uplynulých 2 rokoch. Pri užívaní N-acetylcysteínu vo vysokej dávke $\geq 1\,200$ mg/deň sa podarilo u nich predísť exacerbáciám (69, 70). Ochranný účinok N-acetylcysteínu sa objavuje už v dávke od 600 mg/deň (71). Erdosteín má popri mukolytických, antioxidačných a protizápalových účinkoch aj schopnosť interferovať s adhéziou patogénnych baktérií na respiračný epitel. Vďaka týmto vlastnostiam znižuje v dávke 600 mg/deň výskyt a dĺžku trvania exacerbácií u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP a s ≥ 2 prekonanými exacerbáciami v uplynulom roku (72). Liečba erdosteínom v dávke 900 mg/deň,

ktorý bol pridaný k bežnej liečbe, znížila v nedávno publikovanej štúdií potrebu rehospitalizácie z dôvodu relapsu exacerbácie a predĺžila čas do ďalšej stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie CHOCHP (73).

Záver

Cieľom našej prehľadnej práce bolo zaujať stanovisko k aktuálnym trendom v protizápalovej farmakologickej liečbe CHOCHP. Vďaka dynamickému pokroku v ostatnom období nadobúda farmakologická liečba v manažmente tohto fatálneho a progresívneho ochorenia kľúčový význam. Preto je cieľom vyťažiť liečbu u pacientov trpiacich týmto ochorením tak, aby z nej mali čo najväčší prospech pri minimalizácii rizík. Základom liečby je a aj v budúcnosti bude snaha o maximalizáciu a optimalizáciu bronchodilatácie pre celú populáciu pacientov s CHOCHP. Protizápalové lieky smerujú do stále užšie špecifikovaných fenotypov ochorenia, kde pacienti významne profitujú z liečby a priaznivý pomer benefit/riziko sa ešte viac zväčšuje. Okrem súhrnu aktuálnych poznatkov sme sa snažili uviesť rozhodovacie kritériá a klinické algoritmy pre indikáciu základných liekových skupín v oblasti protizápalovej liečby CHOCHP s poukázaním na potenciálne riziká. V rámci dlhodobej liečby sa pri tom uplatňujú ako postupy v zmysle „krok nahor“ v snahe o zlepšenie klinickej kontroly ochorenia, tak aj „krok nadol“ pri absencii účinnosti alebo výskyte nežiaducich účinkov.

LITERATÚRA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2017. Dostupné 8.2.2017: <http://www.goldcopd.org/>
- Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. *Drugs* 2015; 75: 1575–1585.
- Laššán Š, Laššánová M, Hájková M, et al. Súčasné postavenie inhalčných kortikoidov v manažmente CHOCHP a návrh algoritmu na eskaláciu/deeskaláciu farmakoterapie inhalčnými kortikoidmi na základe klinickej kontroly ochorenia. *Stud Pneumol Phthisiol* 2016; 76(3): 124–134.
- Manson SC, Brown RE, Cerulli A, et al. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103(7): 975–994.
- Cazzola M, Dahl R. Inhaled Combination Therapy With Long-Acting β_2 -Agonists and Corticosteroids in Stable COPD. *Chest* 2004; 126: 220–237.
- Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting β_2 -agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003794.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone propionate and survival in COPD. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775–789.
- Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817–1826.
- Johnson M, Agusti AGN, Barnes NC. Reflections on TORCH: Potential mechanisms for the survival benefit of salmeterol/fluticasone propionate in COPD patients. *J COPD* 2008; 5: 369–375.
- Vestbo J, Leather D, Bakerly ND, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate – Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375: 1253–1260.
- Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, et al. Anti-Inflammatory Effects of Combined Budesonide/Formoterol in COPD Exacerbations. *J COPD* 2008; 5: 282–290.
- Laššán Š, Laššánová M, et al. Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii Chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Časť 2: Duálna, kombinovaná alebo trojitá liečba? *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(1): 22–29.
- Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71: 118–125.
- Pascoe SJ, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435–442.
- Wedzicha JA, Price D, Mezzi K, et al. QVA149 compared with salmeterol/fluticasone on exacerbations and its correlation with baseline blood eosinophils: A pooled analysis of LANTERN and ILLUMINATE. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl. 59): PA1005 (Abstract).
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523–525.
- Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390–398.
- Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri Jr RA, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 891–901.

19. Wedzicha JA. Eosinophils as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 938–939.
20. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Evaluating blood eosinophils and exacerbation history to predict ICS response in COPD. *Eur Respir J* 2016; 48 (suppl 60) OA1973; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA1973.
21. Kwak MS, Kim E, Jang EJ. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. *Int J COPD* 2015; 10: 2365–2376.
22. Siler TM, Kerwin E, Tombs L, et al. Triple therapy of Umeclidinium + Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta2 Agonists for patients with COPD: Pooled results of randomized placebo-controlled trials. *Pulm Ther* 2016; 2: 43–58.
23. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J* 2016; DOI: 10.1183/13993003.02165–2015.
24. Festic E, Bansal V, Gupta E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients; Systematic Review and Meta-Analysis. *J COPD* 2016; 13(3): 312–326.
25. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2
26. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. *Respir Med* 2012; 106: 1124–1133.
27. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, et al. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD. *Chest* 2013; 144(4): 1134–1142.
28. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(1): 27–34.
29. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 731–741.
30. Hutyrová B. Inhalační kortikosteroidy v léčbě bronchiálního astmatu – máme se jich bát, nebo být rádi za jejich efekt? *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(3): 105–107.
31. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
32. Agustí A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J* 2013; 42: 1391–1401.
33. White WB, Cooke GE, Kowey PR, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013; 144(3): 758–765.
34. Solovič I, Laššán Š, Smolková K. SEVERCA – nové zhodnotenie závažnosti CHOCHP. *Respiro* 2014; 2: 70–79.
35. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107–117.
36. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1548–1556.
37. Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014; 15: 77. (Rossi 2014 – 2)
38. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285–1294.
39. Soler-Cataluña JJ, Alcazar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur Respir J* 2014; 44(4): 1072–1075.
40. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1118–1128.
41. Miravittles M, García-Sidro P, Fernández-Nistal A, et al. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11: 147.
42. Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM, et al. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res* 2006; 7: 62.
43. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J COPD* 2014; 14(9): 469–479.46.
44. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. The pre-clinical pharmacology of roflumilast – A selective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for COPD. *Pulm Pharm Ther* 2010; 23(4): 235–256.
45. European Medicines Agency. Daxas: EPAR – Product Information. 2010.
46. Luo J, Liu D, Liang MB, et al. Can roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, improve clinical outcomes in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *Respir Res* 2016; 17: 18–32.
47. Rennard SJ, Sun SX, Tourkodimitris S, et al. Roflumilast and dyspnea in patients with moderate to very severe COPD: a pooled analysis of four clinical trials. *Int J COPD* 2014; 9: 657–673.
48. White P, Thornton H, Pinnock H, et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: Cross-sectional observational study. *PlosOne* 2013; 8(10): e75221.
49. Rennard SJ, Calverley PMA, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011; 12: 18–28.
50. Yan JH, Gu WJH, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Pulm Pharm Ther* 2014; 27: 83–89.
51. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013; 143(5): 1302–1311.
52. Yu T, Fain K, Boyd CM, et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD. *Thorax* 2014; 69: 616–622.
53. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857–866.
54. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE2SPOND). *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 559–567.
55. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309.
56. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.
57. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
58. Parameswaran GI, Sethi S. Long-term macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 2014; 186: 1148–1152.
59. Gualdoni GA, Lingscheid T, Schmetterer KG, et al. Azithromycin inhibits IL-1 secretion and non-canonical inflammasome activation. *Sci Rep* 2015; 5: 12016.
60. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
61. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotic/ICS for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0121257.
62. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 361–368.
63. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1503–1508.
64. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881–1890.
65. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013; 368: 1704–1712.
66. Albert RK, Schuller JL, Network CCR; COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1173–1180.
67. Brill SE, Law M, El-Emir E, Allinson JP, et al. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70: 930–938.
68. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001287.
69. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest* 2014; 146: 611–623.
70. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015. doi: 10.1183/16000617.00002215.
71. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 187–194.
72. Dal Negro RI, Calverley PMA. Efficacy and safety of erdosteine in COPD: Results of a 12-month prospective, multinational study. Presented at the European Respiratory Society Annual Congress 2015; Amsterdam, The Netherlands, 26–30 September 2015 (Abstract PA1495). 2015.
73. Moretti M, Fagnani S. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD. *Int J COPD* 2015; 10: 2319–2325.
74. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, et al. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res* 2016; 17: 112–127.
75. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.

Secukinumab v terapii psoriatické artritidy

Hana Ciferská, Jiří Štolfa

Revmatologický Ústav, Praha, a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Psoriatická artritida (PsA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění s projevy postižení muskuloskeletálního aparátu a kůže. Projevy PsA často výrazně negativně ovlivňují kvalitu života nemocných od běžné sebeobsluhy až po psychologicko-sociální rovinu. Zavedení biologické terapie přineslo podstatné zlepšení prognózy nemocných nereagujících na konvenční léčbu. Na úspěch ovlivnění tumor nekrotizujícího faktoru α terapeutickými monoklonálními protilátkami navázal rozsáhlý výzkum dalších potenciálně vhodných molekul. Secukinumab se stal první monoklonální protilátkou proti interleukinu-17A zavedenou do klinické praxe v léčbě PsA, která je schopna ovlivnit postižení pohybového aparátu i kožní projevy.

Klíčová slova: psoriatická artritida, biologická léčba, interleukin 17, secukinumab.

Secukinumab in treating psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic autoimmune inflammatory disease manifested by involvement of the musculoskeletal system and skin. The manifestations of PsA tend to significantly negatively affect the quality of life of patients, ranging from common self-care tasks to the psychological-social domain. The introduction of biological therapy has brought substantial improvement in the prognosis of patients not responding to conventional treatment. The success of affecting the tumour necrosis factor α with therapeutic monoclonal antibodies has been followed by extensive research into other potentially suitable molecules. Secukinumab has become the first monoclonal antibody against interleukin-17A introduced into the clinical practice in PsA treatment that is capable of having an effect on the involvement of the musculoskeletal system as well as skin manifestations.

Key words: psoriatic arthritis, biological therapy, interleukin-17, secukinumab.

Úvod

Psoriatická artritida (PsA) patří mezi chronická zánětlivá onemocnění vedoucí k progresivnímu postižení pohybového aparátu (axiálního skeletu, kloubů a entezí), které je doprovázeno typickými kožními projevy psoriázy. PsA patří do velké skupiny seronegativních spondylartritid, pro které je typická absence positivity revmatoidního faktoru eventuálně protilátek proti cyklickému citrulinovanému peptidu. PsA patří k onemocněním, u kterých dosud nebyla přesná patogenese plně objasněna. Jedním z předpokladů rozvoje PsA je podíl řady vyvolávajících faktorů (genetická predispozice, infekce, vlivy zevního prostředí, trauma, léky) (1, 2).

Terapie PsA se dlouhou dobu opírala o využití nesteroidních antirevmatik (NSA), chorobu

modifikujících léků (csDMARD) a lokálně aplikovaných glukokortikoidů.

Základní csDMARDs (sulfasalazin, metotrexát, leflunomid, cyklosporin) využívané v léčbě PsA neprokázaly přesvědčivou schopnost zpomalit nebo zastavit rentgenovou progresi eventuálně plně ovlivnit postižení pohybového aparátu v podobě daktylitid či entezitid.

Ovlivnění jednotlivých molekul uplatňujících se v rozvoji zánětlivé odpovědi indukující kožněkloubní projevy PsA se staly jedním z pilířů pro vývoj biologických preparátů určených pro nemocné s nedostatečnou odpovědí na léčbu konvenčními léky. První cílovou molekulou se stal tumor nekrotizující faktor α (TNF α) a po něm v krátkém sledu následovaly další biologické léky ovlivňující interleukiny -12, -17, -23 a -22 (3).

Secukinumab je monoklonální protilátka selektivě zaměřená proti IL-17, která se již využívá v terapii středně těžké a těžké psoriázy nereagující na konvenční terapeutické prostředky. Klinické studie na skupinách pacientů s psoriázou prokázaly kromě efektu na kožní projevy i dobrý účinek secukinumabu na ovlivnění zánětlivého postižení pohybového aparátu. Výsledky těchto studií poskytly nezbytná data k umožnění klinických sledování na populacích pacientů s PsA (4, 5, 6).

Význam IL-17 v patogenезi PsA

Interleukin-17 (IL-17) je produkován T-helper 17 a cytotoxickými T lymfocyty (Th-17), neutrofily, mastocyty a dalšími buňkami imunitního systému. Role IL-17 spočívá v obraně

proti bakteriálním a mykotickým infekcím. IL-17A stimuluje na keratinocytech expresi dalších prozánětlivých a prochemotaktických cytokinů, které ovlivňují migraci dentrických buněk, T 17+ lymfocytů a neutrofilů do místa zánětlivé léze. Další funkcí IL-17A je facilitace produkce antimikrobiálních peptidů a dalších prozánětlivých cytokinů, které zajišťují imunitní pochody v kůži a podkoží. Jedním z mnoha klíčových mechanismů rozvoje postižení kůže a pohybového aparátu je lymfocytární infiltrace kůže, synovie a entezí s produkcí zánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1, IL-2, IL-10, IL-12, IL-23 a dalších). Blokáda IL-17A se ukázala být efektivní v terapii psoriázy a následně i PsA (4).

IL-17A je prozánětlivý cytokin náležící do rodiny šesti homodimerických cytokinů (IL-17A-F) a jednoho heterodimeru (IL-17A/F), které přenášejí signál prostřednictvím pěti IL-17 receptorů (IL-17RA-E). Každý člen IL-17 rodiny má odlišnou funkci v imunitním systému. IL-17A je dimerický glykoprotein, který se účastní jak v pochodech humorální, tak buněčné imunity zahrnující obranyschopnost proti bakteriálním a mykotickým infekcím. Funkce dalších členů rodiny IL-17 není dosud plně objasněná, ale předpokládá se jejich zapojení v rámci humorální imunitní odpovědi.

IL-17A je produkován celou řadou buněk imunitního systému, včetně Th-17 pozitivních lymfocytů a ovlivňuje funkci dalších buněčných populací (neutrofile, keratinocyty, endoteliální buňky, chondrocyty a osteoblasty) a vede k další aktivaci produkce zánětlivých cytokinů a chemokinů, které vedou kromě akcelerace zánětlivé odpovědi i k buněčné proliferaci, destrukci intracelulární matrix, vzniku kostních erozí a poškození chrupavky. Bylo prokázáno, že IL-17 hraje velmi důležitou roli v patogenezi PsA. Synoviální tkáň u nemocných s PsA vykazuje zvýšenou expresi IL-17 a IL-17RA (7, 8).

Zvýšená exprese IL-17 CD4+T a CD8+T lymfocyty v synoviální tekutině byla dokumentována u pacientů s PsA. Hladiny CD4+ a CD8+T lymfocytů pozitivně korelují s aktivitou a mírou progresu kloubního poškození u pacientů s PsA. Blokáda IL-17A se ukázala jako velmi efektivní způsob k ovlivnění patogenetických mechanismů nejen psoriázy, ale i PsA. Bylo vyvinuto několik biologických léků ovlivňujících IL-17A (secukinumab a ixekizumab) (9).

Secukinumab – mechanismus účinku, farmakodynamické vlastnosti

Secukinumab je monoklonální plně humánní IgG1/k protilátka se schopností selektivní vazby IL-17A a inhibuje jeho interakce s příslušným receptorem pro IL-17 (rIL-17), který je exprimován na keratinocytech, endoteliálních buňkách, chondrocytech a osteoblastech. Touto cestou dochází k zabránění uvolňování prozánětlivých cytokinů a chemokinů aktivovaných interakcí IL-17A/rIL-17 u zánětlivých a autoimunitních onemocnění. Inhibice IL-17A vede k potlačení kožních projevů psoriázy (erytém, deskvamace pokožky).

Efekt účinku secukinumabu u pacientů s AS vychází z předpokladu negativního ovlivnění zvýšené exprese IL-17A v subchondrální kostní dřeni intervertebrálních kloubů a tím zabránění vzniku lokálního zánětu (10).

Sérové hladiny IL-17A rostou zpočátku zahájení terapie, jedná se jak o volnou frakci, tak i IL-17A navázaný na molekulu secukinumabu. Farmakodynamické vlastnosti secukinumabu jsou dané faktem, že dochází ke zpomalení clearance IL-17A vázaného na lék, než volného IL-17A. V průběhu prvních dvou týdnů léčby bylo dokumentováno snížení celé řady reaktantů zánětu včetně C reaktivního proteinu. Rovněž bylo dokumentováno výrazné snížení populace infiltrujících epidermálních neutrofilů (11).

Maximální koncentrace secukinumabu s dosažením rovnovážného stavu bylo dosaženo po 31–34 dnech podávání. Rovnovážného stavu s maximální dosaženou koncentrací 55,2 a 27,6 $\mu\text{g/ml}$ pro subkutánní podávání 300 nebo 150 mg secukinumabu bylo dosaženo po 20 týdnech. Biologická dostupnost secukinumabu byla odhadována na 73 % a distribuční objem pak 7,1 a 8,6 l. Clearance secukinumabu je 0,19 l/den a není ovlivněna dávkou, distribučním objemem a časem. Průměrný poločas eliminace secukinumabu u pacientů s psoriázou je 27 dní (4, 8, 10).

Secukinumab – studie fáze II a III v indikaci PsA

Secukinumab má uplatnění v terapii psoriázy a jeho efektivita a bezpečnost byla podpořena jak studiemi fáze I, II, tak fáze III zaměřenými na populaci pacientů s těžkou formou psoriázy. Studie ERASURE a FIXTURE byly dvojitě zaslepené randomizované klinické studie fáze III

zaměřené na pacienty se středně závažnou až závažnou formou psoriázy trvající 52 týdnů, které prokázaly nejen dobrý bezpečnostní profil a účinnost secukinumabu na potlačení kožních projevů onemocnění. Sledovaná kohorta pacientů obsahovala i podskupinu nemocných s projevy PsA, u kterých byl prokázán benefit i na kloubní manifestace onemocnění. Tato data dala podklad studiím fáze II a III cíleným na populaci pacientů s aktivní PsA (5, 7). Studie fáze II byla dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie sledující účinnost a bezpečnost secukinumabu u 48 pacientů s PsA rozdělenými do dvou skupin dle podávané studijní medikace (secukinumab 10 mg/kg u 28 pacientů nebo placebo u 14 pacientů). Primárním cílem bylo zhodnocení efektu dle ACR20 (American College of Rheumatology) v týdnu 6. Tohoto cíle nebylo dosaženo, nicméně pacienti dostávající secukinumab vykazovali v průběhu studie významné zlepšení jak v klinických, tak laboratorních parametrech, zvláště pak ve výrazném poklesu reaktantů akutní fáze. V průběhu studie došlo pouze k šesti závažným nežádoucím příhodám ve skupině pacientů dostávajících secukinumab proti jedné v placebové skupině (12, 13).

Studie fáze II se stala podkladem pro zahájení studií fáze III na větším počtu pacientů s PsA.

Studie fáze III

Studie fáze III u pacientů s PsA navázaly na výsledky fáze II a výsledky klinických hodnocení zabývajících se populací nemocných s psoriázou. Secukinumab prokázal dobrý efekt na kožní postižení s redukcí plaků a současně i efekt na pohybový aparát. Studie FUTURE 1 a FUTURE 2 byly již zaměřené pouze na pacienty s PsA a měly za úkol sledovat nejen bezpečnost biologického léku, ale také určit optimální dávku k dosažení remise, a to nejen klinické, ale i laboratorní.

FUTURE 1 – byla dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III, která byla zaměřena na pacienty ($n = 606$) s aktivní PsA nereagující na konvenční terapii. Pacienti byli randomizováni podle schématu 1:1:1. Ve skupině nemocných bylo 71 % anti-TNF naivních nemocných. Terapie byla zahájena intravenózním podáváním secukinumabu v dávce 10 mg/kg v týdnu 0, 2 a 4 a byla následována subkutánním podáváním studijní medikace každé 4 týdny dle skupin (secukinumab 150 mg nebo 75 mg, nebo placebo). V týdnu 16 nebo 24 byli pacienti v pla-

Rekombinantní plně humánní monoklonální
protilátka selektivní pro interleukin 17A¹



Indikován k léčbě

aktivní ankylozující spondylitidy
u dospělých, kteří nedostatečně
reagovali na konvenční léčbu¹

Samotný nebo v kombinaci
s metotrexátem (MTX)
je indikován k léčbě aktivní
psoriatické artritidy u dospělých
pacientů, u nichž se nedostavila
adekvátní odpověď na předchozí
léčbu chorobu modifikujícími
antirevmatiky (DMARD)¹

Podmínky úhrady:²

Secukinumab samotný nebo v kombinaci s methotrexátem **je hrazen**
u dospělých pacientů s **aktivní a progresivní psoriatickou artritidou**
v případech, kdy po předchozím podání chorobu modifikujících
antirevmatických léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi.

Secukinumab **je hrazen** u dospělých pacientů se závažnou **aktivní
ankylozující spondylitidou** se závažnými axiálními symptomy, zvýšenými
serologickými markery zánětlivé aktivity, jestliže nebylo dosaženo
adekvátní terapeutické odpovědi konvenční léčbou.



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.

Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Přípravek Cosentyx, samotný nebo v kombinaci s metotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky. Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. **Dávkování:** **Ložisková psoriáza:** Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. **Psoriatická artritida:** U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNF α (IR), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. **Ankylozující spondylitida:** Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. **Kontraindikace:** Těžké reakce z precitlivlosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění/varování:** Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití přípravku Cosentyx u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienti je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat přípravek Cosentyx, dokud infekce neodezní. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Cosentyx pacientům s Crohnovou chorobou, protože v klinických hodnoceních byly pozorovány exacerbace Crohnovy choroby, u některých případů závažné, v obou skupinách s přípravkem Cosentyx a skupině s placebem. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání přípravku Cosentyx okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapie. **Interakce:** U člověka nebyly provedeny žádné studie interakcí. Tvorba některých CYP450 enzymů je u chronických zánětů potlačována zvýšenými hladinami cytokinů. Proto může protizánětlivá léčba znamenat normalizaci hladin CYP450 s doprovodnou nižší expozicí souběžnou medikací metabolizovanou prostřednictvím CYP450. Proto nelze vyloučit klinicky relevantní účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem a individuálně nastavenou dávkou (např. warfarin). U pacientů léčených tímto typem léčivých přípravků je při zahájení léčby secukinumabem nutné zvážit terapeutické monitorování. Při současném podávání přípravku Cosentyx s metotrexátem (MTX) a/nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 20 týdnů od ukončení léčby používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojené dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Cosentyx. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích. Časté: Orální herpes, rinorea, diareja. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensoReady, balení obsahuje 2 předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/14/980/005. **Datum registrace:** 15.1.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.3.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.**

*Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. * Všímejte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SmPC Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru, datum poslední revize 22.3.2017, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210317&tab=texts>, datum přístupu 1.4.2017. 2. Hodnotící zpráva SÚKL sp. zn.: SÚKL30346/2016.

Novartis s. r. o., Gemini - budova B, Na Pankráci 1724/129
140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111
fax: +420 225 775 222, www.novartis.cz

cebové skupině rerandomizováni dle klinické odpovědi do dvou skupin dostávajících secukinumab v dávce 150 mg nebo 75 mg (obr. 1)

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické odpovědi ACR20 v týdnu 24, dále snížení reaktantů akutní fáze (C reaktivního proteinu, sedimentace erytrocytů) a zlepšení dotazníku aktivity hodnoceném dle HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire–Disability Index). Sekundárními cíly bylo dosažení terapeutické odpovědi v indexu PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 75 a 90, DAS-28 CRP (Disease Activity Score, C reaktivní protein), dosažení klinické odpovědi ACR50, byl sledován výskyt a ústup projevů entezitidy a daktylitidy a změny v dotazníku hodnocení kvality života pomocí skóre SF-36 (Study 36-Item Short-Form Health Survey) v týdnu 24. Hodnocení radiografické progresy bylo provedeno pomocí modifikovaného Sharpova skóre dle van der Heijde (mTSS), a to srovnáním snímku nohou a rukou provedených před zahájením léčby se snímky v týdnech 16 a 24, dle terapeutické odpovědi a konečně srovnány se snímky v týdnu 52.

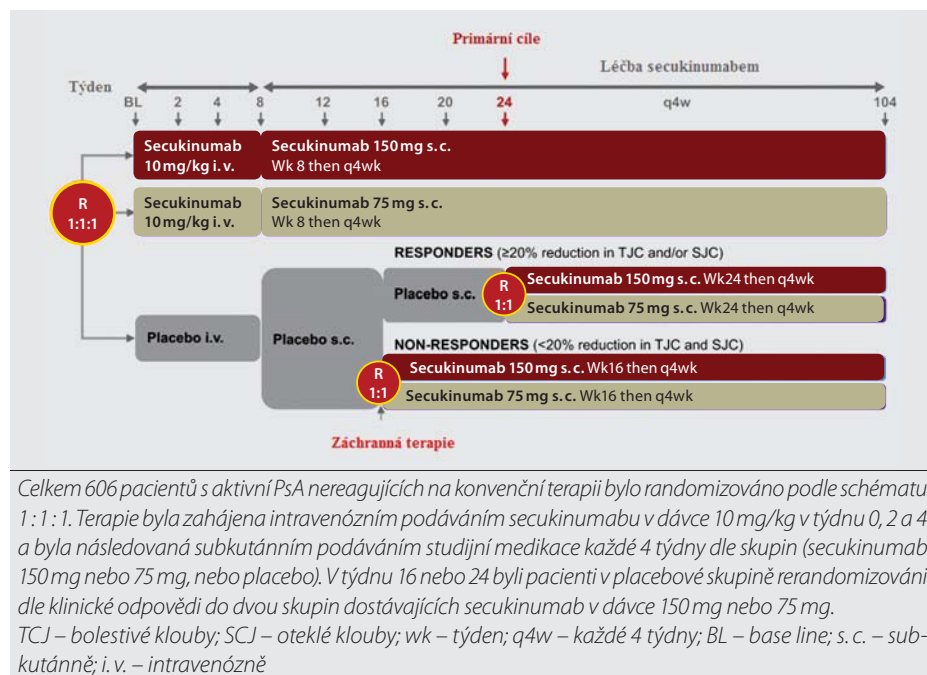
Primárních cílů bylo dosaženo a odpovědi ACR20 dosáhlo v týdnu 24 statisticky signifikantně více pacientů dostávajících secukinumab 150 mg (50,0%) a 75 mg (50,5%) proti placebové skupině (17,3%) ($p < 0,001$ pro obě skupiny).

Rovněž bylo dosaženo sekundárních cílů (tab. 1). Mezi nejčastější nežádoucí příhody patřily infekční komplikace, zvláště pak mukokutánní kandidózy (13, 14).

Data studie FUTURE 1 byla podrobněji analyzována stran ovlivnění radiografické progresy a bylo prokázáno zpomalení strukturálního poškození již v týdnu 24. ve srovnání s výchozími snímky. Předchozí terapie anti-TNF preparáty neměla vliv na rozvoj/zpomalení změn.

FUTURE 1 – dvouletá extenze – pacienti ($n = 606$), kteří dokončili 52 týdnů sledování, pokračovali plynule do extenze. V týdnu 104 byla zhodnocena data celkem 476 (78,6%) pacientů, kteří pokračovali ve studii. Podávání secukinumabu vedlo k udržení klinické odpovědi hodnocené jak skórovacími systémy ACR20, tak PASI a dalšími. Rovněž v týdnu 104 byla hodnocena radiografická progresy a 84,3% pacientů ve skupině dostávající 150 mg a 83,8% pacientů ve skupině s dávkou 75 mg secukinumabu nevykazovalo žádnou radiografickou progresi v průběhu dvouletého sledování. Rovněž nebyla

Obr. 1. Schéma studie FUTURE 1 upraveno dle Mease PJ, 2015



Tab. 1. FUTURE 1 – Srovnání efektu secukinumabu proti placebo v týdnu 24, upraveno dle Mease PJ, 2015

Srovnání efektu secukinumabu proti placebo v týdnu 24			
Výsledek	Secukinumab 150 mg n = 202	Secukinumab 75 mg n = 202	Placebo n = 202
ACR20	n = 101 (50,0%)*	n = 102 (50,5%)*	n = 35 (17,3%)
PASI75 odpověď n/n pacientů	66/108 (61,1%)*	70/108 (64,8%)*	9/109 (8,3%)
PASI90 odpověď n/n pacientů	49/108 (45,4%)*	53/108 (49,1%)*	4/109 (3,7%)
DAS28-CRP	-1,62 ± 0,08*	-1,67 ± 0,09*	-0,77 ± 0,05
SF36	5,91 ± 0,53*	5,41 ± 0,52*	1,82 ± 0,72
HAQ-DI	-0,4 ± 0,04*	-0,41 ± 0,04*	-0,17 ± 0,05
mTSS skóre	0,13 ± 0,09	0,02 ± 0,04	

n – počet pacientů; ACR – American College of Rheumatology; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; DAS-28 Disease Activity Score; CRP – C reaktivní protein; SF36 – Study 36-Item Short-Form Health Survey; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire–Disability Index; mTSS – modifikovaný Sharpovo skóre dle van der Heijde; * $p < 0,001$ proti placebo

pozorována zvýšená imunogenicita secukinumabu a nemocní dobře tolerovali dlouhodobé podávání léčiva (15).

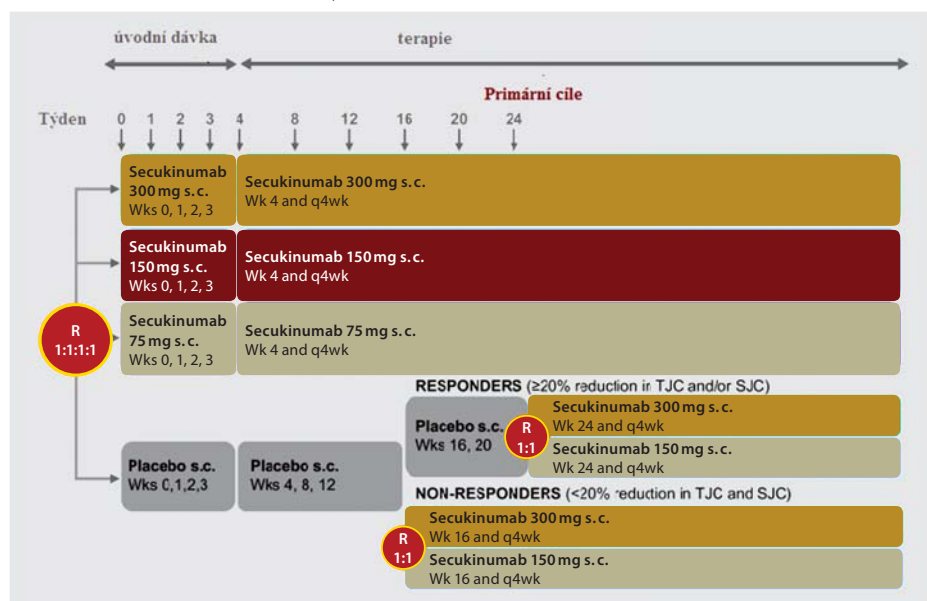
FUTURE 2 byla dvojité zaslepená placebo kontrolovaná multicentrická studie fáze III sledující efektivitu subkutánně podávaného secukinumabu (300 mg, 150 mg a 75 mg) u pacientů s aktivní PsA. Do studie vstoupilo celkem 397 a pacientů randomizovaných podle schématu 1 : 1 : 1 : 1 dle podávané medikace. Studijní medikace byla podávána každý týden do 4. týdne a dále pak ve 4týdenním intervalu (obr. 2). Primární cíle byly obdobné jako ve FUTURE 1 a ve 24. týdnu dosáhlo terapeutické odpovědi ACR20 celkem 54% pacientů dostávajících secukinumab v dávce 300 mg ($p < 0,0001$), 51% při dávce 150 mg ($p < 0,0001$) a 29,3% při dávce 75 mg ($p < 0,0399$) proti 15,3% pacientů v placebové skupině. Rovněž další sledované parametry dosahovaly statisticky signifikantně

výrazného zlepšení ve skupinách pacientů dostávajících secukinumab proti placebové větvi. Efekt secukinumabu přetrvával po celou dobu 52týdenního sledování a klinická i laboratorní odpověď byla statisticky signifikantní proti placebové větvi. V 52. týdnu bylo dosažení odpovědi ACR20 pro skupiny dostávající secukinumab 73% (300 mg), 73% (150 mg) a 67% (75 mg) (16).

Vybrané výstupy ze studií FUTURE 1 a 2

Ovlivnění kožních projevů PsA

Studie FUTURE 1 a 2, krom svých primárních cílů, sledovala efekt secukinumabu i u subpopulace pacientů s PsA, u kterých byly přítomny zároveň projevy kožního onemocnění. Pacienti vykazovali statisticky signifikantní zlepšení proti placebo již v týdnu 24 ve skóre PASI75/90, které přetrvávalo až do sledovaného týdne 52.

Obr. 2. Schéma studie FUTURE 2 upraveno dle Mease PJ, 2015

Do studie vstoupilo celkem 397 pacientů s aktivní PsA randomizovaných podle schématu 1:1:1:1 dle podávané medikace secukinumab (300 mg, 150 mg a 75 mg) proti placebo.

TJC – bolestivé klouby; SCJ – oteklé klouby; wk – týden; q4w – každé 4 týdny; BL – base line; s.c. – subkutánně

Ovlivnění radiografické progresse

Mezi další sledované parametry patří lo zhodnocení radiografické progresse, jak už bylo zmíněno výše ve studii FUTURE 1. Hodnocení změn probíhalo pomocí mTSS skóre v týdnu 24 a 52 léčby secukinumabem.

Většina pacientů dostávajících secukinumab s počáteční indukční intravenózní dávkou nevykazovala žádnou radiografickou progresi (změna v mTSS pod 0,5) od zahájení do týdne 24 (82,3% ve skupině dostávající 150 mg a 92,3% ve skupině se 75 mg secukinumabu) a od týdne 24 do týdne 52 (87,7% a 85,8% pro obě dávky). Studie prokázala schopnost secukinumabu zastavit radiografickou progresi v průběhu 52 týdnů studie (17).

Vliv předchozí anti-TNFα léčby na terapeutickou odpověď na terapii secukinumabem

Studie FUTURE 1 a 2 byly sice zaměřeny na pacienty s aktivní PsA, nicméně u těchto nemocných nebyla uniformní terapie před vstupem do studie. Jedním z cílů těchto studií bylo porovnat i efekt secukinumabu u pacientů se selhanou anti-TNFα léčbou proti anti-TNFα naivním. Obě skupiny nemocných dosahovaly terapeutické odpovědi ACR20 statisticky signifikantně proti placebo. Studie **FUTURE 1** přinesla podrobnější analýzu, kdy v týdnu 24 anti-TNFα naivní pacienti dosahovali odpovědi ACR20 v 54,5% u 150 mg

a 55,6% pro 75 mg proti 17,5% placebové skupiny. V týdnu 52 pak 75,2%, 73,2% pro jednotlivé dávky secukinumabu. Pacienti s anamnézou terapie anti-TNFα preparáty dosahovali terapeutické odpovědi ACR20 ve 24. týdnu 39,0% pro 150 mg a 38,3% pro 75 mg secukinumabu proti 16,9% v placebové skupině. Korespondující data byla získána stran terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 52, a sice 53,3% pro 150 mg a 51% pro 75 mg (15).

Studie **FUTURE 2** přinesla obdobná data u pacientů bez předchozí terapie anti-TNFα preparáty ve 24. týdnu, kdy dosáhlo terapeutické odpovědi 58,2% pro dávku 300 mg, 63,5% pro 150 mg a 36,9% pro 75 mg secukinumabu proti 15,9% placebové skupiny. V týdnu 52 dosáhlo odpovědi ACR20 79,4% pro dávku 300 mg, 84,7% pro 150 mg a 67,9% pro 75 mg secukinumabu. Terapeutická odpověď ACR20 byla dokumentována i ve skupině pacientů s anamnézou předchozí terapie anti-TNFα, a to v týdnu 24 pro secukinumab v dávce 300 mg 45,5%, pro 150 mg, 14,7% pro 75 mg proti 14,3% v placebové skupině.

Statisticky významné rozdíly mezi skupinami pacientů dostávajících secukinumab a pacientů v placebové skupině byly dokumentovány i v dalších sledovaných parametrech PASI75/90, DAS28 CRP, SF-36 a HAQ-DI.

Studie prokázaly u anti-TNFα naivních pacientů vyšší procento nemocných dosahujících požadované terapeutické odpovědi ve sledovaných parametrech. Tato data korespondovala

s nálezy ze studií cílených na pacienty s psoriázou, kde rovněž nemocní bez předchozí terapie anti-TNFα dosahovali terapeutické odpovědi ve vyšším procentu proti těm, kteří již byli v minulosti léčeni biologickou léčbou.

Stran souběžné terapie metotrexátem nebyly prokázány rozdíly mezi jednotlivými skupinami, které by dosahovaly statistické významnosti (16).

Hodnocení výskytu daktylitid a entezitid v souboru pacientů s PsA

Studie **FUTURE 1** se zabývala hodnocením efektu secukinumabu na daktylitidy a entezitidy v průběhu studie v rámci sekundárních cílů. V týdnu 24 došlo ke kompletní regresi výše zmíněných příznaků, které byl přítomny na počátku studie, u 48,1% a 46% v ramenu dostávajícím secukinumab 150 mg a u 56,7% a 48,8% při dávce 75 mg proti placebo, kde došlo k remisi pouze u 15,5% a 12,8% v placebové skupině ($p < 0.0001$). V 52. týdnu klinického sledování se počet nemocných dosahujících remise výrazně zvýšil, pro 150 mg na 87,7% a 89,7% u 75 mg secukinumabu proti 48,5% pacientů v placebové skupině (15). Zlepšení či kompletní remise daktylitid i entezitid bylo dokumentováno i ve studii FUTURE 2.

Bezpečnostní profil secukinumabu ve studiích FUTURE 1 a 2

Podávání secukinumabu bylo pacienty dobře tolerováno po celou dobu trvání studií FUTURE 1 a 2. Bezpečnostní data byla vyhodnocena pro průměrnou dobu podávání u FUTURE 1 438,5 dnů a pro FUTURE 2 pak 411,7 dnů. Incidence nežádoucích příhod byla pro FUTURE 1 471 a pro FUTURE 2 307 vztažená na 100 pacient-roků. V obou studiích patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí příhody nasofaryngitidy, infekty horních cest dýchacích a bolesti hlavy. Závažné nežádoucí příhody byly velmi vzácné a byly hlášeny celkem u 23 (3,9%) pacientů ve studii FUTURE 1 a 8 (2,1%) pacientů u FUTURE 2 ve skupinách dostávajících secukinumab proti 5 (2,5%) ve FUTURE 1 a 4 (4,1%) FUTURE 2 pacientům v placebové skupině.

Mezi sledované nežádoucí příhody patřil výskyt kandidóz ve FUTURE 1 u 3 (0,7%) pacientů a ve FUTURE 2 u 2 (0,7%) pacientů léčených secukinumabem. V placebové skupině nebyla kandidóza hlá-

šena. Nově vzniklá Crohnova choroby byla hlášena u 1 pacienta dostávajícího secukinumab a 1 v placebové skupině ve studii FUTURE 1. Výskyt neutropenie byl popsán u 12 pacientů ve FUTURE 1 a u 5 pacientů FUTURE 2 dostávajících secukinumab a hematologické změny byly reverzibilní. Velmi vzácný byl výskyt kardiovaskulárních, nebo nádorových onemocnění u pacientů dostávajících secukinumab. Dokonané sebevraždy nebo pokus o sebevraždu nebyl hlášen u žádného pacienta ze sledované populace (15, 16).

V průběhu obou studií bylo zaznamenáno pouze jedno úmrtí, a to ve studii FUTURE 1 v důsledku trombózy intrakraniálního venózního sinu (15).

Imunogenita secukinumabu

Předpokládá se velmi nízká imunogenita secukinumabu vzhledem k nízkému zachytu protilátek proti němu (ADA) v průběhu studií FUTURE 1 a 2. Protilátky byly detekovány u 10 pacientů v úvodu studie FUTURE 1 a jejich přítomnost přetrvávala pouze u 3 nemocných. Ve studii FUTURE 2 byly ADA prokázány pouze u jednoho pacienta, který přešel do větve dostávající 150 mg secukinumabu v týdnu 24. Nebyla zaznamenána žádná nežádoucí příhoda, či ztráta efektivity secukinumabu ve vztahu k jeho imunogenitě (15, 16).

Secukinumab – dávkování, způsob podávání, kontraindikace a nežádoucí účinky

Pacienti s PsA komplikovanou přítomností středně těžké až těžké ložiskové psoriázy, nebo

u těch, u kterých došlo k selhání předchozí anti-TNF α terapie, mají doporučenou iniciální dávku 300 mg ve formě subkutánní injekce v týdnu 0, 1, 2 a 3, která je následována udržovací dávkou podávanou v měsíčních intervalech od 4. týdne. Celková dávka 300 mg je podána ve formě dvou injekcí po 150 mg.

U ostatních indikací je doporučeno podat subkutánně 150 mg s podávacím schématem v týdnech 0, 1, 2 a 3 následně od 4. týdne udržovací měsíční dávkou 150 mg.

Dosud nebyly provedeny studie na specifických populacích, mezi které patří senioři a pediatričtí nemocní.

Mezi kontraindikace patří známá alergická reakce na některé složky podávaného přípravku a závažné infekce, včetně tuberkulózy. Přípravek není doporučován těhotným ženám. U nemocných v terapii secukinumabem se nedoporučuje podávat živé vakcíny a pacienti by měli být očkováni před zahájením biologické léčby (6, 10).

Nežádoucí účinky spojené s terapií secukinumabem se rámcově neliší od bezpečnostního profilu ostatních monoklonálních protilátek. Bezpečnost jeho podávání byla sledována v řadě klinických studií jak v kožní, tak revmatologické indikaci.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily alergické reakce v místě podání, infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, rinitida), herpetické infekce, urtika a další. Z hematologických nežádoucích účinků byl v klinických studiích pozorován ojedinělý výskyt neutropenie, ale bez závažnějších důsledků pro nemocné léčené secukinumabem.

Byly hlášeny exacerbace Crohnovy choroby při podávání secukinumabu. Data týkající se indukce autoimunitních či nádorových onemocnění jsou dosud velmi kusá (10, 12, 13).

Závěr

Secukinumab patří mezi první anti-IL17A monoklonální protilátky schválené pro terapii PsA. Secukinumab je nyní registrován pro léčbu PsA i v České republice. Studie fáze II a navazující studie fáze III FUTURE 1 a FUTURE 2 prokázaly dobrý efekt biologika na kožní i muskuloskeletální projevy PsA, dobrou snášenlivost a bezpečnostní profil, který se rámcově neliší od dalších monoklonálních protilátek využívaných v terapii tohoto onemocnění. Samotné studie FUTURE a následně jejich extenze přinesly zajímavá data stran ovlivnění radiografické progresy u nemocných s PsA, kdy při podávání secukinumabu u téměř 80 % pacientů nedošlo ke vzniku nových změn proti baseline v průběhu klinických sledování.

Nebyl prokázán negativní vliv na terapeutickou odpověď na léčbu secukinumabem u předchozí terapie anti-TNF α , či MTX u pacientů s PsA.

Secukinumab se stal dalším dostupným lékem vhodným pro terapii PsA, který dokáže dobře ovlivnit symptomy tohoto onemocnění. Dosud ale chybí srovnání efektivity inhibice IL-17A proti tradičním biologickým preparátům užívaným v léčbě PsA

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

LITERATURA

- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med (Lond). 2017; 17(1): 65–70.
- Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. Nat Rev Rheumatol. 2016; 12(12): 743–750.
- Maharaj AB, Chandran V. Treatment of psoriatic arthritis with traditional DMARD's and novel therapies: approaches and recommendations. Expert Rev Clin Immunol. 2016; 18: 1–13.
- Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. RMD Open. 2017; 15; 3(1): e000284.
- Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. J Drugs Dermatol. 2015; 14(8): 821–833.
- Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. Rheumatol Ther. 2016; 3(1): 5–29. Epub 2016 Apr 23.
- Speckhaert R, Lambert J, Grine L, et al. The many faces of

- interleukin-17 in inflammatory skin diseases. Br J Dermatol. 2016; 175(5): 892–901.
- Ma WY, Jia K, Zhang Y. IL-17 promotes keratinocyte proliferation via the downregulation of C/EBP α . Exp Ther Med. 2016; 11(2): 631–636.
- Ritchlin CT, Krueger JG. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28(3): 204–210.
- Secukinumab (CosentyxTM) – navštíveno 12.2.2017 http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
- Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2013; 72 Suppl 2: ii116–23.
- McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 349–356.
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study

Group Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2015; 373(14): 1329–1339.

- Strand V, Mease P, Gossec L, et al. FUTURE 1 study group. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 203–207.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; 69(3): 347–355.
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015; 386(9999): 1137–1146.
- van der Heijde D, Landewé RB, Mease PJ, et al. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis Arthritis Rheumatol. 2016; 68(8): 1914–1921.

Cilostazol v léčbě ischemické choroby dolních končetin

Dalibor Musil

I. interní klinika – kardiologická LF a FN Olomouc

Cilostazol je vazodilatans s protideštičkovými, vazodilatačními a metabolickými účinky. Spolu s pohybovou aktivitou se uplatňuje v léčbě intermitentních kaudikací, klasických klinických projevů chronické končetinové ischemie. V doporučeních odborných společností je uváděn na prvním místě jako lék volby. Zatímco vliv cilostazolu na kaudikace hodnotí řada studií, jeho možnosti při ovlivnění individuálního kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního rizika jsou stále ještě nedocenené.

Klíčová slova: antiagregace, trombocyty, vazodilatace, intermitentní kaudikace, kritická končetinová ischemie, prevence CMP.

Cilostazol in treating lower limb ischaemia

Cilostazol is a vasodilator with antiplatelet and metabolic properties. In addition to physical activity, it is used in the treatment of intermittent claudications, i. e. classic clinical signs of chronic limb ischaemia. Professional societies' guidelines list it as the first drug of choice. While the effect of cilostazol on claudications has been evaluated in a number of studies, its options for affecting the individual cardiovascular and cerebrovascular risks still remain unappreciated.

Key words: antiaggregation, thrombocytes, vasodilation, intermittent claudications, critical limb ischaemia, stroke prevention.

Úvod

Cilostazol, derivát chinolinonu, je inhibitor fosfodiesterázy III A s **protideštičkovými, vazodilatačními a metabolickými účinky**. Selektivní inhibicí izoenzymu fosfodiesterázy III A zpomaluje biodegradaci cyklických nukleotidů (cAMP, cGMP), stabilizuje tím membránu krevních destiček a snižuje jejich odpověď na aktivizační podněty obnaženého subendoteliálního kolagenu, trombinu, tromboxanu A₂, ADP, PAF (platelet activating factor), epinefrinu a kyseliny arachidonové (1). **Blokuje tak primární (reverzibilní) agregaci trombocytů**, která slouží k zaceslování stále se tvořících skulin v endotelu a malých defektů v cirkulaci. Kromě toho v krevním oběhu cilostazol velmi účinně snižuje počet trombocytů aktivovaných poškozeným endotelem a na rozdíl od kyseliny acetylosalicylové brání okluzi tepenného řečiště **také blokádu sekundární (ireverzi-**

bilní) agregace krevních destiček, spojenou s degranulací při zaceslování významnějších defektů.

Významný vazodilatační efekt se uplatňuje jednak zvyšováním koncentrace cyklických nukleotidů ve tkáních inhibicí izoenzymu fosfodiesterázy III A a současně paralelní blokádu transmembránového transportéru ENT-1, nikoliv přímým působením na kontraktinální bílkoviny ve stěně cév.

Cilostazol a ischemická choroba dolních končetin

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) vzniká při částečném nebo úplném uzavěru jedné nebo více tepen přivádějících do končetiny krev, nejčastěji v důsledku aterosklerózy a atherotrombózy. Výsledkem je snížené zásobení tkání krví, tedy ischemie (nedokrevní). Klinické projevy ischemie způsobuje především nedostatek kyslíku,

ale také snížené zásobení živinami, dalšími látkami a hromadění odpadních metabolických produktů.

U většiny pacientů se ICHDK klinicky nijak neprojevuje, onemocnění je asymptomatické. Pouze asi 10–35 % osob s aterosklerózou končetinových tepen si stěžuje na náma-hové bolesti, křeče nebo výraznou svalovou únavu (2). Tyto symptomy jsou vždy vázané na fyzickou aktivitu, nejčastěji chůzi, a lokalizované v různých částech postižené končetiny nebo v hýždích. V klidu potíže během několika minut zcela mizí. Před zastavením se snaží pacient bolestivé končetině ulevovat, proto pokulhává, mluvíme o **intermitentních kaudikacích** (občasném kulhání). Vzdálenost, kterou nemocný ujde, než začne kulhat a posléze se zcela zastaví, je často velmi krátká, dosahuje jen několik desítek či stovek metrů, omezuje pacienta v běžných činnostech a výrazně proto

Tab. 1. Srovnání cilostazolu s placebem při prodlužování klaudikační vzdálenosti – metaanalýza 8 dvojité slepých, randomizovaných studií (upraveno podle Bedenise, 2014)

	Prodloužení průměrné iniciální klaudikační vzdálenosti (IKV)	Prodloužení průměrné absolutní klaudikační vzdálenosti (AKV)
Cilostazol 2 × 50 mg	+19,89 m 95 % CI = 9,44–30,34 m p = 0,0002	+32,04 m 95 % CI = 14,17–49,83 m p = 0,0004
Cilostazol 2 × 100 mg	+31,41 m 95 % CI = 22,38–40,45 m p < 0,0001	+43,12 m 95 % CI = 18,28–67,96 m p = 0,0007

Iniciální klaudikační vzdálenost (IKV) – vzdálenost, kterou ujde pacient na pohyblivém pásu, než se v dolní končetině objeví ischemické bolesti.
Absolutní klaudikační vzdálenost (AKV) – vzdálenost, kterou ujde pacient na pohyblivém pásu, než se musí pro ischemické bolesti v dolní končetině zastavit.

Tab. 2. Srovnání účinnosti cilostazolu a pentoxifylinu ve dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované, multicentrické studii (upraveno podle Dawsona a kol., 2000)

	Prodloužení průměrné absolutní klaudikační vzdálenosti
Cilostazol 2 × 100 mg (n = 227)	+107 m (+54 %)
Pentoxifylin 3 × 400 mg (n = 232)	+64 m (+30 %)
Placebo (n = 239)	+65 m (+34 %)

Tab. 3. Cilostazol v sekundární prevenci ischemické CMP – aspirinem kontrolovaná, dvojité slepá, randomizovaná, noninferiorní studie (Cilostazol Stroke Prevention Study II, 2010) (upraveno podle Uschiyami a kol. 2010)

	Roční incidence jakékoliv CMP	Roční incidence hemoragické CMP nebo závažného krvácení
Cilostazol 200 mg/den	2,76 %	0,77 %
Aspirin 81 mg/den	3,71 %	1,77 %
RRR	25,7 %; p = 0,0357	54,2 %; p = 0,0004

RRR = snížení relativního rizika (pokles rizika ve srovnání s aspirinem)

zhoršuje kvalitu jeho života. Tehdy nemocný většinou vyhledá lékaře.

Nejzávažnějším projevem aterosklerózy končetinových tepen je **kritická končetinová ischemie** s chronickými, ischemickými, klidovými, nejčastěji nočními bolestmi končetin, a/nebo ischemickými defekty (vřed, gangréna). Touto formou trpí pouze asi 1–2 % všech osob s ICHDK (2).

V léčbě klaudikací, těchto klasických klinických projevů končetinové ischemie, se obvykle s úspěchem kombinuje pohybová léčba a podávání vazodilatačních látek. Pacient kuřák by samozřejmě ihned měl zanechat kouření. Další rizikové faktory aterosklerózy (diabetes mellitus, arteriální hypertenze, hypercholesterolemie) je třeba ovlivnit účinnou farmakoterapií.

Z vazodilatací by měla být dána přednost cilostazolu, který je v doporučeních odborných společností uváděn na prvním místě jako lék volby intermitentních klaudikací, případně můžeme použít naftidrofuryl.

U obou těchto molekul máme důkazy o klinické účinnosti. V rámci farmakoterapie ICHDK se v současnosti řídíme zejména doporučením TASC II (Trans Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral

Arterial Disease) z roku 2007 a evropskými doporučeními (guidelines ESC pro léčbu periferní aterosklerózy) z roku 2011. **V dokumentu TASC II se uvádí, že ve specifické farmakoterapii nemocných s klaudikacemi jsou účinné a prověřené pouze dva léky – cilostazol a naftidrofuryl (3).**

Primárními cíli léčby pacientů s kritickou končetinovou ischemií je úleva od ischemické bolesti, případně vyhojení (neuro)ischemických defektů, dále prevence amputací, zlepšení fyzické výkonnosti a kvality života, v neposlední řadě prevence kardiovaskulární mortality. **Základem léčby je zde endovaskulární nebo chirurgická revaskularizace,** která kromě kardiovaskulární mortality účinně řeší všechny uvedené léčebné cíle. Cilostazol není u těchto pacientů indikován. Klidové ischemické bolesti lze nejlépe ovlivnit revaskularizací. U pacientů, kde není z nějakého důvodu proveditelná, se podávají opiáty, acetaminofen/paracetamol nebo nesteroidní antiflogistika (3).

Cilostazol v klinických studiích

Na cilostazol je většinou nahlíženo jednostranně jako na účinné vazodilatans, proto jsou publikované studie z větší části zaměře-

né na jeho vliv při prodlužování klaudikačního intervalu. Práci sledujících ovlivnění mortality a kardiovaskulárních příhod u pacientů s intermitentními klaudikacemi nebo také bez klinických projevů ICHDK je nesrovnatelně méně.

Účinnost léku u symptomatické ICHDK s klaudikacemi byla potvrzena studiemi a metaanalýzami studií, které srovnávaly cilostazol s placebem (3, 4) (tab. 1) a pentoxifylinem (8) (tab. 2). Výsledky ukázaly, že čistým benefitem cilostazolu oproti placebo bylo zvýšení výkonnosti na běžícím pásu prodloužením klaudikačního intervalu o 50 až 70 m v závislosti na typu použitého běhátka. Přestože se bolesti hlavy, palpitace a průjmy objevovaly častěji u pacientů léčených cilostazolem, bylo jeho dlouhodobé podávání, podle standardizovaných dotazníků (WIQ, SF-36), spojené s významným zlepšením kvality života (3, 8).

Je důležité mít na paměti, že ateroskleróza končetinových tepen nepředstavuje benignější typ postižení ve srovnání s koronární nebo mozkovou aterosklerózou.

Čím závažnější je končetinová ischemie, tím horší je přežití. U klaudikujících pacientů je uváděná 30% pětiletá kumulativní mortalita. Ve většině případů (asi 70 %) se jedná o kardiovaskulární příčinu smrti. Na tento aspekt ICHDK se někdy zapomíná. Zatímco vlivu cilostazolu na klaudikace si všímá mnoho studií, ovlivnění individuálního kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního rizika sledovalo pouze několik prací. Bezesporu nejvýznamnější jsou dvě japonské studie – CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study) a CSPS II (5, 6).

Placebem kontrolovaná, multicentrická, dvojité slepá studie CSPS u 1 052 pacientů po prodělané ischemické CMP ukázala pozitivní vliv cilostazolu 200 mg/den v prevenci recidivy CMP. V léčené skupině došlo ve srovnání s placebem k významnému snížení relativního rizika recidivy mozkového infarktu o 41,7 % (95 % CI = 10,3–62,9 %) (5).

Studie CSPS II randomizovala 2 672 pacientů po nekardioembolické ischemické CMP, buď k užívání cilostazolu 200 mg/den, nebo aspirinu 81 mg/den po dobu 1 až 5 let (průměrně 20 měsíců). Primárním výstupem byla jakákoliv CMP, bezpečnostním hlediskem hemoragická CMP a hospitalizace pro závažné krvácení (6). V prevenci ischemické CMP byl cilostazol ve srovnání s aspirinem účinnější a zároveň výrazně bezpečnější (tab. 3). V obou studiích byl

lék dobře snášený, bez závažnějších vedlejších účinků.

Léčba cilostazolem bývá někdy spojená s bolestmi hlavy, palpitacemi, průjmy, poruchami stolice, otoky kolem kotníků a závratěmi. Nebyl pozorován zvýšený výskyt krvácení. Celková analýza bezpečnostního profilu u 2 702 pacientů ukázala, že výskyt závažných kardiovaskulárních příhod, celkové a kardiovaskulární mortality byl srovnatelný s placebem (7).

LITERATURA

1. Karetová D, Bultas J. Cilostazol. *Remedia* 2014; 441–449.
2. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACC/AHA focused update of the Guidelines for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guidelines). *Circulation* 2011; 124: 2020–2045.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: S1–S70.
4. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis S, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 31; (10): CD003748. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4.
5. Gotoh F, Hideo T, Shunsaku H, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147–157.
6. Uchiyama S. Results of the Cilostazol Stroke Prevention

celkovou mortalitu a výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod.

Je velmi důležité, aby farmakoterapie a úprava životního stylu u pacientů s ICHDK byla zaměřená na kardiovaskulární rizikové faktory a doprovodná onemocnění tak, abychom účinně předcházeli cévním příhodám (akutní infarkt myokardu, CMP) spojeným s aterosklerózou, které jsou zde hlavní příčinou morbidity a mortality.

Study II (CSPS II): a randomized controlled trial for the comparison of cilostazol and aspirin in stroke patients. *Rinsho Shinkeigaku* 2010; 50: 832–834.

7. Prat C. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol* 2001; 87: 28D–33D.

8. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523–530.

Zkušenost z praxe s biologickou léčbou „jeden a půlté“ linie u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou

Petr Pšenica

MS centrum při neurologickém oddělení Krajské Nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Změna úhradové vyhlášky přinesla možnost časně eskalace na léky takzvané jeden a půlté linie – fingolimod a dimethylfumarát u pacientů s relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy po jedné středně těžké či těžké atace. Sledujeme případ pacientky, která byla po splnění nových úhradových kritérií časně eskalována.

Klíčová slova: fingolimod, dimethylfumarát, roztroušená skleróza, eskalace léčby.

Experience from the practice with “first-and-a-half” line biological therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

A change in the reimbursement decree has enabled early escalation to the so-called first-and-a-half line drugs, i. e. fingolimod and dimethyl fumarate, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis following one moderate or severe attack. We present a case of a female patient in whom early escalation was possible after having met the new reimbursement criteria.

Key words: fingolimod, dimethyl fumarate, multiple sclerosis, treatment escalation.

Úvod

Relaps-remitentní forma roztroušené sklerózy je charakterizována atakami onemocnění, které jsou podmíněny autoimunitním zánětem CNS. V důsledku atak může v čase narůstat disabilita a docházet tak ke klinické progresi onemocnění. Biologická terapie (DMD) umožňuje snížit aktivitu onemocnění a oddálit tak jinak hrozící časnou invaliditu většinou mladých pacientů.

I. linie DMD (interferony, glatirameracetát, teriflunomid) je dle úhradových kritérií vyhrazena řádně přeléčeným prvoatakám (st. CIS) nebo pacientům s relaps-remitentní formou při 2 přeléčených atakách Methylprednisolonu intravenózně (v celkové dávce 3 až 5 gramů). Po stanovení diagnózy je vyhláškou uložena povinnost pacienty do 30 dnů začít léčit biologickou terapií. Lék v rámci dané lékové skupiny se vybírá individuálně. V jeho volbě se zohledňuje účinnostně-bezpečnostní profil, preference

pacienta, způsob podání, komorbidita, konkomitantní terapie a jiné (1). Bohužel do této chvíle není k dispozici marker, který by pomohl odhadnout, zda bude konkrétní pacient na dané léčivo odpovídat kladně. Po nasazení na prvoliniový DMD sledujeme ukazatele stability onemocnění v rámci NEDA konceptu.

NEDA4 koncept umožňuje včasné reagovat na progresi onemocnění. Je zde zahrnuto sledování klinické progresy choroby, relapsy, progresy T2 lézí MRI a atrofie CNS. Současné znění úhradové vyhlášky umožňuje eskalaci terapie pouze na základě atak onemocnění. Samotný fakt progredujícího MRI nálezu k eskalaci tedy vést nemůže. Úroveň poznání doložená důkazy však v poslední době vede k lepšímu dialogu mezi plátcí péče a odbornými společnostmi. Toho důkazem je schválení úhrady některých léčiv již po první atace na stávající prvoliniové terapii DMD. Otevřela se tak cesta subkompen-

zovaným pacientům k včasnéjší eskalační terapii. Při časně úpravě DMD terapie mají pacienti větší šanci na dosažení stabilizace onemocnění, což dokládají data viz graf.

Mezi léky této nově vzniklé tzv. jeden a půlté linie patří fingolimod a dimethylfumarát.

Fingolimod je perorální lék 2. liniové léčby DMD u relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy, který je od června 2016 v úhradě i pro pacienty léčené 1. linií DMD po 1 středně těžké či těžké atace. Studie TRANSFORMS prokázala snížení progresy disability o 30 % ve srovnání se standardní léčbou 1. linie u časně eskalovaných pacientů na fingolimod (2). Užívá se jednou denně. Fingolimod prochází přes hematoencefalickou bariéru do CNS, kde moduluje sfingosin-1-fosfátový receptor (3). Tento receptor se nachází na lymfocytech, nervových buňkách CNS, buňkách myokardu a oční sítnici. Dochází k zadržení T-lymfocytů v uzlinách, jejich funkční

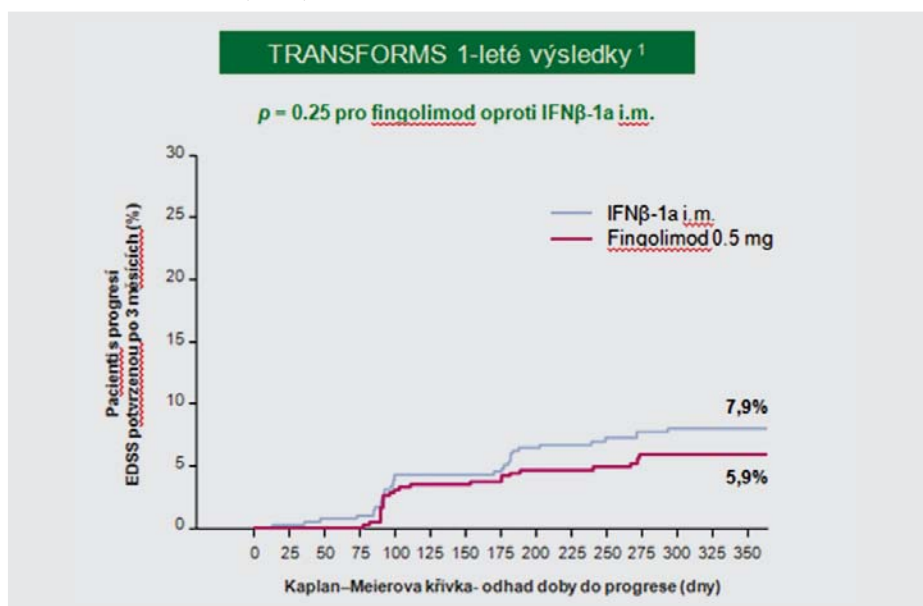
schopnosti však ovlivněny nejsou. Neprostupují tedy do CNS a snižuje se pravděpodobnost vzniku CNS zánětu. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bradykardizující efekt, lymfopenie, zvýšení hodnot jaterních transamináz, hypertenze, makulární edém, bazaliom, zvýšený počet infekčních nákaz, infekce herpes zoster.

Dimethylfumarát se rovněž využívá u terapie relaps-remitentní formy RS, schválený je od června 2016 v úhradě i pro pacienty léčené 1. linií DMD po 1 středně těžké či těžké atace. Lék se podává perorálně dvakrát denně. Aktivním metabolitem v tenkém střevě přeměněného dimethylfumarátu je monomethylfumarát. Jeho protizánětlivý účinek spočívá v ovlivnění poměru prozánětlivých lymfocytů Th1/17 k protizánětlivým (Th2) (4). Tlumí tak aktivitu zánětu CNS. Další předpokládanou rolí je ochrana proti oxidativnímu stresu cestou zvýšení transkripce Nrf-2 (Nuclear factor erythroid-2 related factor) a následně zvýšením syntézy glutathionu (zametač kyslíkových radikálů) (4). Dochází tak k podpoře neuroprotektce. Studie CONFIRM sledovala roční četnost relapsů a prokázala při léčbě dimethylfumarátem snížení relativního rizika o 44% ve srovnání s placebem (4). Nežádoucí účinky jsou zrudnutí po požití léku, gastrointestinální potíže (nauzea, bolesti břicha, průjem), lymfopenie, pruritus, proteinurie, zvýšení hladin jaterních transamináz.

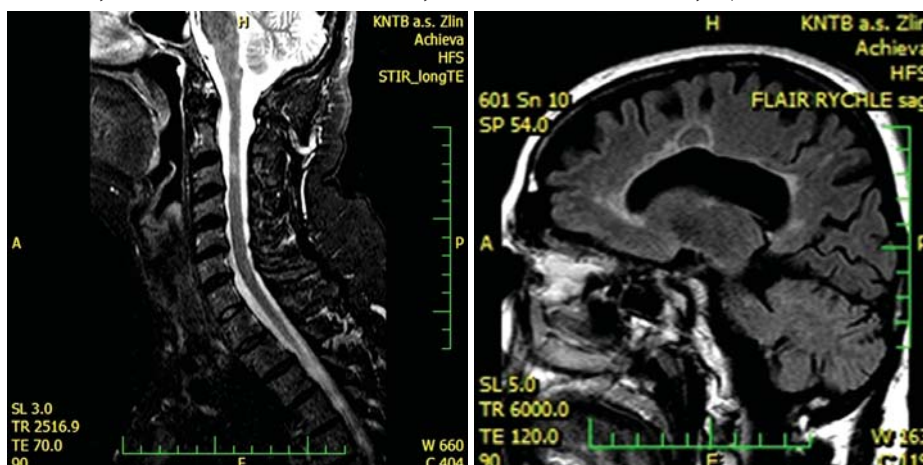
Kazuistika

Sledujeme případ 49leté pacientky s negativní osobní anamnézou. Pacientka zpozorovala první příznaky roztroušené sklerózy v březnu 2005, kdy se u ní rozvinula optická neuritida. Byla vyšetřena oftalmologem, přeléčena vitaminy skupiny B a ještě před plánovaným neurologickým vyšetřením přišla 2. ataka (červenec 2005), manifestovaná lehkou pravostrannou spastickou hemiparézou a cerebelárním syndromem. Byla hospitalizována na neurologickém oddělení. Provedla se magnetická rezonance mozku a krční míchy, kde byla shledána mnohočetná demyelinizační ložiska supra i infratentoriálně. Lumbální punkce prokázala 10 oligoklonálních pářů v moku bez sérových ekvivalentů. U pacientky byla stanovena diagnóza relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy. Po přeléčení 5 gramy Solu-Medrolu intravenózně se klinický stav zlepšil. Byla zvolena dlouhodobá udržovací imunomodulační dávka kortikoidů (Medrol 4 mg/den) v kombinaci s azathioprinem 50 mg/den.

Graf. 1. Progrese disability dle výsledků studie TRANSFORMS (Cohen J et al 2010)



Obr. 1a, b. Nález na magnetické rezonanci před zahájením léčby fingolimodem (popsáno nové ložisko krční míchy v úrovni C3, stacionární nález demyelinizačních ložisek bílé hmoty supratentoriálně)



Nastalo tříleté bezatakovité období. Pacientka byla sledována spádovým neurologem. Další ataka přišla v srpnu 2008, manifestovaná centrálním vestibulárním syndromem a hypestezií PDK. Opět byla přeléčena 5 gramy Solu-Medrolu intravenózně se zlepšením stavu. Byla objednána k prvnímu vyšetření v MS centru, kde se zahájila od ledna 2009 biologická terapie interferonem beta 1a, vstupní hodnota EDSS 2,0.

Pacientka měla dále bezatakovitý průběh. Od ledna 2015 byla pro NÚ interferonův léčba změněna v rámci léků první linie na glatirameracetát. V predilekčních místech vpichů po interferonech se tvořily povrchové recidivující flebotrombózy.

Čtvrtá ataka se manifestovala retrobulbární neuritidou vpravo v listopadu 2015. Byla přeléčena 3 gramy Solu-Medrolu intravenózně s ústupem potíží. Na kontrolní magnetické rezonanci mozku a krční míchy bylo patrné 1 nové ložisko v krční

míše. Žádná demyelinizační léze nevykázala aktivitu. Vzhledem k recentní středně těžké atace, s přihlédnutím k progresi nálezů na MRI a novému znění úhradové vyhlášky splnila pacientka kritéria k eskalaci na léky „jedenapůltě“ linie. Pro obavy pacientky z možných nežádoucích účinků dimethylfumarátu (gastrointestinální dyskomfort, epizody zčervenání) jsme zvolili terapii fingolimodem. Pacientka s navrženým postupem souhlasila. Doplněné oční a kardiologické vyšetření neshledalo kontraindikace k podání fingolimodu. Krevní testy neprokázaly ve sledovaných parametrech patologii. Pacientka je seropozitivní IgG protilátek proti VZV (*Varicella zoster virus*). Od července 2016 bylo zahájeno za 6hodinové ambulantní monitorace EKG první podání léku. Pacientka fingolimod dobře toleruje, EDSS se stabilizovalo na kontrolních návštěvách na dlouhodobé hodnotě 2,0.

Diskuze

Uvádím případ pacientky, u níž choroba propukla v době, kdy nebyla biologická terapie standardním léčebným postupem. Rovněž je třeba vyzdvihnout dlouhé bezatakovité období na interferonech beta 1a, které však bylo zatíženo terapeuticky neovlivnitelnými lokálními nežádoucími účinky, jež si vyžádaly úpravu léčby na lék s jiným mechanismem účinku. Glatiramer acetát předešel dalším tromboflebitidám, avšak za cenu destabilizace roztroušené sklerózy.

Možnost eskalace z neúčinné terapie 1. linie na léky další volby již po první středně závažné atace se zde jeví jako racionální volba. Pro pacientku představuje časná eskalace možnost oddálení rizika progresu disability.

Závěr

S ohledem na výsledky řady klinických studií je třeba opětovně zdůraznit důležitost včasného zahájení terapie RS (3). Rozšiřující se paleta DMD terapie umožňuje optimalizovat klinickou stra-

tegií (1). Časná eskalace při selhání terapie léků 1. linie může vést k oddálení vzniku disability (5). Fingolimod se svou dobrou účinností, bezpečností a dobrou tolerancí se jeví jako možnost volby u pacientů na 1. linii DMD při středně těžké či těžké atace (3).

Za zapůjčení snímků magnetické rezonance k publikaci děkuje autor prim. MUDr. Jiřímu Tesařovi, Ph.D., vedoucímu lékaři oddělení zobrazovacích metod KNTB, a. s.

LITERATURA

1. Havrdová E, Piřha J. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica 2012, dostupné z URL: http://www.imuno.neurologiefnhk.cz/doc/Dx_Tx-RSaNMO-standard.pdf.
2. Piřha J. Dlouhodobá léčba fingolimodem u roztroušené sklerózy – výsledky 4,5 leté extenze studie transforms. Farmakoterapie 2016; 12(4).
3. Taláb R, Talábová M. Fingolimod v klinické praxi – kazuistiky Neurol. Pro praxi 2014; 15(6): 333–337, Neurologie pro praxi 6/2014 reprint.
4. Meluzínová E. Dimethyl-fumarát v léčbě relabujících-remitujících formy roztroušené sklerózy, Neurologie pro praxi, 2014; 15(4): 192–196.
5. Tichá V. Fingolimod v léčbě aktivní roztroušené sklerózy – případy z praxe. Farmakoterapie reprint 2014; 10(6): 650–653.
6. Cohen JA, et al. N Engl J Med 2010; 362: 402–415.
7. Novartis: Gilenya safety update. Dostupné z URL: <http://www.novartis.com/newsroom/product-related-info-center/gilenya-safety-update.shtml>.
8. Piřha J. Eskalace léčby pacienta s familiární roztroušenou sklerózou fingolimodem. Neurologie pro praxi 2014; 15(5): 274–277.
9. SÚKL: Gilenya 0,5 mg. (online). Dostupné z URL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168462>.

